

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02847

研究課題名(和文) 上皮バリア機能の破壊に伴う炎症の誘導に関わるサイトカインの機能解析

研究課題名(英文) Analysis of cytokines involved in induction of inflammation associated with disruption of epithelial barrier

研究代表者

中江 進(Nakae, Susumu)

広島大学・統合生命科学研究科(生)・教授

研究者番号：60450409

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：正常な気道では、上皮細胞間の強固な接着によるバリアにより、外来抗原の侵入が防がれている。このバリアが破壊されると、抗原が体内に侵入し、炎症が惹起される。その要因の一つとして、主要なアレルゲンであるダニや花粉などのプロテアーゼがあげられる。マウスにプロテアーゼを吸入させると、気道上皮細胞がプロテアーゼにより破壊され、好酸球の浸潤を伴う炎症を誘導する。ここの炎症時に発現するサイトカイン遺伝子として、IL-17B、IL-31、IL-36を同定した。また、これらの遺伝子欠損マウスを用いた結果、IL-17B、IL-31、IL-36aがプロテアーゼによる気道炎症に関与していることが明確になった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プロテアーゼの吸入による気道炎症は、細胞死が誘導された上皮細胞から放出されるIL-33が起点となって炎症が起こる。過去の我々の研究成果を含む多くのマウスを用いた基礎的研究成果を踏まえて、現在、欧米の製薬会社では喘息患者などの治療薬として、IL-33中和抗体の製薬化が進められている。本研究での成果、「IL-33依存的な気道炎症に関わる遺伝子IL-17B、IL-31、IL-36の同定とその機能解析」は、喘息の発症のメカニズムの全容解明に貢献できる学術的な意義に加え、これらサイトカインの中和抗体などは、新規抗体治療薬の開発といったアレルギーの予防・治療法の開発への貢献といった社会的な意義を持つ。

研究成果の概要(英文)：Barrier function of epithelial cells is important for prevention of the invasion of foreign antigens in healthy persons. When the barrier function becomes dysfunctional, antigens invade the body, following by induction of local inflammation. One of the factors is protease derived from house dust mites, pollen, and so on. When mice were inhaled with proteases, necrosis of airway epithelial cells are induced, resulting in induction of eosinophilic airway inflammation. We identified cytokines such as IL-17B, IL-31 and IL-36, which were expressed during this inflammation. Using these gene-deficient mice, we found that IL-17B, IL-31 and IL-36 were involved in development of protease-induced airway inflammation.

研究分野：免疫学

キーワード：アレルギー 喘息 サイトカイン マウス疾患モデル

1. 研究開始当初の背景

喘息の発症は、最初に気道上皮などから抗原が体内に侵入することから始まる。通常、気道上皮細胞間のバリアにより、外来抗原の侵入が不可能な状況にあるが、何らかの要因によってバリアが破綻した場合、それが可能となる。その要因として、喘息の原因とされるダニやカビが産生するプロテアーゼ（ダニの場合、Der f1/Der p1）があげられる（AJRCMB, 12, 368, 1995）。物理的なダメージ（火傷や裂傷、病原体の侵入など）により、上皮細胞が破壊されたとき、破壊された細胞の中に恒常的に蓄えられている DAMP（damage-associated molecule pattern）と呼ばれる分子群が放出される。放出された DAMP は速やかに免疫細胞を動員し、炎症を惹起することにより、細胞の破壊の際に侵入した外来抗原の除去を行いつつ、破壊された上皮細胞の修復を行う。

