

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17818

研究課題名（和文）皮膚疾患におけるプラズマサイトイド樹状細胞の活性化制御メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanisms by which plasmacytoid dendritic cells activation is regulated in skin diseases

研究代表者

貝谷 綾子（Kaitani, Ayako）

順天堂大学・大学院医学研究科・特任助教

研究者番号：50833604

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000 円

研究成果の概要（和文）：プラズマサイトイド樹状細胞特異的に発現する活性化型受容体LMIR8は、TLR7やTLR9のリガンド刺激によるプラズマサイトイド樹状細胞の活性化に影響しなかった。また、LMIR8は、TLR7リガンドの塗布によるマウスの皮膚炎症に影響しなかった。他方、LMIR8リガンドとしてセラミドやホスファチジルセリンなどの脂質を想定し、LMIR8の細胞外領域を利用する結合アッセイやレポーターアッセイを行ったが、LMIR8のリガンドを同定できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、プラズマサイトイド樹状細胞特異的に発現する受容体LMIR8が既知の刺激によるプラズマサイトイド樹状細胞の活性化や皮膚炎症を制御しないことが判明した。本研究成果は、プラズマサイトイド樹状細胞の活性化制御による（炎症性疾患に対する）治療法開発の基礎となり、学術的意義及び社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Loss of an activating receptor leukocyte mono-immunoglobulin-like receptor 8 (LMIR8), specifically expressed in plasmacytoid dendritic cells, failed to influence their activation by Toll-like receptor 7 (TLR7) or TLR9 ligand. In addition, loss of LMIR8 did not significantly influence skin inflammation in TLR7 ligand-applied mice. To examine whether the lipids such as ceramides and phosphatidylserine act as LMIR8 ligands, we performed the binding and reporter assays using an extracellular domain of LMIR8; however, we were not able to identify LMIR8 ligands during the research period.

研究分野：炎症

キーワード：免疫受容体 プラズマサイトイド樹状細胞 皮膚炎症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ウイルス感染防御を担うプラズマサイトイド樹状細胞はウイルス由来の RNA や DNA をエンドソームの Toll-like receptor 7 (TLR7) や TLR9 で認識すると、活性化して大量の I 型インターフェロンを産生する。一方、死細胞由来の自己 DNA は本来分解されて細胞内に取り込まれず、プラズマサイトイド樹状細胞を活性化しないと考えられていた。しかし、自己免疫疾患や乾癬患者の皮膚では、自己抗体あるいは抗菌ペプチドと複合体を形成した自己 DNA は分解を免れ、プラズマサイトイド樹状細胞に取り込まれ、エンドソームの TLR9 を強く活性化することが報告された。他方、皮膚で大量に産生される I 型インターフェロンは SLE や乾癬などの皮膚疾患の病態形成に寄与する。従って、自己 DNA によるプラズマサイトイド樹状細胞の活性化を抑制する仕組みを解明することは、難治性の上記皮膚疾患の治療法開発につながる可能性があると考えられた。研究代表者は長年、主にミエロイド系細胞に発現するペア型免疫受容体ファミリーである leukocyte mono-immunoglobulin-like receptor (LMIR)( 別名 CD300 ) の機能解析を行ってきた。マウスには少なくとも 8 種類の LMIR が存在する。LMIR1 と LMIR3 は細胞内領域に immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif (ITIM) をもつ抑制型受容体であり、他の LMIR は細胞内領域に immunoreceptor tyrosine-based activating motif (ITAM) を有するアダプター分子と会合する活性化型受容体である。研究代表者は、LMIR8 が ITAM をもつ FcRgamma と会合する受容体でありプラズマサイトイド樹状細胞特異的に発現することを見出した。また、また、特異的抗体を利用した実験から、プラズマサイトイド樹状細胞以外のミエロイド系細胞に発現させた LMIR8 は活性化シグナルを伝達するが、プラズマサイトイド樹状細胞の LMIR8 は TLR9 シグナルをむしろ抑制して I 型インターフェロンの産生を抑える可能性を示した (Kaitani, Sci Rep, 2018)。同様に ITAM をもつアダプター分子と会合する受容体は I 型インターフェロンの活性化を抑制する可能性が他の研究者より報告されたが、その分子メカニズムは十分に解明されていなかった。また、LMIR3 のリガンドとして脂質セラミドが同定されていたが、LMIR8 のリガンドは不明のままであった。

