

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：34521

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08785

研究課題名(和文) アレルギー性鼻炎の病態形成に関わる免疫細胞浸潤機構の解明とその制御

研究課題名(英文) Elucidation and control of immune cell infiltration mechanism involved in the pathogenesis of allergic rhinitis.

研究代表者

長久保 大輔 (NAGAKUBO, Daisuke)

姫路獨協大学・薬学部・教授

研究者番号：10368293

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題ではまず、アレルギー性鼻炎モデルマウスの解析により、細胞走化性因子であるケモカインのCCL28が、アレルギー性鼻炎の病態形成に重要な役割を担っているメモリーT細胞、好酸球、IgA+ 形質細胞などの細胞群の動態制御を行っていることを明らかにした。またその他に、鼻粘膜には貪食活性が非常に高く、活性化状態の表現型を示す特殊な好中球が存在し、血液中や他のリンパ組織では認められずに、アレルギー性鼻炎の発症に伴って鼻粘膜中に限局して増加することを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アレルギー性鼻炎では、種々の免疫細胞が時系列に沿って鼻粘膜に動員され、それらが複雑に相互作用することで病態が形成される。アレルギー性鼻炎における免疫細胞の鼻粘膜浸潤の分子機構については詳細が不明であったが、本研究では、ケモカインCCL28がアレルギー性鼻炎の病態形成に重要な細胞群の動態制御に関わることを見出し、さらには鼻粘膜に貪食活性が極めて高い特殊な好中球が存在することを見出した。アレルギー性鼻炎の根本的治療法が限られている現状において、これらは新規の治療標的となる可能性を有しており、将来的な創薬などへの展開に繋がること期待される。

研究成果の概要(英文)：In this research project, by the allergic rhinitis mouse model, we found the importance of chemokine CCL28, a chemotaxis factor, for the migratory regulation of immune cells such as memory T cells, eosinophils, and IgA+ plasma cells, which play important roles in the pathogenesis of allergic rhinitis.

We also found that in the nasal mucosa, specialized neutrophils that exhibited an activated phenotype and a high level of phagocytotic activity were existing. These neutrophils were not observed in blood or other lymphoid tissues but were increased in the nasal mucosa due to the onset of allergic rhinitis.

研究分野：免疫学、生化学

キーワード：アレルギー性鼻炎 免疫細胞 細胞浸潤 ケモカイン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アレルギー性鼻炎は、くしゃみ、鼻水、鼻づまりを主症状とする疾患である。症状が通年で現れる場合と、季節性に現れる場合があり、それぞれハウスダスト、花粉が主な原因(アレルゲン)でおこる。アレルギー性鼻炎は先進国を中心に年々増加する中、現状の治療法としては、薬物療法による対症療法が主として行われるため、その予防法の確立や、根本的治療法の開発が強く望まれている。アレルギー性鼻炎は抗原であるアレルゲンが体内に入った「感作」の初期段階に引き続き、即時相および遅発相からなるアレルギー反応が惹起される「発症」の段階において時系列に沿って症状が変化する。その際、種々の免疫細胞が時間的・空間的に鼻粘膜に動員される。そしてアレルギー性鼻炎の病態は鼻粘膜に常駐している免疫細胞と浸潤してきた免疫細胞、および浸潤細胞同士が鼻粘膜で相互に複雑な影響を及ぼし合いながら進行する。しかしこれまで、アレルギー性鼻炎において、どのような免疫細胞がどのような機序により鼻粘膜に浸潤して、その中でどのように相互作用しているのかに関する分子機構については、詳細が明らかでなかった。

細胞走化性因子ケモカインはその受容体を発現する標的細胞に作用して、免疫細胞の遊走制御を行い、生体防御や病態の形成に大きく関わっている。したがって、ケモカインによって免疫細胞が鼻粘膜に動員されるメカニズムを明らかにすることは、アレルギー性鼻炎の病態形成機構を解明する上で極めて重要となってくる。研究代表者はこれまでにアレルギー性鼻炎の病態形成に不可欠な CD4⁺ T 細胞の動態に関わるケモカインについて、アレルギー性鼻炎モデルマウスを用いて解析した。その結果、鼻炎を誘導した鼻粘膜にはケモカイン CCL28 の発現上昇が確認され、CCL28 の2つの受容体 CCR3 と CCR10 はともに、アレルゲン投与で増加した鼻粘膜の CD4⁺ エフェクター/メモリーT 細胞に発現上昇が確認された。以上の解析から、アレルギー性鼻炎で CD4⁺ エフェクター/メモリーT 細胞の鼻粘膜浸潤には CCL28 が深く関与する可能性を報告していた(Nagakubo et al., *Cell Immunol.*, 2016.)。

