

課題番号 : 25-103
研究課題名 : 新規モデルマウスを用いた乾癬の病因、病態の解析および新規治療法の開発
主任研究者名 : 鈴木春巳
分担研究者名 : 土肥多恵子、高木智
キーワード : 乾癬、慢性炎症、Th17 細胞
研究成果 :

概要

我々は造血系細胞に特異的に発現する非定型低分子 G 蛋白 RhoH を欠損するマウスが、乾癬に酷似した慢性皮膚炎を高率で自然発症することを見出した。乾癬様皮膚炎は BALB/c 背景でのみ発症するが、20 週を越える頃にはほぼ全例で発症がみられた。RhoH 欠損による乾癬発症のメカニズムを探求したところ、RhoH 欠損マウスでは Th17 細胞が増加しており、この Th17 細胞が乾癬発症の原因であることが細胞移植実験にて確認された。RhoH 欠損マウスで Th17 細胞が増加する分子機構についても解析を進め、RhoH がマスター転写因子 ROR γ t 蛋白の分解および DNA への結合を調節することにより IL-17 や IL-22 の産生を抑制していることを突き止めた。実際、Th17 細胞の産生する IL-22 が乾癬の病態形成に重要であることがよく知られており、本 RhoH モデルにおいても乾癬発症は IL-22 に依存していた。さらに、内在性の IL-22 阻害蛋白である IL-22BP を RhoH 乾癬モデルマウスに投与することにより乾癬症状が改善されたことから、IL-22BP が乾癬の新規治療薬として有効である可能性が示された。また、乾癬患者末梢血 T 細胞において、乾癬症状の重症度と RhoH の発現とが逆相関することがわかり、この結果は乾癬における RhoH の関与を示唆するものと考えられる。今回の我々の研究結果から、RhoH が乾癬の病原因子の候補として新たに浮かび上がり、今後の研究の進展によっては RhoH が乾癬の診断や新たな治療標的となる可能性も考えられる。

研究の背景と目的

乾癬は近年急速に増加している慢性皮膚炎症疾患であり、その発症機序はまだよくわかっていないが、自己寛容の破綻による免疫系の活性化、特に Th17 細胞によって産生される IL-22 を介した表皮細胞の異常増殖、および TNF α を介した慢性炎症が病態形成に重要であることが最近明らかになっている。我々は T 細胞のシグナル伝達に必須の新規アダプター分子 RhoH の欠損マウスが乾癬症状に酷似した慢性皮膚炎を自然発症することを初めて見出した。T 細胞のシグナル伝達に関与する遺伝子の異常がこのような疾患症状を引き起こした例は過去になく、極めてユニークな乾癬モデルであるといえる。本研究は、RhoH 欠損が乾癬症状を引き起こす分子メカニズムを明らかにし、乾癬の発症、病態形成の分子機構を解明するとともに、この知見に基づいた新しい治療戦略の開発を目的とする。

研究の実施内容と結果

RhoH 欠損マウスの表現型、サイトカイン解析 (鈴木、土肥)

我々は T 細胞シグナル伝達に関わる因子である RhoH を欠損するマウスが、BALB/c 背景において乾癬様の慢性皮膚炎を自然発症することを見出した。RhoH 欠損マウスを

RAG 欠損マウスと交配すると皮膚炎が消失することから、発症にはリンパ球が必要なことが明らかである。炎症部位における詳細な解析を行ったところ、多数の CD4T 細胞、特に Th17 型 (CCR6 陽性) の T 細胞が炎症部位に浸潤していた。CD8T 細胞、B 細胞、好中球などの浸潤はみられないが、樹状細胞は真皮、表皮へと浸潤していた。これに伴い、炎症皮膚組織において、IL-17, IL-22, IL-6 などの炎症性サイトカインが過剰に産生されていた。さらに RhoH 欠損マウスに IL-22 欠損マウスを交配すると乾癬症状が見られなくなったことから、IL-22 の産生は疾患誘導に必須であることが明らかとなった。以上の結果より、本乾癬モデルにおいては IL-17/IL-22 軸の関与が大きいことが示唆された。

Th17 細胞分化における RhoH の関与

RhoH 欠損マウスの乾癬発症に Th17 細胞が中心的な役割を果たしていることが予想されたので、発症前の RhoH 欠損マウスから Th17 細胞 (CD4+CCR6+) を採取して RAG マウスに移入したところ、同様の乾癬症状を再現することが確認され、本疾患モデルの病因は Th17 細胞にあることが確定した。実際、RhoH 欠損マウスでは炎症の有無に拘わらず Th17 細胞が増加しており、Th17 細胞の増加は慢性炎症の結果ではなく原因であると考えられた。RhoH 欠損マウスで Th17 細胞が増加する原因を探るため、*in vitro* での Th17 細胞分化誘導系を検討したところ、RhoH 欠損 T 細胞で Th17 への分化亢進がみられた。従って、RhoH 欠損による Th17 分化亢進は、T 細胞レベルで直接的に起こっている現象であることがわかった。この分子機構についてはシグナル伝達を中心に現在解析を進めている。RhoH 欠損 T 細胞においては、Th17 分化のマスター制御転写因子である ROR γ t のタンパク量が増加していること、また ROR γ t 蛋白の IL-17 および IL-22 遺伝子プロモーター領域 DNA への結合が増加していることを現在までに突き止めている。ROR γ t の翻訳後調節や DNA 結合制御における RhoH の関与の機構については現在鋭意解析中である。

IL-22 結合蛋白による乾癬治療の試み

乾癬の病態形成において Th17 細胞による IL-23/IL-17/IL-22 軸の重要性が認識されており、実際に動物モデルやヒトにおいて抗 IL-17 抗体、抗 IL-22 抗体の治療効果が報告され、実用に向けて治験が進んでいる。RhoH 欠損による乾癬の発症は IL-22 に依存していることがわかったので、本モデルにおいて IL-22 の内在性可溶性デコイ受容体である IL-22BP (IL-22RA2) が治療効果を示すか検討を行った。IL-22BP の乾癬治療に関する報告はまだない。IL-22BP-Fc 融合蛋白、および IL-22 と結合しない対照変異体 (66A/118A) を調製し、サンドイッチウエスタン法により、IL-22 との結合を確認した。精製 IL-22BP 蛋白を毎週 25ug RhoH 欠損マウスの尾静脈より投与したところ、IL-22 と結合出来ない変異体では乾癬症状が誘導されたのに対し、野生型 IL-22BP 投与群では明らかに病態スコアが減少し、IL-22BP 投与が乾癬症状

の緩和に効果的であることが示された。以上の結果より、IL-22BP 蛋白は乾癬に対する新規の治療方法の候補として有効であることが明らかとなった。

制御性 T 細胞の解析 (高木)

