

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	イメージング技術を用いた臓器特異的自己免疫疾患の病態解明
研究機関・ 部局・職名	国立大学法人徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
氏名	石丸直澄

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

## 2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	105,000,000	105,000,000	0	105,000,000	105,000,000	0	0
間接経費	31,500,000	31,500,000	0	31,500,000	31,500,000	0	0
合計	136,500,000	136,500,000	0	136,500,000	136,500,000	0	0

## 3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	397,341	28,186,936	28,921,672	12,614,388	70,120,337
旅費	0	1,778,700	1,888,756	1,792,370	5,459,826
謝金・人件費等	0	9,454,999	7,066,488	7,015,065	23,536,552
その他	0	1,492,024	2,123,084	2,268,177	5,883,285
直接経費計	397,341	40,912,659	40,000,000	23,690,000	105,000,000
間接経費計	150,000	12,243,000	12,000,000	7,107,000	31,500,000
合計	547,341	53,155,659	52,000,000	30,797,000	136,500,000

## 4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
タンパク質多項目同時測定システム	ミリポア・Luminex200	1	9,575,500	9,575,500	2011/7/8	徳島大学
フルオート磁気細胞分離装置	ステムセルテクノロジー Robosep	1	5,145,000	5,145,000	2011/7/29	徳島大学
食器洗浄機	SANYO DW-UD44U3	1	699,300	699,300	2012/1/31	徳島大学
画像撮影解析システム	バイオ・ラッド・ラボ フォトリス ChemiDoc MP ImageLab	1	3,727,500	3,727,500	2012/3/13	徳島大学
ECセルアナライザー	SONY(株)	1	11,151,000	11,151,000	2012/10/11	徳島大学
セルソーター	JSAN JR Swift DSJ-130	1	11,466,000	11,466,000	2013/3/15	徳島大学
CoolMateサンプル冷却装置	DSJ-CoM02	1	504,000	504,000	2013/3/15	徳島大学
超低温フリーザー	パナソニックヘルスケア MDF-U700VX-PJ	1	2,119,857	2,119,857	2013/10/31	徳島大学
システム生物顕微鏡	オリンパス BX43	1	581,700	581,700	2013/12/20	徳島大学

様式20

システム生物顕微鏡	オリンパス BX43	1	649,950	649,950	2013/12/20	徳島大学
マルチモードマイクロプレートリーダー	モレキュラーデバイス スジャパン F3	1	4,626,966	4,626,966	2014/2/25	徳島大学

5. 研究成果の概要

自己免疫疾患の病態に関連する種々のバイオマーカーに着目して、イメージングによる病変の可視化を試みた。シェーグレン症候群モデル、関節リウマチモデルを用いて、ケモカイン受容体やアポトーシス関連分子のイメージングを通して、病態発症機序の解明あるいは新たな治療法の開発を行った(Am J Pathol 2012など5報)。一方で、光超音波による新たなイメージング技術の開発も進めた。また、金属アレルギーの発症機序、中枢トランスの制御機序、細胞周期に関する基礎的研究に関する報告(Nat Commun 2013など16報)などを行った。これらの成果は、免疫疾患の新たな診断法・治療法の開発に極めて有用である。

課題番号	LS090
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
研究成果報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	イメージング技術を用いた臓器特異的自己免疫疾患の病態解明
	Analysis of Pathogenesis for Organ-Specific Autoimmune Disease by Imaging Technology
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	国立大学法人徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
	Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Professor
氏名 (下段英語表記)	石丸 直澄
	Naozumi Ishimaru

**研究成果の概要**

(和文): 自己免疫疾患の病態に関連する種々のバイオマーカーに着目して、イメージングによる病変の可視化を試みた。シェーグレン症候群モデル、関節リウマチモデルを用いて、ケモカイン受容体やアポトーシス関連分子のイメージングを通して、病態発症機序の解明あるいは新たな治療法の開発を行った (*Am J Pathol* 2012 など5報)。一方で、光超音波による新たなイメージング技術の開発も進めた。また、金属アレルギーの発症機序、中枢トレランスの制御機序、細胞周期に関する基礎的研究に関する報告 (*Nat Commun* 2013 など16報) などを行った。これらの成果は、免疫疾患の新たな診断法・治療法の開発に極めて有用である。

(英文): The autoimmune lesions were investigated by imaging with various bio-markers important for the onset or development of autoimmunity. Analysis of the mechanisms and development of new therapy for autoimmunity using SS or RA models were performed by imaging of chemokine receptor of apoptosis-related molecules (*Am J Pathol* 2012 etc.). In addition,

ultrasound imaging technology has been applied to the detection of autoimmune lesions. Moreover, we reported the cellular mechanism of metal allergy, the regulatory mechanism of central immunological tolerance, and the molecular mechanism of cell cycle (Nat Commun 2013 etc.). These findings would be potentially useful for the development of new methods of diagnosis and therapy for immune disorders.

