

令和 6 年 7 月 5 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03472

研究課題名（和文）自己免疫疾患・アレルギー疾患の病態を制御するTIM分子の機能解明

研究課題名（英文）Functional analysis of TIM molecules that regulate the pathogenesis of autoimmune and allergic diseases

研究代表者

秋葉 久弥（Akiba, Hisaya）

順天堂大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：60338316

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：細胞膜外で切断される遊離型TIM-4(sTIM-4)の存在を発見し、炎症細胞に発現するCD300bと結合して、喘息モデルマウスの病態形成に深く関わることを明らかにした。sTIM-4を高感度に測定するELISAを構築し、喘息患者の血清中のsTIM-4を測定して、血清sTIM-4が喘息患者の喘息重症度に相関していることを示した。さらに膠原病患者血清のsTIM-4を測定した結果、関節リウマチ患者の血清sTIM-4量は、他の膠原病患者の血清sTIM-4値よりも有意に高値になることを示した。関節リウマチの活動性の指標として用いられている、MMP-3とCRPと血清sTIM-4値は有意な相関を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節リウマチを初めとする自己免疫疾患や喘息・アレルギー疾患の増加が大きな社会問題となるなかで、sTIM-4は慢性化炎症を誘導あるいは維持している重要な働きを持つ分子である可能性が高く、自己免疫疾患やアレルギー疾患の治療を目的とした新たな標的分子として、また補助診断あるいは治療効果や予後予測に際して有用なサロゲートマーカーになるのではないかと考えている。

研究成果の概要（英文）：We found that soluble TIM-4 (sTIM-4), which is cleaved outside the cell membrane, binds to CD300b expressed on inflammatory cells and is involved in the pathogenesis of asthma model mice. sTIM-4 was measured in the serum of asthma patients by highly sensitive ELISA for sTIM-4. We showed that serum sTIM-4 correlated with the severity of asthma in asthmatic patients. Furthermore, we measured sTIM-4 in the serum of collagen disease patients and found that the serum sTIM-4 levels of rheumatoid arthritis patients were significantly higher than the serum sTIM-4 levels of other collagen disease patients. Serum sTIM-4 levels correlated significantly with MMP-3 and CRP, which are used as indicators of rheumatoid arthritis activity.

研究分野：免疫学

キーワード：免疫学 炎症 喘息 アレルギー疾患 自己免疫疾患 関節リウマチ

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 難治性の慢性炎症疾患には、喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患や関節リウマチや全身性エリテマトーデス(SLE)、1型糖尿病などの自己免疫疾患など様々な疾患が含まれる。これらの疾患では炎症の慢性化に伴い、組織の変性や変形が生じ、長期にわたって痛みや患部の機能障害にさらされる。厚生労働省の最新の調査(平成26年)によれば、関節リウマチ患者は約33万人、喘息患者に至っては約117万人を超え、超高齢化社会を迎え患者数は益々増加する傾向にあり、すでに大きな社会問題となっている。

(2) 一般的に炎症は、発赤、発熱、腫脹、疼痛を特徴とする反応で、微生物の感染や組織障害から身を守るために起こる一時的な現象である。ところがこれが慢性化すると自身にとって大変辛い状況が続き、生活にさえ支障をきたす深刻な状態へと陥る。ではなぜ炎症が慢性化するのか?その機序についてはほとんど解明されていない。また意外にも炎症の程度を定量化する方法も、肝細胞で作られるC反応性蛋白(CRP)の上昇を測定する以外に有用な方法は確立されていない。また炎症が慢性化すると特異的に抑制することは困難であり、その治療方法には主に免疫抑制剤やステロイドが用いられてきた。これらの薬剤は好ましいと好ましくなくにかかわらず全ての免疫反応を抑制してしまう。だが今日、関節リウマチ治療薬インフリキシマブ(抗TNF-抗体)のように、病態形成に関与する特定のサイトカインを標的にした抗体療法が飛躍的な治療効果をもたらしている。免疫研究における大きな目標は、病原体や発癌などに対する通常の免疫反応を維持、あるいは高め、自己組織やアレルゲンなど自身に不利に働く免疫反応を人為的に制御可能にすることにある。抗体療法は大きな可能性を秘めており、その発展は慢性炎症を誘導・制御する標的分子の的確な選択に委ねられている。

