

課題番号 : 25指104

研究課題名 : 炎症性腸疾患における治療抵抗性メカニズムの解明とその診断・治療への応用

主任研究者名 : 土肥多恵子

分担研究者名 : 鈴木 春巳, 高木 智

キーワード : 炎症性腸疾患、免疫担当細胞、エピゲノム、TNF、シグナル伝達、メタボローム

研究成果 :

本研究は、炎症性腸疾患 (IBD) 患者およびマウス腸炎モデルで、局所の遺伝子発現・エピゲノム修飾の網羅的解析により得られたデータにメタボローム解析を加えて、全ての結果を治療抵抗性という観点から再解析し、標的となる分子やエピゲノム修飾、代謝経路を見いだす。その成果を基に難治症例に対する治療法を開発することを目的とする。

A. 患者検体およびマウスモデルを用いた遺伝子発現およびエピゲノム網羅的解析の成果に基づく、治療抵抗性克服のための標的の探索

1) UC 手術摘出標本のトランスクリプトーム解析および網羅的エピゲノム解析に基づく新規治療標的の探索。

潰瘍性大腸炎手術症例の病変部粘膜、大腸がん摘出症例の健常粘膜から樹状細胞/マクロファージ分画である CD33<sup>+</sup>細胞、CD3<sup>+</sup>T 細胞を分離精製し、epigenome 網羅的解析(活性化マーカーH3K4me3, 発現抑制マーカーH3K27me3 に対する抗体を用いた ChIP-seq および、DNA メチル化解析 MeDIP)及びトランスクリプトーム解析(SAGE)の生データが得られた。これらについて、Avadis NGS ソフトウェアを用い我々の手で大まかな統合解析を行った。その結果、H3K4me3+H3K27me3 のいわゆる二価修飾と疾患との関連がみいだされた。これは潰瘍性大腸炎においては特定の遺伝子の発現制御領域にエピゲノム異常が生じるというより、エピジェネティック修飾機構そのものが病的であること示唆する新規な結果である。これらのエピジェネティック修飾機構の破綻を *in vitro* で再現する細胞系を確立するため、エピジェネティック修飾関連遺伝子計 84 遺伝子の発現を、次世代簡易シーケンサー Ion Proton を用いた Ampli-seq 法にて測定する系を確立し、新たに non-IBD 例 7 例、UC5 例、CD2 例の測定を行った。現在、結果を解析中である。

2) マウス腸炎モデルの網羅的解析に基づく抗 TNF 療法の治療効果を高める新規治療標的の選択。  
トリニトロベンゼンスルホン酸(TNBS)腸炎誘導時に suboptimal dose の TNF 中和剤および抗 TWEAK 抗体投与、またはその併用を行った。その結果、それぞれの単独ではほとんど治療効果が得られないのに対して、併用によって、相加以上の効果がみられた。併用時には NF- $\kappa$ B シグナル経路に遺伝子発現変化が認められたため、大腸より上皮細胞および粘膜固有層細胞を分離し、NF- $\kappa$ B シグナル経路に関連する遺伝子発現、タンパク発現変化を詳細に解析した結果、非古典的経路(p100/RelB)の寄与は低く、併用時には古典的経路(p50/RelA)の活性化が顕著に抑制されていた。TWEAK 受容体である Fn14 は上皮細胞にのみ発現していたことから、上皮細胞における TWEAK-Fn14 および TNF $\alpha$  による古典的 NF- $\kappa$ B 活性化経路を相乗的に抑制することが炎症制御に重要なことが明らかとなった。

B. メタボローム解析による治療抵抗性克服のための標的探索

これまでにガスクロマトグラフ質量分析計によるアミノ酸や TCA サイクル関連代謝物の分析系を構築したが、生体内には、約 4,000 種類の代謝物が存在するとされていることから、より詳細な代謝物データを得るためには、他の代謝物の分析も有用であると考え、本年は液体クロマトグラフ質量分析計(LC-MS)を用いたメタボローム解析分析系の構築を行い、脂質やカチオン系分子、アニオン系分子測定系を確立した。炎症性腸疾患のモデルである IL-10 ノックアウトマウスから、血漿、腸組織を採取し、これまでに確立した GC-MS や LC-MS 解析系を用いて血漿、腸組織中代謝物を分析した。対照野生型マウスと比較検討した結果、腸炎を発症した大腸組織では、PC18:0p-20:4 などの抗酸化作用を有するプラズマローゲン類が減少することを見出した。また、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS)誘発性腸炎マウス血漿や炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎およびクローン病)患者血清中で減少していたグルタミンレベルが、IL-10 ノックアウトマウスでも減少していた。更に、IL-10 ノックアウトマウスの大腸組織では、多くの遊離脂肪酸やリン脂質が減少している一方、血漿では多くのリン脂質が増加していることも明らかにした。

