

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19605

研究課題名（和文）唾液腺ムチンタンパクの糖鎖形成異常を介した自己免疫疾患の新たな発症機序の解明

研究課題名（英文）New molecular mechanism of autoimmunity via deficiency in mucin glycosylation of salivary gland

研究代表者

石丸 直澄（ISHIMARU, Naozumi）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（歯学域）・教授

研究者番号：60314879

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：SS疾患モデルマウス（NFS/sld）におけるMuc19の発現減少が唾液腺における自己免疫病変発症に関与していることを明らかにした。Muc19 mRNA発現ならびにムチンの量を検討したところ、対象群に比較して、SS疾患モデルの唾液腺でのMuc19 mRNA発現およびムチン量共に低下していることが判明した。さらに、移植片対宿主病（GVHD）モデルを用いてMuc19を介した炎症性病変に関して検討を加えたところ、Muc19の変異を有するマウスをホストにすると唾液腺での炎症性病変の発症頻度が対象群に比較して高くなっていることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、唾液腺で産生されるムチンタンパクの構造あるいは機能に着目することで、免疫恒常性における新たな制御機構を見出すとともに自己免疫疾患の新しい発症機序の解明に繋がる内容である。また、昨今のウイルス感染と唾液ムチンとの関係性にも極めて重要な新知見をもたらす可能性がある。SS疾患モデルマウスではMuc19が唾液腺での免疫学的トレランスの破綻に重要な役割を果たしていることが示された。本研究構想は、唾液腺で産生されるムチンタンパクの構造あるいは機能に着目することで、免疫恒常性における新たな制御機構を見出すとともに自己免疫疾患の新しい発症機序の解明に繋がる萌芽的でオリジナリティに富んだ内容である。

研究成果の概要（英文）：A decrease of mucin in salivary gland tissues contributes to the onset of autoimmune lesions in a murine model of Sjogren's syndrome. In addition, muc19 mRNA expression and mucin volume of salivary gland in SS model mice were significantly decreased compared with these in control mice. Moreover, when using GVHD model, inflammatory lesions in muc19 gene mutant recipient mice were enhanced in contrast to control mice.

研究分野：病理学、免疫学

キーワード：autoimmunity salivary gland mucin Sjogren's syndrome

1. 研究開始当初の背景

我々の免疫システムは、ウイルスや細菌などの外来病原体から逃れるために、極めて複雑な仕組みが備わっている。一方で、自身の臓器が免疫反応の標的となってしまう病気が自己免疫疾患である。申請者らはこれまでに、唾液腺や涙腺などの外分泌腺を標的とする自己免疫疾患であるシェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome: SS) の疾患モデルの開発、種々の免疫細胞に基づいた病態解析、SS の新たな診断法あるいは治療法の開発に注力してきた。しかしながら、なぜその臓器が標的になるのかという「臓器特異性」に関する疑問に答えるまでには至っていない。

我々の体を構成するタンパク質や脂質は糖鎖が付加する Glycosylation という翻訳後修飾の重要な過程を経て、生体内での維持、機能に重要な役割を果たしている。ムチンタンパクは多様な Glycosylation を経て外分泌腺細胞の分泌タンパクとして、様々な機能を有することが知られている。口腔を含めた消化管でのムチンタンパクの役割は、上皮の保護ともに病原微生物の侵入を防ぐのに重要である。唾液腺からは多彩なムチンタンパクが合成、分泌されている。唾液ムチンタンパクには 5 つの糖タンパクが存在し、それぞれの Glycosylation 部位の多様性によってその役割が異なっているが、臓器レベルでの免疫制御機構にムチンタンパクがどのように関わっているのかは全く不明である。

2. 研究の目的

シェーグレン症候群疾患モデルの一つである NFS/*std* マウスは舌下腺に強く発現するムチン遺伝子の一つである MUC19 遺伝子の変異を有するミュータントマウスであることも報告され、舌下腺の糖鎖形成 (Glycosylation) 不全が分化異常を来す原因であることも明らかにされている (*J Histochem Cytochem* 2010)。また、MUC19 mRNA 発現は唾液腺特異的に発現することが明らかになっている。これまでに生体内の糖タンパクの Glycosylation 異常による免疫原性の獲得、イムノグロブリンの異常 Glycosylation が自己抗体の産生に関与することなど、糖鎖形成と自己免疫疾患の関係が報告されている。実際に各種シアル酸転移酵素を介した種々の Glycosylation 異常によって、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ギランバレー症候群などの自己免疫疾患の発症に関与していることが知られている (*Cell* 2001, *J Autoimmune* 2015)。しかしながら、標的臓器細胞の糖タンパクの Glycosylation 異常と自己免疫反応の詳細な機序は十分に理解されていない。

