

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04218

研究課題名(和文) 腸管免疫による自己免疫制御の研究

研究課題名(英文) Regulation of autoimmunity by the modulation of gut immunity.

研究代表者

三宅 幸子 (Miyake, Sachiko)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：50266045

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)：自己免疫疾患の病態に重要な環境要因として腸内環境に注目した。まず多発性硬化症では健常人と比較して短鎖脂肪酸産生菌が優位に低下し、糞便中の短鎖脂肪酸も減少していることを見出した。低下菌の中で *Eubacterium rectale*, *Megamonas funiformis* は脳炎モデルを抑制し、後者はクプリゾン脱髄モデルも抑制した。また腸管に豊富に存在する MAIT 細胞が、全身性エリテマトーデスならびに炎症性腸炎モデルの病態の増悪に関与し、MAIT 細胞を特異的に抑制するリガンドの投与により、これらの動物モデルの病態を抑制することを見出し、自己免疫制御に置ける腸内環境の重要性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自己免疫性疾患の発症や増悪に腸内環境の重要性が明らかになり、関与する腸内細菌や免疫細胞が同定されたことは意義深い。これらの研究を進展させ、同定された腸内細菌や免疫細胞がどのように病態形成に関わるかを分子レベルで明らかにし、その制御法を開発することにより、自己免疫疾患の病態改善につながるばかりでなく、発症予防に応用できる可能性があり社会的意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：Accumulating evidence has indicated that gut environment is important for the development of autoimmune diseases (ADs). We found that the existence of dysbiosis in patients with multiple sclerosis characterized with the decrease of short-chain fatty acids and their producing bacteria. Among them, administration of *Eubacterium rectale* and *Megamonas funiformis* ameliorated experimental autoimmune encephalomyelitis. *M. funiformis* also reduced the demyelination in cuprizone-induced demyelination model. We revealed that mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, mainly located in intestine, are involved in the exacerbation of disease of lupus model and colitis model using MR1 deficient mice. Moreover, we synthesized the inhibitory ligand for MAIT cells and its administration ameliorated the disease severity of these models. Further studies to reveal the mechanisms how MAIT cells aggravate these diseases will provide new therapeutic targets for the treatment and prevent of ADs.