これらの学術的背景を基にプラズマサイトイド樹状細胞に発現するペア型免疫受容体 LMIR8 に着目しながら、本研究課題の核心をなす学術的「問い」として「皮膚疾患において自己 DNA によるプラズマサイトイド樹状細胞の活性化はどのように制御されるか？」を掲げ、この「問い」に答えるための研究計画を立案した。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、プラズマサイトイド樹状細胞に発現する LMIR8 に着目して皮膚疾患モデルを解析し、自己 DNA によるプラズマサイトイド樹状細胞の活性化及び関連する皮膚疾患の病態の制御メカニズムを解明することである。

### 3. 研究の方法

- (1) DNA・抗菌ペプチド複合体、DNA・抗 DNA 抗体複合体、TLR7 リガンド (イミキモド)、TLR9 リガンド (非メチル化 CpG-DNA) で野生型あるいは LMIR8 欠損プラズマサイトイド樹状細胞を刺激してプラズマサイトイド樹状細胞の活性化レベルを比較する。
- (2) LMIR8 のリガンドを同定する。
  - 結合アッセイ  
LMIR8 の細胞外領域とヒト IgG1 の Fc 領域の融合蛋白 (LMIR8-Fc) を作製して LMIR8-Fc が結合する分子を ELISA でスクリーニングする。
  - レポーターアッセイ  
LMIR8 の細胞外・膜貫通領域とヒト CD3zeta の細胞内領域 (ITAM を有する) のキメラ受容体 (LMIR8-CD3zeta) をレポーター細胞 2B4-GFP (転写因子 NFAT が活性化すると蛍光タンパク質 GFP の発現が誘導される T 細胞株) に発現させた LMIR8-2B4-GFP 細胞を利用する。LMIR8 の細胞外領域に結合して GFP の発現を誘導する分子を flow cytometry でスクリーニングする。
  - 購入可能な脂質及び (定常状態あるいは炎症下の) 皮膚から分離した脂質を固相化したプレート上で ・ の解析を行う。
- (3) DNA・抗菌ペプチド複合体、DNA・抗 DNA 抗体複合体、TLR7 リガンド (イミキモド)、TLR9 リガンド (非メチル化 CpG-DNA) を野生型あるいは LMIR8 欠損マウスの皮下に静注あるいは塗布して病態を比較解析する。
  - 皮膚組織の各種染色を行い、皮膚の炎症所見 (炎症細胞浸潤など) を評価する。
  - 皮膚組織から細胞を分離して炎症細胞の比率を flow cytometry で解析する。
  - 皮膚組織から mRNA を抽出してサイトカイン・ケモカイン量を real-time PCR で測定する。
  - 皮膚組織・血清中のサイトカイン・ケモカイン量を ELISA で測定する。

#### 4. 研究成果

- (1) LMIR8 欠損は DNA・抗菌ペプチド複合体、DNA・抗 DNA 抗体複合体、TLR7 リガンド（イミキモド）、TLR9 リガンド（非メチル化 CpG-DNA）によるプラズマサイトイド樹状細胞の活性化に影響しなかった。

野生型あるいは LMIR8 欠損マウスのリンパ節からプラズマサイトイド樹状細胞を分離して、DNA・抗菌ペプチド複合体、DNA・抗 DNA 抗体複合体、TLR7 リガンド、TLR9 リガンドで刺激し、産生される I 型インターフェロン量を測定したが、両者で有意な差は認められなかった。また、LMIR8 欠損マウスの骨髄から誘導したプラズマサイトイド樹状細胞に LMIR8 を過剰発現させた細胞を作製した。LMIR8 欠損プラズマサイトイド樹状細胞と LMIR8 を過剰発現させたプラズマサイトイド樹状細胞を比較解析した場合も両者に有意な差は認められなかった。