本研究では、唾液腺細胞におけるムチンタンパクの Glycosylation 異常を起点とした自己免疫反応の分子機序を明らかにすることによって、自己免疫疾患の標的臓器細胞を中心とした新たな発症機序の解明を目指している。本研究から得られる情報は、シェーグレン症候群を含め多くの免疫難病の病態機序の解明に極めて重要なトピックスになる可能性が高い。

3. 研究の方法

本研究では、唾液腺細胞に発現する 5 つのムチンタンパク (MUC1, MUC4, MUC5B, MUC7, MUC19) の Glycosylation 異常と自己免疫反応の関係性を、生化学あるいは分子生物学的解析手法と免疫学的解析手法を融合した免疫プロテオミクスという新たな研究手法にて解析を進めた。唾液腺細胞に発現するムチンタンパクの生成から多様な糖転移酵素、糖加水分解酵素によって修飾された複雑な構造解析には質量分析装置を用いた糖鎖解析、NMR による糖鎖解析など最新のプロテオミクス解析手法を取り入れた。シェーグレン症候群モデルマウスにおける各ムチン

タンパクの遺伝子発現、タンパク発現、Glycosylation 異常を網羅的に検討するとともに、自己免疫疾患標的臓器細胞には各種免疫関連分子の発現（MHC 分子、接着分子、共刺激分子など）があることが知られており、ムチンタンパクとの分子相互作用が以前から指摘されていた。本研究では、唾液腺細胞に発現するムチンタンパクと免疫関連分子との相互作用の変化が自己免疫反応の惹起につながっている可能性を探るために、多角的な手法により疾患モデル特異的な現象を探索した。*in vitro* では、ヒトおよびマウスの唾液腺細胞株を用いて、各ムチンタンパクの変異遺伝子および免疫関連遺伝子の組み合わせた強発現系による分子相互作用解析を実施することによって、標的臓器の免疫微小環境を探ることが可能になる。*in vivo* の実験系では、疾患モデルあるいは *in vitro* で得られた情報に基づいて、ムチンタンパクおよび糖鎖関連酵素の遺伝子の欠損、変異マウスの作成を進めるとともに、自己免疫疾患を形成する過程でのムチンタンパクの glycosylation を介した自己免疫反応の分子機序を免疫学的手法に基づいて解析を進めた。

4．研究成果

令和3年度は、シェーグレン症候群の疾患モデルマウス（NFS/sld）と健常マウス（C57BL/6）の唾液、唾液腺組織を用いて様々な解析を進めた。まず、NFS/sld マウスと健常マウスの舌下腺における Muc19 発現を Western Blot 法により解析すると、NFS/sld マウスでの Muc19 の発現が B6 マウスと比較して有意に減少していた。また、Muc19 及びアミラーゼ等の唾液腺機能分子の発現を定量 RT-PCR での解析でも NFS/sld マウスの Muc19 mRNA 発現は有意に低下した。さらに、NFS/sld マウスと B6 マウスから唾液を採取し、糖タンパク質を解析すると、NFS/sld マウスでは糖鎖の量が減少していた。以上の結果から、Muc19 と糖鎖の減少が SS の発症に関連することが示唆された（関連研究成果：英文雑誌 9 本、学会発表：11 回）。

令和4年度は Muc19 mRNA 発現ならびにムチンの量を検討したところ、対象群に比較して、SS 疾患モデルの唾液腺での Muc19 mRNA 発現およびムチン量共に低下していることが判明した。さらに、移植片対宿主病（GVHD）モデルを用いて Muc19 を介した炎症性病変に関して検討を加えたところ、Muc19 の変異を有するマウスをホストにすると唾液腺での炎症性病変の発症頻度が対象群に比較して高くなっていることが明らかになった。以上のことから、SS 疾患モデルマウスでは Muc19 が唾液腺での免疫学的トレランスの破綻に重要な役割を果たしていることが示された（関連研究成果：英文雑誌 8 本、邦文雑誌 2 本、学会発表：30 回）。

