

課題番号 : 25指107
研究課題名 : 自己免疫疾患関連遺伝子の機能解明による新規治療標的の探索と制御法開発
主任研究者名 : 高木智
分担研究者名 : 土肥多恵子、鈴木 春己
キーワード : 疾患関連遺伝子、Lnk/Sh2b3、セリアック病、高血圧、糖尿病
研究成果 :

遷延する免疫応答による慢性炎症、過剰な免疫応答による自己免疫疾患は、難治性疾患として国民の健康維持・促進における大きな問題となっている。最近のゲノムワイド関連解析(GWAS)から、自己免疫疾患である1型糖尿病、セリアック病、関節リウマチなど複数の自己免疫疾患においてLNK/SH2B3遺伝子のアミノ酸置換を伴う一塩基多型 SNP (R262W) が疾患関連多型として報告された。Lnk/Sh2b3はサイトカインやインテグリンシグナルを制御する細胞内アダプター蛋白質であり、B細胞や血小板、造血幹細胞の産生・維持における抑制制御系を担うことが申請者らや他グループの研究より明らかになってきた。しかし、自己免疫疾患に繋がる免疫寛容や慢性炎症と関連する機能については世界的にみて解析が進んでおらず現在のところ全く不明である。本研究では、炎症性腸疾患、糖尿病や関節炎を始めとする自己免疫疾患・炎症性疾患について、新たに開発した Lnk/Sh2b3 発現をモニターできるマウスを用いてその発現変化を検討するとともに Lnk/Sh2b3 の欠損及び変異による影響、病態形成機構を明らかにすることを試みた。免疫応答における Lnk/Sh2b3 の生理機能、標的細胞、標的制御系を明らかにし、難治性疾患である自己免疫疾患群の治療及び予防に向けての新しい治療標的の創出、制御法の開発について検討を行った。自己免疫疾患群に加え骨髄増殖性疾患や心血管障害の危険因子としても Lnk/Sh2b3 の SNP や変異が同定されている。免疫異常疾患と造血障害や心血管障害を結ぶこれまで知られていない病態形成機構が明らかになる可能性があり検討を進めた。

セリアック病モデルでの自己免疫様組織障害 :

免疫応答および病態形成における役割を検討するべく、改良型 GFP である Venus を Lnk/Sh2b3 遺伝子座にノックインし、Lnk/Sh2b3 発現をモニターできるレポーターマウスを樹立した。B細胞や造血前駆細胞以外に末梢 T細胞や樹状細胞での Lnk/Sh2b3 発現が確認され、Lnk 欠損により活性化 CD8+ T細胞が増加すること、この増加が IL-15 反応性亢進に因ることを見出した。組織障害に着目し検討したところ、腸管組織でも活性化 CD8+T 細胞の割合が増加しており、回腸の絨毛萎縮を自然発症することがわかった。絨毛萎縮は Lnk 欠損 CD44+CD8+T細胞を野生型 CD4+T細胞とともにリンパ球欠損マウスに移入することで再現された。Lnk/Sh2b3 機能障害が活性化 CD8+T細胞の IL-15 反応性亢進による蓄積から腸管障害を起こすこと、セリアック病の病態形成に繋がる可能性を初めて明らかにした。

セリアック病では、腸管組織における IL-15 の産生が亢進しており、腸管にホーミングし IL-15 刺激を受けた CD8+T細胞が NKG2D を介した細胞障害を引き起こすことが病態形成の一因となるとの報告がある。Lnk 欠損マウスでは、CD8+T細胞の IL-15 反応性が過剰になっていることが判明した。腸管組織での IL-15 産生量について RT-PCR により検討したところ、IL-15 産生量は正常マウスとほぼ同程度であった。Lnk/Sh2b3 の機能異常は、CD8+T細胞の質的な変化、すなわち IL-15 への反応性亢進をもた

らし、定常状態レベルの IL-15 にも反応して活性化し、腸管組織障害の増悪因子、危険因子となることが考えられる。

IL-15 欠損との交配を進め検討したところ、Lnk^{-/-}-Il15^{-/-}重複欠損マウスでは、CD44 高陽性 CD8⁺T 細胞の増加が軽減しており正常マウスと同程度になっていた。Lnk^{-/-}でみられた腸管組織の絨毛萎縮も Lnk^{-/-}-Il15^{-/-}重複欠損マウスではみられなくなった。この結果からも、Lnk 欠損による CD8⁺T 細胞の IL-15 反応性の亢進、それによる正常量 IL-15 存在下でも生じる CD8⁺T 細胞の活性化、が活性化 CD8⁺T 細胞の蓄積、腸管組織障害の主因となることが支持された。

自己免疫性脳脊髄炎での制御作用：

その後 GWAS 解析から多発性硬化症においても LNK/SH2B3 遺伝子多型と疾患関連性があることが報告されている。またナイーブ CD4⁺T 細胞の試験管内培養によるヘルパー T (Th) 細胞の分化誘導では、Lnk 欠損細胞から IFN- γ 産生性 Th 細胞、GM-CSF 産生性 Th 細胞の誘導性が亢進する傾向が見られた。そこで、マウスモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) への影響を検討した。ミエリン由来ペプチドを免疫することにより、EAE 発症の経過、重症度を検討したところ、予想に反して Lnk 欠損マウスでは重症度が軽減し、症状が一旦軽快する度合いも大きいことがわかった。制御性 B 細胞の分化や反応性検討が課題である。

