

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08356

研究課題名(和文) 尋常性白斑におけるメラノサイト消失機構の解明と制御

研究課題名(英文) Regulation and determining mechanisms of melanocyte killing in vitiligo

研究代表者

福田 桂太郎 (Fukuda, Keitaro)

国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・上級研究員

研究者番号：60464848

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、尋常性白斑において、メラノサイトの消失に関する分子の同定を試みた。メラノサイト抗原の1つであるgp100に特異的なCD8+T細胞の様々なエフェクター分子を欠損させ、尋常性白斑モデルマウスを作製した結果、メラノサイト抗原特異的CD8+細胞では、従来言われていたIFN- γ に加え、FASLがメラノサイトの消失に関わることを明らかにした。また、メラノサイト側の重要な分子を探す目的で、表皮全層と表皮上層のRNA-seq解析を行なった結果、表皮顆粒層を含む表皮上層において、ヘモグロビンAが発現し、酸化ストレスを軽減する役割があることを思いがけず見だし、新たな皮膚バリア機構を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最近、尋常性白斑に対し、欧米でJAK阻害薬が認可されたが、過半数の症例は治療に奏効せず、より有効な治療法の開発のため、更なる尋常性白斑の病態機構の解明が望まれている。我々は、尋常性白斑モデルマウスの解析からIFN- γ に加え、CD8+T細胞に発現するFASLが治療標的となることを明らかにした。また表皮の解析を通じて、ヘモグロビンA(HBA)が、紫外線などの酸化ストレスにより表皮上層のケラチノサイトに誘導され、酸化ストレスを軽減することで皮膚バリアの一端を担うことを発見した。尋常性白斑の病態に酸化ストレスが関与されていることが知られているが、そこにHBAがどのように関与するか更なる解析が望まれる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we attempted to determine molecules involved in melanocyte clearance in vitiligo. We generated multiple vitiligo mouse models by injecting melanocyte-specific CD8+ T cells lacking single effector molecules, such as IFN- γ , TNF- α , and FASL. We found that FASL is involved in melanocyte clearance in vitiligo in addition to IFN- γ . Furthermore, we performed RNA-seq analysis of the whole epidermis and upper epidermis to determine candidates for unidentified molecules expressed in the epidermis that contribute to melanocyte clearance in vitiligo. During this process, we unexpectedly identified that hemoglobin A (HBA), which serves as an oxygen carrier in erythroid cells, was expressed in the upper epidermis keratinocytes and hair follicle keratinocytes in the isthmus region. Functional analysis revealed that HBA in keratinocytes is induced by oxidative stress and plays a role in reducing the oxidative stress of keratinocytes, contributing to the skin barrier function.

研究分野：皮膚バリア、メラノサイト

キーワード：尋常性白斑 CD8+T細胞 FASL IFN- γ ヘモグロビンA ケラチノサイト 酸化ストレス

1. 研究開始当初の背景

尋常性白斑は、メラノサイト抗原特異的 CD8+T 細胞により、メラノサイトが減少し、白斑が形成されていく自己免疫性皮膚疾患である。治療として、ステロイド外用や光線療法が行われるが、奏効率は 20~55%と高くない。故に、より治療効果の高い新規治療が望まれている。

