

令和 6 年 9 月 26 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07075

研究課題名(和文) 自己免疫疾患の再発に必須の中枢神経系モノサイトの長期生存能獲得分子機構の解明

研究課題名(英文) Molecular Mechanism of Long-Term Viability Acquisition of CNS-resident Monocytes Essential for Autoimmune Disease Relapse

研究代表者

北條 慎太郎 (Hojo, Shintaro)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・准教授

研究者番号：90585556

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)：本研究では、多発性硬化症(MS)モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の初発後に、末梢からCNSへと移行してきた骨髄系細胞が、どのようにして寛解期のCNSで長期生存能を獲得し、疼痛依存性の神経炎症の再発に関与するのか、その分子機序の解明を目指した。その結果、寛解期のCNSに存在する末梢由来の骨髄系細胞は、血液内皮細胞から産生されるGM-CSFを介した生存シグナルを恒常的に享受しており、疼痛刺激により再活性化されることで病態の再発を引き起こすことがわかった。本研究結果は、GM-CSFの抑制が、MSのような再発を伴う炎症性CNS疾患における治療アプローチとして有効である可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、MSの病態モデルを基盤として我々が独自に発見した痛みゲートウェイ反射機構の詳細を解明する計画であり、自己免疫疾患寛解期における末梢由来CNS骨髄系細胞の長期生存能の獲得についてその分子機序を明らかにすることを目的とした。本研究結果により、(1)これまで知られていない末梢骨髄系細胞とは性状を異にするCNS骨髄系細胞の生活環、(2)自己免疫疾患の病態修飾における免疫系と神経系の相互作用についての新たな理解や概念の確立、(3)自己免疫疾患の再発を抑制しうる新たな臨床的介入法を提示することができた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed at clarifying the molecular mechanism by which myeloid cells migrating from the periphery to the CNS after the initial onset of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), a model of multiple sclerosis (MS), acquire long-term viability in the CNS during remission and are involved in pain-dependent neuroinflammatory relapse. We found that myeloid cells of peripheral origin in the CNS in remission constitutively receive survival signals via GM-CSF produced by blood endothelial cells, and are reactivated by pain stimuli, which causes relapse of the disease. Our results suggest that suppression of GM-CSF-mediated signaling may be an effective therapeutic approach in relapsing-remitting inflammatory CNS diseases such as MS.

研究分野：免疫学

キーワード：多発性硬化症、実験的自己免疫性脳脊髄炎、骨髄系細胞、T細胞、中枢神経系、サイトカイン、サイトカイン受容体、ゲートウェイ反射

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

痛みは多くの病気に共通する症状であり、慢性的な痛みは患者の生活の質を大きく損なう。多発性硬化症 (MS) は、2011 年の全ゲノム関連解析から、自己反応性 CD4 T 細胞が関与する自己免疫疾患であることが遺伝学的に証明された。当該疾患はしばしば痛みを伴い、再発と寛解の繰り返しの繰り返しにより症状が悪化する。しかしながら、再発誘導の分子機序は不明であった。我々は 2015 年に移入 EAE モデルを用いて、病態寛解期に痛み刺激が特異的な神経経路の活性化を促し、中枢神経系 (CNS) モノサイトを介して疾患を再発させる痛みゲートウェイ反射の分子機序を明らかにした (Arima *et al.*, 2012, 2015)。すなわち、痛み刺激による感覚神経の活性化 (図 1 ①) が、脳の前帯状回領域の脊髄腹側血管を支配する交感神経様神経細胞の活性化を介して (②) 脊髄全域での腹側血管にノルアドレナリンを分泌し (③)、

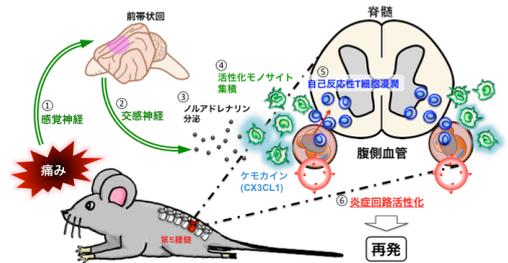


図1 痛みによって誘導されるゲートウェイ反射

ミエロイド系細胞を集積する CX3CL1 の分泌を促進することによって MHC クラス II (MHCI) を高発現する活性化 CNS モノサイトを L5 (L5) 腹側血管へと集

