

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19131

研究課題名(和文) Notchシグナルによる小腸上皮間リンパ球の制御を介した腸管恒常性維持機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of maintenance mechanism of intestinal homeostasis through control of small intestinal epithelial lymphocytes by Notch signal

研究代表者

石舟 智恵子 (ISHIFUNE, Chieko)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・助教

研究者番号：80632645

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、小腸の腸管上皮間リンパ球(IEL)の4大亜種のひとつであるTCR $\alpha\beta$ +CD8 α + (CD8 $\alpha\beta$) IELの数と成熟をNotch1,2受容体と転写因子Rbpjを介したNotchシグナルが調節していることを見出した。この制御には、IELが上皮間に局在する時期におけるCD8 $\alpha\beta$ IELに内在性のNotchシグナルが重要であった。CD8 $\alpha\beta$ IELの数の調節において、Notchシグナルの標的遺伝子はフリッパーゼをコードするAtp8a2であり、NotchシグナルはAtp8a2の発現調節によるリン脂質の恒常性維持とマクロファージによる貪食を介して、CD8 $\alpha\beta$ IELの数の調節を担っていると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated in this study that Notch1, 2 and Rbpj-mediated Notch signal controls the number and maturation of TCR $\alpha\beta$ +CD8 α + (CD8 $\alpha\beta$) intraepithelial lymphocyte (IEL), one of four major IEL subsets, in the small intestine. The analysis using bone marrow chimeric mice revealed that intrinsic Notch signal in CD8 $\alpha\beta$ IEL at intraepithelial stage is required for maintaining the number of CD8 $\alpha\beta$ IEL. By DNA microarray analysis, we identified Atp8a2 as one of Notch target genes in CD8 $\alpha\beta$ IEL. As Atp8a2 has flippase activity, Rbpj deficient CD8 $\alpha\beta$ IEL exhibited lower flippase activity than control cells. The depletion of intestinal macrophages by administrating anti-CSF1 receptor antibody in T cell specific Rbpj deficient mice increased the number of CD8 $\alpha\beta$ IEL in the small intestine. Our data suggest that Notch-mediated Atp8a2 expression modulates the number of CD8 $\alpha\beta$ IEL through control of phospholipid asymmetry and engulfment of macrophages.

研究分野：免疫学

キーワード：Notchシグナル 上皮間リンパ球 フリッパーゼ マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

腸管は、一層の上皮細胞層を介して抗原と接し、食物・常在微生物とは共生関係や寛容が成立する一方で、侵襲性微生物には積極的な免疫応答を発動し、組織の恒常性を維持している。マウス小腸の上皮間リンパ球 (IEL) は数個の上皮細胞に1個の割合で分布し、粘膜面の最前線において宿主防御や腸管組織恒常性に重要な働きを担うと考えられている。小腸 IEL は、主に TCRαβ⁺CD4⁺ IEL (10%)、TCRαβ⁺CD8αβ⁺ IEL (30%)、TCRαβ⁺CD8αα⁺ IEL (以下 CD8αα IEL, 10%)、TCRγδ⁺CD8αα⁺ IEL (50%)に分類できる。このうち、TCRαβ⁺で CD4⁺、CD8αβ⁺ IEL の機能と分化様式・機能は、概ね通常の CD4⁺ヘルパー型、CD8⁺細胞傷害性 T リンパ球と類似している (図 1)。

