

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21390149

研究課題名（和文）好塩基球のサイトカイン産生を制御する新規シグナル伝達制御機構

研究課題名（英文）Intracellular signals regulating cytokine production in basophils

研究代表者

瀧 伸介（TAKI SHINSUKE）

信州大学・医学部・教授

研究者番号：50262027

研究成果の概要（和文）：2型 T 細胞免疫応答に重要な役割を果たすインターロイキン 4 の産生制御機構をマウス好塩基球を用いて研究した。休止期好塩基球は IL-3 に応答するものの FcεRI 架橋には応答せず IL-4 を産生しないこと、一方活性化好塩基球は IL-3 に応答しないことを見だし、そしてその機構に関与する分子として、転写抑制因子 Bcl-6 や抑制性細胞表面分子 PIR-B を同定した。前者は休止期好塩基球の FcεRI シグナル、後者は活性化好塩基球における IL-3 シグナルをそれぞれ抑制している。

研究成果の概要（英文）：Mechanisms regulating interleukin-4 (IL-4) production in murine basophils were studied. Basophils, when resting, produce IL-4 in response to IL-3 but not FcεRI crosslinkage, whereas activated basophils produce the cytokine upon FcεRI crosslinkage but not IL-3 stimulation. The transcriptional repressor Bcl-6 and the suppressive cell surface molecule PIR-B were identified to negatively regulate FcεRI signals in resting basophils and IL-3 signals in activated basophils, respectively.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	7,100,000	2,130,000	9,230,000
2010年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
2011年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：免疫学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：アレルギー、サイトカイン、好塩基球

1. 研究開始当初の背景

好塩基球は、アレルギー反応に深く関わっているエフェクター細胞としてのみならず、2型ヘルパーT細胞（Th2）応答を制御する細胞として最近大きな注目を集めており、その分化・発生、活性化、そして機能の制御機構が激しい勢いで研究されるに至っている。しかしながら、マウス好塩基球の活性化、機能発現に至る細胞内分子メカニズムについ

ては十分な情報がなく、好塩基球はこの観点からは未だにブラックボックスであると言わざるを得ない。

アレルギー疾患は今日特に先進諸国で、感染症の減少と逆相関の関係で増加の一途をたどり、その社会的な影響が大きな問題となっている。従って、アレルギー発症の機構を理解し、対症的ではない治療法を開発することは現代免疫学に課された一大課題である。

様々なアレルギー疾患の発症には Th2 を中心とする 2 型免疫応答が深く関係していること、そして Th2 分化において Interleukin4 (IL-4) が必須の役割を果たすことはよく知られている。しかしながら、一方で Th1 細胞の分化誘導機構が、樹状細胞 (DC) などの炎症性サイトカイン (IL-12 など) 産生誘導によって開始されるという明快なスキームで理解されているのに比べ、Th2 細胞分化誘導開始に関わる IL-4 産生細胞およびその活性化機構に関しては、完全なコンセンサスが得られない状態が長く続いてきた。いわゆる「初期 IL-4 問題」である。

好塩基球はすでに 20 世紀初頭には同定されていたにもかかわらず、その生物学的な意義、疾患への関与の研究は著しく遅れていた。ところが、2008 年に入り好塩基球を取り巻く研究状況は一変する。すなわち、好塩基球が初期 IL-4 産生細胞であることを示す報告が Nature Immunol.誌を舞台に相次いでなされたのである (Sokol ら、9:310, 2008、Denzel ら、9:733, 2008、さらに Min & Paul、Nature Immunol. 9:223, 2008、MacGlashan、Immunol & Cell Biol online 2008 年 9 月も参照)。このような劇的な変化の背景には、ここ数年の間の好塩基球が寄生虫感染における Th2 応答やアレルギー反応に深く関わっているという知見の蓄積 (Min & Paul、上記、Mukai ら、Immunity 23:191, 2005、Tsujiura ら、同 28:581, 2008) によって、好塩基球研究がまさに「21 世紀ルネッサンス」 (Falcone, Exp. Dermatol., 15:855, 2006) と呼ぶべき活況を迎えていたという事実がある。とはいえ、このような歴史的な理由から、マウス好塩基球の Th2 誘導に関わる機能、特に IL-4 産生にいたるシグナル伝達とその制御機構についてはほとんど手つかずのままであった。

