

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03145

研究課題名(和文)免疫研究バイオリソースとしてのT細胞クローンマウスの有用性

研究課題名(英文)Usefulness of T cell cloned mice as bioresources for immunological science

研究代表者

神沼 修(Kaminuma, Osamu)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授

研究者番号：80342921

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,100,000円

研究成果の概要(和文)：抗原特異的T細胞由来のクローンマウスを作製し、その特性を利用して様々な個体や細胞を作出した。これらを、免疫学的理論の再検証や、免疫疾患の解析、新たな病態モデルの作製に利用した。クローンマウスの有用性を高めるための様々な改変も行い、その多岐にわたる有用性を実証した。具体的には、抗原応答性の解明や病態解析に貢献し、食物アレルギーの解析や免疫寛容機構の解析などに利用できることを明らかにした。さらに、抗原/MHCテトラマーでソーティングした細胞由来のクローンマウス作製や、複数の抗原に応答する新たなクローンマウスの作製も行い、より確実に目的のクローンマウスを得ることができるようになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で作出したT細胞クローンマウスやその派生個体、それらを使った各種免疫疾患モデルは、免疫受容体における対立遺伝子排除機構を含め、これまでT細胞受容体トランスジェニックマウス等を利用して提唱されてきたセントラルドグマとされる免疫学的理論を再検証することに役立つ。さらに、未解明であった種々免疫機構の解明、アレルギー・自己免疫疾患・癌・感染症等、多岐にわたる新たな疾患モデルの創出にも有用である。これらの成果物を、免疫学の進歩に大きく貢献する新たなバイオリソースとして世界中の研究者に提供することを通じ、免疫機構・疾患の理解と実験動物学の発展に大きく寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Using the characteristics of cloned mice derived from antigen-specific T cells, we generate a variety of mouse and cell lines. We used the cloned mice to reexamine immunological theories, analyze immune diseases, and create new pathological models. We also made various modifications to increase the usefulness of the cloned mice, demonstrating their wide-ranging utility. Specifically, we used them for the elucidation of antigen responsiveness and pathological analysis and demonstrated that they can be useful for the analysis of food allergy and immune tolerance mechanisms. Furthermore, we have generated cloned mice derived from cells sorted with antigen/MHC tetramers and new cloned mice responding to multiple antigens, enabling us to obtain the desired cloned mice more reliably.

研究分野：実験動物学・免疫学

キーワード：核移植 T細胞受容体 マウス

## 1. 研究開始当初の背景

免疫に関連した発生・分化・細胞および個体応答や疾患発症機構等の解析ツールとして、多くの T 細胞受容体 (TCR) トランスジェニック (Tg) マウスが作製され、多くの研究に利用されてきた。しかし、TCR-Tg マウスの T 細胞における TCR の発現は外因性プロモーターで制御され、その発現レベルやタイミングは内在性 TCR と異なる。一方、TCR 刺激に伴う T 細胞の反応性や胸腺細胞の分化は、抗原 / 主要組織適合抗原複合体 (MHC) との親和性や結合活性に敏感に影響される。従って、免疫生理および病態機構をさらに解明してゆくためには、人工的に発現調節された TCR ではなく、生体が生理的に獲得した抗原特異的 TCR を介した現象を解析する必要性が高い。

さらに TCR-Tg マウスは、アレルギーや自己免疫疾患等、抗原特異的 T 細胞の活性化が起点となる各種疾患を模したモデルへの幅広い利活用が期待されるが、実際の応用例はそれほど多くない。その理由として、抗原特異的 TCR $\alpha$  / ベータ鎖両遺伝子のクローニングから遺伝子導入した個体の作製まで、半年～1年単位の長期間かつ煩雑な工程を要することや、恐らく上記の理由により、期待された病態生理応答がみられない場合があること等が挙げられる。事実、卵白アルブミンペプチド OVA323-339 反応性の TCR-Tg マウスである DO11.10 [1] の気管支に特異抗原を暴露しても、気管支喘息病態の特徴とされる好酸球性炎症ではなく、好中球浸潤を特徴とする炎症像がみられたこと等が報告されている [2]。