1. 執行金額 136,500,000 円  
(うち、直接経費 105,000,000 円、間接経費 31,500,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

### 3. 研究目的

自己免疫疾患は免疫細胞と標的臓器にそれぞれ影響を及ぼす因子が複雑に作用することによって発症していくことが想定されるが、それぞれの因子が病態形成のどの時期にどのようにして関与していくのかは不明な点が多い。さらに、様々な自己免疫疾患モデル動物においてもその発症機序は異なっていることから、実際のヒトの自己免疫疾患の発症機序はさらに複雑なものと考えられる。様々な発症因子の生体内での病態形成における役割を体系的に解析することができれば、自己免疫疾患の病因論に基づいた臨床応用技術の開発に進展できると考える。

標的臓器細胞、免疫担当細胞それぞれのバイオマーカーの中で病態を適切に反映する指標を検討することによって、自己免疫病変の発症から進展に至る過程を詳細に観察することが本研究の大きな目的である。複数のバイオマーカーによって、病態の特異性や進展時期などを徹底的に解析することによって、疾患の各病期での詳細な変化に基づいた**新たな**診断法、治療法の開発を目指す。現在の自己免疫疾患の診断は機能検査、血清自己抗体の検出、組織生検などであるが、病期によって動態が変化することから、実際の確定診断は困難である事が多い。本研究では、従来の検査法に加え、免疫細胞と標的臓器細胞における複数の重要分子を指標にした**バイオイメージング**と画像診断法を融合させた**新たな**診断法の確立とその診断に基づいた患者固有の**オーダーメイド**治療法の開発を検討する。

### 4. 研究計画・方法

本研究では、(1) 自己免疫疾患モデルにおける標的臓器決定因子の同定、(2) インビボイメージング技術による標的臓器と免疫系との関連性、(3) 自己免疫疾患の発症機序の解明、(4) 自己免疫疾患の新規診断、治療法の開発、(5) 臨床応用を目指したトランスレーショナル研究への模索の5つの大きな研究目標に向かって研究を推進する。

平成22年度は期間が短いため、出来るだけ早く本プロジェクトを開始できるように準備

を進め、研究に着手する。平成23年度において標的臓器決定因子群の同定を目指す。平成24年度には同定された因子群の検証を行い、実際の自己免疫疾患モデルにて発症機序との関連を解析する。平成25年度にはヒト自己免疫疾患患者のサンプルなどと用いて、臨床応用可能な分子を決定し、病因論に基づいた診断、治療法の開発を目指す予定である。

本研究計画はこれまでに申請者が蓄積してきた研究データで得られた発症因子あるいは現在までに報告されている自己免疫疾患の発症因子を分子レベルかつ生体内での動態として体系的に捉える予定である。3年あまりの計画では主に疾患モデル動物を扱う基礎研究とヒト患者検体を扱う臨床研究を円滑に進める予定である。インビボイメージング技術に関しては、イメージング装置メーカーあるいは専門家との連携を進め、新たなイメージング技術の開発にも力を入れる。さらに、臨床各科（耳鼻科、口腔外科、内科、整形外科、眼科など）あるいは製薬メーカーとの連携体制もすでに構築していることから、円滑に臨床研究を進めることが可能である。このように、既存の施設あるいは体制を応用することにより、研究のスピードアップ、効率化が図られ、研究計画に見合った成果が期待できる。

## 5. 研究成果・波及効果

本研究では、自己免疫疾患の標的臓器決定因子の探索を網羅的に進めるために、シェーグレン症候群の標的臓器である涙腺組織における種々のバイオマーカーに関して、インビボイメージングや多光子励起共焦点レーザー顕微鏡解析による検討を行った。免疫細胞側の検討としては、ケモカイン受容体の一つであるCCR7を介した制御性T細胞の細胞内シグナリングに関して、Single cell imaging法を用いて解析し、標的臓器での制御性T細胞に存在するCCR7とS1P1とのクロストークを介したAP-1シグナルにより、パトローリング機能が制御されることを明らかにした (*Am J Pathol* 180, 2012)。また、自己免疫疾患のモデル（関節リウマチ）を用いて、樹状細胞のTumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)とT細胞上のTRAILreceptor2 (TRAILR-2)を介して、末梢でのT細胞のアポトーシスによる維持機構が存在していることを明らかにし、樹状細胞による関節リウマチの治療法の可能性を明らかにした (*PLoS One* 2012)。自己免疫疾患の発症機序に重要な因子としてTRAIL/TRAILRが重要であり、病態を反映しうる分子マーカーとして有用である。さらに、自己免疫疾患モデル (Fas欠損lprマウス)における末梢マクロファージが末梢T細胞の維持バランスを大きく左右していることを明らかにし、マクロファージにおけるFas発現と末梢トレランス維持との関係を示した (*J Immunol* 2013)。その中で、T細胞の末梢での動態をインビボイメージングで観察し、末梢での維持機構と自己免疫疾患の発症との関わりを解析した (*J Immunol* 12013)。これまでに得られた重要な病態マーカーの中で、MCP-1に着目して、シェーグレン症候群の疾患モデルであるアロマトーゼノックアウトマウスを用いることによって、脂肪組織中のMCP-1陽性の炎症性マクロファージのインビボイメージングにて可視化することで、病態の進展機序を解明した (論文投稿中)。また、シェーグレン症候群モデルマウスへのレバミピド点眼により、涙腺組織のラクトフェリンの発現上昇を介した病態抑制効果を明らかにした (*PLoS One* 2014)。イメージング技術の開発では、重