研究分野：免疫学

キーワード：腸管免疫 腸内細菌 自己免疫 自然T細胞

1. 研究開始当初の背景

自己免疫疾患の発症と進展には、遺伝的要因に加えて環境因子による影響が大きい。環境要因として近年腸管における免疫調節が注目されている。腸管の表面積はテニスコートの約 1.5 倍にもものぼり、そこに存在するリンパ球は 10^{11} 個におよぶ最大の免疫組織でもある。また、腸管は常に食物の摂取などを通して外来抗原に接し、500 種以上の 100 兆個にも達する腸内細菌叢と共存する独特な環境にある。腸管における免疫調節は、免疫組織の発達はもとより、Th17 細胞や制御性 T 細胞の増殖や機能調節にも関与することが報告されている。また、腸管での免疫調節には、腸管粘膜に豊富に存在する iNKT 細胞、Mucosal Associated Invariant T (MAIT) 細胞、NK 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞や、Innate lymphoid 細胞などの自然リンパ球が重要な役割を担う。これまで我々は、自然リンパ球による自己免疫制御に関する研究を行い、MAIT 細胞については動物モデルでは実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) では病態抑制細胞として機能するが (Nat Immunol.2006)、関節炎モデルでは iNKT 細胞、MAIT 細胞はともにエフェクターとして機能することを明らかにした (Arthritis Rheum.2005,2012)。同時に臨床検体を用いた解析を行い、MS や関節リウマチ (RA)、強直性脊椎炎 (AS)、潰瘍性大腸炎 (UC) では末梢血の MAIT 細胞が減少し、AS や UC では MAIT 細胞の活性化が疾患活動性と相関すること、(I Immunol.2011, J Rheumatol.2016, J Gastroenterol Hepatol.2016)、特に UC では疾患活動性が高い局所粘膜では MAIT 細胞の頻度が上昇し、T 細胞の 20% を超えることを見出し、炎症病態に関与していることを示した。これまで我々は iNKT 細胞の機能を調整し EAE、関節炎をとともに抑制する合成リガンドの作製に成功している (Nature 2001)。MAIT 細胞についても、それぞれ 1 種類の活性化リガンドと抑制性リガンドの合成に成功し、自己免疫疾患の抑制が可能かどうか研究を進めると同時に、MAIT 細胞の機能を調節するような腸内細菌由来の抗原リガンドの探索に取り組んでいる。また我々は、自然リンパ球のみならず、腸管では自己反応性 T 細胞が機能調節をうけることを見出した。Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) 反応性の脳炎惹起性 T 細胞 (2D2-T 細胞) の T 細胞受容体トランスジェニックマウスは脳炎を自然発症する。我々は、腸管に在住する 2D2-T 細胞 (2D2-IEL) が能動的に誘導した EAE を Lag3 依存性に抑制したことから、自己応答性 T 細胞が腸管で制御性の性質を獲得する可能性を示した (Nat Commun 2016)。2D2-IEL は、AhR 受容体リガンドや抗生剤によってその数が変動することから、腸内環境がその機能調節に関与すると考えられた。同時に我々は、MS における腸内細菌叢解析の研究に先鞭をつけ、MS 患者の腸内細菌叢は健常人と比較して有意な差があることを見出した (PLoS One 2015)。これらの菌の中で、*Clostridia* を含む *Firmicutes* 門に属する菌、*Bacteroidetes* 門に属する菌を混合して投与すると、EAE が抑制された。また *Firmicutes* に属する菌の代謝産物の一つである短鎖脂肪酸や、これらの菌の一部を増加させることが知られている高繊維食を与えると、EAE の病態が軽減した。さらに、腸管で様々な免疫細胞に影響することも見出した。本研究では腸内細菌やその代謝産物に注目し、腸管在住の自己反応性 T 細胞・制御性 T 細胞・自然リンパ球の数が機能を制御し、自己免疫動物モデルを抑制する因子を同定することによって、自己免疫病態の制御・予防につながる研究を目指した。

2. 研究の目的

自己免疫疾患の発症と進展には遺伝的要因に加え環境要因が重要である。近年、環境要因の一つとして、腸内環境が注目されている。我々は、腸管に存在する自己反応性 T 細胞は病態制御性の性質を持つことを見出した (Nat Commun 2016)。また、多発性硬化症 (MS) の患者の腸内細菌解析を行い健常人とは有意に頻度の差がある菌を同定した (PLoS One 2015)。本研究では、これらの菌を含めどのような腸内環境因子が自己反応性 T 細胞や自然リンパ球を調節し、自己免疫病態を抑制するかを解明し、疾患の制御・予防を目指す。

3. 研究の方法

腸管において自己免疫病態の制御・予防につながる因子を明らかにする。先行研究で見出した MS で健常人と比較して有意に変化する菌が免疫応答に与える影響を明らかにする。免疫応答に影響を与えることが明らかになった菌について自己免疫動物モデルに与える影響を明らかにする。自己免疫モデルの病態を抑制する菌については、投与により腸内容物で変化のある代

謝産物をメタボローム解析により同定し、自己免疫モデルを抑制する代謝産物を探索する。自己免疫動物モデルを抑制する MAIT 細胞のリガンドを合成リガンドと腸内細菌由来の天然リガンドの両面から探索し、自己免疫モデルを抑制するリガンドを同定する。

