

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H01025

研究課題名(和文)好塩基球の生理的・病的役割の解明

研究課題名(英文)Physiological and pathological roles of basophils

研究代表者

烏山 一 (Karasuyama, Hajime)

東京医科歯科大学・高等研究院・特別荣誉教授

研究者番号：60195013

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,200,000円

研究成果の概要(和文)：好塩基球は様々な動物においてその存在が確認されている顆粒球系の血球細胞であるが、数が極端に少ないため解析が遅々として進まず、生体内での役割は長い間謎とされていた。本研究では、独自に開発した機能解析ツールを駆使して、好塩基球には「病気を引き起こす悪玉細胞としての役割」と「からだを守る善玉細胞としての役割」の2つの側面があり、数の上では弱小であるにも関わらず機能的には極めて重要な役割を果たしていること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

好塩基球は希少細胞である上に末梢組織常在のマスト細胞と一部類似する特徴を有することから、生体内での存在意義が長い間疑問視されてきた。本研究により、好塩基球はマスト細胞とは異なる固有な働きをしており、数こそ少ないものの、病気の発症や回復に寄与していることが明らかになった。この研究成果を踏まえてヒトの好塩基球研究をさらに進めることで、好塩基球を標的にした病気の新たな制御方法の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：Basophils are the rarest granulocytes circulating in the peripheral blood and evolutionally conserved in many animal species. Their functional significance remained an enigma for a long time because the basophil research has been hampered by their paucity. In this study, we took advantage of newly-developed analytical tools and have clarified that basophils play crucial roles in vivo, either beneficial or deleterious ones, depending on health and disease conditions.

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 アトピー性皮膚炎 疾患モデル動物

## 1. 研究開始当初の背景

好塩基球は末梢白血球のわずか 0.5%を占めるに過ぎない希少細胞で、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きた。私たちは独自に開発した好塩基球機能解析ツールを駆使して、好塩基球が寄生虫感染やアレルギー反応においてマスト細胞とは異なる固有かつ重要な役割を果たしていること明らかにしてきた。これにより、これまで日陰者であった好塩基球が一躍脚光を浴びるようになったが、好塩基球の生体内での機能はその一端が垣間見られたに過ぎない。

## 2. 研究の目的

私たちのこれまでの研究では、主に Th2 型免疫応答における好塩基球の役割にフォーカスを当ててきたが、本研究ではさらに研究対象を広げて、これまで見過ごされていた好塩基球の機能を解き明かし、その医療への応用の可能性を探る。大きく分けて、「病態形成における(悪玉細胞としての)好塩基球の役割」と「生体恒常性維持における(善玉細胞としての)好塩基球の役割」という2つの観点から好塩基球の機能解析を進める。

## 3. 研究の方法

### (1) 末梢組織への好塩基球の浸潤・集積の検出

各種疾患モデルマウスにおいて、皮膚、肺、所属リンパ節等への好塩基球の浸潤・集積をフローサイトメトリーならびに病理組織学的解析、好塩基球特異的 GFP (緑色蛍光色素) 発現マウスを用いた解析により明らかにする。

### (2) 生体内での好塩基球の機能解析

好塩基球除去抗体(抗 CD200R3 抗体 Ba103)を投与方法ならびに好塩基球特異的にジフテリア毒素受容体を発現させたマウスにジフテリア毒素を投与方法を用いて、各種疾患モデルマウスにおいて好塩基球を除去することで、それぞれの病態における好塩基球の寄与、役割を明らかにする。

### (3) 好塩基球が産生するサイトカイン等の機能分子の解析

病変部あるいは病変部から単離した各種細胞におけるサイトカイン等の機能分子の発現を遺伝子レベルならびに蛋白レベルで検出し、それぞれのノックアウトマウスや阻害剤を駆使してその機能的役割を明らかにする。