要なマーカー遺伝子 (CCR7, MCP-1, Fas, FasL) と GFP/Tomato 遺伝子を組み合わせたノックインマウスを作成しており、インビボイメージングによる解析を進めている (投稿準備中)。加えて、自己免疫疾患患者のサンプルを用いた各種マーカーの発現の解析に関しても、シェーグレン症候群患者の病変局所における MCP-1 が病態に大きく関与していた (投稿準備中)。また、新たなイメージング技術の開発では、関連機器企業と連携して光超音波技術を応用することによって、各自己免疫疾患モデルでの炎症性病変の解析を進めている。シェーグレン症候群モデルの標的臓器の病変を捉えることに成功しており、さらに詳細な検討を加えている (投稿準備中)。一方で、金属アレルギー発症における樹状細胞のシグナル伝達経路に関する報告 (*PLoS One* 2011, *J Immunol* 2014)、胸腺の制御性 T 細胞の分化に関する研究 (*J Exp Med* 2011, *Eur J Immunol* 2014)、筋ジストロフィーへの siRNA を用いた治療法に関する研究 (*Dev Growth Differ* 2011, *PLoS One* 2013)、移植免疫における樹状細胞の免疫制御機構に関する研究 (*Blood* 2011)、腫瘍関連研究 (*PLoS One* 2012, *J Biol Chem* 2012, *Nat Commun* 2013) にも参画した。

本研究では、イメージング技術を用いて、自己免疫疾患の病態を観察することによって、発症機序や新たな診断、治療法の開発を目指した。シェーグレン症候群、関節リウマチの疾患モデルを用いた検討で、いくつかの病態マーカーを応用して、病変の可視化と発症機序あるいは病態進展の機序との関係が明らかになった。本研究での動物モデルあるいは患者サンプルを用いた検討から、新たな診断法や治療法の開発に結びつく可能性が十分に期待できる。また、光超音波を用いた炎症病変の可視化は従来のイメージング技術と異なり、ヘモグロビンなどの生体色素を指標にした新たな技術であり、疾患モデルの病変の描出に成功していることから、今後の炎症病変の検出に有用な検査・診断法になりうる可能性がある。また、光超音波技術と通常の蛍光色素によるイメージング技術を組み合わせた画期的な医療技術を発展させることも考えられている。自己免疫疾患をはじめ、アレルギー、外傷、腫瘍発生などにも応用が可能であると考えられているため、臨床応用を目指して関連企業との連携によって基礎研究を進展できるような検討を進めている。自己免疫疾患の病態をイメージングにより、よりわかりやすくすることによって、その病態機序の全容を解明することは、極めて困難な試みであるが、今後、本研究が発展し自己免疫疾患の精度の高い診断法の開発につながり、病因論に基づいた画期的な治療法の開発に結びつくことを目指して、さらに詳細な研究を進める予定である。