患者検体やモデルマウスの解析から、尋常性白斑は、(1)メラノサイト抗原特異的 CD8+T 細胞はケモカイン受容体 CXCR3 を発現し、メラノサイト抗原を認識して IFN- γ を産生する、(2) IFN- γ が角化細胞の IFN- γ 受容体に結合すると、JAK1/2-STAT1 シグナル経路が活性化され、角化細胞は CXCR3 のリガンドの CXCL10 を産生する、(3) その結果、メラノサイト抗原特異的 CD8+T 細胞の皮膚浸潤が促進され、さらに多くの IFN- γ が産生されるというポジティブフィードバックにより、白斑が拡大していくことが明らかにされた (Rashighi M, et al. *Dermatol Clin* 2017) (図 1)。そして JAK 阻害剤は、角化細胞の CXCL10 の産生を抑制し、メラノサイト抗原特異的 CD8+T 細胞の皮膚浸潤を減少させることで、白斑を再色素化させることがマウス・患者で示され、新規治療法として注目されるようになった (Rosmarin D, et al. *Lancet* 2020)。しかし、JAK 阻害薬は、皮膚に浸潤し、また循環に戻るメラノサイト抗原特異的 central memory CD8+ T 細胞 (T_{CM}) を減少させるが、皮膚に留まるメラノサイト抗原特異的 resident memory CD8+T 細胞 (T_{RM}) は減少させず、一定数のメラノサイト抗原特異的 CD8+T_{RM} が存続する白斑は、JAK 阻害剤により再色素化は得られないことが明らかにされた (Azzolino V, et al. *J Invest Dermatol* 2020, Liu LY, et al. *J Am Acad Dermatol* 2017)。

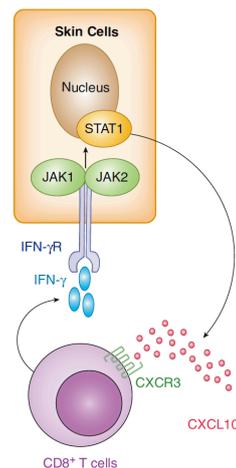


図1 尋常性白斑におけるIFN- γ -CXCL10シグナル経路 (Rashighi M, et al. *Dermatol Clin* 2017より)

治療効果の高い治療を提供するためには、さらに、メラノサイトの消失に関わる分子を阻害する治療の開発が必要であることが示唆された。

メラノサイト抗原特異的 CD8+T 細胞が角化細胞に及ぼす作用が明らかになった一方で、尋常性白斑におけるメラノサイト消失機構は明らかになっていない。その原因として、メラノサイト消失機構を解明するために必要な、(1)メラノサイトおよびメラノサイト抗原特異的 CD8+T 細胞を可視化・定量化でき、(2)メラノサイト抗原特異的 CD8+T 細胞特異的に遺伝子を欠失させることが可能な尋常性白斑モデルマウスが存在しないことが挙げられる。

申請者らは、表皮基底層にメラノサイトが分布する K14-Scf マウスに、Thy 1.1 陽性の gp100 (メラノサイト抗原の1つ) 特異的 CD8+T 細胞 (PMELs) の静注、5Gy の放射線照射、IL-2 の腹腔内投与の複合治療からなる adoptive T cell therapy (ACT) と BMDC を gp100 ペプチドでパルスして作製した DC ワクチン (DC-gp100) の静注を行うことで、5~7 週後にヒトの尋常性白斑に酷似した病理像を呈し、耳・鼻・足底・尾などに白斑を形成するマウスの作製に成功した (尋常性白斑 DC モデル, Riding RL, Fukuda K, et al. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2020) (図 2)。そこで本研究は、この in vivo の系に、IFN- γ などの細胞傷害性分子の遺伝子を欠失させた PMELs の輸注を行う。あるいは、K14-Scf マウスの代わりに、メラノサイトが蛍光プローブを発現する K14-Scf マウスを作製する。そして、これらのマウスに免疫学的解析やライブイメージングを行い、尋常性白斑におけるメラノサイト消失機構を解明し、新規治療戦略を考案することを目指す。

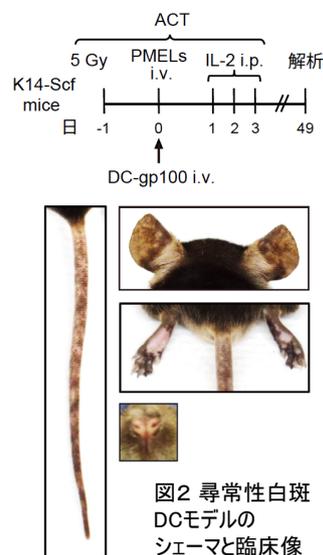


図2 尋常性白斑 DCモデルのシエマと臨床像

2. 研究の目的

本研究では、尋常性白斑においてメラノサイトが消失して行く過程を可視化し、メラノサイトの消失に関与する分子の同定、そして、それらの分子を標的とした治療の効果の検証を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 尋常性白斑のメラノサイト消失に関わるメラノサイト抗原特異的 CD8+T 細胞の分子の同定

