

令和元年5月20日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H05786

研究課題名(和文)これまで見逃されていた好塩基球の存在意義と病態形成における役割

研究課題名(英文)Previously-unappreciated roles for basophils in health and disease

研究代表者

烏山 一 (Karasuyama, Hajime)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：60195013

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 159,100,000円

研究成果の概要(和文)：好塩基球は140年も前に同定された血球細胞であるが、数が極端に少なく好塩基球を欠損する動物も存在しないため解析が思うように進まず、生体内での役割は長い間謎であった。本研究では独自に開発した新規解析ツールを駆使して、これまで見逃されていた好塩基球の生体内での存在意義(寄生虫感染防御)と病態形成(慢性アレルギー炎症、慢性閉塞性肺疾患など)における重要な役割ならびにその作用機序を明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

好塩基球は末梢組織常在のマスト細胞と類似性があるため、血中循環型のマスト細胞亜型であると誤解され、長い間注目されることはなかった。本研究により、好塩基球がマスト細胞とは明らかに異なる役割を担っており、アレルギーなどの病態形成に関わるとともに、本来の存在意義が寄生虫感染防御にあることが明らかとなった。これらの知見は、アレルギー疾患の新規治療法開発や寄生虫感染に対するワクチン開発に役立つものと期待される

研究成果の概要(英文)：Basophils were first documented 140 years ago, but their role in vivo remained enigmatic for a long time because of their paucity and the lack of basophil-deficient animals. In this study, taking advantage of newly-developed analytical tools, we have identified previously-unappreciated roles for basophils and the underlying mechanisms in the protective immunity to parasitic infections and the development of serious disorders, including chronic allergic inflammation and chronic obstructive pulmonary disease.

研究分野：免疫学、アレルギー学、実験病理学

キーワード：好塩基球 炎症 アレルギー 感染免疫 疾患モデル動物

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

好塩基球は、数が極端に少ない上に末梢組織常在のマスト細胞と類似の特徴を有するため、マスト細胞の亜型あるいは前駆細胞と誤解され、生体内での存在意義が長い間疑問視されていた。最近、私たちは世界に先駆けて好塩基球機能解析ツールを独自に開発し、生体内における好塩基球のユニークな役割を次々と明らかにしてきたが、好塩基球がいったいどのような分子メカニズムによって生体反応に寄与しているのかに関しては、まだよくわかっていない。

2. 研究の目的

本研究では、私たちが独自に開発した新規解析ツールを駆使して、生理的条件下ならびに疾患病態における好塩基球の動態、活性化、エフェクター機能に関わる分子機構を明らかにする。日本を含む先進諸国では人口の3割近くがアレルギー疾患に罹患し、一方、開発途上国ではいまだに多くの寄生虫感染症が蔓延している。本研究において好塩基球の機能分子を同定することで、新たな抗アレルギー薬の開発ならびに寄生虫に対するワクチンの開発が促進されるものと期待される。

3. 研究の方法

(1) 好塩基球による炎症惹起機構の解明

ごく少数の好塩基球がどのようにして強烈な炎症反応をひきおこすのかを明らかにするために、好塩基球が産生・分泌する液性因子の標的細胞・分子とその作用機序を解析する。なかでも、マスト細胞プロテアーゼ・ファミリーに属する mMCP-8 と mMCP-11 にまず注力していく。なぜなら、これらは名前とは裏腹に、実はマスト細胞ではなく好塩基球に選択的に発現していることを見いだしたからであり、炎症に対する治療標的になる可能性が高いと考えている。

(2) 好塩基球による炎症終焉機構の解明

これまでの研究で、好塩基球由来 IL-4 が組織に浸潤してきた炎症性単球に作用して 2 型 (M2) マクロファージへと分化を誘導することで、炎症を終焉に向かわせることを見いだした。本研究では、この好塩基球・M2 マクロファージを介する炎症抑制・終焉の仕組みと関与分子を明らかにして、炎症性疾患の治療への応用を検討する。

(3) 好塩基球による生体防御機構の解明

これまでの研究で、好塩基球が寄生虫感染症に対する耐性獲得に必須な役割を果たしていることを見いだした。耐性 (吸血阻害) の本態を明らかにするために、好塩基球が産生・分泌する液性因子のいずれが寄生虫攻撃に重要であるのかを遺伝子改変マウスなどを用いて解析する。さらに、その作用機序を明らかにすることで、寄生虫ワクチン開発への応用を検討する。