関節リウマチの病態形成と Lnk/Sh2b3 依存性制御の破綻：

関節炎モデルとしてコラゲン誘導性関節炎を Lnk 欠損マウスに誘導し正常マウスの病状と比較した。Lnk 欠損マウスにおいても追加免疫から発症するまでの時期、初期の炎症反応に明らかな違いは観察されなかった。また、病状の経過や重症度においても Lnk 欠損による変化は観察できなかった。関節リウマチ患者で LNK/SH2B3 の SNPs との関連が存在することが報告されているが、本マウス疾患モデルでは Lnk 欠損の影響は観察されなかった。関節部の構造や性状を含め動物種間の違いによるものか、本関節炎モデルの病態形成機構に依存したものか、現時点では判断不能である。

樹状細胞における機能と免疫応答への影響：

Lnk 欠損マウスでは樹状細胞が増加しており、樹状細胞前駆細胞からの分化過程及び分化後の増殖に関与する GM-CSF や Flt-3L への反応性亢進が原因であることを明らかにした。さらに、Lnk 欠損樹状細胞は、CD8⁺T 細胞でみられたのと同様に IL-15 に対しても感受性が亢進することが判ってきた。これらの炎症性サイトカインに対する反応性の変化とその T 細胞分化への影響、T 細胞プライミングやクロスプレゼンテーションでの作用を解析した。腸管リンパ節の Lnk 欠損樹状細胞と野生型脾臓ナイーブ T 細胞を共培養すると、IFN- γ 産生が亢進し、さらに IL-15 の刺激に依存してその割合が増加する。この現象のメカニズムについて、IL-15 反応性亢進により樹状細胞上の IL-12R β 鎖の発現上昇が生じており、IL-12 のオートクライン的な作用によりナイーブ T 細胞への IFN- γ 供給が増強していることを明らかにした。さらに、GM-CSF 反応性亢進によってレチノイン酸産生能が増強する。その結果、TGF- β 存在下に制御性 T 細胞が誘導される環境下においても IL-15 と GM-CSF によって IFN- γ 産生性ヘルパー T 細胞が誘導されることがわかった。さらに、Lnk 欠損マウスではクロスプレゼンテーションを行う CD103⁺CD8⁺樹状細胞の増加がみられた。これらの樹状細胞の表現型が内因性のものか体内環境の影

響によるものか、CD45.1/45.2 アロタイプ系を利用し野生型と Lnk 欠損の混合骨髄キメラを作製し同一個体内の機能相違を調べ、内因性の異常に因ることを解明した。

高血圧モデルにおける標的組織ならびに標的細胞の同定：

Lnk/SH2B3 の多型は心血管障害のリスクファクターでもあると報告されているが、心血管系での機能は未だ不明である。少量のアンギオテンシン II を持続的に負荷したところ、野生型マウスでは血圧上昇が認められない量でも Lnk 欠損マウスでは高血圧が誘導されることが分かった。この高血圧感受性亢進のメカニズムを検討し明らかにした。心血管組織やアンギオテンシン産生に関わる腎臓に浸潤する免疫細胞群を解析し、サイトカイン産生能、血管内皮の応答性変化について詳細に検討した。定常状態ですでに Lnk 欠損マウスの腎臓には野生型に比して CD8+T 細胞の浸潤が多く起こっており、これらは IFN- γ を産生する活性化状態にあること、腎臓が慢性炎症状態に陥っていることがわかった。これに加えて、大動脈の外周組織にも CD8+T 細胞浸潤が観察され、内皮から産生される NO レベルが低下していた。これらによる動脈の弛緩障害が高血圧の感受性亢進に寄与していることを見出した。

糖尿病の病態形成における Lnk/Sh2b3 依存性制御の破綻と標的細胞：

I 型糖尿病の危険因子であることを考慮して、膵島の炎症応答や血糖値の検討を行った。Lnk/SH2B3 欠損マウスは定常状態の血糖値が高く、グルコース負荷試験で耐糖能が低下していることを新たに見出した。インスリン血中濃度は正常で、インスリン負荷試験でインスリン抵抗性が認められた。インスリン標的組織の異常による耐糖能低下であり、Lnk/SH2B3 欠損骨髄を野生型レシピエントに移植した骨髄キメラでも観察されるので血球細胞に依存すると考えられた。リンパ球の関与について Rag2 欠損と Lnk/SH2B3 欠損を交配し重複欠損マウスを作成したが、依然として耐糖能異常が認められたことから T 細胞や B 細胞の関与は補助的と考えられる。Lnk/SH2B3 欠損により骨髄球系細胞でも IL-15 への反応性亢進が生じることから、IL15 欠損マウスと交配した。耐糖能異常はほぼ改善し、このことは IL-15 依存性の細胞機能の関与を示唆する。

治療標的の同定と制御法としての可能性について：

腸管免疫系における Lnk/SH2B3 欠損 CD8+T 細胞は、IL-15 への反応性亢進によって腸管絨毛萎縮の主な担い手となる。脂肪細胞も IL-15 産生細胞であることが知られており、脂肪に流入する細胞が Lnk/SH2B3 発現低下により脂肪由来 IL-15 に過剰に反応することが初期の IFN- γ 産生を誘導し、脂肪組織の慢性炎症のイニシエーターとなる可能性が考えられ、今後さらに検証する必要がある。

解析から浮かび上がってきた標的細胞や標的制御系に対する抗体や試薬を用いて疾患モデルにおける治療効果を検討することが今後の検討課題である。それぞれの疾患モデル系において抗IL-15抗体や抗IFN- γ 抗体、IL-15受容体シグナル系に重要なJAK3の阻害剤投与により治療効果もしくは予防効果がみられるか検討していく必要がある。また、Lnk/Sh2b3の機能変化が免疫担当細胞、特に腸管粘膜に存在する細胞群のサイトカイン感受性変化により感染抵抗性を付与した可能性を検証することも重要な課題である。