パパイヤ由来のシステインプロテアーゼ papain は、食肉を柔らかくするために工業的に使用されたが、papain を吸入した従業員に喘息が頻発し、職業性喘息の原因物質とされた経緯がある（Br J Ind Med, 32: 302-307, 1975）。興味深いことに、植物由来 papain はダニ由来 Der f1/Der p1 のホモログである。申請者らは、マウスに、papain や Der p1 を吸入させると気道上皮細胞が障害され、好酸球の浸潤を伴う喘息様の気道炎症が誘発できるという新しいマウス喘息モデルを確立した（PNAS, 107, 18581, 2010; Immunity, 40, 758, 2014）。したがって、外来プロテアーゼによる生体への影響を理解することが喘息の発症抑制に必要であることが窺える。プロテアーゼにより上皮細胞が破壊されると、その箇所から様々なアレルゲンが体内に侵入し、結果として、それらアレルゲンへの感作の成立を導いてしまう。したがって、生体はそのようなアレルゲンの侵入を防ぐために、プロテアーゼにより上皮細胞が破壊されると速やかに炎症を誘導し、免疫細胞の活性化を促して侵入したアレルゲンの排除と破壊された上皮細胞バリアの修復を行う。この炎症と組織の修復の過程に、破壊された上皮細胞から放出されたサイトカイン「IL-33」が重要であることを申請者らは世界に先駆けて報告し（PNAS, 107, 18581, 2010）、その後の研究成果は著名な科学雑誌の表紙を飾るほど注目を浴びた（Immunity, 43, 175, 2015）。この注目度が示すように、アレルギーの発症機構の全容を理解するには、プロテアーゼにより上皮細胞のバリアが破壊される際に起きる炎症誘導機構を明らかにすることが必須であると言って差し支えない。引き続き、この炎症誘導機構を明らかにすることは上皮細胞のバリア機能の修復機序の解明に不可欠であり、将来的にはバリア機能の修復促進法の確立によってアレルギー疾患の予防や治療法の開発に貢献できる可能性が期待される。

2. 研究の目的

本研究では、ダニやカビ由来のプロテアーゼによる気道炎症の誘導機序の解明を目的とする。

(1) papain による気道炎症の誘導機序の解明

高価なダニ由来のプロテアーゼ recombinant Der f1/Der p1 の代替品として papain を用い、papain をマウスに投与し、喘息様気道炎症を誘導する。papain による好酸球性気道炎症は細胞死が誘導された気道上皮細胞から放出される IL-33 が起点となっている。IL-33 の刺激により、

発現が誘導される遺伝子を抽出し、その候補遺伝子が **papain** による気道炎症に関わるのか、遺伝子改変マウスを用いて明確にし、さらに、これら遺伝子がどのような機序で **papain** による好酸球性気道炎症の誘導あるいは抑制に関与するのかメカニズムの解明を目指す。

(2) カビ由来のプロテアーゼ (FAP) による気道炎症の誘導機序の解明

Papain や **Der f1/Der p1** と比べて、**FAP** による気道炎症の誘導機構についてはほとんど明らかにされていない。その誘導および抑制機序の解明を目指す。

3. 研究の方法

(1) **papain** による気道炎症の誘導機序の解明

これまでに、**papain** を吸入させたマウスの肺で変動する遺伝子発現解析の結果、**IL-33** と類似の機能をもつサイトカイン **TSLP** と **IL-25** に加え、気道炎症における機能が不明なサイトカイン **IL-17B**、**IL-31** と **IL-36 α** を同定した。**IL-17B**、**IL-31** および **IL-36 α** 遺伝子欠損マウスに好酸球性気道炎症への関与の有無を明確にするとともに、炎症誘導機序にどのように影響を与えるのか、病理学および免疫学的な解析により把握した。

(2) カビ由来のプロテアーゼ (FAP) による気道炎症の誘導機序の解明

FAP をマウスに吸入させると、好酸球と好中球の浸潤をともなう気道炎症が誘導できる。1型、2型、3型サイトカインおよびそれら関連遺伝子欠損マウス、**Toll** 様受容体や **Protease-activating receptor 2 (PAR2)** 欠損マウスや免疫細胞欠損マウスに **FAP** を吸入させ、好酸球と好中球の浸潤に関わる遺伝子や細胞を同定する。**FAP** を吸入させたマウスにおいて、病理学および免疫学的な解析を行った。

4. 研究成果

(1) **papain** による気道炎症の誘導機序の解明

① **papain** 誘導性気道炎症における **IL-17B** の機能解析

野生型マウスおよび **IL-17B** 欠損マウスに **papain** を吸入させ (一日一回、三日間)、4 日目に肺胞洗浄液を回収し、肺胞洗浄液内の細胞数を測定した。その結果、野生型マウスに比べて、**IL-17B** 欠損マウスでは、同程度、好酸球数が有意に減少していることが明らかになった (図 1)。一方で、好中球数は両群間で有意な差は認められなかった。これらの結果から、**IL-17B** が **papain** 誘導性気道炎症における好酸球の浸潤に関わることが明確になった。