さらに、免疫細胞が組織浸潤する際には、細胞表面の接着分子と血管内皮細胞に発現する接着分子との結合が必要で、接着分子の糖鎖修飾も必要な場合がある。これらについては粘膜局所での免疫細胞の相互の活性化や抑制とも関連してくるが、これまで明らかになっていない。こうした観点から、アレルギー性鼻炎の病態形成に関わる免疫細胞の鼻粘膜浸潤機構についてケモカインや、接着分子とその糖鎖構造について、細胞・分子を横断的、網羅的に解析して、それらの時間的・空間的な相互作用を明らかにすることは、これまでになかったアレルギー性鼻炎の予防や治療に向けた新たな標的・方法を提供する可能性を有している。

2. 研究の目的

本研究では、細胞走化性因子ケモカインの機能解析や接着分子などの解析を中心に行い、アレルギー性鼻炎の病態形成に関わる免疫細胞と、それらの鼻粘膜への浸潤機構を解明し、浸潤細胞がどのような時系列で浸潤するのかを詳細に明らかにする。そして、浸潤の制御法や抑制のツールの有効性を検証して、治療標的としての可能性を明らかにすることを目的とする。アレルギー性鼻炎の根本的治療法が限られている現状において、細胞動態の人為的制御による将来的な新規治療法の創出を目指す。

特に次の点を中心として実施する。

- (1) アレルギー性鼻炎における免疫細胞浸潤に関して、ケモカイン CCL28 とその受容体発現細胞を中心に詳細に解析し、浸潤細胞の経時的な変化、相互の活性化機構・抑制機構を明らかにする。
- (2) 免疫細胞の鼻粘膜での血管認識に関わる接着分子について明らかにする。
- (3) 網羅的解析により、アレルギー性鼻炎の病態形成に関わるケモカインと、その制御分子を明らかにし、免疫細胞浸潤を標的とした治療法開発に向けたアプローチを展開する。

3. 研究の方法

卵白アルブミン (OVA; Ovalbumin) を抗原として、腹腔内投与、およびその後の鼻腔内投与によりアレルギー性鼻炎モデルマウスを作製した(図1: Nagakubo et al., *Cell Immunol.*, 2016. で用いた方法に準拠)。アレルギー性鼻炎の評価としては、抗原の鼻腔内投与の後 10 分間観察して、くしゃみの回数をカウントした。マウスの鼻腔には、ヒトのワルダイエル扁桃輪に相当するリンパ組織で、アレルゲンに対する免疫応答開始の場となる鼻咽腔関連リンパ組織 (NALT; Nasal or nasopharynx-associated lymphoid tissue) がある。鼻粘膜の細胞は、NALT を鼻腔より除去した後、1 mg/ml のコラゲナーゼ D 処置 (37°C、30 分間) により調製を行った。また解析の必