それらの問題を解決しうる新たな実験動物系統として、申請者らは最近、抗原特異的 CD4<sup>+</sup> T 細胞をドナーとした核移植クローンマウスの作出に世界で初めて成功した [3]。このクローンマウスの作製に遺伝子改変操作は必要なく、僅か 2 ヶ月という短期間で目的の個体が得られる。さらに、その T 細胞には内在性のもと同じ機構で TCR が発現し、TCR-Tg マウスよりも生理的な免疫応答がみられる。また気管支喘息や鼻炎のモデルに供すると、強い好酸球浸潤を伴うアレルギー患者を模した病態を、僅か 3 日という短期間で発症する。さらにそれらのクローンマウス系統から、TCR-Tg マウスからは通常得られない、さまざまな個体・細胞を任意に作出することも可能になった。

これらの特性を活用すべく、申請者らは先行研究 (基盤研究 (C) 平成 27～29 年度「抗原特異的モノクローナル T 細胞レセプターを介する免疫機構の解明 (研究代表者: 神沼 修) 」) を実施し、クローンマウスの有用性を示す一部の研究成果を報告した [3]。

## 2. 研究の目的

免疫学のセントラルドグマとされるポジティブ / ネガティブセレクション (生体に有用な T 細胞のみを体内に送り出す機構) や、TCR 対立遺伝子排除機構 (片側アレルだけから機能的 TCR が再構成する機構)、T 細胞サブセット分化機構 (TCR の刺激強度でサブセット分化が影響される機構) 等は、いずれも TCR-Tg マウスを用いた研究によって樹立されてきた [4-6]。しかし、最近報告された 2 種類の機能的 TCR (dual TCR) を発現する T 細胞や、エピトープ間相互作用等を含め、極めて敏感に調節される TCR 応答に基づく各種免疫機構に関し、生理的に抗原特異的 TCR を発現するマウスを用いて解析することによって、既存の説と異なる機構モデルの提唱や新しい発見を導ける可能性が高い。

そこで本研究では、申請者らが作出した抗原特異的 T 細胞由来のクローンマウスの特性を利用したさまざまな個体・細胞を作製、活用することにより、TCR-Tg マウスを用いて樹立されてきた種々の免疫学的理論を再検証すると共に、これまで解明できなかった疑問を解決することを目的とした。各種免疫疾患の解析や新たな病態モデル等にも応用すると共に、その有用性を高める各種改変も加えることによって、クローンマウスの多岐にわたる有用性を実証したいと考えた。その上で、免疫学の進歩に大きく貢献する新たなバイオリソースとして世界中の研究者に提供することを通じ、実験動物学の発展に寄与することを目指すこととした。

## 3. 研究の方法

TCR-Tg マウスに代わる新たな実験動物系統としてのクローンマウスの有用性を実証するため、TCR-Tg マウスを用いて樹立されたセントラルドグマの再評価と、未解明な免疫機構の解析、病態解析を行う上での有用性評価を行い、さらにその利便性を高める課題を設定した。

### 1) TCR を介する生体现象の解析

これまでに作製したクローンマウスの CD4<sup>+</sup> T 細胞に発現する再構成 TCR は (表 1) 核移植ドナー T 細胞の応答抗原で末梢リンパ球を刺激培養し、増殖した細胞に発現する TCR の mRNA をクローニングすることにより決定していた。その過程で、これまでに同定された TCR 以外の再構成 TCR 遺伝子も検出されていたことから、対応する各クローンマウスのゲノム DNA におけるそれら新たな TCR 遺伝子の再構成の有無につき PCR およびシーケンスにより確認した。

また、数種類のクローンマウス系統を気管支喘息モデルおよびアレルギー性鼻炎モデルに供した際、片側の再構成 TCR のみを継承した個体でも、抗原チャレンジによりアレルギー性炎症の発症が認められた [3]。そこで、再構成 TCR $\alpha$  / ベータの両者およびそれらの片側鎖だけを継

表 1 . 各クローンマウス系統の TCR / 鎖 .