C. 治療抵抗性克服のための標的候補項目の検証

検体提供先および共同研究先施設での承認を得て、症例集積を継続している。

Subject No. : 25-104

Title : Pathophysiology of treatment-resistant inflammatory bowel diseases

Researchers : Taeko Dohi, Harumi Suzuki, Satoshi Takaki

Key word : Inflammatory Bowel Diseases, Immune cell, Epigenetics, tumor necrosis factor, signal transduction, metabolome

Abstract :

The aim of this project is to find out the pathways related to the pathophysiology of treatment-resistant inflammatory bowel disease (IBD) by means of in silico integrated analysis of global gene expression analysis, epigenetic analysis as well as metabolome analysis of local mucosa, and eventually to apply the result to the development of remedies against treatment-resistant diseases. **1)** Anti-TNF- $\alpha$  biological has been major progress in the treatment of IBD. However, there is a population of patient who do not respond to anti-TNF- $\alpha$  biological, and even initial responders tend to need higher dose and frequency and become resistant in the course of treatment. To our knowledge, there is no other therapy that is superior to anti-TNF- $\alpha$  therapies, even if they have significant effectiveness. In case of ulcerative colitis, steroid-resistant/ dependent cases are difficult to control. In the intestinal tract, inappropriate innate immunity against microbiota has been reported to be the major factor of disease perpetuation. Further, changes in metabolic condition affects the epithelial repair and microbiota composition to aggravate inflammation. Therefore, understanding the IBD pathophysiology in the aspects of gene expression, epigenetic and metabolic changes are necessary. **2)** We established a method to purify DC/macrophages and T cells from surgically resected colon mucosa of patients with IBD or colon cancer. Lamina propria cells were obtained and CD33+Epcam- CD3- cells (DC/macrophages) and CD33-CD3+Epcam- cells (T cells) were purified with flow cytometry. Cells were subjected to global analysis including ChIP-seq using anti-H3K4me3 and anti-H3K27me3 antibodies, serial analysis of gene expression (SAGE)-seq, Methylation analysis (MeDIP). As a result, we found that increase of double marked gene with both H3K4me3 and H3K27me3 in ulcerative colitis mucosa, which suggest the pathological epigenetic modification is one of the feature of IBD mucosa. Aiming to investigate such epigenetic changes in samples from IBD patient, we further established the method to evaluate expression of 84 genes, which are related to epigenetic modification using an Ampli-seq system. Seven cases of non-IBD, 5 of UC, 2 of CD were subjected to this analysis. Bioinformatics is now underway. **3)** We also searched the pathways, which support and enhance the downstream of TNF- $\alpha$  for continuous efficacy of anti-TNF treatment. Previously we found that a TNF superfamily molecule, TWEAK and its receptor Fn14, is highly expressed in the inflamed IBD mucosa, and plays significant role in the perpetuation and aggravation of mouse colitis model. In this study, mouse colitis was treated with suboptimal dose of TNF inhibitor or anti-TWEAK antibody, or their combination. In contrast to that each monotherapy showed minimal beneficial effect, combination treatment resulted in the dramatic reduction of inflammation and tissue damage. These results indicated that TWEAK pathway is a potent enhancer of TNF induced tissue damage. Global gene expression analysis indicated TWEAK and TNF pathway cooperatively activated NF- $\kappa$ B. Further analysis at protein levels using purified epithelial cells clarified that canonical but non-canonical pathway of NF- $\kappa$ B was enhanced by the combination of TWEAK and TNF pathway. **4)** For metabolome analysis, in addition to amino acid and metabolites of TCA-cycle using GC-MS, we established a method using LC-MS for the analysis of lipids and cation/anion molecules, and tested plasma and intestine from the mice colitis models. Under the permission from the ethics committee, recruitment of cases is continued.