CD8+T 細胞が全て PMELs である Pmel マウスと IFN- γ 、TNF- α 、FASL、パーフォリン (PERF) などの細胞傷害性分子の遺伝子が欠損したマウスを交配し、IFN- γ 、TNF- α 、FASL、PERF 欠損 (KO) Pmel マウスを作製した。そして、これらのマウスの脾臓から、MACS を用いて細胞傷害性分子 KO PMELs を分取し、尋常性白斑 DC モデルに導入した。7 週後、耳・鼻・足底・尾の白斑スコアの評価およびフローサイトメトリーを用いた尾の皮膚に浸潤した細胞傷害性分子 KO PMELs の免疫学的解析を

行った。そして、コントロールの野生型 PMELs 群と比較することで、尋常性白斑のメラノサイト消失に関与するメラノサイト抗原特異的 CD8+T 細胞の分子の同定を試みた。

(2) 尋常性白斑のメラノサイト消失に関わる表皮の分子の同定

尋常性白斑部のメラノサイトは、健常部のメラノサイトと比較し、酸化ストレスに対して脆弱であることが知られている (Frisoli ML, et al. *Ann Rev Immunol* 2020)。故に、尋常性白斑では、表皮の酸化ストレス防御機構に異常が生じている可能性が推察される。我々は、尋常性白斑のメラノサイト消失に関わる表皮の分子を同定するため、Exofoliative toxin A の酵素処理によりシート状に顆粒層 (最終分化層) を含む表皮上層を分離する技術を用いて、ヒト皮膚の表皮上層を単離し、Dispase 処理により分離した表皮全層と比較し、表皮上層および表皮下層に特異的に発現する遺伝子群を、RNA-seq を用いて網羅的に発現解析を行った。そして、酸化ストレスの防御に関わる分子の候補を探索した。さらにマウス耳の表皮検体を用いた Single-cell RNA 解析で、注目遺伝子が表皮のどの細胞で発現しているか確認した。最後に、注目遺伝子を発現している細胞で欠損させたヒト 3D 培養皮膚を作製し、尋常性白斑のメラノサイト消失に関与する表皮の分子であるか検証を試みた。

4. 研究成果

(1) 尋常性白斑のメラノサイト消失に関わるメラノサイト抗原特異的 CD8+T 細胞の分子の同定

尋常性白斑のメラノサイトの消失に関与するメラノサイト抗原特異的 CD8+T 細胞の分子を同定するため、野生型 PMELs や IFN- γ 、TNF- α 、FASL、PERF が欠損 (KO) した PMELs を尋常性白斑 DC モデルに導入した。その結果、IFN- γ または FASL 欠損 PMELs 投与群は、有意に尋常性白斑の発生率および白斑スコアが野生型 PMELs と比較して減少していた。PMELs 投与 7 週間後に尾の表皮に浸潤した PMELs の数をフローサイトメトリーで測定したところ、IFN- γ KO PMELs 投与群 (N=13, p=0.002)、FASL KO PMELs 投与群 (N=12, p=0.014) は野生型 PMELs 投与群 (N=25) と比べ、有意に表皮に浸潤した PMELs の数が少なかった。一方、TNF- α KO PMELs 投与群、PERF KO PMELs 投与群は、尋常性白斑の発生率・白斑スコア・表皮に浸潤した PMELs の数において、野生型 PMELs 群と差を認めなかった。従来から知られている IFN- γ に加え、メラノサイト抗原特異的 CD8+細胞の FASL が尋常性白斑におけるメラノサイトの消失に関与することが示唆された。