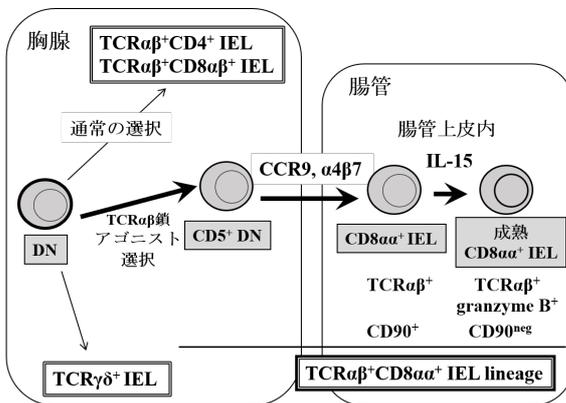


図1, 各小腸 IEL サブセットの分化経路図

CD8αα IEL の分化様式としては、αβTCR を介したアゴニスト選択を受けた胸腺の CD4^{neg}CD8^{neg} (DN)細胞が CD5⁺DN 細胞に分化し、CCR9 等の発現による腸管指向性を獲得後、腸管に移行すると考えられている。腸管内での CD8αα 分子の発現獲得には、少なくとも上皮細胞由来の IL-15 が関与し、その後上皮内で成熟する (図 1)。CD8αα IEL は、非刺激下で granzyme B を発現する能力や、腸炎の抑制機能は TCRγδ⁺ IEL と類似しているが、CD8αα IEL が β2m 依存的な非古典的 MHC 拘束性と多様な TCR を有するという点で TCRγδ⁺ や TCRαβ⁺CD8αβ⁺ IEL とは異なる。しかしながら、これらの特徴がどのような特異的機能と結びつくかは十分明らかではない。過去の報告から CD8αα IEL の分化には IL-15、AhR シグナル、転写因子 T-bet が重要であることは示唆されているが、詳細な分子機構や、成熟化に必要な分子機構はほとんど証明されていない。

我々は、公共データベースを用いて小腸 IEL の遺伝子発現パターンを検討し、これまでの末梢 T リンパ球におけるマイクロアレイ解析において Notch の標的遺伝子であった遺伝子の発現が小腸 IEL で高いことを確認した。このデータを基に、予備的に Notch シグナル

伝達に必要な転写因子 *Rbpj* を CD4-Cre 依存的に欠損するマウス (CD4-Cre *Rbpj*^{fl/fl} マウス、以下 *Rbpj*-4KO)の小腸 IEL を解析した。その結果、*Rbpj*-4KO では、小腸 CD8αα IEL の数が減少し (図 2,) CD90^{neg}granzyme B⁺の成熟 IEL が減少すること (図 2,)を見出した。これらの変化のうち、CD8αα IEL の数の減少はリンパ球の生存・分化に重要な IL-2, 7, 15 のレセプターの下流で機能する STAT5b の恒常活性型遺伝子 (STAT5b-CA Tg) を発現する *Rbpj*-4KO では回復したが、成熟の障害は回復しなかった (図 2,) 以上から、Notch シグナルが、CD8αα IEL の分化・生存と成熟の 2 段階で関与し、前者は STAT5b を介していると推測できる。

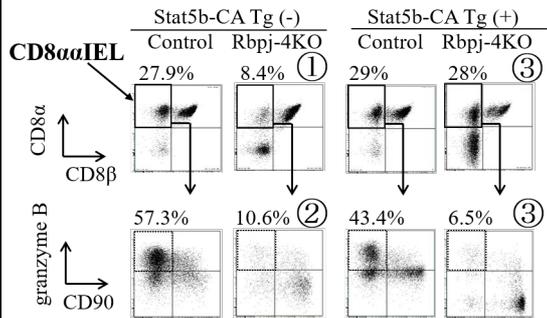


図2, 小腸 TCRβ⁺TCRγδ^{neg}CD4^{neg} IEL の解析; CD4-Cre 特異的な *Rbpj* の欠損で CD8αα IEL とそのうちの CD90^{neg}granzyme B⁺ 成熟 IEL の減少が認められた (1, 2). 前者は恒常活性型 STAT5b のトランスジーン (STAT5b-CA Tg) で回復する (3).

2. 研究の目的

本研究では Notch シグナルによる CD8αα IEL の制御機序を明らかにすること、さらに CD8αα IEL の機能を解明することを目的とする。

- (1) Notch シグナルが CD8αα IEL のどのような免疫応答や分化をどの時期に制御するか明らかにする。
- (2) CD8αα IEL の制御に必要な Notch シグナルの責任レセプター・リガンドを解明する。
- (3) CD8αα IEL を制御する Notch の標的遺伝子を STAT5b 依存的な分子機構を手がかりに明らかにする。
- (4) CD8αα IEL が担う生理的な機能について明らかにする。

3. 研究の方法

目的(1)について:
IEL は胸腺の前駆細胞を起源とし、CCR9 等のケモカインレセプターの発現により粘膜固有層を経て上皮間へ移行する。*Rbpj*-4KO では CD8αα IEL の各分化ステージのどこで障害があるかどうかを検討するため、CD8αα IEL の胸腺前駆細胞や、粘膜固有層の