RhoH 欠損マウスで自然発症する乾癬様皮膚炎が自己免疫疾患かを検討したが、自己抗体の存在を検討したところ、肝臓組織に反応するような自己抗体や他の部位での腸炎、膵炎、肝炎などの慢性炎症症状も認められず、広範に自己免疫症状を呈していることはないことがわかった。TCRV β 鎖のレパトアについても変化は見られなかった。本病態における Treg の関与について検討を進めた。RhoH 欠損 Treg 細胞は、*in vitro* においては増殖抑制活性に変化は見られず、RhoH の欠損により Treg の機能が低下しているとは考えられなかった。そこで、foxP3-Cre、RhoH-Flox マウスを作製して、Treg でだけ RhoH を欠失させることに成功した。Treg 特異的 RhoH 欠損マウスは、老齢になると局所的な皮膚炎を発症し、末梢リンパ組織の肥大がみられたが、乾癬様の症状は再現できなかった。従って、RhoH は Treg の何らかの機能に関与してはいるが、RhoH 欠損による乾癬の発症には Treg は殆ど関与していないものと考えられた。

結語

RhoH は TCR のシグナル伝達の最上流で機能しているアダプタータンパク質であるが、この RhoH の欠損が乾癬発症の引き金となりうることが本研究によって初めて明らかとなった。メカニズムについてはまだ不明であるが、RhoH は ROR γ t の蛋白分解や DNA 結合を負に制御しており、結果的に Th17 細胞の分化や Th17 関連サイトカインの産生を負に制御している。従って、RhoH を欠失することにより Th17 配向性が亢進し、特定の遺伝背景においては自己反応性の Th17 細胞が増加し、乾癬様の慢性皮膚炎を引き起こすものと考えられる。この病態は IL-22 に依存しており、内在性の IL-22 阻害デコイ受容体 IL-22BP 蛋白を投与することにより、乾癬症状が軽減することから、抗体のみならず IL-22BP が新規の乾癬治療の生体制剤となりうることを明らかにした。

Subject No. : 25-103
Title : Analysis of pathogenesis and progression of psoriasis by utilizing novel psoriasis mouse model.
Researchers : Harumi Suzuki, Taeko Dohi, Satoshi Takaki
Key word : psoriasis, Th17 cells, chronic dermatitis

Abstract :

RhoH, a hematopoietic lineage cell specific atypical small GTPase, functions as an adaptor for ZAP70, Syk, and Ick, therefore plays an important role on development and activation of T cells. We found that RhoH deficient mice spontaneously developed psoriasis-like chronic dermatitis with age in BALB/c background. We have found that Th17 cells were infiltrated in inflamed skin tissue and thus Th17 responses were dominated. We found that increased Th17 cells in RhoH-KO mice was observed even before disease progression, and transfer of Th17 cells from RhoH-KO mice into RAG-KO normal mice restored psoriasis-like dermatitis, indicating that increased Th17 cells in RhoH-KO mice was the major cause of the dermatitis. Finally we found that RhoH-deficient naive CD4 T cells showed augmented induction of Th17 cells, demonstrating that this Th17 polarization was T cell intrinsic. Although strength of TCR signaling was obviously reduced in the absence of RhoH, stability and DNA-binding of RORgt were increased, resulted in augmented Th17 polarization. Furthermore, we demonstrated that administration of IL-22BP, a natural antagonist of IL-22 in to RhoH-deficient psoriasis model restored psoriatic symptom. The result indicated IL-22BP would be a good candidate for novel anti-psoriatic drug.

Aim of the project;

Although psoriasis is one of a quite popular disease in Western countries, pathogenesis of the disease is still not well understood. It is well characterized as chronic inflammation in the skin by infiltration of Th17 cells and other cells, accompanied with massive proliferation of keratinocytes. Especially, involvement of Th17 cells in the pathogenesis of psoriasis has been recently well appreciated by the secretion of keratinocyte growth factor IL-22. Recently, we firstly found that mice deficient for RhoH, a hematopoietic lineage cell-specific adaptor spontaneously develop psoriasis-like chronic dermatitis particularly in BALB/c background. This is the novel unique psoriasis model mouse lacking for the gene involved in signal transduction in T cells. The aim of this project is figure out the molecular mechanism of psoriasis induced by RhoH deficiency, and also develop potential new strategy of remedy for psoriasis based this novel finding.

Results;

Phenotype analysis of RhoH deficient mice and cytokine analysis: (Dohi and Suzuki)

Researchers には、分担研究者を記載する。

Recently, we found that RhoH deficient mice in BALB/c background spontaneously develop psoriasis-like dermatitis. The dermatitis was disappeared when crossed with RAG-KO mice, indicating that lymphocytes were important for the pathogenesis. CD4 T cells, especially Th17 (CCR6+) cells, but not B cell, CD8-T cells, and neutrophils were accumulated in inflamed skin tissue. Dendritic cells were infiltrated both in epidermis and dermis. Production of proinflammatory cytokines such as IL-6, TNF, IL-17, IL-22 were augmented in affected skin area. RhoH-deficiency induced dermatitis was recovered by breeding with IL-22 KO mice, indicating that induction of the dermatitis in the model depends on IL-22. Collectively, IL-17/IL-22 axis is important in the psoriasis-like dermatitis induced by RhoH deficiency.

Effect of RhoH on differentiation of Th17 cells:

Because Th17 cells seemed critical in the dermatitis model, we isolated Th17 cells (CCR6+) from healthy RhoH deficient mice and transferred into RAG-KO mice. The transferred mice successfully reproduced dermatitis, demonstrating that Th17 cells were the cause of the dermatitis. Indeed, Th17 cells were increased even without inflammation and dermatitis, indicating that increase of Th17 is not result but cause of the dermatitis. Increased differentiation of Th17 cells from naive RhoH-KO CD4 T cells in vitro indicated that Th17 polarization is T cell intrinsic. We found RORgt protein was slightly increased and DNA binding of RORgt to IL-17/22 locus was increased in RhoH deficient T cells, suggesting that RhoH regulate protein stability and DNA binding of RORgt. Analysis of molecular mechanism of this RORgt regulation is now under progress.

Trial for IL-22BP remedy against psoriasis:

Significance of IL-23/IL-17/IL-22 axis in the pathogenesis of psoriasis is now well appreciated. Indeed, clinical trial of anti-IL-17 mAb and anti-IL-22 mAb for psoriasis has already started. Since pathogenesis of psoriasis in RhoH deficient mouse model depends on IL-22, we investigated the effect of IL-22BP on remedy effect against the dermatitis. IL-22BP is an internal soluble decoy receptor against IL-22, and thus binds to IL-22 and neutralize its function. There is no report about the effect of IL-22BP against psoriasis. Firstly, we prepared IL-22BP-IgFc fusion protein as well as non-binding negative control mutant (66A/118A), and confirmed the binding of the protein to IL-22 by sandwich Western method. Every week administration of 25ug of purified IL-22BP-Fc protein into RhoH deficient mice resulted in decreased score of skin inflammation, compared to the 66A/118A-mutant administration. Therefore, IL-22BP could be a good candidate for the novel anti-psoriatic drug. Because IL-22BP is a natural protein in the body, it should be much safer than humanized anti-IL-22 mAb.

