

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16499

研究課題名（和文）ゲノム編集を用いた多発性硬化症におけるケモカインCCL20とCCL9の機能解明

研究課題名（英文）Elucidating the functions of CCL20 and CCL9 chemokines in multiple sclerosis via genome editing

研究代表者

佐知 望美（Sachi, Nozomi）

大分大学・医学部・技術専門職員

研究者番号：90777468

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）：多発性硬化症におけるケモカインCCL20とCCL9の生理的役割を解明するため、ゲノム編集により近交系のCCL20、CCL9およびCCR6欠損マウスを作製し、実験的自己免疫性脳脊髄炎を誘導したところ、野生型マウスと同等以上の症状を呈した。特に、CCL20/CCR6欠損はTh17細胞やTreg細胞の中枢神経系への浸潤に影響を及ぼさず、CCL20/CCR6は病態発症に必ずしも必要ではないことが明らかとなり、他のケモカインによって代償されている可能性が示唆された。本研究により、今回初めてCCL20の生理的役割が示されたと同時に、長らく議論されていたCCR6の本疾患における役割に一定の結論が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ケモカインによる白血球遊走の理解は、ダイナミックな免疫システムの全容を捉える上で不可欠である。近年、リンパ球のホーミングや遊走に関連した分子を標的とした自己免疫疾患の治療薬の開発が進められている。例えば、4インテグリン阻害薬が多発性硬化症や潰瘍性大腸炎の治療に用いられている。今後の自己免疫疾患の治療薬開発にケモカインによる免疫制御機構の理解が必須であると考えられるが、多発性硬化症におけるCCL20/CCR6の生理的役割を明確にした本研究成果は、ケモカインに対する洞察を深める重要な知見であり、その学術的および社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：To elucidate the physiological role of the chemokines CCL20 and CCL9 in multiple sclerosis, inbred CCL20, CCL9, and CCR6-deficient mice were generated by genome editing and analyzed for the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), which showed symptoms comparable to or more severe than those of wild-type mice. In particular, CCL20/CCR6 deficiency did not affect the infiltration of Th17 cells or Treg cells into the CNS, suggesting that CCL20/CCR6 is not necessarily required for the development of EAE and may be compensated by other chemokine signals. This study demonstrates for the first time the physiological role of CCL20, and at the same time, provides some conclusions on the long-controversial role of CCR6 in EAE.

研究分野：免疫学

キーワード：ケモカイン 多発性硬化症 CCL20 CCR6 CCL9 病態モデルマウス ゲノム編集マウス

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ケモカインは、白血球やリンパ球などの細胞を組織へ遊走させる細胞遊走活性を主機能とするサイトカインの一群で、生体における様々な免疫細胞の組織内移動を制御し生体防御に寄与している。また、炎症細胞もケモカインによって制御を受けるので、自己免疫疾患や炎症性疾患などの病態形成にも重要である。ケモカイン受容体を発現する細胞は、ケモカインの濃度勾配に従って標的組織へ遊走するが、これまでに、50種類以上のケモカインと19種類のケモカイン受容体が同定されており、加えて、ひとつのレセプターに複数のリガンドが作用したり(リガンドの重複性)、異なるレセプターが複数のリガンドを共有したりする(レセプターの交雑性)ため、その制御機構は極めて複雑である¹⁾。

近年、インターロイキン17産生性ヘルパーT細胞であるTh17細胞が、多発性硬化症の病態を形成し、炎症抑制性ヘルパーT細胞であるTreg細胞が、病態を抑制していることが明らかになった。活性化したTh17細胞やTreg細胞はケモカイン受容体CCR6を高発現し、標的組織のCCL20に誘引される。例えば、多発性硬化症の動物実験モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)では、血液脳関門を形成するアストロサイトがCCL20を産生することや、Th17細胞がCCR6を介して中枢に浸潤して神経障害を引き起こすことが示されている。しかし、EAEの発症におけるCCL20の生理的役割について、これまで遺伝子欠損マウスを用いて直接証明した報告はなかった。また、CCR6欠損マウスを用いたEAEの病態については、いくつかの報告があるが、2つのグループは病態が悪化するとし、他の3つのグループは病態が軽減するとしており議論が分かれていた²⁻⁶⁾。この原因として、ES細胞を介して作られたCCR6欠損マウスの遺伝的背景が均一ではなかったからではないかということが考えられる。

