

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02964

研究課題名(和文)自己抗体産生に特異的な経路の同定

研究課題名(英文)Identification of pathways specific for autoantibody production

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) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：自己免疫疾患である視神経脊髄炎(NMO)において、ナイーブB細胞で抗体産生細胞に特徴的な遺伝子発現が亢進し、特にIL-2経路の亢進がみられ、IL-2受容体であるCD25を発現する細胞が増加していた。さらにNMOのCD25陽性細胞は抗体産生細胞に分化しやすいことがわかった。網羅的遺伝子解析から、NMOのCD25陽性ナイーブB細胞は抗体産生細胞に特徴的な遺伝子の発現が亢進しており、この亢進に重要と推定される遺伝子Xを同定した。今後、遺伝子Xの機能確認と調節機構解明が自己抗体に特異的な産生経路の同定に重要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自己免疫疾患の治療に用いられる免疫抑制剤は、外来抗原に対する免疫応答も抑えてしまい感染症罹患の危険を伴うため、自己抗体の産生のみを抑える、より選択性の高い治療法開発を目指して研究を行なった。本研究では、自己抗体産生細胞に特徴的な遺伝子発現を明らかにし、さらにその上流でそれらの遺伝子を制御する遺伝子の候補を見出したことは、自己抗体に特異的な産生経路が同定に近づいており、学術的意義が高い。また、自己抗体に特異的な産生経路が同定されれば、多くの自己免疫疾患の新規治療の標的となることが期待され、その社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：In the autoimmune disease neuromyelitis optica (NMO), naive B cells show increased expression of genes characteristic of antibody-producing cells, especially the IL-2 pathway, and cells expressing the IL-2 receptor, CD25, were increased. The CD25-positive cells in NMOs were more likely to differentiate into antibody-producing cells. Comprehensive genetic analysis revealed that CD25-positive naive B cells in NMO show increased expression of genes characteristic of antibody-producing cells, and gene X, which is presumed to be important for this upregulation, was identified. It is important to confirm the function of gene X and to elucidate the regulatory mechanism of gene X in the future.

研究分野：免疫学

キーワード：自己免疫 自己抗体 B細胞 T細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

自己反応性 B 細胞は骨髄での分化過程で排除されるか、末梢へ移行しても細胞死や不応答が誘導され自己寛容が成立すると考えられている。多くの自己免疫疾患では自己成分に対する自己抗体が産生され、免疫寛容の破綻が示唆される。全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)などの自己免疫疾患では、移行期やナイーブの細胞に占める自己反応性 B 細胞の割合が高いことから、未成熟の段階の B 細胞で既に異常がおきていると考えられる。Aquaporin 4(AQP4)に病原性自己抗体を産生する視神経脊髄炎(Neuromyelitis optica: NMO)患者末梢血の B 細胞について RNA-seq によるトランスクリプトーム解析を行ったところ、NMO 患者のナイーブ B 細胞において抗体産生細胞に発現する PRDM1 (BLIMP1)の発現がみられ、ナイーブ B 細胞集団の中で抗体産生細胞への分化に向かいつつある細胞が存在することが想定された。また、IL-2 受容体(IL2RA)とその下流シグナル分子の発現亢進がみられ、フローサイトメトリー(FACS)解析でも NMO のナイーブ B 細胞において CD25 を発現する細胞が増加し、CD25 発現とその下流のリン酸化 STAT5 の発現が関連していることがわかった。IL-2 は T 細胞の増殖因子として知られるが、B 細胞の抗体産生細胞への分化過程でも寄与するという報告があり、上記に記載した結果から、NMO でみられる CD25 陽性のナイーブ B 細胞が自己抗体産生細胞に分化していくのではないかと考えた。B 細胞の抗体産生細胞への分化成熟には、同じ抗原を認識するヘルパー T 細胞との相互作用が重要であることから、自己抗体産生の背景には、B 細胞に加えて T 細胞の免疫寛容の破綻が考えられる。抗体産生に重要な働きをする T 細胞として、リンパ節の胚中心で B 細胞と相互作用する濾胞性ヘルパー T (follicular helper: TFH)細胞が知られている。一方、2017 年に TFH 細胞と類似して PD-1 を高発現するが、リンパ節局在に必要なケモカイン受容体である CXCR5 の発現を欠き、炎症局所で B 細胞の抗体産生細胞への分化を促進する末梢性ヘルパー T(peripheral helper: TPH)細胞が同定された。我々は、SLE 末梢血ならびに NMO 末梢血、脊髄液で TPH 細胞が増加していることを見出し、NMO 患者 B 細胞の抗体産生細胞への分化は、TFH 細胞や TPH 細胞との共培養により促進されることを確認した。さらに、TFH 細胞、TPH 細胞を除いたメモリー CD4<sup>+</sup>T 細胞も、B 細胞の抗体産生細胞への分化と抗体産生を促進することを見出し、B 細胞の分化、抗体産生を促進する未知の T 細胞が存在することが示唆された。この CD4<sup>+</sup>T 細胞は健康者血中には存在しないことから、自己抗体性 T 細胞である可能性が高いと考えた。以上のことから、自己免疫疾患においては、自己抗体の産生経路は、通常の外来抗原に対する応答とは異なるユニークな経路があると仮説を立て、その経路を特異的に制御することは可能なのかという問いに答えることを目指すこととした。