Analysis of regulatory T cells (Takaki):

To verify if psoriasis-like chronic dermatitis in RhoH deficient mice is related to autoimmune phenotype, we investigated the autoimmune symptom in whole body. We could not detect autoantibody, and inflammation was limited to certain skin area, and no other autoimmune symptom was not observed. Repertoire analysis of TCR-Vb chain also did not show difference. We next investigated the involvement of Tregs in the dermatitis. In fact, number of Tregs in RhoH deficient mice was decreased, but purified Tregs from RhoH mice showed equivalent suppression activity. Therefore, we thought Treg activity was not reduced in RhoH deficient mice. We next established mice with Treg specific deletion of RhoH using FoxP3-Cre, RhoH conditional knockout mice. RhoH^{Treg} mice developed splenomegaly and limited dermatitis by age, but they did not induce psoriasis-like chronic dermatitis. From these results, RhoH is somehow involved in the function of Tregs, pathogenesis of this psoriasis-like dermatitis is independent of Tregs.

Summary:

RhoH works as an adaptor for proximal TCR signaling. Our current study firstly showed that this adaptor is potentially involved in the pathogenesis of psoriasis. RhoH regulate RORgt degradation and DNA binding by yet undefined mechanism, therefore negatively regulate Th17 differentiation and production of Th17-related cytokines. Lack of RhoH results in augmented skewing toward Th17 differentiation, increase of autoreactive Th17 cells, so induce psoriasis-like chronic dermatitis in certain genetic background. This dermatitis is depend on IL-22, and administration of endogenous decoy receptor IL22BP could successfully reduce the symptom. Collectively, the current study revealed involvement of RhoH in pathogenesis of psoriasis, and indicated IL-22BP as a good candidate of novel anti-psoriatic drug.

課題番号 : 25指103

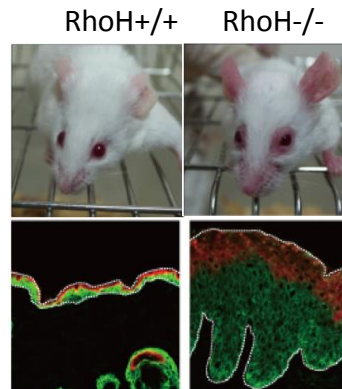
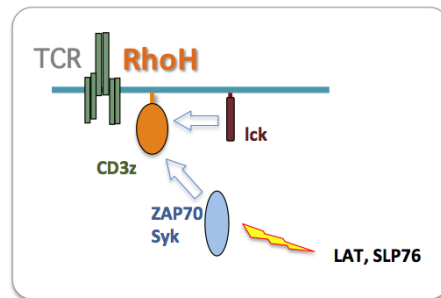
研究課題名 : 新規モデルマウスを用いた乾癬の病因、病態解析と新規治療法の開発

主任研究者: 鈴木春巳
木智

分担研究者: 土肥多恵子、高

RhoH欠損マウス ⇒

乾癬に酷似した慢性皮膚炎を発症



RhoH欠損マウス

乾癬症状を
自然発症

TCRシグナル関連因子の変異、今までに類を見ないユニークな動物モデル！

RhoH欠損による乾癬症状発症の分子メカニズムの解明



乾癬における新たな治療標的の創出



乾癬に対する新規の治療戦略の開発

RhoH欠損マウスの表現型

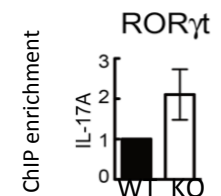
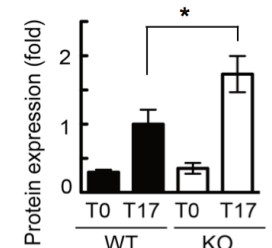
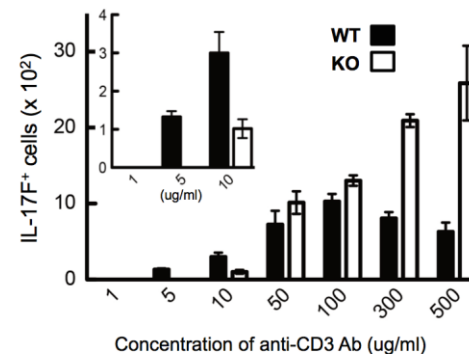
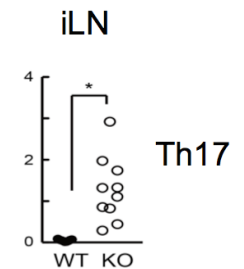
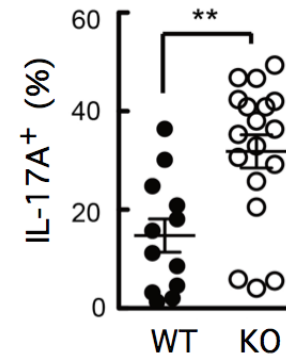
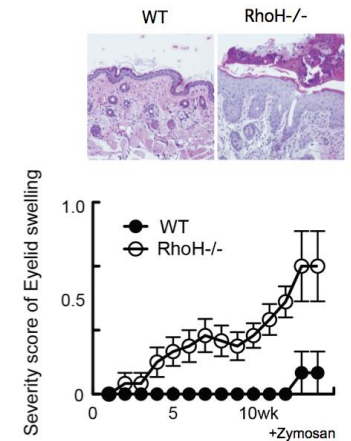
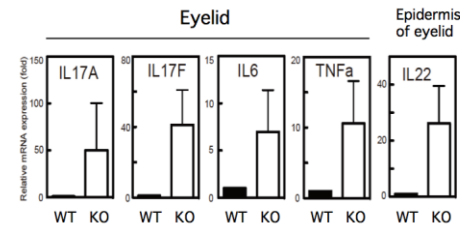
20週以降でほぼ全例が慢性皮膚炎を発症
 ケラチノサイトの異常増殖→乾癬に酷似
 患部でTh17細胞、Th17関連サイトカイン上昇
 病態発症前からTh17が増加
 Th17細胞の移入で病態が再現できる