- 1) 先行研究で見出した MS で有意に変化する菌が免疫応答に与える影響を明らかにする。候補となる菌を単独、もしくは混合でマウスに経口投与を行い、腸管、脾臓、リンパ節における細胞を解析し、自己反応性 T 細胞、制御性 T 細胞・自然リンパ球の数や機能に与える影響を明らかにする。
- 2) 1) において免疫応答に影響を与えることが明らかになった菌について、自己免疫動物モデルに与える影響を明らかにする。菌を単独もしくは混合マウスに経口投与を行い、EAE と関節炎モデルの病態への影響を検討する。
- 3) 2) にて自己免疫モデルの病態を抑制する菌については、投与により腸内容物で変化のある代謝産物をメタボローム解析により同定し、自己免疫モデルへの影響を検証する。
- 4) 自己免疫動物モデルを抑制する MAIT 細胞のリガンド探索と自己免疫モデルの病態への影響を検討する。MAIT 細胞を特異的に活性化ないしは抑制する抗原リガンドについては既に 1 種類ずつの合成に成功している。それらを基盤にし、様々なリガンドの合成に取り組み、自己免疫モデルの病態を抑制するリガンドを探索し、その作用機序を明らかにする。

4. 研究成果

(計画 1) 先行研究で見出した MS で健常人と比較して有意に変化する菌による免疫応答調節: 先行研究で見出した健常人と比較して MS で有意に変化する菌について、これまでの分離菌と 100% 遺伝子配列が同一、かつ入手可能な菌株を入手し培養を行った。一方、MS の症例数を増加させた検討で、*Eubacterium rec tale*, *Megamonas funiformis* は有意差を確認されたため、この 2 種の菌について腸管ならびに脾臓、リンパ節において制御性 T 細胞が増加することを見出した。

(計画 2) 計画 1 で作用の確認された菌種の動物モデルにおける検討: 研究 1 にて免疫応答に影響を与える菌についての自己免疫病態への影響の検討については、*Eubacterium rectale*, *Megamonas funi formis* の 2 種の菌について、B6 マウスに MOG35-55 をアジュバントともに免疫し、同時に百日咳毒を腹腔内投与することによって誘導する EAE を抑制することを見出した。上記 2 種の菌について、MS の動物モデルである EAE を抑制することを見出した。マウスに繊維豊富な食事を与えることによってさらに抑制効果が高まるか検討したが、抑制増強効果はみられなかった。一方、クプリゾン脱髄モデルを用いて脱髄に与える影響を検討した結果、*M. funiformis* は脱髄を抑制することを見出した。

(計画 3) MS 糞便の検討: MS の糞便検体の短鎖脂肪酸を測定したところ、acetate, propionate, butyrate のいずれもが、再発寛解型 MS 患者では健常者よりも減少していることが明らかとなった。