## 2. 研究の目的

我々は、恒常的に(自己)抗原が存在する場合の抗体産生細胞への分化機序は、外来抗原に対するそれと全く異なる機構であると仮説している。本研究では、(1)自己反応性 CD25 陽性ナイーブ B 細胞について発現遺伝子や表面マーカーの特徴を明らかにし、(2)自己反応 B 細胞の成熟に関わる新規の T 細胞群を同定することにより、自己反応性 B 細胞にユニークな抗体産生細胞への分化経路の顕在化を目的とし、「自己抗体の産生を特異的に制御することは可能なのか」という問いに答えることを目指す。

## 3. 研究の方法

(1) 自己抗体産生細胞に分化するナイーブ B 細胞を同定する

CD25 陽性ナイーブ B 細胞が抗体産生細胞への分化能が高いのかを in vitro の培養系を用いて検証する。網羅的遺伝子発現解析を行い、ナイーブ B 細胞、とくに CD25 陽性ナイーブ B 細胞に特徴的な遺伝子発現を解析する。また、CD25 陽性ナイーブ B 細胞のレパトア解析を行う。

(2) 自己抗体産生を助ける新規 T 細胞の同定

シングルセル解析を用いて、自己抗体産生を助ける新規 T 細胞の候補を抽出する。

(3) マウス自己免疫モデルを用いた自己抗体産生細胞に分化する B 細胞、その分化を促進させる新規ヘルパー T 細胞の発生機序ならびに制御因子の解析

全身性自己免疫疾患モデルならびに臓器特異的自己免疫疾患モデルを導入し、1. 2 で同定した細胞の解析を行う。

#### 4 . 研究成果

(1) 研究計画に従い、NMO 患者末梢血ナイーブ B 細胞から、CD25 陽性と陰性の細胞を分離し、CD25 陽性細胞が抗体産生細胞に分化しやすいことを確認した。次に NMO の CD25 陽性ナイーブ B 細胞中に、自己抗体産生細胞が多く存在するかどうかについて検討を行うため、CD25 陽性ナイーブ B 細胞を抗体産生細胞に分化させ、その培養上清中の抗 AQP4 抗体の検出を試みた。AQP4 を強制発現させた細胞株を作成するなど検出系の改善を行ったが、上清には十分な Ig が得られず検出にはいたらなかった。そこで、NMO の CD25 陽性、CD25 陰性それぞれのナイーブ B 細胞を EB ウイルスを用いて不死化し、抗体産生細胞に分化させた。CD25 陽性ナイーブ B 細胞から不死化した細胞が CD25 陰性ナイーブ B 細胞中から不死化した細胞よりも抗体産生細胞に分化しやすいことが確認できたが、培養上中清では十分な Ig が得られず抗 AQP4 抗体は検出できなかった。CD25 陽性ナイーブ B 細胞の特徴を解析するために、NMO、健常人、健常人ワクチン 2 回接種後の人から、CD25 陽性ナイーブ B 細胞、CD25 陰性ナイーブ B 細胞を分離し、RNAseq 解析を行った。健常人とワクチン接種後の検体では発現遺伝子が類似していたが、NMO ではこれら 2 群と異なっており、自己免疫に特有の特徴があることが推定された。NMO の CD25 陽性ナイーブ B 細胞では CD25 陰性ナイーブ B 細胞と比較すると抗体産生細胞に特徴的な遺伝子発現パターンになっていた。次に NMO の CD25 陽性ナイーブ B 細胞と CD25 陰性ナイーブ B 細胞の比較、健常人と NMO の CD25 陽性ナイーブ B 細胞の比較、健常人と NMO の CD25 陰性ナイーブ B 細胞の比較を行い、全ての比較において CD25 陽性ナイーブ B 細胞で有意に低下している転写因子 Gene X を見出した。昨年度樹立した B 細胞株において、shRNA を用いて Gene X を阻害すると、PRDM1 の発現が上昇し、抗体産生細胞への分化が促進された。さらに公共データを用いた再解析を行うと、SLE など他の自己免疫疾患のナイーブ B 細胞においても Gene X の発現変化があることがわかった。NMO 患者のナイーブ B 細胞の CD25 陽性と陰性の細胞を分離し、レパトア解析も行ったが、両者においてレパトアの大きな違いはみられなかった。