→ 自己反応性Th17細胞の増加が原因

Th17細胞・応答が増大するメカニズム

T細胞intrinsicなTh17亢進
 ROR γ t蛋白量の増加、DNA結合増大

→RhoHはTh17分化応答を抑制している

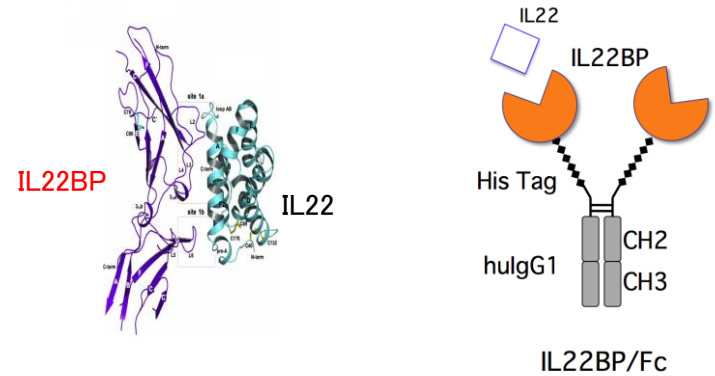


新規乾癬治療薬としてのIL-22BP蛋白

乾癬発症はIL-22に依存 (IL-22KOで消失)

IL-22BP-Fc蛋白の投与で症状が緩和される

→ IL-22BPが乾癬治療に利用出来る可能性大

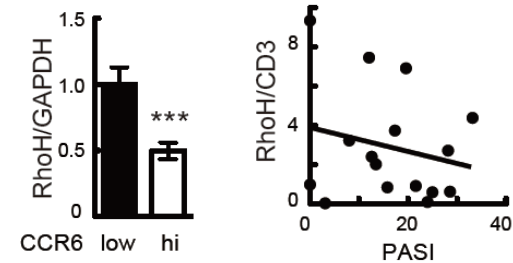
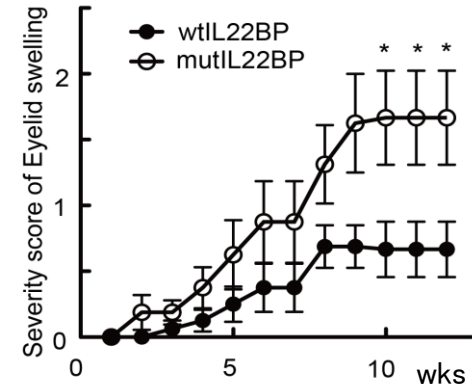