(4) 好塩基球の遊走・組織浸潤機構の解明

独自に開発した好塩基球特異的蛍光蛋白発現マウス等を活用して好塩基球がどのようにして血中から末梢組織に遊走・浸潤して炎症巣や寄生虫感染部位に集積するかを明らかにする。サイトカイン、ケモカイン、ヒスタミン、脂質メディエーター等の関与が示唆されたので、それぞれを欠損する遺伝子改変マウスなどを用いて遊走惹起分子を同定し、その産生細胞を明らかにする。遊走惹起分子を標的とした炎症制御の可能性についても検討する。

(5) 好塩基球の活性化機構の解明

好塩基球は様々な刺激を受けて活性化し、多彩なエフェクター分子を分泌して免疫系を制御しているが、他の免疫系細胞に比べ好塩基球の活性化の分子機構はまだよくわかっていない。そこで、種々の受容体を介する刺激によって発動するシグナル伝達経路を明らかにし、それに関わる分子を標的とした炎症制御の可能性についても検討する。さらに、好塩基球とマスト細胞に選択的に発現する活性型受容体 CD200R3 の未同定のリガンドを探索する。

(6) 好塩基球のアレルギー・寄生虫感染症以外の病態形成への関与の解析

当初の研究計画書に記載していなかったが、好塩基球の生体内での役割を解明するためにアレルギーや寄生虫感染症以外の病態への関与の解明を進める。具体的には、代表的な慢性呼吸器疾患である慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に関して、モデル動物を用いて好塩基球の寄与を調べる。

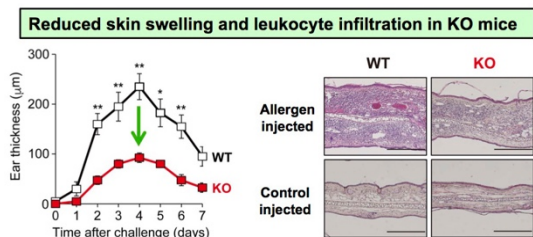
4. 研究成果

(1) 好塩基球による炎症惹起機構の解明

① 好塩基球に選択的に発現するトリプターゼ mMCP-11 はアレルギー炎症を引き起こすエフェクター分子である【Iki et al. *Blood*, 2016】(新聞報道有り)

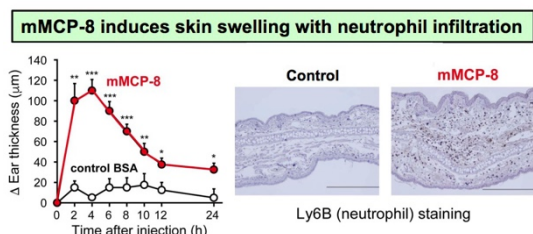
私たちのこれまでの研究で、マスト細胞プロテアーゼ (mMCP) と総称されるセリンプロテアーゼ・ファミリー分子群のうち、トリプターゼ mMCP-11 は名前とは裏腹にマスト細胞ではなく好塩基球の分泌顆粒内に強く発現していることが判明し、mMCP-11 が好塩基球固有の機能分子であることが示唆された。mMCP-11 ノックアウト (KO) マウスを樹立したところ、mMCP-11 が無くても好塩基球は正常に分化・成熟し、細胞活性化に伴う脱顆粒やサイトカイン産生、細

胞遊走にも異常が認められなかった。一方、好塩基球が主役を演じる IgE 依存性慢性アレルギー炎症 (IgE-CAI) を KO マウスに誘導したところ、皮膚腫脹、血管透過性亢進、炎症性細胞浸潤のいずれも正常マウス (WT) に比べ半減した (下図)。遊走試験結果から、mMCP-11 は血中・組織中の蛋白質に作用し、その分解産物が G 蛋白質共役受容体を介して好塩基球・好酸球・単球を含む白血球の遊走を誘発することが強く示唆された。ヒト好塩基球では mMCP-11 ではなく、 α -ならびに β -トリプターゼが発現している。そこでリコンビナント β -トリプターゼの作用をマウスで調べたところ、mMCP-11 と同等の機能を示した。本研究は、好塩基球由来のプロテアーゼの働きを明らかにした最初の報告であり、mMCP-11 ならびにヒト・トリプターゼが IgE-CAI 型アレルギー炎症の治療標的となる可能性が示唆された。



