

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07934

研究課題名(和文) 分子応答解析に基づく肉芽腫形成モデルの樹立

研究課題名(英文) Establishment of granuloma formation model based on molecular response analysis

研究代表者

大島 茂(Oshima, Shigeru)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50376787

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：クローン病は原因不明の難病であり、腸管に肉芽腫を形成し非連続性に病変を生じることが特徴である。研究代表者は、通常排除できる異物(環境因子)を、クローン病では遺伝的背景があるために排除できずに隔離せざるを得なくなり、肉芽腫が作られるのではないかと仮説を立てている。異物(環境因子)として食品・微量元素を用い、異物排除に関わるオートファジーの解析を行なったとともに、肉芽腫形成モデル樹立を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体内に異物が入り込んだ際には防御反応として炎症や異物の排除が行われる。排除できない場合、異物を「隔離」によって最大の効果を得ようとする活動が肉芽腫形成である。この過程において重要なオートファジーと異物(環境因子)として食品・微量元素の関係を明らかにしたことは学術的に意義があり、予防医療への展開も考えられ、社会的に大きな意義のある成果を得た。

研究成果の概要(英文)：Crohn's disease is an intractable disease of unknown cause and is characterized by the formation of granulomas in the intestinal tract and discontinuous lesions. We hypothesized that a foreign body (environmental factor) that can normally be eliminated could not be eliminated due to the genetic background of Crohn's disease, resulting in granulomas. Using foods and trace elements as foreign substances (environmental factors), we analyzed autophagy and tried to the establishment of granuloma formation model.

研究分野：消化器内科

キーワード：クローン病 肉芽腫 オートファジー p62 ニッケル LC3

1. 研究開始当初の背景

クローン病は原因不明の難病であり、腸管に肉芽腫を形成し非連続性に病変を生じることが特徴である。研究代表者は、通常排除できる異物(環境因子)を、クローン病では遺伝的背景があるために排除できずに隔離せざるを得なくなり、肉芽腫が作られるのではないかと仮説を立てている。ゲノムワイド関連解析(GWAS)においてクローン病感受性遺伝子として ATG16L1 と IRGM 遺伝子の変異が発見されて以来、クローン病においてオートファジー障害が着目されるようになった。患者組織で ATG16L1 遺伝子多型とパネート細胞異常が相関することが報告された。マウスモデルも作成され GWAS により同定された ATG16L1 T300A 変異タンパク質は caspase3 により不安定となり、結果としてオートファジーが減弱することが示唆されている。しかし、どのような異物(環境因子)に反応してこのオートファジー障害とクローン病発症が関与するかは不明である。

ユビキチン・システムは翻訳後のタンパク質修飾系 1 つである。ユビキチンは 8 種類の異なるユビキチン鎖を形成し「種類」「長さ」「複雑さ」から多様性に富んだ膨大な情報を内包している。典型的には K48 結合型ポリユビキチン鎖はプロテアソームにより分解、K63 結合型ポリユビキチン鎖はシグナル伝達や DNA 修復など、直鎖状ポリユビキチン鎖は NF- κ B の活性化などに関わっていると考えられている。しかしながら Atypical と言われている K29 結合型や K33 結合型等によるタンパク質機能制御の詳細や生体における意義は未だ明らかとされていなかった。p62/SQSTM1 はユビキチン鎖を認識し、タンパク質だけではなくオルガネラや細菌もオートファジーに導く受容体タンパク質である。研究代表者は K33 鎖結合型の可視化に世界で初めて成功し、p62/SQSTM1 との共局在を明らかにしている(Autophagy 2018)。

研究代表者はクローン病感受性遺伝子 A20/TNFAIP3 やその結合タンパク質によるユビキチンを介した炎症制御について解析を行ってきた(Nature 2009, Nat. Immunol. 2015)。しかし、クローン病に特徴的な肉芽腫形成を検討するには、誘因となる異物(環境因子)について検討する必要がある。そこで、異物(環境因子)として西洋化により大きく変化した食品・微量元素に着目し検討することとした。

