

令和 2 年 5 月 10 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09645

研究課題名(和文) 気道上皮糖鎖修飾を標的とした難治性喘息新規治療機軸の開発

研究課題名(英文) Role of epithelial glycosylation in the development of allergic airway inflammation

研究代表者

廣瀬 晃一 (Hirose, Koichi)

千葉大学・大学院医学研究院・特任教授

研究者番号：90400887

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：気管支喘息患者の肺には多くの糖タンパク質を含む粘液が産生され、また気道上皮細胞に発現するタンパク質も複雑な糖鎖修飾を受けることが知られているが、アレルギー性気道炎症における気道上皮糖鎖修飾の働きは一切不明である。我々はアレルギー性気道炎症を惹起した肺では気道上皮フコシル化がIL-13/Stat6経路依存的に誘導されることを見出した。フコシル化を欠損するFut2欠損マウスではアレルギー性気道炎症は有意に減弱すること、また補体経路活性化の減弱とともに単球由来樹状細胞浸潤が減弱していた。以上から気道上皮フコシル化は補体経路活性化、樹状細胞浸潤を介してアレルギー性気道炎症を増悪させると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

気管支喘息の臨床的特徴の一つに気道における粘液過剰産生が含まれること、またこの粘液中には多くの糖タンパク質が存在することは古くから知られていたが、糖鎖修飾がアレルギー性炎症にいかなる働きを持つかは不明であった。本研究ではアレルギー性気道炎症により誘導される糖鎖修飾を網羅的に解析し、惹起された糖鎖修飾が如何にして炎症を増悪させるかを明らかにした。

本研究により気管支喘息の新たな病態が明らかにされた。これらの知見を応用することによって、既存治療では十分な治療効果が得られていない喘息患者に対する新たな治療機軸の確立が可能となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：One of the pathognomonic features of asthma is epithelial hyperproduction of mucus which is composed of a series of glycoproteins; however, it remains unclear how glycosylation is induced in asthmatic lung epithelial cells and how glycan residues play a role in the pathogenesis of asthma. Using lectin micro-array, we found that upon allergen inhalation, lung epithelial cells were heavily alpha(1,2) fucosylated by fucosyltransferase 2 (Fut2). Importantly, Fut2-deficient mice (Fut2<sup>-/-</sup> mice) exhibited significantly attenuated eosinophilic inflammation, airway hyperresponsiveness and significantly reduced levels of C3a and impaired accumulation of C3a receptor-expressing monocyte-derived dendritic cells (Mo-DCs) in the lung of HDM-induced allergic asthma model mice. Taken together, these results suggest that Fut2 induces epithelial fucosylation and exacerbates airway inflammation in asthma in part via C3a production and Mo-DC accumulation in the lung.

研究分野：アレルギー

キーワード：アレルギー性気道炎症 気道上皮細胞 フコシル化 Fut2 補体 単球由来樹状細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

気管支喘息は気道を場とした慢性アレルギー性炎症であり、臨床的には気道へのリンパ球、好酸球浸潤、種々の刺激に対する気道過敏性、および気道への粘液過剰産生で特徴づけられる。この粘液の中にはムチンをはじめとして多くの糖タンパク質が含まれており、これらの糖タンパク質は気道炎症制御にも働きを持つことが示されている。さらに気道上皮細胞上に発現するタンパク質も糖鎖修飾を受けることが知られているが、アレルギー性炎症によっていかなる気道上皮糖鎖修飾が誘導されるか、また誘導された糖鎖修飾がアレルギー性炎症制御にいかなる働きを持つかは一切不明である。

### 2. 研究の目的

本研究ではマウス喘息モデルを用いてアレルギー性気道炎症により惹起される気道上皮細胞糖鎖修飾を網羅的に解析し、その誘導機構を明らかにするとともに、気道上皮糖鎖修飾によるアレルギー性炎症制御機構を解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### 1) アレルギー性気道炎症による気道上皮細胞糖鎖修飾の解明