② 好塩基球特異的に発現するグランザイム B 様蛋白質 mMCP-8 もアレルギー炎症反応を誘導する【Tsutsui et al. JBC, 2017】

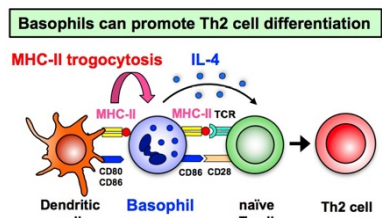
mMCP ファミリーの中で mMCP-8 遺伝子は好塩基球特異的に発現する唯一の遺伝子であるため、好塩基球のマーカーとして多用されているが、mMCP-8 蛋白質自体の性状に関してはプロテアーゼ活性の有無を含めて未知のままであった。そこで本研究ではリコンビナント mMCP-8 蛋白質を作製し、その基質の候補を探索したところ mMCP-8 が α -チュブリンを分解する活性を示すことがわかり、mMCP-8 が蛋白分解酵素として機能することが初めて明らかとなった。mMCP-8 をマウスに皮内注射したところ、皮膚腫脹、血管透過性亢進、好中球を主とする炎症性細胞の浸潤が誘導され (右図)、mMCP-8 も mMCP-11 同様に炎症惹起に寄与するエフェクター分子のひとつであることが強く示唆された。ただし、mMCP-8 の作用機序は mMCP-11 とは異なり、線維芽細胞など皮膚組織中の細胞に作用してケモカインの産生を促進することで白血球遊走を引き起こして炎症を誘導する。mMCP-8 もアレルギー炎症の治療標的となる可能性が示唆された。



③ 好塩基球はトロゴサイトーシスにより樹状細胞から MHC クラス II 分子を受け取ることで抗原提示能を獲得するとともに IL-4 を産生し、アレルギー反応に深く関わる Th2 細胞の分化誘導を促進する【Miyake et al. PNAS, 2017】 (新聞報道有り)

当初の研究計画調書では、IgE-CAI における好塩基球由来 IL-4 の役割、とくに好酸球の浸潤との関わりを明らかにする予定であったが、他の研究室から別の実験系ではあるが「好塩基球の産生する IL-4 が皮膚の線維芽細胞に作用して好酸球遊走に寄与するケモカイン産生を誘導する」という論文が発表されたため、この研究項目に関しては好塩基球由来 IL-4 の作用標的を好酸球から T 細胞に変更した。

ナイーブ T 細胞を機能的 T 細胞に分化誘導するためには抗原提示細胞からの刺激が必要であるが、アレルギー反応に深く関わる Th2 細胞の分化誘導に必要な抗原提示と IL-4 を供給する役目を担うのがどの細胞なのかに関しては相反する実験結果が発表され、免疫学分野において大きな論争的になっていった。なかでも、Th2 細胞の分化誘導に関わる抗原提示細胞が従来から言われている樹状細胞なのか新たに提唱された好塩基球であるのかが大問題であった。抗原提示細胞として機能するには MHC クラス II (MHC-II) 分子の細胞表面への発現が必須であるが、好塩基球が MHC-II を発現するという報告と発現しないという報告があり、真偽の程は不明のままとなっていた。本研究において多角的に再検討したところ、好塩基球自体には MHC-II 産生能は無いがトロゴサイトーシスと呼ばれるメカニズムにより MHC-II 分子を樹状細胞から獲得し、自らが産生する IL-4 と共刺激分子 (CD86) とともにナイーブ T 細胞に活性化シグナルを送り、Th2 細胞への分化を誘導できることが明らかとなった (右図)。これにより、これまでの報告で認められた矛盾点・不一致点の説明ができるようになり、論争に終止符が打たれるとともにアレルギー応答における好塩基球の重要性がさらに明確となった。