(計画 4) 自己免疫動物モデルを抑制する MAIT 細胞の抗原リガンドの探索: MAIT 細胞の存在しない MR1 欠損マウスでは、全身性エリテマトーデス (SLE) ・炎症性腸炎モデルの病態が軽症化したことから、これらの病態では、MAIT 細胞が病態増悪に関与することが明らかとなった。次に、MAIT 細胞を特異的に活性化ないしは抑制するリガンド (抗原) を合成することに成功した。SLE ・炎症性腸炎モデルに *in vivo* 投与を行い、病態を抑制することを見出した。SLE については、MAIT 細胞が B 細胞に直接作用することにより、自己抗体産生を増強させることを見出した。また、炎症性腸炎モデルにおいては、MAIT 細胞の存在しない場合より、リガンド投与の方が病態抑制効果が強かった。その機序として、リガンドは MAIT 細胞による腸管バリアの維持には影響を与えず炎症のみを抑制する効果があることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Makiyama Ayako, Chiba Asako, Noto Daisuke, Murayama Goh, Yamaji Ken, Tamura Naoto, Miyake Sachiko	4. 巻 58
2. 論文標題 Expanded circulating peripheral helper T cells in systemic lupus erythematosus: association with disease activity and B cell differentiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1861-1869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/kez077	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 Chen Tong, Noto Daisuke, Hoshino Yasunobu, Mizuno Miho, Miyake Sachiko	4. 巻 16
2. 論文標題 Butyrate suppresses demyelination and enhances remyelination	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-019-1552-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 Matsuyama Hisayo, Isshiki Takuma, Chiba Asako, Yamaguchi Tetsuo, Murayama Goh, Akasaka Yoshikiyo, Eishi Yoshinobu, Sakamoto Susumu, Homma Sakae, Miyake Sachiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Activation of mucosal-associated invariant T cells in the lungs of sarcoidosis patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-49903-6	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 Murayama Goh, Chiba Asako, Suzuki Hitoshi, Nomura Atsushi, Mizuno Tomohiro, Kuga Taiga, Nakamura Shinji, Amano Hirofumi, Hirose Sachiko, Yamaji Ken, Suzuki Yusuke, Tamura Naoto, Miyake Sachiko	4. 巻 10
2. 論文標題 A Critical Role for Mucosal-Associated Invariant T Cells as Regulators and Therapeutic Targets in Systemic Lupus Erythematosus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 2681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.02681	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 Nomura Atsushi, Noto Daisuke, Murayama Goh, Chiba Asako, Miyake Sachiko	4. 巻 21
2. 論文標題 Unique primed status of microglia under the systemic autoimmune condition of lupus-prone mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-019-2067-8	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 Konuma Takaaki, Kohara Chisato, Watanabe Eri, Takahashi Shunsuke, Ozawa Genki, Suzuki Kei, Mizukami Motoko, Nagai Etsuko, Jimbo Koji, Kaito Yuta, Isobe Masamichi, Kato Seiko, Takahashi Satoshi, Chiba Asako, Miyake Sachiko, Tojo Arinobu	4. 巻 204
2. 論文標題 Reconstitution of Circulating Mucosal-Associated Invariant T Cells after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Its Association with the Riboflavin Synthetic Pathway of Gut Microbiota in Cord Blood Transplant Recipients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1462 ~ 1473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1900681	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 Nakajima Shihoko, Chiba Asako, Makiyama Ayako, Hayashi Eri, Murayama Goh, Yamaji Ken, Kobayashi Shigeto, Tamura Naoto, Takasaki Yoshinari, Miyake Sachiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Association of mucosal-associated invariant T cells with different disease phases of polymyalgia rheumatica	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rheumatology	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) 10.1093/rheumatology/keaa054	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 Murayama Goh, Chiba Asako, Kuga Taiga, Makiyama Ayako, Yamaji Ken, Tamura Naoto, Miyake Sachiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Inhibition of mTOR suppresses IFN production and the STING pathway in monocytes from systemic lupus erythematosus patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rheumatology	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) 10.1093/rheumatology/keaa060	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 Miyake Sachiko, Yamamura Takashi	4. 巻 329
2. 論文標題 Gut environmental factors and multiple sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 20 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2018.07.015	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 Noto Daisuke, Miyake Sachiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Gut dysbiosis and multiple sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Immunology	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.clim.2020.108380	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 Igarashi A, Sakuma H, Hayashi M, Noto D, Miyake S, Okumura A, Shimizu T	4. 巻 9
2. 論文標題 Cytokine induced differentiation of hematopoietic cells into microglia like cells in vitro	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Neuroimmunol	6. 最初と最後の頁 139-149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen3.12429	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 Chiba A, Murayama G, Miyake S	4. 巻 9
2. 論文標題 Mucosal-Associated invariant T cells in autoimmune diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 1333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.01333	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 Saika Reiko, Sakuma Hiroshi, Noto Daisuke, Yamaguchi Shuhei, Yamamura Takashi, Miyake Sachiko	4. 巻 14(1)
2. 論文標題 MicroRNA-101a regulates microglial morphology and inflammation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-017-0884-8	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 Nakajima Akihito, Kaga Naoko, Nakanishi Yumiko, Ohno Hiroshi, Miyamoto Junki, Kimura Ikuo, Hori Shohei, Sasaki Takashi, Hiramatsu Keiichi, Okumura Ko, Miyake Sachiko, Habu Sonoko, Watanabe Sumio	4. 巻 199(10)
2. 論文標題 Maternal High Fiber Diet during Pregnancy and Lactation Influences Regulatory T Cell Differentiation in Offspring in Mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Immunol	6. 最初と最後の頁 3516 ~ 3524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1700248	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 Murayama Goh, Furusawa Nanako, Chiba Asako, Yamaji Ken, Tamura Naoto, Miyake Sachiko	4. 巻 19(1)
2. 論文標題 Enhanced IFN- production is associated with increased TLR7 retention in the lysosomes of plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arthritis Res Ther	6. 最初と最後の頁 234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-017-1441-7	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 Isshiki Takuma, Akiba Hisaya, Nakayama Masafumi, Harada Norihiro, Okumura Ko, Homma Sakae, Miyake Sachiko	4. 巻 199(11)
2. 論文標題 Cutting Edge: Anti-TIM-3 Treatment Exacerbates Pulmonary Inflammation and Fibrosis in Mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Immunol	6. 最初と最後の頁 3733 ~ 3737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1700059	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 Sakaguchi Keita, Koyanagi Akemi, Kamachi Fumitaka, Harauma Akiko, Chiba Asako, Hisata Ken, Moriguchi Toru, Shimizu Toshiaki, Miyake Sachiko	4. 巻 60(3)
2. 論文標題 Breastfeeding regulates development of immune system through TGF- in mice pups	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatr Int	6. 最初と最後の頁 224 ~ 231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13507	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74件 (うち招待講演 15件 / うち国際学会 20件)

