

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：32660

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15092

研究課題名(和文) ヒト樹状細胞の生理的役割を解明する変異型IgE受容体設計と遺伝子改変マウス作出

研究課題名(英文) Construction of mutant FcεRIα to generate mutant mouse possessing FcεRI-expressing dendritic cells

研究代表者

西山 千春(Nishiyama, Chiharu)

東京理科大学・基礎工学部生物工学科・教授

研究者番号：20327836

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：アレルギーに関わるIgE受容体Fc_εRIの発現はマスト細胞と好塩基球に特異的と考えられてきたが、近年、ヒト末梢血中にFc_εRIを恒常的に発現している樹状細胞(DCs)が発見された。一方、マウスDCsにはFc_εRIが発現しないため、DCsがFc_εRIを介して果たす役割について個体レベルでの十分な解析がなされていない。そこで、DC上にFc_εRIを発現する遺伝子改変マウスを作出するため、マウスDCに発現し且つマウスIgEと十分な親和性で結合するFc_εRI変異体を設計することを目指した。ヒトの立体構造情報を基に変異体を複数種類作製し、最終的に4アミノ酸置換により目的の変異体を得ることに成功した。

研究成果の概要(英文)：Recently, a certain populations of human dendritic cells (DCs) in peripheral blood were identified as FcεRI-expressing cells, in addition to classically well-known FcεRI-expressing cells, mast cells and basophils. In contrast, mouse DCs do not express FcεRI on cell surface. Therefore, the physiological role of FcεRI on DCs is largely unknown. This background prompted me to generate mutant mouse possessing FcεRI-expressing DCs. To obtain the mutant FcεRI α, which can be expressed on mouse DCs and exhibits high affinity to mouse IgE, we introduced several amino acid substitutions on IgE-binding region of human FcεRI α, considering structure-function relationship. Finally, we found that the human FcεRI α mutant, in which 4 amino acids were replaced to mouse type residues, was expressed on cell surface of mouse DCs with endogenous FcεRI γ and bound mouse IgE with high affinity as that of mouse FcεRI α.

研究分野：農芸化学

キーワード：IgE受容体 Fc_εRI 樹状細胞 IgE抗体 マスト細胞 好塩基球 変異体 アレルギー

1. 研究開始当初の背景

本邦において今や二人に一人が何らかのアレルギーを持つと言われるほどアレルギーは身近な疾患である。重症の喘息やアナフィラキシーショックを別にすれば命に関わることは稀ではあるが、日々の QOL (生活の質) に影響し、経済的な損失は花粉症だけでも年間数千億円以上と算出されるほど甚大である。IgE 抗体を介した反応を抑制することがアレルギーの対処法として有効であることは、2009 年に重症喘息に対して認可されたヒト型抗 IgE 抗体が、顕著な奏功を示していることから証明されている。IgE 受容体 FcεRI は IgE と結合することにより細胞表面上で安定化する性質を有するため、抗 IgE 抗体は IgE-FcεRI 結合を阻害するだけでなく、FcεRI の発現レベルを低下させることも効果の一つであると考えられている。IgE 受容体 (FcεRI) の発現はマスト細胞と好塩基球に特異的であることが通説であったが、近年、ヒト末梢血中に FcεRI を恒常的に高発現している樹状細胞が発見された。抗 IgE 抗体には、樹状細胞に発現する FcεRI 発現量を減少させる効果があるという報告もあり、IgE-樹状細胞系がアレルギーの病態に何らかの関わりをもつことが示唆されている。

IgE は他の抗体に比べて Fc 受容体との親和性が高いため、一定数の IgE が FcεRI に結合した状態で細胞表面に存在している。ここに抗原が結合することにより FcεRI が凝集し細胞内へ活性化シグナルが伝達される。同時に、抗原-IgE 複合体が、受容体介在型エンドサイトーシスにより細胞内へ取り込まれ分解される。以上の現象は、マスト細胞と好塩基球を対象とした研究で判明してきたが、樹状細胞において、抗原特異的なシグナル伝達によりどのような遺伝子発現や機能変化が引き起こされるか、受容体を介在して取り込まれた抗原が提示された場合、T 細胞がどのようなエフェクター機能を獲得するか、多くが不明なままである。