申請者自身も、転写因子 IRF-2 を欠損するマウスにおける自発的な Th2 シフトを解析する過程で、IRF-2 が好塩基球増殖の負の制御因子であり、その欠損によって好塩基球の増多が来され Th2 シフトが引き起こされることを明らかにし、同時に好塩基球が CD4⁺T 細胞由来の IL-3 による刺激に反応して IL-4 を産生し、逆に CD4⁺T 細胞の Th2 への分化を開始させるという「コンバーター」モデルを 2005 年に提唱している (Blood, 106:2011, 2005)。さらに、その後の研究によって、好塩基球はその活性化状態に応じて IL-4 や IL-6 の産生に至るシグナル経路の「可逆的スイッチング」を行っていることを発見し、寄生虫感染などの 2 型免疫応答の初期には休止好塩基球が IL-3 に応答し、後期には活性化好塩基球が IgE を介してそれぞれ IL-4 を産生し、2 型免疫応答の開始と維持、増進の両方に関わりうるという新しいモデルを示唆した。実

際、*Trichinella spiralis* 感染によって好塩基球の FcεRI 応答性の獲得 (図 1 中の右向き矢印) が *in vivo* でも誘導されることをすでに観察している。さらに、IL-4 産生に至る IL-3 シグナル伝達経路に関して、ITAM 含有アダプター FcγR 鎖が IL-3 受容体 β 鎖 (βc 鎖) に結合して、IL-4 産生誘導に必須の役割を果たしているという、これまで全く予想されなかった新たなシグナル・クロストークを発見した。加えて、FcεRI などのシグナルの負の制御因子であることが確立している Paired Ig-like receptor-B (PIR-B) が、好塩基球では FcεRI ではなく IL-3 シグナルを抑制的に調節していることをも見いだしている。このように好塩基球での IL-3 シグナルの解明は、Science Signaling の創刊に代表されるように最近再び活性化の様を呈しているシグナル伝達研究に大きく貢献できる可能性を秘めている。

2. 研究の目的

3 年間で以下の 4 つの互いに密接に関連した課題の解決を目指す。[1] 同じ分子 (FcγR、Syk) を介するにも関わらず、好塩基球の活性化状態に応じて互いに排他的に機能する IL-3 シグナルと FcεRI シグナルがどのように制御されているのかを、特に FcγR の上流コンポーネントによる Syk 活性化機構を中心に明らかにする。この課題の成果に基づき、FcεRI を発現し、IL-3 に反応するが IL-4 をほとんど産生しないマスト細胞のシグナル伝達経路における好塩基球との違いをも解明し、これら二つの細胞が持つ免疫機能の違いの分子的基础を確立する。[2] 寄生虫 *T. spiralis* による活性化に伴う FcεRI 応答性の *in vivo* での獲得に [1] の機構が関わっているのか否かを明らかにする。[3] 単一サイトカイン IL-3 の好塩基球に対する 3 つの独立した作用、すなわち増殖、IL-4 産生誘導、そして FcεRI 応答性の獲得、がそれぞれどのようなシグナル分子を介して伝達されるのかを明らかにする。特に、IRF-2、FcγR のシグナル経路特異的機能、各経路に特異的な βc 鎖サブドメイン、下流イベントに関わる分子の違い、さらに、これらシグナル伝達経路に対する PIR-B の負の制御機構の分子レベルでの理解に絞って明らかにする。[4] 他の βc サイトカイン (IL-5、GM-CSF) 機能においても FcγR が関与しているか否かを好塩基球およびその他の細胞 (好酸球、マクロファージ、DC、B 細胞など) について決定し、FcγR の寄与のサイトカインおよび細胞種特異性について明らかにする。