Name	TCR $\beta$				TCR $\alpha$			
	Antigen	V	J	D Junction (a.a.)	V	J	Junction	
<b>Df#1</b>	<b>Der f</b>	<b>2</b>	<b>2-7</b>	<b>2</b> <b>CASSQDLGGAREQYF</b>	<b>6D-4</b>	<b>18</b>	<b>CALDDRGALGRLHF</b>	
<b>Df#2</b>	<b>Der f</b>	<b>5</b>	<b>2-1</b>	<b>2</b> <b>CASSPDWGRAEQFF</b>	<b>10</b>	<b>42</b>	<b>CAASTPGGSNAKLF</b>	
<b>OVA#6</b>	<b>OVA peptide</b>	<b>13-1</b>	<b>2-5</b>	<b>2</b> <b>CASSDWEDTQYF</b>	<b>4-4/DV10</b>	<b>52</b>	<b>CAADTGANTGKLF</b>	
<b>Dp#7</b>	<b>Der p1</b>	<b>31</b>	<b>1-1</b>	<b>1</b> <b>CAWSLNRVGTEVFF</b>	<b>10</b>	<b>50</b>	<b>CAAREASSFSKLVF</b>	
<b>Dp#8</b>	<b>Der p1</b>	<b>13-1</b>	<b>2-4</b>	<b>1</b> <b>CASDSDKNTLYF</b>	<b>6-5/6D-5/6N-5</b>	<b>15</b>	<b>CALGGTGGYKVVV</b>	
<b>Dp#9</b>	<b>Der p1</b>	<b>31</b>	<b>1-1</b>	<b>1</b> <b>CAWSLNRVGTEVFF</b>	<b>10</b>	<b>50</b>	<b>CAAREASSFSKLVF</b>	
<b>Dp#10</b>	<b>Der p1</b>	<b>13-1</b>	<b>2-4</b>	<b>1</b> <b>CASRDSGQNTLYF</b>	<b>6-6/6D-6</b>	<b>23</b>	<b>CALGENYNQGLIF</b>	
<b>Dp#11</b>	<b>Der p1</b>	<b>31</b>	<b>1-1</b>	<b>1</b> <b>CAWSLNRVGTEVFF</b>	<b>10</b>	<b>50</b>	<b>CAAREASSFSKLVF</b>	

承した個体の CD4<sup>+</sup> T 細胞を *in vitro* で抗原刺激培養して増殖反応を測定し、抗原応答性を改めて評価した。その結果増殖した CD4<sup>+</sup> T 細胞に発現する遺伝子を NGS 解析することにより、TCR レパトアについて評価した。

クローンマウスと TCR-Tg マウスの T 細胞間で、抗原特異的 TCR の発現量をリアルタイム PCR 法で厳密に比較解した

### 2) 病態解析への応用

食物抗原である OVA に反応する OVA#6 系統は、経口摂取抗原に対する CD4<sup>+</sup> T 細胞応答を解析できるモデルとなる可能性がある。そこで、本マウスの抗原応答性を *in vivo* で解析した。TCR $\beta$  (V13-1) の再構成遺伝子を有し、TCR $\alpha$  の再構成遺伝子は継承していないマウスに卵白食または対照食を 12 日間摂取させた後、腸管膜リンパ節細胞を OVA323-339 で刺激培養した。培養上清中のサイトカイン量を ELISA により測定した。

感作マウスに卵白食摂取させることにより誘発される食物アレルギーモデルを用い、T 細胞の関与を解析した。OVA 感作した BALB/c マウスの耳介に OVA の経皮投与を行った後、卵白食を摂取させ、種々食物アレルギー症状と T 細胞応答を解析した。

同じダニ抗原 *Dermatophagoides farinae* (Df) に反応する 2 種類のクローンマウス系統 Df#1 および Df#2 は、*in vitro* の抗原刺激により異なるサイトカイン産生パターンを示すこと、そのうち Df#1 系統が、抗原の気管内投与に伴い気管支喘息様の気道炎症を発症することを見いだしている [3]。そこで、この両者をアトピー性皮膚炎様モデルに供し、応答性に関する比較検討を開始した。