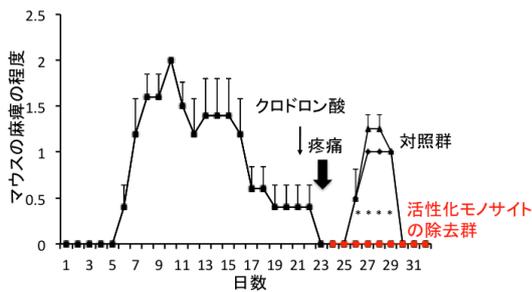


図2 EAE疾患再発における活性化モノサイトの寄与

積させ、当該血管部位の血液関門の透過性を上昇させることを明らかにした (④)。また、この CNS モノサイトは抗原提示を介して血中の自己反応性 T 細胞を活性化し (⑤)、炎症回路である IL-6 アンプ活性化 (⑥) を介して当該部位の血液関門を不全とすることによって病態を再発することを見出した。この CNS モノサイトは、初発炎症時に末梢血中から CNS へと浸潤して長期間生存するが、当該細胞をリボソームにて除去すると病態再発が抑制される (図 2)。一般的に、末梢モノサイトの寿命は 18 時間~7 日間と短命であるのに対して、CNS モノサイトは数ヶ月~1 年間という長期間にわたって生存可能 (未発表) であり、未知の亜集団である。本研究課題では、CNS モノサイトがどのようにして長寿命を獲得し、疾患再発に寄与するか? を学術的な問いとして研究を実施する。

2. 研究の目的

本研究は、MS の病態モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を基盤として、我々が独自に明らかにした痛みゲートウェイ反射の詳細を解明する計画であり、自己免疫疾患寛解期における CNS モノサイトの長期生存能の獲得についてその分子機序を明らかにすること を目的とする。その機序を明らかにすることによって、(1) これまで知られていない末梢モノサイトとは性状を異にする CNS モノサイトの生活環の提示、(2) 自己免疫疾患の病態修飾における免疫系と神経系の相互作用についての新たな理解や概念の確立、(3) 自己免疫疾患の再発を抑制しうる新たな臨床的介入法の提示が可能となる。

3. 研究の方法

自己反応性の CD4 T 細胞を移植された transfer EAE (tEAE) マウスは、一過性に麻痺などの神経症状を呈した後に症状が消退する。このような寛解期に至った tEAE マウスを用いて、CNS 領域に残存する末梢由来の免疫細胞を解析した。2015 年の我々の研究結果から、この末梢由来のモノサイト (以下、骨髄系細胞と略称) は CNS 領域の免疫細胞であるミクログリア細胞と比較して MHCI 2 の発現が高く、CD11b も高発現していることがわかった。これを「CNS 骨髄系細胞」と命名し、他の細胞と区別した。本研究では、フローサイトメトリー解析で明らかにした当該細胞の表現型において、ミクログリア細胞との比較で明らかとなった GM-CSF 受容体の発現レベルに着目し、その受容体シグナル伝達が CNS 骨髄系細胞の長期生存能の獲得に関わるか検証することで研究を進めた。また、CNS 領域における GM-CSF の供給源の検討も行い、疼痛刺激によって誘導される EAE 病態の再発が GM-CSF 受容体シグナル伝達の阻害によって変化するかも検討した。

4. 研究成果

(1) CNS 骨髄系細胞は GM-CSF 受容体を高発現している。

典型的な EAE 症状は、Myelin Oligodendrocyte glycoprotein (MOG) に特異的な自己反応性 CD4 T 細胞 (以下、病原性 CD4 T 細胞) を移植してから約 1 週後に認められ、2 週間頃にピークを迎えた後、3 週間程度で寛解期へと推移する (図 3)。これまでの研究で、寛解期 EAE マウスの L5 周辺に多く存在する CNS 骨髄系細胞は、ミクログリア細胞を含むほかの骨髄系細胞と比較して、MHCI 2 および CD11b を高発現することがわかっている。そこではじめに、tEAE 発症前後の L5 周辺で CNS 骨髄系細胞が増加するかを確認した。病原性 CD4 T 細胞移植前の健康なマウス (野生型マウス) では、MHC II+CD11b+細胞 (骨髄系細胞) をはじめ、CD4 T 細胞、CD8 T 細胞、B 細胞などの末梢由来の免疫細胞はいずれも L5 周辺にほとんど存在しないが、tEAE 誘導後の病態がピークとなる 2 週間後には様々な免疫細胞が CNS で増加していた。重要なこと