(3) これまでの研究過程で当初CD4⁺T細胞のTヘルパー1(Th1)およびTh2細胞の分化に働くと考えられた新規細胞表面分子T cell immunoglobulin and mucin domain (TIM)ファミリーに注目するに至った。TIMは、細胞外領域にイムノグロブリンとムチン領域を持つ分子で、これまでに4種類のタンパク質が同定されている。私達は、世界で初めて全てのマウスTIM分子に対する抗体を作製して解析を行ってきた。ヒト関節リウマチのモデルであるコラーゲン誘発性関節炎マウスに抗TIM-4抗体を投与して治癒効果を検討した結果、症状が抑制される効果を発見した。注目すべきは、抗体投与を関節炎発症後、さらに数十日経過した後に行っても有意な治癒効果が認められた点にある。また細胞表面から切断される遊離型TIM-4(soluble TIM-4:sTIM-4)を見出し、マクロファージに発現するCD300bと結合して炎症性サイトカインの産生調節に働くことを明らかにしてきた。

2. 研究の目的

(1) そこで本研究は、コラーゲン誘発性関節炎マウスとは異なる慢性炎症疾患モデルである喘息モデルマウスにおけるTIM-4の役割を明らかにすることを目的とした。また疾患によってTIM-4を発現する細胞の種類によって炎症の慢性化に特徴的な違いがあるか検討するために、マウスsTIM-4の切断部位を同定し、細胞ごとにこれを変異させた非遊離型TIM-4マウスを作製して、各種疾患モデルにおける特徴的な機能の違いを検証することを目的とした。

(2) さらに炎症の定量化を目指し、ヒトsTIM-4を高感度に測定する方法を確立し、関節リウマチ患者やSLE患者、喘息患者の血清からヒトsTIM-4を測定して、発症や病態との相関を検討して臨床応用に向けた基盤を構築することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) BALB/cマウスに0日目と14日目に2mgのアラムアジュバントとともに100 μ gの卵白アルブミン(ニワトリの卵白アルブミン:OVA)を腹腔内に注射免疫した。22日目、24日目、26日目、および28日目に、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)中にエアロゾル化した1%OVAをマウスに吸入させOVA誘導型喘息モデルマウスを作製した。エアロゾルはネブライザーを用いて発生させた。21、24、27日目に抗TIM-4モノクローナル抗体(mAb)(RMT4-53)またはコントロールIgG(RTG2b)をマウスに投与し、エフェクターフェーズに対する抗TIM-4 mAbの影響を調べた。

(2) BALB/cマウスに0、7、14、21、28、35日目に10 μ gのOVAを腹腔内に注射免疫した。40、43、46日目に20 μ gのOVAまたはPBSを経鼻投与してマスト細胞依存性喘息モデルマウスを作製した。OVA経鼻投与の3時間前に抗TIM-4 mAbまたはコントロールIgGを腹腔内投与して、マスト細胞依存性に誘導される喘息症状への抗TIM-4 mAbの影響を調べた。

(3) ヒトTIM-4の細胞内領域にアミノ酸のヒスチジンが6つ並ぶタグをつけたタンパク質を発現する白血病細胞株K562を作製し、抗ヒスチジン抗体を用いて切断後に細胞に結合した状態の

TIM-4 を回収、液体クロマトグラフィー質量分析計を用いて sTIM-4 の切断部位の同定を試みた。

(4) 2 種類の異なる抗ヒト TIM-4 モノクローナル抗体をラットから作製し、sTIM-4 を高感度に測定する高感度サンドイッチ ELISA(Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) を構築した。

(5) 順天堂医院呼吸器内科と連携を取り、順天堂大学医学系研究等倫理委員会の承認のもと、喘息患者さん 124 例から血清 sTIM-4 を測定し、血清 sTIM-4 が喘息重症度に相関しているか否かを検討した。