Subject No. : 25-107
Title : Functional analysis of a risk factor gene associated with autoimmune diseases
and identification of new therapeutic targets for manipulations
Researchers : Satoshi Takaki
Taeko Dohi, Harumi Suzuki
Key word : Autoimmune disease-associated gene, Lnk/Sh2b3, Celiac disease,
Hypertension, Diabetes
Abstract :

The intracellular adaptor Lnk/Sh2b3 regulates cytokine signals that control lymphohematopoiesis, and *Lnk*^{-/-} mice show overproduction of B cells, megakaryocytes and hematopoietic stem cells. Recent genome-wide association studies have demonstrated the presence of a nonsynonymous SNP in *LNK/SH2B3* as a risk factor for several autoimmune diseases, including celiac disease, arthritis, multiple sclerosis and type 1 diabetes. A similar SNP mutation was also found to be associated with cardiovascular disorders, myocardial infarction and hypertension. Celiac disease is a common intestinal inflammatory disorder resulting from intolerance to gluten, and increased production of IL-15 by intestinal epithelial cells has been reported in celiac disease patients. Activation by IL-15 and the killing of intestinal epithelial cells expressing stress- and inflammation-induced nonclassical MHC class I molecules has been suggested as an etiologic event. However, no data linking Lnk/Sh2b3 function with a risk for autoimmune-mediated inflammation or cardiovascular dysfunction have been reported so far. In this study, we sought to determine the effect of *Lnk*-deficiency on autoimmune diseases as well as on hypertension by employing the respective animal models and tried to identify possible therapeutic targets to treat or prevent those disorders.

Lnk/Sh2b3 adaptor protein prevents the accumulation of inflammatory CD8⁺ T Cells and intestinal villous atrophy :

We revealed a previously unrecognized function of Lnk/Sh2b3 in preventing the accumulation of inflammatory CD8⁺ T cells and intestinal villous atrophy. We generated an Lnk-Venus (that is modified GFP) knock-in mouse to investigate the regulated expression of Lnk/Sh2b3 in cell development or immune responses. In the B cell development, Lnk expression greatly diminished at pre-B cells and recovered in mature B cells. We found low but apparent expression of *Lnk/Sh2b3* in mature T cells in periphery while Lnk/Sh2b3 gene was almost shut off in thymocytes. We re-evaluated T cells in the *Lnk*^{-/-} mice, and found IFN- γ producing CD8⁺ T cells were expanded in spleen, lymph nodes and intestine.

CD44^{hi}IFN- γ +CD8⁺ effector/memory T cells were increased in *Lnk*^{-/-} mice, and many mice exhibited villous atrophy in the small intestine. We found *Lnk*^{-/-} CD8⁺ T cells survived longer in response to IL-15 and proliferated even in non-lymphopenic host animals. In *Il15*^{-/-} host animals, *Lnk*^{-/-} CD8⁺ T cells did not divide at all during 3 weeks of observation after transfer. These results demonstrate that *Lnk*^{-/-} CD8⁺ T cells have an advantage in survival or proliferation even in non-lymphopenic animals, which is supported by physiological levels of IL-15 produced in non-inflammatory conditions. CD8⁺ T cells were purified from the spleens of *Lnk*^{-/-} or wild-type mice and transferred together with purified wild-type CD4⁺ T cells into lymphocyte-deficient *Rag2*^{-/-} mice. Mice adoptively transferred with wild-type CD8⁺ and wild-type or *Lnk*^{-/-} CD4⁺ T cells presented almost normal villous morphology in distal small intestine. In contrast, the majority of mice transferred with *Lnk*^{-/-} CD8⁺ T cells in combination with wild-type CD4⁺ T cells exhibited shortening of villi in the small intestine four weeks after transfer. Essentially the same results were obtained when CD44^{hi}CD8⁺ T cells were transferred together with wild-type CD4⁺ T cells into *Rag2*^{-/-} mice.

We crossed *Lnk*^{-/-} mice with *Il15*^{-/-} mice and confirmed that the accumulation of *Lnk*^{-/-} IFN- γ +CD8⁺ T cells in the spleen and shortening of villi in the small intestine depends on IL-15 signaling. Expansion of CD44^{hi}IFN- γ +CD8⁺ effector/memory T cells as well as intestinal villi abnormalities were not observed in *Lnk*^{-/-}*Il15*^{-/-} double-deficient mice. Taken together, our results indicate that *Lnk*/*Sh2b3* plays a role in limiting pathogenic expansion and activation of CD8⁺ T cells in the physiological levels of IL-15 produced in non-inflammatory conditions that could lead to intestinal tissue damage. These observations provide for the first time a missing link between *Lnk*/*Sh2b3* and autoimmune-like tissue destruction or inflammatory immune responses.

Lnk/*Sh2b3* controls cytokine responses of dendritic cells, and regulates the induction of IFN- γ -producing T cells :