そこで、近年注目されているCRISPR/Cas9システムを用いたゲノム編集技術により新たにC57BL/6系統の遺伝的背景でCCL20およびCCR6を欠損するマウスを作製し、EAEの病態を解析することで、多発性硬化症におけるCCL20/CCR6の生理的な役割を明らかにできるのではないかと考えた。

さらに、血液脳関門のアストロサイトに発現したRANK受容体を刺激するとCCL20の産生が誘導されることが報告されていることから⁷⁾、独自にアストロサイトのRANK受容体を刺激して誘導される遺伝子群をマイクロアレイによって網羅的に解析したところ、CCL20に加えて、新たにCCL9が上昇することを見出した。CCL9は腸粘膜上皮細胞に高発現しており、T細胞や樹状細胞の腸粘膜局所への遊走に関与することが知られているが⁸⁾、遺伝子欠損マウスの報告はなく、中枢神経系におけるCCL9の生理的機能も不明であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、多発性硬化症におけるケモカインCCL20とCCL9の生理的役割を解明することである。

(1) 多発性硬化症におけるCCL20の役割

研究代表者が作製したCCL20欠損マウスに実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を誘導し、EAEの病態スコア、中枢神経系におけるTh17細胞およびTreg細胞の局在を解析し、CCL20が多発性硬化症に及ぼす影響を明らかにする。

(2) 多発性硬化症におけるCCL9の役割

CRISPR/Cas9システムを用いたゲノム編集技術によりCCL9欠損マウスを作製し、リンパ組織におけるT細胞や樹状細胞の割合や局在を解析する。さらに、EAEの病態を解析し、CCL9が多発性硬化症に及ぼす影響を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) マウス

C57BL/6マウスは、日本SLCから購入した。CCL20, CCL9, CCR6, CCR1のgRNAの標的配列を表1に示す。gRNAおよびCas9は、Integrated DNA Technologies, Inc.から購入した。卵管内受精卵のゲノム編集(i-GONAD)は、既報に従った⁹⁾。gRNAとCas9を、交配の翌日にC57BL/6雌マウスの卵管膨大部に注入し、卵管間に電極を設置し、NEPA21エレクトロポレーターを用いて電気パルスをかけた。マウスは、大分大学実験動物施設内のSPF環境内で飼育した。すべての実験プロトコルは、大分大学動物実験委員会(承認番号170902)の承認を得ている。

Gene name	Target Sequence	PAM
CCL20	5'-CTTCCTTCCAGAGCTATTGT	GGG
CCL20	5'-TGTGGGTTTCAACAAGACAGA	TGG
CCR6	5'-ATAATCATCCGTTCCAAAGT	AGG
CCL9	5'-ACTACAAGTTGAAAGACGAC	TGG
CCR1	5'-ACACTGAATCCGTGAGTTAT	AGG

表1: gRNAの標的塩基配列

(2) 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE)

EAE を誘導するために、マウスに結核菌 ($2.2 \mu\text{g}/\mu\text{l}$) を補充した CFA で乳化したミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質 (MOG) ペプチド (aa 35-55: MEVGWYRSPFSRVHLYRNGK) $160 \mu\text{g}$ を皮下投与した。また、百日咳毒素 (400ng) を MOG ペプチド免疫日と 2 日後に腹腔内投与した¹⁰⁾。以下の臨床的スコアを評価した。0: 無症状、1: 尾の張りの低下、2: 尾の引きずり、3: 運動失調、4: 後肢の麻痺、5: 四肢麻痺、および 6: 死亡。採点は 24 時間ごとに行った。

(3) 組織学的解析

EAE 誘発後、脳と脊髄は 10%ホルマリンで 48 時間固定した。パラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオシン (HE) 染色して組織構造や細胞浸潤を評価した。また、ミエリンをルクソールファストブルー (LFB) で染色して脱髄を評価した。脾臓は Tissue-Tek OCT compound で凍結包埋し、Leica CM3050 S Cryostat を用いて $10 \mu\text{m}$ の凍結切片を作製した。抗 CD3-APC、抗 B220-PE、および抗 CD169-FITC (BioLegend) で染色し BZ-9000 Biorevo All-in-one Fluorescence Microscope (キーエンス) で観察した。

