

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18479

研究課題名（和文）シングルセルRNAシーケンス解析を基盤としたシェーグレン症候群の病態解明

研究課題名（英文）Investigation of the pathogenesis of Sjogren's syndrome based on single-cell RNA sequencing

研究代表者

大塚 邦紘 (OTSUKA, Kunihiro)

徳島大学・ポストLEDフォトンクス研究所・助教

研究者番号：90847865

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）：シェーグレン症候群（SS）は唾液腺および涙腺を主な標的とする自己免疫疾患である。我々はSSモデルマウスを樹立し、シングルセルRNAシーケンス解析を実施した。その結果、SSモデルマウスの唾液腺では、コントロールマウスではみられないユニークなCD4陽性T細胞の集団を見出した。この細胞集団は炎症反応を誘導する分子を発現しており、それに対する中和抗体をSSモデルマウスに投与することで、病態を改善することができた。また、その受容体の発現も唾液腺で増加することから、唾液腺局所で病態形成に寄与することが示された。本研究によって、SSの新たな発症機序の解明と新規診断マーカー・治療戦略の確立が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々が見出したSS特異的なCD4陽性T細胞は、SS病態でどのように関与しているかについて、これまでに報告がない。そのため、新規の診断マーカーや治療標的の確立のために非常に重要な細胞集団であると推察される。また、我々の想定している発症機序は、唾液腺局所で生じる現象であり、この機序を阻害することは全身的な影響を最小限にしながら、SSの発症を抑制できるため、低侵襲な治療法の開発が期待される。

研究成果の概要（英文）：Sjogren's syndrome (SS) is an autoimmune disease affected salivary and lacrimal glands. We made a mouse model for SS (SS model), and performed single cell RNA-sequencing by using salivary glands from SS model and control mice. As a result, a unique CD4+ T cell population that expressed several proinflammatory molecules was found in salivary glands from SS model, but not control. The treatment with a neutralizing antibody improved the autoimmune pathology in SS model. The expression of a receptor for a proinflammatory molecule also was increased in salivary glands from SS model, suggested that a proinflammatory signal via a unique CD4+ T cell population might contribute to the pathogenesis for SS. This study is expected that a unknown mechanism for the development of SS will be clarified and new strategies for the diagnosis or treatment for SS will be found.

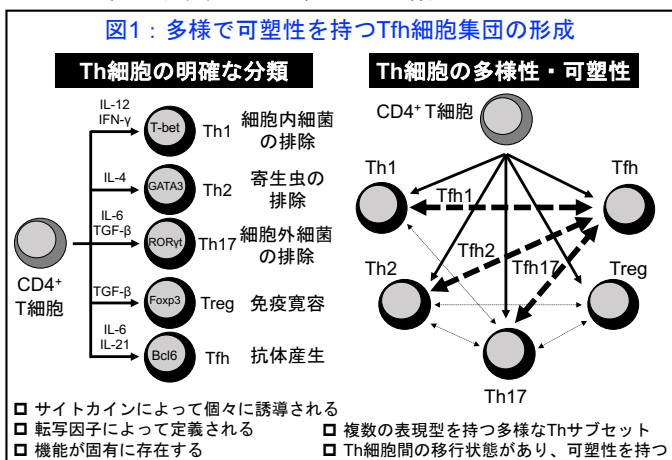
研究分野：免疫病理学

キーワード：シェーグレン症候群 自己免疫疾患 CD4陽性T細胞 唾液腺

1. 研究開始当初の背景

シェーグレン症候群 (Sjogren's syndrome: SS) は唾液腺や涙腺を主な標的とする自己免疫疾患である。臨床症状としてドライマウスやドライアイをきたすが、根本的治療法はなく、難病指定されている。疫学的に中年以降の女性に好発することから、性差や加齢が発症に関与することが想定されるが、詳細な発症機序の解明には至っていない。病理組織学的には、CD4 陽性 T 細胞を主体とするリンパ球浸潤が認められるものの、SS 特異的な病原性 CD4 陽性 T 細胞の同定はなされていない。