- (2) LMIR8 の生理的リガンド脂質は同定されなかった。

LMIR1 リガンドが脂質ホスファチジルセリンであること、LMIR3 リガンドが脂質セラミドであること、LMIR ファミリー分子の細胞外領域の相同性が高いことから、ホスファチジルセリンやセラミドに類似する脂質を入手して、プレートに固相化した。固相化した各種脂質に対する LMIR8-Fc と Fc（コントロール）の結合能を ELISA で解析したが、LMIR8-Fc が特異的に結合する脂質（ホスファチジルセリン、セラミド、スフィンゴミエリンを含む）は見出されなかった。次に、定常状態あるいはイミキモド塗布による炎症下の皮膚から抽出した脂質に対する結合能を同様に解析したが、LMIR8-Fc による特異的な結合は認められなかった。

上記の各種脂質を固相化したプレート上で LMIR8-2B4-GFP 細胞と 2B4-GFP 細胞（コントロール）を培養したが、LMIR8-2B4-GFP 細胞の GFP 発現を誘導する脂質は見出されなかった。一方、LMIR8 抗体で固相化したプレート上でこれらのレポーター細胞を培養した場合、LMIR8-2B4-GFP 細胞でだけ GFP の発現誘導が確認された。さらに、レポーター細胞としての感度をあげるため、2B4-GFP 細胞に LMIR8 と FcRgamma を発現させた細胞（LMIR8/FcRgamma-2B4-GFP）を作製した。この細胞を LMIR8 抗体で固相化したプレート上で培養したところ、GFP 発現が強く誘導されることを確認した。種々の脂質を固相化したプレート上で LMIR8/FcRgamma-2B4-GFP 細胞を培養した場合も、GFP の発現を誘導する脂質は見出されなかった。

また、複数の細菌・脂質由来の脂質も同様に解析したが（結合・レポーターアッセイ）、LMIR8 リガンドとして作用する脂質は見出されなかった。このように、本研究期間内に LMIR8 のリガンド候補脂質を同定することはできなかった。皮膚以外の組織（定常状態及び炎症下）の脂質をスクリーニングする必要があると考えられた。また、プラズマサイトイド樹状細胞がウイルス由来の DNA・RNA に応答することを踏まえ、ウイルスに着目したリガンドスクリーニングも続ける必要があると考えられた。

- (3) LMIR8 欠損は DNA・抗菌ペプチド複合体、DNA・抗 DNA 抗体複合体、TLR7 リガンド（イミキモド）、TLR9 リガンド（非メチル化 CpG-DNA）の投与によるプラズマサイトイド樹状細胞の活性化を介する炎症に影響しなかった。

野生型あるいは LMIR8 欠損マウスに対して DNA・抗菌ペプチド複合体、DNA・抗 DNA 抗体複合体、TLR7 リガンド、TLR9 リガンドを静脈注射し、血清中の I 型インターフェロン量や他のサイトカイン・ケモカイン量を測定したが、両者に有意な差は認められなかった。また、皮膚を含む各種組織における炎症細胞浸潤、サイトカイン・ケモカイン量に有意な差は認められなかった。

次に、野生型あるいは LMIR8 欠損マウスの皮膚にイミキモドを連日塗布し、炎症（乾癬モデル）を誘導した。このとき、両マウス間で、局所における皮膚の肥厚や炎症細胞浸潤に有意な差は認められなかった。また、局所における I 型インターフェロン量や他のサイトカイン・ケモカイン量に関しても有意な差はなかった。従って、LMIR8 欠損はイミキモドの塗布による皮膚炎症に影響を及ぼさないことが示された。また、非メチル化 CpG-DNA を皮下注射したときに認められる皮膚炎症（局所における炎症細胞浸潤や各種のサイトカイン・ケモカイン量）も野生型と LMIR8 欠損マウス間で有意な差は認められなかった。

これらの結果は、LMIR8 欠損が DNA・抗菌ペプチド複合体、DNA・抗 DNA 抗体複合体、TLR7 リガンド、TLR9 リガンドの投与によるプラズマサイトイド樹状細胞の活性化を介する（皮膚）炎症に影響しないことを示唆した。また、本研究における炎症モデルの結果は、皮膚には LMIR8 リガンド脂質が発現していない、あるいは、誘導されない可能性を示唆した。