1. 発表者名 Miyake S, Nomura A, Noto D.
2. 発表標題 Unique activation status of CNS innate immunity in systemic inflammatory conditions
3. 学会等名 RIKEN IMS-JSI International Symposium on Immunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyake S.
2. 発表標題 Future of immunological research in MS
3. 学会等名 The 6th MS Summer College (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyake S.
2. 発表標題 Systemic environment and glia cells in CNS
3. 学会等名 NCNP Neuroimmunology International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Noto D, Chen T, Hoshino Y, Mizuno M, Miyake S.
2 . 発表標題 Short-chain fatty acids suppress demyelination and enhance remyelination
3 . 学会等名 XIV European Meeting on Glial Cells in Health and Disease (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Murayama G, Chiba A, Kuga T, Mizuno T, Yamaji K, Tamura N, Miyake S.
2 . 発表標題 A critical role for MAIT cells as regulators and therapeutic targets in lupus
3 . 学会等名 CD1-MR1 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Nomura A, Noto D, Murayama G, Chiba A, Miyake S.
2 . 発表標題 Unique primed status of microglia under the systemic autoimmune condition of lupus-prone mice
3 . 学会等名 2019 ACR/ARP Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Makiyama A, Chiba A, Noto D, Murayama G, Mizuno T, Kuga T, Yamaji K, Tamura N, Miyake S.
2 . 発表標題 Expanded circulating peripheral helper T cells are associated with B cell differentiation in systemic lupus erythematosus
3 . 学会等名 2019 ACR/ARP Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Murayama G, Chiba A, Makiyama A, Kuga T, Yamaji K, Tamura N, Miyake S.
2. 発表標題 Enhanced IFN a Production and STING pathway in monocytes in systemic lupus erythematosus is suppressed by the inhibition of mTOR activation
3. 学会等名 2019 ACR/ARP Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Murayama G, Chiba A, Mizuno T, Nomura A, Kuga T, Amano H, Yamaji K, Tamura N, Miyake S.
2. 発表標題 Mucosal-associated invariant T cells can be therapeutically targeted in lupus
3. 学会等名 2019 ACR/ARP Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 リウマチ医のための免疫ABC
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 免疫学のABCと最近のトピック
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 腸内環境と神経炎症
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 自己免疫疾患の病態における自然リンパ球の役割と最近の知見
3. 学会等名 日本脊椎関節炎学会第29回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 MOG-EAEはMSのモデルか？
3. 学会等名 第31回日本神経免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 全身性エリテマトーデスにおけるI型インターフェロン産生細胞の解析
3. 学会等名 第47回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 青山暉、野村篤史、三宅幸子
2. 発表標題 ループス腎炎モデルにおけるマクロファージと単球由来細胞の役割の検討
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村山豪、千葉麻子、天野浩文、山路健、田村直人、三宅幸子
2. 発表標題 MAIT細胞-全身性エリテマトーデスの新規治療ターゲット-
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野村篤史、村山豪、千葉麻子、三宅幸子
2. 発表標題 精神神経ループス病態における自然免疫系による神経炎症
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 牧山彩子、千葉麻子、村山豪、山路健、田村直人、三宅幸子
2. 発表標題 全身性エリテマトーデス患者におけるperipheral helper T細胞と疾患活動性に関する解析
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村山豪、千葉麻子、牧山彩子、山路健、田村直人、三宅幸子
2. 発表標題 全身性エリテマトーデスの単球におけるSTING経路を介したinterferon 産生亢進についての検討
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹脇大貴、佐藤和貴郎、須田互、高安伶奈、Naveen Kumar、三宅幸子、服部正平、山村隆