同定を困難にしている要因として、CD4 陽性 T 細胞の可塑性が挙げられる。CD4 陽性 T 細胞は抗原提示を受けると、様々なヘルパー T 細胞 (helper T cell: Th cell) に分化する。なかでも Th1 cell や Th17 cell, 濾胞ヘルパー T 細胞 (follicular helper T cell: Tfh cell) は SS の病態に促進的に関与するとされる。しかし、Tfh cell は Th1 cell や Th2, 17 cell の表現型を有するものが存在し、それぞれ Tfh1, 2, 17 cell といわれている (*Trends Immunol* 2014)。自己免疫疾患の 1 つである全身性エリテマトーデスでは、Tfh2 細胞が病態に関与しているとの報告があり (*Front in Immunol* 2018)、関節リウマチでは、Tfh2 や Tfh17 細胞との関連の報告もある (*Front in Immunol* 2018) ことから、多様な表現型を有する Tfh 細胞が自己免疫疾患発症や進展に寄与することが示唆されているものの、詳細なメカニズムについては解明されていない。さらに、Tfh 細胞の中でも T-bet を共発現するものは、その分化・成熟の移行段階の細胞である可能性が指摘されており (*Immunity* 2011)、Tfh 細胞は可塑性を有することを示唆している (図 1)。以上から、SS の病態を把握するには、多様で可塑性を有する Tfh 細胞集団の全体像を捉える網羅的な解析が必要であると考えられる。



近年、single cell RNA-sequencing (scRNA-seq) 解析により様々な病態が明らかになってきている。scRNA-seq は、従来のマイクロアレイ法やバルク RNA シークエンスなどのように、細胞集団全体の平均値を算出するのではなく、単一細胞レベルでトランスクリプトーム解析を行うため、これまで知られていなかった細胞集団や機能の発見、あるいは調節経路での多数の遺伝子によって生じる動的同時変化を検出できる。申請者は、scRNA-seq によって CD4 陽性 T 細胞の可塑性を明らかにすることで、SS 病態に特異的な新規の細胞集団を同定することを目指した (図 2)。

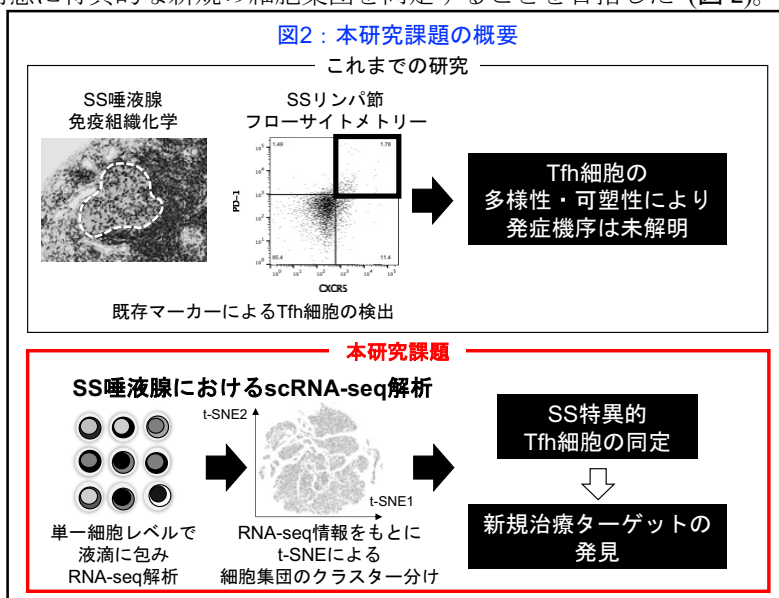
2. 研究の目的

本研究は、scRNA-seq 解析により SS 病態における CD4 陽性 T 細胞の可塑性を明らかにし、なかでも SS に特異的に出現する細胞集団を同定し、病原性を評価することで、SS 特異的な病原性 CD4 陽性 T 細胞の同定を目的とした。

自己免疫疾患の治療法の多くは、ある特定の免疫細胞の機能を抑制するが、病原性免疫細胞と同時に正常な免疫細胞も抑制されてしまうデメリットがある。特に、ドライマウスやドライアイを主症状とする SS は、唾液腺や涙腺などでのみ治療効果を発揮し、全身的な副作用を少なくするような、低侵襲な分子標的治療が求められる。本研究によって、SS でのみ認められる細胞集団を見出すことができれば、低侵襲な分子標的治療の開発にもつながることができると考えられる。

3. 研究の方法

申請者は雌 NFS/sld マウスの生後 3 日目に胸腺を摘出することで、SS 疾患モデルマウス (以後、SS model) を作成した。このマウスは 8 週齢頃から SS 患者と同様の症状を呈し、その後病