(6) 順天堂医院膠原病・リウマチ内科、及びバイオリソースバンク活用研究支援講座と連携を取り、順天堂大学医学系研究等倫理委員会承認のもと、関節リウマチ 118 例、それ以外の膠原病患者血清としてシェーグレン症候群 94 例、全身性エリテマトーデス 140 例、全身性強皮症 52 例、多発性筋炎 12 例から血清 sTIM-4 を測定し、健常者血清 sTIM-4 と比較検討を行った。

4. 研究成果

(1) TIM-4 が喘息の発症に関与しているかどうかを調べるため、エフェクターフェーズに抗 TIM-4 mAb またはコントロール IgG を投与した。30 日目に、コントロール IgG を投与したマウスは、メタコリンに対する気道過敏性(AHR)と、気管支肺胞洗浄液(BAL)中の好酸球の蓄積と IL-13 の産生を特徴とする典型的な喘息表現型を発症した。気管支の周囲には好酸球が大量に浸潤し、気管支では粘液が過剰に産生された。抗 TIM-4 mAb の投与は、AHR の発症、BAL 液中の好酸球の蓄積と IL-13 の産生、肺における好酸球増加と粘液の過剰産生を有意に抑制した。一方、血清中の OVA 特異的 IgG1、IgG2a および IgE 抗体のレベルは、抗 TIM-4 投与マウスとコントロール IgG 投与マウスとの間に差はなかった。さらに、エフェクターフェーズに抗 TIM-4 mAb を投与しても、リンパ節 T 細胞による OVA 特異的 IL-4、IL-5、IL-13 の産生には、コントロール IgG と比較して影響を与えなかった。従って、抗 TIM-4 mAb による喘息のエフェクターフェーズでの抑制は、T 細胞や B 細胞によるものではないと考えられた。

(2) この可能性をさらに検証するため、OVA 誘導型喘息モデルマウスから正常なマウスに養子移入して喘息症状を誘発するモデルにおける抗 TIM-4 mAb の効果を調べた。AHR の発生、好酸球の蓄積、BAL 液中の IL-13 の産生は、抗 TIM-4 mAb の存在下で有意に抑制されたが、OVA 特異的 Th2 サイトカイン(IL-4、IL-5、IL-13)の産生は抑制されなかった。これらの結果を総合すると、TIM-4 は T 細胞や B 細胞の反応に影響を与えることなく、喘息発症のエフェクターフェーズに大きく寄与していることがわかった。

(3) 喘息モデルマウスのエフェクターフェーズの病態形成における TIM-4 の関与をさらに評価するために、マスト細胞依存性に誘導される喘息モデルマウスに抗 TIM-4 mAb を投与した。47 日目、コントロール IgG 投与マウスの BAL 液中に蓄積した好酸球は、気管支周囲の組織に大量に浸潤し、気管支は粘液を過剰産生した。コントロール IgG 投与マウスの BAL 液では、Th2 サイトカイン(IL-4、IL-5、IL-13)のレベルは上昇したが、Th1 サイトカイン IFN- γ のレベルは上昇しなかった。一方、抗 TIM-4 mAb を投与したマウスでは、BAL 液中の好酸球蓄積、好酸球増多、粘液過剰産生、Th2 サイトカインレベル(IL-4、IL-5、IL-13)が有意に抑制された。しかしながら、血清中の OVA 特異的 IgG1、IgG2a および IgE のレベルは、抗 TIM-4 mAb を投与したマウスとコントロールの IgG を投与したマウスの間で同等であった。これらの結果は、TIM-4 がマスト細胞依存性に誘導される喘息モデルマウスの発症に関与していることを示している。