本研究は、唾液腺で産生されるムチンタンパクの構造あるいは機能に着目することで、免疫恒常性における新たな制御機構を見出すとともに自己免疫疾患の新しい発症機序の解明に繋がる萌芽的でオリジナリティに富んだ内容である。さらに、本研究は自己免疫疾患だけでなく、感染症、アレルギー疾患など他の免疫難病の病態の理解や臨床応用に有用な情報を含んでいる可能性が高い。特に、昨今のウイルス感染と唾液ムチンとの関係性にも極めて重要な新知見をもたらす可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 16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 Tada H, Shao W, Ishimaru N, Kudo Y.	4. 巻 3
2. 論文標題 The life in Japan and status of private dental office at the times of COVID-19.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Dis.	6. 最初と最後の頁 727 ~ 729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.13449.	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 Chen S, Tamaki N, Kudo Y, Tsunematsu T, Miki K, Ishimaru N, Ito HO.	4. 巻 69
2. 論文標題 Protective effects of resveratrol against 5-fluorouracil-induced oxidative stress and inflammatory responses in human keratinocytes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Biochem Nutr.	6. 最初と最後の頁 238 ~ 246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbn.21-23.	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 Ohigashi I, Frantzeskakis M, Jacques A, Fujimori S, Ushio A, Yamashita F, Ishimaru N, Yin D, Cam M, Kelly MC, Awasthi P, Takada K, Takahama Y.	4. 巻 218
2. 論文標題 The thymoproteasome hardwires the TCR repertoire of CD8+ T cells in the cortex independent of negative selection.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Exp Med.	6. 最初と最後の頁 e20201904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20201904.	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 Shao W, Fujiwara N, Mouri Y, Kisoda S, Yoshida K, Yoshida K, Yumoto H, Ozaki K, Ishimaru N, Kudo Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Conversion from epithelial to partial-EMT phenotype by Fusobacterium nucleatum infection promotes invasion of oral cancer cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 14943 ~ 14943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-94384-1.	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 Yoshikawa Y, Izawa T, Hamada Y, Takenaga H, Wang Z, Ishimaru N, Kamioka H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Roles for B[a]P and FICZ in subchondral bone metabolism and experimental temporomandibular joint osteoarthritis via the AhR/Cyp1a1 signaling axis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 14927 ~ 14927
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-94470-4.	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 Sugiura D, Okazaki IM, Maeda TK, Maruhashi T, Shimizu K, Arakaki R, Takemoto T, Ishimaru N, Okazaki T.	4. 巻 23
2. 論文標題 PD-1 agonism by anti-CD80 inhibits T cell activation and alleviates autoimmunity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nat Immunol	6. 最初と最後の頁 399 ~ 410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-021-01125-7.	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 Shikama Y, Kurosawa M, Furukawa M, Kudo Y, Ishimaru N, Matsushita K.	4. 巻 19
2. 論文標題 The Priming Potential of Interferon Lambda-1 for Antiviral Defense in the Oral Mucosa.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Inflammation.	6. 最初と最後の頁 1 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10753-022-01624-1.	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 Iwata K, Kawarabayashi K, Yoshizaki K, Tian T, Saito K, Sugimoto A, Kurogoushi R, Yamada A, Yamamoto A, Kudo Y, Ishimaru N, Fukumoto S, Iwamoto T.	4. 巻 237