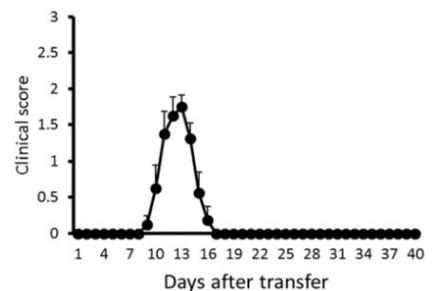


図3. tEAEマウスの臨床スコアの推移

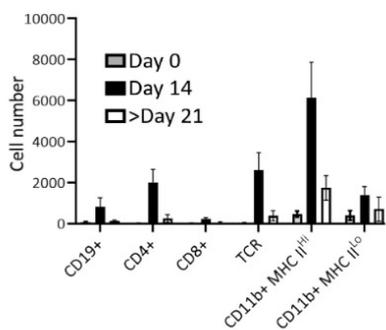


図4. tEAE発症前後におけるL5周囲の免疫細胞の動態

に、寛解期の tEAE マウスでは CNS で増加したほとんどすべての免疫細胞は減少していたが、骨髄系細胞は他の免疫細胞に比べて多く残存していた (図 4)。次に、MHCI 2 と CD11b を細胞表面マーカーとして、CNS からミクログリア細胞と CNS 骨髄系細胞を分離し、サイトカイン受容体の発現を調べたところ、CNS 骨髄系細胞では GM-CSF 受容体を構成する分子である GM-CSF α 、Common β 鎖がミクログリア細胞と比較して有意に高発現しており (図 5、6)、この結果は RT-qPCR 解析でこれら分子の mRNA レベルが高発現していることから確認された (図 7)。また、GM-CSF が病原性 CD4+ T 細胞の移植の前で変化しているかを調べるために、寛解期 EAE マウスと野生型マウスの脳脊髄液を採取し、GM-CSF の濃度を測定した。その結果、寛解期 EAE マウスと野生型マウスで GM-CSF 濃度に有意な差は認めず、野生型マウスでも定常的に脳脊髄液中に存在すると考えられた (図 8)。

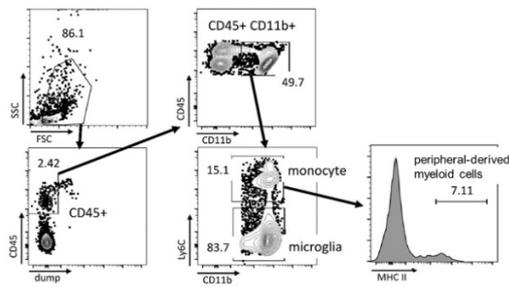


図5. フローサイトメトリーを用いたCNS骨髄系細胞とミクログリア細胞の分離

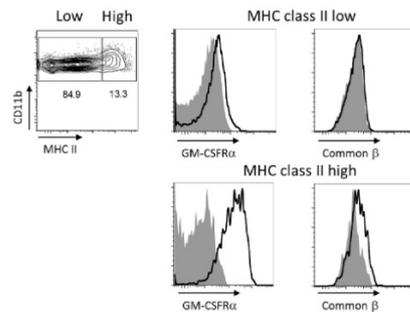


図6. CNS骨髄系細胞におけるGM-CSF受容体発現レベル

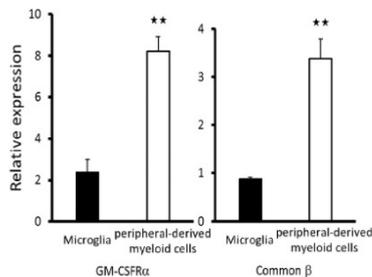


図7. CNS骨髄系細胞におけるGM-CSF受容体mRNA発現レベルの比較

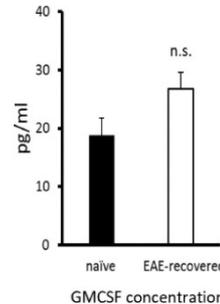


図8. EAE誘導前後における脳脊髄液中のGM-CSF濃度

(2) GM-CSF は CNS 骨髄系細胞の生存を制御する。

GM-CSF は EAE の誘導に必要であること (McQualter *et al.*, 2001) や、GM-CSF 欠損 CD4 T 細胞の移植モデルでは EAE 病態が誘導できないこと (Codarri *et al.*, 2011; El-Behi *et al.*, 2011) が報告されており、EAE の発症には活性化 CD4 T 細胞由来の GM-CSF が重要な因子であると報告されている。

(1) の結果から、CNS 骨髄系細胞は GM-CSF 受容体を高発現しており、CNS 領域において GM-CSF シグナルが骨髄系細胞の長期生存に関与する可能性を考え、その機能的意義を調べることにした。まずはじめに、寛解期 EAE マウスの髄腔内に組換え GM-CSF を局所投与し、CNS における細胞動態を調べた。その結果、野生型マウスと比較して CNS 骨髄系細胞の実数は有意に増加するとともに (図