2. 発表標題 Gut microbiota dysbiosis leading to the development and progression of multiple sclerosis.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島翔、田中亮太、山城一雄、千葉麻子、能登大介、志村秀樹、栗田尚英、平健一郎、宮元伸和、上野祐司、卜部貴夫、三宅幸子、服部信孝
2. 発表標題 The association between mucosal-associated invariant T(MAIT) cells and acute ischemic stroke.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 星野泰延、能登大介、横山和正、Davide Cossu、服部信孝、三宅幸子
2. 発表標題 多発性硬化症・視神経脊髄炎患者の末梢血におけるリンパ球の解析
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 能登大介、陳通、星野泰延、水野美歩、三宅幸子
2. 発表標題 Short-chain fatty acids suppress demyelination and enhance remyelination.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 星野泰延、能登大介、横山和正、服部信孝、三宅幸子
2. 発表標題 多発性硬化症・視神経脊髄炎患者の末梢血におけるリンパ球の解析
3. 学会等名 第34回自己免疫研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 能登大介、陳 通、星野泰延、水野美歩、三宅幸子
2. 発表標題 Butyrateによる中枢神経脱髄抑制機能の解明
3. 学会等名 第31回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 星野泰延、能登大介、横山和正、コッソダビデ、服部信孝、三宅幸子
2. 発表標題 多発性硬化症、視神経脊髄炎患者およびMOG抗体関連疾患の末梢血と髄液におけるリンパ球の解析
3. 学会等名 第31回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野村篤史、千葉麻子、三宅幸子
2. 発表標題 イミキモド誘発全身性エリテマトーデスモデルにみられるToll-like receptor 7陽性単球様細胞
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 Murayama G, Chiba A, Kuga T, Makiyama A, Kusaoi M, Yamaji K, Tamura N, Miyake S.
2. 発表標題 The inhibition of mTOR activation suppress IFN production and STING pathway in monocytes in systemic lupus erythematosus.
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 Nomura A, Noto D, Murayama G, Chiba A, Miyake S.
2. 発表標題 Analysis in the origin and functions of TLR7+Ly6C ^{lo} monocyte-like cells which increase in the imiquimod-induced lupus model.
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 Kuga T, Murayama G, Chiba A, Mizuno T, Nomura A, Amano H, Hirose S, Yamaji K, Tamura N, Miyake S.
2. 発表標題 MAIT cells enhance autoreactive B cell responses in a murine model of lupus.
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 Hoshino Y, Noto D, Yokoyama K, Hattori N, Miyake S.
2. 発表標題 Immunophenotyping of PBMC and CSF from patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder.
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 Tanabe Y, Akiba H, Harada N, Matsuno K, Miyake S.
2. 発表標題 Soluble TIM-4 concentration in serum is associated with severe asthma phenotype.
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 Miyake S, Takewaki D, Suda W, Noto D, Sato W, Hattori M, Yamamura T
2. 発表標題 Alterations in gut flora giving clues to the pathogenesis of MS
3. 学会等名 14th International Congress of Neuroimmunology(ISNI) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Noto D, Chen T, Hoshino Y, Mizuno M, Miyake S
2. 発表標題 Short fatty acid chains suppress demyelination in vivo and in vitro
3. 学会等名 14th International Congress of Neuroimmunology(ISNI) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nomura A, Noto D, Miyake S
2. 発表標題 Chronically altered immune status in the brain of lupus prone mice
3. 学会等名 14th International Congress of Neuroimmunology(ISNI) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Makiyama A, Chiba A, Murayama G, Yamaji K, Naoto T, Miyake S
2. 発表標題 Peripheral Helper T Cells in Systemic Lupus Erythematosus
3. 学会等名 2018 ACR/ARHP Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Murayama G, Chiba A, Makiyama A, Yamaji K, Tamura N, Miyake S