We found that *Lnk*/*Sh2b3* was also expressed in dendritic cells (DCs), and that DCs were increased in spleen and lymph nodes of *Lnk*^{-/-} mice due to enhanced growth of their progenitors in response to GM-CSF and Flt3-L. We also found that CD8⁺CD103⁺ DCs in spleen and lymph nodes were increased in the absence of *Lnk*/*Sh2b3* due to increased sensitivity to GM-CSF. In addition, we found that *Lnk*^{-/-} DCs supported more efficient production of IFN- γ +CD4⁺ T cells in the presence of IL-15 than wild-type DCs. IL-15 is known to be up-regulated in the gut tissues of celiac disease patients. IL-15-induced expression of IL-12R β 1 was up-regulated in *Lnk*^{-/-} DCs and they produced more IFN- γ in response to IL-12 by autocrine or paracrine mechanism. Even in the presence of TGF- β , *Lnk*^{-/-} DCs, but not normal DCs, supported appearance of IFN- γ +CD4⁺ T cells by the addition of IL-15 and GM-CSF. These results indicate that *Lnk*/*Sh2b3* plays a role in

regulating production and functions of DC subsets, and contributes to control of immune responses against inflammation or infection. Thus, the ability of DCs to support Th1 or Treg cells was altered by *Lnk*-deficiency in response to inflammatory cytokines GM-CSF and IL-15. These results indicate that *Lnk/Sh2b3* plays a role in regulating production of DCs, and contributes to control of immune responses against inflammation or infection. The polymorphism of human *LNK/SH2B3* is reportedly a risk factor for several autoimmune diseases. This intracellular adaptor protein controls the production of DC lineage cells by constraining GM-CSF signals. It also regulates GM-CSF and IL-15 signals in mature DCs and affects their ability to prime naïve CD4⁺ T cells.

Deficiency of *Lnk/Sh2b3* promotes hypertension :

We sought to determine the effect of *Lnk* on hypertension, and found that *Lnk*-deficiency exacerbates angiotensin II (Ang II)-induced hypertension and its associated renal and vascular dysfunction. At baseline, kidneys from *Lnk*^{-/-} mice exhibit greater levels of inflammation, superoxide production, albuminuria, and nephrinuria compared to WT mice, and these parameters are further exacerbated by Ang II infusion. Aortas from *Lnk*^{-/-} mice exhibit enhanced inflammation, reduced nitric oxide production, and impaired endothelial-dependent relaxation. IFN- γ producing CD8⁺ T cells are increased in the spleen and kidneys of *Lnk*^{-/-} mice in response to Ang II infusion compared to WT mice. Thus, *Lnk* may serve as a novel therapeutic target for hypertension and its associated renal and vascular disorders.

Lnk/Sh2b3 controls inflammation in adipose tissue and reduces the risk for onset of diabetes :

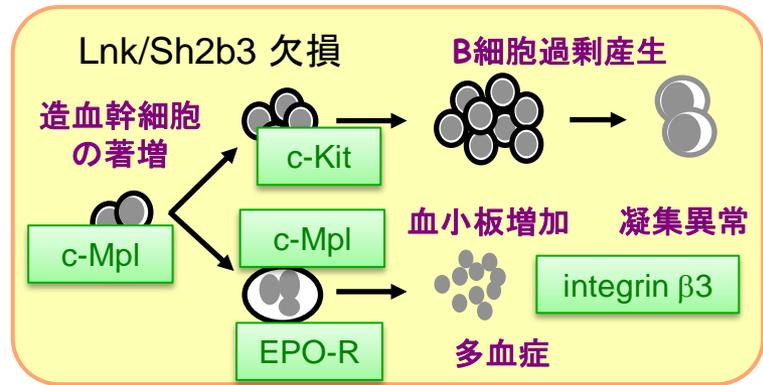
We have shown that *Lnk/Sh2b3* plays a role in preventing pathogenic expansion and activation of CD8⁺ T cells leading to intestinal tissue damage in the physiological levels of IL-15. We also revealed that *Lnk/Sh2b3* regulates DC production, and that the ability of DCs to support Th1 or Treg cells was altered by *Lnk*-deficiency in response to GM-CSF and IL-15. We further investigated *Lnk/Sh2b3* functions in tissues related to pathogenesis of diabetes. We found that adult *Lnk*^{-/-} mice showed slightly but significantly elevated blood sugar levels in steady state compared to WT mice. While serum insulin levels were not reduced, glucose tolerance and insulin sensitivity were impaired. When *Lnk*^{-/-} mice were crossed with *Rag2*^{-/-} mice, glucose tolerance and insulin sensitivity were still impaired, indicating non-T non-B cells were responsible for the phenotype. When *Lnk*^{-/-} mice were crossed with *Il15*^{-/-} mice, glucose tolerance and insulin sensitivity were ameliorated. Thus IL-15-responsive non-T non-B cells play roles in controlling inflammation in adipose tissue and maintaining glucose tolerance.

(主任研究者) 高木 智

これまでの知見 (申請者ら&他グループ)

Lnk/Sh2b3

セリアック病、糖尿病、
関節リウマチ、に共通する
自己免疫疾患関連遺伝子



課題: 自己免疫・炎症にどのように関係するか全く不明..

心血管障害とも関連 (GWAS)
骨髄増殖性症候群の原因 (変異)