2. 研究の目的

ポリユビキチン化を動的に可視化する独自技術(PolyUb-FC)を用いて、異物(環境因子)としてユビキチン鎖を誘導する食品・微量元素の同定を試みる。同定した食品・微量元素による肉芽腫形成に関わる細胞死・オートファジー誘導を明らかにする。さらには、クローン病感受性遺伝子による異物(環境因子)を介した肉芽腫形成機構を明らかにし、その機構に基づいた肉芽腫形成モデルを作成することを目的とする。

3. 研究の方法

ユビキチン鎖誘導解析

研究代表者は鎖特異的にポリユビキチン化を動的に可視化する独自技術を開発した(PolyUb-FC)。同技術は、蛍光蛋白質再構成法(bimolecular fluorescence complementation, BiFC)による分子間相互作用の検出原理を用いている。予め 2 つに分割した蛍光タンパク質 monomeric Kusabira-Green(mKG)の遺伝子に、ユビキチン遺伝子をそれぞれ融合し、ユビキチンが相互作用すると、分割した mKG の断片が近接により再構成され蛍光能を回復し、相互作用を蛍光シグナルとして検出することが可能である。さらに PolyUb-FC 技術を発展させ、クローン病と関係が示唆されている RIPK3 ユビキチン化可視化と IRGM ユビキチン化可視化解析系を樹立し、食品・微量元素によるユビキチン化調節を解析した。

オートファジー・細胞死応答解析

p62/SQSTM1、LC3、LAMP1、ATG16L1 など細胞免疫染色を行い、共焦点顕微鏡にて観察した。p62/SQSTM1、LC3 などの発現量を Western blot で検討した。細胞小器官の変化と p62/SQSTM1 の局在を電子顕微鏡及び免疫電子顕微鏡法で観察した。細胞からのサイトカイン産生を ELISA にて検討した。細胞増殖を MTS 法にて検討した。

エクソソーム応答解析

ヒト小腸・大腸の粘膜組織より「ヒト腸上皮オルガノイド」を樹立している(Sci. Rep. 2016)。PEG 沈殿法にてエクソソームを回収し、Nanosight を用いて確認を行なった。TNF や食品・微量元素によるエクソソーム内 miRNA の変化を検討した。さらに細胞株に添加し遺伝子発現の変化を Microarray で検討した。

肉芽腫形成モデルの樹立

食品・微量元素を用いて小腸にも肉芽腫形成するモデルの樹立を試みた。オートファジー欠損マウス、TNFAIP3 欠損マウスを用いたマウス腸炎モデルにて検討を行なった。

4. 研究成果

食品・微量元素によるユビキチン鎖誘導解析
 ポリユビキチン化を鎖特異的に動的可視化する独自技術(PolyUb-FC)を樹立している。細胞株にこのベクターを導入し、食品・微量元素を培養上清中に添加することでポリユビキチン鎖誘導反応を可視化にて解析した。クローン病の炎症において重要な TNF を検討するとともに、食品に含まれる脂肪酸や微量元素によるスクリーニングを行なった。ニッケルにてポリユビキチン鎖を誘導することが判明した。また、PolyUb-FC 技術を発展させクローン病と関係が示唆されている IRGM ユビキチン化可視化解析系を樹立した。分割した mKG の断片片側に IRGM を組み込み、IRGM ユビキチン化を可視化可能であることを蛍光顕微鏡及び Western blot で明らかにした。今後、誘導する因子を同定していく。

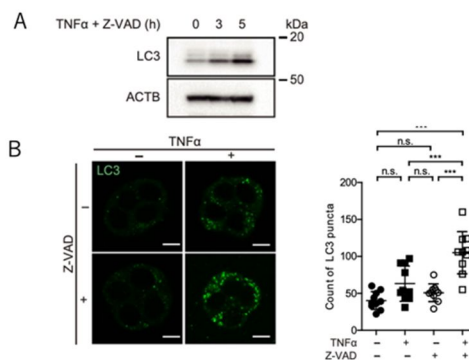


図1 TNF α + Z-VADによるLC3 puncta 誘導される (FEBS Letters, 2020)