肺組織から **RNA** を抽出し、**IL-17B mRNA** の発現量を **qPCR** 法にて定量した。その結果、野生型マウスでは **papain** 吸入後の肺では **IL-17B mRNA** 発現が亢進するのに対し、**IL-17B** 欠損マウスでは **IL-17B mRNA** の発現は **qPCR** 法の検出限界以下であった。肺胞洗浄液中のサイトカインの量を **ELISA** にて定量したところ、野生型マウスに比べて、**IL-17B** 欠損マウスでは肺胞洗浄液中の **IL-5**、**IL-13** および **IL-17B** の量が有意に低下していた。一方で、**IL-4** の量は両群間で有意な差は認められなかった。肺組織の病理標本 (**HE** 染色、**PAS** 染色) の

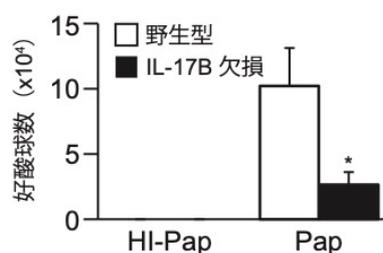


図 1. **Papain** 吸入後の肺胞洗浄液中の好酸球数
HI-Pap: 熱処理 **papain**、Pap: **papain**

解析の結果、野生型マウスに比べて、IL-17B 欠損マウスでは炎症細胞の浸潤が抑制され、粘液分泌も抑制されていることが明らかになった。IL-17B の代わりに GFP を発現する IL-17B レポーターマウスに papain を吸入させ、肺組織での GFP 発現細胞の同定を免疫染色法により試みた。その結果、肺の樹状細胞が GFP 陽性であり、この結果から樹状細胞が IL-17B の産生細胞であることが明らかになった。

② papain 誘導性気道炎症における IL-31 の機能解析

野生型マウスおよび IL-31 欠損マウスに papain を吸入させ（一日一回、三日間）、4 日目に肺胞洗浄液を回収し、肺胞洗浄液内の細胞数を測定した。その結果、野生型マウスに比べて、IL-31 欠損マウスでは、同程度、好酸球数が有意に減少していることが明らかになった（図 2）。一方で、好中球数は両群間で有意な差は認められなかった。これらの結果から、IL-31 が papain 誘導性気道炎症における好酸球の浸潤に関わることが明確になった。肺胞洗浄液中のサイトカインの量を ELISA にて定量したところ、野生型マウスに比べて、IL-31 欠損マウスでは肺胞洗浄液中の IL-4、IL-5 および IL-13 の量が低下していた。肺組織の病理標本（HE 染色、PAS 染色）の解析の結果、野生型マウスに比べて、IL-31 欠損マウスでは炎症細胞の浸潤が抑制され、粘液分泌も抑制されていることが明らかになった。IL-31 の代わりに GFP を発現する IL-31 レポーターマウスに papain を吸入させ、肺組織での GFP 発現細胞の同定を免疫染色法により試みた。その結果、肺の上皮細胞が GFP 陽性であり、この結果から上皮細胞が IL-31 の産生細胞であることが明らかになった。

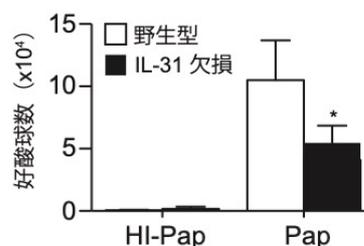


図 2. Papain 吸入後の肺胞洗浄液中の好酸球数
HI-Pap：熱処理 papain、Pap：papain

③ papain 誘導性気道炎症における IL-36a の機能解析

野生型マウスおよび IL-36a 欠損マウスに papain を吸入させ（一日一回、三日間）、4 日目に肺胞洗浄液を回収し、肺胞洗浄液内の細胞数を測定した。その結果、野生型マウスに比べて、IL-36a 欠損マウスでは、同程度、好酸球数が有意に減少していることが明らかになった（図 3）。一方で、好中球数は両群間で有意な差は認められなかった。これらの結果から、IL-36a が papain 誘導性気道炎症における好酸球の浸潤に関わることが明確になった。肺組織の RNA を抽出し、サイトカインの発現量を qPCR 法にて定量したところ、野生型マウスに比べて、IL-36a 欠損マウスでは IL-4、IL-5 および IL-13 mRNA の発現量が有意に低下していた。肺組織の病理標本（HE 染色、PAS 染色）の解析の結果、野生型マウスに比べて、IL-36a 欠損マウスでは炎症細胞の浸潤が抑制され、粘液分泌も抑制されていることが明らかになった。papain を吸入させた野生型マウスおよび IL-36a 欠損マウスの肺組織での IL-36a 発現細胞の同定を免疫染色法により試みた。購入した市販の抗 IL-36a 抗体全てにおいて、IL-36a 欠損マウスの肺でも非特異的に結合してしまい、免疫染色法による IL-36a 発現細胞の同定はできなかった。