## 6. 研究発表等

雑誌論文 計24件	<p>(掲載済み—査読有り) 計21件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Arakaki R, Yamada A, Kudo Y, Hayashi Y, Ishimaru N. Mechanism of activation-induced cell death of T cells and regulation of FasL expression. <i>Crit Rev Immunol</i>. 2014 in press</li> <li>2. Arakaki R, Eguchi H, Yamada A, Kudo Y, Iwasa A, Enkhmaa T, Hotta F, Mitamura-Aizawa S, Mitamura Y, Hayashi Y, Ishimaru N. Anti-inflammatory effects of rebamipide eyedrop administration on ocular lesions in a murine model of primary Sjögren's syndrome. <i>PLoS One</i>. 2014 in press</li> <li>3. Ashrin MN, Arakaki R, Yamada A, Kondo T, Kurosawa M, Kudo Y, Watanabe M, Ichikawa T, Hayashi Y, Ishimaru N. A Critical Role for Thymic Stromal Lymphopoietin in Nickel-Induced Allergy in Mice. <i>J Immunol</i>. 2014, 192(9):4025-31. PMID: 24670797</li> <li>4. Iizuka S, Ishimaru N, Kudo Y. Matrix metalloproteinases: the gene expression signatures of head and neck cancer progression. <i>Cancers</i> (Basel). 2014, 6(1):396-415. PMID: 24531055</li> <li>5. Yano K, Carter C, Yoshida N, Abe T, Yamada A, Nitta T, Ishimaru N, Takada K, Butcher GW, Takahama Y. Gimap3 and Gimap5 cooperate to maintain T-cell numbers in the mouse. <i>Eur J Immunol</i>. 2014, 44(2):561-72. PMID: 24510501</li> <li>6. Kawakami E, Kawai N, Kinouchi N, Mori H, Ohsawa Y, Ishimaru N, Sunada Y, Noji S, Tanaka E. Local applications of myostatin-siRNA with atelocollagen increase skeletal muscle mass and recovery of muscle function. <i>PLoS One</i>. 2013, 8(5):e64719. PMID: 24510501</li> <li>7. 青田 桂子, 山村 佳子, 可児 耕一, 高野 栄之, 茂木 勝美, 桃田 幸弘, 石丸 直澄, 東 雅之 : Sjogren 症候群患者の唾液腺腺房構造破壊阻止 : セファランチンの有効性に関する臨床病理学的研究, 日本口腔科学会雑誌, Vol. 62, No. 4, 254~261 頁, 2013 年</li> <li>8. Tsunematsu T, Takihara Y, Ishimaru N, Pagano M, Takata T, Kudo Y. Aurora-A controls pre-replicative complex assembly and DNA replication by stabilizing geminin in mitosis. <i>Nat Commun</i>. 2013, 4:1885. PMID: 23695679</li> <li>9. Shimizu N, Nakajima NI, Tsunematsu T, Ogawa I, Kawai H, Hirayama R, Fujimori A, Yamada A, Okayasu R, Ishimaru N, Takata T, Kudo Y. Selective enhancing effect of early mitotic inhibitor 1 (Emi1) depletion on the sensitivity of doxorubicin or X-ray treatment in human cancer cells. <i>J Biol Chem</i>. 2013, 288(24):17238-52. PMID: 23645673</li> <li>10. Shikama Y, Ishimaru N, Kudo Y, Bando Y, Aki N, Hayashi Y, Funaki M. Effects of</li> </ol>
--------------	--

	<p>free fatty acids on human salivary gland epithelial cells. <i>J Dent Res.</i> 2013, 92(6):540-6. PMID: 23603335</p> <p>11. Yamada A, Arakaki R, Kudo Y, Ishimaru N. Targeting IL-1 in Sjögren's syndrome. <i>Expert Opin Ther Targets.</i> 2013, 17(4):393-401. PMID: 23320392</p> <p>12. Oura R, Arakaki R, Yamada A, Kudo Y, Tanaka E, Hayashi Y, Ishimaru N. Induction of rapid T cell death and phagocytic activity by Fas-deficient lpr macrophages. <i>J Immunol.</i> 2013, 190(2):578-85. PMID: 23255359</p> <p>13. Kudo Y, Iizuka S, Yoshida M, Nguyen PT, Siriwardena SB, Tsunematsu T, Ohbayashi M, Ando T, Hatakeyama D, Shibata T, Koizumi K, Maeda M, Ishimaru N, Ogawa I, Takata T. Periostin directly and indirectly promotes tumor lymphangiogenesis of head and neck cancer. <i>PLoS One.</i> 2012;7(8):e44488 PMID: 22952986</p> <p>14. Sugawara C, Takahashi A, Kubo M, Otsuka H, Ishimaru N, Miyamoto Y, Honda E. Preoperative evaluation of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity: fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and ultrasonography versus histopathology. <i>Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.</i> 2012, 114(4):516-25. PMID: 22986248</p> <p>15. Kudo Y, Iizuka S, Yoshida M, Tsunematsu T, Kondo T, Subarnbhesaj A, Deraz EM, Siriwardena SB, Tahara H, Ishimaru N, Ogawa I, Takata T. Matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) directly and indirectly promotes tumor angiogenesis. <i>J Biol Chem.</i> 2012, 287(46):38716-28. PMID: 22986248</p> <p>16. Izawa T, Kondo T, Kurosawa M, Oura R, Matsumoto K, Tanaka E, Yamada A, Arakaki R, Kudo Y, Hayashi Y, Ishimaru N. Fas-independent T-cell apoptosis by dendritic cells controls autoimmune arthritis in MRL/lpr mice. <i>PLoS One.</i> 2012, 7(12):e48798. PMID: 23300516</p> <p>17. Ishimaru N, Yamada A, Nitta T, Arakaki R, Lipp M, Takahama Y, Hayashi Y. CCR7 with S1P1 signaling through AP-1 for migration of Foxp3+ regulatory T-cells controls autoimmune exocrinopathy. <i>Am J Pathol.</i> 2012, 180(1):199-208. PMID: 22067914</p> <p>18. Watanabe M, Ishimaru N, Ashrin MN, Arakaki R, Yamada A, Ichikawa T, Hayashi Y. A novel DC therapy with manipulation of MKK6 gene on nickel allergy in mice. <i>PLoS One</i> 2011, 6(4):e19017. PMID: 21544193</p> <p>19. Lei Y, Ripen AM, Ishimaru N, Ohigashi I, Nagasawa T, Jeker LT, Bösl MR, Holländer GA, Hayashi Y, Malefyt RW, Nitta T, Takahama Y. XCL1-mediated medullary accumulation of thymic dendritic cells contributes to thymic development of regulatory T cells. <i>J Exp Med.</i> 2011, 208(2):383-394. PMID:</p>
--	--