(1)-(3)を総合すると、現時点で、プラズマサイトイド樹状細胞特異的に発現する LMIR8 の内因性リガンド脂質が存在するか否かは不明である。今後、皮膚以外の組織における LMIR8 リガンド脂質の探索とともにウイルス・細菌などに着目した外因性脂質に着目した LMIR8 リガンド探索が必要であると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 北浦次郎、伊沢久未、貝谷綾子	4. 巻 42
2. 論文標題 ペア型免疫受容体とアレルギー疾患	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 15-19
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 -
1. 著者名 Fukase S, Ando T, Matsuzawa M, Kimura M, Sone Y, Izawa K, Kaitani A, Kamei A, Kojima M, Nakano N, Maeda K, Shimizu T, Ogawa H, Okumura K, Nishiyama N, Murakami A, Ebihara N, Kitaura J.	4. 巻 22
2. 論文標題 Pollen shells and soluble factors play non-redundant roles in the development of allergic conjunctivitis in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ocul Surf.	6. 最初と最後の頁 153-162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtos.2021.08.009.	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 Nakano N, Saida K, Hara M, Izawa K, Ando T, Kaitani A, Kasakura K, Yashiro T, Nishiyama C, Ogawa H, Kitaura J, Okumura K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Mucosal Mast Cell-Specific Gene Expression Is Promoted by Interdependent Action of Notch and TGF- Signaling.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Immunol.	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) 10.4049/jimmunol.2100112.	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 内田志野、伊沢久未、安藤智暁、貝谷綾子、北浦次郎	4. 巻 74
2. 論文標題 CD300fは食物アレルギーの治療標的となりうる	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 科学評論社、臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 398-405
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 -

1. 著者名 伊沢 久未、貝谷 綾子、北浦 次郎	4. 巻 29(1)
2. 論文標題 【抑制化受容体と免疫応答】アレルギー疾患と抑制化受容体	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 先端医学社、炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 13-18
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 -

1. 著者名 貝谷綾子、伊沢久未、内田志野、亀井杏菜、前原明絵、安藤智暁、北浦次郎	4. 巻 75
2. 論文標題 CD300f分子とアレルギー	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 科学評論社、臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 218-225
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 -

1. 著者名 Yoneyama T, Nakano N, Hara M, Yamada H, Izawa K, Uchida K, Kaitani A, Ando T, Kitaura J, Ohtsuka Y, Ogawa H, Okumura K, Shimizu T	4. 巻 147
2. 論文標題 Notch signaling contributes to the establishment of sustained unresponsiveness to food allergens by oral immunotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1063 ~ 1076.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2020.07.011	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 Takasato Y, Kurashima Y, Kiuchi M, Hirahara K, Murasaki S, Arai F, Izawa K, Kaitani A, Shimada k, Saito Y, Toyoshima S, Nakamura M, Fujisawa K, Okayama Y, Kunisawa J, Kubo M, Takemura N, Uematsu S, Akira S, Kitaura J, Takahashi T, Nakayama T, Kiyono H	4. 巻 14
2. 論文標題 Orally desensitized mast cells form a regulatory network with Treg cells for the control of food allergy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 640 ~ 651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-020-00358-3	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 Yasudo H, Ando T, Maehara A, Ando T, Izawa K, Tanabe A, Kaitani A, Nomura S, Seki M, Yoshida K, Oda H, Okamoto Y, Wang H, Kamei A, Kojima M, Kimura M, Uchida K, Nakano N, Kaneko J, Ebihara N, Hasegawa K, Shimizu T, Takita J, Ogawa H, Okumura K, Ogawa S, Tamura N, Kitaura J	4. 巻 -
2. 論文標題 A possible association between a novel NLRP1 mutation and an autoinflammatory disease involving liver cirrhosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology	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) 10.1002/hep.31818	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 Uchida Shino, Izawa Kumi, Ando Tomoaki, Yamada Hiromichi, Uchida Koichiro, Negishi Naoko, Kaitani Ayako, Maehara Akie, Nagamine Masakazu, Kamei Anna, Takamori Ayako, Maeda Keiko, Nakano Nobuhiro, Shimizu Toshiaki, Ogawa Hideoki, Okumura Ko, Nagahara Akihito, Watanabe Sumio, Kitaura Jiro	4. 巻 75
2. 論文標題 CD300f is a potential therapeutic target for the treatment of food allergy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 471 ~ 474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14034	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 Izawa Kumi, Kaitani Ayako, et al.	4. 巻 140
2. 論文標題 Differential Lipid Recognition by Mouse versus Human CD300f, Inhibiting Passive Cutaneous Anaphylaxis, Depends on a Single Amino Acid Substitution in its Immunoglobulin-Like Domain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 710 ~ 713.e3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2019.08.439	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 Takahashi Mariko, Izawa Kumi, Urai Makoto, Yamanishi Yoshinori, Maehara Akie, Isobe Masamichi, Matsukawa Toshihiro, Kaitani Ayako, Takamori Ayako, Uchida Shino, Yamada Hiromichi, Nagamine Masakazu, Ando Tomoaki, Shimizu Toshiaki, Ogawa Hideoki, Okumura Ko, Kinjo Yuki, Kitamura Toshio, Kitaura Jiro	4. 巻 12
2. 論文標題 The phytosphingosine-CD300b interaction promotes zymosan-induced, nitric oxide?dependent neutrophil recruitment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 eaa5514 ~ 5514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aar5514	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 内田 志野, 伊沢 久未, 安藤 智暁, 貝谷 綾子, 北浦 次郎	4. 巻 73
2. 論文標題 CD300fは食物アレルギーの治療標的となりうる (特集 食物アレルギー研究)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 398-405
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 -