2. 論文標題 von Willebrand factor D and EGF domains regulate ameloblast differentiation and enamel formation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Cell Physiol.	6. 最初と最後の頁 1964 ~ 1979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.30667.	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 Maruhashi Takumi, Sugiura Daisuke, Okazaki Hi-mi, Shimizu Kenji, Maeda Takeo K., Ikubo Jun, Yoshikawa Harunori, Maenaka Katsumi, Ishimaru Naozumi, Kosako Hidetaka, Takemoto Tatsuya, Okazaki Taku	4. 巻 55
2. 論文標題 Binding of LAG-3 to stable peptide-MHC class II limits T cell function and suppresses autoimmunity and anti-cancer immunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 912 ~ 924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2022.03.013	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 Horii Yuto, Iniwa Toshiki, Onitsuka Masayoshi, Tsukimoto Jun, Tanaka Yuki, Ike Hironobu, Fukushima Yuri, Ando Haruna, Takeuchi Yoshie, Nishioka So-ichiro, Tsuji Daisuke, Ikuo Mariko, Yamazaki Naoshi, Takiguchi Yoshiharu, Ishimaru Naozumi, Itoh Kohji	4. 巻 25
2. 論文標題 Reversal of neuroinflammation in novel GS model mice by single i.c.v. administration of CHO-derived rhCTSA precursor protein	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Methods Clinical Development	6. 最初と最後の頁 297 ~ 310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtm.2022.04.001	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 Tsunematsu T, Arakaki R, Sato M, Saito M, Otsuka K, Furukawa Y, Taquahashi Y, Kanno J, Ishimaru N	4. 巻 192
2. 論文標題 Exposure to Multi-Wall Carbon Nanotubes Promotes Fibrous Proliferation by Production of Matrix Metalloproteinase-12 via NF- κ B Activation in Chronic Peritonitis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 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 Nagatomo R, Kaneko H, Kamatsuki S, Ichimura-Shimaizu M, Ishimaru N, Tsuneyama K, Inoue K.	4. 巻 1210
2. 論文標題 Short-chain fatty acid profiling in biological samples from a mouse model of Sjogren's syndrome based on derivatized LC-MS/MS assay.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Chromat B Analyt Technol Biomed Life Sci.	6. 最初と最後の頁 1123432 ~ 1123432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jchromb.2022.123432.	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 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 Wenhua Shao, Tsunematsu Takaaki, Umeda Masaaki, Tawara Hiroaki, Fujiwara Natsumi, Mouri Yasuhiro, Arakaki Rieko, Ishimaru Naozumi, Kudo Yasusei	4. 巻 12
2. 論文標題 Cancer cell derived novel periostin isoform promotes invasion in head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 8510 ~ 8525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.5601	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 Narwidina A, Miyazaki A, Iwata K, Kurogoushi R, Sugimoto A, Kudo Y, Kawarabayashi K, Yamakawa Y, Akazawa Y, Kitamura T, Nakagawa H, Yamaguchi-Ueda K, Hasegawa T, Yoshizaki K, Fukumoto S, Yamamoto A, Ishimaru N, Iwasaki T, Iwamoto T	4. 巻 650
2. 論文標題 Iroquois homeobox 3 regulates odontoblast proliferation and differentiation mediated by Wnt5a expression	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 47 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.02.004	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 大塚邦紘、常松貴明、石丸直澄	4. 巻 39
2. 論文標題 シェーグレン症候群の病理診断	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 診断病理	6. 最初と最後の頁 255 ~ 261
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 大塚邦紘、常松貴明、牛尾綾、佐藤真美、石丸直澄	4. 巻 80
2. 論文標題 カラー図説：シェーグレン症候群の病理	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 1538-1543
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 -