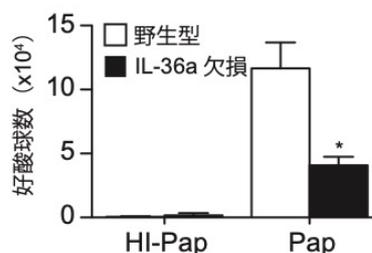


図 3. Papain 吸入後の肺胞洗浄液中の好酸球数
HI-Pap：熱処理 papain、Pap：papain

(2) カビ由来のプロテアーゼ (FAP) による気道炎症の誘導機序の解明

野生型マウスおよび遺伝子欠損マウスに FAP を吸入させ (一日一回、三日間)、4 日目に肺胞洗浄液を回収し、肺胞洗浄液内の細胞数を測定した。野生型マウスに比べ、PAR2 欠損マウスでは好酸球と好中球数が有意に減少するのに対し、TLR2・TLR4 欠損マウスでは同数であった。したがって、FAP による気道炎症の誘導には、FAP 内に存在するエンドトキシンではなく、FAP のプロテアーゼ活性が重要であることが明らかになった。FAP による気道炎症は、Rag2 欠損マウス (T 細胞・B 細胞・NKT 細胞を欠損) では悪化することが明らかになった。これは papain による気道炎症と同じ現象で、制御性 T 細胞が存在しないためと考えられた (Immunity, 43, 175, 2015)。一方、Rag2・IL-2Rg 欠損マウス (T 細胞・B 細胞・NKT 細胞に加え、ILC を欠損) では、FAP による気道炎症がほぼ誘導されないことが明らかになった。この結果から、ILC が FAP による気道炎症の誘導に重要であることが明らかになった。そこで、FAP による気道炎症の誘導に、ILC のうち、ILC2 の活性化に関わるサイトカイン IL-33、IL-25 および TSLP の関与について評価を行なった。その結果、野生型マウスと比べて、IL-33、IL-25 および TSLP 受容体欠損マウスでは、全ての欠損マウスで好酸球の浸潤が抑制されることが明らかになった (図 4)。一方で、好中球の浸潤は全ての欠損マウスで正常に認められた。したがって、IL-33、IL-25 および TSLP による ILC2 の活性化が FAP による気道炎症時の好酸球の浸潤に関わることが示唆された。次に、ILC2 が産生する 2 型サイトカインと FAP による気道炎症時の好酸球の浸潤との関わりを評価した。野生型マウスと比べて、IL-4 欠損マウスは好酸球の浸潤数は同等であるのに対し、IL-5 欠損マウスと IL-13 欠損マウスでは好酸球の浸潤数が顕著に抑制されていた。

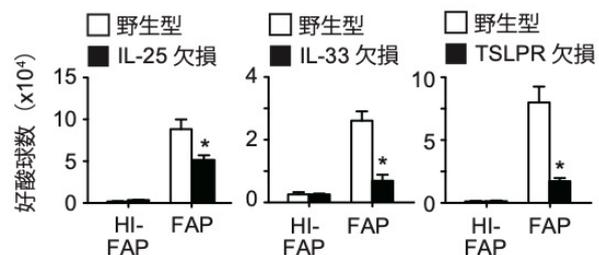


図 4. Papain 吸入後の肺胞洗浄液中の好酸球数
HI-FAP: 熱処理 FAP

最終年度に行う予定であった Papain による IL-17B、IL-31 および IL-36a の機能解析および FAP による気道炎症時の好中球の浸潤のメカニズムについては、新型コロナウイルス感染症による緊急事態宣言下、研究活動の停止期間があり、予定通りに進まない項目があった。