Researchers には、分担研究者を記載する。

初年度

2年度

3年度

### A. 治療抵抗性克服のための標的の探索

IBD患者試料で行ってきた網羅的解析の結果を利用し、治療抵抗性という観点から新規治療標的を *in silico* で選定

マウス腸炎モデルの網羅的解析に基づく抗TNF療法の治療効果を高める新規治療標的の選択

【達成状況】マウス腸炎モデルを用いてTWEAKによるTNFシグナル増強に、古典的NF- $\kappa$ B経路の活性化が関与していることを見だし、報告した。

【達成状況】GC-MSIによる測定系に加えてLC-MSを用いた測定系を準備、確立した。IBD症例とマウス腸炎モデルに共通する変化を見出した。

### B. メタボローム解析による治療抵抗性克服のための標的探索

重症例の手術検体を用いたメタボローム・遺伝子発現、エピゲノムの統合解析

血清、生検試料のアミノ酸、有機酸、脂質解析

### C. 治療抵抗性克服のための標的候補項目の検証

臨床検体を用いた標的分子／エピゲノム修飾／代謝物の検出・測定法確立

標的項目と治療抵抗性との関連、診断応用の可能性を評価検証

【達成状況】簡易次世代シーケンサーを用いた、多数検体のエピジェネティック修飾機構の評価系を準備・確立した

### D. 治療抵抗性克服のための標的項目の機能・メカニズム解析と治療薬シーズの探索

治療抵抗性のメカニズムに関する基礎的研究

低分子化合物の試験、抗体作製により、治療抵抗性克服対策を開発

統合解析による治療抵抗性全体像の理解

【達成状況】様々な臨床的背景を有する症例のエピジェネティック修飾機構関連遺伝子の発現を調べた。このデータ解析結果に基づき、細胞系を作製予定である。

申請者らがIBD患者試料及びマウスモデルで行ってきた網羅的解析結果

メタボローム解析を実施  
神戸大学のデータとも統合

## 25年度の成果

epigenome網羅的解析及びトランスクリプトーム解析統合解析

H3K4me3+H3K27me3のいわゆる二価修飾と疾患との関連

マウス腸炎モデルを用いてTWEAKによるTNFシグナル増強作用をみいだした

GC-MSによる測定系の確立と症例の集積開始

倫理審査の申請、承認を得た

潰瘍性大腸炎においてはエピジェネティック修飾機構そのものが病的である

TWEAKによるTNFシグナル増強作用における古典的NF-κB経路の重要性を見出した

## 26年度の成果 赤枠

統合解析により治療抵抗性克服のための標的を選別 → 検出・測定法を確立

簡易次世代シーケンサーを用いた多検体のエピジェネティック修飾機構評価系を確立

LC-MSによる測定系の確立と症例の集積継続

症例収集、標的候補の検証とメカニズム解析

様々な臨床的背景を有する症例検体の解析開始

IBD症例とマウス腸炎モデルに共通する変化を見出した

## 次年度以降の計画

治療抵抗性との関連、応用の可能性を評価検証

メカニズム解明のための *in vitro*, *in vivo* 基礎研究

治療薬シーズの探索

低分子化合物ライブラリーの試験、抗体作製により、治療抵抗性克服対策を開発

統合解析による治療抵抗性メカニズムの全体像の理解

課題番号 : 25指104

研究課題名 : IBD治療抵抗性に関わる炎症シグナル研究

主任研究者名 : 土肥多恵子

分担研究者名 : 鈴木 春巳

キーワード : TNF、シグナル伝達

研究成果 :

抗TNF- $\alpha$  抗体療法の導入により一時的寛解の得られるIBD患者数は増加した。しかし寛解例の大半も、長期持続投与の後には治療応答性を失ってゆくことが多い。これは抗TNF- $\alpha$  抗体の血中濃度が維持されないことによるとされている。このことから、IBD治療のための新規標的の探索に加えて、TNF- $\alpha$  作用の増幅・持続機構を標的とする治療の開発が治療抵抗性克服のために重要かつ現実的なアプローチであるといえる。主任研究者の土肥らは上皮細胞において、TNFスーパーファミリー分子TWEAKとその受容体Fn14による、TNFによる細胞死シグナルが増幅されることを見いだしており、本研究ではこれを重要な手がかりとして研究を進めた。

