

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 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21390302

研究課題名（和文）ゲノム情報を基盤としたアレルギー病態の理解と新規治療戦略

研究課題名（英文）Genomics based approach for allergic disorder and development of innovative therapeutic strategy

研究代表者

久保允人 (MASATO KUBO)

東京理科大学 生命科学研究所・教授

研究者番号：40277281

研究成果の概要（和文）：Th2 サイトカイン遺伝子クラスター内には良く配列が保存された非翻訳領域が点在し、これら領域は DNaseI に対して高感受性であることから、DNaseI 高感受性 (HS) 領域と呼ばれている。クロマチンレベルでのエピジェネティックな解析より、これら領域は Th2 サイトカインの転写を包括的に制御する働きを持つことが想定されている。本研究では、Th2 において中心的役割を持つ IL-4 遺伝子に着目し、IL-4 遺伝子ないに存在するそれぞれの制御領域が持つ生理学的意味を明らかにすること、そしてこれまで想定されてきた Th2 サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-13 など) の包括的制御の存在の解析を目的とする。マウスゲノムからこれら HS 領域をそれぞれ欠失させた遺伝子改変マウスを作製した。この解痛から IL-4 と IL-13 の遺伝子は、遺伝子発現を制御する遺伝子配列として知られる HS2 と CGRE がそれぞれ存在することを見いだした。これら領域には GATA-3 に対する結合配列が存在することから、これら領域に対する GATA-3 の結合と遺伝子発現活性の指標であるヒストンのアセチル化について、時空間的な解析を行ったところ、HS2 あるいは CGRE を欠失したマウスのゲノムでは、それぞれ IL-4 あるいは IL-13 遺伝子座における GATA-3 の結合が見られず、同時にヒストンのアセチル化も起こさないことが観察された。このことから、GATA-3 は HS2 あるいは CGRE 領域に結合することにより IL-4, IL-13 遺伝子の発現をそれぞれ独立に制御していることが明らかにされた。これまで、みられてきた Th2 サイトカインの包括的制御はその結果をとらえたものと考えられる。

また、この発見は GATA-3 によるサイトカイン遺伝子の発現制御が、私たちの体に備わったアレルギーを発症するメカニズムの本質であることを示したとともに、抗原刺激の役割についても、新たな視点を与えた。すなわち、アレルギーを引き起こす抗原がナイーブ T 細胞を刺激することで、ナイーブ T 細胞内の IL-4 と IL-13 の遺伝子上のクロマチン構造を変化させることにより、GATA-3 が標的となる遺伝子配列に結合しやすい状況を作り出すのがその役割であることを証明することになった。

研究成果の概要（英文）：Naive CD4 T cells differentiate into two major subsets of helper T cells, Th1 and Th2, which are defined based on their non-overlapping cytokine profiles and immunoregulatory functions. Th1 cells secrete IFN- γ and TNF- α and are responsible for cell-mediated immunity and protection against intracellular pathogens, whereas Th2 cells produce IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, and IL-13, and mediate humoral immunity and protection against helminthic infection. The mouse Th2 cytokine locus contains *Ii4*, *Ii5*, *Ii13*, and the constitutively expressed *Rad50* and *Kif3a* genes, and the locus composition is well conserved in mammals. Th2 cytokine expression is heritably regulated by transcriptionally permissive and repressive chromatin structure at cis-acting regulatory elements, which have been experimentally identified by the detection of DNaseI hypersensitive (HS) sites and histone modifications. In the mouse Th2 locus, *Ii4* transcription is regulated by elements that map to conserved sequence 1 (HSS1 and HSS2), located between *Ii13* and *Ii4*, HS0, located in the 5' region of *Ii4*, HS1, located in the promoter region, HS2 and HS3 in the second exon, and HS5a and HS5, located 3' of *Ii4*. The *Ii13* locus contains two promoter regions, HS1 and HS2. HS1 is the conserved GATA-3 response element (CGRE) upstream of the proximal promoter, HS2. Studies of IL-4 regulatory elements in mice with a germline deletion of these regulatory regions still leave open the question of whether each element regulates *Ii4* transcription or Th2 differentiation. Our study demonstrates that HS2 in the *Ii4* locus is a critical GATA-3 binding site that regulates lineage specific IL-4 expression. Deletion of HS2 markedly impaired maintenance of H3K9/K14 acetylation and the onset of H3K4 methylation on the *Ii4* locus, both of which are required for transcriptional permissibility, leading to the lack of *Ii4* transcription.