(4) フローサイトメトリー解析

CD3、CD4、CD8 α 、CD11c、PD-L1、CCR6、IL-17、IFN- γ に対する蛍光色素標識抗体は BioLegend 社から購入した。CD4、CD11b、CD44、B220、IgM、IgD、Foxp3 に対する抗体は BD Biosciences から、F4/80、CD25、CD3、CD8 α は eBiosciences から、それぞれ入手した。脾臓、胸腺、骨髄、脳、脊髄から回収した血球細胞を、細胞表面分子に対する抗体で染色し、一部の試験では、細胞内染色 (ICS) のために、IC 固定/透過化キット (e-Bioscience) を用いて細胞を固定・透過化した。ICS は、FITC 抗 IFN- γ 、PE 抗 IL-17、および APC 抗 Foxp3 抗体を用いて染色した。フローサイトメトリー解析は、FACS LSR Fortessa X-20 フローサイトメーター (BD Biosciences) を用いて実施し、データは FlowJo ソフトウェア (Tree Star) を用いて解析した。

(5) 定量 PCR 解析

RNA は TRI Reagent (シグマ・アルドリッチ) と PureLink RNA Mini Kit (Thermo Fisher Scientific Inc.) を用いて抽出・精製し、Verso cDNA Synthesis Kit (Thermo Fisher Scientific Inc.) を用いて逆転写した。定量 RT-PCR は、KAPA SYBR FAST qPCR Kit (Kapa Biosystems) を用いて、リアルタイム PCR 装置 (LightCycler 96, Roche Diagnostics) を用いて行った。相対的 mRNA レベルは β -アクトチンの発現レベルで補正し、すべてのデータは LightCycler Software 1.1 を用いて分析した。プライマー配列を表 2 に示す。

Gene name	Forward primer	Reverse primer
IL-17A	5'-ttaaactcccttggcgcaaaa	5'-ctttcctccgcattgacac
Foxp3	5'-actcgcgatgttcctactctcag	5'-ggcggatggcattctccaggt
IFN- γ	5'-atgaacgctacacactgcatc	5'-ccatcctttgcccagttcttc
TGFB	5'-tggagcaacatgtggaactc	5'-cgtaaaagacagccactca
IL-10	5'-gcagctctaggagatgtgg	5'-ggccctcagactacctcaacc
β actin	5'-cttcctccctggagaagactatgagc	5'-gcttagaagcacttgcggtgacg

表 2 : プライマー塩基配列

(6) ELISA

CCL20 および CCL9 のタンパク質濃度は、マウス CCL20/MIP-3 α DuoSet および CCL9/MIP-1 γ DuoSet (R&D Systems) を用いて測定した。450nm の OD は、Model 680 microplate reader (Bio-Rad) を用いて測定した。

(7) 統計解析

データは、平均値 \pm SEM で示した。GraphPad Prism7 ソフトウェアを用いて 2 群間の単変量解析を行い、有意差を Mann-Whitney U test で検定した。P < 0.05 を統計的に有意とみなした。

4. 研究成果

(1) 遺伝子欠損マウスの樹立

CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム編集技術により CCL20、CCR6 および CCL9 遺伝子が欠失した変異マウスを作製し、そのヘテロ接合体どうしを交配して遺伝子欠損ホモ接合体を得た。遺伝子の欠損は、遺伝子の塩基配列およびタンパク質発現の消失により確認した (図 1)。