〔学会発表〕 計44件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 新垣理恵子, 清水朱里, 佐藤真美, 俵宏彰, 常松貴明, 石丸直澄
2. 発表標題 唾液腺における常在型自然リンパ球の同定とシェーグレン症候群病態への関与
3. 学会等名 第110回日本病理学会学術集会 (web開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤真美, 牛尾綾, 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解析
3. 学会等名 第110回日本病理学会学術集会 (web開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石丸直澄
2. 発表標題 口腔科学を牽引する基礎研究の展望
3. 学会等名 日本補綴歯科学会 第130回記念学術大会シンポジウム (web開催) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石丸直澄, 新垣理恵子, 常松貴明, 高橋祐次, 菅野純
2. 発表標題 ナノマテリアルの吸入暴露による肺免疫応答と線維化の分子機構
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤真美, 牛尾綾, 福田一稀, 俵宏彰, 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 (web開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村海, 新垣理恵子, 太田康, 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ドライノーズ病態の解析
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 (web開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 俵宏彰, 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 (web開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石丸直澄
2. 発表標題 基礎歯学研究の進化と展望
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会先端歯学国際教育ネットワークシンポジウム (web開催) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 常松貴明, 新垣理恵子, 石丸直澄
2. 発表標題 HPV陽性癌細胞の増殖に必須の脱ユビキチン化酵素の同定とその分子メカニズムの解明
3. 学会等名 第57回口腔組織培養学会学術大会 (web開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Arakaki R, Tsunematsu T, Ishimaru N
2. 発表標題 pulmonary immune response and molecular mechanism of fibrosis by inhalation exposure to nanomaterials.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会 (web開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Otsuka K, Tsukumo S, 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 第50回日本免疫学会学術集会 (web開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川人祐樹、田村海、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NFS/sIdの変異遺伝子であるMucin19の発現解析と病態との関連性
3. 学会等名 第59回四国歯学会 (Hybrid開催)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤真美、牛尾綾、福田一稀、俵宏彰、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 (web開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村海、川人裕樹、常松貴明、新垣理恵子、石丸直澄
2. 発表標題 モデルマウスを利用したシェーグレン症候群発症時における鼻腔組織の病態解析
3. 学会等名 第59回四国歯学会 (Hybrid開催)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Naozumi Ishimaru, Kazuki Fukuda, Takaaki Tsunematsu, Rieko Arakaki, Mami Sato, Kunihiro Otsuka
2. 発表標題	Exposure to carbon nanotubes sustains chronic inflammation by macrophage activation via MMP-12
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, 新垣 理恵子, 常松 貴明, 工藤 保誠, 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	大塚 邦紘, 九十九 伸一, 近藤 博之, 新垣 理恵子, 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	常松 貴明, 依 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Boreal in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 田村 海, 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 青田 桂子, 可児 耕一, 桃田 幸弘, 石丸 直澄, 東 雅之
2. 発表標題 シェーグレン症候群唾液腺におけるJAKsの発現解析
3. 学会等名 第76回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 常松 貴明, 石丸 直澄
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌におけるchromosome passenger complex構成因子Borealinが誘導するSurvivin安定化機構の解明
3. 学会等名 第76回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mami Satoh, Aya Ushio, FUKUTA Kazuki, TAWARA Hiroaki, Kunihiro Otsuka, Takaaki Tsunematsu, Rieko Arakaki and Naozumi Ishimaru
2. 発表標題 Extraglandular lesions in Sjogren's syndrome model mice
3. 学会等名 第20回四国免疫フォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 常松 貴明, 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39回分子病理研究会 内灘かほくシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shengjian jin, Takaaki Tsunematsu, Taigo Horiguchi, Naozumi Ishimaru and Yasusei Kudo
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素OTUB1の頭頸部扁平上皮癌の進展における役割
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, 牛尾 綾, 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 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 大塚 邦紘, 九十九 伸一, 近藤 博之, 佐藤 真美, 依 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, 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であるNFS/sld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 常松 貴明, 依 宏彰, 佐藤 真美, 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 石丸 直澄
2. 発表標題 唾液腺免疫難病研究の最前線
3. 学会等名 第33回日本臨床口腔病理学会学術大会（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 福田 直志, 高丸 菜都美, 秋田 和也, 工藤 景子, 常松 貴明, 石丸 直澄, 宮本 洋二
2. 発表標題 選択的動脈塞栓術を併用して治療した上顎中心性巨細胞肉芽腫の1例
3. 学会等名 第67回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三好 瑞希, 月本 準, 堀井 雄登, 竹内 美絵, 加守 虹穂, 福池 凜, 木野 倫子, 石丸 直澄, 伊藤 孝司
2. 発表標題 先天代謝異常症ガラクトシアリドーシスに対するより効果的な遺伝子治療薬開発
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takaaki Tsunematsu and Naozumi Ishimaru
2. 発表標題 Cell Cycle machinery unravels the molecular mechanism of Cancer cell cannibalism
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 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 三好 瑞希, 月本 準, 堀井 雄登, 竹内 美絵, 加守 虹穂, 福池 凜, 木野 倫子, 石丸 直澄, 伊藤 孝司
2. 発表標題 効率的治療を目的としたリソソーム性ノイラミニダーゼ1欠損症に対するAAV5遺伝子治療
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 福池 凜, 月本 準, 堀井 雄登, 竹内 美絵, 加守 虹穂, 三好 瑞希, 木野 倫子, 石丸 直澄, 伊藤 孝司
2. 発表標題 AAVPHP.eBベクターの脳室内単回投与によるNEU1欠損症に対する遺伝子治療
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 Takaaki Tsunematsu, Rieko Arakaki, Mami Satoh, Kunihiro Otsuka and Naozumi Ishimaru
2. 発表標題 Exposure to Multi-Wall Carbon Nanotubes Promotes Fibrous Proliferation by Production of Matrix Metalloproteinase-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 KAWAHITO Yuki, Kai Tamura, Mami Satoh, Kunihiro Otsuka, Takaaki Tsunematsu and 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 Kai Tamura, KAWAHITO Yuki, Mami Satoh, Kunihiro Otsuka, Takaaki Tsunematsu and 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 Kunihiro Otsuka, Shin-ichi Tsukumo, Rieko Arakaki, Mami Satoh, 八木田 秀雄, Naozumi Ishimaru and 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 Mami Satoh, Aya Ushio, Kunihiro Otsuka, Takaaki Tsunematsu and 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 Sjogrens 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 依 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Boreal in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 常松 貴明, 依 宏彰, 石丸 直澄
2. 発表標題 HPV陽性癌における新規脱コピキチン化酵素複合体の分子機構の解明
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

〔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
研究 分担者	新垣 理恵子 (ARAKAKI Rieko) (00193061)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・准教授 (16101)	
研究 分担者	常松 貴明 (TSUNEMATSU Takaaki) (70726752)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・准教授 (16101)	

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