(4) sTIM-4 を検出するために、抗マウス TIM-4 mAb を用いたサンドイッチ ELISA を開発した。この ELISA では、マウス IgG2a や他の TIM 分子の Fc 融合タンパク質は認識されず、TIM-4-Fc が特異的に検出された。フローサイトメトリーと ELISA による分析では、TIM-4 発現ベクターでトランスフェクトしたマウス T リンパ腫 L5178Y 細胞と正常ラット腎臓 NRK 細胞(TIM-4/L5178Y と TIM-4/NRK)の培養上清に sTIM-4 が検出されたが、トランスフェクトしていない細胞から採取した上清には検出されなかった。マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の広域阻害剤である BB-94 でトランスフェクタントを処理すると、培養上清中の sTIM-4 の濃度が有意に低下した。イムノブロット分析では、TIM-4/L5178Y 細胞から調製したライセート中に全長 TIM-4 に相当するバンド(約 70 kDa)が検出され、培養上清中にもショートフォームの TIM-4(約 50 kDa)が検出された。一方、トランスフェクトしていない細胞の培地や溶解液やコントロール IgG で免疫沈降した TIM-4/L5178Y 細胞の溶解液や培養上清では、バンドは検出されなかった。これらの結果は、sTIM-4 が TIM-4 トランスフェクト細胞の表面に発現した TIM-4 の細胞外ドメインのタンパク質分解によって生成されたことを示している。またマウス腹腔 CD11b⁺ F4/80⁺ マクロファージを 24 時間培養すると、培養上清中に sTIM-4 を検出した。BB-94 を添加すると、マクロファージからの sTIM-4 濃度は有意に減少した。これらの結果は、MMP がトランスフェクト細胞や初代マクロファージ表面の TIM-4 を切断し、sTIM-4 を生成することを示している。さらに、OVA 誘導型喘息モデルマウスの BAL 液と血清には、ナイーブマウスの BAL 液と血清と比較して、より高レベルの sTIM-4 が検出された。これらの結果は、sTIM-4 レベルが炎症時に局所的、全身的に亢進していること

を示唆している。

(5) sTIM-4 が骨髄由来マスト細胞(BMMC)に結合するか調べた。Fc RI⁺ KIT⁺ BMMC はTIM-4-Fc と結合したが、これは抗TIM-4 mAb とのプレインキュベーションでブロックされた。次に、TIM-4-Fc で処理した BMMC のサイトカイン産生に対する Cd300b mRNA を標的とする siRNA の効果を調べた。Cd300b siRNA でトランスフェクトした BMMC では、Cd300b mRNA のレベルだけでなく、細胞表面に局在する CD300b のレベルも低下した。TIM-4-Fc によって誘導されるサイトカイン(IL-6、IL-13)産生は、Cd300b siRNA をトランスフェクトした BMMC では、コントロールの siRNA をトランスフェクトした BMMC と比較して有意に減少した。さらに、TIM-4-Fc で刺激した Cd300b^{-/-} BMMC は、野生型(WT)BMMC と比較して、サイトカイン産生が低下した。これらのデータは、sTIM-4-CD300b 作用が BMMC のサイトカイン産生を誘導することを示している。

(6) ヒト sTIM-4 の切断部位を同定するために、TIM-4 の細胞内領域にアミノ酸のヒスチジンが 6 つ並ぶタグをつけたタンパク質を発現する白血病細胞株 K562 を作製。抗ヒスチジン抗体を用いて切断後に細胞に結合した状態の TIM-4 を回収、液体クロマトグラフィー質量分析計を用いて sTIM-4 の切断部位の同定を試みたが、タンパク質の回収量が少なく十分な計測ができなかった。これを解消する為に、大阪大学蛋白質研究所から技術的および物質的なサポートをいただき、TIM-4-PA タグを構成する pCD-PAX3 発現ベクターを作製した。HEK293T 細胞に TIM-4-PA/pCD-PAX3 を導入し、細胞溶解液から抗 PA 抗体-ビーズにより切断部以下の TIM-4 を免疫沈降できるか検討を行った結果、少量のバンドが検出された。現在、分析可能な量を確保するためスケールアップを行っている。