	<p>21300913</p> <p>20. Kawakami E, Kinouchi N, Adachi T, Ohsawa Y, Ishimaru N, Ohuchi H, Sunada Y, Hayashi Y, Tanaka E and Noji S. Atelocollagen-mediated systemic administration of myostatin-targeting siRNA improves muscular atrophy in caveolin-3-deficient mice. <i>Dev Growth Differ</i> 2011, 53(1):48-54. PMID: 21261610</p> <p>21. Yamano T, Watanabe S, Hasegawa H, Suzuki T, Abe R, Tahara H, Nitta T, <b>Ishimaru N</b>, Sprent J, Kishimoto H. Ex-vivo expanded DC induce donor-specific central and peripheral tolerance and prolong the acceptance of donor skin allografts. <i>Blood</i> 2011, 117(9):2640-2648. PMID: 21220748</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計3件</p> <p>1. Naozumi Ishimaru: A multilateral study of the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. <i>J Oral Biosci</i>. 2012, 54:124-127.</p> <p>2. 石丸直澄、井澤俊、林良夫 RANKL と Fas による免疫応答の制御 臨床免疫・アレルギー科 55 (2) : 142-147, 2011</p> <p>3. Hayashi Y, Arakaki R, <b>Ishimaru N</b>. II. Autoimmune disease: 5. Sjögren's syndrome. <i>Nihon Naika Gakkai Zasshi</i>. 2011, 100(5):1262-1268. PMID: 21702142</p> <p>(未掲載) 計0件</p>
<p>会議発表 計59件</p>	<p>専門家向け 計55件</p> <p>1. Tomoyuki Kondo, Akiko Yamada, Rieko Arakaki, Takaaki Tsunematu, Yasusei Kudo and Naozumi Ishimaru : Analysis of the regulatory mechanism for tumor immunity by using autoimmune lpr mice., International Congress on Autoimmunity, Niece, Mar. 2014.</p> <p>2. Akihiko Iwasa, Rieko Arakaki, Akiko Yamada, Eiji Tanaka, Yasusei Kudo and Naozumi Ishimaru : Pathogenesis of Sjogren's syndrome through aromatase and adipose tissue., International Congress on Autoimmunity, Niece, Mar. 2014.</p> <p>3. Naozumi Ishimaru Controlling autoimmunity by adipose tissue-associated macrophages. 3<sup>rd</sup> Bizan Immunological Symposium 2014.2.14 Tokushima</p> <p>4. 石丸直澄 シェーグレン症候群発症の分子メカニズム 第 32 回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2014. 2. 6 徳島</p> <p>5. Arakaki R, Eguchi H, Yamada A, Kudo Y, Mitamura Y, Hayashi Y, Ishimaru N: Eye drop administration of rebamipide is effective to a dry eye symptom in a model mice of Sjögren's syndrome. 第 42 回日本免疫学会総会 42 巻 : 148 2013. 12 千葉</p>

