

令和 3 年 5 月 18 日現在

機関番号：34419

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17506

研究課題名（和文）慢性膵炎の発症を制御する腸内細菌の同定とその機能解析

研究課題名（英文）Identification of gut microbiota that regulates the development of chronic pancreatitis

研究代表者

三長 孝輔（Minaga, Kosuke）

近畿大学・大学病院・助教

研究者番号：30793814

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：腸内細菌の全身臓器への移行は膵炎患者においてしばしば観察されるが、慢性膵炎を制御する腸内細菌は同定されていない。実験慢性膵炎マウスの腸内細菌叢の解析の結果、腸管常在菌の1種である *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*) の腸管からの消失が慢性膵炎の発症を促進する可能性が考えられた。*A. muciniphila* は、自然免疫反応受容体TLR2またはTLR4を介して、膵臓へのマクロファージや樹状細胞の浸潤を防止し、膵腺房細胞からの炎症性サイトカインI型IFNとIL-33の産生を抑制することで慢性膵炎の発症を制御していると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性膵炎は飲酒過剰を背景に発症する膵臓の慢性炎症性疾患であり、膵内・外分泌機能が障害される結果、糖尿病や難治性の疼痛・下痢などが出現する。また、慢性膵炎は膵癌発症の最大の危険因子である。しかしながら、慢性膵炎の病態生理は十分に解明されておらず、病態生理に基づいた根治療法は開発されていない。本研究において、腸内細菌叢解析の結果、*Akkermansia muciniphila* が慢性膵炎の発症抑制に機能する腸内細菌であることが示唆された。本菌は肥満や脂肪肝などを抑制することが報告されているが、慢性膵炎や予後不良な膵癌の発症予防にも有効である可能性があり、新たな治療法の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Although bacterial translocation to systemic organs is sometimes observed in patients with pancreatitis, the gut microbiota accounting for the development of chronic pancreatitis has not been identified. In this study, we aimed to identify the gut microbiota that regulates the development of chronic pancreatitis and analyze its functions. According to the fecal microbiota analysis in experimental chronic pancreatitis, a disappearance of *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*) from the feces contributes to the development of chronic pancreatitis, whereas pancreatic enzyme replacement therapy may prevent the development of chronic pancreatitis by enhancing the colonization of *A. muciniphila* in the gastrointestinal tract. Increased colonization of *A. muciniphila* may prevent chronic pancreatitis by suppression of the infiltration of immune cells into the pancreas and by suppression of type I IFN and IL-33 productions by pancreatic acinar cells.

研究分野：消化器内科学

キーワード：慢性膵炎 腸内細菌 自然免疫反応

1. 研究開始当初の背景

慢性膵炎は飲酒過剰を背景に発症する膵臓の慢性炎症性疾患である。非可逆性の臨床経過を示す慢性膵炎では膵内・外分泌機能が障害される結果、糖尿病や治療抵抗性の下痢・疼痛が出現する。さらに、慢性膵炎は膵癌発症の最大の危険因子である。このように生活の質や生命予後に関わる慢性膵炎であるが、その病態生理は十分に解明されていないため、病態生理の理解に基づいた根治療法は開発されていない。申請者らのグループは膵炎の発症に伴う腸管バリアの破綻が腸内細菌の膵臓への移行を促進し、実験的慢性膵炎の発症を促進することを過去に報告した(Immunity 2012;37:326-38, Trends Immunol 2018;39:874-889)。すなわち、膵臓へ移行した腸内細菌が膵腺房細胞に発現する自然免疫反応受容体(Nucleotide-binding oligomerization domain 1, NOD1)を活性化し、I型 IFN・IL-33 の産生を介して、慢性膵炎の発症を誘導することを見出した。このように「膵酵素による組織自己消化」と「腸内細菌に対する自然免疫反応」の双方が慢性膵炎の発症に必要なことが証明された。しかしながら、「NOD1 の活性化を抑制し、慢性膵炎の発症を促進あるいは抑制する腸内細菌」は同定されていない。申請者らはこれまでの知見をもとに、次世代シーケンス解析により慢性膵炎の発症を制御する腸内細菌の同定を試み、腸内細菌に対する免疫反応に基づく新規治療法を提案すべく、本研究を開始した。