(7) ヒトTIM-4 に対して異なる結合部位を有する 2 つの抗ヒトTIM-4 モノクローナル抗体 RHT4-89、RHT4-62 を得た。この 2 つの抗体を用いて、rhTIM-4(recombinant human TIM-4 His-tag)をスタンダードとするサンドイッチ ELISA を作製した。作製した ELISA は、rhTIM-4 を濃度 50ng/ml ~0.78ng/ml の範囲で測定可能であった。この ELISA の TIM-4 特異性を確認するため、50ng/ml 濃度の hlgG1、rhTIM-1、hTIM-1-Fc、hTIM-3-Fc、rhTIM-4、hTIM-4-Fc を測定した。結果、rhTIM-4、hTIM-4-Fc 以外の TIM ファミリー分子は検出されなかった。以上の結果から、作製した ELISA は TIM-4 を特異的に検出することが可能と判断した。

(8) 軽症から重症の成人喘息患者 124 人を対象に、血清 sTIM-4 濃度を測定した。結果、血清 sTIM-4 濃度は、喘息患者の年齢、喘息発症年齢、および肺活量の 50%の気量位における気速(V50)/肺活量の 25%の気量位における気速(V25)と弱いながらも正の相関があり、努力肺活量(FVC)、1秒率(FEV1)、V50、V25、および最大中間呼気流量(MMF)を含む気流制限と負の相関があった。さらに、血清 sTIM-4 値は、GINA(Global Initiative for Asthma)のステップ 5 治療を受けた喘息患者において、GINA ステップ 1~4 治療を受けた患者の値と比較して有意に高く、また吸入コルチコステロイドの高用量投与を受けた患者においても、低用量投与を受けた患者の値と比較して有意に高かった。重症喘息に対する遺伝子組換えヒト化抗 IgE モノクローナル抗体であるオマリズマブによる治療を受けた患者(16.7%)の血清 sTIM-4 レベルは、オマリズマブ治療を受けなかった患者よりも有意に高かった。これらのデータは、血清 sTIM-4 が喘息患者における喘息の重症度や気流制限と関連し、喘息のサロゲートマーカーとして使用できる可能性があることを示している。

(9) 関節リウマチ患者 118 人を対象に、血清中の sTIM-4 を測定した。同時に他の膠原病と比較するため、シェーグレン症候群 94 人、全身性エリテマトーデス 140 人、全身性強皮症 52 人、多発性筋炎 12 人の患者血清中の sTIM-4 も測定した。結果、今回検討したすべての膠原病患者血清中の sTIM-4 は、健常者血清中の sTIM-4 と比較して有意に高値を示した。中でも関節リウマチ患者の血清中の sTIM-4 量は、シェーグレン症候群を除き他の膠原病患者の血清 sTIM-4 値よりも有意に高値を示した。以上の結果は、先に報告した関節リウマチモデルマウスの症状悪化とともに、血清 sTIM-4 が見出された結果と同様に、ヒトの関節リウマチ患者の血清中にも sTIM-4 が存在することを確認したことになる。