(2) NMO 末梢血のシングルセル細胞の解析を行い、健常人と比較して増加している T 細胞集団があるかどうかを検討したところ、CD4<sup>+</sup>キラー細胞が増加していた。NMO 患者で CD4<sup>+</sup>キラー細胞が増加しているかについて、さらに症例数を増やして検討したところ、CD4<sup>+</sup>キラー細胞が増加している患者がいることがわかった。次に、この細胞が抗体産生を増強するかどうかについて検討したところ、B 細胞との共培養系において抗体産生細胞分化を促進することがわかった。

(3) 動物モデルでの検討については、全身性自己免疫疾患モデルとしてイミキモド塗布による全身性エリテマトーデスモデルを導入した。臓器特異的自己免疫疾患モデルとして、AQP4 を免疫して NMO を誘導できる実験系を導入した。現在 1. 2 で同定した細胞や分子の動態について開始する予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Kaieda Shinjiro, Kinoshita Takashi, Chiba Asako, Miyake Sachiko, Hoshino Tomoaki	4. 巻 34
2. 論文標題 IL-18 receptor- signalling pathway contributes to autoantibody-induced arthritis via neutrophil recruitment and mast cell activation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 500 ~ 508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/road043	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 Li Yaguang, Noto Daisuke, Hoshino Yasunobu, Mizuno Miho, Yoshikawa Soichiro, Miyake Sachiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Immunoglobulin directly enhances differentiation of oligodendrocyte-precursor cells and remyelination	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9394 ~ 9394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-36532-3	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 Sasano Hitoshi, Harada Norihiro, Harada Sonoko, Takeshige Tomohito, Sandhu Yuuki, Tanabe Yuki, Ishimori Ayako, Matsuno Kei, Nagaoka Tetsutarō, Ito Jun, Chiba Asako, Akiba Hisaya, Atsuta Ryo, Izuhara Kenji, Miyake Sachiko, Takahashi Kazuhisa	4. 巻 73
2. 論文標題 Pretreatment circulating MAIT cells, neutrophils, and periostin predicted the real-world response after 1-year mepolizumab treatment in asthmatics	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 94 ~ 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2023.06.001	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 Lin Youwei, Sakuraba Shun, Massilamany Chandirasegaran, Reddy Jayagopala, Tanaka Yoshimasa, Miyake Sachiko, Yamamura Takashi	4. 巻 140
2. 論文標題 Harnessing autoimmunity with dominant self-peptide: Modulating the sustainability of tissue-preferential antigen-specific Tregs by governing the binding stability via peptide flanking residues	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Autoimmunity	6. 最初と最後の頁 103094 ~ 103094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaut.2023.103094	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 Kensuke, Ito Junya, Takahashi Kazufusa, Nakabayashi Jun, Brombacher Frank, Shichino Shigeyuki, Yoshikawa Soichiro, Miyake Sachiko, Karasuyama Hajime	4. 巻 15
2. 論文標題 Single-cell transcriptomics identifies the differentiation trajectory from inflammatory monocytes to pro-resolving macrophages in a mouse skin allergy model	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1666 ~ 1666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-024-46148-4	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 Sano Shuhei, Yoshikawa Soichiro, Hoshino Yasunobu, Tomizawa Yuji, Hattori Nobutaka, Miyake Sachiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Establishment of novel cell lines that maintain the features of B cells derived from patients with neuromyelitis optica spectrum disorder	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Immunological Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2024.2334002	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 Ochiai Tomonori, Yasuda Hajime, Akiba Hisaya, Ashizawa Karin, Hosoya Erina, Ando Jun, Miyake Sachiko, Ando Miki	4. 巻 -