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 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Arae Ken, Ikutani Masashi, Horiguchi Kotaro, Yamaguchi Sachiko, Okada Youji, Sugiyama Hiroki, Orimo Keisuke, Morita Hideaki, Suto Hajime, Okumura Ko, Taguchi Haruhiko, Matsumoto Kenji, Saito Hirohisa, Sudo Katsuko, Nakae Susumu	4. 巻 11
2. 論文標題 Interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin, but not interleukin-25, are crucial for development of airway eosinophilia induced by chitin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-85277-4	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 Matsuda Akira, Hirakata Toshiaki, Asada Yosuke, Nakae Susumu	4. 巻 2223
2. 論文標題 Experimental Mouse Models of Ragweed- and Papain-Induced Allergic Conjunctivitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 133 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1001-5_10	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 Unno Hirotooshi, Arae Ken, Matsuda Akira, Ikutani Masashi, Tamari Masato, Motomura Kenichiro, Toyama Sumika, Suto Hajime, Okumura Ko, Matsuda Akio, Morita Hideaki, Sudo Katsuko, Saito Hirohisa, Matsumoto Kenji, Nakae Susumu	4. 巻 533
2. 論文標題 Critical role of IL-33, but not IL-25 or TSLP, in silica crystal-mediated exacerbation of allergic airway eosinophilia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 493 ~ 500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.09.046	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 Fukuda Kensuke, Matsuzaki Hirotaka, Mikami Yu, Makita Kosuke, Miyakawa Kazuko, Miyashita Naoya, Hosoki Keisuke, Ishii Takashi, Noguchi Satoshi, Urushiyama Hirokazu, Horie Masafumi, Mitani Akihisa, Yamauchi Yasuhiro, Shimura Eri, Nakae Susumu, Saito Akira, Nagase Takahide, Hiraishi Yoshihisa	4. 巻 76
2. 論文標題 A mouse model of asthma chronic obstructive pulmonary disease overlap induced by intratracheal papain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 390 ~ 394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14528	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 Okunishi Katsuhide, Wang Hao, Suzukawa Maho, Ishizaki Ray, Kobayashi Eri, Kihara Miho, Abe Takaya, Miyazaki Jun-ichi, Horie Masafumi, Saito Akira, Saito Hirohisa, Nakae Susumu, Izumi Tetsuro	4. 巻 130
2. 論文標題 Exophilin-5 regulates allergic airway inflammation by controlling IL-33-mediated Th2 responses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 3919 ~ 3935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI127839	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 Ohno Tatsukuni, Nakamura Takashi, Nakae Susumu, Morita Hideaki, Matsumoto Kenji, Saito Hirohisa, Takeda Kazuyoshi, Okumura Ko, Azuma Toshifumi	4. 巻 530
2. 論文標題 TSLP is a negative regulator of RANKL-induced osteoclastogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 508 ~ 512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.05.055	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 Kamijo Seiji, Hara Mutsuko, Suzuki Mayu, Nakae Susumu, Ogawa Hideoki, Okumura Ko, Takai Toshiro	4. 巻 141
2. 論文標題 Innate IL-17A Enhances IL-33-Independent Skin Eosinophilia and IgE Response on Subcutaneous Papain Sensitization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 105 ~ 113.e14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2020.05.088	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 Morita H, Kubo T, Ruckert B, Ravindran A, Soyka MB, Rinaldi AO, Sugita K, Wawrzyniak M, Wawrzyniak P, Motomura K, Tamari M, Orimo K, Okada N, Arae K, Saito K, Altunbulakli C, Castro-Giner F, Tan G, Neumann A, Sudo K, O'Mahony L, Honda K, Nakae S, Saito H, Mjusberg J, Nilsson G, Matsumoto K, Akdis M, Akdis CA	4. 巻 143
2. 論文標題 Induction of human regulatory innate lymphoid cells from group 2 innate lymphoid cells by retinoic acid	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 2190 ~ 2201.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2018.12.1018	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 Kobayashi Tetsuro, Voisin Benjamin, Kim Do Young, Kennedy Elizabeth A., Jo Jay-Hyun, Shih Han-Yu, Truong Amanda, Doebel Thomas, Sakamoto Keiko, Cui Chang-Yi, Schlessinger David, Moro Kazuyo, Nakae Susumu, Horiuchi Keisuke, Zhu Jinfang, Leonard Warren J., Kong Heidi H., Nagao Keisuke	4. 巻 176