(10) さらに関節リウマチ患者の血清 sTIM-4 値と血液学的、生化学的、免疫血清学的検査データを比較して Spearman の順位相関を用い相関関係を分析した。結果、血清 sTIM-4 値は、関節リウマチの活動性の指標として用いられている、マトリックスメタロプロテアーゼ-3(MMP-3)と CRP と弱いながらも有意な相関を示した。この結果は、sTIM-4 が CRP や MMP-3 と同様に疾患活動性の補助的なサロゲートマーカーになり得る可能性を示している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sandhu Yuuki, Harada Norihiro, Harada Sonoko, Nishimaki Takayasu, Sasano Hitoshi, Tanabe Yuki, Takeshige Tomohito, Matsuno Kei, Ishimori Ayako, Katsura Yoko, Ito Jun, Akiba Hisaya, Takahashi Kazuhisa	4. 巻 45
2. 論文標題 MAP3K19 Affects TWEAK-Induced Response in Cultured Bronchial Epithelial Cells and Regulates Allergic Airway Inflammation in an Asthma Murine Model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Issues in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 8907-8924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cimb45110559	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 Tsuchiya Yuichi, Komazawa-Sakon Sachiko, Tanaka Masato, Kanokogi Takumi, Moriwaki Kenta, Akiba Hisaya, Yagita Hideo, Okumura Ko, Entzminger Kevin C., Okumura C.J., Maruyama Toshiaki, Nakano Hiroyasu	4. 巻 675
2. 論文標題 A high-sensitivity ELISA for detection of human FGF18 in culture supernatants from tumor cell lines	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 71-77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.06.070	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 Sandhu Yuuki, Harada Norihiro, Sasano Hitoshi, Harada Sonoko, Ueda Shoko, Takeshige Tomohito, Tanabe Yuki, Ishimori Ayako, Matsuno Kei, Abe Sumiko, Nagaoka Tetsutaro, Ito Jun, Chiba Asako, Akiba Hisaya, Atsuta Ryo, Izuhara Kenji, Miyake Sachiko, Takahashi Kazuhisa	4. 巻 13
2. 論文標題 Pretreatment Frequency of Circulating Th17 Cells and FeNO Levels Predicted the Real-World Response after 1 Year of Benralizumab Treatment in Patients with Severe Asthma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 538-538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom13030538	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 Sandhu Yuuki, Harada Norihiro, Harada Sonoko, Nishimaki Takayasu, Sasano Hitoshi, Tanabe Yuki, Takeshige Tomohito, Matsuno Kei, Ishimori Ayako, Katsura Yoko, Ito Jun, Akiba Hisaya, Takahashi Kazuhisa	4. 巻 45
2. 論文標題 MAP3K19 Affects TWEAK-Induced Response in Cultured Bronchial Epithelial Cells and Regulates Allergic Airway Inflammation in an Asthma Murine Model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Issues in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 8907 ~ 8924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cimb45110559	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 Tsuchiya Yuichi, Komazawa-Sakon Sachiko, Tanaka Masato, Kanokogi Takumi, Moriwaki Kenta, Akiba Hisaya, Yagita Hideo, Okumura Ko, Entzminger Kevin C., Okumura C.J., Maruyama Toshiaki, Nakano Hiroyasu	4. 巻 675
2. 論文標題 A high-sensitivity ELISA for detection of human FGF18 in culture supernatants from tumor cell lines	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 71 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.06.070	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 Sandhu Yuuki, Harada Norihiro, Sasano Hitoshi, Harada Sonoko, Ueda Shoko, Takeshige Tomohito, Tanabe Yuki, Ishimori Ayako, Matsuno Kei, Abe Sumiko, Nagaoka Tetsutaro, Ito Jun, Chiba Asako, Akiba Hisaya, Atsuta Ryo, Izuhara Kenji, Miyake Sachiko, Takahashi Kazuhisa	4. 巻 13