ハプテンであるトリニトロベンゼンスルホン酸(TNBS)をマウス大腸内に投与すると、急性腸炎を誘導することができる。この急性腸炎はTNF- $\alpha$  の中和によって予防出来ることが既にわかっていたので、抗炎症効果がほとんど見られないsuboptimal doseのTNF中和剤を使用することで、血中の抗TNF- $\alpha$ 抗体の減少による治療応答性の低下を再現するモデルとした。抗TWEAK抗体投与によるTNBS腸炎抑制効果は、C57BL/6マウスでは、腸炎抑制効果が比較的弱い。これを利用し、TNF中和剤と抗TWEAK抗体を併用投与したときの効果を調べた。その結果、TNF中和剤の単独投与では、組織学的炎症スコアの改善傾向があったが、体重減少や潰瘍形成にほとんど影響が見られなかった。また、抗TWEAK抗体投与では潰瘍面積にやや改善が認められたが、体重や組織学的変化には効果が認められなかった。一方、TNF中和剤と抗TWEAK抗体併用によって、体重減少は著しく抑制され、腸管長、潰瘍面積、肉眼および組織学的所見にも優位差をもって改善が見られた。すなわち、併用によって、予想された相加効果以上の抗炎症効果がえられることが明らかとなった。そのメカニズム解析のために、TNF中和剤と抗TWEAK抗体を併用したときのマウス大腸の遺伝子発現網羅的比較解析を行ったところ、同じ投与量のTNF, TWEAK中和剤単独では見られない遺伝子発現変化が併用療法では見られることが明らかとなった。すなわち、腸炎モデルに置いてもTWEAKによる非常に強いTNFシグナル増強機構が存在することのエビデンスが得られた。本年度は遺伝子発現やシグナル経路をさらに詳しく調べ、このメカニズム解析を進めた。マウス大腸組織の遺伝子発現網羅的解析により、TNF中和剤または抗TWEAK抗体単剤投与した場合と比較して、併用時にはNF- $\kappa$ Bシグナル経路に遺伝子発現変化が認められた。大腸より上皮細胞および粘膜固有層細胞を分離し、NF- $\kappa$ Bシグナル経路に関連する遺伝子発現、タンパク発現変化を詳細に解析した結果、非古典的経路(p100/RelB)の寄与は低く、併用時には古典的経路(p50/RelA)の活性化が顕著に抑制されていた。TWEAK受容体であるFn14は上皮細胞にのみ発現していたことから、上皮細胞におけるTWEAK-Fn14およびTNF $\alpha$ による古典的NF- $\kappa$ B活性化経路を相乗的に抑制することが炎症制御に重要なことが示された。

課題番号 : 25指104

研究課題名 : IBD治療抵抗性に関わる組織傷害・修復因子の研究

主任研究者名 : 土肥多恵子

分担研究者名 : 高木 智

キーワード : 炎症性腸疾患、免疫担当細胞、

研究成果 :

抗TNF- $\alpha$  抗体療法の導入により一時的寛解の得られる炎症性腸疾患(IBD)患者数は増加した。しかし寛解例の大半も、長期持続投与の後には治療応答性を失ってゆくことが多い。この対策としてT細胞活性化に関わる免疫関連分子を標的とした新薬開発が世界的に試みられ、様々な生物製剤や化合物による治験が行われてきたが、現状では、有効ではあっても既存の抗TNF抗体の寛解導入率を越えるものが見いだされていない。一方、腸管内容物は細菌叢で満たされているため、一旦粘膜障害が起こり、バリア能が傷害されると管腔からの菌叢由来物質による自然免疫刺激が持続し、これが腸内細菌に由来する抗原物質に対する獲得免疫応答を遷延化・増悪するために、炎症が持続し、粘膜治癒が得られないことが治療抵抗性の大きな因子となっていると考えられる。すなわち、自然免疫、獲得免疫の両面から炎症細胞機能の病的変化を評価することが必要である。そこで、本研究においては、炎症性腸疾患重症例における病変部粘膜の次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子発現解析を開始した。

IBD症例の手術摘出大腸粘膜の病変部および非IBD手術摘出大腸粘膜の肉眼的正常粘膜を採取し、EDTAおよびコラゲナーゼ処理によって粘膜固有層細胞分画を得た。細胞種を確実に規定することが必要と考え、粘膜固有層細胞分画よりフローサイトメトリー(MoFlo, Beckman Coulter, Inc)を用いてEpCAM陽性の上皮細胞を除き、自然免疫を担当する樹状細胞/マクロファージ分画であるCD33<sup>+</sup>細胞、獲得免疫を担当するCD3<sup>+</sup>T細胞を分離精製した。それぞれの分画よりRNAを抽出し、serial analysis of gene expression (SAGE)-Seqによりトランスクリプトーム解析を行った(SOLiD4およびSoLiD5500)。シーケンスの生データからAvadis NGS ソフトウェアを用いて、IBD及び非IBD細胞の大まかな比較解析を行い変化のある遺伝子群を抽出した。本年度は、さらにこれらの遺伝子ネットワークに関してインシリコパスウェイ解析を行った。エピジェネティック修飾の網羅的解析と合わせて統合バイオインフォマティクス解析により見出したエピジェネティック修飾機構の破綻を、多数の臨床検体について同時に評価するために、エピジェネティック修飾関連遺伝子計84遺伝子の発現を、次世代簡易シーケンサーIon Protonを用いたAmpli-seq法にて測定する系を確立した。生検収集については目標の20例を達成したが、血清については未達成のため、更に症例を集積している。また今回見出したエピジェネティック修飾機構の破綻を*in vitro*で再現する細胞系を確立するため、本年確立したAmpli-seq法を用いて新たにnon-IBD例7例、UC5例、CD2例の解析を行った。現在、結果を解析中である。