④ 好塩基球はマスト細胞とは異なる脂質メディエーターを産生する【Bando et al. BB Reports, 2017】

従来、好塩基球はマスト細胞に比べ産生する脂質メディエーターのスペクトラムが狭いといわれていたが、LC-MS/MS 解析の結果、好塩基球は多種の脂質メディエーターを産生し、しかもマスト細胞とは異なるレパートリーを示すことが判明した。また同じプロスタグランジン生成に関しても、両者で合成酵素 COX アイソフォームの使い分けがあることがわかった。

⑤ 好塩基球によって引き起こされる IgE-CAI 反応の強さは、アレルゲンの凝集状態によって

規定される【Nagao et al. *Int. Immunol.* 2019】

好塩基球依存性の IgE-CAI は、マウスをハブテン TNP 特異的 IgE で受動感作したのちに、耳介に TNP を結合させたキャリアタンパク質を皮内投与することで惹起することができる。不思議なことに、同じ価数の TNP を結合させた場合でも、キャリアタンパク質の種類によって IgE-CAI 炎症反応の程度が大きく異なることが判明した（マスト細胞依存性の PCA 反応を惹起する能力は同等にもかかわらず）。詳細な解析から、TNP 結合キャリアタンパク質が大きな凝集塊を形成する場合に強い炎症反応が誘導されることがわかった。従来、ある抗原がアレルギーを誘導するかどうか（アレルゲン性）は、感作相において IgE 産生を惹起できるかどうかで決まるとされていた。本研究により、抗原のアレルゲン性は感作相のみならず惹起相においてもアレルギー反応を規定する重要な因子であることがわかった。これは、ある抗原がアレルゲンとなりうるかどうかを判断する上で、極めて重要な知見である。

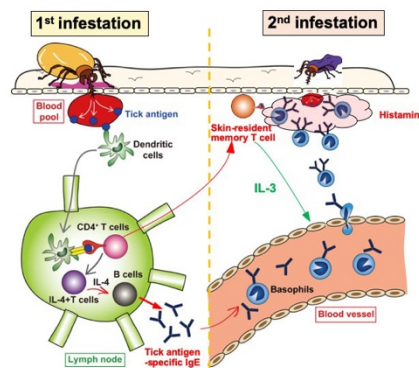
（2）好塩基球による炎症終焉機構の解明

私たちは、IgE-CAI 反応において、好塩基球が産生する IL-4 が炎症局所に浸潤してきた炎症性単球に作用して M2 マクロファージへの分化を誘導することで炎症を抑制することをすでに見いだしており、本研究では、その炎症抑制のメカニズムの解析を進めた。IgE-CAI 炎症局所にいる M2 マクロファージではマンノース受容体遺伝子が高発現しており、エンドサイトーシス能が亢進していることが強く示唆された。蛍光標識した抗原を用いて調べたところ、他の細胞に比べ M2 マクロファージにおいて特に高い抗原取り込みが認められたことから、M2 マクロファージは抗原や炎症惹起蛋白質を積極的にクリアランスすることで炎症の終焉に寄与している可能性が高い。IL-4 受容体 KO マウスに IgE-CAI を誘導したところ、炎症性単球が IL-4 を受けとれないために M2 マクロファージへの分化が阻害され、炎症反応が増悪することがわかった。野生型と KO マウスの IgE-CAI 炎症部位からそれぞれマクロファージを単離し、マイクロアレイ比較解析した結果、マンノース受容体以外のスカベンジャー受容体の関与も強く示唆された。そこでノックアウトマウスを作製し、炎症終焉への寄与に関して詳細な解析を進めている。

（3）好塩基球による生体防御機構の解明

【Tabakawa et al. *Front. Immunol.* 2018】（新聞報道有り）

私たちは、さまざまな重篤感染症を媒介する吸血性ダニ（マダニ）に対する耐性獲得に好塩基球が必須の役割を果たしていることを既に報告している。本研究において、どのようにして好塩基球が吸血阻害に寄与しているのか、そのメカニズムを明らかにすることができた。すなわち、2 度目の感染部位に集積した好塩基球が分泌するヒスタミンが皮膚表皮細胞に作用して増殖を促進すること、その結果表皮が肥厚しマダニによる吸血が阻害されることが判明した（右図）。マダニ感染に対するワクチン開発につながる重要な発見である。