態が増悪していくことから、10 週齢の SS model と胸腺を摘出していない Ctrl の唾液腺を採取し、CD45 陽性免疫細胞を単離し、scRNA-seq 解析を行った。ライブラリー作成は Chromium Next GEM Single Cell 3' Reagent Kits v3.1 (Dual Index) (10X Chromium) を用いた。また、scRNA-seq によって得られたデータの解析は Cell Loupe Browser (10X Chromium) を用いた。

タンパク質発現については、FACS Canto II (BD) を用いてフローサイトメトリー解析により評価した。

病理組織学的解析は、免疫組織化学、免疫蛍光染色および *in situ* hybridization (ISH) を実施した。免疫蛍光染色は共焦点顕微鏡 A1R (Nikon) にて観察した。ISH は RNA scope (コスモバイオ) の各種キットを用いた。

SS 患者検体を用いた実験は、徳島大学病院口腔内科および耳鼻咽喉科・頭頸部外科にて口唇腺生検術を受けた患者を対象とし、徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を受け実施している。

4. 研究成果

(1) scRNA-seq による SS 特異的 CD4 陽性 T 細胞の同定

scRNA-seq の結果、CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、B 細胞、マクロファージなど様々な細胞集団の遺伝子発現変化を確認することができた。特に、CD4 陽性 T 細胞では、SS model 特異的に増加する細胞集団を確認することができ、これを SS 特異的 CD4 陽性 T 細胞とした。SS 特異的 CD4 陽性 T 細胞では、炎症反応を促進する分子の遺伝子発現が上昇していた (図 3A 参照)。

次に申請者は、その分子のタンパク質レベルでの発現をフローサイトメトリーにて評価した。その結果、Ctrl に比較して SS model の唾液腺では有意に増加し、それはリンパ組織でも同様であった (図 3B 参照)。また、週齢をおって評価すると、6 週齢から発現が上昇することから、発症初期段階から SS 特異的 CD4 陽性 T 細胞が関与する可能性が示唆された (図 3C 参照)。

(2) SS 特異的 CD4 陽性 T 細胞の病原性の解明

申請者は scRNA-seq により同定した炎症誘発分子に対する中和抗体を SS model に投与することにより SS 特異的 CD4 陽性 T 細胞の病原性を評価した。その結果、中和抗体投与群では対照群に比較して病理組織学的スコアの改善、免疫細胞数の減少、唾液量・涙液量の増加が認められた。以上から、SS 特異的 CD4 陽性 T 細胞に発現する炎症誘発分子が SS の病態形成に寄与することが示された。

(3) SS 特異的 CD4 陽性 T 細胞を介した発症機序の解明

炎症誘発分子の受容体の発現を免疫組織化学および免疫蛍光染色にて評価した。その結果、Ctrl では発現細胞が認められないのに対し、SS model では大多数の個体で認められた。以上から、SS 特異的 CD4 陽性 T 細胞は受容体発現細胞との相互作用を介して SS 病態形成に寄与することが想定され、今後、この分子機構については詳細な解析を行う予定である。