食品・微量元素によるオートファジー・細胞死応答解析

クローン病病態で重要なサイトカインである TNF とニッケルについてそれぞれ検討を行なった。内因性 RIPK3 を発現する腸管上皮細胞株 HT29 細胞を用いて TNF もしくは TNF と Z-VAD の共刺激(ネクロプトーシス誘導刺激)がオートファジーを誘導するかを検討した。TNF と Z-VAD の共刺激を用いたところ、LC3-II が時間依存的に増加し、免疫蛍光細胞染色では LC3 puncta が増加していることが観察された(図1)。LC3 puncta の増加が非特異的でないことを明らかにするため RIPK1 阻害剤である Nec-1 を用いたところ、Nec-1 刺激を行った群では、Nec-1 刺激を行わなかった群に比べて LC3 puncta の増加が抑制され、HT29 細胞では RIPK1 / RIPK3 を介した LC3 puncta の増加と

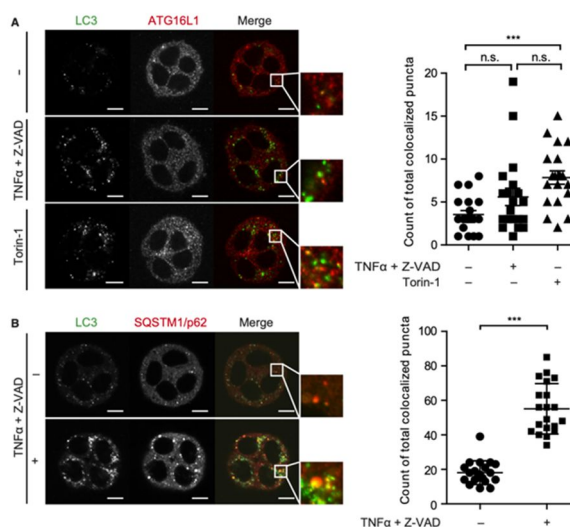


図2 TNF α + Z-VADにより p62/LC3 puncta 共局在が誘導される (FEBS Letters, 2020)

考えられた。LC3 puncta がオートファジーの亢進によるかを検討するために、オートファジーで選択的に分解される p62/SQSTM1 を検討したところ TNF と Z-VAD の共刺激にて p62/SQSTM1 発現量増加が観察された。さらに共焦点顕微鏡による免疫蛍光細胞染色の観察でも、p62/SQSTM1 puncta のサイズが刺激依存的に増大していることが明らかとなった。TNF と Z-VAD の共刺激がオートファジーのどの段階で関与しているかを調べるため、隔離膜に分布する ATG16L1 と LC3 の局在を解析した。この際、オートファジー活性を正に調節する mTOR 阻害剤の Torin-1 刺激で HT29 を刺激したところ ATG16L1 と LC3 の共局在は増加したが、ネクロプトーシス刺激では共局在は増加せず、隔離膜の形成が更新しているわけではないと考えられた。次に、HT29 細胞で p62/SQSTM1 puncta と LC3 puncta の局在を観察したところ共局在の増加が認められ、LC3 と p62/SQSTM1 の蓄積はオートファジーの分解過程が阻害されている可能性が示された(図2)。また、TNF と Z-VAD の共刺激にて LC3 puncta の数は増加したものの LAMP1 と LC3 の共局在は増加せず、オートリソソーム形成の前段階に作用している可能性が考えられた。そこでリソソーム-オートファゴゾーム融合に介在する分子である STX17 と LC3 を観察するため、HT29 細胞に GFP-STX17 を導入し、LC3 との局在を TNF と Z-VAD の共刺激下に