2. 論文標題 Ectopic band 3 expression as a cause of mature ovarian teratoma associated secondary autoimmune hemolytic anemia	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Laboratory Hematology	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) 10.1111/ijlh.14276	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 Kuga Taiga, Chiba Asako, Murayama Goh, Hosomi Kosuke, Nakagawa Tomoya, Yahagi Yoshiyuki, Noto Daisuke, Kusaoui Makio, Kawano Fuminori, Yamaji Ken, Tamura Naoto, Miyake Sachiko	4. 巻 15
2. 論文標題 Enhanced GATA4 expression in senescent systemic lupus erythematosus monocytes promotes high levels of IFN production	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1320444 ~ 1320444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2024.1320444	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 西井慧美、三宅幸子、村上正晃	4. 巻 31
2. 論文標題 神経系と免疫の接点(第6回) 多発性硬化症と腸管(解説)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 144-146
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 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 三宅 幸子	4. 巻 37
2. 論文標題 腸内細菌と神経炎症	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 腸内細菌学雑誌	6. 最初と最後の頁 179 ~ 185
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.11209/jim.37.179	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 Yamagishi R, Kamachi F, Nakamura M, Yamazaki S, Kamiya T, Takasugi M, Cheng Y, Nonaka Y, Yukawa-Muto Y, Thuy TTL, Harada Y, Arai T, Loo TM, Yo-shimoto S, Tatsuya A, Nakajima M, Taguchi H, Ishikawa T, Akiba H, Miyake S, Kubo M, Iwakura Y, Fukuda S, Chen W-Y, Kawada N, Rudensky A, Nakae S, Hara E, Ohtani N.	4. 巻 7
2. 論文標題 Gasdermin D-mediated release of IL-33 from senescent hepatic stellate cells promotes obesity-associated hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Immunology	6. 最初と最後の頁 eabi7209
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciimmunol.abi7209	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 Bai Jie, Chiba Asako, Murayama Goh, Kuga Taiga, Yahagi Yoshiyuki, Tabe Yoko, Tamura Naoto, Miyake Sachiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Early CD4+ T cell responses induced by the BNT162b2 SARS-CoV-2 mRNA vaccine predict immunological memory	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20376
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-24938-4	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 Sandhu Yuuki, Harada Norihiro, Sasano Hitoshi, Harada Sonoko, Ueda Shoko, Takeshige Tomohito, Tanabe Yuki, Ishimori Ayako, Matsuno Kei, Abe Sumiko, Nagaoka Tetsutaro, Ito Jun, Chiba Asako, Akiba Hisaya, Atsuta Ryo, Izuhara Kenji, Miyake Sachiko, Takahashi Kazuhisa	4. 巻 13
2. 論文標題 Pretreatment Frequency of Circulating Th17 Cells and FeNO Levels Predicted the Real-World Response after 1 Year of Benralizumab Treatment in Patients with Severe Asthma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 538 ~ 538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom13030538	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 Sato Wakiro, Noto Daisuke, Araki Manabu, Okamoto Tomoko, Lin Youwei, Yamaguchi Hiromi, Kadowaki-Saga Ryoko, Kimura Atsuko, Kimura Yukio, Sato Noriko, Ishizuka Takami, Nakamura Harumasa, Miyake Sachiko, Yamamura Takashi	4. 巻 16
2. 論文標題 First-in-human clinical trial of the NKT cell-stimulatory glycolipid OCH in multiple sclerosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Therapeutic Advances in Neurological Disorders	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/17562864231162153	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 Sho, Tanaka Ryota, Yamashiro Kazuo, Chiba Asako, Noto Daisuke, Inaba Toshiki, Kurita Naohide, Miyamoto Nobukazu, Kuroki Takuma, Shimura Hideki, Ueno Yuji, Urabe Takao, Miyake Sachiko, Hattori Nobutaka	4. 巻 10