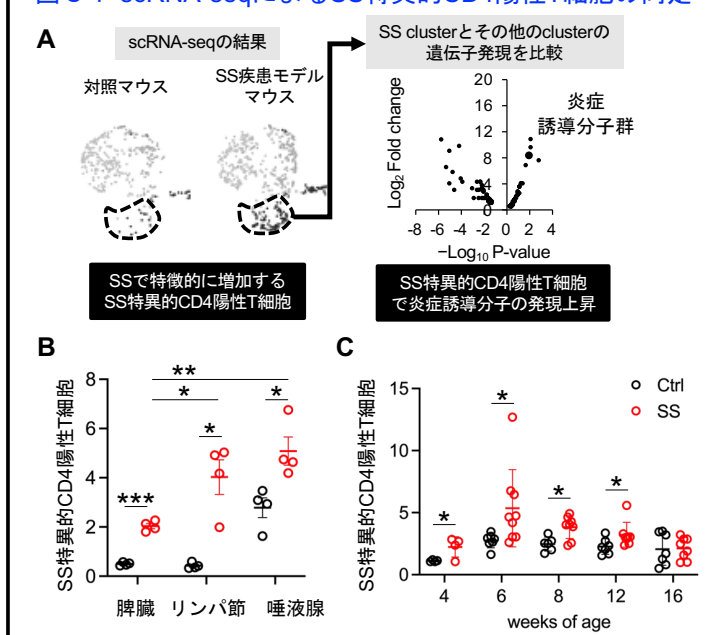
(4) SS 患者における SS 特異的 CD4 陽性 T 細胞の浸潤

SS model で認められた SS 特異的 CD4 陽性 T 細胞を SS 患者の口唇腺生検材料でも確認した。SS 患者の口唇腺病理標本を用いて炎症誘発分子の発現を ISH にて観察した。その結果、病理組織学的スコアの高い SS 患者ほど炎症誘発分子の発現細胞が多く観察されることが示された。以上から、SS 特異的 CD4 陽性 T 細胞が SS 患者でも認められることが明らかになった。

(5) 研究成果の報告

以上の研究成果を第 111 回日本病理学会総会 (口頭)、第 51 回日本免疫学会学術集会 (口頭)、第 33 回日本臨床口腔病理学会、第 64 回歯科基礎医学会学術大会にて発表した。また、SS に関する研究成果として、*Frontiers in Medicine* (Sato M et al. 2022)、*Viruses* (Otsuka K et al. 2022)、総説として、*診断病理* (大塚邦紘ら 2022)、*日本臨床* (大塚邦紘ら 2022) に報告した。