## 4. 研究成果

### (1) 病態形成における(悪玉細胞としての)好塩基球の役割解明

**好塩基球はハプテン誘導性アトピー性皮膚炎マウスモデルにおいて IL-4 分泌を介して炎症を増悪させる【*Allergy* 2020】**

アトピー性皮膚炎患者の皮膚病変部において好塩基球の浸潤が報告されているが、好塩基球は浸潤細胞のなかでも極めてマイナーな存在であるため、好塩基球のアトピー性皮膚炎病態形成への寄与に関しては不明な点が多く残されていた。そこで本研究では、ハプテン(オキサゾロン)反復塗布によって誘導されるアトピー性皮膚炎(OX-AD)のマウスモデルを用いて、好塩基球の機能解析をおこなった。これまでの報告で、好塩基球が所属リンパ節に集積して、ナイーブ T 細胞の Th2 細胞への分化を誘導することでアトピー性皮膚炎など Th2 型免疫応答に寄与することが示されていたが、OX-AD モデルでは所属リンパ節における好塩基球の集積は認められなかった。好塩基球を除去したマウスでも所属リンパ節における Th2 細胞分化が確認されたことから、OX-AD モデルでは好塩基球は所属リンパ節における Th2 細胞分化には寄与していないことが判明した。一方、皮膚病変部ではオキサゾロン塗布を繰り返すにつれて好塩基球の浸潤、集積が観察され、好塩基球を除去したマウスでは皮膚炎症が大きく減少した。OX-AD 皮膚病変部では Th2 サイトカインである IL-4 の発現が亢進しており、好塩基球が IL-4 産生の主役であることが判明した。実際、好塩基球を除去したマウスでは、病変部からの好塩基球の消失とともに IL-4 の発現も消失した。IL-4 欠損マウスでも同様に皮膚炎症が大きく減少したことから、好塩基球の産生する IL-4 がアトピー性皮膚炎の発症に寄与していることが強く示唆された。そこで、好塩基球特異的に IL-4 を欠損するマウスを用いて OX-AD を解析したところ、皮膚への好塩基球浸潤はきちんと検出されたが皮膚での IL-4 発現は無く、皮膚炎症も大きく減少していた。以上のことから、OX-AD マウスモデルにおいて好塩基球は所属リンパ節での Th2 細胞分化に寄与するのではなく、皮膚病変部に直接浸潤して IL-4 を産生・分泌することで Th2 型炎症反応を誘導することが明らかとなった。これにより好塩基球や IL-4 を標的としたアトピー性皮膚炎の新規治療戦略の可能性が示唆された。

**好塩基球は痒疹マウスモデルにおいてアンフィレギュリン分泌を介して炎症を増悪させる【*J. Invest. Dermatol.* 2019】**

痒疹患者では皮膚病変部への好塩基球の浸潤が報告されている。痒疹マウスモデルにおいても好塩基球の浸潤が認められ、好塩基球除去により皮膚病変の軽減が報告されているが、どのようなメカニズムにより好塩基球が痒疹病態形成に寄与しているのかは不明であった。そこで本研究では、好塩基球が分泌するアンフィレギュリン (ARG) に注目し、その痒疹病態形成への関与を痒疹マウスモデルで検討した。皮膚病変部への ARG siRNA の投与により皮膚炎症反応は軽減し、逆にリコンビナント ARG 投与では悪化した。好塩基球除去したマウス皮膚に正常好塩基球を投与した場合には皮膚炎症が復元したが、ARG siRNA 処理により ARG 発現を抑制した好塩基球を投与した場合には炎症復元は見られなかった。以上のことから、好塩基球は ARG 分泌を介して痒疹反応を増悪させていることが明らかとなった。これにより好塩基球や ARG を標的とした痒疹の新規治療戦略の可能性が示唆された。