乾癬患者末梢血におけるRhoHの発現

Th17細胞ではRhoHの発現が低下する

乾癬患者において重症度とRhoH発現が逆相関する

→ 乾癬の病態進行にRhoHが関与している可能性あり



3年間で得られた成果

1. モデルマウスの 病因、病態の解析

炎症部位でTh17応答が亢進し、Th17細胞の移入により病態が再現できた(病因)。

乾癬病態の形成はIL-22に依存している。

T細胞でRhoHを欠損することによりTh17細胞が増加する。

RhoHがROR γ tの翻訳後修飾、DNA結合を制御することによりTh17応答が亢進。

2. 新たな治療戦略の 開発

内在性IL-22阻害蛋白、IL-22BP-Fc融合蛋白の投与により、RhoH欠損マウスの乾癬症状が軽減した。

3. ヒト乾癬における RhoH遺伝子の寄与

RhoHのヒトSNP変異体は蛋白の安定性が低下(ユビキチン依存性)。

乾癬患者の重症度とT細胞中のRhoH発現量が逆相関する。

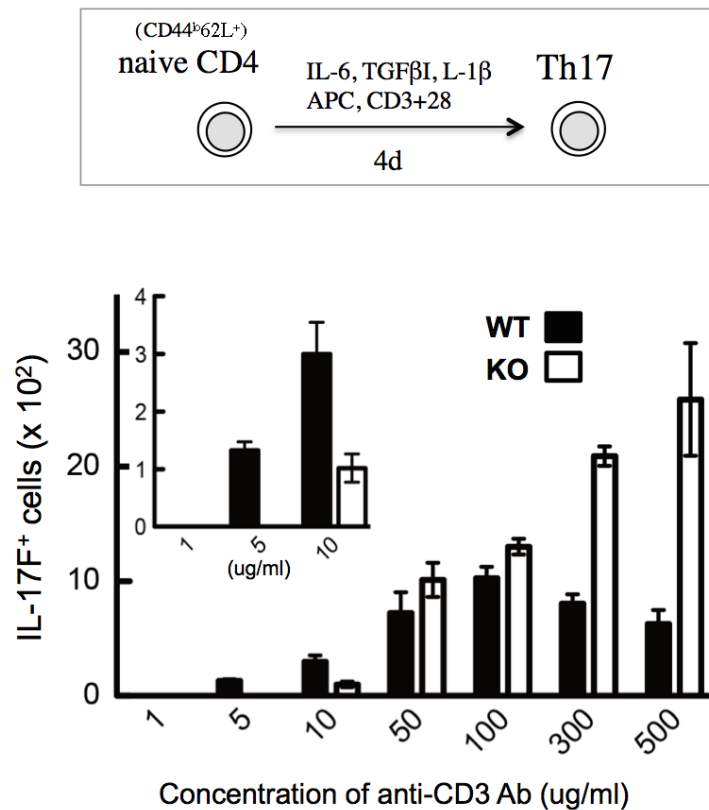


RhoH遺伝子は乾癬発症に関与する
IL-22BPは乾癬治療薬の候補となりうる

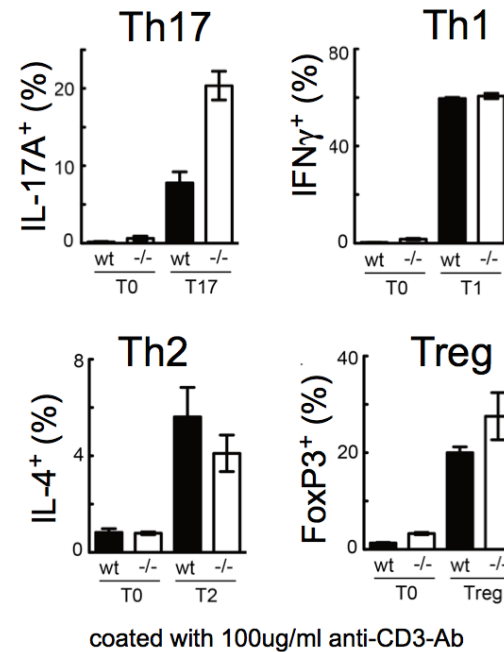
課題番号: 25指103 分担・鈴木春巳

分担研究課題名: 乾癬モデルマウスにおけるT細胞分化、活性化の解析

in vitro Th17分化誘導系においても亢進する



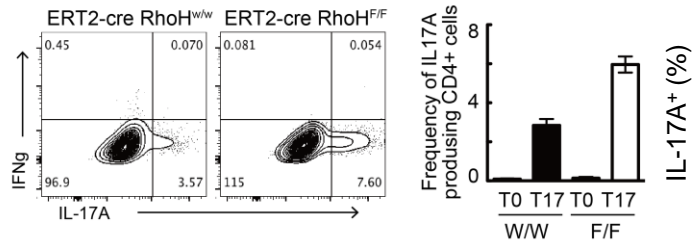
Th17分化のみが亢進



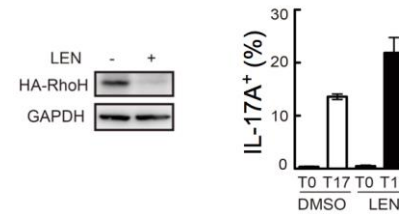
Th17 ↑ Th1, Th2, Treg →

RhoH欠損によるTh17分化の亢進はT細胞自身に起因する

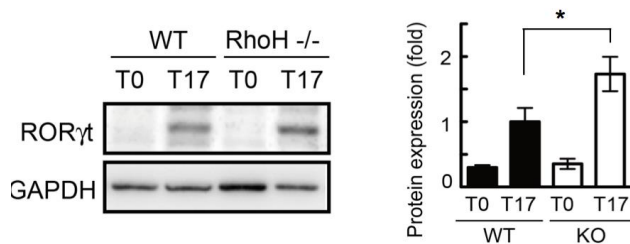
T細胞分化後に末梢でRhoHを欠失させる(cKO)



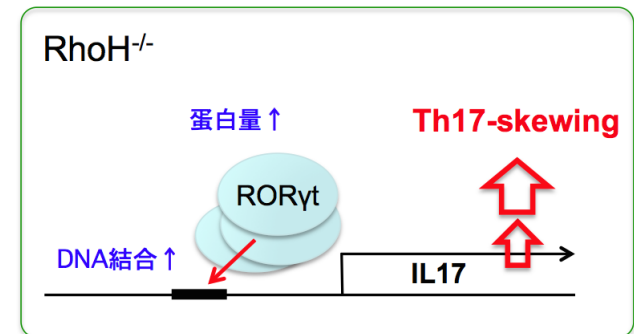
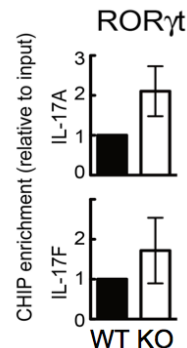
化学処理(LEN投与)によるRhoH蛋白の除去



ROR γ t蛋白量の増加(翻訳後調節)



ROR γ tのDNA結合亢進



T細胞中でRhoHを欠失するとTh17配向性が亢進する

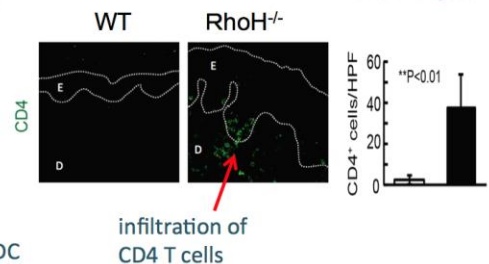
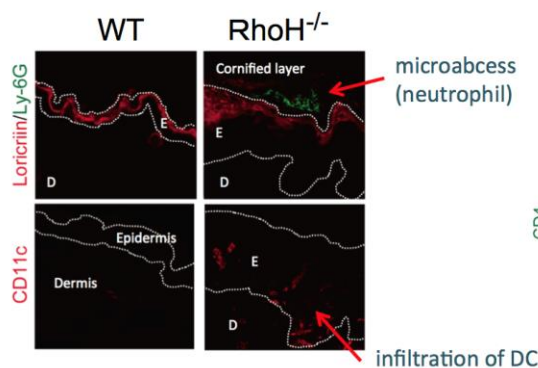
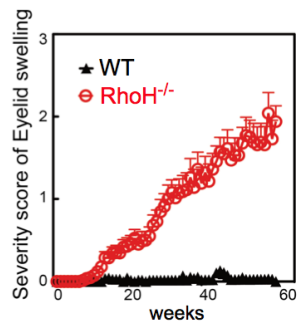
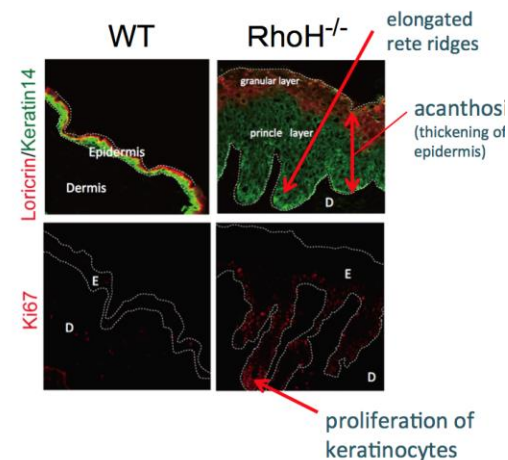
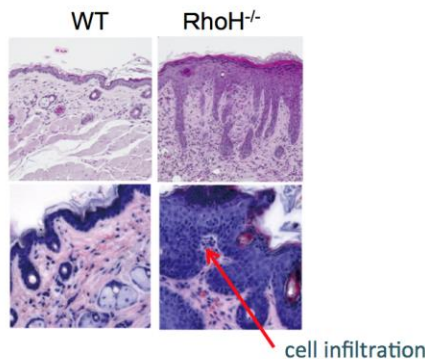
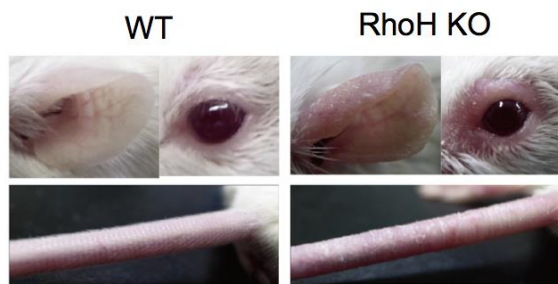
RhoHはROR γ tの蛋白分解、DNA結合を負に制御することによりTh17分化を調節する