図 3 : scRNA-seqによるSS特異的CD4陽性T細胞の同定



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10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 Jaroonwitchawan Thiranut, Arimochi Hideki, Sasaki Yuki, Ishifune Chieko, Kondo Hiroyuki, Otsuka Kunihiro, Tsukumo Shin-ichi, Yasutomo Koji	4. 巻 14
2. 論文標題 Stimulation of the farnesoid X receptor promotes M2 macrophage polarization	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1065790-1065790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2023.1065790	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 Kajisa Taira, Yano Taka-aki, Koresawa Hidenori, Otsuka Kunihiro, Sakane Ayuko, Sasaki Takuya, Yasutomo Koji, Yasui Takeshi	4. 巻 1
2. 論文標題 Highly sensitive detection of nucleocapsid protein from SARS-CoV-2 using a near-infrared surface plasmon resonance sensing system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Optics Continuum	6. 最初と最後の頁 2336-2336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/optcon.472486	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 Sato Mami, Arakaki Rieko, Tawara Hiroaki, Nagao Ruka, Tanaka Hidetaka, Tamura Kai, Kawahito Yuhki, Otsuka Kunihiro, Ushio Aya, Tsunematsu Takaaki, Ishimaru Naozumi	4. 巻 9
2. 論文標題 Disturbed natural killer cell homeostasis in the salivary gland enhances autoimmune pathology via IFN- in a mouse model of primary Sjogren's syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 1036787-1036787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2022.1036787	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 Tsunematsu Takaaki, Arakaki Rieko, Sato Mami, Saito Masako, Otsuka Kunihiro, Furukawa Yusuke, Taquahashi Yuhji, Kanno Jun, Ishimaru Naozumi	4. 巻 192
2. 論文標題 Exposure to Multiwall Carbon Nanotubes Promotes Fibrous Proliferation by Production of Matrix Metalloproteinase-12 via NF- B Activation in Chronic Peritonitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 1559-1572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2022.07.009	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 Otsuka Kunihiro, Sato Mami, Tsunematsu Takaaki, Ishimaru Naozumi	4. 巻 14
2. 論文標題 Virus Infections Play Crucial Roles in the Pathogenesis of Sjogren's Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 1474-1474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v14071474	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 Sasaki Yuki, Arimochi Hideki, Otsuka Kunihiro, Kondo Hiroyuki, Tsukumo Shin-ichi, Yasutomo Koji	4. 巻 7
2. 論文標題 Blockade of the CXCR3/CXCL10 axis ameliorates inflammation caused by immunoproteasome dysfunction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e152681-e152681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.152681	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 Kondo Hiroyuki, Kageyama Takahiro, Tanaka Shigeru, Otsuka Kunihiro, Tsukumo Shin-ichi, Mashimo Yoichi, Onouchi Yoshihiro, Nakajima Hiroshi, Yasutomo Koji	4. 巻 13
2. 論文標題 Markers of Memory CD8 T Cells Depicting the Effect of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 836923-836923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.836923	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 Yano Taka-aki, Kajisa Taira, Ono Masayuki, Miyasaka Yoshiya, Hasegawa Yuichi, Saito Atsushi, Otsuka Kunihiro, Sakane Ayuko, Sasaki Takuya, Yasutomo Koji, Hamajima Rina, Kanai Yuta, Kobayashi Takeshi, Matsuura Yoshiharu, Itonaga Makoto, Yasui Takeshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Ultrasensitive detection of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein using large gold nanoparticle-enhanced surface plasmon resonance	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05036-x	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 Boonchan Michittra, Arimochi Hideki, Otsuka Kunihiro, Kobayashi Tomoko, Uehara Hisanori, Jaroonwichawan Thiranut, Sasaki Yuki, Tsukumo Shin-ichi, Yasutomo Koji	4. 巻 12
2. 論文標題 Necroptosis protects against exacerbation of acute pancreatitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 601-601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-021-03847-w	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 Sasaki Yuki, Otsuka Kunihiro, Arimochi Hideki, Tsukumo Shin-Ichi, Yasutomo Koji	4. 巻 11