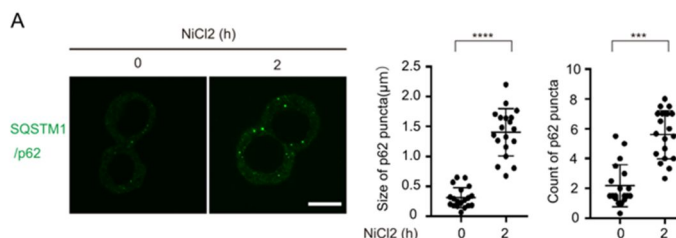


図3 NiCl2により p62 puncta が誘導される (BBRC, 2021)

観察した。対照群の Torin-1 刺激では共局在が増加するのに対して、TNF と Z-VAD の共刺激では共局在の増加は認められず、STX17 の誘導を阻害することで、オートファゴソームとリソソーム融合の前の段階でオートファジーを阻害していることが示唆された。

次に、ニッケル(NiCl₂)にて細胞を刺激すると、高濃度において細胞死が誘導されることを MTS 法及び顕微鏡にて確認した。そこで細胞死を誘導しない NiCl₂ 濃度を用いてオートファジーへの作用を検討した。免疫染色にて LC3 puncta が増加すること、Western blot にて LC3-II が増加することを見出した。また同時に p62/SQSTM1 puncta も増加していることが判明した(図3)。電子顕微鏡にて解析したところ NiCl₂ 刺激にて lysosome の蓄積が認められ、免疫電顕にて p62/SQSTM1 金コロイドの沈着も認められた(図4)。以上のことから NiCl₂ はオートファジーフラックスを抑制し LC3 が蓄積されている可能性が考えられた。さらに、p62/SQSTM1 を Western blot で検討したところ、刺激誘導性に高分子量にも p62/SQSTM1 バンドを認めた。複数の細胞種や抗体においても検出されニッケル特異的な p62/SQSTM1 翻訳後修飾の可能性が考えられた。驚いたことにニッケル刺激は細胞からのサイトカイン産生亢進を認めた。今後、肉芽腫形成についてさらに検討していく。

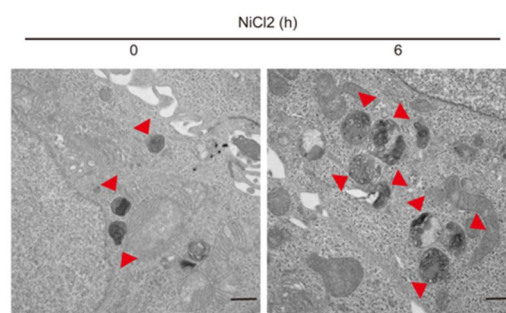


図4 NiCl₂によりlysosome が蓄積される (BBRC, 2021)

食品・微量元素によるエクソソーム応答解析

腸管上皮細胞株を用いて、腸管上皮細胞からのエクソソーム産生を確認した。食品・微量元素にて細胞株を刺激し、エクソソームを PEG 沈殿法で回収し、Nanosight にて確認した。パルミチン酸とともに、LPS や TNF にてエクソソーム産生が増加することが明らかとなった。次にヒト腸上皮オルガノイド培養液から Nanosight を用いて培養液にエクソソームを同定した。miRNA array にてエクソソーム内 miRNA を検討するとともに細胞株に添加することで遺伝子発現の変化を明らかにした。現在個々の miRNA について検討を行なっている。