2. 論文標題 Homeostatic Control of Sebaceous Glands by Innate Lymphoid Cells Regulates Commensal Bacteria Equilibrium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 982 ~ 997.e16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2018.12.031	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 Maruyama Natsuko, Takai Toshiro, Kamijo Seiji, Suchiva Punyada, Ohba Mai, Takeshige Tomohito, Suzuki Mayu, Hara Mutsuko, Matsuno Kei, Harada Sonoko, Harada Norihiro, Nakae Susumu, Sudo Katsuko, Okuno Toshiaki, Yokomizo Takehiko, Ogawa Hideoki, Okumura Ko, Ikeda Shigaku	4. 巻 74
2. 論文標題 Cyclooxygenase inhibition in mice heightens adaptive and innate type responses against inhaled protease allergen and IL 33	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 2237 ~ 2240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.13831	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 Sasaki Takaharu, Moro Kazuyo, Kubota Tetsuya, Kubota Naoto, Kato Tamotsu, Ohno Hiroshi, Nakae Susumu, Saito Hirohisa, Koyasu Shigeo	4. 巻 28
2. 論文標題 Innate Lymphoid Cells in the Induction of Obesity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 202 ~ 217.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.06.016	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 Xia Y, Ohno T, Nishii N, Bhingare A, Tachinami H, Kashima Y, Nagai S, Saito H, Nakae S, Azuma M.	4. 巻 518
2. 論文標題 Endogenous IL-33 exerts CD8+ T cell antitumor responses overcoming pro-tumor effects by regulatory T cells in a colon carcinoma model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 331-336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.08.058.	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 Yoshizaki Takamichi, Itoh Satoshi, Yamaguchi Sachiko, Numata Takafumi, Nambu Aya, Kimura Naoyuki, Suto Hajime, Okumura Ko, Sudo Katsuko, Yamaguchi Atsushi, Nakae Susumu	4. 巻 9
2. 論文標題 IL-25 exacerbates autoimmune aortitis in IL-1 receptor antagonist-deficient mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-53633-0	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 Takamori Ayako, Nambu Aya, Sato Keiko, Yamaguchi Sachiko, Matsuda Kenshiro, Numata Takafumi, Sugawara Takeru, Yoshizaki Takamichi, Arae Ken, Morita Hideaki, Matsumoto Kenji, Sudo Katsuko, Okumura Ko, Kitaura Jiro, Matsuda Hiroshi, Nakae Susumu	4. 巻 8
2. 論文標題 IL-31 is crucial for induction of pruritus, but not inflammation, in contact hypersensitivity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-25094-4	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 Numata T, Yoshizaki T, Yamaguchi S, Shimura E, Iwakura Y, Harada K, Sudo K, Tsuboi R, Nakae S.	4. 巻 506
2. 論文標題 IL-36 is involved in hapten-specific T-cell induction, but not local inflammation, during contact hypersensitivity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 429-436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.10.104.	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 Yamaguchi S, Nambu A, Numata T, Yoshizaki T, Narushima S, Shimura E, Hiraishi Y, Arae K, Morita H, Matsumoto K, Hisatome I, Sudo K, Nakae S.	4. 巻 8
2. 論文標題 The roles of IL-17C in T cell-dependent and -independent inflammatory diseases.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-34054-x.	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 Hiraishi Y, Yamaguchi S, Yoshizaki T, Nambu A, Shimura E, Takamori A, Narushima S, Nakanishi W, Asada Y, Numata T, Suzukawa M, Yamauchi Y, Matsuda A, Arae K, Morita H, Hoshino T, Suto H, Okumura K, Matsumoto K, Saito H, Sudo K, Iikura M, Nagase T, Nakae S.	4. 巻 8
2. 論文標題 IL-33, IL-25 and TSLP contribute to development of fungal-associated protease-induced innate-type airway inflammation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-36440-x.	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3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Susumu Nakae, Ken Arae
2. 発表標題 Analysis of the pathogenic mechanism of asthma-like airway inflammation induced by chitin, an environmental microparticle
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中江 進
2. 発表標題 Role of IL-25 in development of contact dermatitis
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 中江 進
2. 発表標題 アレルギー性気道炎症のメカニズム up-to-date
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

〔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
---------	---------