1. 著者名 貝谷 綾子, 高森 絢子, 安藤 智暁, 伊沢 久未, 北浦 次郎	4. 巻 72
2. 論文標題 薬剤による偽アレルギーにおけるCD300fの役割について (特集 アレルギーの分子細胞機構)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 122-128
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38件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 安東泰希, 前原明絵, 安戸裕貴, 安藤智暁, 伊沢久未, 田辺篤, 貝谷綾子, 亀井杏菜, 金子順一, 山路健, 奥村康, 小川誠司, 田村直人, 北浦次郎
2. 発表標題 ヒトNLRP1の点変異が肝臓の繊維化を伴う自己炎症性疾患を誘導した
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安東泰希, 前原明絵, 安戸裕貴, 伊沢久未, 安藤智暁, 貝谷綾子, 山路健, 奥村康, 小川誠司, 田村直人, 北浦次郎
2. 発表標題 肝臓繊維化を伴う希少疾患患者から同定されたNLRP1点変異はインフラマソームを強く活性化する
3. 学会等名 第43回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	山本里彩、前原明絵、安東泰希、安戸裕貴、伊沢久未、安藤智暁、貝谷綾子、奥村康、小川誠司、田村直人、北浦次郎
2. 発表標題	NLRP1-P1214L点変異はNLRP1とdipeptidyl peptidase 9 (DPP9) の結合を阻害することによりNLRP1インフラマソームの活性化を亢進させ
3. 学会等名	第27回日本病態プロテアーゼ学会学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	井出拓磨、伊沢久未、亀井杏奈、貝谷綾子、前原明絵、安藤智暁、王合興、徳重宏二、久米泰治、中野信浩、奥村康、北浦次郎
2. 発表標題	セラミドリポソームの点鼻は抑制型受容体CD300fを標的としてアレルギー性鼻炎を抑える
3. 学会等名	第71回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	伊沢久未、井出拓磨、貝谷綾子、前原明絵、安藤智暁、北浦次郎
2. 発表標題	セラミドリポソームの経鼻投与は抑制型受容体CD300fを標的としてアレルギー性鼻炎を抑える
3. 学会等名	第50回日本臨床免疫学会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	貝谷綾子、井出琢磨、伊沢久未、北浦次郎
2. 発表標題	セラミドリポソームの鼻腔投与は抑制型受容体CD300fを標的としてマウスモデルのアレルギー性鼻炎を抑える
3. 学会等名	第15回セラミド研究会学術集会
4. 発表年	2022年