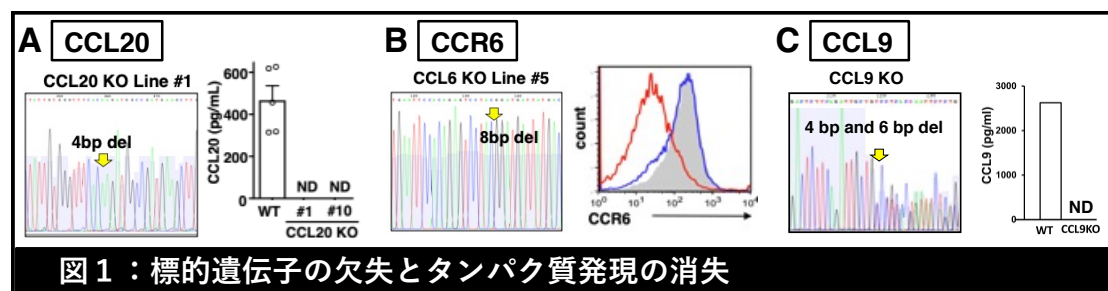


図 1 : 標的遺伝子の欠失とタンパク質発現の消失

(2) CCL20 と血球系細胞の分化・局在

CCL20 欠損マウスの定常状態における免疫細胞の分布はこれまで解析されていなかったため、まずこれについて CCR6 欠損マウスと比較し解析した。胸腺 T 細胞の分化、並びに骨髄 B 細胞の分化は、どちらの遺伝子欠損マウスも正常であった (図 2A)。さらに、脾臓の微小構造とそれを構成する免疫細胞の割合も正常であった (図 2B)。従って、CCL20/CCR6 が一次リンパ組織および二次リンパ組織におけるリンパ球の発生や恒常的な分布に必ずしも必要ではないことが明らかになった。

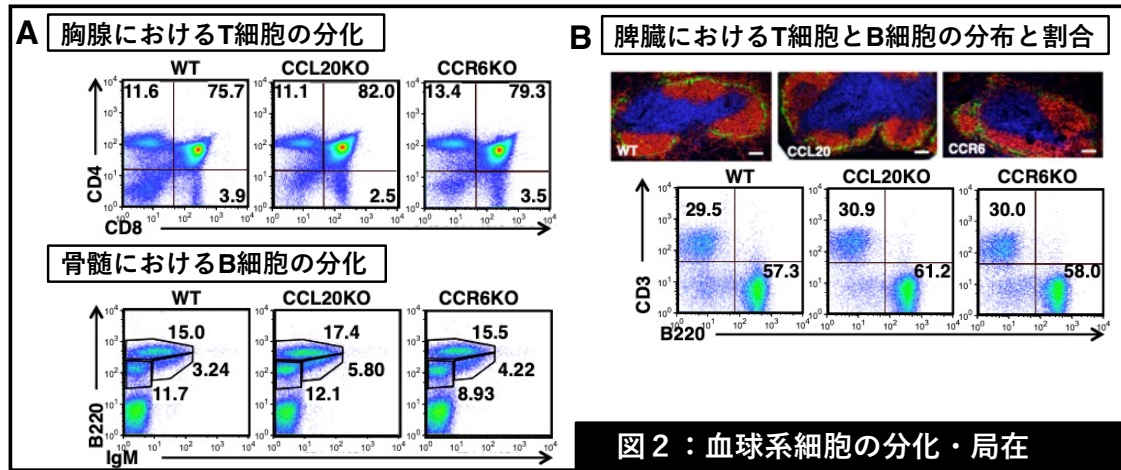


図 2 : 血球系細胞の分化・局在

(3) 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE)

CCL20 欠損マウスと CCR6 欠損マウスを用いて多発性硬化症のモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を誘導し、体重減少率および病態スコアを解析したところ、体重減少と病態スコアは野生型マウスより両遺伝子欠損マウスで増悪化の傾向が見られた (図 3A)。病理組織解析により、中枢神経系における炎症細胞浸潤および脱髄が両遺伝子欠損マウスで顕著に起きていることが明らかとなったが、野生型マウスと比較して大きな差は認められなかった (図 3B, C)。また、脳組織中の CD4⁺T 細胞の数は CCL20 欠損マウスにおいて増加傾向がみられたが有意差は認められなかった。