野生型マウスの気道へチリダニ抗原 (HDM) を繰り返し投与し HDM 誘発性アレルギー性気道炎症を惹起した。このマウスの肺組織から気道上皮細胞をレーザーマイクロダイセクション法により採取しレクチンアレイを用いて気道上皮糖鎖修飾を網羅的に解析した。

#### 2) 気道上皮糖鎖修飾誘導機構の解明

野生型マウス、Rag2 欠損マウス、Stat6 欠損マウスに HDM 誘発性アレルギー性気道炎症を誘導し、気道上皮細胞糖鎖修飾の有無を比較検討しその誘導機構を解明した。また、気道上皮細胞における糖鎖修飾介在酵素の発現を RT-PCR 法により検討した。

#### 3) 気道上皮糖鎖修飾によるアレルギー性気道炎症制御機構の解明

気道上皮糖鎖修飾を生じない糖鎖修飾介在酵素欠損マウスに HDM 誘発性アレルギー性気道炎症を惹起し、気道上皮細胞糖鎖修飾によるアレルギー性気道炎症制御機構を解明した。

#### 4) 糖鎖修飾による気道上皮細胞機能制御の解明

野生型マウス、糖鎖修飾介在酵素欠損マウスから気道上皮細胞を単離しプロテオーム解析を用いて、糖鎖修飾による気道上皮細胞機能制御機構を検討した。

### 4. 研究成果

#### 1) アレルギー性気道炎症による気道上皮細胞糖鎖修飾の解明

野生型マウスの気道に PBS、HDM を投与し、それぞれのマウスの肺から気道上皮細胞を採取し、糖鎖修飾を網羅的に解析する技術であるレクチンアレイにより比較検討した。その結果、HDM 誘発性アレルギー性気道炎症を惹起したマウスの気道上皮細胞では (1, 2) フコシル化が有意に誘導されることが明らかとなった (図 1A、B)。

(1, 2) フコシル化を特異的に認識するレクチンである UEA-I を用いて気道上皮細胞の FACS 解析、レクチン染色を行った結果、HDM 誘発性アレルギー性気道炎症により気道上皮細胞に (1, 2) フコシル化が誘導されることが確認された (図 1C、D)。

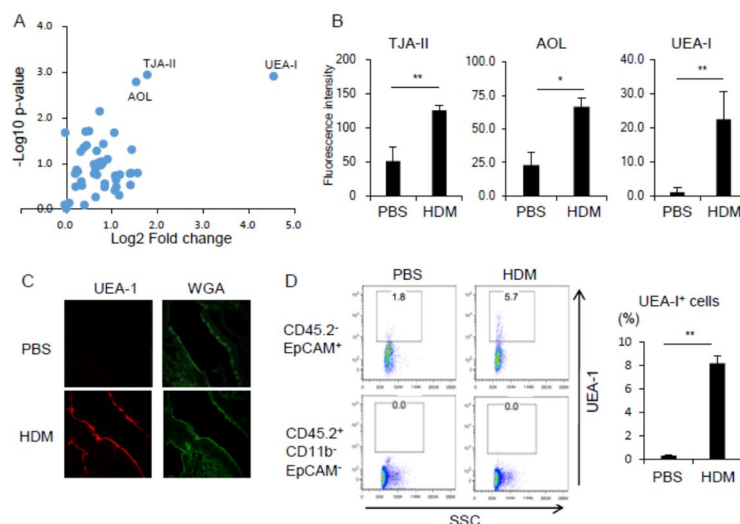


図 1 アレルギー性気道炎症は気道上皮細胞フコシル化を誘導する

野生型マウスに HDM 誘発性アレルギー性気道炎症を誘発した。A: 気道上皮細胞のレクチンアレイ解析結果。B: フコース特異的レクチンシグナル。(n=3) C: 肺 UEA-I 染色。D: 肺細胞の UEA-I を用いた FACS 解析。