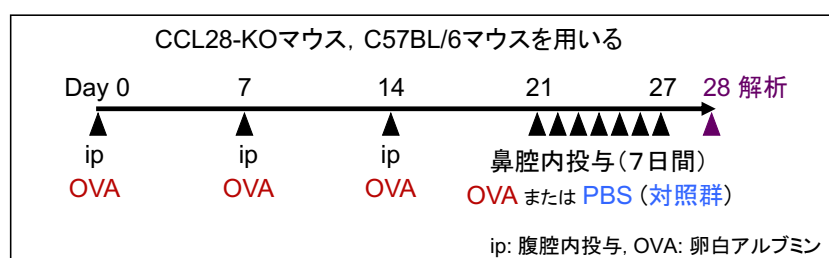


図1 アレルギー性鼻炎モデルマウス作製のための免疫スケジュール

要に応じて、アレルギー性鼻炎モデルマウスの NALT、頸部リンパ節 (CLN)、脾臓、血液等を採取して従来の方法に従って細胞調製を行った。鼻腔の免疫組織染色の際には固定の後、10 日~14 日間 10% EDTA による脱灰処置を行った組織を薄切した後、染色操作を行った。鼻腔以外の組織については、従来の方法により免疫組織染色を行った。本研究では CCL28 遺伝子欠損マウス (CCL28-KO マウス) および野生型の C57BL/6 マウスを用いて、鼻粘膜と NALT、及びその他のリンパ組織について各種の免疫細胞の細胞数、局在等をフローサイトメーター、免疫蛍光染色等の方法により解析するとともに、ケモカインの発現、ケモカイン受容体の発現、細胞表面分子やサイトカインの発現についてフローサイトメーター、定量 PCR 等の方法により定量的な計測を行った。血清中の抗体量は ELISA 法により解析した。また、好中球の同定に際しては野生型マウスの各種組織から調製した細胞について、フローサイトメーターによりソーティングした細胞をサイトスピン標本とした後、メイギムザ染色を行った。好中球の貪食活性の測定には、専用のラベルされた大腸菌試薬 (pHrodo Green *E. coli* BioParticles Conjugate) を使い、フローサイトメーターにより計測を行った。

4. 研究成果

上記の研究目的に沿って本研究課題を推進し、以下の(1)の成果が得られた。また、以下の(2)は、本研究課題の実施過程において新たな重要課題として研究の必要性が見いだされたことから解析を行った成果である。

(1) CCL28-KO マウスを用いて作製したアレルギー性鼻炎モデルマウスの解析

研究代表者は上述した通り、本研究課題の開始に先立ち、アレルギー性鼻炎の病態形成の過程で重要な役割を担っている CD4⁺T 細胞 (とくに CD4⁺ エフェクター/メモリーT 細胞) の動態制御にはケモカイン CCL28 が大きく関わっている可能性について、アレルギー性鼻炎モデルマウスを用いた解析から得ていた (Nagakubo et al., *Cell Immunol.*, 2016.)。

そこで、本研究課題ではアレルギー性鼻炎における CCL28 の病態生理学的役割を明らかにするために、CCL28-KO マウスを用いてアレルギー性鼻炎モデルを作製し、種々の解析を実施した。まず、アレルギー性鼻炎の評価として「くしゃみ」の頻度を計測したところ、野生型マウスにおいてはこれまでの報告と同様に、鼻腔内に OVA を投与した実験群において、対照群である PBS 投与群と比較して有意なくしゃみの回数の増加が認められた。一方で CCL28-KO マウスにおいては、同じ鼻腔内への OVA 投与にも関わらず、野生型マウスと比較してくしゃみの回数の有意な低下が認められた (図 2)。このことから CCL28 がアレルギー性鼻炎の病態形成に関わる免疫細胞の動態制御に深く関わる可能性があることが改めて示唆された。また、実際の組織の様子を鼻腔切片の HE 染色により確認したところ、CCL28-KO マウス鼻粘膜への浸潤細胞は野生型マウス鼻粘膜と比較して減少している傾向が観察された。

CCL28 の受容体としては CCR10 と CCR3 の 2 つが存在していて、CCR10 は IgA⁺ 形質細胞、CCR3 は好酸球に高発現している。また、CCR10 のリガンドとしては CCL28 以外では CCL27 が存在し、CCR3 のリガンドとして CCL28 以外には、好酸球浸潤において主要なケモカインである CCL11 (Eotaxin) など、主要なものだけでも 7 種類が報告されている。そこでまず、アレルギー性鼻炎における CCL28 を含めた CCR10、CCR3 のリガンドの鼻粘膜における発現変動を定量 PCR で確認した。その結果、OVA 投与によって最も発現誘導が起こるリガンドは CCL28 であり、その他のリガンドにおいては OVA 投与による鼻炎発症によって生じる発現変動はほとんど認められなかった。また、CCL28 以外のリガンドでは CCL28 の欠損による発現への影響も確認されなかった。次に CCR10、CCR3 を発現する細胞群の解析を行った。CCR10、CCR3 は CD4⁺ エフェクター/メモリーT 細胞、また先述の通り、CCR3 は好酸球、CCR10 は IgA⁺ 形質細胞に高発現する。そこでこれら細胞群を中心として鼻粘膜に浸潤する免疫細胞の数を計測した。その結果 CD4⁺ エフェクター/メモリーT 細胞、好酸球、IgA⁺ 形質細胞というアレルギー性鼻炎の病態を形成する上で非常に重要な細胞群の鼻粘膜細胞数が CCL28-KO マウスにおいて有意に減少することが確認された (図 3)。