CD8 α IEL 様細胞をフローサイトメーターで検出し、数を比較する。胸腺からの移動に必要なケモカイン受容体、インテグリンや、CD8 α IEL の細胞増殖、細胞死の変化についてフローサイトメーターで検討する。CD8 α IEL の数と成熟の減少が IEL の内在性 Notch シグナルの影響であるかどうかを調べるために、骨髄キメラマウスを作製する。方法は、コントロールマウス(CD45.1⁺)と Rbpj-4KO マウス(CD45.2⁺)由来の骨髄細胞を X 線照射 (9 Gy)した CD45.1⁺CD45.2⁺マウスに移入し、6 週間後に CD8 α IEL をフローサイトメーターで解析する。

目的(2)について：

Notch 受容体やリガンドの発現をフローサイトメーターや免疫染色で検討し、CD8 α IEL の調節に必要な Notch シグナルの構成因子を同定する。CD8 α IEL の調節における各 Notch 受容体の重要性を調べるために、Notch 受容体遺伝子の flox マウスと、CD4-Cre マウスとを交配し、フローサイトメーターで CD8 α IEL の数・成熟を検討する。CD4-Cre は CD8 α IEL の胸腺分化段階から発現する。リガンドに関しては、Notch シグナルの 5 つのリガンドのうち Dll1 と Dll4 の小腸での発現を免疫染色で検討する。また、それぞれ上皮細胞・樹状細胞やマクロファージ特異的に遺伝子を欠損させることができる Villin1-Cre, CD11c-Cre マウスと、Dll1^{fl/fl}, Jag1^{fl/fl} マウスをそれぞれ交配し、CD8 α IEL の数・成熟を検討する。

目的(3)について：

Notch と STAT5 との関連性を調べるために、STAT5 を介するサイトカインレセプターの発現や、STAT5 の発現・リン酸化をフローサイトメーターで調べる。Notch シグナルが STAT5 を直接制御しているかについては、DO11.10 T 細胞ハイブリドーマに Notch1 受容体の細胞内領域(NIC)をウイルス感染で過剰発現させ、STAT5 の発現上昇や、シクロヘキサミドの処理後のタンパク安定性についてリアルタイム PCR、ウェスタンブロットでそれぞれ検討する。さらに、STAT5 以外の Notch シグナルの標的遺伝子を検索するために Rbpj-4KO マウスとコントロールマウス由来の CD8 α IEL を DNA マイクロアレイ解析にかける。標的遺伝子の候補は、データベース上にて IEL での特異的な発現が見られること、リアルタイム PCR を用い、Rbpj-4KO マウス由来の CD8 α IEL ではコントロールと比較して発現が低下していること、T リンパ球セルラインに Notch シグナルを過剰誘導すると、発現が上昇すること、遺伝子配列に Rbpj 結合サイトがあること、Gene オン

トロジー解析で機能が類似した遺伝子群が低下しているといった条件から抽出する。

- の条件を満たした候補遺伝子である Atp8a2 の発現はリアルタイム PCR で確認し、フリッパーゼ活性はフォスファチジルセリン(PS)の蛍光アナログ(NBD-PS)の CD8 α IEL への取り込みをフローサイトメーターで検出し、評価する。マクロファージの生体内からの除去は、抗 CSF1R 抗体の腹腔内投与(隔日、計 6 回)によって行い、処理の影響を最終投与の翌日に小腸 IEL を単離し、フローサイトメーターで解析する。

目的(4)について：

DSS 誘導性大腸炎モデル{マウスの飲料水を 5 日間 2%デキストラン硫酸 (DSS)に変更する}や、TNBS 誘導性大腸炎モデル{5% 2,4,6-Trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS)を直腸に投与する}を Rbpj-4KO マウスとコントロールマウスに誘導し、体重減少の観察と、腸組織の HE 染色を行い、変化を検討する。