GATA-3 overexpression failed to reconstitute these defects. We found that HS2, as a specific target of the GATA-3 mediated epigenetic modification on the *Il4* locus, is an indispensable enhancer. Therefore, we found a novel regulation of Th2 cytokine genes by GATA-3 protein.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2010年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2011年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
総計	13,700,000	4,110,000	17,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：免疫学、アレルギー・ぜんそく

1. 研究開始当初の背景

花粉症、喘息、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性病態の多くは、IL-4, IL-5, IL-13等のTh2と呼ばれる特殊なT細胞サブセットから主に産生されるサイトカインによって制御されている。そのため、T細胞におけるIL-4の制御機構の解明はアレルギーの理解を深めるためにも重要な課題といえる。また、アレルギーを制御するサイトカインIL-4はT細胞のみならず、エフェクター細胞である肥満細胞、好塩基球等からも産生されており、T細胞とは異なる制御を受けるのか否かについても不明な点が多く残されている。胸腺にて成熟分化したT細胞は、異なるサイトカインを産生するヘルパーT細胞へと分化していく。アレルギーに関与するTh2サイトカイン遺伝子の多くは同一染色体上にクラスターを形成して存在し、そのゲノム構造は高度に哺乳動物間で進化的に保存されている。一般的に約90%以上のゲノムは蛋白に翻訳されることなく、翻訳領域の制御をしていることが分かりつつあるが、このTh2サイトカイン遺伝子クラスター内には良く配列が保存された非翻訳領域が点在する。クロマチンレベルでのエピジェネティックな解析より、これら保存された領域は、DNase I 高感受性(HS)領域と呼ばれ、クロマチンの活性化に関わるヒストンのアセチル化・メチル化と相関性を持つことから、Th2サイトカインの転写を制御する分化スイッチとしての働きが示唆されている。そのため、それぞれの制御領域が持つ生理学的意味を明らかにするとともに、ヒトにおけるアレルギー疾患とこれら制御領域との関連を明らかにする事は、重要な課題といえる。

2. 研究の目的

本研究計画で明らかにすることと研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか

- 1) ヒト IL-4 遺伝子上の制御領域とアレルギー体質を結ぶメカニズムの解明

CNS-2 エンハンサーと HS4 領域は、マウスで見つかった制御領域であるが、これに相当するゲノム配列はヒトにおいても良く保存されている。CNS-2 と HS4 には3カ所の SNPs が存在しており、完全連鎖不平衡の関係にある。ここに存在する劣性型 SNPs を持つヒトには、健常人の1.5倍から1.8倍 アトピー性喘息になりやすい傾向があり、この変異がアレルギーの遺伝的素因となりうる事が予想された。本研究では、この SNPs の意味を解明すべく、アトピータイプと非アトピータイプの SNPs を含むノックインマウスを作成し、アレルギー体質決定におけるこれら制御領域の役割を明らかにする事を目的とする。

2) 遺伝子改変マウスを用いた Th2 特異的に IL-4 の発現制御に関わる領域の探索

CNS-2 欠失マウスと HS4 欠失マウスの解析から、これら領域が Th2 分化における IL-4 産生を規定する制御領域である可能性は低いと考えられた。このこれまでの実験事実から、以下の2つの可能性が想定された。

1. CNS-2 と HS4 領域以外のいずれかの単一の制御領域 (Locus Control Region) が、Th2 特異的 IL-4 発現を制御する。
2. 複数の制御領域が複合的に作用することにより、Th2 特異的 IL-4 発現は制御されている。

以上の事から、これまで解析がなされなかった HS2 およびサイレンサーに焦点をあて、これら領域の欠失マウスを用い中枢の制御に関わる領域の可能性を検討する。また、IL-4 遺伝子座より離れた場所に存在する制御領域、CNS-1・IL-13 プロモーターにまで広げ、可能性を検討する。

3) ゲノム制御領域をターゲットとした新しい治療法の開発

CNS-2 エンハンサーには Notch シグナルによって制御を受ける配列が複数存在しており、CNS-2 はこの経路を介してメモリー型 CD4T 細胞や NKT 細胞における IL-4 産生を制御する。このエンハンサーを持たないマウス