課題番号: 25指103 分担・土肥多恵子

分担研究課題名: 乾癬モデルマウスにおける慢性皮膚炎症の発症機序の解明

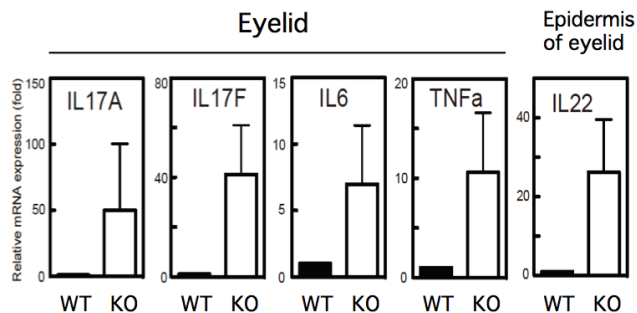
眼瞼、耳介、尾に慢性炎症皮膚炎を自然発症

ケラチノサイト増殖、T細胞、DC浸潤、微小膿瘍

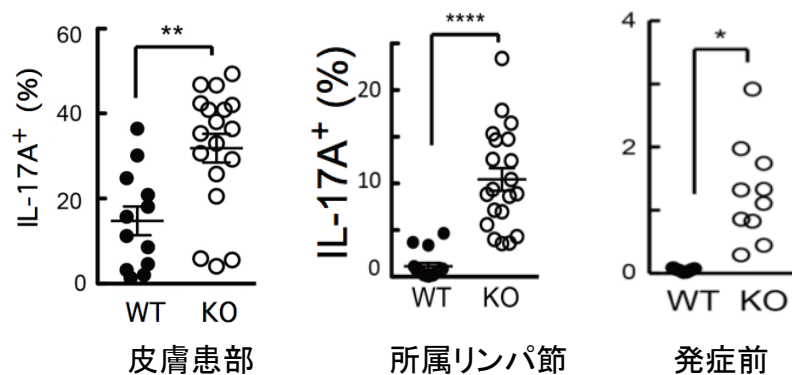


BALB/c背景のRhoH欠損マウスは加齢と共に乾癬に酷似した慢性皮膚炎を自然発症する

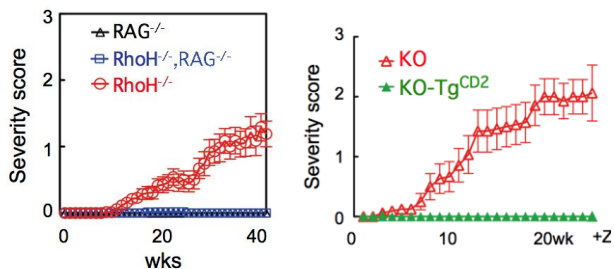
Th17関連サイトカインの産生増加



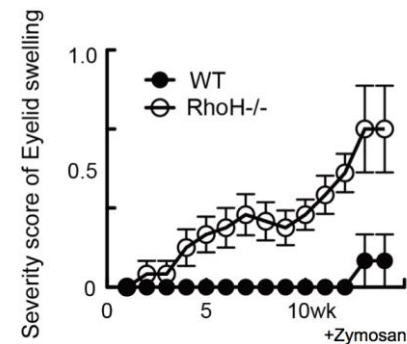
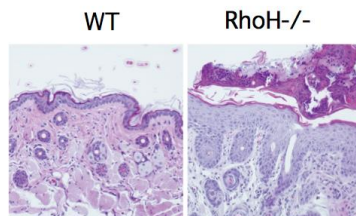
Th17細胞の増加(発症前から)