1. 発表者名 Yamamoto Risa, Maehara Akie, Ando Taiki, Yasudo Hiroki, Izawa Kumi, Ando Tomoaki, Kaitani Ayako, Kitaura Jiro
2. 発表標題 A point mutation of NLRP1 (NLRP1-P1214L), identified in a patient with a rare disease, causes an auto-inflammatory disease through hyper-activation of inflammasome: molecular analysis of the pathophysiology
3. 学会等名 第54回日本小児感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田啓迪、亀井杏菜、貝谷綾子、小嶋まゆき、米山俊之、田中裕子、山崎晋、稲毛英介、馬場洋介、前原明絵、安藤智暁、伊沢久未、工藤孝広、大塚宜一、北浦次郎、清水俊明
2. 発表標題 皮膚の黄色ブドウ球菌デルタトキシンは経皮感作による食物アレルギーの発症を促進する
3. 学会等名 第59回日本小児アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ayako Kaitani, Takuma Ide, Kumi Izawa, Tomoaki Ando, Akie Maehara, Risa Yamamoto, Yasuharu Kume, Hexing Wang, Koji Tokushige, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura, Jiro Kitaura
2. 発表標題 Intranasal administration of ceramide liposomes inhibits ragweed pollen-induced allergic rhinitis by targeting CD300f
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安東泰希、前原明絵、安戸裕貴、伊沢久未、安藤智暁、貝谷綾子、田村直人、北浦次郎
2. 発表標題 希少疾患患者から同定されたNLRP1点変異 (P1214L) は自己炎症性疾患を誘導する
3. 学会等名 第6回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北浦次郎、安東泰希、前原明絵、安戸裕貴、山本里彩、伊沢久未、安藤智暁、貝谷綾子、田村直人
2. 発表標題 NLRP1変異による自己炎症性疾患の病態
3. 学会等名 第6回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Akie Maehara, Taiki Ando, Kumi Izawa, Tomoaki Ando, Ayako Kaitani, Anna Kamei, Hexing Wang, Koji Tokushige, Nobuhiro Nakano, Naoto Tamura, Ko Okumura, Jiro Kitaura.
2. 発表標題 A point mutation within the function-to-find domain (FIIND) of human NLRP1 causes an autoinflammatory disease involving liver fibrosis and dyskeratosis.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Anna Kamei, Hiromichi Yamada, Kumi Izawa, Tomoaki Ando, Ayako Kaitani, Akie Maehara, Hexing Wang, Koji Tokushige, Shino Uchida, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura, Jiro Kitaura.
2. 発表標題 Staphylococcus aureus d-toxin in skin promotes the development of food allergy following epicutaneous sensitization.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ayako Kaitani, Takuma Ide, Kumi Izawa, Anna Kamei, Tomoaki Ando, Akie Maehara, Hexing Wang, Koji Tokushige, Maeda Keiko, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura, Jiro Kitaura
2. 発表標題 CD300f suppresses IgE- and mast cell-dependent allergic rhinitis.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoaki Ando, Moe Matsuzawa, Saaya Fukase, Meiko Kimura, Kumi Izawa, Ayako Kaitani, Nobuhiro Nakano, Keiko Maeda, Ko Okumura, Akira Murakami, Nobuyuki Ebihara, Jiro Kitaura.
2. 発表標題 Physiological expression of St6galnac1 protects mice from allergic conjunctivitis.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安東泰希、前原明絵、安戸裕貴、安藤智暁、伊沢久未、田辺篤、貝谷綾子、亀井杏菜、王合興、金子順一、山路健、奥村康、小川誠司、田村直人、北浦次郎
2. 発表標題 NLRP1点変異が肝臓線維化を主徴とする自己炎症性疾患を誘導した症例
3. 学会等名 第49回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安東泰希、前原明絵、安戸裕貴、安藤智暁、伊沢久未、田辺篤、貝谷綾子、亀井杏菜、王合興、金子順一、山路健、奥村康、小川誠司、田村直人、北浦次郎
2. 発表標題 肝臓線維化を主徴とする希少疾患患者から同定されたNLRP1変異の機能解析
3. 学会等名 第58回日本消化器免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松澤 萌、安藤 智暁、深瀬 紗綾、木村 芽以子、伊沢 久未、貝谷 綾子、中野 信浩、前田 啓子、奥村 康、村上 晶、海老原 伸行、北浦次郎