2. 研究の目的

申請者らの過去の研究で、腸内細菌に対する NOD1 を介する自然免疫反応が慢性膵炎の発症に必要なことを見出したが、NOD1 の活性化を抑制し、慢性膵炎の発症を促進あるいは抑制する腸内細菌は同定されていなかった。慢性膵炎の治療では、膵酵素補充療法が一定の治療効果があることが知られており日常臨床で広く用いられているが、その機序は解明されていない。申請者らは、膵酵素補充療法が実験慢性膵炎の発症に及ぼす効果を検討し、以下の事実を見出した。

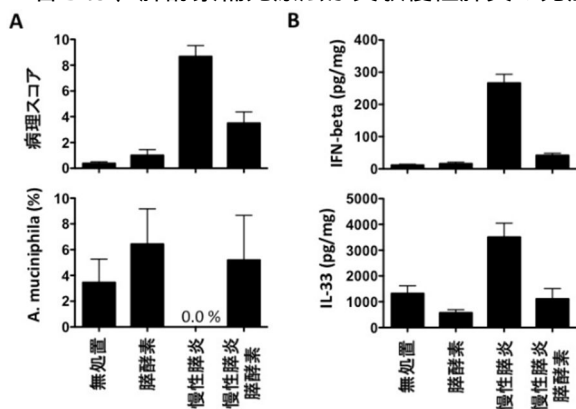


図1; Akkermansia muciniphilaの定着が慢性膵炎の発症に及ぼす効果

- 膵酵素補充療法により、慢性膵炎の発症は抑制できる(図1A、慢性膵炎膵酵素群 vs.慢性膵炎群参照)。
- 腸管常在菌の1種 *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*)の腸管からの消失が慢性膵炎の発症と関連する(図1A)。
- A. muciniphila* の腸管への定着は膵酵素補充療法により誘導され、膵炎の発症予防と関連する(図1A)。
- A. muciniphila* の腸管への定着は膵炎の病的サイトカインである IFN-β と IL-33 の発現を抑制する(図1B)。

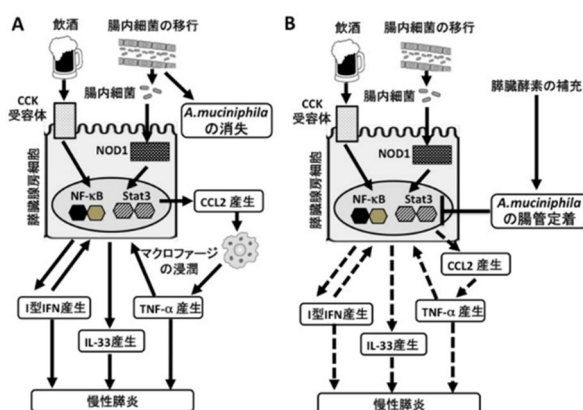


図2; Akkermansia muciniphilaの定着と慢性膵炎

3. 研究の方法

A. muciniphila による慢性膵炎の発症抑制機構を「宿主の免疫反応」と「菌体側の抑制因子」の双方から解明し、*A. muciniphila* に対する免疫反応を応用した慢性膵炎の新規治療法を提案するために以下の研究を行う。

- (1) *A. muciniphila* の腸管への定着が実験慢性膵炎モデルの発症に果たす役割を明らかにする;

このように、申請者らの最近の成果により、*A. muciniphila* の腸管からの消失が実験慢性膵炎の発症を促進し、膵酵素補充療法は、*A. muciniphila* の腸管への定着を介して慢性膵炎の発症を予防している可能性が示唆された。しかしながら、*A. muciniphila* の腸管定着が膵臓の免疫環境に及ぼす効果の詳細は明らかになっていない。そこで、本研究では「*A. muciniphila* の腸管定着がどのようなメカニズムにより慢性膵炎の発症を抑制するのか？」という学術的問いを解決し、「*A. muciniphila* に対する免疫反応」を応用した慢性膵炎の新規治療法を提案することを目的とした。