(2) メラノサイトの消失・維持に関わる表皮 (ケラチノサイトまたはメラノサイト) の分子の同定

申請者らは、先行実験にて *Ifngr*^{-/-} K14-Scf マウス (IFN- γ 受容体欠失マウス) を用いて尋常性白斑 DC モデルの作製を試みるも、白斑は形成されないことを発見した (Riding RL, Fukuda K, et al. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2020)。一方で、*Ifngr*^{flx/flx}; *Tyr-Cre*; K14-Scf マウス (メラノサイト特異的に IFN- γ 受容体が欠失した K14-Scf マウス) を用いて、尋常性白斑 DC モデルを作製したところ、K14-Scf マウスと同等の白斑スコアの尋常性白斑が認められた。さらに (1) の実験より、IFN- γ KO PMELs 投与群では、野生型 PMELs 群と比較して、有意に表皮に浸潤する PMELs 数が減少することを発見した。以上の結果から、メラノサイト抗原特異的 CD8+T 細胞が産生する IFN- γ は、PMELs が皮膚に浸潤するために必要だが、メラノサイトに直接作用して白斑形成に関与しないことが示唆された。また、尋常性白斑におけるメラノサイト消失機構は、単純にメラノサイトの IFN- γ 受容体経路の活性化だけで説明がつかものではないことも示唆された。

尋常性白斑部のメラノサイトは、健常部のメラノサイトと比較し、酸化ストレスに対して脆弱であることが知られている (Frisoli ML, et al. *Ann Rev Immunol* 2020)。そこで、申請者らは、尋常性白斑では、表皮の酸化ストレス防御機構に異常が生じていると考え、Exofoliative toxin A の酵素処理により単離したヒトの表皮上層と、Dispase 処理により分離したヒト表皮全層の RNA-seq を行い、ヒト表皮上層・下層に特異的に発現する遺伝子群の中に、未同定の表皮における酸化ストレス防御に関わる分子がないか探索した。その過程で、ヘモグロビン α (HBA) の mRNA が、ヒトとマウスの表皮上層に高発現していることを発見した。続いて、マウス表皮検体を用いた Single-cell RNA 解析を行い、HBA mRNA が表皮上層 (有棘層と顆粒層) の角化細胞で発現していることを明らかにした。さらに、ヒトとマウスの皮膚切片に対して、抗 HBA 抗体を用いた免疫染色を行 *cv*。HBA タンパク質は、毛包間表皮の表皮上層およびメラノサイトおよび毛包幹細胞が存在する毛包峽部の表皮に発現することを確認した (図 3, 4)。

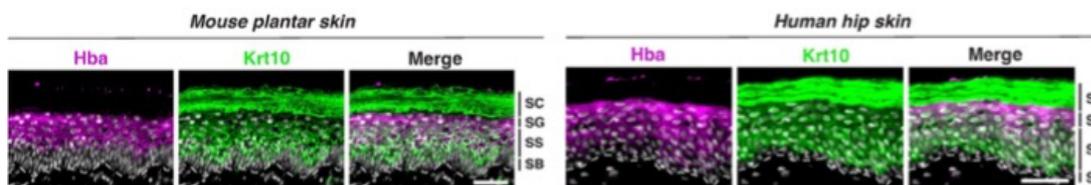


図 3 HBA はヒトおよびマウス皮膚の表皮上層に発現していた。

最後に、皮膚特異的な酸化ストレスである紫外線の照射を正常ヒト初代培養表皮角化細胞やその3次元培養皮膚に対して行ったところ、いずれにおいてもHBAのmRNA発現が誘導された。そして、正常ヒト初代培養表皮角化細胞においてsiRNAを用いてHBA mRNAをノックダウンすると、ネガティブコントロール用のsiRNAを導入した群と比較して、紫外線照射後の活性酸素の産生量が増加した。