FcεRI は α、β、γ の 3 種類のサブユニットより成る。ヒトの場合 αβγ₂ の 4 量体と αγ₂ の 3 量体として細胞表面に発現し得るが、マウスでは機能的受容体発現に β が必須であるため 4 量体としてのみ発現可能である。樹状細胞には β が発現しないため、ヒト樹状細胞に発現するのは 3 量体のみでありマウス樹状細胞には FcεRI が発現しない。そのため、樹状細胞上に発現する FcεRI の機能解析は、ヒト末梢血より調製した FcεRI 陽性樹状細胞の *in vitro* 実験系と、ヒト トランスジェニックマウスを用いた実験系で行われてきている。ヒト -マウス IgE 抗体間の結合力が同種間の -IgE 相互作用と比べて弱いため、ヒト トランスジェニックマウスでは、ヒト IgE 抗体を導入する人工的な操作を加える必要があったり、弱い相互作用のまま評価したり、といった解析が行われており、解決が望まれる。

2. 研究の目的

樹状細胞に発現する IgE 受容体が生体の免疫応答に及ぼす役割を明らかにするために、まず、マウス樹状細胞に発現可能であり、且つマウス IgE 抗体と十分なアフィニティーで結合できる変異型 FcεRI を設計する。続いて、遺伝子改変マウスを作出して IgE を介した免疫応答に果たす樹状細胞の未知の役割を明らかにすることを目指す。具体的には、ヒト α がヒト γ との 3 量体として細胞表面に発現可能であるという特性を利用し、ヒト α がマウス内在性 γ と共に機能的な受容体として細胞表面に発現できることを確認した上で、マウス IgE 抗体との相互作用部位と予想されるアミノ酸残基をヒトからマウス型へ変換することでマウス IgE 抗体と強いアフィニティーで結合できる変異型 α を設計する。*in vitro* 解析によって目的の活性を持つ α 変異体が得られ次第、個体での解析に展開するため α 変異体遺伝子が樹状細胞特異的に発現する遺伝子改変マウスの作出を目指す。

3. 研究の方法

(1) FcεRIα 変異体の設計と発現プラスミドの構築

ヒトマスト細胞株 LAD2 よりヒト FcεRIα の cDNA を、C57BL6 マウス骨髄より分化誘導した培養マスト細胞からマウス FcεRIα、β、γ の cDNA をそれぞれクローニングした。得られた cDNA を一過性発現用プラスミド pcDNA3.1 とレトロウィルスベクター用プラスミド pMXs-IRES-GFP に挿入して、各発現ベクターを得た。

ヒト FcεRIα 細胞外ドメインの立体構造情報を基に、α のアミノ酸配列をマウス-ヒト間で比較し、IgE の Fc 部位と相互作用すると予想されるアミノ酸のうち、マウスとヒトで異なる残基を選出した。これらを個々に、あるいは複数同時に、ヒト α 野生型 cDNA をベースにマウス型のアミノ酸残基に置換した変異体の発現ベクターを部位特異的な変異法にて構築した。

(2) FcεRIα 変異体の分子機能評価

Plat-E はレトロウィルスパッケージング細胞であるが、pMXs プラスミドを導入することにより標的 cDNA を過剰発現することができる。ヒト α と、マウス FcεRI 構成分子、および、ヒト α 変異体の cDNA をコードする pMXs プラスミドを様々な組合せて Plat-E に導入した。フローサイトメトリー法を用いて細胞表面に発現する α 分子を抗ヒト α、抗マウス α 抗体で検出すると共に、マウス IgE 抗体と抗 IgE 抗体により FcεRI に結合するマウス IgE 結合量を定量した。α、β、γ の mRNA レベルは定量的 PCR にて測定した。

(3) IgE 受容体変異体を発現する樹状細胞の調製並びに細胞活性評価

Plat-E 細胞に pMXs プラスミドベクターを導

入後、細胞培養上清を回収してウイルス液を得た。マウス骨髄細胞を GM-CSF 存在下で培養して誘導した骨髄由来培養樹状細胞にレトロウイルスを感染させることにより、FcεRI 構成分子を様々な組合せで発現しているマウス樹状細胞を調製した。

フローサイトメトリー法にて、上記と同様に受容体発現量や IgE 結合量を評価した。

抗 TNP-IgE と TNP-OVA による FcεRI を介した刺激や、LPS による TLF4 を介した刺激で樹状細胞を活性化し、樹状細胞の遺伝子発現変化を定量的 PCR やフローサイトメトリーにて測定した。