申請者らのグループは少量のセルレイン (Cholecystokinin, CCK アナログ)と NOD1 リガンド (FK156 または FK565)の腹腔内反復投与により誘導される新規慢性膵炎モデルを樹立している (Immunity 2012;37:326-38, Mucosal Immunol 2016;9:1234-49)。この慢性膵炎モデルは飲酒により活性化される CCK 受容体経路と腸内細菌により活性化される NOD1 経路が腺房細胞のレベルで相乗的に作動して、慢性膵炎を誘導することが明らかになっている。また、過去の報告で、フルオロキノロン系抗菌薬を投与することで、腸内細菌叢が変化し、腸管内の *A.muciniphila* の割合が増加することが示されており (Sci Transl Med. 2018;10:eaat4271)、実験慢性膵炎モデルにフルオロキノロン系抗菌薬を経口投与し、慢性膵炎発症に及ぼす効果を病理学的に線維化の定量も含めて検討する。さらに、70 °C で低温殺菌した *A. muciniphila* の死菌を経口投与し、*A. muciniphila* の投与が慢性膵炎の発症に及ぼす効果を検討する。上記の 2 つの実験系において、抗菌薬または *A. muciniphila* 死菌と膵酵素の同時投与群も準備し、抗菌薬または *A. muciniphila* の投与が膵酵素補充療法の効果を増強するかどうかを検討する。これらの検討により、「*A. muciniphila* の腸管への定着が慢性膵炎の発症を制御するかどうか？」を決定する。

(2) *A.muciniphila* の腸管への定着が膵臓の免疫環境に及ぼす効果を明らかにする;

(1)の検討において、*A. muciniphila* の腸管への定着が膵臓における炎症反応をどのように制御しているのか？を明らかにする。(1)の慢性膵炎モデルの発症は、膵腺房細胞が産生する I 型 IFN と IL-33 に依存することを申請者らのグループは見出しているが、膵臓における炎症惹起性・炎症抑制性サイトカインとケモカインの発現を Cytokine-Chemokine アレイ・定量的 PCR・ELISA により測定する。また、膵臓に浸潤する免疫細胞が *A. muciniphila* の腸管への定着によりどのように変化するのか？をフローサイトメトリーと免疫染色により定量する。これらの検討により、*A. muciniphila* の腸管への定着が膵の免疫環境に及ぼす効果を解明する。

(3) *A.muciniphila* の腸管への定着が腺房細胞内シグナル伝達経路に及ぼす効果を明らかにする;

申請者らのグループは腺房細胞において、CCK 受容体経路 (膵臓酵素の分泌経路)と NOD1 経路 (自然免疫経路) が相乗的に作動し、NF- κ B・Stat3・I 型 IFN を活性化し、慢性膵炎の発症を促進することを見出している (Immunity 2012;37:326-38, Mucosal Immunol 2016;9:1234-49)。(1)の検討において、膵臓腺房細胞における細胞内シグナル伝達経路 (NF- κ B, Stat3, I 型 IFN 経路) がどのように変化しているのか？を明らかにする。これらの検討により、*A. muciniphila* の腸管への定着による膵炎の抑制機構を分子レベルで解明する。

(4) 慢性膵炎の発症を抑制する *A.muciniphila* の菌体成分の同定;