## 研究発表及び特許取得報告について

課題番号：25指104

炎症性腸疾患における治療抵抗性メカニズムの解明とその診断・治療への応用

主任研究者名： 土肥多恵子

### 論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Retrotransposition of long interspersed nucleotide element-1 is associated with colitis but not tumors in a murine colitic cancer model	Otsubo T, Hagiwara T, Okamura T, Ishizaka Y, Kawamura YI, Dohi T	PLOS ONE	10	2015
Pathological activation of canonical nuclear-factor $\kappa$ B by synergy of tumor necrosis factor $\alpha$ and TNF-like weak inducer of apoptosis in mouse acute colitis.	Dohi T, Kawashima R, Kawamura YI, Otsubo T, Hagiwara T, Amatucci A, Michaelson J, Burkly LC.	Cytokine	69	2014
Chemokine receptor CCR8 is required for lipopolysaccharide-triggered cytokine production in mouse peritoneal macrophages	Oshio T, Kawashima R, Kawamura YI, Hagiwara T, Mizutani N, Okada T, Otsubo T, Inagaki-Ohara K, Matsukawa A, Haga T, Kakuta S, Iwakura Y, Hosokawa S and Dohi T	PLOS ONE	9	2014
The epigenetic regulator Uhrf1 facilitates functional expansion of colonic regulatory T cells.	Obata Y, Furusawa Y, Endo TA, Sharif J, Takahashi D, Onawa S, Fujimura Y, Takahashi M, Ikawa T, Otsubo T, Kawamura YI, Dohi T, Tajima S, Ohara O, Hori S, Ohno H, Koseki H, Hase K.	Nature Immunology	15	2014
Therapeutic adenoviral gene transfer of a glycosyltransferase for prevention of peritoneal dissemination and metastasis of gastric cancer.	Kawamura YI, Adachi Y, Curiel DT, Kawashima R, Kannagi R, Nishimoto N and Dohi T.	Cancer Gene Ther	21	2014
Metabolome analysis for discovering biomarkers of gastroenterological cancer.	Suzuki M., Nishiumi S., Matsubara A., Azuma T., Yoshida M.	Journal of chromatography	966	2014
Metabolomics for Biomarker Discovery in Gastroenterological Cancer.	Nishiumi S., Suzuki M., Kobayashi T., Matsubara A., Azuma T., Yoshida M.	Metabolites	4	2014
Supercritical fluid extraction as a preparation method for mass spectrometry of dried blood spots.	Matsubara A., Izumi Y., Nishiumi S., Suzuki M., Azuma T., Fukusaki E., Bamba T., Yoshida M	Journal of Chromatography B	969	2014