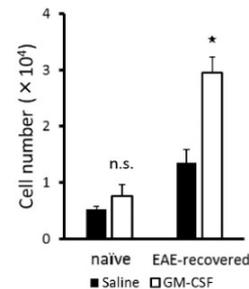


図9. 髄腔内へのGM-CSF投与によるCNS骨髄系細胞数の変化

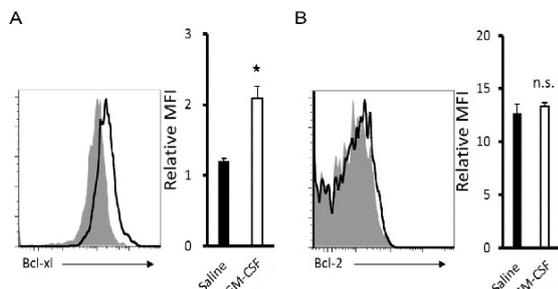


図10. CNS骨髄系細胞におけるGM-CSF投与による抗アポトーシス因子の発現変動

9). 抗アポトーシス因子で

ある Bcl-xL の発現が亢進する一方で、Bcl-2 の発現は変化を認めなかった (図 10)。また、逆に GM-CSF に対する中和抗体を髄腔内投与したところ、ミクログリア細胞数に変化はなかったが、CNS 骨髄系細胞の実数が有意に減少した (図 11)。これらの結果から、寛解期 EAE マウスにおいて、GM-CSF 受容体シグナルが CNS 骨髄系細胞の生存に重要であることが示唆された。

(3) CNS 骨髄系細胞の生存維持に重要な GM-CSF 供給源の検討。

上記の実験から、GM-CSF の有無が L5 に存在する末梢由来の CNS 骨髄系細胞の生存に影響を及ぼすことが示されたため、寛解期 EAE マウスにおける GM-CSF の供給源を調べた。GM-CSF は活性化 CD4 T 細胞を含む CD45+ 骨髄由来細胞から分泌されることが知られていたため (Codarri *et al.*, 2011; El-Behi *et al.*, 2011)、寛解期 EAE マウスの L5 周辺に存在する CD45+ 細胞と CD45- 細胞の細胞集団をセルソーターで分離し、GM-CSF mRNA レベルを調べた。その結果、CD45+ 細胞は CD45- 細胞と比較して GM-CSF mRNA を高く発現していることがわかり (図 12)、さらに CD45+ 細胞集団を各免疫細胞分画に分けて調べたところ、主に CD4 T 細胞が GM-CSF mRNA を発現していることがわかった (図

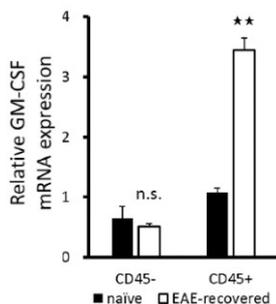


図12. 寛解期EAEマウスのCD45+細胞とCD45-細胞におけるGM-CSF mRNA発現レベルの比較

13)。

しかしながら、寛解期 EAE マウスの CNS から単離した CD4 T 細胞ではほとんど GM-CSF は検出されず、*in vitro* で再活性化した場合のみ GM-CSF の産生が促進された (図 14)。また、抗 CD4 抗体の投与により CNS に存在する CD4 T 細胞を枯渇させても、寛解期 EAE マウスの CNS 骨髄系細胞は減少しなかったことから (図 15)、CD4 T 細胞由来の GM-CSF は、CNS 骨髄系細胞の生存には影響を与えないと結論づけた。

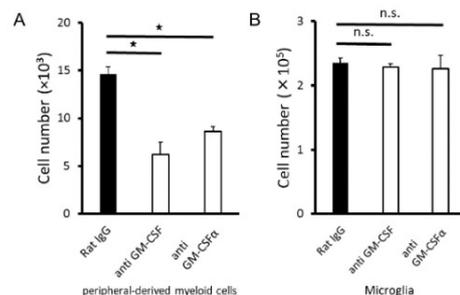


図11. GM-CSF受容体シグナル伝達の遮断によるCNS骨髄系細胞数の変化

しかしながら、寛解期 EAE マウスの CNS から単離した CD4 T 細胞ではほとんど GM-CSF は検出されず、*in vitro* で再活性化した場合のみ GM-CSF の産生が促進された (図 14)。また、抗 CD4 抗体の投与により CNS に存在する CD4 T 細胞を枯渇させても、寛解期 EAE マウスの CNS 骨髄系細胞は減少しなかったことから (図 15)、CD4 T 細胞由来の GM-CSF は、CNS 骨髄系細胞の生存には影響を与えないと結論づけた。