2. 論文標題 Mucosal Associated Invariant T Cells Are Involved in Acute Ischemic Stroke by Regulating Neuroinflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e018803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.120.018803	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 Yoshizawa Yuri, Nakao Toru, Tsuritani Katsuki, Yamada Takashi, Watanabe Noriko, Chiba Asako, Robinson William H., Miyake Sachiko	4. 巻 40
2. 論文標題 The importance of specific citrullinated clusterin and vimentin found in a multi-coloured bead-based citrulline-peptide array system in rheumatoid arthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Rheumatology	6. 最初と最後の頁 936-944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.55563/clinexrheumatol/ucnzun	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 Yasuda Hajime, Mori Yosuke, Chiba Asako, Bai Jie, Murayama Goh, Matsushita Yasushi, Miyake Sachiko, Komatsu Norio	4. 巻 21
2. 論文標題 Resolution of One-Year Persisting COVID-19 Pneumonia and Development of Immune Thrombocytopenia in a Follicular Lymphoma Patient With Preceding Rituximab Maintenance Therapy: A follow-up Report and Literature Review of Cases With Prolonged Infections	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia	6. 最初と最後の頁 e810 ~ e816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clml.2021.07.004	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 Yasutomi Yusuke, Chiba Asako, Haga Keiichi, Murayama Goh, Makiyama Ayako, Kuga Taiga, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi, Nagahara Akihito, Nagaishi Takashi, Miyake Sachiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Activated Mucosal-associated Invariant T Cells Have a Pathogenic Role in a Murine Model of Inflammatory Bowel Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 81 ~ 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2021.08.018	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 Asako, Murayama Goh, Miyake Sachiko	4. 巻 33
2. 論文標題 Characteristics of mucosal-associated invariant T cells and their roles in immune diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 775 ~ 780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab070	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 Hoshino Yasunobu, Noto Daisuke, Sano Shuhei, Tomizawa Yuji, Yokoyama Kazumasa, Hattori Nobutaka, Miyake Sachiko	4. 巻 19
2. 論文標題 Dysregulated B cell differentiation towards antibody-secreting cells in neuromyelitis optica spectrum disorder	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-021-02375-w	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, Mizuno Miho, Noto Daisuke, Aoyama Aki, Kuga Taiga, Murayama Goh, Chiba Asako, Miyake Sachiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Different Spatial and Temporal Roles of Monocytes and Monocyte-Derived Cells in the Pathogenesis of an Imiquimod Induced Lupus Model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 764557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.764557	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 Bai Jie, Chiba Asako, Murayama Goh, Kuga Taiga, Tamura Naoto, Miyake Sachiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Sex, Age, and Ethnic Background Shape Adaptive Immune Responses Induced by the SARS-CoV-2 mRNA Vaccine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 786586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.786586	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58件(うち招待講演 15件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 Recent progress in the treatment of multiple sclerosis