対応する疾患モデルで検討

新開発Lnk-Venus発現モニター動物
炎症部や造血器官での発現細胞、標的細胞の同定
発現変化の把握

自然発症絨毛萎縮
DSS誘導性腸炎

薬剤誘発性/遺伝性
1型糖尿病

コラゲン誘発性関節炎

炎症と造血誘導の関係

腸管感染抵抗性との関連

知られていない免疫応答制御系や標的を同定

**治療標的の創出
制御法開発**

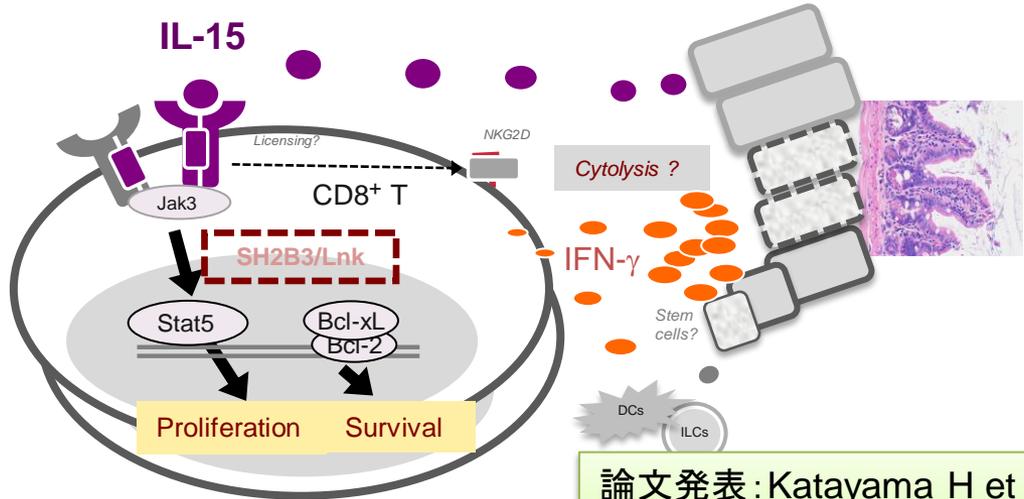


(主任研究者) 高木 智

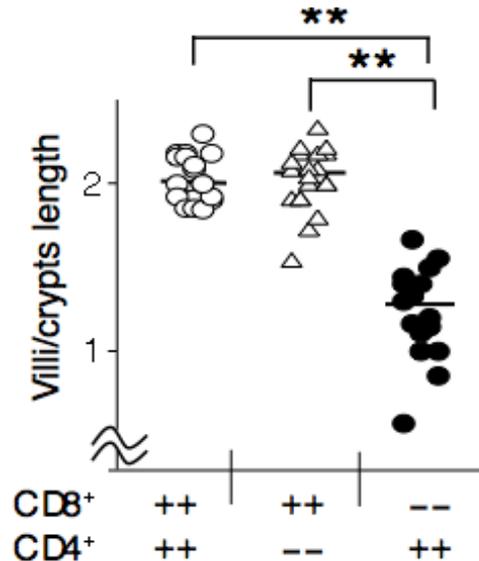
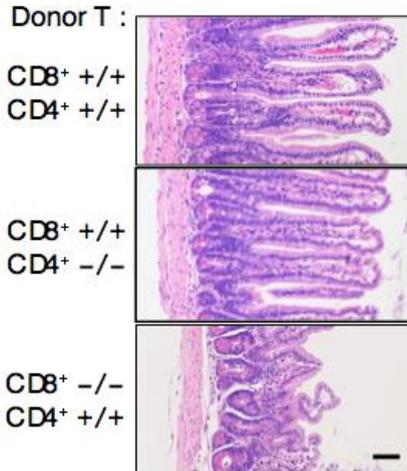
主な成果 I

自然発症性小腸絨毛萎縮
(対象疾患: セリアック病?)

CD8⁺T細胞のIL-15応答性亢進によりIFN- γ 産生が増加
小腸組織異常の原因となる



論文発表: Katayama H et al.
Eur J Immunol, 2014



治療標的 → IL-15, Jak3

Lnk欠損マウスで自然発症する回腸遠位部の絨毛萎縮は、CD8⁺T細胞をRAG欠損マウスに移入することで再現された。

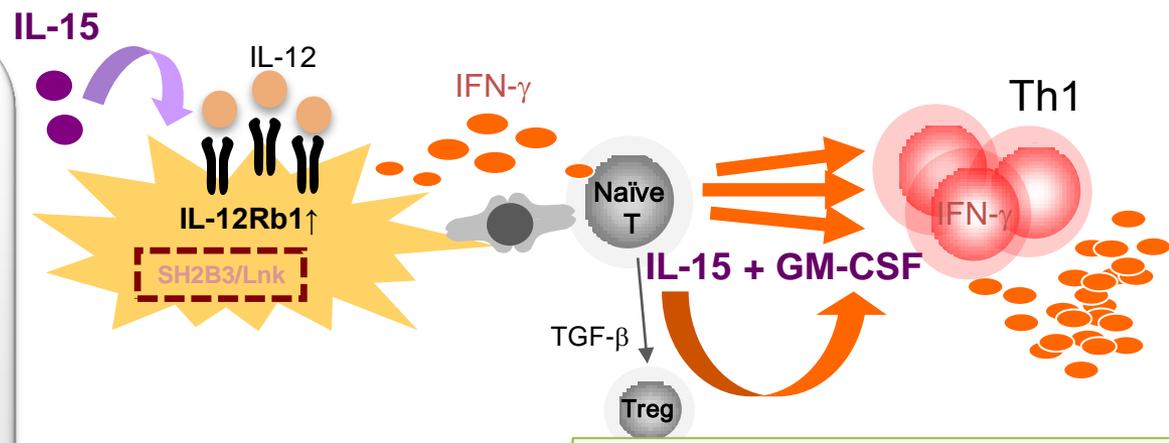
IL-15/Lnk重複欠損マウスでは絨毛萎縮がおこらず、Lnk機能障害がCD8⁺T細胞のIL-15反応性亢進による蓄積と活性化から腸管組織障害を起こすことを初めて示した。

(主任研究者) 高木 智

主な成果 II

樹状細胞機能と炎症応答への影響

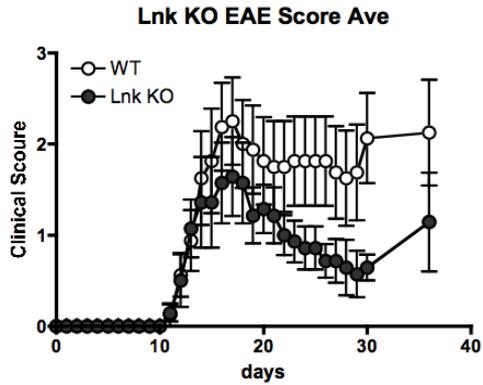
GM-CSF応答性亢進により生存やレチノイン酸産生が上昇
IL-15応答性も亢進し, Th1誘導能が上昇する



治療標的 →
IL-15, IFN-γ, Jaks?