### 好塩基球は食物アレルギーマウスモデルにおいてマスト細胞の活性化を介して食物アレルギー反応を増悪させる【*Allergy* 2019】

本研究では、卵白アルブミンを用いた食物アレルギーマウスモデルにおける好塩基球の役割を解析した。アレルゲンを投与して食物アレルギーを誘発する際に、あらかじめ好塩基球を除去すると腸管におけるマスト細胞数の減少ならびに下痢症状の改善が認められた。好塩基球除去マウスに IL-4 を投与すると下痢の悪化と腸管マスト細胞数の増加が観察された。一方、モデルマウスに抗 IL-4 抗体を投与した場合には下痢症状の改善と腸管マスト細胞数の減少が認められた。以上のことから、アレルゲン・IgE で活性化した好塩基球が産生する IL-4 が腸管マスト細胞の集積と活性化を介して食物アレルギーを悪化させることが判明した。これにより好塩基球や IL-4 を標的とした食物アレルギーの新規治療戦略の可能性が示唆された。

### 好塩基球は IL-4 分泌を介して皮膚における黄色ブドウ球菌感染を促進する【*JCI Insight* 2021】

剃毛後にマウス皮膚をテープストリッピング処理すると、塗布した黄色ブドウ球菌が長期間にわたり存続する。本研究ではこの系を用いて、皮膚の黄色ブドウ球菌感染における好塩基球の役割を検討した。テープストリッピング処理すると皮膚への好塩基球の浸潤が誘導され、好塩基球の産生する IL-4 が  $\gamma\delta$ T 細胞からの IL-17A 産生を抑制することで黄色ブドウ球菌感染を促進した。また、IL-4 は表皮細胞からの IL-1 と IL-23 産生を抑制するとともに IL-17A を介した好中球遊走ケモカイン産生を阻害した。マウスを抗 IL-4 受容体抗体で処理すると IL-17A 産生が誘導され、皮膚からの黄色ブドウ球菌のクリアランスが促進された。以上のことから、好塩基球は IL-4 分泌を介して皮膚における黄色ブドウ球菌感染を促進することが明らかとなった。これにより好塩基球や IL-4 を標的とした皮膚の黄色ブドウ球菌感染対策の可能性が示唆された。

## (2) 生体恒常性維持における (善玉細胞としての) 好塩基球の役割解明

### 好塩基球は皮膚慢性アレルギー炎症反応の後期において炎症収束に寄与する

私たちはこれまでの研究で、IgE 依存性皮膚慢性アレルギー炎症マウスモデルにおいて好塩基球が炎症惹起に必須の役割を果たしていることを明らかにしてきた。さらに解析をすすめた結果、炎症の後期では好塩基球がむしろ炎症を抑制して炎症を終焉に向かわせる働きがあることを見いだした。そこで本研究では、好塩基球による炎症抑制の分子メカニズムを解明するために皮膚炎症部位に浸潤している個々の細胞に対して高感度の 1 細胞トランスクリプトーム解析を実施した。その結果、好塩基球由来の IL-4 の作用を受けた炎症性単球が M2 マクロファージへと分化する過程でエフェロサイトーシス (アポトーシス細胞の貪食) に関与する分子群の発現が亢進することを見いだした。M2 マクロファージ分化に障害のあるマウスでは、アポトーシスに陥った好中球のエフェロサイトーシスが効率良くおこなわれないため、皮膚病変部に好中球が異常に集積することがわかった。これらの好中球は 2 次的ネクローシスをひきおこし炎症惹起因子を分泌することで炎症を増悪させることが強く示唆された。以上のことから、IgE 依存性皮膚慢性アレルギー炎症において炎症後期では、「好塩基球由来 IL-4 炎症性単球から M2 マクロファージへの分化 エフェロサイトーシスによるアポトーシス好中球の除去」というカスケードが作動することで効率的に炎症が抑制されて炎症が終焉に向かうことが明らかとなった。