2. 発表標題 結膜におけるシアル化酵素St6galnac1の生理的発現がアレルギー性結膜炎の発症を抑制する
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 Saaya Fukase, Tomoaki Ando, Moe Matsuzawa, Meiko Kimura, Kumi Izawa, Ayako Kaitani, Anna Kamei, Goukyo Ou, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura, Akira Murakami, Nobuyuki Ebihara, Jiro Kitaura.
2. 発表標題 Pollen shells and soluble components play non-redundant roles in the development of allergic conjunctivitis
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 松澤萌, 安藤智暁, 深瀬紗綾, 木村芽以子, 伊沢久未, 貝谷綾子, 中野信浩, 前田啓子, 奥村康, 村上晶, 北浦次郎, 海老原伸行
2. 発表標題 :結膜におけるシアル化酵素の生理的発現がアレルギー性結膜炎の発症を抑制する
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 深瀬紗綾, 安藤智暁, 松澤萌, 木村芽以子, 伊沢久未, 貝谷綾子, 亀井杏菜, 王合興, 中野信浩, 奥村康, 村上晶, 北浦次郎, 海老原伸行
2. 発表標題 マウス花粉性結膜炎モデルの発症における花粉の粒子性と抽出成分の重要性
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前原明絵, 安東泰希, 安戸裕貴, 伊沢久未, 安藤智暁, 貝谷綾子, 田村直人, 北浦次郎
2. 発表標題 ヒトNLRP1のFIINDにおける点変異 ( P1214L ) は自己炎症性疾患を誘導する
3. 学会等名 第5回日本免疫不全・自己炎症学会 総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 前原明絵、安東泰希、安戸裕貴、伊沢久未、安藤智暁、貝谷綾子、奥村康、小川誠司、田村直人、北浦次郎
2. 発表標題 肝硬変を伴う希少疾患患者から同定されたNLRP1点変異の機能解明
3. 学会等名 第30回東京免疫フォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ayako Kaitani, Kumi Izawa, Tomoaki Ando, Akie Maehara, Moe Matsuzawa, Taiki Ando, Takuma Ide, Yoko Okamoto, Saaya Fukase, Mayuki Kojima, Anna Kamei, Meiko Kimura, Hexing Wang, Ko Okumura, Jiro Kitaura
2. 発表標題 Differential lipid recognition by mouse vs human CD300f, inhibiting IgE-mediated anaphylaxis, depends on a single amino acid substitution
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会 第45回年次学術大会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ayako Kaitani, Kumi Izawa, Tomoaki Ando, Akie Maehara, Enzhi Yin, Moe Matsuzawa, Taiki Ando, Takuma Ide, Yoko Okamoto, Saaya Fukase, Mayuki Kojima, Anna Kamei, Hexing Wang, Ko Okumura, Jiro Kitaura
2. 発表標題 Differential lipid recognition by mouse versus human CD300f, inhibiting IgE- and mast cell-dependent anaphylaxis, depends on a single amino acid substitution in its immunoglobulin-like domain
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020 (Web) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nobuhiro Nakano, Toshiyuki Yoneyama, Mutsuko Hara, Hiromichi Yamada, Kumi Izawa, Koichiro Uchida, Ayako Kaitani, Tomoaki Ando, Jiro Kitaura, Yoshikazu Ohtsuka, Toshiaki Shimizu, Hideoki Ogawa, Ko Okumura
2. 発表標題 Establishment of sustained unresponsiveness to food allergens by oral immunotherapy is prevented by inhibition of Notch signaling.
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020 (Web) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomoaki Ando, Saaya Fukase, Moe Matsuzawa, Ayako Kaitani, Kumi Izawa, Ko Okumura, Akira Murakami, Nobuyuki Ebihara, Jiro Kitaura
2. 発表標題 Topical administration of particulate pollens induces IL-33- and mast cell-dependent eosinophilic conjunctivitis in mice.
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020 (Web) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安東泰希、前原明絵、安藤智暁、伊沢久未、貝谷綾子、北浦次郎、田村直人