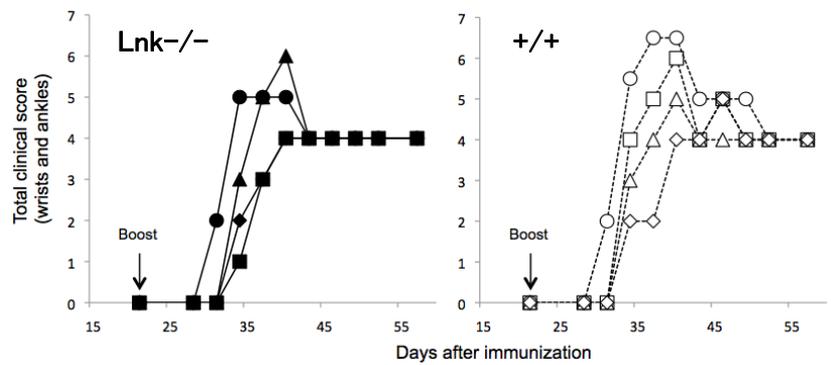
論文発表: Mori T, Iwasaki Y et al.
J Immunol, 2014

自己免疫性脳脊髄炎
(対象疾患: 多発性硬化症)



予想に反して、Lnk欠損マウスでは重症度が軽減した。
制御性B細胞の分化や反応性が課題。

コラゲン誘発性関節炎
(対象疾患: 関節リウマチ)



発症までの期間、病状経過や程度に影響はみられなかった。

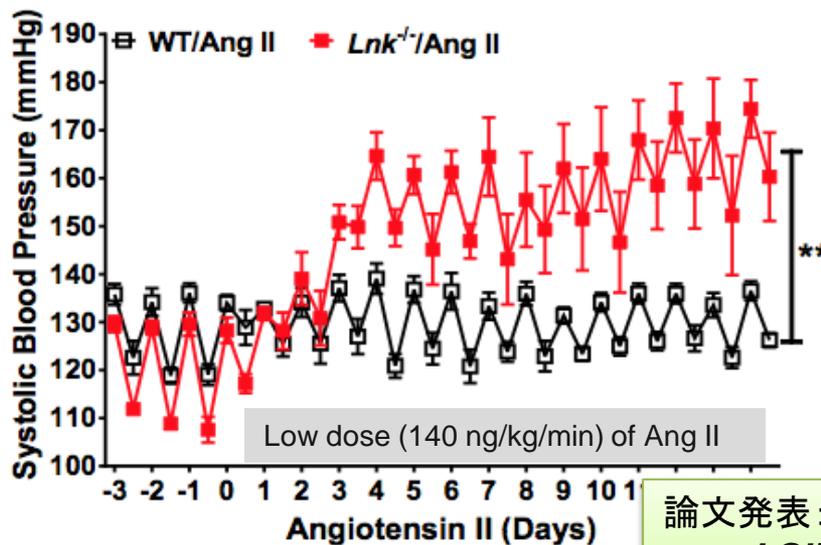
(主任研究者) 高木 智

主な成果 III

高血圧

(対象疾患: 心血管障害)

低容量のアンギオテンシンII
負荷により高血圧を発症
IFN γ 産生性CD8 $^+$ T浸潤に
よる腎炎症と、大動脈炎症
NO低下による弛緩障害



治療標的
→ IFN- γ
Jaks?

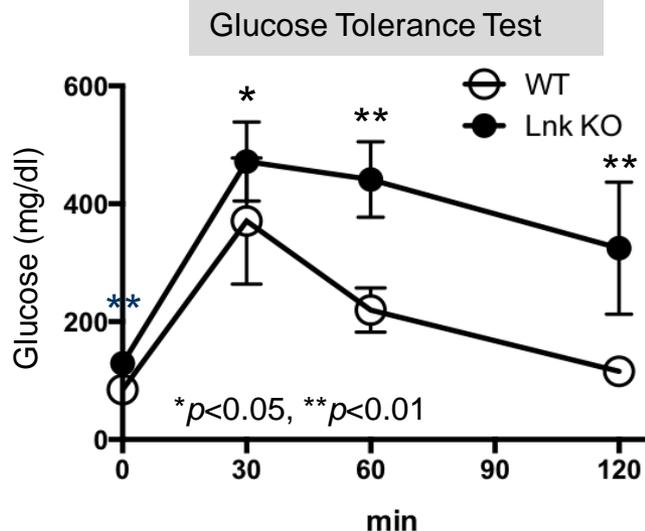
論文発表: Saleh MA et al.
J Clin Invest, 2015

主な成果 IV

脂肪炎症による耐糖能異常

(対象疾患: 糖尿病, 1型, 2型?)