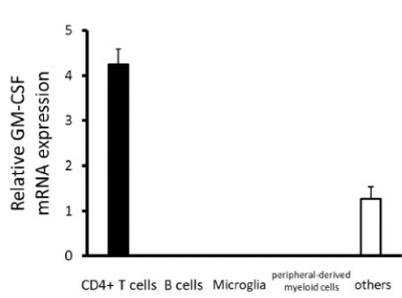


図13. 寛解期EAEマウスのCNS領域に存在する免疫細胞におけるGM-CSF mRNA発現レベルの比較

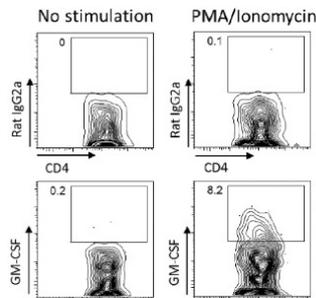


図14. 活性化CD4 T細胞によるGM-CSFの分泌

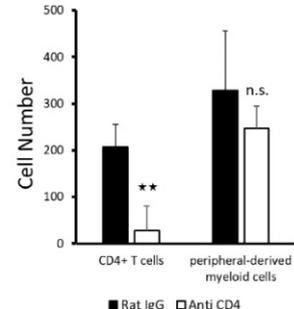


図15. 寛解期EAEマウスのCD4 T細胞の枯渇によるCNS骨髄系細胞数の変化

(4) CNS 領域の主な GM-CSF 供給源は血管内皮細胞である。

定常状態でも CNS 骨髄系細胞が維持されていることや、(3)の実験結果から活性化 CD4 T 細胞由来の GM-CSF は CNS 骨髄系細胞の生存維持に関与しないことから、GM-CSF の供給源として非免疫細胞系に着目した。CD45-細胞を CD45-PDPN+CD31-線維芽細胞(Fibroblastic reticular cells; FRC)、CD45-PDPN-CD31+血管内皮細胞(Blood endothelial cell; BEC)、CD45-PDPN-CD31-細胞(神経細胞を含むその他の細胞; DN)の3つの細胞集団(図16, Cupovic *et al.*, 2016)に分画し、GM-CSF mRNA の発現レベルを調べた。その結果、寛解期 EAE マウスおよび野生型マウスの FRC や DN 細胞分画では GM-CSF mRNA の発現を認めなかったが、BEC 集団では発現が認められた(図17)。また、活性化後に GM-CSF を発現する CD4+ T 細胞(図14)とは対照的に、BEC は活性化の有無にかかわらず GM-CSF を恒常的に発現していることが示唆された(図18)。CNS における BEC の数は、CD45+細胞よりはるかに多く、GM-CSF mRNA レベルをその発現量と細胞数の掛け合わせで補正すると、寛解期 EAE マウスおよび野生型マウスのいずれも BEC 分画では他の細胞集団と比較して GM-CSF mRNA が多く発現することが示された(図19)。

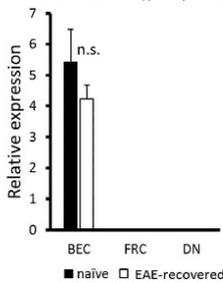


図17. 寛解期EAEマウスのBECと他の非免疫細胞におけるGM-CSF mRNA発現レベルの比較

また、これらの結果は、脳脊髄液中の GM-CSF 濃度が野生型マウスと寛解期 EAE マウスの間で有意な差が認められなかったことや(図8)、野生型マウスの CNS 領域で CD4+ T 細胞を含む CD45+細胞は著しく少ないことから支持された(図19)。さらに、CNS 領域に存在する細胞を CD31+細胞(血管内皮細胞)と CD31-細胞に分離し、一晚培養した後に ELISA で培養上清に含まれる GM-CSF 濃度を測定したところ、CD31+細胞集団では GM-CSF の分泌が認められたが、CD31-細胞集団では認められなかった(図20)。これらの結果から、BEC が寛解期 EAE マウスにおける CNS 骨髄系細胞の生存維持に必要な GM-CSF を供給する主要な細胞集団であることが示唆された。