	<p>6. Iwasa A, Kurosawa M, Arakaki R, Yamada A, Tanaka E, Kudo Y, Ishimaru N: Relationship between aromatase-related obesity and autoimmunity in Sjögren's syndrome. 第42回日本免疫学会総会 42巻:146 2013.12 千葉</p> <p>7. Kurosawa M, Ishimaru N, Arakaki R, Yamada A, Kudo Y, Kondo T: A novel role of CXCR7 in controlling autoreactive T cells of a murine model for Sjögren's syndrome. 第42回日本免疫学会総会 42巻:110 2013.12 千葉</p> <p>8. Yamada K, Iwasa A, Kondo T, Kurosawa M, Arakaki R, Yamada A, Kudo Y, Taquahashi Y, Takagi A, Kanno J, Ishimaru N: Invivo effect of multi-wall carbon nanotubes on immune system. 6<sup>th</sup> International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health. Nov. 2013 Nagoya</p> <p>9. 近藤智之, 山田安希子, 新垣理恵子, 工藤保誠, 石丸直澄: 自己免疫疾患モデルを用いた腫瘍免疫システムの解析, 日本歯科基礎医学会, 2013年9月. 岡山</p> <p>10. 石丸直澄: シェーグレン症候群の病理診断の新機軸 第22回日本シェーグレン症候群学会学術集会 2013.9 大阪</p> <p>11. Yamada A, Arakaki R, Kurosawa M, Kondo T, Koichi Y, Hayashi Y, Ishimaru N: D differentiation of Treg cells in a murine model of Sjögren's syndrome. 15<sup>th</sup> International Congress of Immunology 25<sup>th</sup> Aug. 2013 Milan</p> <p>12. 近藤智之, 工藤保誠, 石丸直澄: 自己免疫疾患モデルを用いた腫瘍免疫システムの解析, 第32回分子病理学研究会, 2013年7月. 奈良</p> <p>13. Yasusei Kudo, Tsunematsu Takaaki and Naozumi Ishimaru: Aurora-A controls pre-replicative complex formation and DNA replication by promoting the stabilization of geminin and Cdt1 in mitosis, 第35回Naito Conference, Jul. 2013.</p> <p>14. 岩浅亮彦, 新垣理恵子, 山田安希子, 工藤保誠, 石丸直澄: アロマターゼ遺伝子欠損マウスにおけるシェーグレン症候群様病変と肥満との関連, 四国免疫ファオーラム, 2013年6月. 香川</p> <p>15. 近藤智之, 工藤保誠, 山田安希子, 新垣理恵子, 石丸直澄: 自己免疫疾患モデルを用いた腫瘍免疫システムの解析 第102回日本病理学会総会 102巻1号:439 2013.6 札幌</p> <p>16. 岩浅亮彦, 近藤智之, 黒澤実愛, 新垣理恵子, 山田安希子, 田中栄二, 工藤保誠, 石丸直澄: アロマターゼ遺伝子欠損マウスにおける肥満とシェーグレン症候群様病変との関連 第102回日本病理学会総会 102巻1号:436 2013.6 札幌</p> <p>17. 新垣理恵子, 山田安希子, 工藤保誠, 江口洋, 三田村佳典, 林良夫, 石丸直澄: シェーグレン症候群モデルを用いたレバミピド点眼薬によるドライアイの改善効果とその作用機序 第102回日本病理学会総会 102巻1号:</p>
--	---

<p>306 2013.6 札幌</p> <p>18. 近藤智之, 工藤保誠, 石丸直澄 : 自己免疫疾患モデルを用いた腫瘍免疫システムの解析, 日本口腔科学会雑誌, Vol.67, 200 頁, 2013 年 5 月. 宇都宮</p> <p>19. Naozumi Ishimaru: Molecular Pathogenesis of Sjögren's Syndrome, The 2<sup>nd</sup> Immunology Symposium of The University of Tokushima 2013 年 2 月 徳島(学会主催)</p> <p>20. 石丸直澄 : 口腔がんの病理 教育講演 徳島県歯科医師会 2013 年 1 月 徳島</p> <p>21. Naozumi Ishimaru Molecular Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. JADR, Symposium 2012 年 12 月 新潟</p> <p>22. Rieko Arakaki, Hiroshi Eguchi, Akiko Yamada, Yasusei Kudo, Yoshinori Mitamura, Yoshio Hayashi and Naozumi Ishimaru : An Effective Therapy of Ocular Lesions in a Murine Model for Sjogren's Syndrome by Eye Drop Administration of Rebamipide. 第41回日本免疫学会総会 2012 年 12 月 神戸</p> <p>23. Mie Kurosawa, Akiko Yamada, Rieko Arakaki, Tomoyuki Kondo, Yasusei Kudo and Naozumi Ishimaru : Analysis of infiltrating immune cells in the target tissues of murine models for Sjogren's syndrome. 第41回日本免疫学会総会 2012 年 12 月 神戸</p> <p>24. Akiko Yamada, Rieko Arakaki, Mie Kurosawa, Tomoyuki Kondo, Yasusei Kudo, Yoshio Hayashi and Naozumi Ishimaru : Functional defect of Foxp3<sup>+</sup>Treg cells in Sjogren's syndrome. 第41回日本免疫学会総会 2012 年 12 月 神戸</p> <p>25. Akihiko Iwasa, Rieko Arakaki, Akiko Yamada, Eiji Tanaka, Yasusei Kudo and Naozumi Ishimaru : The dysfunction of the aromatase worsens the pathogenesis of Sjogren's syndrome. 第41回日本免疫学会総会 2012 年 12 月 神戸</p> <p>26. 永井宏和、藤澤健司、高丸菜都美、内田大亮、玉谷哲也、大江剛、石丸直澄、宮本洋二: 頬部に生じた粘液腫の一例 第23回日本口腔外科学会 2012 年 10 月 横浜</p> <p>27. 石丸直澄 : 自己免疫疾患の発症機序解明に向けた包括的研究 先端歯学スクール教育講演 2012 年 9 月 三浦</p> <p>28. 工藤保誠、常松貴明、近藤智之、石丸直澄、高田隆 : 染色体パッセンジャータンパクである Borealin は APC/C-Cdh1 ユビキチンリガーゼ複合体により制御される 第71回日本癌学会総会 2012 年 9 月 札幌</p> <p>29. 四釜洋介、石丸直澄、李勤凱、坂東由記子、安藝菜奈子、船木真理 : 遊離脂肪酸の内因性リガンドとしての唾液腺上皮細胞に対する影響 : シェーグレン症候群との関連性 第21回日本シェーグレン症候群学会 2012 年 9 月 京都</p> <p>30. 山田安希子、新垣理恵子、黒澤実愛、近藤智之、工藤保誠、石丸直澄 : シェーグレン症候群における制御性 T 細胞の役割 第21回日本シェーグレン症候群学会 2012 年 9 月 京都</p> <p>31. 新垣理恵子、山田安希子、工藤保誠、石丸直澄 : エストロジェン欠乏によって増悪されるシェーグレン症候群病態への Th17 細胞の関与 第54回日本歯科基礎医学会 2012 年 9 月 郡山</p> <p>32. 近藤智之、山田安希子、工藤保誠、石丸直澄 : 口蓋に生じた悪性リンパ腫の2症例 第23回日本臨床口腔病理学会 2012 年 8 月 東京</p>
--