4. 研究成果

(1) CD8 α IEL の内在性 Notch シグナルが上皮細胞間に局在する際に重要である; Rbpj-4KO において、CD8 α IEL の胸腺前駆細胞である CD4^{neg} CD8 α ^{neg} CD1d-tetramer^{neg} CD25^{neg} CD5⁺ TCR β ⁺ の数は、コントロールマウスと変わらなかった。また、腸管の粘膜固有層には CD8 α IEL 様細胞は、ほとんど存在しないうえ、Rbpj-4KO ではその数が減少しなかった。さらに、CD8 α IEL のケモカインレセプターやインテグリンの発現もコントロールマウスと比較して Rbpj-4KO で低下せず、Rbpj-4KO の CD8 α IEL は Ki-67 の評価による細胞分裂は正常で、active caspase3/7 の評価によるアポトーシスの亢進は認められなかった。これらの結果から、CD8 α IEL は粘膜固有層から上皮細胞間へ局在が変化する際に、Notch シグナルの刺激を受けると考えられた。細胞数の減少に関しては、細胞増殖や細胞死の亢進によるものではなかった。また、骨髄キメラマウスから、Rbpj-4KO 由来の骨髄細胞から分化した CD8 α IEL では数の減少と成熟の障害が認められたが、コントロールマウス由来の細胞から分化した CD8 α IEL は正常であったことから、CD8 α IEL の内在性の Notch シグナルが関与していると考えられた。

(2) Notch シグナルの責任構成因子の検討;

レセプターについて: CD8 α IEL は Notch1 と Notch2 を発現し、Notch3, 4 はほとんど発現しなかったため、CD4-Cre Notch1^{fl/fl} Notch2^{fl/fl}, CD4-Cre Notch1^{fl/fl}, CD4-Cre Notch2^{fl/fl} の欠損マウスを用いて解析を行った。CD8 α IEL の数と成熟は Notch1 と Notch2 の単独および両方

の欠損で減少・障害されたため、CD8 α IELの数と成熟の調節には Notch1 と Notch2 が重要であると考えられた(図3)。

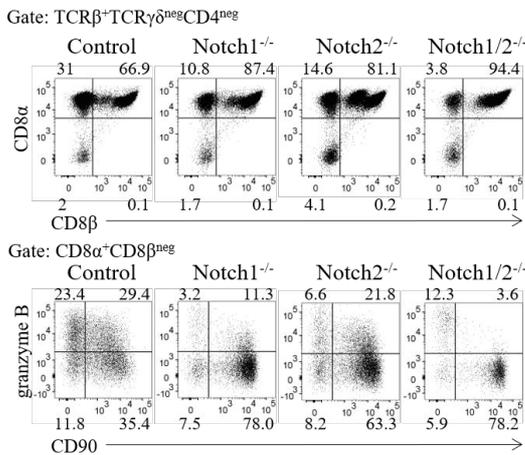


図3, CD4-Cre依存的 Notch1, 2欠損マウスの解析

Notch リガンドについて: 小腸の免疫染色により、Dll1 は上皮細胞の陰窩に、Dll4 は基底膜側の上皮細胞に強い発現が認められた。既報によると Jag1, 2 も上皮細胞に発現しているため、上皮細胞由来のこれらリガンドの関与が推測できる。しかしながら、これらのリガンドのうち Dll1 と Jag1 の関連性を Villin1-Cre Dll1 $^{\text{fl/fl}}$, Villin1-Cre Jag1 $^{\text{fl/fl}}$ で調べたが、CD8 α IEL はコントロールマウスと差がなかった。また、樹状細胞やマクロファージにも Notch シグナルのリガンドの発現が報告されているため、CD11c-Cre Dll1 $^{\text{fl/fl}}$, CD11c-Cre Jag1 $^{\text{fl/fl}}$ マウスにおいて CD8 α IEL の表現型を検討したが、コントロールマウスと差がなかった。すべての組み合わせの交配が終了できなかったため、リガンドの供給源や責任リガンドの同定はできなかったが、少なくとも、上皮細胞・樹状細胞・マクロファージ由来の Dll1, Jag1 に関しては CD8 α IEL の制御に関連しないと考えられる。

(3) CD8 α IEL の制御における Notch シグナルの標的遺伝子について;