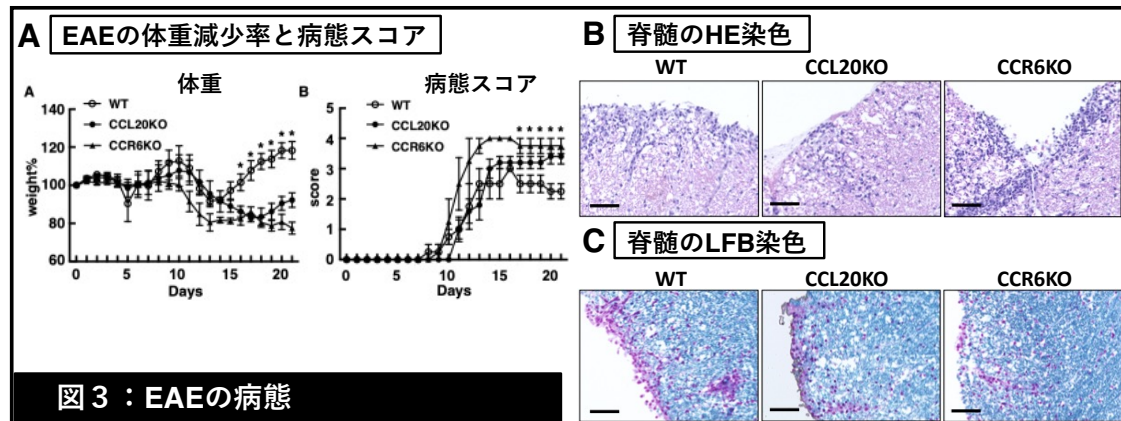


図 3 : EAEの病態

(4) Th17 細胞、Treg 細胞の浸潤

中枢へ浸潤した炎症細胞を解析したところ、変異マウスにおける Th17 細胞や Treg 細胞の割合は野生型マウスと同等であり、脊髄組織中の IL-17 mRNA 発現レベルにも顕著な差は認められなかった (図 4)。一方、変異マウスの脾臓樹状細胞表面の PD-L1 の発現が野生型マウスより比較的高いことが明らかになったが、病態との関連は見出せなかった。

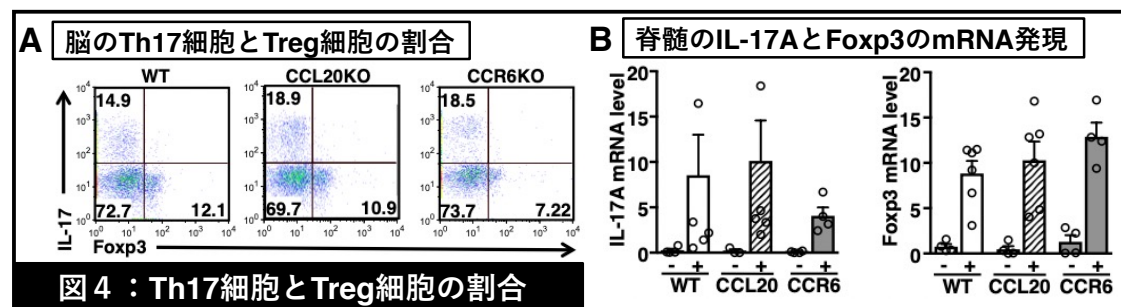


図 4 : Th17細胞とTreg細胞の割合

(5) CCL9/CCR1 と EAE

研究期間後半で CCL9 欠損マウスが得られたので、EAE を誘導し病態解析を試みた。現時点では十分な解析は行えていないが、野生型マウスに比べて CCL9 欠損マウスの病態は重症化する傾向がみられた。今後の詳しい解析が必要である。また、CCR1 欠損マウスもホモ接合体が得られたので、CCL9 欠損マウスの対照群として解析する予定である。一方、RANK 受容体からのシグナル伝達を担う TRAF6 をアストロサイト特異的に欠損する GFAP-Cre/TRAF6 Flox マウスを作製し、EAE を誘導したところ、この変異マウスの EAE の病態は抑制された。

(6) 結語

本研究により、CCL20/CCR6 による細胞遊走は、EAE の発症に必ずしも必要なく、他のケモカインシグナルによって代償されている可能性が示唆された。CCL20/CCR6 の積極的な病態形成への関与はなかったが、今回の研究で初めて CCL20 の生理的機能解析が行われたことは学術的に意義がある。また、今回 CCL20 欠損マウスと CCR6 欠損マウスを同時に解析しリガンドとレセプターの欠損が同じ表現型を示したことで、C57BL/6 系統マウスをゲノム編集した遺伝的背景が均一な欠損マウスで解析したことで、長らく議論されていた CCR6 の EAE における役割に一定の結論が得られたと考えている。今後、欠損マウスを用いて、CCL9 の EAE の病態形成への重要性が示されれば、多発性硬化症の新たな治療戦略への応用が期待される。