(4) FcεRIα 変異体を発現する遺伝子改変マウスの作製

他の遺伝子機能に影響を及ぼさない位置として確立されている ROSA に変異型 遺伝子をノックインするため、ノックインベクターを設計した。すなわち、転写停止配列を 2 つの flox 配列で挟んだ下流に 変異体 cDNA を連結し、ROSA locus に挿入するためのベクターである。このノックインマウスを、CD11c プロモーター制御下に Cre リコンビナーゼを発現するマウスと交配することにより、樹状細胞特異的に 変異体を発現するマウスが得られる。

4. 研究成果

(1) Plat-E を用いた FcεRIα 変異体の設計と評価

マウス野生型 α はマウス β とマウス γ 発現ベクターを共導入した際に Plat-E 細胞表面に発現するのに対し、ヒト野生型 α はマウス γ との共発現のみで表面に検出され、その発現量はマウス α、β、γ の 3 種類を共発現した場合と遜色ないものであった。

サブユニットの立体構造情報を基に、候補アミノ酸残基として 4 残基を選出した。1 残基ずつ変異を導入したものと、2 残基、3 残基を同時に変異させたもの、4 残基全てを変異させたものについて発現ベクターを構築した。FcεRI に対し親和性が異なる 2 種類のマウス IgE 抗体を用い、細胞表面への結合レベルを評価した。その結果、1 残基、2 残基、3 残基に変異を導入した場合にはいずれもヒト野生型と比べてマウス IgE 結合量が増加する傾向が見られ、4 残基ともマウス型に置換した変異体ではマウス野生型と同等の結合レベルに達することが判明した。

以上の結果から、4 アミノ酸残基を同時に置換したヒト 変異体は、マウス 存在下で細胞表面に発現することができ、且つマウス IgE 抗体と十分な結合活性を有すると判断された。

(2) FcεRI を発現する樹状細胞の機能解析
マウス骨髄細胞より誘導した培養樹状細胞にレトロウイルスベクターを用いてマウス α、野生型ヒト α、ヒト α の 4 アミノ酸置換体(以

下ヒト α 変異体)の cDNA を導入した。当然、空ベクター導入細胞では表面に FcεRI は検出されないが、マウス α、ヒト α、ヒト α 変異体は、いずれも 60%以上の頻度で細胞表面に検出された。このことから、マウス α のみならず野生型ヒト α やヒト α 変異体も内在性 γ を利用してマウス樹状細胞表面に発現し得ることが判明した。

一方、マウス IgE 抗体の結合程度を解析したところ、いずれの α 発現細胞においても著しく低いレベルであった。細胞表面に発現している FcεRI レベルと比べて検出される IgE 抗体量が少ない理由として、IgE 抗体が結合することが引き金となって受容体介在型エンドサイトーシスが引き起こされ、IgE 抗体が細胞内に取り込まれている可能性が考えられる。

加えて、このヒト α 変異体を発現する樹状細胞形質転換体に LPS を添加して細胞を活性化したところ、FcεRI の表面発現レベルの低下が観察された。このことから、FcεRI を介したエンドサイトーシスは、樹状細胞活性化時に亢進する可能性がある。

(3) 遺伝子改変マウス用ベクター構築

動物細胞一過性発現用プラスミドのマルチクローニングサイトに導入されているヒト α 変異体 cDNA をベクターの polyA 付加配列ごと切り出しノックインベクターに挿入した。部位特異的変異による制限酵素サイトの導入が終了した段階である。今後は、切り出した DNA 断片をノックイン用ベクターへ挿入することで目的プラスミドを完成し、ES 細胞への導入を経て、ヒト 変異体 cDNA を ROSA locus に挿入されたノックインマウスを得ていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件) 全て査読有り

1. Piao, X., Miura, R., Miyake, S., Komazawa-Sakon, S., Koike, M., Shindo, R., Takeda, J., Hasegawa, A., Abe, R., Nishiyama, C., Mikami, R., Yagita, H., Uchida, Y., and Nakano, H. Blockade of TNFR1-dependent and -independent cell death is crucial for normal epidermal differentiation. *J. Allergy Clin. Immunol.* in press.
doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.043.
2. Uemura, T., Yashiro, T., Oda, R., Shioya, N., Nakajima, T., Hashisu, M., Kobayashi, S., Nishiyama, C., and Arimura, G. Intestinal anti-inflammatory activity of Perillaldehyde. *J. Agric. Food Chem.* 66:3443-3448. 2018.
doi: 10.1021/acs.jafc.8b00353.
3. Oda, Y., Kasakura, K., Fujigaki, I., Kageyama, A., Okumura, K., Ogawa, H., Yashiro, T., and Nishiyama, C. The effect of PU.1 knockdown on gene expression