3. 研究の方法

[1] 好塩基球の活性化とシグナルスイッチ：培養好塩基球は活性化状態にあり

(CD69⁺)、FcεRI 架橋には反応して IL-4 を産生するが、IL-3 には反応せず IL-4 を産生しないのに対し、引き続いて IL-3 不在下で 12 時間以上培養した好塩基球 (“starved”) は休止状態に戻っており (CD69⁺) 逆に FcεRI 架橋には反応しないが、IL-3 には応答することが明らかになっている。これら二つの経路はともに FcRγ 依存的で、また Syk に依存的である (Hida ほか、Nature Immunol. 2009)。重要なことに、“starved”好塩基球は FcεRI 架橋による Syk のリン酸化が激減していることも判明しており、これら活性化状態の違いによるシグナル経路のスイッチングは Syk の上流で調節されていることが明らかである。そこで、これら二つの異なる状態にある好塩基球を IL-3 で刺激し、特に FcRγ-Syk の上流シグナル分子 (src キナーゼなど) に絞ってその活性化を比較検討し、このスイッチングに関わる分子の同定を行う。同定に成功した場合には、ノックダウン (shRNA)、ドミナントネガティブ (DN) 変異体の発現などによって活性化状態非依存的な IL-4 産生能を付与できるかを検討することで確認を行う。

[2] 感染時における *in vivo* でのスイッチング：寄生虫感染時、もしくは免疫時に *in vivo* で見られる FcεRI 反応性の獲得に際し実際に IL-3 が機能しているという証明はいまだになされていない。さらに、そのプロセスを制御する細胞機能も不明である。そこで、IL-3 欠損マウス (英国 MRC、Tybulewicz 博士より供与済み)、RAG-1 欠損マウス、DC 除去マウス (Gr1 抗体投与によって作成) などに *T. spiralis* を感染させ、好塩基球の FcεRI 反応性を検討する。もしも IL-3 が実際に機能していることが確認されたならば、[1] で同定された分子が、実際に機能しているか否かを、遺伝子導入 (GFP を同時に発現するレトロウイルスベクターを用いて移植好塩基球を標識する) した骨髄を移植したマウスなどで検討する。

[3] IL-3 の 3 つのシグナル経路：好塩基球に対して多機能を示すサイトカイン IL-3 の 3 つの独立したシグナル伝達経路 (増殖、IL-4 産生、FcεRI 反応性の獲得) について、いかなる分子がその差異をもたらしているのかを検討する。まず、すでにこれまで明らかになっている IL-3R 下流のシグナル分子について、IL-3 で刺激した野生型、IRF-2 欠損 (増殖亢進)、FcRγ 欠損 (IL-4 産生不全) 好塩基球でその活性化に変化が見られる分子の同定を試みる。

並行して、マイクロアレイ解析を通じた網羅的パスウェイサーチをも行い、シグナル経路特異的分子の同定を試みる。候補分子が同定できたならば、その constitutive active form やドミナントネガティブ変異体、shRNA な

どによって、当該のシグナルのみが特異的に修飾できるか否かを検討し、その機能を確認する。

さらに、IL-3Rβ 鎖 (βc 鎖) 細胞内部分と CD8 やエリスロポエチン受容体 (EPOR) などの細胞外ドメインを連結したキメラ分子コンストラクトを作成、培養好塩基球に導入し、抗体もしくはリガンドで強制的に架橋することでシグナルをトリガーし増殖、IL-4 産生、FcεRI 反応性の獲得を検討するシステム (すでに樹立されている、未発表) を用いて、βc 鎖細胞質部分の様々な欠損体を用いた場合にどのシグナル経路が影響を受けるかについて検討する。欠損変異については、すでにこれまでに多くの研究がなされており、それらを参考に構築する。加えて、PIR-B 欠損好塩基球において、増殖、FcεRI 反応性の獲得については変化がないのに対し、IL-3 による IL-4 産生のみ亢進しているという未発表の知見に基づき、PIR-B 欠損好塩基球と野生型好塩基球を IL-3 で刺激刺激して、上記と同様な解析を行い、PIR-B の作用点を決定して、IL-4 産生に至るシグナル経路特異的な分子を同定する。また、PIR-B 欠損好塩基球に、各種変異 PIR-B 分子 (ITIM 変異、細胞外ドメイン欠損など) を導入し、その IL-3 応答を検討することで PIR-B 作用の機構を検討する。