（4）好塩基球の遊走・組織浸潤機構の解明

【Iki et al. *Blood*, 2016】（新聞報道有り）

【Ohta et al. *Front. Immunol.* 2017】

前述のように、IgE-CAI 反応では好塩基球由来 mMCP-11 が血中から末梢組織への好塩基球の遊走を惹起することを明らかにした。さらにマダニ感染の場合には、1 度目の感染で生成されたマダニ抗原特異的 CD4 T 細胞が全身の皮膚に移行して皮膚常在性の記憶 T 細胞となり、2 度目の感染の際にマダニ抗原によって活性化されると、IL-3 を分泌して好塩基球を感染部位に引き寄せることが判明した（右図）。これらは、好塩基球の遊走を標的としたアレルギー治療法や抗マダニワクチンを開発する上で重要な知見である。

（5）好塩基球の活性化機構の解明【Yoshikawa et al. *Sci. Signal.*, 2019】

好塩基球を IgE+アレルゲンあるいは IL-3 で刺激すると、いずれの場合も大量の IL-4 を産生する。しかし、産生の時間的推移は大きく異なり、前者の場合は刺激後数時間以内で IL-4 産生が終了するのに対して、後者の場合には刺激後数時間以降徐々に産生が亢進していくことに気づいた。いずれの場合にも IL-4 産生には好塩基球の細胞内への Ca²⁺流入が必要であるが、前者と後者では Ca²⁺流入に関与する Ca²⁺センサー分子の種類が異なることが判明した。2つの Ca²⁺センサーのうち、STIM1 は IgE+アレルゲン刺激による IL-4 産生に必須であるのに対して、STIM2 は IL-3 刺激による IL-4 産生に必須であること、すなわち刺激の種類によって STIM 分子の使い分けがなされていることがわかった。これまで、STIM2 は STIM1 に比べマイナーな役割しかしていないと思われていたが、本研究により STIM2 が主役を演じる刺激伝達系が存在することが明らかとなった。

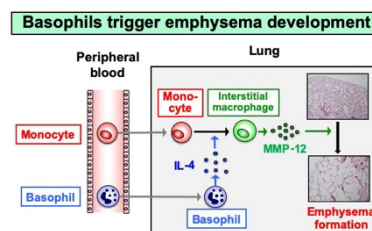
好塩基球に発現する活性化型受容体 CD200R3 のリガンド探索が想定外の発見をもたらした。すなわち、抑制型受容体 CD200R の新規リガンドとして iSEC1 と iSEC2 を同定し、それらの発現が腸管上皮の分泌系細胞に局限しているという新事実を明らかにすることができた。腸管

上皮分泌系細胞上に発現する iSEC1/2 が腸管上皮細胞間リンパ球上の CD200R に作用して抑制シグナルを伝達することで、消化管のホメオスターシスが保持されていることが強く示唆された。本基盤 S 研究から派生、スピニアウトした研究であるが、重要な意味をもつ研究成果であるので、論文にまとめて発表した【Kojima et al. *Sci. Rep.*, 2016】。

(6) 好塩基球のアレルギー・寄生虫感染症以外の病態形成への関与の解析

【Shibata et al. *PNAS*, 2018】(新聞報道有り)

好塩基球の生体内での役割を解明するためにアレルギーや寄生虫感染症以外の病態への関与を探索する中で、好塩基球のもつ予想外の役割を解き明かすことができた。慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、主として喫煙によって引き起こされ、慢性気管支炎と肺気腫を伴う進行性の慢性呼吸器疾患である。従来、COPD は喘息とは異なり non-Th2 疾患と見なされていたが、私たちは COPD マウスモデルを解析する過程で、好塩基球が肺気腫の形成に必須の役割を果たしていることを突き止めた。好塩基球は肺に浸潤してくる炎症細胞の 1%にも満たない希少細胞であるが、好塩基球を除去したマウスでは肺気腫がまったく形成されなかった。種々の遺伝子改変マウスを用いた解析から、好塩基球由来の IL-4 が肺に浸潤してきた単球に作用して間質マクロファージへの分化を促すこと、間質マクロファージの分泌するタンパク分解酵素 MMP-12 が肺胞壁を破壊して肺気腫が形成されることが明らかとなった(右図)。ヒト免疫細胞を用いた *in vitro* 実験から、同様の経路がヒトでも作動していることが確認された。これまで根本的な治療法がなかった COPD の肺気腫の予防・治療法開発につながる、重要な発見である。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 30 件)