CD4⁺ エフェクター/メモリーT 細胞については CCL28 の欠損により NALT 内での細胞数増加が認められたことから、これらは NALT で活性化されたものの、鼻粘膜に誘導されずに貯留していることが推定された。また、これら浸潤細胞数の変動については鼻腔組織の蛍光免疫染色の解析からも同様の結果が得られた。CCL28 の欠損により影響を受ける細胞集団については、その他に好中

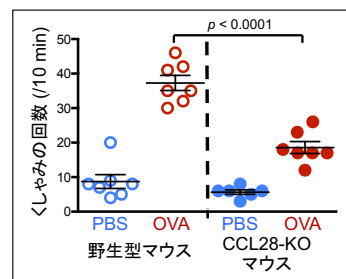


図2 くしゃみの頻度の比較

実験群において、対照群である PBS 投与群と比較して有意なくしゃみの回数の増加が認められた。一方で CCL28-KO マウスにおいては、同じ鼻腔内への OVA 投与にも関わらず、野生型マウスと比較してくしゃみの回数の有意な低下が認められた (図 2)。このことから CCL28 がアレルギー性鼻炎の病態形成に関わる免疫細胞の動態制御に深く関わる可能性があることが改めて示唆された。また、実際の組織の様子を鼻腔切片の HE 染色により確認したところ、CCL28-KO マウス鼻粘膜への浸潤細胞は野生型マウス鼻粘膜と比較して減少している傾向が観察された。

CCL28 の受容体としては CCR10 と CCR3 の 2 つが存在していて、CCR10 は IgA⁺ 形質細胞、CCR3 は好酸球に高発現している。また、CCR10 のリガンドとしては CCL28 以外では CCL27 が存在し、CCR3 のリガンドとして CCL28 以外には、好酸球浸潤において主要なケモカインである CCL11 (Eotaxin) など、主要なものだけでも 7 種類が報告されている。そこでまず、アレルギー性鼻炎における CCL28 を含めた CCR10、CCR3 のリガンドの鼻粘膜における発現変動を定量 PCR で確認した。その結果、OVA 投与によって最も発現誘導が起こるリガンドは CCL28 であり、その他のリガンドにおいては OVA 投与による鼻炎発症によって生じる発現変動はほとんど認められなかった。また、CCL28 以外のリガンドでは CCL28 の欠損による発現への影響も確認されなかった。次に CCR10、CCR3 を発現する細胞群の解析を行った。CCR10、CCR3 は CD4⁺ エフェクター/メモリーT 細胞、また先述の通り、CCR3 は好酸球、CCR10 は IgA⁺ 形質細胞に高発現する。そこでこれら細胞群を中心として鼻粘膜に浸潤する免疫細胞の数を計測した。その結果 CD4⁺ エフェクター/メモリーT 細胞、好酸球、IgA⁺ 形質細胞というアレルギー性鼻炎の病態を形成する上で非常に重要な細胞群の鼻粘膜細胞数が CCL28-KO マウスにおいて有意に減少することが確認された (図 3)。