[4] 他の細胞の機能における βc-FcRγ シグナルクロストーク：すでに IL-5 依存性プロ B 細胞株である Y16 において、βc 鎖と FcRγ 鎖が会合していることを明らかにしており、好塩基球以外でも、そして IL-3 応答以外にも ITAM 依存的な FcRγ-Syk シグナル経路が関与している可能性がある。そこで、骨髄細胞を GM-CSF で培養して得られる樹状細胞 (BMDC)、IL-7 で培養して得られるプロ B 細胞、Flt-3 リガンドなどで培養して得られる好酸球 (Dyer 他、J. Immunol. 181:4004、2008) について、βc と FcRγ の会合を検討する (免疫沈降)。機能についてはこれまで全く検討がなされていないため、まず、これまでに知られている IL-5 の B 細胞に対する作用 (CD38 抗体との協同作用によるクラススイッチなど)、好酸球に対する作用 (各種メデイエータの産生、細胞接着の亢進など)、GM-CSF のマクロファージ、DC に対する作用 (分化誘導、炎症性サイトカインの誘導) などを検討する。これら既存の作用について FcRγ 欠損の影響が見られない場合には、マイクロアレイ解析によっていかなる遺伝子の発現が影響されているかを検討して FcRγ-Syk 経路の寄与する経路を同定する。

4. 研究成果

休止期あるいは活性化好塩基球中に発現するタンパクの違いを明らかにするために、マ

ウス骨髄由来培養好塩基球を調製し、IL-3 を除去した休止期好塩基球及びIL-3 刺激活性化好塩基球を準備し、これらの細胞からRNAを単離、精製しマイクロアレイ解析を行った結果、IL-3 により正および負に制御される遺伝子群が多数明らかになった。その中からシグナル伝達経路に関係する可能性が高いと思われる候補遺伝子約20 個について、レトロウイルス発現ベクターを構築し、マウス骨髄培養好塩基球に遺伝子導入して強制発現させFceRI 刺激をおこなうことによって、休止期好塩基球がIL-4 産生能を獲得させることが出来るかどうかを検討した。IL-4産生については、flowcytometry 法あるいはELISA 法にて検証したが、どの候補遺伝子も休止期好塩基球にFceRI応答性を付与することは出来なかった。IL-3シグナルによってその発現が維持されるある遺伝子がFceRI下流シグナルに必須な分子である、と言う仮説を否定するためには、さらに多くの遺伝子について同様な検討を加えることが必要であるが、今回検討を行った限りでは、この仮説を支持する結果は得られなかったことになる。

一方で、IL-3 刺激により発現が低下する遺伝子として転写抑制因子Bcl6 を同定したが、興味深い事に、Bcl6 を強制発現させたIL-3 活性化好塩基球はIgE 複合体によるFceRI 刺激に伴うIL-4 産生をほとんど示さなかった。この事は、Bcl6 がIL-3 刺激による好塩基球活性化に伴って発現を低下させ、それによって活性化好塩基球がFceRI刺激に伴ってサイトカインを産生することが出来る様になる、という機構を示唆し、Bcl6は逆に休止期好塩基球においてはFceRIシグナルを抑制しており、休止期好塩基球がFceRIに反応しない理由を説明する可能性があり、今後の検討に興味を持たれる。