研究発表及び特許取得報告について

Multi-Component Profiling of Trace Volatiles in Blood by Gas Chromatography/Mass Spectrometry with Dynamic Headspace Extraction	Kakuta S., Yamashita T., Nishiumi S., Yoshida M., Fukusaki E., Bamba T	Mass Spectrometry	4	2015
Interferon- $\gamma$ -producing B cells induce the formation of gastric lymphoid follicles after <i>Helicobacter suis</i> infection	Yang L., Yamamoto K., Nishiumi S., Nakamura M., Matsui H., Takahashi S., Dohi T., Okada T., Kakimoto K., Hoshi N., Yoshida M., Azuma T	Mucosal Immunology	8	2015
Overexpression of RhoH permits to bypass the pre-TCR checkpoint	Tamehiro N, Hiroyo Oda H, Shirai M, Suzuki H	PLoS ONE	10	2015
The thymic cortical epithelium determines the TCR repertoire of IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells.	Nitta T, Muro R, Shimizu Y, Nitta S, Oda H, Ohte Y, T Goto M, Yanobu R, Narita T, Takayanagi H, Yasuda H, Okamura T, Murata S, Suzuki H.	EMBO Rep	16	2015
The Ras GTPase-activating protein Rasal3 supports survival of naive T cells.	Muro R, Nitta T, Okada T, Ideta H, Tsubata T, Suzuki H.	PLoS ONE	10	2015
Differential function of Themis CABIT domains during T cell development.	Okada T, Nitta T, Kaji K, Takashima A, Oda H, Tamehiro N, Goto M, Okamura T, Patrick MS, Suzuki H.	PLoS ONE	9	2014
Lnk/Sh2b3 controls the production and function of dendritic cells and regulates the induction of IFN- $\gamma$ -producing T cells.	Mori T, Iwasaki Y, Seki Y, Iseki M, Katayama H, Yamamoto K, Takatsu K, Takaki S.	J Immunol	193	2014
Lnk prevents inflammatory CD8+ T-cell proliferation and contributes to intestinal homeostasis.	Katayama H, Mori T, Seki Y, Anraku M, Iseki M, Ikutani M, Iwasaki Y, Yoshida N, Takatsu K, Takaki S	Eur J Immunol	44	2014
Nov/CCN3 regulates long-term repopulating activity of murine hematopoietic stem cells via integrin $\alpha\beta$ 3	Ishihara J, Umemoto T, Yamato M, Shiratsuchi Y, Takaki S, Petrich BG, Nakauchi H, Eto K, Kitamura T, Okano T	Int J Hematol	99	2014

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Sialic-acid-binding Ig-like lectins, potential peripheral markers for mucosal damage of inflammatory bowel disease.	Kawamura YI, Maeyashiki C, Hagiwara T, Otsubo T, Akiyama J, Dohi T.	United European Gastroenterology 2014	Vienna	2014年10月



研究発表及び特許取得報告について

食道扁平上皮癌におけるデスモゾーム関連分子のDNAメチル化異常.	萩原輝記, 大坪武史, 中野(田村)美和, 山田和彦, 日野原千速, 三宅大, 清水利夫, 土肥多恵子, 河村由紀.	第87回日本生化学会大会	京都	2014年9月
Intestinal mucosal injury induced by anti-cancer agents is mediated by TWEAK/Fn14 and IL-13.	Sezaki T, Hirata Y, Kawamura YI, Dohi T.	第43回日本免疫学会総会	京都	2014年12月
メタボロミクスの医学研究への応用	吉田 優	第25回日本消化器癌発生学生総会	福岡	2014年11月
Metabolomics Analysis for medical Research	Masaru Yoshida	29th ISMAS International Symposium on Mass Spectrometry	インド	2015年2月
Themis regulates cytokine production in mature naive T cells	Okada T, Nitta T, Oda H, Tamehiro N, Patrick MS, Suzuki H	7th ThymOZ meeting	Helon Island, Australia	2014年4月
胸腺皮質上皮細胞による $\gamma$ $\delta$ T細胞の分化制御	新田 剛、室 龍之介、新田 幸子、小田 浩代、鈴木 春巳	第24回 KTCC	京都	2014年6月
RhoH欠損マウスで認められる乾癬様皮膚炎の解析	爲廣紀正、小田浩代、鈴木春巳	第24回 KTCC	京都	2014年6月
Rasal3, a newly identified Ras GTPase activating protein is important for survival of naive T cells in the periphery	Muro R, Nitta T, Okada T, Tubata T, Suzuki H	第43回日本免疫学会総会	京都	2014年12月
Lnk/Sh2b3 adaptor protein controls cytokine responses of dendritic cells, and regulates the induction of IFN- $\gamma$ -producing T cells .	Mori T, Iseki M, Takaki S.	第43回日本免疫学会学術集会	京都	2014年12月
IgM+ plasma cells contribute to the sufficient production of IgG by secreting IL-10 and IL-13.	Yamazaki N, Takaki S.	第43回日本免疫学会学術集会	京都	2014年12月
Lnk/Sh2b family adaptor protein Aps/Sh2b2 in B cells contributes to germinal center B cell survival and optimal IgE production in vivo.	Iseki M, Kudo F, Takaki S.	第43回日本免疫学会学術集会	京都	2014年12月
Suppression of cytokine production from group 2 innate lymphoid cells by interferon- $\gamma$ .	Kudo F, Seki Y, Takaki S.	第43回日本免疫学会学術集会	京都	2014年12月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日

特許取得状況について ※出願申請中のものは( )記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。