#### 2) 気道上皮糖鎖修飾誘導機構の解明

フコシル化はフコース転移酵素 (Fut) により介在されるが、(1, 2) フコシル化を介在する酵素は Fut1、Fut2、Sec1 であることが知られている。我々は気道上皮フコシル化を介在する酵素を明らかにするため、気道上皮細胞における Fut1、Fut2、Sec1 の発現を RT-PCR 法により検討した。その結果、気道上皮細胞には Fut2 のみが発現していることが明らかとなった。また、気道上皮細胞における Fut2 発現はアレルギー性気道炎症により上昇することが見いだされた (図 2A)。一方、樹状細胞、T 細胞、B 細胞などの血球系細胞には Fut2 は発現していなかった (図 2B)。

次に気道上皮細胞フコシル化が Fut2 により介在されるか否か検討するため WT マウス、および Fut2 欠損マウス (Fut2<sup>-/-</sup> マウス) に HDM 誘発性アレルギー性気道炎症を惹起し、気道上皮フコシル化の有無を検討した。その結果、Fut2<sup>-/-</sup> マウスではアレルギー性気道炎症を惹起しても気道上皮フコシル化は誘導されないことが明らかとなった。以上の結果から、気道上皮フコシル化は Fut2 により介在されることが示された (図 2C)。

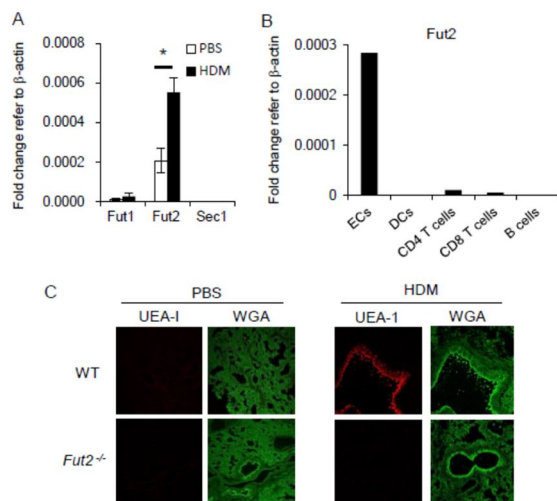


図 2 気道上皮フコシル化は Fut2 により介在される

A、B 野生型マウスに HDM 誘発性アレルギー性気道炎症を惹起した。A : 気道上皮細胞における Fut1、Fut2、Sec1 RNA の発現。B : 気道上皮細胞 (ECs)、樹状細胞 (DCs)、CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、B 細胞における Fut2 RNA の発現。C、WT マウス、Fut2<sup>-/-</sup> マウスに HDM 誘発性アレルギー性気道炎症を惹起した。肺の UEA-1 レクチン染色。

### 3) 気道上皮フコシル化誘導機構の解明

次に、我々は気道上皮フコシル化誘導機構の分子機構を検討した。WT マウス、Rag2 欠損マウス (Rag2<sup>-/-</sup> マウス)、STAT6 欠損マウス (STAT6<sup>-/-</sup> マウス)、T-Bet 欠損マウス (T-Bet<sup>-/-</sup> マウス) に HDM 誘発性アレルギー性気道炎症を惹起し、気道上皮細胞フコシル化の有無を検討した。その結果、Rag2<sup>-/-</sup>、STAT6<sup>-/-</sup> では気道上皮フコシル化が生じないことが明らかとなった (図 3A-C)。これらの結果から獲得免疫、特に Th2 細胞が重要な働きを持つことが示唆された。Th2 細胞は IL-5、IL-4、IL-13 をはじめとした Th2 サイトカインを産生しアレルギー性気道炎症の病態においても中心的役割を果たすが、中でも IL-13 は気道上皮細胞に作用し粘液細胞産生などに関与する。我々は IL-13 の気道上皮フコシル化における働きを検討するため、Rag2<sup>-/-</sup> マウスに IL-13 を気道内投与し気道上皮フコシル化の有無を検討した。その結果、獲得免疫を欠損する Rag2<sup>-/-</sup> マウスでも IL-13 を投与することにより気道上皮フコシル化が誘導されることが示された (図 3D、E)。一方、STAT6<sup>-/-</sup> マウスに IL-13 を投与しても気道上皮フコシル化は誘導されなかった。また、IL-13 を気道投与されたマウスでは気道上皮細胞における Fut2 RNA の発現が上昇していることが明らかとなった。以上の結果から気道上皮フコシル化は Th2 細胞から産生される IL-13 により、気道上皮細胞 STAT6 が活性化されることにより誘導されることが明らかとなった。