休止期または活性化好塩基球における各種シグナル伝達経路の活性化状態について培養好塩基球を用いた生化学的な解析を計画したが、野生型マウス (C57BL6 等)から調製した骨髄由来培養好塩基球は休止期好塩基球を準備する際、増殖・生存因子であるIL-3 を除去するため激しい細胞死を起こし、精細な生化学的な解析は困難であった。そこで血球系細胞において細胞死抑制因子として知られるBcl2 を過剰発現するヒトBcl2 トランスジェニックマウスを利用した(*)。実際、このマウスから調製した骨髄培養好塩基球はIL-3 を除去した後も生存していることを確認できたので、それらの細胞を用いて休止期または活性化状態の好塩基球をIL-3 あるいはIgE 複合体で刺激し、細胞内シグナル伝達経路の活性化についてイムノブロット法にて検証した。その結果、IL-3 を除いた休止期好塩基球では活性化好塩基球と異なり、FceRIシグナル伝達経路に関わる分子で特にNF-κB

活性化に重要な分子 (Syk, PLCγ2, CARD9, Bcl10, MALT1, TAK1, IKKβ) の発現がタンパクレベルで著明に減少していた。これらのタンパクはIL-3 再刺激に伴い時間依存的にその発現量が回復した。次に休止期好塩基球をFceRI架橋により刺激し、シグナル伝達分子の活性化をリン酸化を指標に検討したところ、活性化好塩基球の場合と同様にSyk、PLCγ2、JNK のリン酸化は認められるのに対し、IKKβ及びIκBαのリン酸化が活性化好塩基球と比べて減弱していた。またこの時FceRI 刺激がSyk、PLCγ2 等のタンパクレベルの発現回復をもたらしたのに対し、MALT1 のタンパク発現の回復は認められなかった。これらの結果から、休止期好塩基球は何らかの機構によりFceRI シグナル関連分子群のタンパク発現レベルが低く抑えられており、IL-3 刺激による好塩基球の活性化は、おそらくこれらシグナル伝達分子のタンパクレベルの安定化を促進することによって、発現量を上昇させているものと推察される。不活化好塩基球がFceRI 刺激に反応しないことのひとつのメカニズムとして、MALT1 タンパクの発現回復が非効率的であるため下流へのシグナルが、特にNF-κB 活性化に繋がる経路において伝達されにくいことが示唆された。

*なお、本マウスの京都大学ウイルス研 (生田宏一教授) からの導入に際して、PCRを用いたトランスジェニック個体の安定的同定法の確立に時間を要したため、本研究計画は平成24年9月までの繰越しを行った。

骨髄から単離したばかりの好塩基球はPIR-Bを発現しておらず、IL-3に反応しIL-4を産生する。一方で、IL-3で培養した好塩基球は、活性化マーカーであるCD69の発現が上昇し、同時にPIR-Bの発現が上昇し、それに伴いIL-3に対する反応性を消失した (IL-3不反応性の獲得)。このIL-3不反応性を獲得した野生型培養好塩基球とは対照的に、PIR-B欠損培養好塩基球はIL-3に対し多量のIL-4を産生し続け、IL-3不反応性が破綻していた。活性化FcγR/PIR-B二重欠損培養好塩基球を用いた解析と、PIR-B欠損培養好塩基球へ dominant negative型 (キナーゼドメインを欠く) Sykをレトロウイルスを用いて導入した解析から、PIR-B欠損培養好塩基球のIL-3に対する異常なサイトカイン産生シグナルは、これまで知られていない新たなシグナル経路が発動するためではなく、すでに我々自身が明らかにしたFcγ-ITAM-Syk経路を介して伝達されている事、すなわちPIR-B分子による抑制機構の標的はFcγ-ITAM-Syk経路そのものであることがわかった。にもかかわらず、やはりFcγをシグナル伝達に用いるIgEに対する反応はPIR-B欠損によって影響され