2. 論文標題 Pretreatment Frequency of Circulating Th17 Cells and FeNO Levels Predicted the Real-World Response after 1 Year of Benralizumab Treatment in Patients with Severe Asthma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 538 ~ 538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom13030538	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 Yamagishi R, Kamachi F, Nakamura M, Yamazaki S, Kamiya T, Takasugi M, Cheng Y, Nonaka Y, Yukawa-Muto Y, Thuy LTT, Harada Y, Arai T, Loo TM, Yoshimoto S, Ando T, Nakajima M, Taguchi H, Ishikawa T, Akiba H, Miyake S, Kubo M, Iwakura Y, Fukuda S, Chen WY, Kawada N, Rudensky A, Nakae S, Hara E, Ohtani N	4. 巻 7
2. 論文標題 Gasdermin D-mediated release of IL-33 from senescent hepatic stellate cells promotes obesity-associated hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Immunol	6. 最初と最後の頁 eab17209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciimmunol.abl7209.	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 Ueda S, Ito J, Harada N, Harada S, Sasano H, Sandhu Y, Tanabe Y, Abe S, Shiota S, Kodama Y, Nagaoka T, Makino F, Chiba A, Akiba H, Atsuta R, Miyake S, Takahashi K	4. 巻 12
2. 論文標題 Effect of Japanese Cedar Pollen Sublingual Immunotherapy on Asthma Patients with Seasonal Allergic Rhinitis Caused by Japanese Cedar Pollen.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom12040518.	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 Omori S, Tsugita M, Hoshikawa Y, Morita M, Ito F, Yamaguchi SI, Xie Q, Noyori O, Yamaguchi T, Takada A, Saitoh T, Toyokuni S, Akiba H, Nagata S, Kinoshita K, Nakayama M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Tim4 recognizes carbon nanotubes and mediates phagocytosis leading to granuloma formation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 108734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.108734.	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 Takeshige T, Harada N, Harada S, Ishimori A, Katsura Y, Sasano H, Sandhu Y, Matsuno K, Makino F, Ito J, Atsuta R, Akiba H, Takahashi K.	4. 巻 70
2. 論文標題 Chitin induces steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 343-350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.12.004.	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 Wei W, Jiang D, Lee HJ, Engle JW, Akiba H, Liu J, Cai W.	4. 巻 3
2. 論文標題 ImmunoPET Imaging of TIM-3 in Murine Melanoma Models.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Adv Ther	6. 最初と最後の頁 2000018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adtp.202000018.	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 Narimatsu A, Hattori T, Usui Y, Ueno H, Funaki T, Komatsu H, Nakagawa H, Akiba H, Goto H.	4. 巻 199
2. 論文標題 Blockade of costimulatory CD27/CD70 pathway promotes corneal allograft survival.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Exp Eye Res.	6. 最初と最後の頁 108190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2020.108190.	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17件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 三道ユウキ、原田紀宏、原田園子、笹野仁史、安部寿美子、上田翔子、西牧孝泰、佐藤良彦、渡邊敬康、竹重智仁、松野圭、伊藤潤、秋葉久弥、高橋和久
2. 発表標題 培養気道上皮細胞とOVA誘発喘息マウスモデルにおけるMAP3K19の役割
3. 学会等名 東京呼吸器リサーチフォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 笹野 仁史、原田 紀宏、原田 園子、竹重智仁、三道 ユウキ、田辺 悠記、石森絢、松野圭、長岡鉄太郎、伊藤 潤、千葉麻子、秋葉久弥、熱田了、出原賢治、三宅幸子、高橋和久
2. 発表標題 末梢血中MAIT細胞、好中球、血清ペリオスチンのメボリズムマブ治療効果予測バイオマーカーとしての可能性
3. 学会等名 第3回日本喘息学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒岩美希、山口慎一郎、加藤慶宜、秋葉久弥、中山勝文
2. 発表標題 Tim4による炭素微粒子の認識および炎症応答の解析
3. 学会等名 第29回日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田翔子、伊藤潤、原田園子、笹野仁史、三道ユウキ、田辺悠記、安部寿美子、渡邊敬康、佐藤良彦、西牧孝泰、牧野文彦、塩田智美、児玉裕三、長岡鉄太郎、千葉麻子、秋葉久弥、三宅幸子、熱田了、原田紀宏、高橋和久
2. 発表標題 スギ花粉症合併喘息患者における舌下免疫療法による症状改善効果と末梢血リンパ球分画の変化