肉芽腫形成モデルの樹立

ニッケルの生理学的作用を検討するためマウスの腸炎で検討した。ニッケルで2回免疫し経口摂取することによる自然腸炎発症を試みるも残念ながら惹起されなかった。しかし、DSS 腸炎マウスモデルに金属粒子を注腸投与すると腸管に蓄積することが判明した。肉芽腫様病変の形成について時間経過を検討していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Anzai Sho, Kawamoto Ami, Nagata Sayaka, Takahashi Junichi, Kawai Mao, Kuno Reiko, Kobayashi Sakurako, Watanabe Satoshi, Suzuki Kohei, Shimizu Hiromichi, Hiraguri Yui, Takeoka Sayaka, Sugihara Hady Yuki, Yui Shiro, Oshima Shigeru, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi	4. 巻 524
2. 論文標題 TGF- promotes fetal gene expression and cell migration velocity in a wound repair model of untransformed intestinal epithelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 533 ~ 541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.01.108	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 Otsubo Kana, Maeyashiki Chiaki, Nibe Yoichi, Tamura Akiko, Aonuma Emi, Matsuda Hiroki, Kobayashi Masanori, Onizawa Michio, Nemoto Yasuhiro, Nagaishi Takashi, Okamoto Ryuichi, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Torii Satoru, Itakura Eisuke, Watanabe Mamoru, Oshima Shigeru	4. 巻 Online
2. 論文標題 Receptor Interacting Protein Kinase 3 (RIPK3) inhibits autophagic flux during necroptosis in intestinal epithelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 Online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13748	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 Takei Yuria, Nemoto Yasuhiro, Morikawa Ryo, Tanaka Shohei, Oshima Shigeru, Nagaishi Takashi, Okamoto Ryuichi, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Watanabe Mamoru	4. 巻 523
2. 論文標題 CD8 + T cells show amoeboid shape and frequent morphological change in?vitro, and localize to small intestinal intraepithelial region in?vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 328 ~ 335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.021	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 Tanaka Shohei, Nemoto Yasuhiro, Takei Yuria, Morikawa Ryo, Oshima Shigeru, Nagaishi Takashi, Okamoto Ryuichi, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Stutte Susanne, Watanabe Mamoru	4. 巻 522
2. 論文標題 High-fat diet-derived free fatty acids impair the intestinal immune system and increase sensitivity to intestinal epithelial damage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 971 ~ 977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.11.158	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 Oshima Shigeru, Watanabe Mamoru	4. 巻 128
2. 論文標題 Genetic and environmental factors drive personalized medicine for Crohn's disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 4758 ~ 4760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI124303	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 Kawamoto Ami, Nagata Sayaka, Anzai Sho, Takahashi Junichi, Kawai Mao, Hama Minami, Nogawa Daichi, Yamamoto Kouhei, Kuno Reiko, Suzuki Kohei, Shimizu Hiromichi, Hiraguri Yui, Yui Shiro, Oshima Shigeru, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Ohtsuka Kazuo, Kitagawa Masanobu, Okamoto Ryuichi, Watanabe Mamoru	4. 巻 13
2. 論文標題 Ubiquitin D is Upregulated by Synergy of Notch Signalling and TNF- in the Inflamed Intestinal Epithelia of IBD Patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Crohn's and Colitis	6. 最初と最後の頁 495 ~ 509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ecco-jcc/jjy180	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 Aonuma Emi, Tamura Akiko, Matsuda Hiroki, Asakawa Takehito, Sakamaki Yuriko, Otsubo Kana, Nibe Yoichi, Onizawa Michio, Nemoto Yasuhiro, Nagaishi Takashi, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Uo Motohiro, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi, Oshima Shigeru	4. 巻 542
2. 論文標題 Nickel ions attenuate autophagy flux and induce transglutaminase 2 (TG2) mediated post-translational modification of SQSTM1/p62	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 17 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.01.023	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 Morikawa Ryo, Nemoto Yasuhiro, Yonemoto Yuki, Tanaka Shohei, Takei Yuria, Oshima Shigeru, Nagaishi Takashi, Tsuchiya Kiichiro, Nozaki Kengo, Mizutani Tomohiro, Nakamura Tetsuya, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Intraepithelial Lymphocytes Suppress Intestinal Tumor Growth by Cell-to-Cell Contact via CD103/E-Cadherin Signal	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1483 ~ 1503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2021.01.014	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 Klionsky DJ, Oshima S et al;	4. 巻 17
2. 論文標題 Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1 ~ 382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2020.1797280	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 該当する