2. 論文標題 Distinct Roles of IL-1 and IL-18 in NLR4-Induced Autoinflammation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 591713-591713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.591713	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37件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Mami Sato, Aya Ushio, Kunihiro Otsuka, Takaaki Tsunematsu, Naozumi Ishimaru
2. 発表標題 Th2 response enhances the differentiation into follicular B cells to progress the pulmonary autoimmune lesions in a mouse model of Sjogren's syndrome
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 Kunihiro Otsuka, Hiroyuki Kondo, Shin-ichi Tsukumo, Rieko Arakaki, Mami Sato, Hideo Yagita, Naozumi Ishimaru, Koji Yasutomo
2. 発表標題 CD153+ CD4+ T cells exacerbate the autoimmune pathology via the interaction with CD30+ cells in salivary glands in Sjogren's syndrome
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 Tamura Kai, Yuki Kawahito, Mami Sato, Kunihiro Otsuka, Takaaki Tsunematsu, Naozumi Ishimaru
2. 発表標題 Pathological analysis of nasal tissue in a murine model of Sjogren's syndrome
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 Yuki Kawahito, Kai Tamura, Mami Sato, Kunihiro Otsuka, Takaaki Tsunematsu, Naozumi Ishimaru
2. 発表標題 Role of Mucin 19 in Pathogenesis of a Mouse Model for Sjogren's Syndrome
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 Takaaki Tsunematsu, Rieko Arakaki, Mami Sato, Kunihiro Otsuka, Naozumi Ishimaru
2. 発表標題 Exposure to Multi-Wall Carbon Nanotubes Promotes Fibrous Proliferation by Production of Matrix Metalloprotease-12 via NF- κ B Activation in Chronic Peritonitis
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 俵 宏彰, 常松貴明, 永尾瑠佳, 福田一稀, 佐藤真美, 大塚邦紘, 牛尾 綾, 石丸直澄
2. 発表標題 頭頸部扁平上皮癌における染色体パッセンジャー複合体構成因子 Borealin の高発現がもたらす新たな役割
3. 学会等名 第58回日本口腔組織培養学会 学術大会・総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 俵 宏彰 , 常松 貴明 , 永尾 瑠佳 , 佐藤 真美 , 大塚 邦紘 , 石丸 直澄
2. 発表標題 がんにおける染色体パッセンジャー複合体構成因子Borealinの高発現がもたらす新たな機能
3. 学会等名 第45回日本分子生物学学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮村祥吾 , 麻植凌 , 仲原拓弥 , 岡田昇太 , 加治佐平 , 時実悠 , 南川丈夫 , 矢野隆章 , 田上周路 , 大塚邦紘 , 坂根亜由子 , 佐々木卓也 , 安友康二 , 安井武史
2. 発表標題 新型コロナウイルス N タンパク抗原のデュアル光コム・バイオセンシング
3. 学会等名 第83回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤 博之 , 九十九 伸一 , 大塚 邦紘 , 安友 康二
2. 発表標題 Markers of memory CD8 T cells depicting the effect of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Japan
3. 学会等名 第45回日本分子生物学学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大塚邦紘
2. 発表標題 研究紹介 -シェーグレン症候群の基礎研究について-
3. 学会等名 第33回日本臨床口腔病理学会 「若手の集い」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大塚 邦紘 , 近藤 博之 , 九十九 伸一 , 新垣 理恵子 , 佐藤 真美 , 常松 貴明 , 石丸 直澄 , 安友 康二
2. 発表標題 シングルセルRNA-seqとマルチプレックスSpatial解析を基盤としたシェーグレン症候群の標的臓器微小環境変化の解明
3. 学会等名 第33回日本臨床口腔病理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 常松 貴明 , 俵 宏彰 , 佐藤 真実 , 新垣理恵子 , 大塚 邦紘 , 牛尾 綾 , 石丸 直澄
2. 発表標題 頭頸部扁平上皮癌における染色体パッセンジャー複合体構成因子 Borealin の新たな機能
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大塚 邦紘 , 近藤 博之 , 九十九伸一 , 新垣理恵子 , 佐藤 真美 , 常松 貴明 , 石丸 直澄 , 安友 康二
2. 発表標題 シングルセル RNA-seq とマルチプレックス Spatial 解析を基盤としたシェーグレン症候群の標的臓器微小環境変化の解明
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤 真美 , 大塚 邦紘 , 常松 貴明 , 石丸 直澄
2. 発表標題 シェーグレン症候群モデルマウス肺病変におけるケモカインの機能分析
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川人 祐樹 , 田村 海 , 常松 貴明 , 佐藤 真美 , 大塚 邦紘 , 石丸 直澄
2. 発表標題 シェーグレン症候群モデルマウスである NFS/sId マウスの変異遺伝子 Mucin19 の発現解析と病態との関連性
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村 海 , 川人 祐樹 , 佐藤 真美 , 大塚 邦紘 , 常松 貴明 , 石丸 直澄
2. 発表標題 シェーグレン症候群モデルマウスにおける鼻腔組織の病態解析
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kunihiro Otsuka , Koji Yasutomo
2. 発表標題 Genetic and Immunological Research in Japan Cohort
3. 学会等名 eASIA Forum : Genetics, Immunological & Neurological Consequences in COVID-19 Cohorts (GINCO-Cohort) (Web会議) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 S. Miyamura , R. Oe , T. Nakahara , S. Okada , T. Kajisa , S. Taue , Y. Tokizane , T. Minamikawa , T. Yano , K. Otsuka , A. Sakane , T. Sasaki , K. Yasutomo , T. Yasui
2. 発表標題 Dual-Comb Biosensing for Rapid Detection of SARS-CoV-2
3. 学会等名 Conference on Lasers and Electro-Optics 2022 (CLEO2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大塚邦紘 , 九十九伸一 , 近藤博之 , 新垣理恵子 , 佐藤真美 , 福田一稀 , 俵宏彰 , 常松貴明 , 石丸直澄 , 安友康二