### 3) 有用性をさらに高めるクローンマウスの改変

OVA323-339 で免疫したマウスの CD4<sup>+</sup> T 細胞を抗原刺激培養した後、DO11.10-TCR 陽性細胞をフローサイトメトリー (FACS) ソーティングで分取し、さらに培養継続して核移植に供した。誕生したクローンマウスの末梢血に含まれる DO11.10-TCR 陽性の CD4<sup>+</sup> T 細胞を、FACS で解析した。

各種ペプチド抗原で感作した CDF1 マウスの CD4<sup>+</sup> T 細胞を、抗原刺激培養した。抗原 / MHC テトラマーで染色した培養後の細胞を FACS ソーティングして核移植した。ダニ抗原で免疫した TCR $\beta$  (V13-1) の再構成遺伝子のみを継承した OVA#6 マウス系統の CD4<sup>+</sup> T 細胞を、ダニ抗原で刺激培養した後、核移植した。

分担者の井上は、X 染色体を不活性化する Xist 遺伝子を KO することにより、クローンマウス作製効率が 10 倍近く向上することを報告している (図 1) [7]。そこで、Xist-KO マウスと、そのバックグランド系統である C57BL/6 と同じ MHC ハプロタイプ (I-A<sup>b</sup>) を有する 129 マウスを交配して、雄性 Xist-KO マウスを得た。種々抗原で免疫した本マウスの CD4<sup>+</sup> T 細胞を抗原刺激培養した後、核移植した。

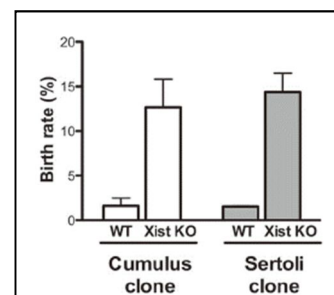


図 1 . Xist-KO マウスにおけるクローンマウス誕生効率の向上 (Inoue K et al., Science 330:496, 2010) .

## 4. 研究成果

### 1) TCR を介する生体现象の解析

OVA323-339 応答性の OVA#6 系統は、V4-4/DV10 だけでなく V21 の再構成した TCR $\alpha$  鎖を発現する dual TCR T 細胞から誕生したクローンの子孫であることを見いだした。さらに、この系統を野生型マウスと複数回交配して得た、TCR $\beta$  (V13-1) の再構成遺伝子を有し、TCR $\alpha$  (V4-4/DV10) または TCR $\alpha$  (V21) のいずれの再構成遺伝子も継承していないマウスの T 細胞も、

**OVA323-339** 刺激に応答して **in vitro** で増殖反応を示すことが明らかになった。増殖した **T** 細胞の **TCR** レパトアを解析したところ、**TCR $\alpha$**  (**V4-4/DV10**) がドミナントになっていることが確認された。他のクローンマウス系統における **T** 細胞は、再構成 **TCR $\alpha$  /  $\beta$**  の両者の遺伝子を継承していなければ、抗原応答性を示さなかった。一部の抗原ペプチドに適当な親和性を持つ **TCR $\beta$**  鎖が発現した場合のみ、ランダムに再構成された **TCR $\alpha$**  の中から適切な親和性を示すものとマッチングして、**CD4<sup>+</sup> T** 細胞は高い抗原応答性を獲得することが明らかになった。

**OVA323-339** 反応性クローンマウス系統と、同じペプチドに反応する **TCR-Tg** マウスである **DO11.10** マウスの末梢 **CD4<sup>+</sup> T** 細胞間で、抗原特異的 **TCR** の mRNA 量に大きな相違はないことが判明した。今後、胸腺分化や成熟の過程でどのような変動がみられるか、さらに検討を進める計画である。