STAT5 と Notch シグナルの関連性について: Rbpj-4KO マウスの CD8 α IEL では STAT5 を介するサイトカインレセプターや STAT5a の発現には影響はないものの、STAT5b の発現や IL-15 刺激による STAT5 のリン酸化が低下していた。しかしながら、DO11.10 細胞に NiIC を過剰発現させても、STAT5b mRNA の発現レベルや、タンパクの安定性は変化しなかった。予備データより、恒常活性型 STAT5b を過剰発現したトランスジェニックマウスでは、Rbpj-4KO における CD8 α IEL の数が回復したが、これらの結果から、STAT5 は Notch の標的遺伝子ではないと考えられた。現在のところ、STAT5 は Notch シグナルの感

受性を決定する因子ではないかと推測できる。つまり、CD8 α IEL には STAT5b の発現が高い細胞と、低い細胞があり、前者は Notch シグナルの感受性が高く、後者は低いとすると、Notch シグナルの欠損により、STAT5b の発現が高い細胞が Notch の影響を受け数が減少し、感受性の低い細胞のみが残るため、STAT5b の発現が低下するといった現象が認められたのではないかと推測できる。

Notch シグナルの標的遺伝子の解明: マイクロアレイ解析の結果、Rbpj-4KO マウスの CD8 α IEL ではコントロールマウス由来の CD8 α IEL と比較して、既知の Notch の標的遺伝子である *Dtx1*, *Heyl* の発現低下のほか、フリッパーゼをコードする *Atp8a2* の発現低下が認められた(図4)。フリッパーゼは細胞膜

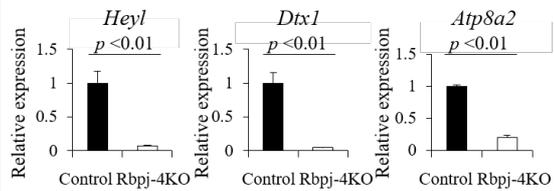


図4, 小腸CD8 α IELにおける *Heyl*, *Dtx1*, *Atp8a2* の発現解析

リン脂質の恒常性を維持する機能があり、ATP 依存的に基質のホスファチジルセリン (PS) を細胞膜内側に偏向させる機能がある。フリッパーゼの働きによって、正常な細胞の脂質二十膜では、PS は細胞膜内側に留まる。フリッパーゼは、*Atp8a2* のほか *Atp11a* と *Atp11c* が報告されている。*Atp11a* と *Atp11c* は種々の細胞に広く発現しており、カスパーゼによって不活性化されるため、アポトーシスの際に PS を細胞膜外側に偏向する現象に寄与している。一方で、*Atp8a2* は特定の臓器 (精巣、脳) や特定の免疫細胞 (IEL, NK 細胞等) に発現が限定されるほか、カスパーゼの影響も受けない特徴的な分子である。Rbpj-4KO の CD8 α IEL では、*Atp11a* と *Atp11c* の発現には変化がなかったが、ホスファチジルセリンの取り込みが低下していた(図5)。このことから、*Atp8a2* の発現低下により、フリッパーゼ活性が低下していると考えられる。これまでの研究から、細胞膜外膜への PS の偏向は貪食細胞への "eat me" シグナルとなり、細胞膜外膜に PS を有した細胞は、貪食細胞によって貪食されることが知られている。貪食細胞であるマクロファージを抗 CSF1R 抗体により除いたところ、Rbpj-4KO における CD8 α IEL の数がコントロールマウスと同程度にまで回復した(図6)。このことから、Rbpj-4KO における CD8 α IEL の減少にはマクロファージが関与していることが考えられる。

(4) CD8 α IEL の数の減少と、成熟の障害による機能的な影響について; DSS および、TNBS 大腸炎をそれぞれ Rbpj-4KO に適応したが、体重減少や組織の炎症に変化は認められず、CD8 α IEL の減少がもたらす生理的な変化は観察できなかった。

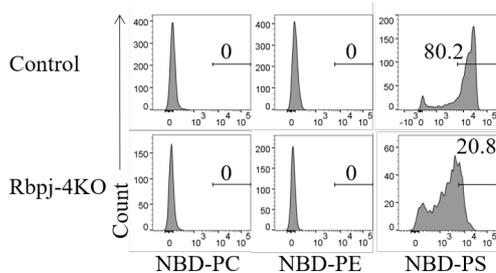


図5, 小腸CD8 α IELにおけるリン脂質の取り込み; NBD-PCとNBD-PEは、それぞれフォスファチジルコリンとフォスファチジルエタノールアミンの蛍光アナログであり、ネガティブコントロールとして使用している。