原著論文

1. Yoshikawa, S., Oh-hora, M., Hashimoto, R., Nagao, T., Peters, L., Egawa M., Ohta, T., Miyake, K., Adachi, T., Kawano, Y., Yamanishi, Y., and Karasuyama, H.: Pivotal role of STIM2 but not STIM1 in IL-4 production by IL-3-stimulated murine basophils. *Sci. Signal.* 12, eaav2060, 2019 (doi: 10.1126/scisignal.aav2060) 査読有
2. Piliponsky, AM., Shubin, NJ., Lahiri, AK., Truong, P., Clauson, M., Niino, K., Tsuha, AL., Nedospasov, SA., Karasuyama, H., Reber, LL., Tsai, M., Mukai, K., and Galli, SJ.: Basophil-derived tumor necrosis factor can enhance survival in a sepsis model in mice. *Nat. Immunol.* 20: 129-140, 2019 (doi: 10.1038/s41590-018-0288-7) 査読有
3. Nagao, T., Yamanishi, Y., Miyake, K., Teranishi, M., Takahashi, S., Yoshikawa, S., Kawano, Y., and Karasuyama, H.: Aggregation makes a protein allergic at the challenge phase of basophil-mediated allergy in mice. *Int. Immunol.* 31: 41-49, 2019 (doi: 10.1093/intimm/dxy062) 査読有
4. Shibata, S., Miyake, K., Tateishi, T., Yoshikawa, S., Yamanishi, Y., Miyazaki, Y., Inase, N., and Karasuyama, H.: Basophils trigger emphysema development in a murine model of COPD through IL-4-mediated generation of MMP-12-producing macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 115: 13057-13062, 2018 (doi: 10.1073/pnas.1813927115) 査読有
5. Tabakawa, Y., Ohta, T., Yoshikawa S., Robinson, EJ., Yamaji, K., Ishiwata, K., Kawano, Y., Miyake, K., Yamanishi, Y., Ohtsu, H., Adachi, T., Watanabe, N., Kanuka, H., and Karasuyama, H.: Histamine released from skin-infiltrating basophils but not mast cells is crucial for acquired tick resistance in mice. *Front. Immunol.* 9: 1540, 2018 (doi: 10.3389/fimmu.2018.01540) 査読有
6. Ohta, T., Yoshikawa, S., Tabakawa, Y., Yamaji, K., Ishiwata, K., Shitara, H., Taya C., Oh-hora, M., Kawano, Y., Miyake, K., Yamanishi, Y., Yonekawa, H., Watanabe, N., Kanuka, H., and Karasuyama, H.: Skin CD4⁺ memory T cells play an essential role in acquired anti-tick immunity through IL-3-mediated basophil recruitment to tick-feeding sites. *Front. Immunol.* 8:1348, 2017 (doi: 10.3389/fimmu.2017.01348) 査読有
7. Bando, T., Fujita, S., Nagano, N., Hayashi, A., Yoshikawa, S., Yamanishi, Y., Minami, M., Tada, H., Kishikawa, K., and Karasuyama, H.: Differential usage of COX-1 and COX-2 in prostaglandin production by mast cells and basophils. *Biochem Biophys Rep.* 10: 82-87, 2017 (doi: 10.1016/j.bbrep.2017.03.004) 査読有
8. Tsutsui, H., Yamanishi, Y., Ohtsuka, H., Sato, S., Yoshikawa, S., and Karasuyama, H.: Basophil-specific protease mMCP-8 provokes an inflammatory response in the skin with microvascular hyperpermeability and leukocyte infiltration. *J. Biol. Chem.* 292: 1061-1067, 2017 (doi: 10.1074/jbc.M116.754648) 査読有
9. Miyake, K., Shiozawa, N., Nagao, T., Yoshikawa, S., Yamanishi, Y., and Karasuyama, H.: Trogocytosis of peptide-MHC class II complexes from dendritic cells confers antigen-presenting

ability on basophils. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 114: 1111-1116, 2017 (doi: 10.1073/pnas.1615973114) 査読有