<p>33. 石丸直澄：シェーグレン症候群の発症機序と臨床応用研究 第23回日本臨床口腔病理学会 2012年8月 東京</p> <p>34. 岩浅亮彦、新垣理恵子、山田安希子、工藤保誠、石丸直澄：シェーグレン症候群発症機序におけるアロマターゼの役割 第31回分子病理学研究会 2012年7月 岐阜</p> <p>35. 青田桂子、茂木勝美、桃田幸弘、石丸直澄、東雅之：シェーグレン症候群患者の唾液腺腺房構造破壊阻止-セファランチンの有効性に関する臨床病理学的研究- 第66回日本口腔科学会 学術総会 2012年5月 宇都宮</p> <p>36. 山田安希子、新垣理恵子、林良夫、石丸直澄：シェーグレン症候群における制御性T細胞の役割 第101回日本病理学会 2012年4月 東京</p> <p>37. 大浦律子、新垣理恵子、山田安希子、林良夫、石丸直澄：Fas 分子を介したマクロファージによる末梢 T 細胞の維持機構 第101回日本病理学会 2012年4月 東京</p> <p>38. 石丸直澄、山田安希子、新垣理恵子、林良夫：自己免疫疾患におけるCCR7を介した制御性 T 細胞の維持機構 第101回日本病理学会 2012年4月 東京</p> <p>39. 新垣理恵子、山田安希子、林良夫、江口洋、三田村さやか、堀田英美香、三田村佳典、石丸直澄：シェーグレン症候群モデルマウスを利用したレバミピド点眼投与による病態抑制機序の解明 第101回日本病理学会 2012年4月 東京</p> <p>40. 石丸直澄 ライフサイエンスにおける口腔病理学の新展開 四国歯学会教授就任講演 2012.3.22 徳島</p> <p>41. New Horizons in the Immune System Symposium Ishimaru N Imaging Analysis of Organ-Specific Autoimmune Disease Feb 8~10, 2012, Tokushima Tokushima University</p> <p>42. Hiasa M, Arakaki R, Yamamoto A, Oura R, Matsumoto K, Yoshida A, Tanaka E, Abe M, Matsumoto T, Hayashi Y and Ishimaru N. A novel role of NF-κB relB in bone remodeling 第40回日本免疫学会学術集会 2011.11.29 千葉</p> <p>43. Iwasa A, Oura R, Arakaki R, Yamada A, Tanaka E, Hayashi Y, Ishimaru N. A critical role of aromatase in the pathogenesis of Sjogren's syndrome 第40回日本免疫学会学術集会 2011.11.28 千葉</p> <p>44. Oura R, Arakaki R, Yamada A, Tanaka E, Hayashi Y, Ishimaru N. In vivo T cell apoptosis via interaction with CD11b<sup>+</sup> macrophages in Fas-deficient host 第40回日本免疫学会学術集会 2011.11.28 千葉</p> <p>45. Arakaki R, Yamada A, Hayashi Y, Ishimaru N. The role of Th17 cells on the development of Sjogren's syndrome in estrogen deficient NOD mice 第40回日本免疫学会学術集会 2011.11.28 千葉</p> <p>46. Matsumoto K, Arakaki R, Yamada A, Hiasa M, Oura R, Iwasa A, Tanaka E, Hayashi Y, Ishimaru N. Hyperfunctions of osteoclasts in pathogenesis of</p>
---