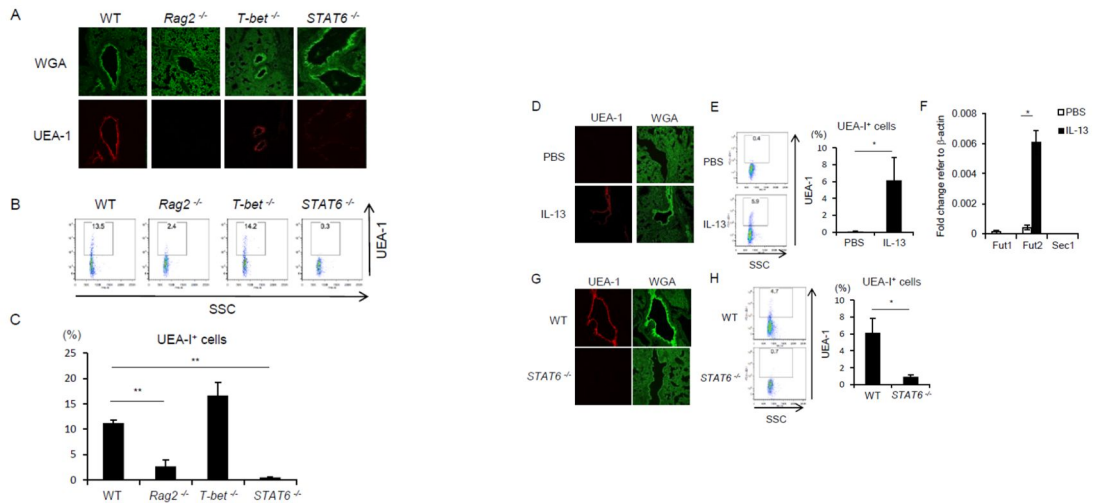


図3 気道上皮フコシル化は IL-13/STAT6 経路により制御される

WT マウス、Rag2<sup>-/-</sup> マウス、T-bet<sup>-/-</sup> マウス、STAT6<sup>-/-</sup> マウスに HDM 誘発性アレルギー性気道炎症を惹起した。A：肺 UEA-I レクチン染色。B：肺 UEA-I FACS 解析。C：気道上皮における UEA-I 陽性細胞の割合。Rag2<sup>-/-</sup> マウスに IL-13、PBS を投与した。D：肺 UEA-I レクチン染色。E：肺 UEA-I FACS 解析と気道上皮細胞における UEA-I 陽性細胞の割合。F：WT マウスに IL-13 を投与し気道上皮細胞における Fut2 RNA の発現を RT-PCR 法で検討した。STAT6<sup>-/-</sup> マウスに IL-13 を投与した。G：肺 UEA-I レクチン染色。H：肺 UEA-I FACS 解析と気道上皮細胞における UEA-I 陽性細胞の割合。