3. 学会等名 The 2nd International Symposium of Clinical Immunology (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中川知哉、細見航介、久我大雅、千葉麻子、村山豪、草生真規雄、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単球におけるInterferon 産生能と貪食能についての検討
3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Taiga Kuga, Asako Chiba, Gou Murayama, Yoshiyuki Yahagi, Makio Kusaoi, Ken Yamaji, Naoto Tamura, Sachiko Miyake
2. 発表標題 cGAS-STING activation induces enhanced production of IFN-alpha via GATA4 in lupus monocytes
3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hitoshi Sasano, Norihiro Harada, Sonoko Harada, Tomohito Takeshige, Yuuki Sandhu, Yuki Tanabe, Ayako Ishimori, Kei Matsuno, Tetsutaro Nagaoka, Jun Ito, Asako Chiba, Hisaya Akiba, Ryo Atsuta, Kenji Izuhara, Sachiko Miyake, Kazuhisa Takahashi
2. 発表標題 Circulating MAIT cells, neutrophils, and periostin as biomarkers for mepolizumab in asthmatics
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田辺悠記、秋葉久弥、原田紀宏、原田園子、伊藤潤、蒲池史卓、三宅幸子、高橋和久
2. 発表標題 TIM-4 regulates mast cell activation and allergic airway inflammation by binding to CD300b
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤和貴郎、岡本智子、林幼偉、石塚量見、中村治雅、竹脇大貴、須田互、佐藤 典子、木村有喜男、舞草伯秀、竹綱正典、岡田悠、三宅幸子、山村隆
2. 発表標題 再発性多発性硬化症に対する新規治療薬OCH フェーズ2試験におけるバイオマーカー解析
3. 学会等名 第35回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡本智子、佐藤和貴郎、林幼偉、清水優子、西田陽一郎、横田隆徳、石塚量見、中村治雅、三宅幸子、高橋祐二、山村隆
2. 発表標題 NKT細胞標的糖脂質OCH-NCNP1第II相医師主導治験の解析
3. 学会等名 第35回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 久我大雅、千葉麻子、村山豪、草生真規雄、山路健、田村直人、三宅幸子
2. 発表標題 細胞老化およびGATA4を介したSLE患者単球のIFN 産生亢進機序
3. 学会等名 第51回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤和貴郎、岡本智子、林幼偉、石塚量見、中村治雅、竹脇大貴、須田互、佐藤典子、木村有喜男、舞草伯秀、竹綱正典、岡田悠、三宅幸子、山村隆
2. 発表標題 再発性多発性硬化症に対するNKT細胞活性化経口薬OCHのフェーズ2試験 有効性とバイオマーカー評価
3. 学会等名 第51回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村山豪、久我大我、西岡雄仁、草生真規雄、千葉麻子、三宅幸子、山路健、田村直人
2. 発表標題 COVID-19におけるサイトカイン産生異常のメカニズム
3. 学会等名 第51回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小澤忠嗣、千葉麻子、早川裕子、大森司、三宅幸子、藤本茂、田中亮太
2. 発表標題 ヒト脳梗塞急性期における末梢血Mucosal-Associated Invariant T Cells(MAIT細胞)の動態と機能に関する研究
3. 学会等名 第66回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡本智子、佐藤和貴郎、林幼偉、清水優子、西田陽一郎、横田隆徳、石塚量見、中村治雅、三宅幸子、高橋祐二、山村隆
2. 発表標題 NKT細胞標的糖脂質OCH-NCNP1第II相医師主導治験の解析
3. 学会等名 第41回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hisaya Akiba, Yoshiyuki Abe, Toko Tabe, Naoto Tamura, Sachiko Miyake
2. 発表標題 Analysis of clinical utility of soluble TIM-4 in rheumatoid arthritis patient serum
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Emi Nishii, Soichiro Yoshikawa, Asako Chiba, Ayami Okuzumi, Shinichi Ueno, Yasunobu Hoshino, Taku Hatano, Nobutaka Hattori, Sachiko Miyake
2. 発表標題 Profound increase of a-synuclein-specific Th17 responses in Parkinson's disease is associated with adjuvant effects of a-synuclein aggregates to dendritic cells
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 脊椎関節炎と自然T細胞
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 自己免疫疾患におけるInnate系細胞の解析 ～関節リウマチ等の膠原病の病態理解に向けて～
3. 学会等名 Rheumatology Conference 2022（招待講演）
4. 発表年 2022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自然免疫の役割
3. 学会等名 TEN TOPICS IN RHEUMATOLOGY 2022（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 腸・免疫・神経のクロストーク
3. 学会等名 第34回日本神経免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 神経免疫update
3. 学会等名 副都心膠原病カンファレンス(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 Gut environmental factors and neuroinflammation
3. 学会等名 第9回Neuro Science Network in KOBEシンポジウム(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 久我大雅、千葉麻子、江端豪、草生真規雄、山路健、田村直人、三宅幸子