10. Kojima, T., Tsuchiya, K., Ikemizu, S., Yoshikawa, S., Yamanishi, Y., Watanabe, M., and Karasuyama, H.: Novel CD200 homologues iSEC1 and iSEC2 are gastrointestinal secretory cell-specific ligands of inhibitory receptor CD200R. *Sci. Rep.* 6: 36457, 2016 (doi: 10.1038/srep36457) 査読有
11. Iki, M., Tanaka, K., Deki, H., Fujimaki, M., Sato, S., Yoshikawa, S., Yamanishi, Y., and Karasuyama, H.: Basophil tryptase mMCP-11 plays a crucial role in IgE-mediated, delayed-onset allergic inflammation in mice. *Blood* 128: 2909-2918, 2016 (doi: 10.1182/blood-2016-07-729392) 査読有

総説

12. Karasuyama, H., Tabakawa, Y., Ohta, T., Wada, T., and Yoshikawa, S.: Crucial role for basophils in acquired protective immunity to tick infestation. *Front. Physiol.* 9: 1769, 2018 (doi: 10.3389/fphys.2018.01769) 査読有
13. Karasuyama, H., Miyake, K., Yoshikawa, S., and Yamanishi, Y.: Multifaceted roles of basophils in health and disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 142(2):370-380, 2018 (doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.042) 査読有
14. Karasuyama, H., Miyake, K., Yoshikawa, S., Kawano, Y., and Yamanishi, Y.: How do basophils contribute to Th2 cell differentiation and allergic responses? *Int. Immunol.* 30(9):391-396, 2018 (doi: 10.1093/intimm/dxy026) 査読有
15. Miyake, K., and Karasuyama, H.: Emerging roles of basophils in allergic inflammation. *Allergol. Int.* 66:382-391, 2017 (doi: 10.1016/j.alit.2017.04.007) 査読有
16. Yamanishi, Y., Miyake, K., Iki, M., Tsutsui, H., and Karasuyama, H.: Recent advances in understanding basophil-mediated Th2 immune responses. *Immunol. Rev.* 278: 237-245, 2017 (doi: 10.1111/imr.12548) 査読有
17. Yamanishi, Y., and Karasuyama, H.: Basophil-derived IL-4 plays versatile roles in immunity. *Semin. Immunopathol.* 38: 615-622, 2016 (doi: 10.1007/s00281-016-0568-y) 査読有

[学会発表] (計 40 件)

1. Karasuyama, H.: Roles for basophils in Th2 immune responses. The 10th Japanese-German Immunology Workshop. 2018
2. Karasuyama, H. et al.: Emerging roles of basophils in allergic inflammation and immune regulation. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology. 2017
3. Karasuyama, H.: Basophils in immune-related disease. Third International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis. 2017
4. Karasuyama, H.: Emerging roles of basophils in acquired protective immunity to tick infestation. XXV International Congress of Entomology. 2016
5. Karasuyama, H.: Emerging roles of basophils and IgE in allergy and immunity. FASEB Conference "IgE and Allergy". 2016
6. Karasuyama, H.: Emerging roles of basophils in acquired protective immunity to parasitic infections. The 44th Annual Meeting of the JSI. 2015
7. Karasuyama, H.: Basophils play critical roles in allergy and protective immunity in the skin. 14th International Workshop on Langerhans Cells. 2015
8. Karasuyama, H.: Basophils - A key player in immunity and inflammation. XXIII World Allergy Congress. 2015

[その他]

(1) ホームページ : <https://immune-regulation.org>

(2) 新聞掲載

- ① 日経新聞 2018. 12. 12、日刊工業新聞 2018. 12. 04
「たばこ病による肺気腫 好塩基球が作用。東京医科歯科大、治療法開発に応用へ」
- ② 化学工業日報 2018. 07. 27
「ヒスタミンにマダニ吸血阻害効果。東京医科歯科大 新規予防法開発に期待」
- ③ 日経産業新聞 2017. 01. 20
「アレルゲン 他から奪う。東京医科歯科大 免疫細胞、働き解明」
- ④ 科学新聞 2016. 11. 18
「好塩基球が放出するタンパク分解酵素、アレルギー炎症発症に関与」
日経産業新聞 2016. 10. 31
「炎症起こす酵素特定。東京医科歯科大 アレルギー治療に道」

6. 研究組織