A. muciniphila がどの自然免疫反応受容体を介して慢性膵炎発症を制御しているのか Reporter Gene Assay を用いて検討する。慢性膵炎発症抑制に関与する自然免疫反応受容体が同定できれば、同定された自然免疫反応受容体欠損マウスを作成し、*A. muciniphila* の経口投与が慢性膵炎の発症に与える効果を検討する。また、本菌が膵炎抑制のために活性化する自然免疫担当細胞を骨髄移植マウスあるいは上皮細胞・免疫細胞特異的自然免疫反応受容体欠損マウスを用いて同定する。さらに、*A. muciniphila* の投与が膵臓・腸管において誘導する免疫反応について、RNA シークエンスを用いて網羅的に解明する。*A. muciniphila* の細胞外膜成分である Amuc 1100 は TLR2 を活性化し、腸管バリア機能を増強することが知られている (Nat Med 2017;23:107-13)。そこで、Amuc 1100 が RNA シークエンスで同定した免疫経路を介して、慢性膵炎の発症を抑制するかどうかを検討し、Amuc 1100 の慢性膵炎抑制の新規プロバイオティクスとしての可能性を追求する。

4. 研究成果

(1) *A.muciniphila* の腸管への定着が実験慢性膵炎モデルの発症に果たす役割を明らかにする

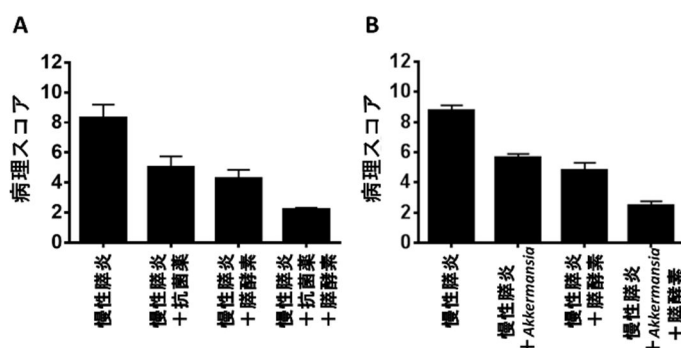


図3; 抗菌薬および *Akkermansia* 菌の経口投与が慢性膵炎発症に及ぼす効果

少量のセルレインと FK156 の腹腔内反復投与により誘導される実験慢性膵炎マウスモデルを作成し、抗菌薬 enrofloxacin の経口投与、膵酵素の経口投与が慢性膵炎の発症抑制に及ぼす効果を検証した (図 3A)。抗菌薬投与群、膵酵素投与群の単独投与においても、慢性膵炎の病理学的スコアは慢性膵炎群に比べて低く、一定の膵炎抑制

効果が認められたが、抗菌薬・腩酵素同時投与群では病理スコアが著明に低く、抗菌薬と腩酵素の同時投与で慢性腩炎の発症が著明に抑制されていた。同様に、慢性腩炎モデルマウスを用いて、70 で低温殺菌した *A.muciniphila* の死菌投与が慢性腩炎発症に与える影響に関する検討を行った(図 3B)。死菌投与実験においても、死菌投与単独においても慢性腩炎の発症抑制効果は認められたが、その効果は死菌および腩酵素を同時投与することで顕著に認められた。これらの結果から、腩酵素の補充と *A.muciniphila* の増加の相乗効果により慢性腩炎の発症抑制に働いている可能性が示唆された。

(2) *A.muciniphila* の腸管への定着が腩臓の免疫環境に及ぼす効果を明らかにする

(1)の 2 つの実験系において、抗菌薬の投与、*A.muciniphila* の死菌投与が腩臓に浸潤する免疫細胞に与える影響を、腩組織から単核細胞を抽出しフローサイトメトリー法により検討した。抗菌薬 enrofloxacin 投与を行った実験では、抗菌薬および腩酵素を同時投与した群では、腩臓内に浸潤するマクロファージや樹状細胞が著明に減少していた。同様に、*A.muciniphila* の死菌投与