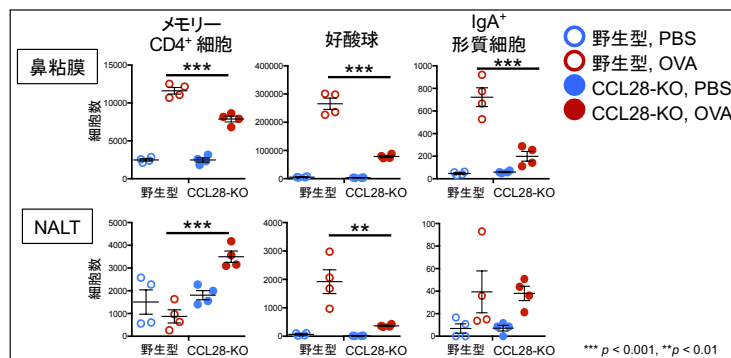


図3 鼻粘膜、NALT での代表的な免疫細胞数の比較

球の細胞数も有意な減少が認められた。ただ、これは受容体の発現が相対的に低いことから、間接的な影響である可能性が高いと考えられた。ここまでの結果から次に CCL28 タンパク質の鼻腔内への添加が、CCL28-KO マウスのくしゃみの回数の回復や、鼻粘膜への細胞浸潤の回復に繋がるかどうかについて検討を試みることにした。方法として図 1 における鼻腔内投与の際に、OVA と共に CCL28 を同時投与したときの変動を解析した。その結果、OVA と CCL28 タンパク質の同時投与を行うと、OVA 単独の場合以上のくしゃみの回数を記録し、さらに CD4⁺ エフェクター/メモリー T 細胞数は、OVA 単独添加に比べて有意な細胞浸潤の増加が確認できた。また、好酸球については、増加傾向にあることも認められた。一方で IgA⁺ 形質細胞については元々の細胞数が少ないことから、浸潤の回復は認められなかった。

これらの解析を通じて、CCL28 は CD4⁺ エフェクター/メモリー T 細胞、好酸球、IgA⁺ 形質細胞の細胞遊走制御で重要な役割を担っていることが明らかとなった。ただ、直接的な関与かどうかについてはまだ十分に解析ができていないため、今後の解析を行う必要がある。また、鼻粘膜に存在する肥満細胞については CCL28 欠損による影響が認められなかったものの、好塩基球では減少傾向が認められたことから、それらについても更に解析が必要である。また血中の OVA 特異的な IgE のレベルには有意な影響が認められなかったことから、CCL28 の関与は鼻粘膜に限定的に作用していると考えられるが、CCL28 がアレルギー性鼻炎の治療標的となるかどうかを確立するためには、これらの点も今後明らかにする必要があると考えられる。

(2) 鼻粘膜に限局的に存在する好中球サブセットの解析

アレルギー性鼻炎の病態形成に関与する免疫細胞には様々な種類のもが知られているが、その詳細なサブセットまでは未だ十分に解析がなされていない。そのため、新たな免疫細胞集団や亜集団を同定することもまた、アレルギー性鼻炎の根本的治療法が限られている現状において、新規の治療法創出に繋がる標的となりうることを期待できる。

本研究では、上記の(1)の解析を進めていく中で、鼻粘膜に存在する顆粒球の中に、細胞表面分子の発現パターンがリンパ組織や血液中とは異なる細胞集団が存在することが分かってきた。そこでその細胞群を同定するために、野生型の C57BL/6 マウスを用いて、図 1 の方法でアレルギー性鼻炎モデルマウスを作製し、その細胞集団の解析・同定を試みた。アレルギー性鼻炎の鼻粘膜には好酸球浸潤が顕著に起こるが、好中球についても鼻粘膜への浸潤が認められる。マウスの好酸球の細胞表面のマーカー分子としてはレクチンの一種である Siglec-F が、また、好中球のマーカー分子としては Ly-6G がある。そこで、それらマーカー分子の発現によりアレルギー性鼻炎の鼻粘膜の顆粒球集団を解析した。その結果、Ly-6G⁺ 好中球の中には、Siglec-F⁺CD11c⁻ の通常の好中球に加えて、本来であれば、好酸球のマーカーである Siglec-F を発現するユニークな細胞 (Siglec-F⁺CD11c⁺) が存在することが明らかとなった (図 4)。