#### 4) 気道上皮糖鎖修飾によるアレルギー性気道炎症制御機構

次に気道上皮細胞フコシル化がアレルギー性気道炎症にいかなる働きを持つか検討した。WT マウス、Fut2<sup>-/-</sup> マウスに HDM 誘発性アレルギー性気道炎症を惹起し、肺への炎症細胞浸潤、気道過敏性、T 細胞サイトカイン産生能を比較した。その結果、Fut2<sup>-/-</sup> マウスでは WT マウスと比較して有意に肺泡洗浄液 (BALF) 中への CD4 陽性 T 細胞浸潤、好酸球浸潤が減弱し、メサコリンに対する気道過敏性も低下していることが明らかとなった (図 4A、B)。さらに肺浸潤 CD4 陽性 T 細胞のサイトカインプロファイルを検討したところ、Fut2<sup>-/-</sup> マウスの肺浸潤 CD4 陽性 T 細胞では IL-13、IL-5、IL-17 産生能が低下していることが示された (図 4C)。この結果を裏付けるように Fut2<sup>-/-</sup> マウスの肺 T 細胞では Th2 細胞分化、Th17 細胞分化に重要な働きをもつ転写因子である GATA3 や RORγt の発現が低下していた。一方、Th1 細胞や制御性 T 細胞のマスター転写因子である T-Bet、Foxp3 発現は差が見られなかった (図 4D)。以上の結果から気道上皮細胞フコシル化は Th2 細胞分化、Th17 細胞分化を促進することによりアレルギー性気道炎症を増悪させることが明らかとなった。

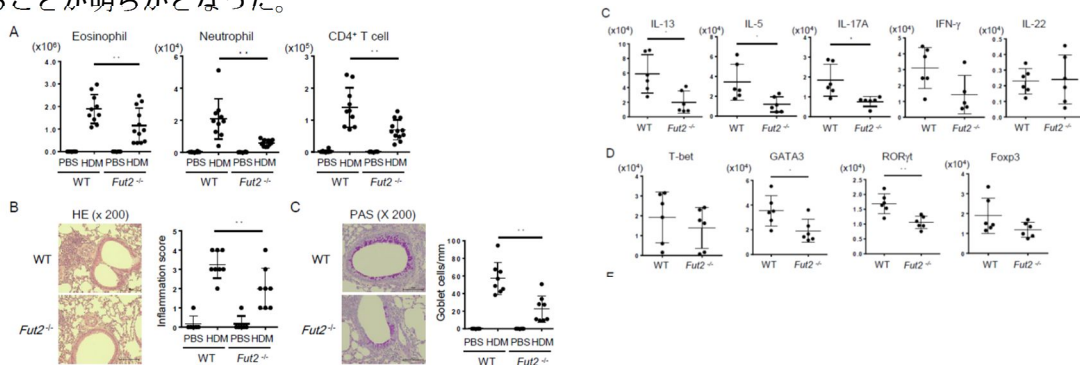


図4 気道上皮フコシル化はアレルギー性気道炎症を増悪させる

WT マウス、Fut2<sup>-/-</sup> マウスに HDM 誘発性アレルギー性気道炎症を誘発した。A：BALF 中炎症細胞数。B：肺 HE 染色と炎症スコア。C：肺 PAS 染色と杯細胞数。C：CD4 陽性細胞における各サイトカイン産生細胞数。D：CD4 陽性細胞における各転写因子陽性さいぼうの割合。

#### 5) フコシル化によるアレルギー性気道炎症増悪機構の解明

我々は気道上皮フコシル化が如何にしてアレルギー性気道炎症を増悪させるか、その分子機構を検討した。WT マウス、Fut2<sup>-/-</sup> マウスに HDM 誘発性アレルギー性気道炎症を惹起し、気道上皮細胞をプロテオーム解析により比較検討した。

その結果、Fut2<sup>-/-</sup> マウスの気道上皮では補体成分である C3 活性化が減弱することが示唆された。実際に、Fut2<sup>-/-</sup> マウスの肺では C3 活性化により産生される C3a 濃度が有意に低下しており (図 5B)、気道上皮細胞への C3d 沈着も減弱していることが明らかとなった (図 5A)。一方、

気道上皮細胞における C3 発現は WT マウス、Fut2<sup>-/-</sup>の間では差が見られなかった。これらの結果から気道上皮フコシル化は肺局所での補体 C3 活性化を介してアレルギー性気道炎症を増悪させることが示唆された。