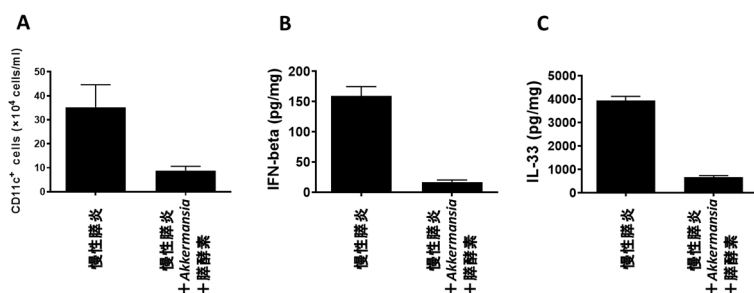


図4; *Akkermansia* 菌の経口投与が腩臓の免疫細胞・炎症性サイトカインに及ぼす効果

実験においても、死菌および腩酵素を同時投与した群で、腩臓内に浸潤するマクロファージや樹状細胞が著明に減少していた(図 4A)。この結果は、腩組織の免疫染色においても確認された。これらの結果から、*A.muciniphila* の増加により、腩臓内へのマ

クロファージや樹状細胞の浸潤が抑制され慢性腩炎発症が抑えられている可能性が示唆された。次に、腩臓におけるサイトカイン・ケモカインの定量を ELISA で行った。抗菌薬 enrofloxacin 投与を行った実験では、抗菌薬および腩酵素の同時投与群で、腩臓蛋白の IFN-β, IL-33, MCP-1, IFN-γ, TNF-α, IL-13 濃度が著明に低下していた。これらはすべて、我々が過去に慢性腩炎の炎症惹起に病的に働くと同定したサイトカインであり、抗菌薬投与による腸管内の *A.muciniphila* の増加が、これらの炎症惹起性サイトカインの産生抑制に働いている可能性が示唆された。*A.muciniphila* の経口投与実験においても、死菌および腩酵素同時投与群で腩臓蛋白のこれらのサイトカイン濃度の低下が認められ、なかでも IFN-β, IL-33 の産生が著明に低下しており(図 4B,C)、慢性腩炎の発症抑制にこれらの 2 つのサイトカインが重要な役割を果たしている可能性が考えられた。

(3) *A.muciniphila* の腸管への定着が腺房細胞内シグナル伝達経路に及ぼす効果を明らかにする

腩酵素投与において実験慢性腩炎の発症が抑制されることを見出したが、腩酵素投与により腩臓内の転写因子 NF-κB および Stat3 の活性化の変化を蛍光免疫二重染色法で検討した。慢性腩炎群では、腩腺房細胞の核に一致して、phospho-IκBα および phospho-Stat3 が染色されたが、腩酵素投与群では、これらの腩腺房細胞核における染色がほとんど認められなかった。この実験系では腩酵素補充により腸管内の *A.muciniphila* の割合が腩酵素投与群で増加していることを次世代シーケンス解析で確認しており、*A.muciniphila* の増加により、NF-κB, Stat3 経路が抑制されている可能性が考えられた。今後、RNA シークエンス解析により、*A.muciniphila* が慢性腩炎抑制に働く細胞内シグナル伝達経路を網羅的に解析する予定である。

(4) 慢性腩炎の発症を抑制する *A.muciniphila* の菌体成分の同定

Reporter Gene Assay の結果、*A.muciniphila* が TLR2 または TLR4 を効率良く活性化することが判明した。そこで、TLR2・TLR4 の単独欠損マウス及び 2 重欠損マウスを用いて、*A.muciniphila* が腩炎発症抑制のために活性化する自然免疫受容体の同定を行った。最初に TLR2・TLR4 二重欠損マウスを作成し、TLR2・TLR4 二重欠損マウスに、少量のセルレインと FK156 の腹腔内反復投与を行う群と、少量のセルレインと FK156 の腹腔内反復投与に加えて腩酵素および *A.muciniphila* 投与を同時に行う群の 2 群を作成し、腩炎発症抑制効果を検討した。二重欠損マウスでは、腩酵素および死菌を投与しても腩炎病理スコアに差はなく、腩臓内に浸潤するマクロファージ、樹状細胞、IFN-β, IL-33 濃度にも差はなく、腩酵素および死菌投与による腩炎発症抑制効果は認められなかった。次に、TLR2 単独欠損マウス、TLR4 単独欠損マウスを用いて、同様の実験を行った。TLR2 単独欠損マウス、TLR4 単独欠損マウスともに、腩酵素・死菌の同時投