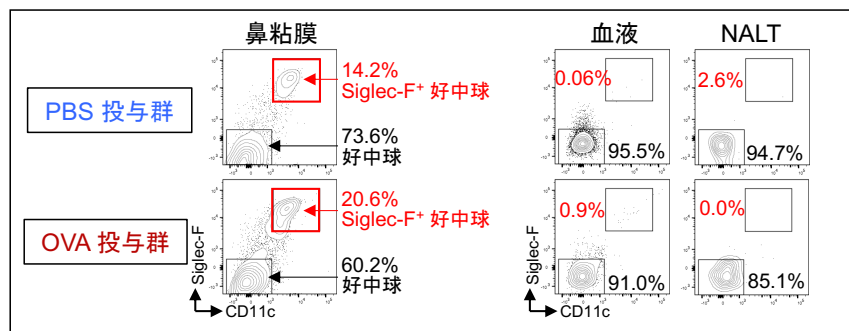


図4 Siglec-F⁺ 好中球と通常的好中球の割合の比較

また、同じ解析を血液や NALT、その他に頸部リンパ節 (CLN) や脾臓を用いて行ったがそれらに存在する Ly-6G⁺Siglec-F⁺CD11c⁺ 細胞の割合は極めて少ないことも分かった (図 4)。そこでこの Siglec-F⁺ 細胞がどのような形態学的特徴を持つのかを解析するため、フローサイトメーターによるソーティングで分取した細胞をサイトスピン標本として処理し、メイギムザ染色を行った。その結果、Siglec-F⁺ 細胞は、好酸球に特徴的な好酸性の顆粒は認められず、分葉化した核を有することが認められた (図 5)。ただし、マウスの好中球に通常見られるようなリング状の形態の核ではなく、高度に分葉化した核となっていることが明らかとなった。これらの解析から、Siglec-F⁺ 細胞は好中球としての特徴を有していて、しかも活性化の指標である CD11c を高発現するとともに高度に分葉化した核を持ち、鼻粘膜に局限して

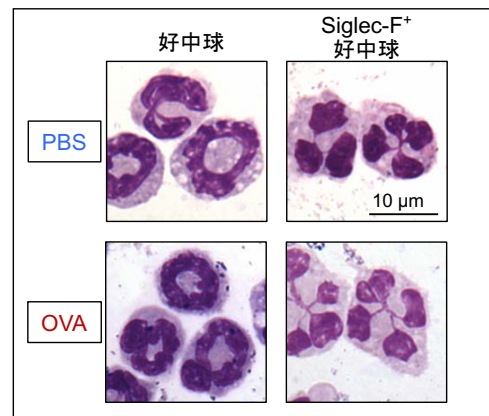


図5 鼻粘膜に存在した好中球のメイギムザ染色像

存在する特徴的な細胞集団であることが分かった。そこでこの細胞を Siglec-F⁺ 好中球と称して更に解析を行った。Siglec-F⁺ 好中球はアレルギー性鼻炎の発症により鼻粘膜での細胞数が増加することが明らかとなった (図4)。また細胞表面のケモカイン受容体の発現パターンについては、通常的好中球と基本的には同じで大きな違いは認められなかった。一方で、Siglec-F⁺ 好中球では細胞表面の接着分子で、活性化の指標でもある分子として CD11c だけでなく、CD54 についても通常的好中球に比べ著しい発現上昇が認められたことから、活性化状態にあることが示唆された。一般的に好中球は異物の貪食に働くことから、次に Siglec-F⁺ 好中球の貪食についての機能解析を行った。その結果、Siglec-F⁺ 好中球は通常的好中球と比較して、極めて高い貪食活性をもつことが明らかとなった (図6)。

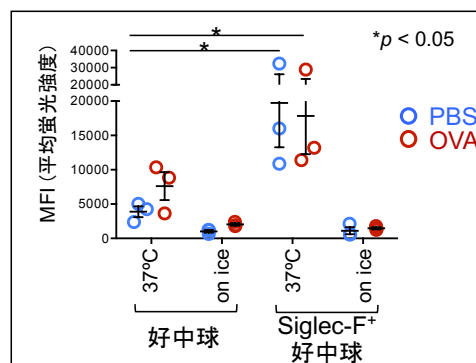


図6 Siglec-F⁺ 好中球と通常的好中球の貪食活性の比較

このように、今回の解析で新たに鼻粘膜に存在する細胞として同定した Siglec-F⁺ 好中球はアレルギー性鼻炎の発症により増加したことから、アレルギー性鼻炎の病態にも何らかの役割を担っている可能性が予想される。その点については現時点ではまだ解析が至っていないため、今後、詳細に解析する予定である。また、脾臓から通常的好中球 (Siglec-F⁺ 好中球) を調製し、*in vitro* でグラム陰性菌の菌体成分である LPS の刺激を加え、Siglec-F⁺ 好中球へとマーカー分子の発現や、形態的、機能的変換が起きるかどうかにについて検討を行ってみたが、Siglec-F⁺ 発現誘導に及ぼす LPS の効果は極めて僅かであった。そのため、Siglec-F⁺ 好中球がどのような刺激によって生じるのか、あるいは Siglec-F⁺ 好中球の由来が通常的好中球とは異なるのか、といった点についても現時点で不明なため、今後解析を行っていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5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 1件）