### 好塩基球は肺の炎症反応を抑制する

最近、私たちはこれまで非 Th2 型疾患として考えられてきた慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 病態形成に好塩基球が深く関与していることを見いだした (PNAS 2018)。すなわち、肺に浸潤した好塩基球の産生する IL-4 が肺に浸潤した単球に作用して間質マクロファージへの分化を誘導し、間質マクロファージが産生する酵素 MMP-12 が肺胞を構成するエラスチン線維を破壊して肺気腫を発症させることが判明した。そこで、他の肺炎症性疾患の病態形成における好塩基球の関与の可能性を調べることにした。癌治療に用いられるプレオマイシンの重篤な副作用として肺の炎症・線維化がよく知られている。COPD モデルの解析結果から、当初私たちはプレオマイシン吸入による肺炎症誘導に好塩基球が寄与する可能性を想定していた。ところが予想に反して、好塩基球を除去したマウスでは肺炎症が減弱するのではなく、むしろ増悪することが判明した。すなわち、好塩基球による炎症抑制が前述の慢性アレルギー炎症のみに限定されるわけではなく、非アレルギー炎症にも寄与しており、より普遍的な機能と考えられる。プレオマイシン以外の刺激で惹

起される肺炎症モデルでも同様の結果を得ており、好塩基球による炎症抑制メカニズムを明らかにするために、現在、炎症肺の1細胞トランスクリプトーム解析を含む網羅的解析を進めている。炎症抑制に関わる好塩基球由来分子を同定することで、過度の炎症応答を抑制する新たな治療法の開発が進むものと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Wanet Anais, Bassal Mahmoud A., Patel Sweta B., Marchi Francisco, Mariani Samanta A., Ahmed Nouraz, Zhang Haoran, Borchiellini Marta, Chen Sisi, Zhang Junyan, Di Ruscio Annalisa, Miyake Kensuke, Tsai Mindy, Paranjape Anuya, Park Shin-Young, Karasuyama Hajime	4. 巻 6
2. 論文標題 E-cadherin is regulated by GATA-2 and marks the early commitment of mouse hematopoietic progenitors to the basophil and mast cell fates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciimmunol.aba0178	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 Miyake Kensuke, Shibata Sho, Yoshikawa Soichiro, Karasuyama Hajime	4. 巻 76
2. 論文標題 Basophils and their effector molecules in allergic disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 1693 ~ 1706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14662	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 Karasuyama Hajime, Miyake Kensuke, Yoshikawa Soichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Immunobiology of Acquired Resistance to Ticks	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.601504	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 Yoshikawa Soichiro, Miyake Kensuke, Kamiya Atsunori, Karasuyama Hajime	4. 巻 43
2. 論文標題 The role of basophils in acquired protective immunity to tick infestation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parasite Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pim.12804	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 Yamanishi Yoshinori, Mogi Kotone, Takahashi Kazufusa, Miyake Kensuke, Yoshikawa Soichiro, Karasuyama Hajime	4. 巻 75
2. 論文標題 Skin infiltrating basophils promote atopic dermatitis like inflammation via IL 4 production in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 2613 ~ 2622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14362	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 Yoshikawa Soichiro, Oh-hora Masatsugu, Hashimoto Ryota, Nagao Toshihisa, Peters Louis, Egawa Mayumi, Ohta Takuya, Miyake Kensuke, Adachi Takahiro, Kawano Yohei, Yamanishi Yoshinori, Karasuyama Hajime	4. 巻 12