*Lnk*欠損により耐糖能異常と
インスリン抵抗性が生じる
リンパ球以外のIL-15依存性
細胞の機能亢進が関与か



*Lnk*欠損では、耐糖能
異常とインスリン抵抗
性が生じている。

リンパ球欠損マウス
と交配しても*Lnk*欠損
により高血糖となる。

IL-15欠損と交配で耐
糖能が回復。

発症機構・治療標的
を継続解析

課題番号 : 25指107

研究課題名 : 自己免疫疾患関連遺伝子の機能解明による新規治療標的の探索と制御法開発

主任研究者名 : 高木 智

分担研究課題名 : 腸炎モデルにおける自己免疫疾患関連遺伝子の発現と機能

分担研究者名 : 土肥多恵子

キーワード : 自己免疫疾患、疾患関連遺伝子、サイトカイン、慢性炎症

研究成果 :

遷延する免疫応答による慢性炎症、過剰な免疫応答による自己免疫疾患は、難治性疾患として国民の健康維持・促進における大きな問題となっている。最近のゲノムワイド関連解析(GWAS)から、自己免疫疾患である1型糖尿病、セリアック病、関節リウマチなど複数の自己免疫疾患においてLNK/SH2B3遺伝子のアミノ酸置換を伴う一塩基多型 SNP (R262W) が疾患関連多型として報告された。Lnk/Sh2b3はサイトカインやインテグリンシグナルを制御する細胞内アダプター蛋白質であり、B細胞や血小板、造血幹細胞の産生・維持における抑制制御系を担うことが明らかになってきた。しかし、自己免疫疾患に繋がる免疫寛容や慢性炎症と関連する機能については世界的にみて解析が進んでおらず現在のところ全く不明である。本研究では、炎症性腸疾患、糖尿病や関節炎を始めとする自己免疫疾患・炎症性疾患について、新たに開発した Lnk/Sh2b3 発現をモニターできるマウスを用いてその発現変化を検討するとともに Lnk/Sh2b3 の欠損及び変異による影響、病態形成機構を明らかにすることを試みた。免疫応答における Lnk/Sh2b3 の生理機能、標的細胞、標的制御系を明らかにし、難治性疾患である自己免疫疾患群の治療及び予防に向けての新しい治療標的の創出、制御法の開発について検討を行った。自己免疫疾患群に加え骨髄増殖性疾患や心血管障害の危険因子としても Lnk/Sh2b3 の SNP や変異が同定されている。免疫異常疾患と造血障害や心血管障害を結ぶこれまで知られていない病態形成機構が明らかになる可能性があり検討を進めた。

本研究では、腸管免疫系におけるLnk/Sh2b3機能異常の波及効果について解析した。リスクファクターとなっている疾患群を対象にして、疾患動物モデル系を導入しLnk欠損が病態形成や維持にどのように影響するか検討を進めた。これまでに自然発症性の小腸絨毛萎縮での検討を行った。腸管組織障害に着目し検討したところ、腸管組織でも活性化CD8+T細胞の割合が増加しており、回腸の絨毛萎縮を自然発症することがわかった。絨毛萎縮はLnk欠損CD44+CD8+T細胞を野生型CD4+T細胞とともにリンパ球欠損マウスに移入することで再現された。Lnk/Sh2b3機能障害が活性化CD8+T細胞のIL-15反応性亢進による蓄積から腸管障害を起こすこと、セリアック病の病態形成に繋がる可能性を初めて明らかにした。

Lnk/Sh2b3の機能異常は、CD8+T細胞の質的な変化、すなわちIL-15への反応性亢進をもたらし、定常状態レベルのIL-15にも反応して活性化し、腸管組織障害の増悪因子、危険因子となることが考えられる。この仮説の検証としてIL-15欠損との交配を行った。Lnk/I115重複欠損マウスでは、CD44高陽性

CD8+T細胞の増加が軽減しており正常マウスと同程度になっていた。Lnk欠損でみられた腸管組織の絨毛萎縮もLnk/Il15重複欠損マウスではみられなくなった。この結果も、Lnk欠損によるCD8+T細胞のIL-15反応性の亢進、それによる正常量IL-15存在下でも生じるCD8+T細胞の活性化、が活性化CD8+T細胞の蓄積、腸管組織障害の主因となることを示唆する。また、デキストラン（DSS）負荷による腸炎モデルのパイロット実験では、予想に反しLnk欠損マウスは抵抗性を持つこと、B細胞欠損Lnk欠損マウスでは抵抗性が失われること、Lnk欠損骨髄を野生型に移植した骨髄キメラマウスでは症状が重症化する傾向が見られた。

解析から浮かび上がってきた標的細胞や標的制御系に対する抗体や試薬を用いて疾患モデルにおける治療効果を検討することが今後の検討課題である。これまでの解析により関連のみられる自己免疫性腸管組織障害モデルでは、Lnk/Sh2b3がIL-15受容体シグナル系の制御に重要であり、欠損や機能低下によってT細胞や樹状細胞のIL-15への反応性亢進が病態形成に関与することが明らかになってきた。疾患モデル系において抗IL-15抗体やIL-15受容体シグナル系に重要なJAK3の阻害剤投与により治療効果もしくは予防効果がみられるか消化管組織の病変に着目して比較検討することが必要である。また、疾患リスクの高いLnk/Sh2b3のSNP多型は、欧米では人口の数割に達する多型である。これが炎症疾患を増悪させるために淘汰から免れてきたとは考えがたく、歴史的な何らかの事象でセレクションを受けた可能性、ある種の感染には抵抗性を持つ可能性が示唆される。大流行のあった腸管感染症に対し、Lnk/Sh2b3の機能変化が免疫担当細胞特に腸管粘膜に存在する細胞群のサイトカイン感受性変化により感染抵抗性を付与した可能性を検証することも重要な課題である。

課題番号 : 25指107

研究課題名 : 自己免疫疾患関連遺伝子の機能解明による新規治療標的の探索と制御法開発

主任研究者名 : 高木 智

分担研究課題名 : ヘルパーT細胞分化における自己免疫疾患関連遺伝子の機能解析

分担研究者名 : 鈴木 春巳

キーワード : 疾患関連遺伝子、サイトカイン、ヘルパーT細胞、樹状細胞

研究成果 :