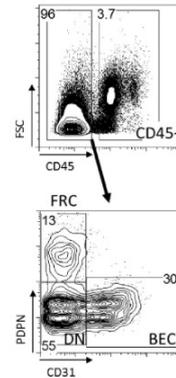


図16. フローサイトメトリーを用いたBEC、FRC、DNの分離

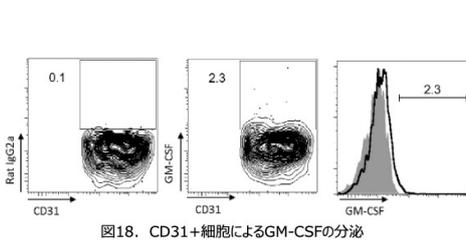


図18. CD31+細胞によるGM-CSFの分泌

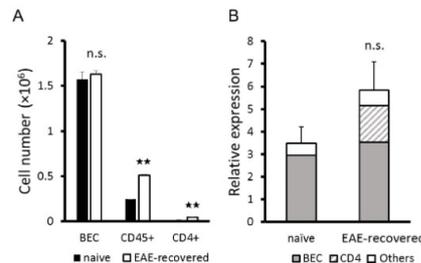


図19. 寛解期EAEマウスのBEC、CD4 T細胞、CD45+細胞におけるGM-CSF発現レベルの比較

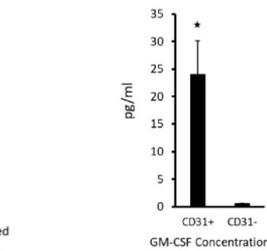


図20. CD31+細胞とCD31-細胞におけるGM-CSF濃度の比較

(5) CNS 骨髄系細胞は主に GM-CSF を発現する血管に局在している。

寛解期 EAE マウスで GM-CSF を発現する細胞をさらに検証するため、免疫組織化学染色法を用いて L5 における CNS 骨髄系細胞の局在を確認した。L5 のホールマウント免疫組織化学染色画像から、CNS 骨髄系細胞は主に実質ではなくクモ膜下腔に局在し、IV 型コラーゲン+血管の近くに存在すること、またその一部は血管上に局在していることが明らかとなった(図21)。さらに、RT-qPCR の結果からも、GM-CSF mRNA は L5 実質領域に比べて、BEC、髄膜細胞、クモ膜細胞を含む髄膜下領域でより多く発現しており、免疫組織化学染色の観察結果と一致していた(図22)。また、GM-CSF mRNA の髄膜下発現量は野生型マウスと寛解期 EAE マウスで変わらず、GM-CSF が恒常的に発現していることが示唆された(図22)。

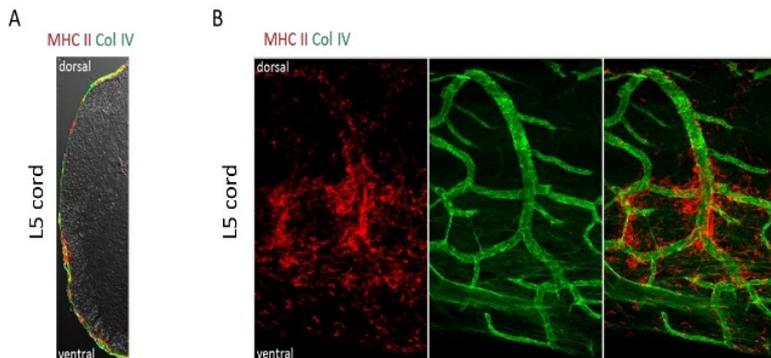


図21. 寛解期EAEマウスのL5周辺のホールマウント染色

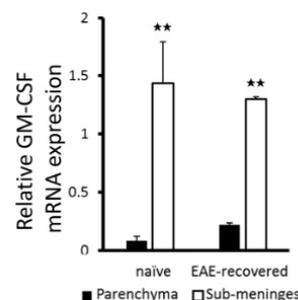


図22. L5実質領域とクモ膜下腔領域におけるGM-CSF mRNA発現レベルの比較

(6) GM-CSF 受容体シグナル伝達の阻害は、疼痛刺激後の EAE 病態の再発を抑制する。

上記の実験により、寛解期の CNS 骨髄系細胞の生存維持には、GM-CSF が重要であることがわかった。そこで、寛解期 EAE マウスに抗 GM-CSF 抗体あるいは Rat IgG (対照群) を腹腔内投与した後、三叉神経中枝を結紮して痛み刺激を加え、EAE 症状の再発を誘導した。その結果、抗 GM-CSF 抗体投与群では L5 の腹側血管における CNS 骨髄系細胞の集積が抑制され、痛み刺激を加えても症状の再発が認められなかった (図 23-26)。これらの結果から、GM-CSF 受容体シグナル伝達の遮断が EAE 再発症状への治療効果を有することが示唆された。一方、抗 GM-CSF 投与は、EAE 再発に重要な脳体性感覚領域である前帯状皮質を介した感覚-交感神経クロストークを抑制しないことがわかった (図 27)。すなわち、GM-CSF 受容体シグナルの遮断は脳領域で感知される疼痛刺激依存的な神経回路の活性化には影響を与えず、CNS 骨髄系細胞数を減少させることで病態の再発を抑制することが明らかとなった。