補体 C3a は C3a 受容体 (C3aR) を介して作用するが、肺のいかなる細胞が C3aR を発現しているかは不明であった。我々は WT マウスに HDM 誘導性アレルギー性気道炎症を惹起し、C3aR 特異抗体を用いた FACS により、C3aR 発現細胞を検討した。その結果、単球由来樹状細胞 (Mo-DC) が特異的に C3aR を発現しており、その発現はアレルギー性炎症により上昇することが明らかとなった (図 5D)。これらの結果と一致して、HDM 誘発性アレルギー性気道炎症を惹起した Fut2<sup>-/-</sup>マウスでは WT マウスと比較して Mo-DC の肺への浸潤が有意に減弱していることが明らかとなった (図 5E)。Mo-DC は肺における Th2 細胞活性化を介してアレルギー性気道炎症の病態に関与することが知られている。これらの結果からは気道上皮細胞フコシル化は補体経路を活性化することにより Mo-DC 遊走、活性化を促進しアレルギー性気道炎症を増悪させると考えられた。

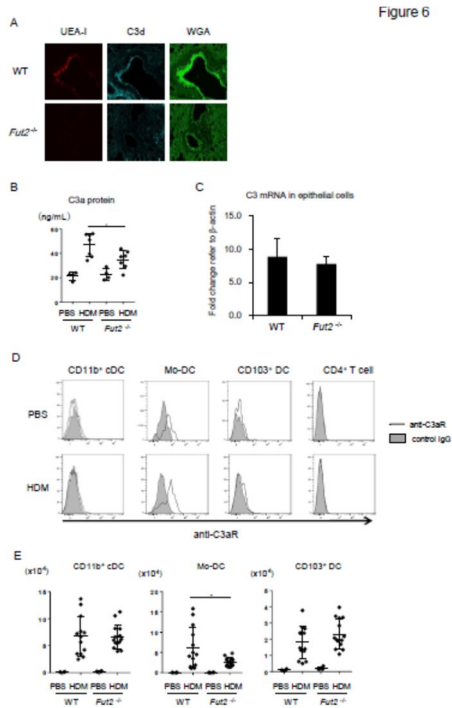


図 5 気道上皮フコシル化は C3 活性化を介し単球由来樹状細胞の遊走を促進する

WT マウス、Fut2<sup>-/-</sup>マウスに HDM 誘発性アレルギー性気道炎症を誘発した。A : 肺の C3d に対する免疫染色。B : 肺の C3a 濃度。C : 気道上皮細胞における C3 RNA 発現。D : 肺浸潤細胞における C3aR 発現を FACS により解析した。E : 肺における樹状細胞数。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Suehiro KI, Suto A, Suga K, Furuya H, Iwata A, Iwamoto T, Tanaka S, Kageyama T, Suzuki K, Hirose K, Lefebvre V, Nakajima H.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Sox12 enhances Fbw7-mediated ubiquitination and degradation of GATA3 in Th2 cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Mol Immunol	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41423-020-0384-0.	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 Saku A, Furuta S, Kato M, Furuya H, Suzuki K, Fukuta M, Suehiro K, Makita S, Tamachi T, Ikeda K, Takatori H, Maezawa Y, Suto A, Suzuki K, Hirose K, Nakajima H.	4. 巻 39
2. 論文標題 Experience of musculoskeletal ultrasound scanning improves physicians' physical examination skills in assessment of synovitis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 1091-1099
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 0.1007/s10067-020-04960-5. Epub 2020 Feb 1.	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 Saku A, Suehiro KI, Nakamura K, Nishimura N, Yokota M, Hirose K, Nakajima H.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Mice lacking fucosyltransferase 2 show reduced innate allergic inflammation in the airways.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1111/all.14101.	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 Kono K, Hirose K, Makita S, Kageyama T, Tamachi T, Saku A, Suto A, Suzuki K, Nakajima H.	4. 巻 49
2. 論文標題 IL-21 enhances mast cell accumulation in the intestine and exacerbates the development of experimental food allergy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Allergy.	6. 最初と最後の頁 1523-1526.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cea.13473.	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 Saku A, Hirose K, Kageyama T, Kono K, Nakamura K, Yokota M, Maezawa Y, Suto A, Nakajima H.	4. 巻 69
2. 論文標題 T cells enhance TSLP production and ILC2 accumulation in house dust mite-induced allergic airway inflammation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 132-135.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.05.010.	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 Saku A, Hirose K, Ito T, Iwata A, Sato T, Kaji H, Tamachi T, Suto A, Goto Y, Domino SE, Narimatsu H, Kiyono H, Nakajima H.	4. 巻 144
2. 論文標題 Fucosyltransferase 2 induces lung epithelial fucosylation and exacerbates house dust mite-induced airway inflammation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 698-709.e9.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2019.05.010.	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 該当する