遷延する免疫応答による慢性炎症、過剰な免疫応答による自己免疫疾患は、難治性疾患として国民の健康維持・促進における大きな問題となっている。最近のゲノムワイド関連解析(GWAS)から、自己免疫疾患である1型糖尿病、セリアック病、関節リウマチなど複数の自己免疫疾患においてLNK/SH2B3遺伝子のアミノ酸置換を伴う一塩基多型 SNP (R262W) が疾患関連多型として報告された。Lnk/Sh2b3はサイトカインやインテグリンシグナルを制御する細胞内アダプター蛋白質であり、B細胞や血小板、造血幹細胞の産生・維持における抑制制御系を担うことが明らかになってきた。しかし、自己免疫疾患に繋がる免疫寛容や慢性炎症と関連する機能については世界的にみて解析が進んでおらず現在のところ全く不明である。本研究では、炎症性腸疾患、糖尿病や関節炎を始めとする自己免疫疾患・炎症性疾患について、新たに開発した Lnk/Sh2b3 発現をモニターできるマウスを用いてその発現変化を検討するとともに Lnk/Sh2b3 の欠損及び変異による影響、病態形成機構を明らかにすることを試みた。免疫応答における Lnk/Sh2b3 の生理機能、標的細胞、標的制御系を明らかにし、難治性疾患である自己免疫疾患群の治療及び予防に向けての新しい治療標的の創出、制御法の開発について検討を行った。自己免疫疾患群に加え骨髄増殖性疾患や心血管障害の危険因子としても Lnk/Sh2b3 の SNP や変異が同定されている。免疫異常疾患と造血障害や心血管障害を結ぶこれまで知られていない病態形成機構が明らかになる可能性があり検討を進めた。

骨髄増殖性疾患や造血系腫瘍における Lnk/Sh2b3 機能については知見がかなり集まってきているが、自己免疫疾患に繋がる免疫寛容の破綻や慢性炎症とどのように関連するかは現在のところ全く不明であり急ぎ解明が待たれるところである。炎症応答ではヘルパーT細胞(Th細胞)を始めとする種々の細胞からサイトカインが産生される。これらのサイトカインの一部は骨髄や脾臓さらに炎症組織での造血誘導に影響し炎症の遷延に寄与する可能性がある。例えば、Th1 応答を主体とする慢性炎症では、IFN- γ が産生され骨髄の造血幹細胞への作用により幹細胞の分化増殖が誘導される。さらに前駆細胞への作用により骨髄球系細胞の産生が亢進する。Lnk/Sh2b3 欠損マウスでは、IFN- γ 産生性の CD8+T細胞が増加しており、また樹状細胞の変化も疑われる。さらにヘルパーCD4+T細胞の内因性のサイトカイン反応性の変化により Th細胞の分化過程にもシフトが生じている可能性がある。T細胞の分化傾向のシフトは、種々の免疫疾患病態形成において大きな影響を及ぼすことが考えられる。本研究では、ヘルパーT細胞分化における Sh2b3 自己免疫疾患関連遺伝子の機能解析を進めた。

Lnk欠損マウスでは樹状細胞が増加しており、樹状細胞前駆細胞からの分化過程及び分化後の増殖に関与するGM-CSFやFlt-3Lへの反応性亢進が原因であることを明らかにした。さらに、樹状細胞における機能と免疫応答への影響、T細胞プライミングやクロスプレゼンテーションについて検討を推進した。Lnk欠損樹状細胞は、CD8+T細胞でみられたのと同様にIL-15に対しても感受性が亢進することが判ってきた。これらの炎症性サイトカインに対する反応性の変化とそのT細胞分化への影響、T細胞の蓄積との関連を明らかにした。腸管リンパ節のLnk欠損樹状細胞と野生型脾臓ナイーブT細胞を共培養すると、IFN- γ 産生が亢進し、さらにIL-15の刺激に依存してその割合が増加する。この現象のメカニズムについて、IL-15反応性亢進により樹状細胞上のIL-12R鎖の発現上昇が生じており、IL-12のオートクライン的な作用によりナイーブT細胞へのIFN- γ 供給が増強していることを明らかにした。Lnk欠損マウスではクロスプレゼンテーションを行うCD103+CD8+樹状細胞の増加がみられた。これらの樹状細胞の表現型が内因性のものか体内環境の影響によるものか、CD45.1/45.2アロタイプ系を利用し野生型とLnk欠損の混合骨髄キメラを作製し同一個体内の機能相違を調べ、内因性の異常に因ることを解明した。

Lnk欠損CD4+T細胞のサイトカインシグナル、インテグリンシグナルにおける影響については今後の検討課題である。特にIL-23, IL-21, IL-6に対する反応に注目して、炎症性Th1, Th17細胞の分化へのLnk欠損ならびに機能変化の影響を明らかにすることは、病態の理解、治療標的の同定にあたり非常に意義深いことと思われる。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：25指107

研究課題名：自己免疫疾患関連遺伝子の機能解明による新規治療標的の探索と制御法開発

主任研究者名：高木 智

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
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 α v β 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
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
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 κ B 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
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

研究発表及び特許取得報告について

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
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	8	2013
Differential requirement for RhoH in development of TCRab CD8aa IELs and other types of T cells.	Hiroyo Oda, Norimasa Tamehiro, Michael S Patrick, Kunihiro 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	9	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	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

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
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

研究発表及び特許取得報告について

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
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, Yamda 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
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 Psmb11 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	京都	2013.6.3-7

研究発表及び特許取得報告について

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	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
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 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 $\gamma\delta$ 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 (Nqo1) 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-Nqo1 axis selectively inhibits LPS-induced IL-6 production through degradation of I κ B α protein.	Akihiro Kimura, Akihiko Yoshimura, Harumi Suzuki.	The 44th JSI annual meeting	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)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				