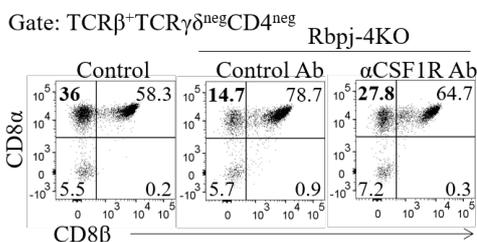


図6, 小腸CD8 α IELの減少にマクロファージが関与している

以上のことから、受容体 Notch1 と Notch2 と転写因子 Rbpj を介した Notch シグナルは、小腸 CD8 α IEL の数と成熟の調節に寄与していることが明らかになった。このうち、数の制御に関しては、Notch シグナルがフリップパーゼである Atp8a2 の発現調節を行い、細胞膜リン脂質のバランスを制御することで CD8 α IEL の数を維持していると考えられる。このシステムの意義については、Notch シグナルは種々の細胞分化を制御するため、CD8 α IEL の分化にも関与していると考えられるが、Notch シグナルが正常に働かない場合に生じる、不完全な CD8 α IEL を除くために備わったシステムではないかと考える。つまり、何らかの Notch の機能不全により生じた不完全な CD8 α IEL では、Atp8a2 の発現低下に伴う PS の細胞膜外膜への偏向と、マクロファージによる貪食が起こり、生体内から取り除かれているという可能性が示唆された。よって、Notch シグナルは CD8 α IEL の数の制御に関して、生体の恒常性を維持するための制御機構としての働きを担っているのではないかと考える。

現在ところ、Notch シグナルが制御する成熟に関しては、どのような因子を介して調節が行われているのかという点と、数と成熟の両

方の制御に必要な Notch リガンドについては明確ではない。また、Rbpj-4KO マウスで CD8 α IEL が減少することによってどのように腸管免疫が変調するかについて明らかにできなかった。今後はこれらの点に関して新たな知見を得るため、研究を継続したいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

以下すべて査読有

Masanori Niki, Kohei Nakajima, Daichi Ishikawa, Jun Nishida, Chieko Ishifune, Shin-ichi Tsukumo, Mitsuo Shimada, Shinji Nagahiro, Yoshinori Mitamura and Koji Yasutomo: MicroRNA-449a deficiency promotes colon carcinogenesis., Scientific Reports, Vol.7, No.1, 2017.

Sultana Taskia Zaman, Hideki Arimochi, Satoshi Maruyama, Chieko Ishifune, Shin-ichi Tsukumo, Akiko Kitamura and Koji Yasutomo: Notch Balances Th17 and Induced Regulatory T cell Functions in Dendritic Cells by Regulating Aldh1a2 Expression., The Journal of Immunology, Vol.199, No.6, 1989-1997, 2017.

Takahiro Furukawa, Chieko Ishifune, Shin-ichi Tsukumo, Katsuto Hozumi, Yoichi Maekawa, Naoko Matsui, Ryuji Kaji and Koji Yasutomo: Transmission of survival signals through Delta-like 1 on activated CD4(+) T cells., Scientific Reports, Vol.6, 33692, 2016.

Jaba Gamrekelashvili, Roberto Giagnorio, Jasmin Jussofie, Oliver Soehnlein, Johan Duchene, G Carlos Briseño, K Saravana Ramasamy, Kashyap Krishnasamy, Anne Limbourg, Tamar Kapanadze, Chieko Ishifune, Rabea Hinkel, Freddy Radtke, J Lothar Strobl, Ursula Zimmer-Strobl, Christian L Napp, Johann Bauersachs, Hermann Haller, Koji Yasutomo, Christian Kupatt, M Kenneth Murphy, H Ralf Adams, Christian Weber and P Florian Limbourg : Regulation of monocyte cell fate by blood vessels mediated by Notch signalling., Nature Communications, Vol.7, 12597, 2016.