1. 著者名 Ito T, Hirose K, Nakajima H.	4. 巻 68
2. 論文標題 Bidirectional roles of IL-22 in the pathogenesis of allergic airway inflammation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 4-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2018.10.002.	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 anaka S, Suto A, Iwamoto T, Kageyama T, Tamachi T, Takatori H, Suzuki K, Hirose K, Ohara O, Lefebvre V, Nakajima H.	4. 巻 215
2. 論文標題 Sox12 promotes T reg differentiation in the periphery during colitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Exp Med.	6. 最初と最後の頁 2509-2519.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20172082.	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 該当する

1. 著者名 Furuya H, Ikeda K, Suzuki J, Suzuki K, Nakamura K, Furuta S, Tamachi T, Suzuki K, Hirose K, Nakajima H.	4. 巻 67S
2. 論文標題 Eosinophilic vasculitis affecting multiple middle-sized arteries in a patient with Kimura's disease: A case report and literature review.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 S45-S47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2018.04.010.	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 Hirose K, Ito T, Nakajima H.	4. 巻 30
2. 論文標題 Roles of IL-22 in allergic airway inflammation in mice and humans.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int Immunol.	6. 最初と最後の頁 413-418.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy010.	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 Hirose K, Ito T, Nakajima H.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Roles of IL-22 in allergic airway inflammation in mice and humans.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int Immunol.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy010.	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 Hirose K, Ito T, Nakajima H.	4. 巻 37
2. 論文標題 Roles of Dectin-1 in Allergic Airway Inflammation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Crit Rev Immunol.	6. 最初と最後の頁 15-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1615/CritRevImmunol.2017024718.	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 Ito T, Hirose K, Saku A, Kono K, Takatori H, Tamachi T, Goto Y, Renauld JC, Kiyono H, Nakajima H.	4. 巻 214
2. 論文標題 IL-22 induces Reg3 and inhibits allergic inflammation in house dust mite-induced asthma models.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Exp Med.	6. 最初と最後の頁 3037-3050.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20162108.	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 該当する