## 2) 病態解析への応用

食物抗原である **OVA** に反応する **OVA#6** 系統は、経口摂取抗原に対する **CD4<sup>+</sup> T** 細胞応答を解析できるモデルとなる可能性がある。そこで、本マウスの抗原応答性を **in vivo** で解析した。TCR $\beta$  (**V13-1**) の再構成遺伝子を有し、TCR $\alpha$  の再構成遺伝子は継承していないマウスに卵白食を与えた後、腸管膜リンパ節細胞を **OVA323-339** で刺激培養したところ、**IL-4** 産生が亢進した。**In vitro** の抗原刺激培養実験で観察された、一部の抗原ペプチドに適当な親和性を持つ **TCR** 鎖を発端とする抗原応答性獲得機構は、実際に生体内で機能していることが明らかになった。少なくとも **OVA#6** 系統は、経口摂取抗原に対して応答性を示し、食物アレルギーをはじめとする様々なアレルギー疾患病態の解析に活用できることを見いだした。

上記モデルの病態と比較するため、野生型マウスに誘導した食物アレルギーモデルの解析を行った。**OVA** 感作した **BALB/c** マウスに卵白食を摂取させることにより、体重減少、直腸温低下、**IgE** 産生亢進等、食物アレルギー様症状が発症した。このモデルに **OVA** を経皮投与することによって、いずれの症状も有意に抑制された。それに伴い、脾臓および腸管膜リンパ節の **CD4<sup>+</sup> T** 細胞画分中の **Foxp3** 発現細胞量が増加した(図2)。抗原の経皮投与により制御性 **T** 細胞が誘導され、食物アレルギーの発症抑制に関わる可能性が示唆された。

同じ **Df** 抗原に反応して異なるサイトカイン産生パターンを示す **Df#1** および **Df#2** の両系統[3]を、アトピー性皮膚炎様モデルに供し、応答性に関する比較検討を開始した。少なくとも **Df#1** 系統は、耳介皮膚への反復抗原塗布によって、明らかな炎症病態が観察されつつある。今後、病態および病態機構の詳細な解析を、両系統の相違やそのメカニズムも含めて進める計画である。

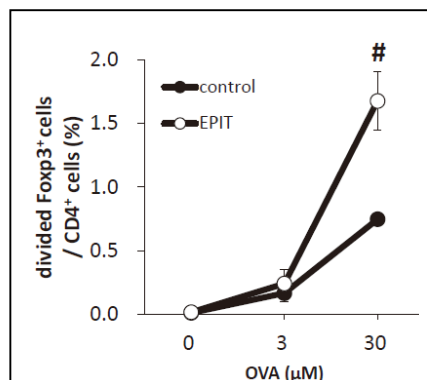


図2. **OVA** 経皮投与 (**EPIT**) に伴う **Foxp3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T** 細胞の増加。

## 3) 有用性を高めるクローンマウスの改変

**OVA323-339** で免疫した **CDF1** マウスの **CD4<sup>+</sup> T** 細胞を 4 日間抗原刺激培養したところ、約 1% のポピュレーションが **DO11.10-TCR** 陽性であった(図3)。その陽性画分を **FACS** ソーティングして 4 日間培養継続した後、核移植に供した。誕生した 4 匹のクローンマウス(#17-#20)のうち 3 匹の末梢血において、**DO11.10-TCR** 陽性の **CD4<sup>+</sup> T** 細胞の存在が確認され、**DO11.10** マウスと同じ **TCR** を有するクローンマウスの作製に成功した(図4)。

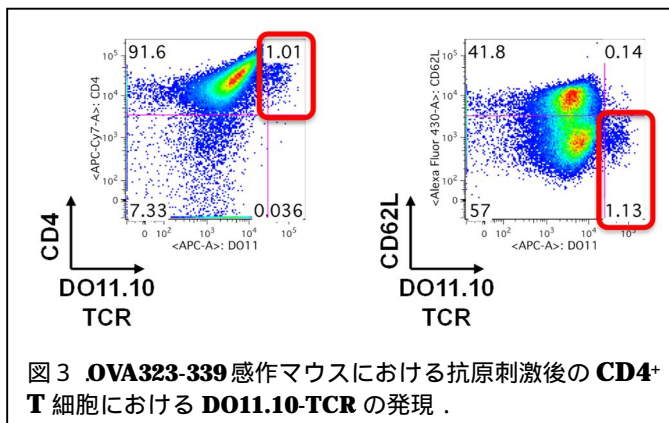


図3. **OVA323-339** 感作マウスにおける抗原刺激後の **CD4<sup>+</sup> T** 細胞における **DO11.10-TCR** の発現。