<引用文献>

- ① White GE, et al., *Pharmacol. Rev.* 65 (2013) 47-89.
- ② Villares R, et al., *Eur. J. Immunol.* 39 (2009) 1671-1681.
- ③ Elhofy A, et al., *J. Immunol.* 182 (2009) 3121-3130.
- ④ Yamazaki T, et al., *J. Immunol.* 181 (2008) 8391-8401.
- ⑤ Reboldi A, et al., *Nat Immunol.* 10(2009) 514-523.
- ⑥ Liston A, et al., *J. Immunol.* 182 (2009) 3121-3130.
- ⑦ Guerrini MM, et al., *Immunity.* 43(2015) 1174-1185.
- ⑧ Zhao X, et al., *J Immunol.* 171(2003) 2797-803.
- ⑨ Ohtsuka M, et al., *Genome Biol.* 19 (2018) 25.
- ⑩ Tanaka K, et al., *J. Immunol.* 180 (2008) 3746-3756.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9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 Sachi Nozomi, Kamiyama Naganori, Saechue Benjawan, Ozaka Sotaro, Dewayani Astri, Ariki Shimpei, Chalalai Thanyakorn, Soga Yasuhiro, Fukuda Chiaki, Kagoshima Yomei, Ekronarongchai Supanuch, Kobayashi Takashi	4. 巻 641
2. 論文標題 CCL20/CCR6 chemokine signaling is not essential for pathogenesis in an experimental autoimmune encephalomyelitis mouse model of multiple sclerosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 123 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.11.088	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 Ariki Shimpei, Ozaka Sotaro, Sachi Nozomi, Chalalai Thanyakorn, Soga Yasuhiro, Fukuda Chiaki, Kagoshima Yomei, Ekronarongchai Supanuch, Mizukami Kazuhiro, Kamiyama Naganori, Murakami Kazunari, Kobayashi Takashi	4. 巻 28
2. 論文標題 GM-CSF producing CCR2+CCR6+Th17 cells are pathogenic in dextran sodium sulfate induced colitis model in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 267 ~ 276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.13008	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 Dewayani Astri, Kamiyama Naganori, Sachi Nozomi, Ozaka Sotaro, Saechue Benjawan, Ariki Shimpei, Goto Mizuki, Chalalai Thanyakorn, Soga Yasuhiro, Fukuda Chiaki, Kagoshima Yomei, Maekawa Yoichi, Kobayashi Takashi	4. 巻 613
2. 論文標題 TRAF6 signaling pathway in T cells regulates anti-tumor immunity through the activation of tumor specific Th9 cells and CTLs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 26 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.04.125	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 Ozaka S, Sonoda A, Ariki S, Minata M, Kamiyama N, Hidano S, Sachi N, Ito K, Kudo Y, Dewayani A, Chalalai T, Ozaki T, Soga Y, Fukuda C, Mizukami K, Ishizawa S, Nishiyama M, Fujitsuka N, Mogami S, Kubota K, Murakami K, Kobayashi T	4. 巻 17
2. 論文標題 Saireito, a Japanese herbal medicine, alleviates leaky gut associated with antibiotic-induced dysbiosis in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0269698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0269698	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 Ozaki T, Kamiyama N, Saechue B, Soga Y, Gotoh R, Nakayama T, Fukuda C, Dewayani A, Chalalai T, Ariki S, Ozaka S, Sonoda A, Hirose H, Gendo Y, Noguchi K, Sachi N, Hidano S, Maeshima K, Gotoh K, Masaki T, Ishii K, Osada Y, Shibata H, Kobayashi T	4. 巻 27
2. 論文標題 Comprehensive lipidomics of lupus-prone mice using LC-MS/MS identifies the reduction of palmitoylethanolamide that suppresses TLR9-mediated inflammation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 493 ~ 504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12944	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 Ozaka S, Sonoda A, Ariki S, Kamiyama N, Hidano S, Sachi N, Ito K, Kudo Y, Minata M, Saechue B, Dewayani A, Chalalai T, Soga Y, Takahashi Y, Fukuda C, Mizukami K, Okumura R, Kayama H, Murakami K, Takeda K, Kobayashi T.	4. 巻 26
2. 論文標題 Protease inhibitory activity of secretory leukocyte protease inhibitor ameliorates murine experimental colitis by protecting the intestinal epithelial barrier	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 807 ~ 822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12888	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 Hidano Shinya, Mizukami Kazuhiro, Yahiro Takaaki, Shirakami Kohei, Ito Hideyuki, Ozaka Sotaro, Ariki Shimpei, Saechue Benjawan, Dewayani Astri, Chalalai Thanyakorn, Soga Yasuhiro, Goto Mizuki, Sonoda Akira, Ozaki Takashi, Sachi Nozomi, Kamiyama Naganori, Nishizono Akira, Murakami Kazunari, Kobayashi Takashi	4. 巻 74