2. 発表標題 Enhanced IFN- Production By Plasmacytoid Dendritic Cells Is Associated with Increased Toll-like Receptor 7 Retention in the Lysosomes and Exposure to Type I IFN in Systemic Lupus Erythematosus
3. 学会等名 2018 ACR/ARHP Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Murayama G, Chiba A, Nomura A, Amano H, Yamaji K, Tamura N, Miyake S
2. 発表標題 Mucosal-Associated Invariant T(MAIT) Cells As a Potential Therapeutic Target for Systemic Lupus Erythematosus
3. 学会等名 2018 ACR/ARHP Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 腸内環境と中枢神経炎症
3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 腸内細菌叢による炎症修飾
3. 学会等名 第46回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 村山豪、千葉麻子、牧山彩子、山路健、田村直人、三宅幸子
2. 発表標題 全身性エリテマトーデスにおけるSTING経路を介した骨髄系細胞のinterferon- γ 産生増加
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 牧山彩子、千葉麻子、村山豪、山路健、田村直人、三宅幸子
2. 発表標題 全身性エリテマトーデス患者におけるperipheral helper T細胞（TPH）の解析
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村山豪、千葉麻子、山路健、田村直人、三宅幸子
2. 発表標題 全身性エリテマトーデスpDCのinterferon- 過剰産生とTLR7の局在変化
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村山豪、千葉麻子、天野浩文、山路健、田村直人、三宅幸子
2. 発表標題 ループモデルにおけるMAIT細胞に関する解析
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松崎紘佑、小川文昭、三宅幸子
2. 発表標題 プロテオーム解析からHLA-B27の機能を探る
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星野泰延、能登大介、横山和正、Davide Cossu、服部信孝、三宅幸子
2. 発表標題 多発性硬化症と視神経脊髄炎患者の末梢血におけるリンパ球サブセットの解析
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 能登大介、星野泰延、陳通、水野美歩、三宅幸子
2. 発表標題 Gut microbiota and their metabolites affect cuprizone-induced demyelination.
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村山豪、千葉麻子、牧山彩子、山路健、田村直人、三宅幸子
2. 発表標題 全身性エリテマトーデスにおけるI型インターフェロン過剰産生機構の解析
3. 学会等名 第46回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村山豪、千葉麻子、水野智弘、天野浩史、廣瀬幸子、山路健、田村直人、三宅幸子
2. 発表標題 全身性エリテマトーデス新規治療標的としてのMAIT細胞.
3. 学会等名 第46回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 牧山彩子、千葉麻子、村山豪、山路健、田村直人、三宅幸子
2. 発表標題 全身性エリテマトーデス患者におけるperipheral helper T細胞の解析
3. 学会等名 第46回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chiba A, Murayama G, Mizuno T, Amano H, Hirose S, Yamaji K, Tamura N, Miyake S
2. 発表標題 MAIT cells as a new therapeutic target for systemic lupus erythematosus
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 Makiyama A, Chiba A, Muramaya G, Yamaji K, Tamura N, Miyake S
2. 発表標題 Expansion of peripheral helper T cell are associated with disease activity and B cell differentiation in systemic lupus erythematosus.
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 Murayama G, Chiba A, Makiyama A, Yamaji K, Tamura N, Miyake S
2. 発表標題 Enhanced TLR7 and STING pathways in systemic lupus erythematosus.
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 Nomura A, Noto D, Murayama G, Chiba A, Miyake S
2. 発表標題 Expansion of TLR7 expressing monocyte derived cells in imiquimod-induced lupus model
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 Hoshino Y, Noto D, Yokoyama K, Hattori N, Miyake S
2. 発表標題 Immunophenotyping of PMBC from patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder
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 Tanabe Y, Akiba H, Harada N, Matsuno K, Ito J, Takahashi K, Miyake S
2. 発表標題 Circulating levels of soluble TIM-4 in the patients with asthma.
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 Miyake S
2. 発表標題 Innate immunity and neuroinflammation