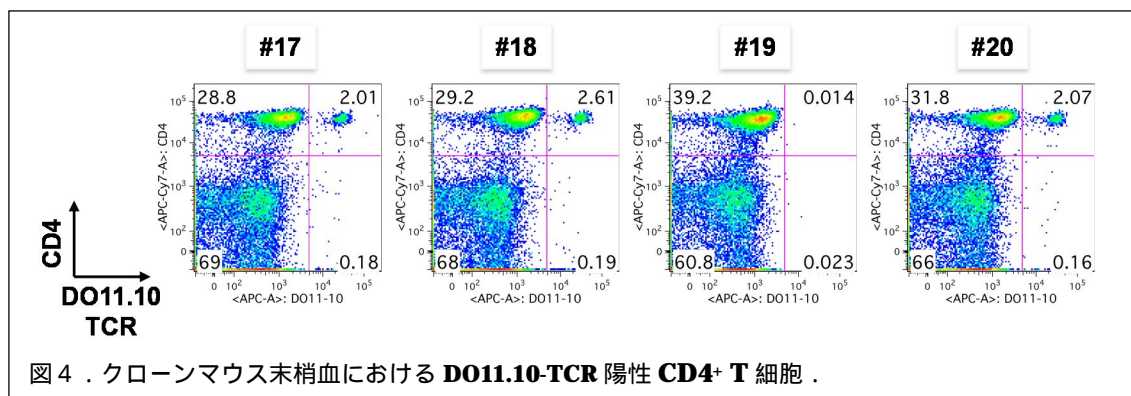


図4. クローンマウス末梢血における **DO11.10-TCR** 陽性 **CD4<sup>+</sup> T** 細胞。



**CDF1** マウスを各種ペプチド抗原で刺激培養後、抗原/MHC テトラマーでソーティングして核移植に供し、クローンマウスを作製した。ダニ抗原で免疫した TCR $\beta$  (**V13-1**) の再構成遺伝子のみを継承した **OVA#6** マウス系統の **CD4<sup>+</sup> T** 細胞を、ダニ抗原で刺激培養して核移植に供し、クローンマウスを作製した。今後、複数誕生した上記マウス個体について、抗原/MHC 結合性や応答性を検討し、免疫研究における有用性の検証を進める計画である。

種々抗原で免疫した **Xist-KO** マウスを本マウスの **CD4<sup>+</sup> T** 細胞を抗原刺激培養して核移植に供し、クローンマウスを作製した。今後、クローンマウス誕生効率の定量的な評価を行うと共に、抗原応答性について検証を進める計画である。

以上のように本研究は、計画に従いおおむね順調に進展した。その成果の一端を、学内外のセミナー・学会等を通じて紹介したところ、多様な分野の研究者が呼応し、各々のバックグラウンドを活用する形で、時代のニーズに合致した多くの重要な研究テーマが次々に発案されてきた。特に、**COVID-19** を含めた感染症研究推進の緊急性や、それを含めた抗体作製技術に対するビルドアップの必要性が生じたことに加え、新たな解析を要する標的細胞の出現、**MHC** 交差性共有 **TCR** における機能検証の必要性、**NGS** や 1 細胞解析技術、長鎖 **DNA** 導入技術等の免疫受容体解析技術の進展による応用可能範囲の拡大等に伴い、免疫細胞由来核移植クローン技術の新たな応用を目指すべき課題が急拡大してきた。

それらの実現には、独自の研究技術・バックグラウンドを持つ多分野の研究者が参画する研究規模の拡大が不可欠であることから、研究規模を拡張すると共に、より大きなゴールを目指した研究展開を迅速にはかせることを目指し、研究計画最終年度前年度応募を行って、応用課題(基盤研究(A)「核移植クローン技術に基づく免疫応答・疾患発症機構の包括的研究基盤(研究代表者: 神沼 修)」)を令和 4 年度よりスタートさせた。