ないことから、IL-3受容体下流のFcR γ 経路シグナルに特異的な制御機構が存在することが示唆される。

PIR-Bは抑制モチーフである

Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs (ITIM)を介して細胞内シグナルを抑制するという事が知られている。しかし、野生型PIR-B分子をレトロウイルスベクターを用いて導入した場合、PIR-B欠損培養好塩基球で見られる過剰IL-3応答は完全に消失するのに対して、ITIM欠損変異型PIR-Bを導入した場合にもほとんど同程度にIL-3応答を抑制できた。これに対して、細胞外部位をCD4分子に置換した変異PIR-Bによってはほとんど抑制できなかった。この結果は、PIR-Bが好塩基球自身の発現する何らかの細胞外リガンドを認識することによって抑制性シグナルを伝達している事が示唆するが、一方で、PIR-B分子のリガンドのひとつと言われているMHCクラスI分子を発現しない β 2ミクログロブリン欠損マウス由来の培養好塩基球においてもPIR-B欠損好塩基球で見られたようなIL-3応答の亢進は見られないこと、もう一つのリガンドと言われているNanogは好塩基球では発現していないため、これまでに知られていないPIR-Bリガンドが存在するものと考えられる。そして、このリガンドはITIM非依存的に好塩基球のIL-3刺激によるITAM-Syk経路を抑制するユニークなサイトカイン・シグナル調節経路をトリガーすることによって、好塩基球による過剰IL-4産生を抑制し、アレルギー様疾患の自発的発症を抑制しているのではないかと想像できる。本研究では、PIR-Bを介した抑制経路の分子メカニズムの解明にまでは至らなかった。今後の研究の進展が待たれる。

好塩基球の示すIL-3増殖、生存、IL-4産生などの応答におけるIL-3受容体 β 鎖の構造機能連関を追求した。 β c欠損培養好塩基球にIL-5R α 鎖と野生型 β c鎖を同時に導入した時のみIL-4産生や好塩基球の生存が見られる(好塩基球の維持自体は内在性 β IL-3とIL-3R α によって支持される)システムを完成させた。この系を用いて、IL-5誘導性のIL-4産生も内在性IL-3シグナル伝達経路と同様にFcR γ およびSykに依存していること、一方IL-5による生存シグナルはSykに非依存的であることが明らかになった。さらに β c鎖の細胞内領域を欠失する変異体はIL-4産生、生存の両方を支持できないことから、 β c鎖の機能は単にFcR γ 鎖をその細胞膜内ドメインでリクルートする事のみにあるのではなく、 β c自体のシグナル伝達機構がIL-4産生シグナル伝達に必須であることが明らかである。さらに細胞質内Jak2結合領域であるbox1のみを持つ β c鎖もIL-4産生、生存を支持できなかったことから、Jak2の活性化だけではIL-4産生シ

グナル伝達には不十分であり、さらに下流のシグナルの活性化が必要であることが示唆された。この実験システムを用いれば、これまで主にIL-3/IL-5/GM-CSFの血液系細胞の生存、増殖誘導作用との関連でのみ検討されてきた β c鎖の構造と機能の連関が、好塩基球のIL-4産生というエフェクター機能においてどのようなものであるのか、が明らかに出来ると期待される。

本研究を開始後、世界各国の多くの研究室から、寄生虫感染時もしくはアレルギー刺激時のTh2応答の開始における好塩基球機能について疑問を呈する報告が相次いでなされ、実際、われわれも好塩基球がIL-3およびFc ϵ RIを介するIL-4産生刺激に反応しないFcR γ 欠損マウスを用いて、卵白アルブミン(OVA)を特異的に認識するTCRを発現するトランスジェニックマウス(OT-II γ)と交配し、OVAで免疫し、所属リンパ節および脾臓におけるTh2分化をIL-4 mRNA発現をRT-PCR法で定量することによって検討したが、FcR γ 欠損による影響はほとんど見られず、従って好塩基球がIL-4を産生するか否かがTh2分化の開始に関与しているという証拠は得られなかった。このため、当初計画していた[2]に関わる研究計画は中止することとなった。また、[4]で計画していた、好塩基球以外の細胞での生物機能における β c-FcR γ シグナルクロストークについては、ほとんど研究を進めることが出来なかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計13件)