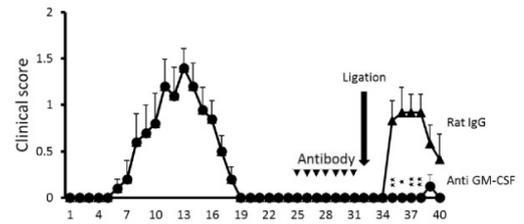


図23. 疼痛刺激前のGM-CSF受容体シグナル伝達の遮断によるEAE再発の抑制

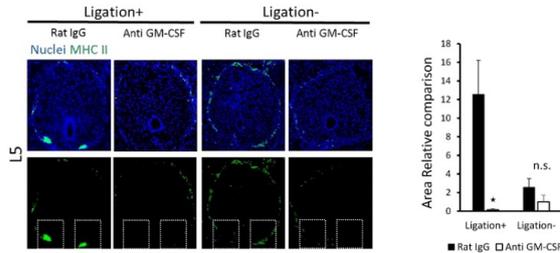


図24. 寛解期EAEマウスにおける抗GM-CSF抗体投与後の疼痛刺激依存的なCNS骨髄系細胞のL5腹側血管部位への集積の抑制

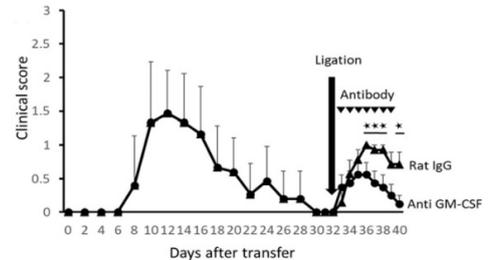


図25. 疼痛刺激後のGM-CSF受容体シグナル伝達の遮断によるEAE再発の抑制

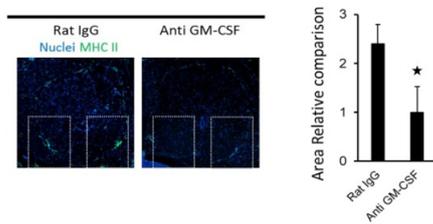


図26. 疼痛刺激後のGM-CSF受容体シグナル伝達の遮断によるL5腹側血管周辺へのCNS骨髄系細胞の集積の抑制

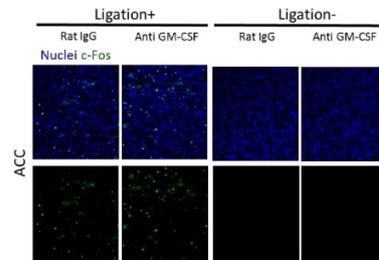


図27. 疼痛刺激後の寛解期EAEマウスの前帯状皮質におけるc-fos発現(神経活性化)

<引用文献>

- ① Arima, Y., Harada, M., Kamimura, D., Park, J.H., Kawano, F., Yull, F.E., Kawamoto, T., Iwakura, Y., Betz, U.A., Marquez, G., et al. (2012). Regional neural activation defines a gateway for autoreactive T cells to cross the blood-brain barrier. *Cell* 148, 447-457. 10.1016/j.cell.2012.01.022.
- ② Arima, Y., Kamimura, D., Atsumi, T., Harada, M., Kawamoto, T., Nishikawa, N., Stofkova, A., Ohki, T., Higuchi, K., Morimoto, Y., et al. (2015a). A pain-mediated neural signal induces relapse in murine autoimmune encephalomyelitis, a multiple sclerosis model. *Elife* 4. 10.7554/eLife.08733.
- ③ Codarri, L., Gyulveszi, G., Tosevski, V., Hesske, L., Fontana, A., Magnenat, L., Suter, T., and Becher, B. (2011). RORgammat drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation. *Nat Immunol* 12, 560-567. 10.1038/ni.2027.
- ④ Cupovic, J., Onder, L., Gil-Cruz, C., Weiler, E., Caviezel-Firner, S., Perez-Shibayama, C., Rulicke, T., Bechmann, I., and Ludewig, B. (2016). Central Nervous System Stromal Cells Control Local CD8(+) T Cell Responses during Virus-Induced Neuroinflammation. *Immunity* 44, 622-633. 10.1016/j.immuni.2015.12.022.
- ⑤ El-Behi, M., Ciric, B., Dai, H., Yan, Y., Cullimore, M., Safavi, F., Zhang, G.X., Dittel, B.N., and Rostami, A. (2011). The encephalitogenicity of T(H)17 cells is dependent on IL-1- and IL-23-induced production of the cytokine GM-CSF. *Nature immunology* 12, 568-575. 10.1038/ni.2031.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 3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 Kida H, Jiang JJ, Matsui Y, Takahashi I, Hasebe R, Kawamura D, Endo T, Shibayama H, Kondoh M, Nishio Y, Nishida K, Matsuno Y, Oikawa T, Kubota S, Hojyo S, Iwasaki N, Hashimoto S, Tanaka Y, Murakami M.	4. 巻 dxad004
2. 論文標題 Dupuytren's contracture-associated SNPs increase SFRP4 expression in nonimmune cells including fibroblasts to enhance inflammation development	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int Immunol.	6. 最初と最後の頁 dxad004
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/intimm/dxad004	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 Yamasaki T, Nagata N, Atsumi T, Hasebe R, Tanaka Y, Ohki I, Kubota S, Shinohara Y, Teoh YB, Yokoyama N, Sasaki N, Nakamura K, Ohta H, Katsurada T, Matsuno Y, Hojyo S, Hashimoto S, Takiguchi M, Murakami M.	4. 巻 dxad006
2. 論文標題 Zoobiquity experiments show the importance of the local MMP9-plasminogen axis in inflammatory bowel diseases in both dogs and patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int Immunol.	6. 最初と最後の頁 dxad006
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/intimm/dxad006	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 村上 薫, 西 李依子, 北條 慎太郎, 田中 勇希, 村上 正晃	4. 巻 40
2. 論文標題 【自己免疫疾患 層別化する新時代へ 臨床検体のマルチオミクス解析、腸内細菌によって見えてきた免疫経路の全容】(第2章)自己免疫疾患の基盤メカニズムの最新知見 ゲートウェイ反射による自己免疫疾患の制御(解説)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2456-2466
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 北條 慎太郎, 田中 くみ子, 村上 薫, 佐藤 一紀, 村上 正晃	4. 巻 2022年冬号
2. 論文標題 COVID-19における非免疫細胞によるサイトカインストーム発症機構	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BIO-EX-press	6. 最初と最後の頁 12-17
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 Uchida M, Yamamoto R, Matsuyama S, Murakami K, Hasebe R, Hojyo S, Tanaka Y, Murakami M	4. 巻 34(2)
2. 論文標題 Gateway reflexes, neuronal circuits that regulate the gateways for autoreactive T cells in organs that have blood barriers.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 59-65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab022.	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 村上 薫, 北條 慎太郎, 田中 くみ子, 村上 正晃	4. 巻 30巻1号
2. 論文標題 【コロナウイルス感染の免疫学】サイトカインストームとIL-6アンブ	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 18-27
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 Matsuyama S, Tanaka Y, Hasebe R, Hojyo S, Murakami M	4. 巻 12
2. 論文標題 Gateway Reflex and Mechanotransduction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 780451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.780451.	査読の有無 無
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 Shimoyama S, Nakagawa I, Jiang JJ, Matsumoto I, Chiorini JA, Hasegawa Y, Ohara O, Hasebe R, Ota M, Uchida M, Kamimura D, Hojyo S, Tanaka Y, Atsumi T, Murakami M	4. 巻 33(8)
2. 論文標題 Sjogren's syndrome-associated SNPs increase GTF2I expression in salivary gland cells to enhance inflammation development	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 423-434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab025.	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