1. 著者名 Matsui Makoto, Nagakubo Daisuke, Satooka Hiroki, Hirata Takako	4. 巻 526
2. 論文標題 A novel Siglec-F+ neutrophil subset in the mouse nasal mucosa exhibits an activated phenotype and is increased in an allergic rhinitis model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 599 ~ 606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.03.122	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 Yamamoto Shinya, Matsuo Kazuhiko, Nagakubo Daisuke, Higashiyama Shintaro, Nishiwaki Keiji, Oiso Naoki, Kawada Akira, Yoshie Osamu, Nakayama Takashi	4. 巻 136
2. 論文標題 A CCR4 antagonist enhances DC activation and homing to the regional lymph node and shows potent vaccine adjuvant activity through the inhibition of regulatory T-cell recruitment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 165 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.02.001	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 Matsuo Kazuhiko, Nagakubo Daisuke, Komori Yuhei, Fujisato Shun, Takeda Natsumi, Kitamatsu Mizuki, Nishiwaki Keiji, Quan Ying-Shu, Kamiyama Fumio, Oiso Naoki, Kawada Akira, Yoshie Osamu, Nakayama Takashi	4. 巻 138
2. 論文標題 CCR4 Is Critically Involved in Skin Allergic Inflammation of BALB/c Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 1764 ~ 1773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2018.02.027	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 Matsuo Kazuhiko, Nagakubo Daisuke, Yamamoto Shinya, Shigeta Akiko, Tomida Shuta, Fujita Mitsugu, Hirata Takako, Tsunoda Ikuo, Nakayama Takashi, Yoshie Osamu	4. 巻 200
2. 論文標題 CCL28-Deficient Mice Have Reduced IgA Antibody-Secreting Cells and an Altered Microbiota in the Colon	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 800 ~ 809
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1700037	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 長久保 大輔	4. 巻 37
2. 論文標題 アレルギー性鼻炎におけるCD4+ T細胞の動態制御機構	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 60～62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 海堀 祐一郎、松尾 一彦、中山 隆志、長久保 大輔
2. 発表標題 ケモカインによる粘液・唾液生成制御機構の解析
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北畑 孝祐、松尾 一彦、海堀 祐一郎、長久保 大輔、義江 修、中山 隆志
2. 発表標題 ケモカイン受容体CCR4はメモリーTh17細胞増幅を介して乾癬発症に関与する
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kitahata Kosuke, Matsuo Kazuhiko, Arima Yuka, Iwama Arisa, Nagakubo Daisuke, Yoshie Osamu, Nakayama Takashi
2. 発表標題 CCR4 is involved in psoriasis pathogenesis by inducing Th17 cell proliferation and skin-migration.
3. 学会等名 第48回 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 海堀 祐一郎、小川 愛生、松尾 一彦、中山 隆志、長久保 大輔
2. 発表標題 唾液・粘液生成の制御機構の解析
3. 学会等名 第69回 日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北畑 孝祐、松尾 一彦、有馬 優香、岩間 有咲、長久保 大輔、義江 修、中山 隆志
2. 発表標題 ケモカイン受容体 CCR4 を介した乾癬の病態形成メカニズムの解明
3. 学会等名 第69回 日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辰巳 蒼波、松尾 啓司、松尾 一彦、中山 隆志、長久保 大輔
2. 発表標題 腸管での粘液産生におけるケモカインCCL28の影響の検討
3. 学会等名 第68回 日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nagakubo Daisuke、Matsui Makoto、Satooka Hiroki、Sato Tomomi、Matsuo Kazuhiko、Yamamoto Shinya、Nakayama Takashi、Yoshie Osamu、Hirata Takako
2. 発表標題 Involvement of CCL28 in the pathogenesis of allergic rhinitis in a mouse model
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Matsui Makoto、Nagakubo Daisuke、Satooka Hiroki、Hirata Takako
2. 発表標題 Role of neutrophils in the nasal mucosa in a mouse model of allergic rhinitis
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2017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
研究協力者	中山 隆志 (Nakayama Takashi) (60319663)	近畿大学・薬学部・教授 (34419)	
研究協力者	平田 多佳子 (Hirata Takako) (00346199)	滋賀医科大学・医学部・教授 (14202)	