2. 発表標題 肝臓線維化を主徴とする希少疾患患者から同定されたNLRP1変異によるインフラマソームの活性化亢進
3. 学会等名 第48回日本臨床免疫学会総会 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松澤萌、安藤智暁、貝谷綾子、伊沢久未、北浦次郎、深瀬紗綾、海老原伸行、村上晶
2. 発表標題 マウス結膜杯細胞由来ムチンにおけるシアル化状態の系統差
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安東泰希、前原明絵、安藤智暁、伊沢久未、貝谷綾子、北浦次郎、田村直人
2. 発表標題 NLRP1変異による自己炎症性疾患
3. 学会等名 第5回ORENCIA Rising Seminar (Zoom配信) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Ayako Kaitani, Kumi Izawa, Tomoaki Ando, Akie Maehara, Enzhi Yin, Moe Matsuzawa, Saaya Fukase, Hexing Wang, Keiko Maeda, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura, Jiro Kitaura
2. 発表標題	Differential lipid recognition by mouse versus human CD300f, inhibiting IgE-mediated mast cell activation, depends on a single amino acid substitution in its immunoglobulin-like domain
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	Yoko Okamoto, Ayako Takamori, Kumi Izawa, Tomoaki Ando, Ayako Kaitani, Akie Maehara, Enzhi Yin, Hiromichi Yamada, Hexing Wang, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura, Jiro Kitaura
2. 発表標題	Identification of inhibitory mechanisms in pseudo-allergy involving Mrgprb2/MRGPRX2-mediated mast cell activation
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	Anna Kamei, Shino Uchida, Hiromichi Yamada, Kumi Izawa, Tomoaki Ando, Naoko Negishi, Akie Maehara, Ayako Kaitani, Yoko Okamoto, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura, Jiro Kitaura
2. 発表標題	An inhibitory receptor CD300f inhibits the pathogenesis of OVA-induced food allergy in mice
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	Taiki Ando, Akie Maehara, Tomoaki Ando, Kumi Izawa, Ayako Kaitani, Enzhi Yin, Takuma Ide, Keiko Maeda, Nobuhiro Nakano, Naoto Tamura, Ko Okumura, Jiro Kitaura
2. 発表標題	Exaggerated inflammasome activation by a novel NLRP1 mutant derived from a rare disease with severe liver fibrosis
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 Kumi Izawa, Ayako Kaitani, Tomoaki Ando, Akie Maehara, Takuma Ide, Moe Matsuzawa, Saaya Fukase, Anna Kamei, Taiki Ando, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura, Jiro Kitaura
2. 発表標題 Mast cell- and IgE-dependent anaphylaxis is regulated by the interaction between inhibitory LMIR3/activating LMIR7 and specific lipids
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 貝谷綾子, 伊沢久未, 安藤智暁, 前原明絵, 奥村康, 北浦次郎
2. 発表標題 喘息の病態形成における抑制型受容体CD300fの役割
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊沢久未, 高森絢子, 貝谷綾子, 安藤智暁, 前原明絵, 奥村康, 北浦次郎
2. 発表標題 Ceramide CD300f interaction inhibits Mrgprb2 mediated pseudo allergic drug reactions in mice
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田啓迪, 米山俊之, 貝谷綾子, 内田志野, 伊沢久未, 安藤智暁, 北浦次郎, 大塚宜一, 奥村康, 清水俊明, 清水俊明
2. 発表標題 経皮感作による食物アレルギーの病態メカニズム
3. 学会等名 第43回日本小児皮膚科学会学術大会
4. 発表年 2019年



〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

順天堂大学 大学院医学研究科 アトピー疾患研究センター アレルギー・炎症の制御  
[https://research-center.juntendo.ac.jp/atopy\\_center/research/g1/](https://research-center.juntendo.ac.jp/atopy_center/research/g1/)

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
---------	---------