3. 学会等名 第88回臨床アレルギー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuuki Sandhu, Norihiro Harada, Sonoko Harada, Hitoshi Sasano, Simiko Abe, Shoko Ueda, Takayasu Nishimaki, Yoshihiko Sato, Takayasu Watanabe, Tomohito Takeshige, Kei Matsuno, Jun Ito, Hisaya Akiba, Kazuhisa Takahashi
2. 発表標題 Role of MAP3K19 in Allergic Airway Inflammation of Asthma
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hitoshi Sasano, Norihiro Harada, Sonoko Harada, Tomohito Takeshige, Yuuki Sandhu, Yuki Tanabe, Ayako Ishimori, Kei Matsuno, Tetsutaro Nagaoka, Jun Ito, Asako Chiba, Hisaya Akiba, Ryo Atsuta, Kenji Izuhara, Sachiko Miyake, and Kazuhisa Takahashi
2. 発表標題 Circulating MAIT cells, neutrophils, and periostin as biomarkers for mepolizumab in asthmatics
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田辺悠記、秋葉久弥、原田紀宏、原田園子、伊藤潤、蒲池史卓、三宅幸子、高橋和久
2. 発表標題 TIM-4 regulates mast cell activation and allergic airway inflammation by binding to CD300b
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hisaya Akiba, Yoshiyuki Abe, Yoko Tabe, Naoto Tamura, Sachiko Miyake
2. 発表標題 Analysis of clinical utility of soluble TIM-4 in rheumatoid arthritis patient serum
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 三道ユウキ、原田紀宏、原田園子、笹野仁史、安部寿美子、上田翔子、西牧孝泰、佐藤良彦、渡邊敬康、竹重智仁、松野圭、伊藤潤、秋葉久弥、高橋和久
2. 発表標題 培養気道上皮細胞とOVA誘発喘息マウスモデルにおけるMAP3K19の役割
3. 学会等名 東京呼吸器リサーチフォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 笹野 仁史、原田 紀宏、原田 園子、竹重智仁、三道 ユウキ、田辺 悠記、石森絢、松野圭、長岡鉄太郎、伊藤 潤、千葉麻子、秋葉久弥、熱田了、出原賢治、三宅幸子、高橋和久
2. 発表標題 末梢血中MAIT細胞、好中球、血清ペリオスチンのメボリズムブ治療効果予測バイオマーカーとしての可能性
3. 学会等名 第3回日本喘息学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒岩美希、山口慎一郎、加藤慶宜、秋葉久弥、中山勝文
2. 発表標題 Tim4による炭素微粒子の認識および炎症応答の解析
3. 学会等名 第29回日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田翔子、伊藤潤、原田園子、笹野仁史、三道ユウキ、田辺悠記、安部寿美子、渡邊敬康、佐藤良彦、西牧孝泰、牧野文彦、塩田智美、児玉裕三、長岡鉄太郎、千葉麻子、秋葉久弥、三宅幸子、熱田了、原田紀宏、高橋和久
2. 発表標題 スギ花粉症合併喘息患者における舌下免疫療法による症状改善効果と末梢血リンパ球分画の変化
3. 学会等名 第88回臨床アレルギー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuki Tanabe, Hisaya Akiba, Norihiro Harada, and Sachiko Miyake.
2. 発表標題 Soluble TIM-4 levels in serum are associated with severe asthma phenotype.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Y. Tanabe, H. Akiba, N. Harada, K. Matsuno, J. Ito, S. Miyake, K. Takahashi
2. 発表標題 Soluble TIM-4 levels in serum are associated with severe asthma phenotype.
3. 学会等名 The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 T. Takeshige, N. Harada, S. Harada, A. Ishimori, Y. Katsura, H. Sasano, Y. Sandhu, K. Matsuno, F. Makino, J. Ito, R. Atsuta, H. Akiba, K. Takahashi
2. 発表標題 Steroid-resistant airway inflammation in mice induced by chitin.
3. 学会等名 The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田辺悠記、原田紀宏、原田園子、笹野仁史、三道ユウキ、松野圭、竹重智仁、牧野文彦、伊藤潤、熱田了、三宅幸子、高橋和久、秋葉久弥
2. 発表標題 気管支喘息患者における血中可溶性TIM-4濃度
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹重智仁、原田紀宏、石森絢子、松野圭、原田園子、笹野仁史、田辺悠記、三道ユウキ、桂蓉子、牧野文彦、伊藤潤、秋葉久弥、高橋和久
2. 発表標題 喘息モデルマウスにおけるキチン誘導性ステロイド抵抗性気道炎症の解析
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>順天堂大学医学部免疫学講座 https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/meneki/home.html</p>

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	原田 紀宏 (Harada Norihiro) (10465065)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	

6. 研究組織（つづき）

	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	安倍 能之 (Abe Yoshiyuki) (10647027)	順天堂大学・医学部・助教 (32620)	
研究分担者	多田 昇弘 (Tada Norihiro) (50338315)	順天堂大学・大学院医学研究科・先任准教授 (32620)	

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			
	The Washington University	University of Pittsburgh	University of Wisconsin	他1機関
米国				
韓国	Pusan National University			