1. 著者名 Kuno Reiko, Ito Go, Kawamoto Ami, Hiraguri Yui, Sugihara Hady Yuki, Takeoka Sayaka, Nagata Sayaka, Takahashi Junichi, Tsuchiya Mao, Anzai Sho, Mizutani Tomohiro, Shimizu Hiromichi, Yui Shiro, Oshima Shigeru, Tsuchiya Kiichiro, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi	4. 巻 25
2. 論文標題 Notch and TNF- signaling promote cytoplasmic accumulation of OLFM4 in intestinal epithelium cells and exhibit a cell protective role in the inflamed mucosa of IBD patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100906 ~ 100906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100906	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 Tsuchiya Mao, Ito Go, Hama Minami, Nagata Sayaka, Kawamoto Ami, Suzuki Kohei, Shimizu Hiromichi, Anzai Sho, Takahashi Junichi, Kuno Reiko, Takeoka Sayaka, Hiraguri Yui, Sugihara Hady Yuki, Mizutani Tomohiro, Yui Shiro, Oshima Shigeru, Tsuchiya Kiichiro, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi	4. 巻 542
2. 論文標題 Functional analysis of isoflavones using patient-derived human colonic organoids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 40 ~ 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.01.021	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 Tsugawa Naoya, Yamada Daiki, Watabe Taro, Onizawa Michio, Wang Shuang, Nemoto Yasuhiro, Oshima Shigeru, Tsubata Takeshi, Adachi Takahiro, Kawano Yohei, Watanabe Mamoru, Blumberg Richard S., Okamoto Ryuichi, Nagaishi Takashi	4. 巻 535
2. 論文標題 CEACAM1 specifically suppresses B cell receptor signaling-mediated activation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 99 ~ 105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.11.126	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 大島 茂
2. 発表標題 K33鎖ユビキチン鎖の機能解析
3. 学会等名 新学術領域研究「ネオユビキチン」 令和元年度 第3回領域班会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大島 茂、小林正典、田村皓子、松田浩紀、青沼映美、大坪加奈、仁部洋一、渡辺 守
2. 発表標題 ユビキチンコード遺伝子の犬腸腫瘍における役割
3. 学会等名 第56回日本消化器免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kana Otsubo, Yoichi Nibe, Chiaki Maeyashiki, Akiko Tamura, Emi Aonuma, Hiroki Matsuda, Mamoru Watanabe, Shigeru Oshima
2. 発表標題 The role of ubiquitination in crosstalk of intestinal epithelial cell death and autophagic signaling was revealed by a novel polyubiquitin imaging system
3. 学会等名 19th International congress of mucosal immunology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeru Oshima, Yoichi Nibe, Akiko Tamura, Hiroki Matsuda, Emi Aonuma, Kana Otsubo, and Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 K33-linked polyubiquitin is recruited by SQSTM1/p62
3. 学会等名 Keystone Symposia: Autophagy(B2) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大島 茂
2. 発表標題 非定型ユビキチン鎖の機能解明
3. 学会等名 第1回新学術「ケモユビキチン」班会議・第2回ユビキチン研究会合同会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大島 茂、仁部洋一、松田浩紀、田村皓子、青沼映美、大坪加奈、渡辺 守
2. 発表標題 独自ポリユビキチン鎖可視化技術を用いた新規腸炎調節分子の同定
3. 学会等名 第55回日本消化器免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大島 茂、仁部洋一、田村皓子、青沼映美、松田浩紀、大坪加奈、鬼澤道夫、渡辺 守
2. 発表標題 免疫疾患制御を目標としたユビキチン鎖可視化技術 (PolyUb-FC) の開発
3. 学会等名 第46回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2018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
---------------------------	-----------------------	----

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