与により、膵炎の病理スコアに改善が認められ、炎症惹起性サイトカイン IFN- β , IL-33 の膵臓での発現が低下していた。これらの実験結果から、TLR2 および TLR4 の両方の自然免疫受容体が慢性膵炎発症抑制に重要であることが示唆された。さらに我々は、*A.muciniphila* が膵炎抑制のために活性化自然免疫担当細胞を、骨髄キメラマウスを作成し検討した。TLR2・TLR4 二重欠損マウスと wild type マウスを用いて骨髄移植を行い、TLR2・TLR4 二重欠損マウスの骨髄を放射線照射した wild type マウスに移植した骨髄キメラマウス(TLR2^{-/-}TLR4^{-/-}→TLR2^{+/+}TLR4^{+/+}マウス)、および wild type マウスの骨髄を放射線照射した TLR2・TLR4 二重欠損マウスに移植した骨髄キメラマウス(TLR2^{+/+}TLR4^{+/+}→TLR2^{-/-}TLR4^{-/-}マウス)を作成し、それぞれのマウスに、膵酵素および *A.muciniphila* の投与を行い、膵炎発症抑制効果を検討した(図 5)。その結果、TLR2^{+/+}TLR4^{+/+}→TLR2^{-/-}TLR4^{-/-}マウスでは、TLR2^{-/-}TLR4^{-/-}→TLR2^{+/+}TLR4^{+/+}マウスに比べて病理学的スコア、炎症サイトカインの測定結果から、慢性膵炎の発症が著明に抑制されていた(図 5)。これらの結果から、膵腺房細胞より血球系細胞が慢性膵炎の抑制に強く関与していることが示唆された。特に膵内に浸潤するマクロファージや樹状細胞が慢性膵炎抑制に関与していることが明らかとなったため、マウスから抽出したマクロファージを *A.muciniphila* で刺激し、本菌が慢性膵炎抑制に働く細胞内シグナル伝達経路を RNA シークエンスにより網羅的に解析する予定である。また、既報により *A. muciniphila* の細胞外膜成分である Amuc 1100 は TLR2 を活性化し、腸管バリア機能を増強することが知られている。Amuc 1100 が RNA シークエンスで同定した細胞内シグナル伝達経路を介して、慢性膵炎の発症を抑制するかどうかを検討し、Amuc 1100 の慢性膵炎抑制の新規プロバイオティクスとしての可能性も追求したい。

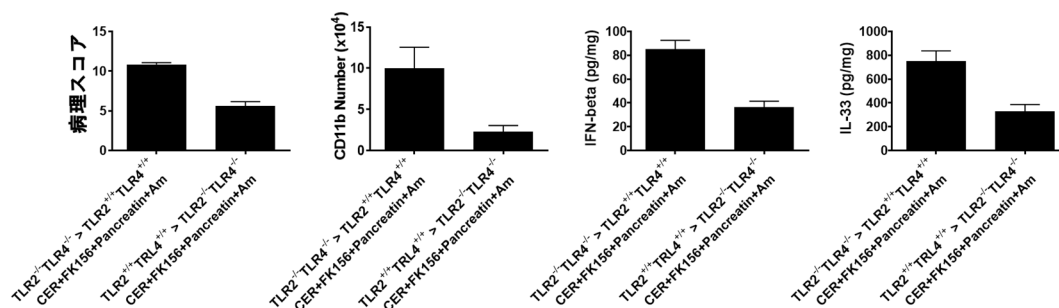


図5; TLR2・TLR4二重欠損マウスとwild typeマウスの骨髄移植による慢性膵炎抑制効果の検討

<引用文献>

Tsuji Y, Watanabe T, Kudo M, Arai H, Strober W, Chiba T. Sensing of commensal organisms by the intracellular sensor NOD1 mediates experimental pancreatitis. *Immunity*. 2012;37:326-38.