#### <引用文献>

1. **Murphy KM, Heimberger AB, Loh DY. Induction by antigen of intrathymic apoptosis of CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>TCR<sup>lo</sup> thymocytes in vivo. Science. 1990; 250: 1720-1723.**
2. **Lemaire MM, Dumoutier L, Warnier G, Uyttenhove C, Van Snick J, de Heusch M, et al. Dual TCR expression biases lung inflammation in DO11.10 transgenic mice and promotes neutrophilia via microbiota-induced Th17 differentiation. J Immunol. 2011; 187: 3530-3537.**
3. **Kaminuma O, Katayama K, Inoue K, Saeki M, Nishimura T, Kitamura N, et al. Hyper-reactive cloned mice generated by direct nuclear transfer of antigen-specific CD4<sup>+</sup> T cells. EMBO Rep. 2017; 18: 885-893.**
4. **Kisielow P, Blüthmann H, Staerz UD, Steinmetz M, von Boehmer H. Tolerance in T-cell-receptor transgenic mice involves deletion of nonmature CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup> thymocytes. Nature. 1988; 333: 742-746.**
5. **Uematsu Y, Ryser S, Dembić Z, Borgulya P, Krimpenfort P, Berns A, et al. In transgenic mice the introduced functional T cell receptor beta gene prevents expression of endogenous beta genes. Cell. 1988; 52: 831-841.**
6. **Pfeiffer C, Stein J, Southwood S, Ketelaar H, Sette A, Bottomly K. Altered peptide ligands can control CD4 T lymphocyte differentiation in vivo. J Exp Med. 1995; 181: 1569-1574.**
7. **Inoue K, Kohda T, Sugimoto M, Sado T, Ogonuki N, Matoba S, et al. Impeding Xist expression from the active X chromosome improves mouse somatic cell nuclear transfer. Science. 2010; 330: 496-499.**