1. 著者名 Hirose K, Iwata A, Tamachi T, Nakajima H.	4. 巻 278
2. 論文標題 Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Immunol Rev.	6. 最初と最後の頁 145-161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imr.12540.	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 Ito T, Hirose K, Norimoto A, Saku A, Nakajima H.	4. 巻 66S
2. 論文標題 Dectin-1 plays a critical role in HDM-induced PGE2 production in macrophages.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 Allergol Int.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2017.05.001.	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 Furuya H, Ikeda K, Miyachi K, Nakamura K, Suzuki K, Furuta S, Tamachi T, Hirose K, Sakagami T, Nakajima H.	4. 巻 56
2. 論文標題 SAPHO syndrome-like presentation of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in a case with neutralizing anti-IFN autoantibody.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Rheumatology (Oxford).	6. 最初と最後の頁 1241-1243.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/kex089.	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 Yokota M, Tamachi T, Yokoyama Y, Maezawa Y, Takatori H, Suto A, Suzuki K, Hirose K, Takeda K, Nakajima H.	4. 巻 72
2. 論文標題 I BNS induces Muc5ac expression in epithelial cells and causes airway hyper-responsiveness in murine asthma models.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Allergy.	6. 最初と最後の頁 1043-1053.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.13079.	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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 上原 悠治, 玉地 智宏, 策 愛子, 影山 貴弘, 岩田 有史, 鈴木 浩太郎, 廣瀬 晃一, 中島 裕史
2. 発表標題 コーヒー(green coffee bean(GCB))焙煎による1型アレルギーの1例
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 策愛子, 廣瀬 晃一, 伊藤 崇, 佐藤 隆, 後藤 義幸, 清野 宏, 中島 裕史
2. 発表標題 Fut2は気道上皮フコシル化を誘導しアレルギー性気道炎症を増悪させる
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河野健太, 廣瀬 晃一, 牧田 莊平, 影山 貴弘, 玉地 智宏, 須藤 明, 中島 裕史
2. 発表標題 食物アレルギーにおけるIL-21の役割の検討
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤 崇, 廣瀬 晃一, 中島 裕史
2. 発表標題 好酸球性気道炎症の病態:自然免疫と獲得免疫 IL-22によるアレルギー性気道炎症抑制機構
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣瀬晃一
2. 発表標題 IL-25, IL-33, TSLP
3. 学会等名 第5回総合アレルギー講習会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 SAKU Aiko, HIROSE Koichi, ITO Takashi, SATO Takashi, GOTO Yoshiyuki, KIYONO Hiroshi, NAKAJIMA Hiroshi
2. 発表標題 Lung epithelial fucosylation promotes the development of house dust mite (HDM)-induced allergic airway inflammation.
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 TAMACHI Tomohiro, YOKOYAMA Yusuke, IWATA Arifumi, MAZAWA Yuko, MEGURO Kazuyuki, YOKOTA Masaya, TAKATORI Hiroaki, SUZUKI Kotaro, HIROSE Koichi, NAKAJIMA Hiroshi
2. 発表標題 A20 (<em>Tnfaip3</em>) expressed in T cells suppresses Th2 cell-mediated allergic airway inflammation in mice
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 ITO Takashi, HIROSE Koichi, GOTO Yoshiyuki, KIYONO Hiroshi, NAKAJIMA Hiroshi
2. 発表標題 IL-22 induces Reg3 production from lung epithelial cells and inhibits allergic airway inflammation in house dust mite-induced asthma models
3. 学会等名 the 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤崇、廣瀬晃一、後藤義幸、清野宏、中島裕史
2. 発表標題 IL-22は気道上皮からのReg3gの産生を誘導し、チリダニ(HDM)誘導性アレルギー性気道炎症を抑制する
3. 学会等名 第66回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横山裕亮、玉地智弘、岩田有史、前沢裕子、目黒和行、横田雅也、高取宏昌、須藤明、鈴木浩太郎、廣瀬晃一、中島裕史、本田浩章
2. 発表標題 CD4陽性T細胞に発現するA20はTh2型アレルギー性気道炎症を抑制する
3. 学会等名 第66回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古矢裕樹、宮地万紗、鈴木一正、中村海人、古谷俊介、玉地智弘、池田啓、鈴木浩太郎、廣瀬晃一、中島裕史
2. 発表標題 播種性NTM症によりSAPHO症候群様の症状を呈した抗IFN- $\gamma$ 抗体陽性の一例
3. 学会等名 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

千葉大学 アレルギー・臨床免疫学  
<http://www.m.chiba-u.jp/dept/allergy-clin-immunol/>  
研究業績 千葉大学医学部附属病院 アレルギー・膠原病内科  
<http://www.m.chiba-u.jp/class/allergy/research/index.html>

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
研究分担者	玉地 智宏  (Tamachi Tomohiro)  (20456015)	千葉大学・大学院医学研究院・特任講師   (12501)	
研究分担者	岩田 有史  (Iwata Arifumi)  (90436353)	千葉大学・大学院医学研究院・助教   (12501)	