3. 学会等名 XXIII World Congress of Neurology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Asako Chiba, Goh Murayama, Naoto Tamura, Ken Yamaji, Yoshinari Takasaki, Sachiko Miyake
2. 発表標題 Activation Status of Mucosal-Associated Invariant T Cells Reflects Pathology of Systemic Lupus Erythematosus
3. 学会等名 Annual European Congress of Rheumatology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Goh Murayama, Nanako Furusawa, Asako Chiba, Ken Yamaji, Naoto Tamura, Sachiko Miyake
2 . 発表標題 Increased Interferon-Alpha Production by Plasmacytoid Dendritic Cells Stimulated with a TLR-7 Agonist in Systemic Lupus Erythematosus
3 . 学会等名 Annual European Congress of Rheumatology (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Atsushi Nomura, Goh Murayama, Asako Chiba, Sachiko Miyake
2 . 発表標題 Brain Immunopathology of Lupus-Prone Fc R B-/-Yaa Mice-Implication to the Innate Immune Related Mechanism of Neuropsychiatric SLE
3 . 学会等名 Annual European Congress of Rheumatology (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Asako Chiba, Takashi Nagaishi, Sachiko Miyake
2 . 発表標題 MAIT cells exacerbate the disease course of oxazolone-induced colitis
3 . 学会等名 CD1-MR1 2017 (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Goh Murayama, Asako Chiba, Ken Yamaji, Naoto Tamura, Sachiko Miyake
2 . 発表標題 Role of mucosal-associated invariant T cells in lupus pathogenesis
3 . 学会等名 CD1-MR1 2017 (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 腸管免疫についての概説
3. 学会等名 第21回日本適応医学会学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 Tissue specific immune-regulation
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村山豪、千葉麻子、天野 浩文、山路健、田村直人、三宅幸子
2. 発表標題 ループモデルにおけるMAIT細胞に関する解析
3. 学会等名 第61回日本リウマチ学会総会・学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林絵利、千葉麻子、多田久里守、山路健、田村直人、三宅幸子
2. 発表標題 強直性脊椎炎におけるMAIT細胞の関与について
3. 学会等名 第61回日本リウマチ学会総会・学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野村篤史、村山豪、千葉麻子、三宅幸子
2. 発表標題 Fc R B-/-Yaaマウスにおける中枢神経免疫病態-新たな精神神経ループモデルの可能性
3. 学会等名 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村山豪、千葉麻子、山路健、田村直人、三宅幸子
2. 発表標題 ループモデルにおけるMAIT細胞の解析
3. 学会等名 第45回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takuma Isshiki, Hisaya Akiba, Masafumi Nakayama, Norihiro Harada, Ko Okumura, Sachiko Miyake
2. 発表標題 Anti-TIM3 treatment exacerbates pulmonary inflammation and fibrosis in 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 Atsushi Nomura, Daisuke Noto, Goh Murayama, Asako Chiba, Sachiko Miyake
2. 発表標題 Comparative analysis of neuroinflammation in Lupus-prone 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 Masato Kamei , Asako Chiba, Takashi Nagaishi, Keiichi Haga, Sachiko Miyake
2. 発表標題 MAIT cells exacerbate the disease course of oxazolone colitis
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 Goh Murayama, Asako Chiba, Hirofumi Amano, Ken Yamaji, Naoto Tamura, Sachiko Miyake
2. 発表標題 Role of Mucosal-associated invariant T cells in lupus pathogenesis
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 Asako Chiba, Masato Kamei, Takashi Nagaishi, Keiichi Haga, Sachiko Miyake
2. 発表標題 MAIT cells exacerbate the disease course of oxazolone colitis
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2017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
研究分担者	千葉 麻子 (Chiba Asako) (40532726)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	