Watanabe T, Minaga K, Kamata K, Kudo M, Strober W. Mechanistic Insights into Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. *Trends Immunol*. 2018;39:874-889.

Watanabe T, Sadakane Y, Yagama N, Sakurai T, Ezoe H, Kudo M, Chiba T, Strober W. Nucleotide-binding oligomerization domain 1 acts in concert with the cholecystokinin receptor agonist, cerulein, to induce IL-33-dependent chronic pancreatitis. *Mucosal Immunol*. 2016;9:1234-49.

Bodogai M, O'Connell J, Kim K, Kim Y, Moritoh K, Chen C, et al.. Commensal bacteria contribute to insulin resistance in aging by activating innate B1a cells. *Sci Transl* 2018;10:eaat4271.

Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med*. 2017;23:107-113.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Minaga K, Watanabe T, Arai Y, Shiokawa M, Hara A, Yoshikawa T, Kamata K, Yamashita K, Kudo M.	4. 巻 55
2. 論文標題 Activation of interferon regulatory factor 7 in plasmacytoid dendritic cells promotes experimental autoimmune pancreatitis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 565-576
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00535-020-01662-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minaga K, Watanabe T, Hara A, Kamata K, Omoto S, Nakai A, Otsuka Y, Sekai I, Yoshikawa T, Yamao K, Takenaka M, Chiba Y, Kudo M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Identification of serum IFN- and IL-33 as novel biomarkers for type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 14879
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-71848-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kamata K, Watanabe T, Minaga K, Hara A, Sekai I, Otsuka Y, Yoshikawa T, Park AM, Kudo M.	4. 巻 202
2. 論文標題 Gut microbiome alterations in type 1 autoimmune pancreatitis after induction of remission by prednisolone.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Immunol.	6. 最初と最後の頁 308-320
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cei.13509.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshikawa T, Watanabe T, Kamata K, Hara A, Minaga K, Kudo M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Intestinal Dysbiosis and Autoimmune Pancreatitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 621532
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2021.621532.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三長孝輔、渡邊智裕、工藤正俊
2. 発表標題 腸内細菌叢からみた膵酵素補充療法の慢性膵炎に対する炎症抑制機序の解明
3. 学会等名 第105回 日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三長孝輔、渡邊智裕、新井康之、塩川雅広、吉川智恵、鎌田研、山下浩平、工藤正俊
2. 発表標題 転写因子IRF7の活性化からみたIgG4関連疾患の病態解明
3. 学会等名 第56回 日本消化器免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原茜、三長孝輔、岡本彩那、石川嶺、山崎友裕、中井敦史、大本俊介、鎌田研、山雄健太郎、竹中完、渡邊智裕、安川覚、工藤正俊
2. 発表標題 血清IFN- γ /IL-33が治療効果判定に有用と考えられた自己免疫性膵炎/IgG4関連疾患の1例
3. 学会等名 第111回 日本消化器病学会近畿支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三長孝輔、渡邊智裕、工藤正俊
2. 発表標題 IRF7-I型IFN-IL-33経路がIgG4関連疾患の病態に果たす役割とバイオマーカーとしての有用性
3. 学会等名 第62回 日本消化器病学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三長孝輔
2. 発表標題 慢性膵炎と腸内細菌叢
3. 学会等名 OMC Gastroenterology & Hepatology Research Group カンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三長孝輔、渡邊智裕、工藤正俊
2. 発表標題 転写因子 IRF7の活性化からみた自己免疫性膵炎の病態解明
3. 学会等名 第106回 日本消化器病学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三長孝輔、原茜、吉川智恵、鎌田研、渡邊智裕、工藤正俊
2. 発表標題 形質細胞様樹状細胞の活性化に着目したIgG4 関連疾患のバイオマーカーの同定
3. 学会等名 第28回 若手膵臓研究会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------