- and function of mast cells. *Sci. Rep.* 8:2005. 2018.
doi: 10.1038/s41598-018-19378-y.
4. Nagaoka, M., Yashiro, T., Uchida, Y., Ando, T., Hara, M., Arai, H., Ogawa, H., Okumura, K., Kasakura, K., and Nishiyama, C. The nuclear orphan receptor NR4A3 is involved in the function of dendritic cells. *J. Immunol.* 199:2958-2967. 2017.
doi: 10.4049/jimmunol.1601911.
 5. Umazume, A., Kezuka, T., Matsuda, R., Usui, Y., Takahashi, H., Yamakawa, N., Yashiro, T., Nishiyama, C., and Goto, H. Role of PU.1 expression as an inflammatory marker in experimental autoimmune uveoretinitis. *Ocular Immunology and Inflammation.* in press.
doi: 10.1080/09273948.2017.1299867.
 6. Yashiro, T., Kasakura, K., Oda, Y., Kitamura, N., Inoue, A., Nakamura, S., Yokoyama, H., Fukuyama, K., Hara, M., Ogawa, H., Okumura, K., Nishiyama, M., and Nishiyama, C. The hematopoietic cell-specific transcription factor PU.1 is critical for expression of CD11c. *Int. Immunol.* 29:87-94. 2017.
doi: 10.1093/intimm/dxx009.
 7. Honjo, A., Nakano, N., Yamazaki, S., Hara, M., Uchida, K., Kitaura, J., Nishiyama, C., Yagita, H., Ohtsuka, Y., Ogawa, H., Okumura, K., and Shimizu, T. Pharmacological inhibition of Notch signaling suppresses food antigen-induced mucosal mast cell hyperplasia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 139:987-996.e10. 2017.
doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.046.
 8. Yashiro, T., Hara, M., Ogawa, H., Okumura, K., and Nishiyama, C. Critical role of transcription factor PU.1 in the function of the OX40L/TNFSF4 promoter in dendritic cells. *Sci. Rep.* 6:34825. 2016.
doi: 10.1038/srep34825.
 9. Miura, R., Kasakura, K., Nakano, N., Hara, M., Maeda, K., Okumura, K., Ogawa, H., Yashiro, T., and Nishiyama, C. Role of PU.1 in MHC class II expression via CIITA transcription in plasmacytoid dendritic cells. *PLoS One* 11:e0154094, 2016.
doi: 10.1371/journal.pone.0154094.
- 〔学会発表〕(計 42 件)
1. 奥住あゆみ、坂田文弥、中野詩織、長瀬博、西山千春：脳内ホルモンによる免疫応答調節，ジュニア農芸化学会 2018，名城大学，3月17日(2018)。
 2. 藤垣泉、笠倉和巳、久保允人、八代拓也、西山千春：吉草酸-GPR109a 経路はエイコサノイドの産生を介してマスト細胞依存的アレルギー炎症を抑制する，日本農芸化学会 2018 年度大会，名城大学，3月15-18日(2018)。
 3. 八代拓也、由良志織、笠倉和巳、西山千春：レスベラトロール類縁化合物の免疫抑制作用，日本農芸化学会 2018 年度大会，名城大学，3月15-18日(2018)。
 4. 綿貫優実、八代拓也、山口昌樹、笠倉和巳、西山千春：Kaempferol による RALDH2 発現誘導メカニズム，日本農芸化学会 2018 年度大会，名城大学，3月15-18日(2018)。
 5. 山本愛日、八代拓也、笠倉和巳、岸野重信、小川順、西山千春：不飽和脂肪酸乳酸菌代謝産物の免疫調節機能の解析，日本農芸化学会 2018 年度大会，名城大学，3月15-18日(2018)。
 6. 中野信浩、本庄明日香、西山千春、奥村康、小川秀興：Notch シグナルの腸管マスト細胞分化への寄与とその阻害による食物アレルギー症状の緩和，日本農芸化学会 2018 年度大会，名城大学，3月15-18日(2018)。
 7. Kasakura, K., Yashiro, T., Nishiyama, C. The effect of commensal bacteria on anaphylactic reaction. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
 8. Iwasaki, M., Nakano, N., Hara, M. Kasakura, K. Yashiro, T., Nishiyama, C. Generation of mutant mouse FcεRIα, which can be expressed as αβγ2 trimer and can bind to mouse IgE with high affinity. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
 9. Ueno, Y., Hosoda, S., Nishiyama, C., Oda, A., Goitsuka, R. Two mesenchymal progenitor cell populations in the spleen defined by a novel three-dimensional culture system. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
 10. Uchida, Y., Yashiro, T., Ando, T., Hara, M., Kasakura, K., Nishiyama, C. The role of NR4A3 in the gene expression and function of dendritic cells. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
 11. Arai, T., Kasakura, K., Yashiro, T., Nishiyama, C. Transcriptional regulation of basophil-specific proteases. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
 12. Kageyama, A., Kasakura, K., Kubo, M., Yashiro, T., Nishiyama, C. Physiological significance of IL-10 produced by mucosal type mast cells. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology,

- Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
13. Saida, K., Kasakura, K., Yashiro, T., Hara, M., Okumura, K., Nishiyama, C., Nakano, N. Mucosal mast cell differentiation is regulated by cross-talk between Notch signaling and TGF-beta signaling. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
 14. Nakano, S., Yashiro, T., Uchida, Y., Kasakura, K., Yoshimura, A., Nishiyama, C. NR4A3 is involved in function of migratory DCs and activation of T cells in FITC-induced contact hypersensitivity. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
 15. Fujigaki, I., Kasakura, K., Kubo, M., Yashiro, T., Nishiyama, C. Suppression of mast cell-mediated allergic responses by valerate, butyrate, and niacin via GPR109a. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
 16. Uchida, M., Hara, M., Kasakura, K., Yashiro, T., Okumura, K., Nishiyama, C., Nakano, N. Functional analysis of transcription factor Ehf. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
 17. Yashiro, T., Nakano, S., Uchida, Y., Kasakura, K., Yoshimura, A., Nishiyama, C. Defect of NR4A3 leads to impaired ability of migration in intestinal dendritic cells. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
 18. 秋元彩佳、八代拓也、笠倉和巳、西山千春 : ゲノム編集を利用した MHC class I の発現抑制、生命科学系学会合同年次大会、神戸、12月6-9日(2017)。
 19. 小田朗永、雨宮祐輔、細田祥子、西山千春、後飯塚僚 : 脾臓は骨髄増殖性腫瘍の悪化を促進する潜在的な白血病ニッチである、生命科学系学会合同年次大会、神戸、12月6-9日(2017)。
 20. 上野湧太、細田祥子、西山千春、小田朗永、後飯塚僚 : 脾臓間葉系幹細胞を維持する新規三次元培養法の開発、生命科学系学会合同年次大会、神戸、12月6-9日(2017)。
 21. 内田万紀子、中野信浩、原むつ子、笠倉和巳、八代拓也、奥村康、西山千春 : 転写因子 Ehf の機能解析、生命科学系学会合同年次大会、神戸、12月6-9日(2017)。
 22. 坂田文弥、八代拓也、笠倉和巳、平野弘之、長田裕之、西山千春 : 樹状細胞の機能を調節する免疫調整剤の探索、生命科学系学会合同年次大会、神戸、12月6-9日(2017)。
 23. 藤垣泉、笠倉和巳、八代拓也、西山千春 : 吉草酸、酪酸、ナイアシンは GPR109a を介してマスト細胞依存性アレルギー炎症を抑制する、日本食品免疫学会 2017 年度大会、東京、11月9-10日(2017)。
 24. 由良志織、八代拓也、笠倉和巳、西山千春 : Pterostilbene による免疫調節機構の解析、日本食品免疫学会 2017 年度大会、東京、11月9-10日(2017)。
 25. 小田祥人、笠倉和巳、八代拓也、西山千春 : 転写因子 PU.1 のアレルギー疾患治療標的としての有効性、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都女子大学、3月17-20日(2017)。
 26. 関本崇宏、八代拓也、長谷部文人、松田研一、笠倉和巳、西山真、西山千春 : 新規非タンパク性アミノ酸 DADH による免疫抑制作用、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都女子大学、3月17-20日(2017)。
 27. 白井智丈、笠倉和巳、長谷部文人、松田研一、八代拓也、西山真、西山千春 : 新規アミノ酸 DADH によるマスト細胞の活性抑制、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都女子大学、3月17-20日(2017)。
 28. 藤垣泉、笠倉和巳、八代拓也、西山千春 : マスト細胞活性化反応に対する短鎖脂肪酸の抑制効果、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都女子大学、3月17-20日(2017)。
 29. 笠倉和巳、中谷光、新井貴大、八代拓也、西山千春 : GATA2 によるマスト細胞プロテアーゼの発現制御機構、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都女子大学、3月17-20日(2017)。
 30. 中野信浩、西山千春、奥村康、小川秀興 : Notch シグナルによってマスト細胞が獲得する抗原提示細胞様の形質、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都女子大学、3月17-20日(2017)。
 31. Yashiro, T., Kasakura, K., Nishiyama, C. The nuclear orphan receptor NR4a3/NOR1 is involved in the function of dendritic cells. The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Ginowan (Okinawa), December 5-7(2016).
 32. Kasakura, K., Yashiro, T., Hara, M., Okumura, K., Nishiyama, C. GATA2 is involved in the expression of the decoy receptor for IL-33 by binding to the proximal promoter with chromosomal loop formation. The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Ginowan (Okinawa), December 5-7(2016).
 33. Tezuka, T., Kasahara, T., Ueno, Y., Nishiyama, C., Oda, A., Goitsuka, R. Transcription factor Tlx1 regulates the ability of spleen mechenchymal stromal cells to support the survival of hematopoietic progenitor cells in vitro. The 45th Annual