	<p>rheumatoid arthritis in MRL/lpr mice 第 40 回日本免疫学会学術集会 2011. 11. 28 千葉</p> <p>47. Ashrin MN, Watanabe M, Arakaki R, Yamada A, Ichikawa T, Hayashi Y, Ishimaru N Analysis of Molecular Mechanism for Pathogenesis of Metal Allergy 第 40 回日本免疫学会学術集会 2011. 11. 27 千葉</p> <p>48. 石丸直澄 口腔免疫疾患の分子メカニズムと治療戦略 日本口腔科学会中四国支部会 教育講演 2011. 11. 26 松山</p> <p>49. 石丸直澄 免疫学から見た病理学 日本臨床衛生検査所中四国支部会記念講演 2011. 11. 19 高松</p> <p>50. 石丸直澄 イメージング技術を用いた臓器特異敵自己免疫疾患の病態解明 第 3 回革新的特色研究シンポジウム 2011. 11. 9 徳島</p> <p>51. 石丸直澄 臓器特異的自己免疫疾患の病態解明に向けた多角的研究 第 53 回歯科基礎医学会学術大会 受賞講演 2011. 10. 1 岐阜</p> <p>52. 石丸直澄 自己免疫疾患発症機序の解明～疾患モデルから臨床応用に向けて～第 30 回分子病理学研究会瀬戸内シンポジウム 特別講演 2011. 7. 24 倉敷</p> <p>53. 新垣理恵子、石丸直澄、山田安希子、林良夫 エストロゲン欠乏によって誘導されるシェーグレン症候群病態増強への Th17 細胞の関与 第 100 回日本病理学会総会 2011. 4. 30 横浜</p> <p>54. 石丸直澄、山田安希子、新垣理恵子、林良夫 自己免疫疾患の病態におけるメモリーCD8 陽性 T 細胞の役割 第 100 回日本病理学会総会 2011. 4. 30 横浜</p> <p>55. 松本一真、石丸直澄、山田安希子、新垣理恵子、田中英二、林良夫 関節リウマチ病態における破骨細胞を介した T 細胞活性化機構の解析 第 100 回日本病理学会総会 2011. 4. 30 横浜</p> <p>一般向け 計 4 件</p> <p>1. 石丸直澄 基礎研究者から見たシェーグレン症候群 第 28 回日本シェーグレンの会 2014. 3. 29</p> <p>2. 石丸直澄 口腔乾燥症の病態機序と治療戦略 第 7 回次世代医療システム産業化フォーラム 2012. 1. 19 大阪 大阪商工会議所</p> <p>3. 石丸直澄 口腔乾燥症の病態機序と治療戦略 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部公開市民講座「健康のひけつはお口から」 2011. 11. 12 徳島</p> <p>4. 石丸直澄 口腔乾燥症の病態機序と治療戦略 第 9 回徳島大学研究者との集い 2011. 9. 27 大阪</p>
<p>図書 計 1 件</p>	<p>1. シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル(改訂第 2 版) 共著 診断と治療社 2014.1.15 ISBN9784787820747</p>

産業財産権 出願・取得 状況  計0件	(取得済み) 計0件  (出願中) 計0件
Webページ (URL)	最先端次世代研究開発プログラム「イメージング技術を用いた臓器特異的自己免疫疾患の病態解明」ホームページ <a href="http://www.dent.tokushima-u.ac.jp/html/">http://www.dent.tokushima-u.ac.jp/html/</a>
国民との 科学・技術 対話の実 施状況	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. サイエンスカフェ 体を守る免疫の不思議 2013年11月4日 徳島大学(約40名参加)</li> <li>2. 高校生大学訪問公開授業 2013年12月 徳島大学(約15名参加)</li> <li>3. 基礎研究者から見たシェーグレン症候群 第28回日本シェーグレンの会 2014.3.29(約150名参加)</li> <li>4. 石丸直澄:口腔の基本構造と口の病気 徳島県吉野川市保健所講演会 2012年3月 吉野川市(約50名参加)</li> <li>5. 高校生大学訪問公開授業 2012年12月 徳島大学(約25名参加)</li> <li>6. サイエンスカフェ 体を守る免疫の不思議 2012年11月3日 徳島大学(約30名参加)</li> <li>7. 第7回次世代医療システム産業化フォーラム 2011 大阪商工会議所 平成24年1月19日 一般企業など 参加者約120名</li> <li>8. 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部公開市民講座「健康のひけつはお口から」徳島大学長井記念ホール平成23年11月12日 一般市民 参加者約80名</li> <li>9. 第9回徳島大学研究者との集い 大阪大学中之島センター 平成23年9月27日 一般企業など 参加者約40名</li> </ol>
新聞・一般 雑誌等掲 載 計3件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. シェーグレン症候群の新しい診断基準 日本化薬株式会社 2014.3</li> <li>2. シェーグレン症候群とドライマウス・ドライアイ 監修 日本化薬株式会社 2011.12</li> <li>3. 朝日新聞 2012年11月4日掲載 患者を生きる「免疫と病気 ピリピリの正体 情報編 対症療法で不快感軽減」</li> </ol>
その他	

7. その他特記事項

歯科基礎医学会ライオン学術賞受賞 平成23年10月1日

受賞テーマ「臓器特異的自己免疫疾患の病態解明に向けた多角的研究」