SJ Oh, S Ahn, YH Jin, Chieko Ishifune, JH Kim, Koji Yasutomo and DH Chung : Notch 1 and Notch 2 synergistically regulate the differentiation and function of invariant NKT cells., Journal of Leukocyte Biology,

Vol.98, No.5, 781-789, 2015.
Kurihara Takeshi, Hideki Arimochi, Bhuyan Ahmed Zaied, Chieko Ishifune, Tsumura Hideki, Ito Morihito, Ito Yasuhiko, Akiko Kitamura, Yoichi Maekawa and Koji Yasutomo : CD98 Heavy Chain Is a Potent Positive Regulator of CD4⁺ T Cell Proliferation and Interferon- Production In Vivo, *PLoS ONE*, Vol.10, No.10, e0139692, 2015.

Yoichi Maekawa, Chieko Ishifune, Shin-ichi Tsukumo, Katsuto Hozumi, Hideo Yagita and Koji Yasutomo : Notch controls the survival of memory CD4⁺ T cells by regulating glucose uptake., *Nature Medicine*, Vol.21, No.1, 55-61, 2015.

〔学会発表〕(計 8 件)

Chieko Ishifune, Yoichi Maekawa, Shin-ichi Tsukumo and Koji Yasutomo : Notch signal controls the number of TCR $\alpha\beta^+$ CD8 $\alpha\alpha^+$ intraepithelial lymphocytes via phospholipid asymmetry by maintaining flippase ATP8a2, 第 46 回日本免疫学会学術集会, Dec. 2017.

石舟 智恵子, 安友 康二 : Notch シグナルによる細胞膜リン脂質の極性制御を介した腸管上皮間リンパ球の制御, 第 32 回自己免疫研究会, 2017 年 7 月.

Chieko Ishifune, Yoichi Maekawa and Koji Yasutomo : Notch-Rbpj regulates Eat-Me signal of TCR $\alpha\beta^+$ CD8 $\alpha\alpha^+$ intraepithelial lymphocytes by controlling flippase ATP8a2, 第 45 回日本免疫学会学術集会, Dec. 2016.

N Doi, Chieko Ishifune, Koji Yasutomo, T Miura, Y Sakai, K Fujimoto, S Harada, K Yoshimura, 野間口 雅子, 足立 昭夫 : アカゲザル病原性 HIV-1 の個体内複製と病原性:腸管由来細胞での感染評価技術の確立に向けて, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016 年 10 月.

Chieko Ishifune, Yoichi Maekawa, Katsuto Hozumi and Koji Yasutomo: Notch-STAT5b is central for the development of TCR alpha beta⁺ CD8 alpha alpha⁺ small intestinal intraepithelial lymphocytes, 16th International Congress of Immunology (ICI), Melbourne, Australia, Aug. 2016.

Chieko Ishifune, Yoichi Maekawa, Katsuto Hozumi and Koji Yasutomo: Notch-STAT 5b is central for the differentiation of TCR alpha beta⁺ CD8 alpha alpha⁺ intraepith-

elial lymphocytes, 第 44 回日本免疫学会学術集会, Nov. 2015.

石舟 智恵子, 安友 康二 : 難治性腸炎の発症に関わる腸管上皮細胞間リンパ球の分化制御, 第一回病因研究会別府シンポジウム, 2015 年 1 月.

Chieko Ishifune and Koji Yasutomo: Notch-STAT5b signaling regulates the TCR alpha beta⁺ CD8alpha alpha⁺ intraepithelial lymphocytes in the small intestine, 17th International Congress of Mucosal Immunology, Berlin, Jul. 2015.

〔図書〕(計 2 件)

Chieko Ishifune and Koji Yasutomo: Notch and Myeloid Cells, Springer, 35-55, 2017.

石舟 智恵子, 安友 康二 : Ahr による腸管の恒常性制御 (レドックス UPDATE ストレス制御の臨床医学・健康科学に関する別冊号), 医学のあゆみ, 90-95, 2015 年 7 月.

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

石舟 智恵子 (ISHIFUNE, Chieko)
徳島大学大学院医歯薬学研究部・助教
研究者番号 : 80632645

(2) 連携研究者

安友 康二 (YASUTOMO, Koji)
徳島大学大学院医歯薬学研究部・教授
研究者番号 : 30333511