2. 論文標題 Analysis of the Prevalence and Species of Anisakis nematode in Sekisaba, Scomber japonicus Caught in Coastal Waters off Saganoseki, Oita in Japannoseki, Oita in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 387 ~ 391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2020.859	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 Hidano Shinya, Mizukami Kazuhiro, Yahiro Takaaki, Shirakami Kohei, Ito Hideyuki, Ozaka Sotaro, Arika Shimpei, Saechue Benjawan, Dewayani Astri, Chalalai Thanyakorn, Soga Yasuhiro, Goto Mizuki, Sonoda Akira, Ozaki Takashi, Sachi Nozomi, Kamiyama Naganori, Nishizono Akira, Murakami Kazunari, Kobayashi Takashi	4. 巻 74
2. 論文標題 Analysis of the Prevalence and Species of Anisakis nematode in Sekisaba, Scomber japonicus Caught in Coastal Waters off Saganoseki, Oita in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 387 ~ 391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2020.859	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 Saechue Benjawan, Sachi Nozomi, Kobayashi Takashi et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 Development of a portable reverse transcription loop mediated isothermal amplification system to detect the E1 region of Chikungunya virus in a cost effective manner	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 615-625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12797	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19件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Nozomi Sachi, Naganori Kamiyama, Sotaro Ozaka, Shimpei Arika, Thanyakorn Chalalai, Yomei Kagoshima, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 Physiological function of chemokine CCL20 and its receptor CCR6 in multiple sclerosis in mice
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naganori Kamiyama, Thanyakorn Chalalai, Sotaro Ozaka, Shimpei Arika, Yomei Kagoshima, Nozomi Sachi, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 Zika virus induces pathogenic T cell-attracting chemokines in the central nervous system and exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sotaro Ozaka, Shimpei Arika, Yomei Kagoshima, Naganori Kamiyama, Nozomi Sachi, Thanyakorn Chalalai, Astri Dewayani, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 Secretory leukocyte protease inhibitor ameliorates murine experimental colitis by protecting the intestinal epithelial barrier
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Thanyakorn Chalalai, Naganori Kamiyama, Shimpei Arika, Sotaro Ozaka, Nozomi Sachi, Yomei Kagoshima, Ryu Okumura, Kiyoshi Takeda, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 Physiological relevance of TRAF6 signaling in dendritic cells in controlling C. rodentium infection
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shimpei Arika, Sotaro Ozaka, Nozomi Sachi, Yomei Kagoshima, Thanyakorn Chalalai, Naganori Kamiyama, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 Identification of pathogenic Th17 cells in gastrointestinal tract using chemokine receptor deficient mice
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naganori Kamiyama, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka, Shimpei Arika, Thanyakorn Chalalai, Yasuhiro Soga, Chiaki Fukuda, Yomei Kagoshima, Supanuch Ekronarongchai, Masahiro Yamamoto, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 Functional analysis of chemokine receptor CCR2 in a murine congenital toxoplasmosis model
3. 学会等名 第15回寄生虫感染免疫研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Sotaro Ozaka, Shimpei Ariki, Naganori Kamiyama, Yomei Kagoshima, Nozomi Sachi, Thanyakorn Chalalai, Yasuhiro Soga, Kazuhiro Mizukami, Kazunari Murakami, Takashi Kobayashi
2. 発表標題	Secretory leukocyte protease inhibitor ameliorates experimental colitis by protecting the intestinal epithelial barrier