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Shintaro Hojyo, Rie Hasebe, Kaoru Murakami, Kumiko Tanaka, Yuki Tanaka, Masaaki Murakami
2. 発表標題 Attempt to elucidate pathogenic mechanism of severe COVID-19, using a newly established stress-dependent SARS-CoV-2 infection model
3. 学会等名 日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会（The 86th JSICR / The 28th MNCB 2022 合同シンポジウム）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北條慎太郎, 下山修平, 田中勇希, 渥美達也, 上村大輔, 村上正晃
2. 発表標題 自己免疫疾患関連遺伝子 C8orf13 による病態誘導機構
3. 学会等名 第59回日本生化学会北海道支部例会 日本生化学会北海道支部・日本生物物理学会北海道支部 合同シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shintaro Hojyo, Shuhei Shimoyama, Yuki Tanaka, Tatsuya Atsumi, Daisuke Kamimura, Masaaki Murakami
2. 発表標題 Mechanisms of pathogenesis induced by autoimmune disease-associated gene C8orf13
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 Shintaro Hojyo, Rie Hasebe, Kumiko Tanaka, Yuki Tanaka, Mona Uchida, Masaaki Murakami
2. 発表標題 Establishment of a severe COVID-19 model in mice with stress
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 北條慎太郎, 下山修平, 田中勇希, 渥美達也, 村上正晃
2. 発表標題 自己免疫疾患関連遺伝子による炎症病態の誘導機構
3. 学会等名 第7回北海道大学部局横断シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北條慎太郎, 下山修平, 田中勇希, 渥美達也, 上村大輔, 村上正晃
2. 発表標題 炎症病態誘導における自己免疫疾患関連遺伝子C8orf13の役割
3. 学会等名 第54回北海道病理談話会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北條慎太郎, 長谷部理絵, 田中くみ子, 田中勇希, 内田萌菜, 村上正晃
2. 発表標題 新規COVID-19マウスモデルを用いた疾患重症化の分子機構解明の試み
3. 学会等名 一般社団法人量子生命科学第3回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北條慎太郎, 田中くみ子, 田中勇希, 長谷部理絵, 内田萌菜, 村上正晃
2. 発表標題 ストレス依存性SARS-CoV-2感染マウスモデルを用いたCOVID-19病態機序の解明
3. 学会等名 第42回日本炎症・再生医学会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北條慎太郎, 下山修平, 田中勇希, 渥美達也, 上村大輔, 村上正晃
2. 発表標題 自己免疫疾患関連遺伝子C8orf13によるIL-6アンブを介した病態誘導機構
3. 学会等名 第85回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Researchmap https://researchmap.jp/ShintaroHojyo
--

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
研究協力者	松山 詩菜 (Matsuyama Shiina)	北海道大学・遺伝子病制御研究所・大学院生 (10101)	

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