以上の結果から、HBAは角化細胞において、紫外線などの酸化ストレスによって誘導され、酸化ストレスから防御することで、皮膚バリア機能の一端を担っていることが示唆された (Tahara U, Fukuda K et al. *J Invest Dermatol*, 2023)。メラノサイトはメラニン合成を行う細胞で、メラニン合成には、酸素が必要であることが知られている。しかし、メラノサイトに、酸素が供給されるのか、そのメカニズムは不明である。今回の結果は、毛包峽部のヘモグロビンによって酸素がメラノサイトに供給される可能性を示唆した。今後、毛包峽部のケラチノサイトまたはメラノサイト特異的にHBAが欠損したコンディショナルKOマウスを用いて尋常性白斑DCモデルを作製し、尋常性白斑におけるHBAの役割を検証して行きたい。

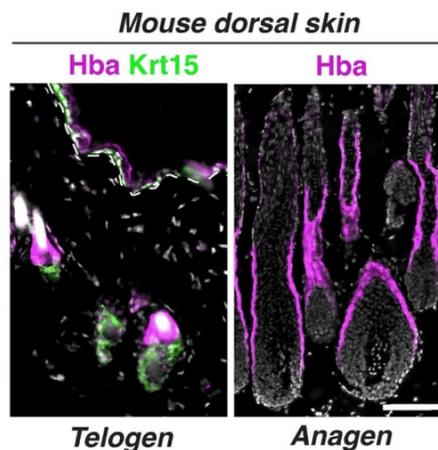


図4 HBAは、毛包幹細胞が存在する毛包峽部の表皮にも発現していた

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Fukuda Keitaro, Ito Yoshihiro, Furuichi Yuki, Matsui Takeshi, Horikawa Hiroto, Miyano Takuya, Okada Toshiharu, van Logtestijn Mark, Tanaka Reiko J, Miyawaki Atsushi, Amagai Masayuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Three stepwise pH progressions in stratum corneum for homeostatic maintenance of the skin.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) なし	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 Sujino Kazuyo, Tanese Keiji, Saito Yasuko, Kuramoto Junko, Iwazaki Hideaki, Ida Taiichiro, Aiso Sadakazu, Imanishi Nobuaki, Kajita Hiroki, Fukuda Keitaro, Amagai Masayuki, Tanikawa Akiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Visualization of intradermal blood vessel structures by dual-wavelength photoacoustic microscopy and characterization of three-dimensional construction of livedo-racemosa in cutaneous polyarteritis nodosa	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	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) 10.1016/j.jdermsci.2024.03.010	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 Tahara Umi, Matsui Takeshi, Atsugi Toru, Fukuda Keitaro, Terooatea Tommy W., Minoda Aki, Kubo Akiharu, Amagai Masayuki	4. 巻 143
2. 論文標題 Keratinocytes of the Upper Epidermis and Isthmus of Hair Follicles Express Hemoglobin mRNA and Protein	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 2346 ~ 2355.e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2023.08.008	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 Murakami Kaori, Saito Yasuko, Takeuchi Sakiko, Sujino Kasuyu, Tanikawa Akiko, Tanese Kenji, Fukuda Keitaro	4. 巻 33
2. 論文標題 Successful management of severe alopecia areata and vitiligo using topical delgocitinib and a 308-nm excimer laser	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 428 ~ 430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2023.4513	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 Fukuda Keitaro	4. 巻 15
2. 論文標題 Immune Regulation by Cytosolic DNA Sensors in the Tumor Microenvironment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2114 ~ 2114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15072114	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 Fukuda Keitaro	4. 巻 220
2. 論文標題 IFN score-based neoadjuvant immunotherapy for stage III melanoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20230160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20230160	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 Takeuchi Sakiko, Fukuda Keitaro, Tanaka Ryo, Funakoshi Takeru, Takahashi Hayato, Amagai Masayuki, Tanikawa Akiko	4. 巻 50
2. 論文標題 Successful management of tumor necrosis factor inhibitor induced erythema multiforme by switching to a Janus kinase inhibitor in a patient with rheumatoid arthritis and ulcerative colitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e117-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16643	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 Fusumae Takayuki, Fukuda Keitaro, Hirai Ikuko, Nakamura Yoshio, Kobayashi Kenta, Tanese Keiji, Matsumoto Kazuhiro, Iwata Takashi, Funakoshi Takeru	4. 巻 49
2. 論文標題 Management and outcomes of hydronephrosis in patients with metastatic extramammary Paget's disease: A retrospective analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 787 ~ 791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16407	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 Fukuda Keitaro	4. 巻 13
2. 論文標題 Networks of CD8+ T Cell Response Activation in Melanoma and Vitiligo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 866703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.866703	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 Fukuda Keitaro, Okamura Ken, Riding Rebecca L., Fan Xueli, Afshari Khashayar, Haddadi Nazgol-Sadat, McCauley Sean M., Guney Mehmet H., Luban Jeremy, Funakoshi Takeru, Yaguchi Tomonori, Kawakami Yutaka, Khvorova Anastasia, Fitzgerald Katherine A., Harris John E.	4. 巻 218
2. 論文標題 AIM2 regulates anti-tumor immunity and is a viable therapeutic target for melanoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20200962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20200962	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 該当する