T細胞でのRhoH欠失が必要



Th17細胞の移入で病態が再現できる



RhoHを欠損すると、乾癬様の慢性皮膚炎を自然発症する。

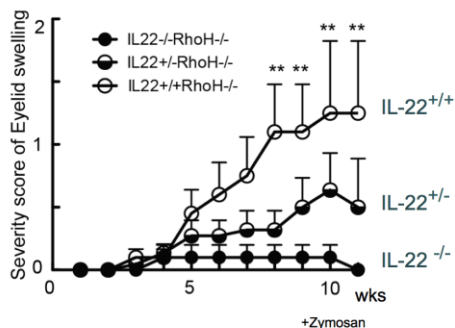
この皮膚炎は自己反応性のTh17細胞の増加が原因である。

課題番号: 25指103

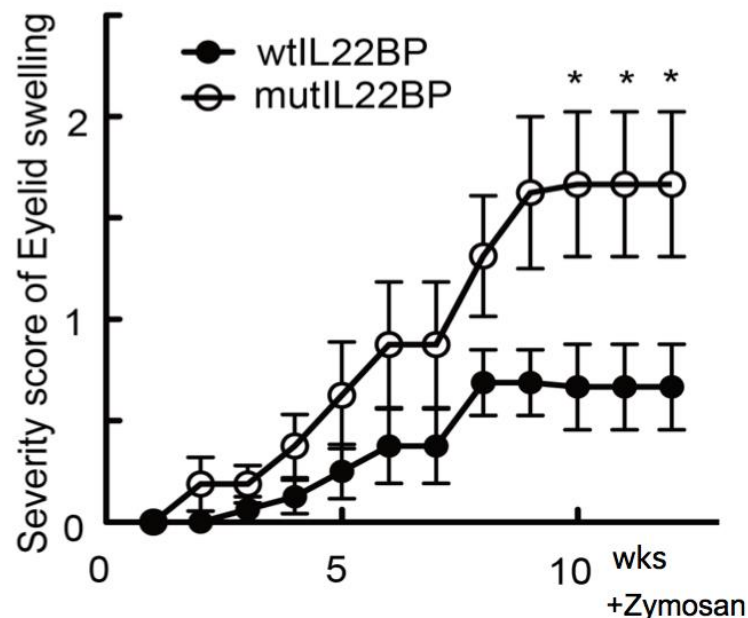
分担・高木智

分担研究課題名: 乾癬モデルにおけるサイトカインを作用点とした治療戦略の開発

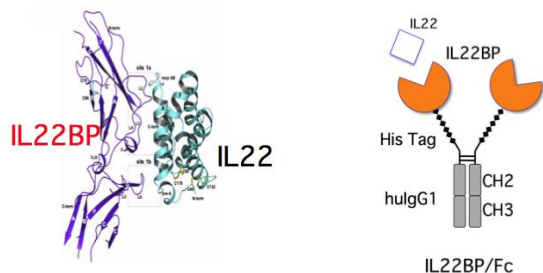
乾癬発症はIL-22に依存する



IL-22BP-Fc投与により乾癬症状が軽減する



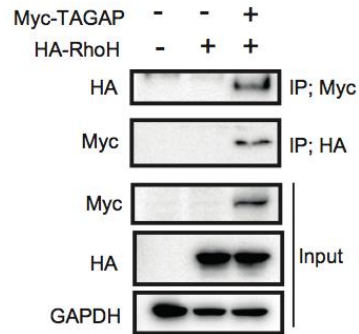
IL-22BPは内在性のIL-22拮抗阻害剤



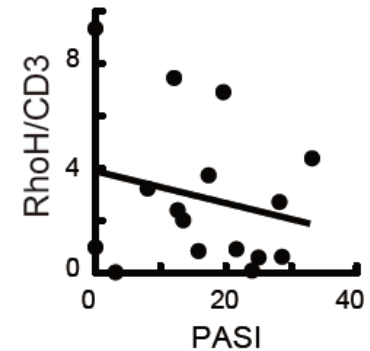
IL-22BPは乾癬に対する新規の治療薬候補となりうる

乾癬(ヒト疾患)とRhoHとの関連

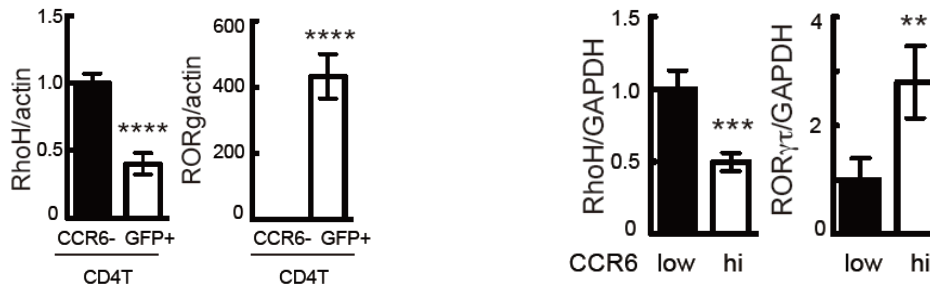
RhoHは乾癬の疾患関連遺伝子であるTAGAPと結合する



乾癬患者において、重症度とRhoHの発現量は逆相関する



Th17細胞においてはRhoHの発現が低下する



IL-22BPは新規の乾癬治療薬の候補となりうる

RhoHはヒトの乾癬の病態進行に関与している可能性が高い

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：25指103

研究課題名：新規モデルマウスを用いた乾癬の病因、病態の解析および新規治療

主任研究者名：鈴木春巳

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Zfat-deficiency results in a loss of CD3ζ phosphorylation with dysregulation of ERK and Egr activities leading to impaired positive selection.	Ogawa M, Okamura T, Ishikura S, Doi K, Matsuzaki H, Tanaka Y, Ota T, Hayakawa K, Suzuki H, Tsunoda T, Sasazuki T, Shirasawa S.	PLoS One	008	2013
Differential requirement for RhoH in development of TCRab CD8aa IELs and other types of T cells.	Hiroyo Oda, Norimasa Tamehiro, Michael S Patrick, Kunihiko Hayamakwa, Harumi Suzuki .	Immunol. Lett	151	2013
Complete genomic DNA sequence of the East Asian spotted fever disease agent Rickettsia japonica.	Matsutani M, Ogawa M, Takaoka N, Hanaoka N, Toh H, Yamashita A, Oshima K, Hirakawa H, Kuhara S, Suzuki H, Hattori M, Kishimoto T, Ando S, Azuma Y, Shirai M.	PLoS One	009	2013
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	009	2014
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
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 γδT 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
An epistatic effect of apaf-1 and caspase-9 on chlamydial infection.	Rhaman MA, Shirai M, Aziz MA, Ushirokita R, Kubota S, Suzuki H, Azuma Y.	Apoptosis	20	2015
Thymic stromal cell subsets for T cell development.	Nitta T, Suzuki H.	Cell Mol Life Sci	73	2016
Microbiota derived lactate accelerates colon epithelial cell turnover in starvation-refed mice.	Okada T, Fukuda S, Hase K, Nishiumi S, Izumi Y, Yoshida M, Hagiwara T, Kawashima R, Yamazaki M, Oshio T, Otsubo T, Inagaki-Ohara K, Kakimoto K, Higuchi K, Kawamura YI, Ohno H, Dohi T.	Nature Communications	4	2013
TWEAK/Fn14 pathway promotes a T helper 2-type chronic colitis with fibrosis in mice.	Son A, Oshio T, Kawamura YI, Hagiwara T, Yamazaki M, Inagaki-Ohara K, Okada T, Wu P, Iseki M, Takaki S, Burkly LC, Dohi T.	Mucosal Immunology	6	2013
Oral treatment with a novel small molecule alpha 4 integrin antagonist, AJM300, prevents the development of experimental colitis in mice.	Sugiura T, Kageyama S, Andou A, Miyazawa T, Ejima C, Nakayama A, Dohi T, Eda H.	J Crohns Colitis	7	2013
Dysbiosis of Salivary Microbiota in Inflammatory Bowel Disease and Its Association With Oral Immunological Biomarkers.	Said HS, Suda W, Nakagome S, Chinen H, Oshima K, Kim S, Kimura R, Iraha A, Ishida H, Fujita J, Mano S, Morita H, Dohi T, Oota H, Hattori M.	DNA Research	21	2014
Pathological activation of canonical nuclear-factor κB by synergy of tumor necrosis factor α 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

研究発表及び特許取得報告について

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
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
Aberrant DNA hypermethylation reduces the expression of the desmosome-related molecule periplakin in esophageal squamous cell carcinoma.	Otsubo T, Hagiwara T, Tamura-Nakano M, Sezaki T, Miyake O, Hinohara C, Shimizu T, Yamada K, Dohi T and Kawamura YI.	Cancer Medicine	4	2015
Adipose natural regulatory B cells negatively control adipose tissue inflammation.	Nishimura S, Manabe I, Takaki S, Nagasaki M, Otsu M, Yamashita H, Sugita J, Yoshimura K, Eto K, Komuro I, Kadowaki T, Nagai R.	Cell Metabolism	18	2013
Lnk/Sh2b3 controls the production and function of dendritic cells and regulates the induction of IFN- γ -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 $\alpha\beta3$	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
Lymphocyte adaptor protein LNK deficiency exacerbates hypertension and end-organ inflammation.	Saleh MA, McMaster WG, Wu J, Norlander AE, Funt SA, Thabet SR, Kirabo A, Xiao L, Chen W, Itani HA, Michell D, Huan T, Zhang Y, Takaki S, Titze J, Levy D, Harrison DG, Madhur MS.	J Clin Invest	125	2015
Interferon- γ constrains cytokine production of group 2 innate lymphoid cells.	Kudo F, Ikutani M, Seki Y, Otsubo T, Kawamura Y, Dohi T, Oshima K, Hattori M, Nakae S, Takatsu K, Takaki S.	Immunology	147	2016

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Cortical thymic epithelial cells control conventional and innate T cell development	Takeshi Nitta, Ryunosuke Muro, Hiroyo Oda, Shigeo Murata, Harumi Suzuki	第42回 日本免疫学会学術集会	千葉	2013年12月
An altered T cell repertoire in mice lacking cortical thymic epithelial cells.	Ryunosuke Muro, Takeshi Nitta, Harumi Suzuki	第42回 日本免疫学会学術集会	千葉	2013年12月
Differential function of two CABIT domains in Themis.	Toshiyuki Okada, Takeshi Nitta, Hiroyo Oda, Michael S Patrick, Harumi Suzuki	第42回 日本免疫学会学術集会	千葉	2013年12月
A non-synonymous SNP variant of RhoH reduces TCR mediated signal transduction via proteasomal degradation	Norimasa Tamehiro, Hiroyo Oda, and Harumi Suzuki	第42回 日本免疫学会学術集会	千葉	2013年12月
A missense mutation in Psmbl1 impairs thymoproteasome assembly and T cell development”	Takeshi Nitta, Ryunosuke Muro, Sachiko Nitta, Shigeo Murata, Harumi Suzuki	The 35th Naito Conference	札幌	2013.7.9-12
Novel mutant mice lacking cortical thymic epithelial cells”	Takeshi Nitta, Ryunosuke Muro, Sachiko Nitta, Shigeo Murata, Harumi Suzuki	The 6th International Workshop of Kyoto T Cell Conference	京都	2013.6.3-7
Differential function of Themis CABIT domains during T cell development	Toshiyuki Okada, Takeshi Nitta, Kentaro Kaji, Hiroyo Oda, Michael Patrick, Harumi Suzuki	The 6th International Workshop of Kyoto T Cell Conference	京都	2013.6.3-7
Themis CABIT domains exert distinct functions in thymocyte positive selection	Toshiyuki Okada, Takeshi Nitta, Kentaro Kaji, Hiroyo Oda, Michael S Patrick and Harumi Suzuki	The 15th International Congress of Immunology	Milan	2013年8月