3. 学会等名	第12回 癌・炎症と抗酸化研究会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	望月晶子, Thanyakorn chalalai1, 伊藤加奈子, 有木 晋平, 小坂聡太郎, 佐知望美, 神山長慶, 小林隆志.
2. 発表標題	樹状細胞におけるTRAF6シグナルがCitrobacter rodentium感染性腸炎に与える役割.
3. 学会等名	第11回 癌・炎症と抗酸化研究会(CIA研究会).
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Naganori Kamiyama, Benjawan Saechue, Astri Dewayani, Chalalai Thanyakorn, Sotaro Ozaka, Shimpei Ariki, Chiaki Fukuda, Yasuhiro Soga, Mizuki Minata, Nozomi Sachi, Shinya Hidano, Takashi Kobayashi.
2. 発表標題	Zika virus induces Th17 cell-attracting chemokines in the central nervous system and exacerbates neurological disorders.
3. 学会等名	第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	小坂聡太郎, 有木晋平, 皆田美月, 神山長慶, 佐知望美, Benjawan Saechue, Astri Dewayani, Thanyakorn Chalalai, 曾我泰裕, 福田千瑛, 水上一弘, 村上和成, 小林隆志.
2. 発表標題	柴苓湯はマウスにおいて抗菌薬によるdysbiosisに起因するLeaky gutを軽減する.
3. 学会等名	第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名 皆田美月, 小坂聡太郎, 有木晋平, 神山長慶, 佐知望美, Benjawan Saechue, Astri Dewayani, Thanyakorn Chalalai, 曾我泰裕, 福田千瑛, 水上一弘, 村上和成, 小林隆志.
2. 発表標題 大建中湯のSLPI発現増強を介した腸管保護作用の解析.
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuhiro Soga, Naganori Kamiyama, Takashi Ozaki, Benjawan Saechue, Astri Dewayani, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka, Shinpei Ariki, Thanyakorn Chalalai, Chiaki Fukuda, Takashi Kobayash
2. 発表標題 Verification of T cell inhibitory effect of lipid mediator Oleylethanolamide
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chiaki Fukuda, Naganori Kamiyama, Benjawan Saechue, Astri Dewayani, Chalalai Thanyakorn, Sotaro Ozaka, Shinpei Ariki, Yasuhiro Soga, Mizuki Minata, Nozomi Sachi, Shinya Hidano, Ryosuke Suzuki, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 "Identification of a responsible amino acid in prME protein for cell entry of Zika virus using single-round infectious particles (SRIPs)"
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 有木晋平, 小坂聡太郎, 神山長慶, Benjawan Saechue, Astri Dewayani, Thanyakorn Chalalai, 佐知望美, 曾我泰裕, 福田千瑛, 水上一弘, 村上和成, 小林隆志
2. 発表標題 T細胞特異的TRAF6欠損マウスを用いた腸管におけるnon-pathogenic Th17細胞に関する研究
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名	Astri Dewayani, Naganori Kamiyama, Shinya Hidano, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka, Shimpei Ariki, Benjawan Saechue, Yasuhiro Soga, Thanyakorn Chalalai, Chiaki Fukuda, Takashi Kobayashi
2. 発表標題	TRAF6 regulates Th9 cells and cytotoxic T lymphocytes in tumor immunity
3. 学会等名	第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Nozomi Sachi, Naganori Kamiyama, Benjawan Saechue, Sotaro Ozaka, Astri Dewayani, Shimpei Ariki, Thanyakorn Chalalai, Yasuhiro Soga, Chiaki Fukuda, Takashi Kobayashi
2. 発表標題	CCL20欠損マウスを用いた多発性硬化症の発症におけるCCL20の機能解析 Analysis of the role of CCL20 in the development of multiple sclerosis using CCL20-deficient mice
3. 学会等名	第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Thanyakorn Chalala, Naganori Kamiyama, Shinya Hidano, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka, Shimpei Ariki, Benjawan Saechue, Yasuhiro Soga, Astri Dewayani, Chiaki Fukuda, Takashi Kobayashi
2. 発表標題	C. rodentium感染における樹状細胞におけるTRAF6シグナルの役割
3. 学会等名	第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Naganori Kamiyama, Benjawan Saechue, Astri Dewayani, Chalalai Thanyakorn, Sotaro Ozaka, Shinpei Ariki, Yasuhiro Soga, Mizuki Goto, Nozomi Sachi, Shinya Hidano, Takashi Kobayashi
2. 発表標題	TRAF6 promotes the migration of Th17 cells into the CNS by regulating CCR6 expression in experimental autoimmune encephalomyelitis mice
3. 学会等名	第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 Astri Dewayani, Naganori Kamiyama, Shinya Hidano, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka, Shimpei Arika, Benjawan Saechue, Mizuki Goto, Yasuhiro Soga, Thanyakorn Chalalai, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 TRAF6 Signaling in Th9 cells Regulates Anti-Tumor Immune Response
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020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
---------	---------