1. 著者名 Hirai Ikuko, Funakoshi Takeru, Kamijuku Hajime, Fukuda Keitaro, Mori Mariko, Sakurai Masatoshi, Koda Yuya, Kato Jun, Mori Takehiko, Watanabe Naohide, Noji Shinobu, Yaguchi Tomonori, Iwata Takashi, Ohta Shigeki, Fujita Tomonobu, Tanosaki Ryuji, Handa Makoto, Okamoto Shinichiro, Amagai Masayuki, Kawakami Yutaka	4. 巻 112
2. 論文標題 Adoptive cell therapy using tumor infiltrating lymphocytes for melanoma refractory to immune checkpoint inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3163 ~ 3172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15009	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 Riding Rebecca L., Richmond Jillian M., Fukuda Keitaro, Harris John E.	4. 巻 34
2. 論文標題 Type I interferon signaling limits viral vector priming of CD8 + T cells during initiation of vitiligo and melanoma immunotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pigment Cell & Melanoma Research	6. 最初と最後の頁 683 ~ 695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcmr.12935	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 該当する

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 田原海、松井毅、福田桂太郎、天谷雅行
2. 発表標題 ヘモグロビン は表皮上層と毛包峽部の角化細胞に発現し、酸化ストレスにより誘導される
3. 学会等名 第44回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Fukuda Keitaro, Ito Yoshihiro, Furuichi Yuki, Miyano Takuya, Tanaka Reiko, Matsui Takeshi, Amagai Masayuki
2. 発表標題 Stratum corneum homeostasis requires three-stepwise pH zones mediated by the functional cell death of keratinocytes, corneoptosis
3. 学会等名 1st International Society for Investigative Dermatology Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Umi Tahara, Takeshi Matsui, Toru Atsugi, Keitaro Fukuda, Akiharu Kubo, Masayuki Amagai
2. 発表標題 Hemoglobin A is expressed as a potential endogenous antioxidant in differentiated epidermal keratinocytes
3. 学会等名 2022 ESDR Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fukuda K, Riding RL, Xueli F, McCauley SM, Luban J, Yaguchi T, Kawakami Y, Khvorova A, Fitzgerald KA, and Harris JE
2. 発表標題 AIM2 regulates anti-tumor immunity and serves as a viable therapeutic target for melanoma
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fukuda K, Okamura K, Riding RL, Xueli F, McCauley SM, Luban J, Funakoshi T, Yaguchi T, Kawakami Y, Khvorova A, Fitzgerald KA, and Harris JE
2. 発表標題 AIM2 regulates anti-tumor immunity and serves as a viable therapeutic target for melanoma immunotherapy
3. 学会等名 JSID 2021 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Maekubo-Kadono N, Fukuda K, Matsui T, and Amagai M
2. 発表標題 An important role of Syntaxin-4 in nuclear degradation in corneoptosis, a unique cell death of keratinocytes
3. 学会等名 JSID 2021 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021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
---------	---------