研究発表及び特許取得報告について

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 γ δ 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 naïve 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
Overexpression of RhoH permits to bypass the pre-TCR checkpoint	Norimasa Tamehiro, Hiroyo Oda, and Harumi Suzuki	Venice Thymus Meeting 2015	Venice, Italy	2015年4月
IL-17産生型 γ δ T細胞の分化におけるRhoHの役割	室龍之介1、新田剛1、2、為広紀正1、鈴木春巳1	第25回KTCC	京都	2015年5月
Differential roles of TCR-proximal signaling adaptors in T cell development	SUZUKI Harumi, TAMEHIRO Norimasa, MURO Ryunosuke, ODA Hiroyo, NITTA Takeshi	The 44th JSI annual meeting (Symposium)	札幌	2015年11月
NAD(P)H:quinone oxidoreductase (Nq1) regulates irritant contact dermatitis.	M Kitajima, A Kimura, H Suzuki:	The 44th JSI annual meeting	札幌	2015年11月
Identification of a novel factor on Th17 cell differentiation.	Norimasa Tamehiro and Harumi Suzuki	The 44th JSI annual meeting	札幌	2015年11月
AhR-Nq1 axis selectively inhibits LPS-induced IL-6 production through degradation of I \cdot B \cdot protein.	Akihiro Kimura, Akihiko Yoshimura, Harumi Suzuki.	The 44th JSI annual meeting	札幌	2015年11月
Involvement of L1 retrotransposition in murine experimental colitis-cancer model.	Otsubo T, Kawamura YI, Ishizaka Y, Dohi T. Involvement of L1 retrotransposition in murine experimental colitis-cancer model.	DDW2013	Orlando	2013/5/20
TWEAK/Fn14 pathway promotes chronic colitis and fibrosis mediated by IL-13-TSLP axis.	Dohi T, Kawamura YI, Kawashima R, Son A, Oshio T, Wu P, Burkly LC.	Immunology 2013	Honolulu	2013/5/7
Cell type-specific, genome-wide epigenetic analysis for lamina propria cells isolated from the colon with ulcerative colitis.	Otsubo T, Kawamura YI, Dohi T.	第42回日本免疫学会学術集会.	千葉	2013/12/1
消化管炎症の重症化・慢性化機構を担う因子.	土肥多恵子	第50回日本消化器免疫学会	東京	2013/8/1
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 Eurpean Gastroenterology 2014	Vienna	2014年10月
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
Integrative analysis of DNA methylome and transcriptome detected loss of a desmosome protein in esophageal squamous cell carcinoma.	Kawamura YI, Otsubo T, Hagiwara T, Tamura-Nakano, Sezaki T, Hirada Y, Igari T, Yamada K, Dohi T	DDW2015	Washington D. C.	2015年5月
5-Fluorouracil-induced intestinal injury is mediated by TWEAK/Fn14 and IL-13	Sezaki T, Hirata Y, Burkly LC, Kawamura YI, Dohi T.	DDW2015	Washington D. C.	2015年5月
潰瘍性大腸炎における粘膜固有層免疫細胞のエピゲノム異常 シンポジウム2-炎症性腸疾患・腸内環境と免疫の基礎と臨床-	河村由紀, 大坪武史, 大島健志朗, 豊田哲郎, 萩原輝記, 河村裕, 小西文雄, 矢野秀朗, 斉藤幸雄, 服部正平, 土肥多恵子.	第52回消化器免疫学会	東京	2015年7月
Fn14 disruption suppresses 5-Fluorouracil-induced-diarrhea by enhancing IL-33 and IL-13Ra2 expression	Sezaki T, Hirata Y, Kawamura YI, Dohi T	第44回日本免疫学会学術集会	札幌	2015年11月

研究発表及び特許取得報告について

Lnk/Sh2b3, an intracellular adaptor associated with celiac disease and autoimmune diabetes, regulates accumulation of inflammatory T cells and prevents intestinal villous atrophy.	Mori T, Katayama H, Iwasaki Y, Seki Y, Iseki M, Ikutani M, Yoshida N, Takatsu K, Takaki S.	The 15th International Congress of Immunology	Milan	2013年8月
An autoimmune disease-associated gene, Lnk/SH2B3 controls production and functions of DC subsets and regulates inflammatory T cell differentiation.	Mori T, Seki Y, Iwasaki Y, Yamazaki-Suzuki N, Iseki M, Takaki S.	第42回 日本免疫学会学術集会	千葉	2013年12月
IgE production and germinal center formation are regulated by the adaptor protein Aps/Sh2b2 in B cells.	Iseki M, Kudo F, Takaki S.	第42回 日本免疫学会学術集会	千葉	2013年12月
Lnk/Sh2b3 adaptor protein prevents the accumulation of inflammatory CD8+ T cells and intestinal villous atrophy.	Seki Y, Katayama H, Mori T, Iseki M, Takaki S.	第42回 日本免疫学会学術集会	千葉	2013年12月
Lnk/Sh2b3 adaptor protein controls cytokine responses of dendritic cells, and regulates the induction of IFN- γ -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- γ .	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
Germinal center B cell survival and optimal IgE production are controlled by Lnk/Sh2b family adaptor protein Aps/Sh2b2.	Iseki M, Kudo F, Takaki S.	第44回 日本免疫学会学術集会	札幌	2015年11月
An autoimmune disease-associated gene, Lnk/Sh2b3 controls inflammation in adipose tissue and reduces the risk for onset of diabetes.	Mori T, Yamazaki N, Takaki S.	第44回 日本免疫学会学術集会	札幌	2015年11月
Inhibitory effects of interferon- γ on cytokine production in group 2 innate lymphoid cells.	Kudo F, Takaki S.	第44回 日本免疫学会学術集会	札幌	2015年11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
該当なし				

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
該当なし				

※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。