- Meeting of The Japanese Society for Immunology, Ginowan (Okinawa), December 5-7(2016).
34. Oda, A., Tezuka, T., Kasahara, T., Ueno, Y., Nishiyama, C., Goitsuka, R. Interdependent roles of Tlx1-expressing mesenchymal cells and macrophages in extra medullary hematopoiesis in the spleen. The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Ginowan (Okinawa), December 5-7(2016).
 35. 山本満智子、八代拓也、笠倉和巳、西山千春、インフラマソーム構成分子 NLRP3 遺伝子の単球系細胞特異的発現制御機構の解明、第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、11 月 30 日-12 月 2 日 (2016) .
 36. 渡辺良介、八代拓也、笠倉和巳、西山千春、樹状細胞における PD-L2 の遺伝子発現制御機構の解析、第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、11 月 30 日-12 月 2 日 (2016) .
 37. 内田万紀子、中野信浩、原むつ子、笠倉和巳、八代拓也、西山千春、マスト細胞における転写因子 Ehf の機能解析、第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、11 月 30 日-12 月 2 日 (2016) .
 38. 内田佑奈、八代拓也、笠倉和巳、西山千春、NR4a3 によるマクロファージにおける MDC/CCL22 発現調節、第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、11 月 30 日-12 月 2 日 (2016) .
 39. 小田祥人、笠倉和巳、八代拓也、西山千春、PU.1 を標的としたマスト細胞依存性アレルギー反応の制御、第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、11 月 30 日-12 月 2 日 (2016) .
 40. 由良志織、八代拓也、笠倉和巳、西山千春、樹状細胞の免疫調節機能に対する Pterostilbene の作用、日本食品免疫学会 2016 年度大会、東京、11 月 9-10 日 (2016) .
 41. 藤垣泉、笠倉和巳、八代拓也、西山千春、短鎖脂肪酸によるマスト細胞の機能制御、日本食品免疫学会 2016 年度大会、東京、11 月 9-10 日 (2016) .
 42. 濱田琢人、笠倉和巳、八代拓也、西山千春、Tannic acid によるアレルギー抑制効果とメカニズム解析、日本食品免疫学会 2016 年度大会、東京、11 月 9-10 日 (2016) .

〔図書〕(計 1 件)

分子細胞免疫学 (Cellular and Molecular Immunology 原著第 9 版) 中尾篤人、浅島弘光、安部沙織、井上修、内田浩一郎、小川陽一、柏木麻里子、河合利尚、河上裕、河野洋平、川原敦雄、川村龍吉、木村元子、近藤裕也、住田孝之、高橋広行、竹田潔、坪井洋人、出澤真理、中嶋正太郎、中野信浩、中村勇規、中山俊憲、中山勝文、西山千春、長谷耕二、

細井純一、穂積勝人、三木春香、村上正晃、八木良二、八代拓也、横須賀忠、善本知広、エルゼビア・ジャパン、2018

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.rs.tus.ac.jp/chinishi/>

https://www.tus.ac.jp/fac_grad/p/index.php?6821

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

西山 千春 (NISHIYAMA, Chiharu)

東京理科大学・基礎工学部生物工学科・教授

研究者番号 : 20327836