2. 論文標題 Pivotal role of STIM2, but not STIM1, in IL-4 production by IL-3?stimulated murine basophils	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aav2060	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 Balam Saidou, Schiechl-Brachner Gabriela, Buchtler Simone, Halbritter Dagmar, Schmidbauer Kathrin, Talke Yvonne, Neumayer Sophia, Salewski Jan-Niklas, Winter Frederike, Karasuyama Hajime, Yamanishi Yoshinori, Renner Kerstin, Geissler Edward K., Mack Matthias	4. 巻 202
2. 論文標題 IL-3 Triggers Chronic Rejection of Cardiac Allografts by Activation of Infiltrating Basophils	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 3514 ~ 3523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1801269	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 Hashimoto Takashi, Satoh Takahiro, Karasuyama Hajime, Yokozeki Hiroo	4. 巻 139
2. 論文標題 Amphiregulin from Basophils Amplifies Basophil-Mediated Chronic Skin Inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 1834 ~ 1837.e2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2019.02.023	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 Kashiwakura Jun Ichi, Ando Tomoaki, Karasuyama Hajime, Kubo Masato, Matsumoto Kenji, Matsuda Tadashi, Kawakami Toshiaki	4. 巻 74
2. 論文標題 The basophil IL 4 mast cell axis is required for food allergy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 1992 ~ 1996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.13834	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 Lin Yu-Hsien, Tahara-Hanaoka Satoko, Nagai Kei, Yoshikawa Soichiro, Kubo Masato, Shibayama Shiro, Karasuyama Hajime, Shibuya Akira	4. 巻 32
2. 論文標題 Selective suppression of oral allergen-induced anaphylaxis by Allergin-1 on basophils in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 213 ~ 219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz075	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 Karasuyama Hajime, Shibata Sho, Yoshikawa Soichiro, Miyake Kensuke	4. 巻 33
2. 論文標題 Basophils, a neglected minority in the immune system, have come into the limelight at last	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 809 ~ 813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab021	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 Miyake Kensuke, Karasuyama Hajime	4. 巻 10
2. 論文標題 The Role of Trogocytosis in the Modulation of Immune Cell Functions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1255 ~ 1255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10051255	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 Leyva-Castillo Juan-Manuel, Das Mrinmoy, Kane Jennifer, Strakosha Maria, Singh Sonal, Wong Daniel Sen Hoi, Horswill Alexander R., Karasuyama Hajime, Brombacher Frank, Miller Lloyd S., Geha Raif S.	4. 巻 6
2. 論文標題 Basophil-derived IL-4 promotes cutaneous Staphylococcus aureus infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.149953	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