2. 発表標題 SLE単球におけるcGAS-STING経路を介したIFN 産生亢進メカニズムの解明
3. 学会等名 第119回日本内科学会講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久我大雅、千葉麻子、村山豪、草生真規雄、山路健、田村直人、三宅幸子
2. 発表標題 SLE単球におけるcGAS-STING経路を介したIFN 産生抗進機序の解析
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 海江田信二郎、木下隆、千葉麻子、三宅幸子、星野友昭
2. 発表標題 IL-18/IL-18receptor- シグナルの抗体誘導関節炎への関与
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 笹野 仁史, 原田 紀宏, 三道 ユウキ, 田辺 悠記, 原田 園子, 渡邊 敬康, 佐藤 良彦, 西牧 孝泰, 安部 寿美子, 上田 翔子, 後藤 愛, 竹重 智仁, 松野 圭, 伊藤 潤, 長岡 鉄太郎, 熱田 了, 千葉 麻子, 秋葉 久弥, 三宅 幸子, 高橋 和久
2. 発表標題 OVA誘導性喘息モデルマウスにおけるMAIT細胞の役割
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村山豪、西岡雄仁、草生真規雄、松下靖志、千葉麻子、三宅幸子、山路健、田村直人
2. 発表標題 全身性エリテマトーデスとCOVID-19における炎症性サイトカイン産生の比較
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田翔子、伊藤潤、原田園子、笹野仁史、三道ユウキ、田辺悠記、安部寿美子、渡邊敬康、佐藤良彦、西牧孝泰、牧野文彦、塩田智美、児玉裕三、長岡鉄太郎、千葉麻子、秋葉久弥、三宅幸子、熱田了、原田紀宏、高橋和久
2. 発表標題 スギ花粉症合併喘息患者における舌下免疫療法による症状改善効果と末梢血リンパ球分画の変化
3. 学会等名 第88回臨床アレルギー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 笹野 仁史、原田 紀宏、原田 園子、竹重智仁、三宅 ユウキ、田辺 悠記、石森絢、松野圭、長岡鉄太郎、伊藤 潤、千葉麻子、秋葉久弥、熱田了、出原賢治、三宅幸子、高橋和久
2. 発表標題 末梢血中MAIT細胞、好中球、血清ペリオスチンのメボリズム治療効果予測バイオマーカーとしての可能性
3. 学会等名 第3回日本喘息学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久我大雅、千葉麻子、村山豪、草生真規雄、山路健、田村直人、三宅幸子
2. 発表標題 SLE患者単球におけるcGAS-STING経路を介したIFN 産生亢進機序の解明
3. 学会等名 第50回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 JIE BAI、千葉麻子、村山豪、久我大雅、田村直人、三宅幸子
2. 発表標題 SARS-CoV-2 mRNAワクチンにより誘導される獲得免疫応答の解析
3. 学会等名 第50回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉川宗一郎、浦上仁志、藤田悠紀、長尾圭、日野翔太、松井奎吾、三宅健介、烏山一、森実実、神谷厚範、三宅幸子
2. 発表標題 精神的ストレスによるアレルギー皮膚炎症増悪メカニズムの解明
3. 学会等名 第34回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐野修平、吉川宗一郎、能登大介、星野泰延、富沢雄二、横山和正、服部信孝、三宅幸子
2. 発表標題 視神経脊髄炎におけるnaiveB細胞の解析
3. 学会等名 第34回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐野修平、吉川宗一郎、能登大介、星野泰延、富沢雄二、横山和正、服部信孝、三宅幸子
2. 発表標題 視神経脊髄炎におけるnaiveB細胞に着目した自己抗体産生機序の検討
3. 学会等名 第9回ベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久我大雅、千葉麻子、村山豪、草生真規雄、山路健、田村直人、三宅幸子
2. 発表標題 SLE単球のcGAS-STING経路を介したIFN 産生はGATA4発現誘導により亢進する
3. 学会等名 第9回ベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 JIE BAI, Asako Chiba, Goh Murayama, Taiga Kuga, Yoshiyuki Yahagi, Naoto Tamura, Sachiko Miyake
2. 発表標題 Early CD4+T cell responses elicited by COVID-19 mRNA vaccine predicts long term immunological memory
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 Hitoshi Urakami, Yuki Fujita, Kei Nagao, Kensuke Miyake, Hajime Karasuyama, Sachiko Miyake, Soichiro Yoshikawa
2. 発表標題 Chronic psychological stress exacerbates IgE-dependent chronic allergic inflammation by suppressing M2-macrophage-mediated efferocytosis
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 Shuhei Sano, Soichiro Yoshikawa, Daisuke Noto, Yasunobu Hoshino, Yuji Tomi-zawa, Kazumasa Yokoyama, Nobutaka Hattori, Sachiko Miyake
2. 発表標題 Analysis of naive B cell in neuromyelitis optica spectrum disorders
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 Youwei Lin, Shun Sakuraba, Chandirasegaran Massilamany, Jayagopala Reddy, Yoshmasa Tanaka, Sachiko Miyake, Takashi Yamamura
2. 発表標題 Benign and harmful au-toimmunity by manipulating the binding stability of self-peptides that influence the kinetics of tissue antigen-specific effector regulatory T cells
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 Kei Nagao, Yuki Fujita, Hitoshi Urakami, Atsunori Kamiya, Sachiko Miyake, Soichiro Yoshikawa
2. 発表標題 Ligand-independent function of $\beta_2$ -adrenergic receptor affects IgE-mediated $Ca^{2+}$ -influx in mast cells