- ① 瀧伸介, IL-15とNK細胞の発生・分化・ホメオスタシス. 臨床免疫・アレルギー科 59: 140-146, 2013. 査読無
- ② Minamoto K, Takahara K, Adachi T, Nagaoka K, Iyoda T, Taki S, Inaba K. IRF-2 regulates B cell proliferation and antibody production through distinct mechanisms. *Int Immunol*. 24:573-581, 2012. DOI: 10.1093/intimm/dxs060, 査読有
- ③ Notake T, Horisawa S, Sanjo H, Miyagawa S, Hida S, Taki S. Differential requirements for IFN regulatory factor-2 in generation of CD1d-independent T cells bearing NK cell receptors. *J. Immunol*. 188:4838-4845, 2012. DOI:10.4049/jimmunol.1200210, 査読有
- ④ Yoshizawa K, Nakajima S, Notake S, Miyagawa S, Hida S, Taki S. IL-15-high-responder developing NK cells

bearing Ly49 receptors in IL-15^{-/-} mice. *J. Immunol.* 187: 5162-5169, 2011.
DOI:10.4049/jimmunol.1101561, 査読有

- ⑤ Hata T, Takahashi M, Hida S, Kawaguchi M, Kashima Y, Usui F, Morimoto H, Nishiyama A, Izawa A, Koyama J, Iwakura Y, Taki S, Ikeda U. Critical role of Th17 cells in inflammation and neovascularization after ischaemia. *Cardiovasc Res* 90: 362-372, 2011. DOI: 10.1093/cvr/cvq397, 査読有
- ⑥ 野竹剛、瀧伸介. 活性化 T 細胞における NK レセプターの発現. *臨床免疫・アレルギー科* 55 : 475-482, 2011. 査読無
- ⑦ Yamazaki K, Yamazaki T, Taki S, Miyake K, Hayashi T, Ochs HD, Agematsu K. Potentiation of TLR9 responses for human naive B-cell growth through RP105 signaling. *J. Clin. Immunol.* 135:125-136, 2010. DOI:10.1016/j.clim.2009.12.013, 査読有
- ⑧ 小田朗永、瀧伸介. 好塩基球における IL-4 産生誘導シグナル伝達機構と Th2 分化. *臨床免疫・アレルギー科* 54: 546-553, 2010. 査読無
- ⑨ 肥田重明、瀧伸介. Th2 分化と好塩基球. *実験医学* 28 : 1879-1884, 2010. 査読無
- ⑩ 肥田重明、瀧伸介. 好塩基球からの IL-4 産生誘導機序. *炎症と免疫* 18:9-13, 2010. 査読無
- ⑪ Jin D, Takamoto M, Hu T, Taki S, Sugane K. STAT6 signalling is important in CD8⁺ T-cell activation and defence against *Toxoplasma gondii* infection in the brain. *Immunology* 127:187-195. 2009. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2008.02935.x, 査読有
- ⑫ Nagumo H, Abe J, Kano H, Taki S, Yamazaki K, Yamazaki T, Kobayashi N, Koike K, Sugane K, Saito H, Agematsu K. Distinct response in maintenance of human naive and memory B cells via IL-21 receptor and TCL1/Akt pathways. *Cell. Immunol.* 256:56-63, 2009. DOI: 10.1016/j.cellimm.2009.01.005, 査読有
- ⑬ Hida S, Yamasaki S, Sakamoto Y, Takamoto M, Obata K, Takai T, Karasuyama H, Sugane K, Saito T, Taki S. Fc receptor γ -chain, a constitutive component of the IL-3 receptor, is required for IL-3-induced IL-4 production in basophils. *Nature Immunol.* 10:214-222,

2009. 査読有、DOI: 10.1038/ni.1686

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瀧 伸介 (TAKI SHINSUKE)
信州大学・医学部・教授
研究者番号 : 50262027

(2) 分担研究者

なし

(3) 連携研究者

肥田 重明 (HIDA SHIGEAKI)
信州大学・医学系研究科・准教授
研究者番号 : 10345762

山条 秀樹 (SANJO HIDEKI)
信州大学・医学部・助教
研究者番号 : 50391967