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Junya Ito, Kensuke Miyake, Shigeyuki Shichino, Yoshinori Yamanishi, Hajime Karasuyama
2. 発表標題 Identification of two distinct subpopulations among basophils in the bone marrow
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kensuke Miyake, Junya Ito, Kazufusa Takahashi, Soichiro Yoshikawa, Yoshinori Yamanishi, Hajime Karasuyama
2. 発表標題 Monocyte-derived M2-like macrophages induced by activated basophils dampen IL-1 $\beta$ -mediated aggravation of allergic inflammation
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kensuke Miyake, Hajime Karasuyama
2. 発表標題 Basophils present antigens to T cells via trogocytosis-mediated acquisition of MHC class II
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 (MBSJ2020)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 鳥山一
2. 発表標題 アトピー性皮膚炎病態形成における好塩基球由来IL-4の役割
3. 学会等名 第48回日本臨床免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鳥山一
2. 発表標題 皮膚アレルギー炎症における好塩基球の役割
3. 学会等名 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鳥山 一
2. 発表標題 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
3. 学会等名 68 回日本アレルギー学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Karasuyama H.
2. 発表標題 Crucial role for basophils in emphysema development in a murine model of COPD
3. 学会等名 9th EMBRN Meeting（招待講演）
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Karasuyama H.
2 . 発表標題 Role for basophils in allergy and non-allergic disorders
3 . 学会等名 FASEB: IgE and Allergy Conference (招待講演)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Miyake K, Yoshikawa S, Yamanishi Y, Karasuyama H.
2 . 発表標題 Basophils promote the differentiation of monocytes into M2-like macrophages which dampen IL-1 -mediated aggravation of allergic inflammation.
3 . 学会等名 17th IUIS 2019 (International Congress of Immunology) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Yoshikawa S, Oh-hora M, Hashimoto R, Miyake K, Adachi T, Kawano Y, Yamanish Y, Kamiya A, Karasuyama H.
2 . 発表標題 Pivotal role of STIM2, but not STIM1, in IL-4 production by IL-3-stimulated basophils.
3 . 学会等名 17th IUIS 2019 (International Congress of Immunology) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Miyake K, Yoshikawa S, Yamanishi Y, Karasuyama H.
2 . 発表標題 Monocyte-derived M2-like macrophages induced by activated basophils dampen IL-1 -mediated aggravation of allergic inflammation.
3 . 学会等名 The 48th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Mogi K, Takahashi K, Miyake K, Yoshikawa S, Karasuyama H, Yamanishi Y.
2. 発表標題 Basophil-derived IL-4 promotes disease progression in a hapten-elicited murine model of atopic dermatitis.
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ito J, Miyake K, Shichino S, Yamanishi Y, Karasuyama H.
2. 発表標題 Identification of immature-type basophils that are distinguishable from mature ones in terms of surface phenotype and activation property.
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤 潤哉, 三宅 健介, 中林 潤, 七野 成之, 烏山 一
2. 発表標題 成熟好塩基球とは異なる活性化能を呈する未熟好塩基球の新規同定
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kensuke Miyake, Kazufusa Takahashi, Junya Ito, Jun Nakabayashi, Shigeyuki Shichino, Soichiro Yoshikawa, Hajime Karasuyama
2. 発表標題 Basophil-derived IL-4 induces the generation of M2 macrophages which dampen skin chronic allergic inflammation via the efferocytic clearance of dead cells
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 和総, 三宅 健介, 須田 真未, 大橋 健一, 烏山 一
2. 発表標題 好塩基球由来IL-4はマクロファージのCCL24産生を促し, 好酸球浸潤を誘導する
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kensuke Miyake, Kazufusa Takahashi, Junya Ito, Jun Nakabayashi, Shigeyuki Shichino, Soichiro Yoshikawa, Hajime Karasuyama
2. 発表標題 Basophils promote the generation of highly phagocytic M2 macrophages which dampen excess inflammation at the resolution phase of allergic inflammation
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kensuke Miyake, Junya Ito, Kazufusa Takahashi, Jun Nakabayashi, Shigeyuki Shichino, Soichiro Yoshikawa, Hajime Karasuyama
2. 発表標題 Single-cell RNA-seq analysis provides novel insights into the mechanism underlying the termination of basophil-elicited allergic inflammation in the skin
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hitoshi Urakami, Yuki Fujita, Ayaka Komura, Kei Nagao, Ruriko Okutani, Kensuke Miyake, Hajime Karasuyama, Soichiro Yoshikawa
2. 発表標題 Chronic psychological stress exacerbates IgE- dependent chronic allergic inflammation via sympathetic nerve
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Junya Ito, Kensuke Miyake, Jun Nakabayashi, Shigeyuki Shichino, Hajime Karasuyama
2. 発表標題 Single-cell RNA-seq analysis identified a novel subpopulation of basophils with immature phenotypes and unique functionality
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazufusa Takahashi, Kensuke Miyake, Hajime Karasuyama
2. 発表標題 Sphingosine kinase 1 contributes to IgE-dependent basophil activation and the development of basophil-dependent delayed-onset skin allergic inflammation
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Kensuke Miyake, Yoshinori Yamanishi, Hajime Karasuyama	4. 発行年 2021年
2. 出版社 European Academy of Allergy and Clinical Immunology	5. 総ページ数 356
3. 書名 Global Atlas of Asthma 2nd Edition	

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京医科歯科大学 高等研究院 炎症・感染・免疫研究室 HP <a href="https://immune-regulation.org">https://immune-regulation.org</a>
--

## 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			
米国	Harvard Medical School	University of Alabama at Birmingham	Stanford University School of Medicine	他3機関
英国	University of Edinburgh			
イタリア	University of Eastern Piedmont			
シンガポール	National University of Singapore			
スイス	ETH Zurich			
米国	Stanford University	University of Washington		
ドイツ	University of Regensburg			
米国	La Jolla Institute for Immunology			