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Ito Daiki, Miura Kento, Saeki Mayumi, Yamasaki Norimasa, Ogata Sawako, Koyama Teidai, Hiroi Takachika, Mori Akio, Endou Hitoshi, Hayashi Keitaro, Kaminuma Osamu	4. 巻 11
2. 論文標題 L-type amino acid transporter 1 inhibitor suppresses murine Th2 cell-mediated bronchial hyperresponsiveness independently of eosinophil accumulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asia Pacific Allergy	6. 最初と最後の頁 e33
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5415/apallergy.2021.11.e33	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 Koyama Teidai, Miura Kento, Yamasaki Norimasa, Ogata Sawako, Ito Daiki, Saeki Mayumi, Hiroi Takachika, Mori Akio, Kaminuma Osamu	4. 巻 11
2. 論文標題 Suppressive effect of dexamethasone on murine Th9 cell-mediated nasal eosinophilic inflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asia Pacific Allergy	6. 最初と最後の頁 e25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5415/apallergy.2021.11.e25	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 Miura Kento, Ogura Atsuo, Kobatake Kohei, Honda Hiroaki, Kaminuma Osamu	4. 巻 62
2. 論文標題 Progress of genome editing technology and developmental biology useful for radiation research	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 i53 ~ i63
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jrr/rraa127	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 Miura Kento, Inoue Kimiko, Ogura Atsuo, Kaminuma Osamu	4. 巻 21
2. 論文標題 Role of CD4+ T Cells in Allergic Airway Diseases: Learning from Murine Models	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7480 ~ 7480
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21207480	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 Morinaga Mamiko, Nakajima-Adachi Haruyo, Hiraide Erika, Kitamura Noriko, Kaminuma Osamu, Hiroi Takachika, Ohashi-Doi Katsuyo, Hachimura Satoshi	4. 巻 69
2. 論文標題 Epicutaneous allergen administration without antigen delivery device induces local T cell response and alleviates food allergic enteropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 622 ~ 625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.04.010	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 Kaminuma Osamu, Nishimura Tomoe, Saeki Mayumi, Mori Akio, Hiroi Takachika	4. 巻 43
2. 論文標題 T Cell-Mediated Nasal Hyperresponsiveness in Allergic Rhinitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 36 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-01021	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 神沼 修、吉川 日出雄、森 晶夫	4. 巻 73
2. 論文標題 皮膚アレルギー研究に役立つ新しいマウスモデル	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 506-512
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 神沼 修、三浦 健人、林 啓太郎、佐伯 真弓、廣井 隆親、森 晶夫	4. 巻 41
2. 論文標題 T細胞依存的アレルギー性炎症の臓器・サブセット特異的な薬剤応答性	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 172-175
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9件(うち招待講演 2件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 塩原 幸、五島 直樹、佐伯 祐輔、王 イバイ、中川 稜悟、曾我 皓平、王 蓉、神沼 修、足立(中嶋)はるよ、八村 敏志
2. 発表標題 OVA特異的T細胞クローンマウスにおける経口抗原に対する応答とTCR遺伝子使用の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森 晶夫、神山 智、大友 暁美、山口 美也子、組谷 千恵美、岩本 圭右、矢野 光一、藤田 教寛、岩田 真紀、永山 貴紗子、劉 楷、中村 祐人、濱田 祐斗、渡井 健太郎、上出 庸介、福富 友馬、関谷 潔史、松元 幸一郎、谷口 安、小林 信之、大友 隆之、神沼 修
2. 発表標題 Steroid resistance of severe asthma - mechanisms and therapeutic targets
3. 学会等名 第95回年会日本薬理学会年会シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林 啓太郎、佐伯真弓、遠藤 仁、神沼 修
2. 発表標題 Suppressive effect of a LAT1 specific inhibitor on a murine model of Th17-dependent steroid-resistant asthma
3. 学会等名 第95回年会日本薬理学会年会シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塩原 幸、五島 直樹、Wang Yimei、中川 稜悟、曾我 皓平、王 蓉、西村 友枝、北村 紀子、佐伯 真弓、廣井 隆親、神沼 修、足立(中嶋)はるよ、八村 敏志
2. 発表標題 OVA特異的T細胞クローンマウスによる経口抗原に対するCD4+T細胞応答の解析
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 Kaminuma O, Miura K, Yamasaki N, Ogata S, Saeki M, Hiroi T, Iwata Y, Sugiura K, Mori A, Endou H, Hayashi K
2. 発表標題 L-type amino acid transporter 1 is essential for Th2 cell-mediated allergic inflammation
3. 学会等名 Immunology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神沼 修
2. 発表標題 ヒトACE2導入マウスと抗原特異的T細胞クローンマウスの開発
3. 学会等名 ファーマラボEXPOアカデミックフォーラム (幕張)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塩原 幸、五島 直樹、王 イバイ、中川 稜悟、曾我 皓平、王 蓉、神沼 修、足立 (中嶋) はるよ、八村 敏志
2. 発表標題 OVA特異的T細胞クローンマウスを用いた経口抗原に対するCD4+T細胞応答の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会 (仙台)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 iura K, Matoba S, Hirose M, Kaminuma O, Ogura A
2. 発表標題 Generation of chimeric mice with organs fully derived from embryonic stem cells with genetic mutations causing lethality.
3. 学会等名 第5回放射線災害・医科学研究拠点国際シンポジウム (広島) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kaminuma O, Nishimura T, Hiroi T, Yamasaki N, Ogata S, Mori A
2. 発表標題 Antigen-specific T cells confer nasal hyperresponsiveness in murine models of allergic rhinitis.
3. 学会等名 EAACI Congress 2020 (London) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

疾患モデル解析研究分野 <a href="https://shikkan-model.hiroshima-u.ac.jp/">https://shikkan-model.hiroshima-u.ac.jp/</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	八村 敏志  (Hachimura Satoshi)  (40238019)	東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・准教授   (12601)	
研究分担者	堀 正敏  (Hori Masatoshi)  (70211547)	東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・教授   (12601)	
研究分担者	杉浦 一充  (Sugiura Kazumitsu)  (70335032)	藤田医科大学・医学部・教授   (33916)	

6. 研究組織（つづき）

	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	井上 貴美子  (Inoue Kimiko)  (70360500)	国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソース研究センター・専任研究員    (82401)	

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