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 Tanabe, Hisaya Akiba, Norihiro Harada, Harada Sonoko, Takahashi Kazuhisa, Sachiko Miyake
2. 発表標題 Soluble TIM-4 levels in serum are associated with severe asthma phenotype
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 Fujita, Hitoshi Urakami, Kei Nagao, Atsunori Kamiya, Sachiko Miyake, Soichiro Yoshikawa
2. 発表標題 Environmental enrichment suppresses skin allergic inflammation 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 Taiga Kuga, Asako Chiba, Gou Murayama, Kosuke Hosomi, Tomoya Nakagawa, Makio Kusaoi, Ken Yamaji, Naoto Tamura, Sachiko Miyake
2. 発表標題 GATA4 enhances cGAS-STING-dependent production of type I interferons in lupus monocytes
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 細見 航介, 久我 大雅, 千葉 麻子, 村山 豪, 草生 真規雄, 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の単球におけるSTING刺激時のinterferon 産生能と貪食能についての検討
3. 学会等名 日本リウマチ学会関東支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉川 宗一郎、浦上 仁志、藤田 悠紀、長尾 圭、佐野 修平、三宅 健介、烏山 一、森実 真、神谷 厚範、三宅 幸子
2. 発表標題 精神的ストレスによる皮膚アレルギー増悪メカニズム
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Miyake S
2. 発表標題 Gut environmental factors and multiple sclerosis
3. 学会等名 Asian Oceanian Congress of Neurology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyake S
2. 発表標題 Gut microbiome and multiple sclerosis
3. 学会等名 20th Annual Congress of the Israeli Society of Neuroimmunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 多発性硬化症と腸内細菌
3. 学会等名 第118回日本内科学会講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 自然免疫up to date
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 免疫の基礎-新型コロナウイルスへの免疫応答から考える
3. 学会等名 第6回日本母性内科学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021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の免疫異常
3. 学会等名 第30回日本小児リウマチ学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021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74回日本自律神経学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅幸子
2. 発表標題 IFN producing cells in patients with systemic lupus erythematosus patient.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 能登大介、星野泰延、佐野修平、富沢雄二、横山和正、服部信孝、三宅幸子
2. 発表標題 AQP4抗体陽性NMOSD病態におけるCD25陽性naive B細胞の役割
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 能登大介、佐野修平、星野泰延、富沢雄二、横山和正、服部信孝、三宅幸子
2. 発表標題 神経脊髄炎におけるCD25陽性naive B細胞の解析
3. 学会等名 第33回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅幸子、Jie Bai、村山豪、久我大雅、田村直人、千葉麻子
2. 発表標題 新型コロナウイルスmRNAワクチンに対する獲得免疫応答の包括的解析
3. 学会等名 第49回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐野修平、能登大介、星野泰延、富沢雄二、横山和正、服部信孝、三宅幸子
2. 発表標題 視神経脊髄炎におけるnaive B細胞の解析
3. 学会等名 第49回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kuga T, Chiba A, Hosomi K, Nakagawa T, Murayama G, Kusaoi M, Yamaji K Tamura N, Miyake S
2. 発表標題 Enhanced interferon production due to the senescence-associated secretory phenotype of lupus monocytes
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Bai J, Chiba A, Murayama G, Kuga T, Tamura N, Miyake S
2. 発表標題 Humoral and cellular immune responses against SARS-CoV-2 induced by COVID-19 mRNA vaccine.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sano S, Noto D, Hoshino Y, Tomizawa Y, Yokoyama K, Hattori N, Miyake S.
2. 発表標題 Analysis of naive B cell in neuromyelitis optica spectrum disorders.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

順天堂大学医学部 順天堂大学大学院医学研究科 免疫学講座ホームページ  
https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/meneki/home.html  
researchmap  
https://researchmap.jp/miyakesachiko

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)	
研究分担者	能登 大介  (Noto Daisuke)  (10598840)	順天堂大学・医学部・准教授   (32620)	

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