2. 発表標題 シングルセルRNA-seqで紐解くシェーグレン症候群モデルに特徴的に出現するT細胞集団の解析
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤 博之 , 大塚 邦紘 , 九十九 伸一 , 安友 康二
2. 発表標題 日本における新型 SARS-CoV-2 mRNA ワクチン BNT162b2 の効果を示す メモリー-CD8T 細胞マーカー
3. 学会等名 第20回 四国免疫フォーラム (Web会議)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤 真美 , 牛尾 綾 , 大塚 邦紘 , 常松 貴明 , 新垣 理恵子 , 石丸 直澄
2. 発表標題 シェーグレン症候群モデルマウス肺病変に対するケモカイン群の機能的解析
3. 学会等名 第20回 四国免疫フォーラム (Web会議)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村 海 , 新垣理恵子 , 川人 祐樹 , 福田 一稀 , 佐藤 真美 , 大塚 邦紘 , 常松 貴明 , 石丸 直澄
2. 発表標題 シェーグレン症候群モデルマウス鼻腔組織の病態解析
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福田 一稀 , 常松 貴明 , 新垣理恵子 , 佐藤 真美 , 大塚 邦紘 , 石丸 直澄
2. 発表標題 カーボンナノチューブ暴露によるマクロファージの MMP-12 を介した慢性炎症機序
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤 真美 , 牛尾 綾 , 福田 一稀 , 大塚 邦紘 , 常松 貴明 , 新垣理恵子 , 石丸 直澄
2. 発表標題 シェーグレン症候群疾患モデルにおける肺病変発症への CCL6 の役割
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 常松 貴明 , 俵 宏彰 , 田中 秀卓 , 福田 一稀 , 佐藤 真美 , 大塚 邦紘 , 新垣理恵子 , 石丸 直澄
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌における Borealin の高発現がもたらす Survivin 安定化機構の解明
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤真美, 常松貴明, 大塚邦紘, 石丸直澄
2. 発表標題 下顎骨病変
3. 学会等名 日本病理学会中国四国支部学術集会 第 137 回スライドカンファレンス
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nattiya H, Fresthel MC, Otsuka K
2. 発表標題 Genetics, Immunological and Neurological Long-term Consequences in Prospective COVID-19 Cohort in Thailand, Japan, Philippines and USA
3. 学会等名 Science, Technology and Innovation (STI) for Global Challenges (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Otsuka K, Tsukumo SI, Arakaki R, Yagita H, Ishimaru N, Yasutomo K
2. 発表標題 Single-cell RNA sequencing reveals accumulation of CD4 and CD8 T cells with unique phenotypes in salivary glands of Sjogren's syndrome model mice
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sasaki Y, Arimochi H, Otsuka K, Kondo H, Tsukumo SI, Yasutomo K
2. 発表標題 Blockade of the CXCR3-CXCL10 axis ameliorates inflammatory responses caused by immunoproteasome dysfunctions
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 依宏彰, 新垣理恵子, 大塚邦紘, 石丸直澄
2. 発表標題 シェーグレン症候群モデルマウスを用いた M3PAM を用いた治療効果とその作用機序
3. 学会等名 第29回日本シェーグレン症候群学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤真美, 牛尾綾, 福田一稀, 依宏彰, 大塚邦紘, 常松貴明, 新垣理恵子, 石丸直澄
2. 発表標題 シェーグレン症候群モデルマウスにおける肺病変の病態探索
3. 学会等名 第29回日本シェーグレン症候群学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仲原拓弥, 麻植凌, 加治佐平, 時実悠, 南川丈夫, 田上周路, 大塚邦紘, 坂根亜由子, 安友康二, 佐々木卓也, 安井武史
2. 発表標題 屈折率センシング光コムを用いたバイオセンシングに関する検討(4)~新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の検出~
3. 学会等名 第82回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Otsuka K, Yamada A, Saito M, Ushio A, Sato M, Kisoda S, Shao W, Tsunematsu T, Kudo Y, Arakaki R, Ishimaru N
2. 発表標題 Achaete-Scute Homologue 2-Regulated Follicular Helper T Cells Promote Autoimmunity in a Murine Model for Sjogren Syndrome
3. 学会等名 The 32th Annual Meeting of the Japanese Society of Oral Pathology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤真美, 牛尾綾, 福田一稀, 依宏彰, 大塚邦紘, 常松貴明, 新垣理恵子, 石丸直澄
2. 発表標題 シェーグレン症候群モデルマウスにおける腺外病変
3. 学会等名 第19回 四国免疫フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Boonchan M, Arimochi H, Otsuka K, Kobayashi T, Uehara H, Jaroonwitchawan T, Sasaki Y, Tsukumo SI, Yasutomo K
2. 発表標題 Deficiency in Ripk3 or M1k1 exacerbates acute pancreatitis with increased apoptosis of acinar cells
3. 学会等名 第19回 四国免疫フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加治佐 平、矢野 隆章、大塚 邦紘、九十九 伸一、坂根 亜由子、駒 貴明、野間口 雅子、安友 康二、佐々木 卓也、安井 武史
2. 発表標題 SARS-CoV-2由来RNAの高感度検出に向けたプラズモニックバイオセンサ
3. 学会等名 第68回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 昭浩 , 大塚 邦紘 , 高成 広起 , 永松 謙太郎 , 白井 昭博
2. 発表標題 次世代光による細胞光応答の解明
3. 学会等名 LED総合フォーラム 2020
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 大塚邦紘 , 常松貴明 , 石丸直澄	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本病理学会	5. 総ページ数 7
3. 書名 診断病理	

1. 著者名 大塚邦紘 , 安友康二	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 6
3. 書名 医学のあゆみ (間質性肺疾患の研究と診療UPDATE)	

1. 著者名 大塚邦紘 , 常松貴明 , 牛尾綾 , 佐藤真美 , 石丸直澄	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本臨床社	5. 総ページ数 6
3. 書名 日本臨床 (特集 シェーグレン症候群)	

〔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
---------	---------