では、IgE の産生が全く起こらないことから、この Notch シグナルを標的とした創薬を目指すことにより、IgE によって誘導されるアレルギー反応を抑制的に制御する事を可能にする。

4) 肥満細胞・好塩基球 欠損マウスの確立によるこれら細胞の免疫防御・アレルギーにおける意義の解明

肥満細胞および好塩基球は感染によって引き起こされる様々な局面の免疫反応において、IL-4の産生源の候補となっている。しかしながら、これら細胞の生理学的異議については、特異的な除去システムが存在しないため、不明な点が多く残されている。HS2とサイレンサー領域が肥満細胞および好塩基球におけるIL-4特異的発現を制御する領域であることから、これをジフテリア毒素レセプターの発現システムと組み合わせることにより、ジフテリア投与によりこれら細胞を選択的に除去するシステムを構築する。これにより、肥満細胞および好塩基球を欠失させたマウスを作製し、これら細胞のアレルギー病態における意義を明らかにする。また、同じ制御領域をCre-loxのシステムを構築することにより、これら細胞特異的に目的の遺伝子を欠失するシステムを構築する。

研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

ゲノム配列には、蛋白質の機能情報以外に、細胞の増殖・分化・恒常性を保つ上で必要な情報が書き込まれている。そこで、遺伝子の配列および構造が明らかとなった現在、細胞が分化していく過程で起こる遺伝子発現を制御する機構の解明は次世代の重要な研究課題である。本研究は、喘息やアレルギーの起因となるTh2サイトカインの転写制御メカニズムを、ゲノムの機能制御の観点から明らかにしていく非常に独創的なものである。Th2遺伝子の発現パターンは動物種間で共通であることから、Th2サイトカイン遺伝子クラスター内のほ乳類で保存されている領域が、その制御に深く関わっていると考えられている。本研究は、遺伝子改変マウスを用いることにより、これらサイトカイン遺伝子の発現制御領域の生理学的意義を理解することに可能になるとともに、高次生命体でのT細胞分化におけるサイトカイン制御機構の詳細な理解を飛躍的に進めるであろう。Th2サイトカインはアレルギー炎症性病態に深く関与していることが知られており、その転写発現調節機構を明らかにするとともにSNP解析と組み合わせることで、遺伝的素因との関係を明らかにする事が可能となる。これら知見を基盤とした本研究は、アレルギー性疾患の発症を初期段階で制御しうる新しい治療法および予防法の開発が期待でき、社会的にも大きく貢献しうる意義ある研究となるであろう。

3. 研究の方法 I 研究計画・方法

本研究計画はこれまで作製した制御領域欠失マウスを基盤とすることから、まず *IL-13/IL-4* 遺伝子座における制御領域の位置と、本研究計画に用いる欠失マウスの概要について以下に示す。

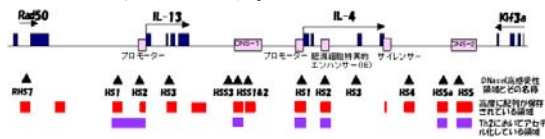
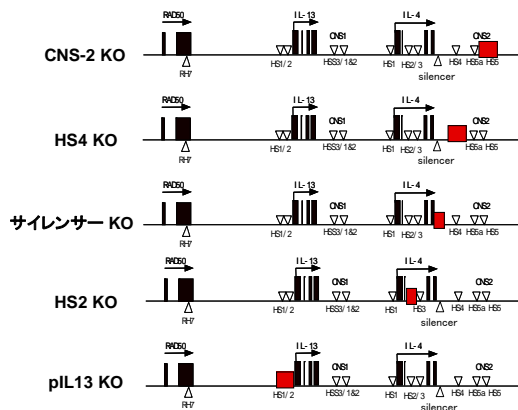


図-1 Th2遺伝子座クラスター内におけるDNase I 高感受性(HS)領域と哺乳類で配列が保存されている領域との関係と本研究計画に用いる欠失マウスの概要

平成21年度の研究計画

ヒト IL-4 遺伝子上の制御領域とアレルギー体質を結ぶメカニズムの解明

IL-4 遺伝子座に存在する CNS-2 エンハンサー領域と HS4 領域には、3 カ所の SNP が存在していた。SNPs の出現頻度を健康人、花粉症患者、喘息患者、アトピー性皮膚炎患者を対象



に検討した結果、図-1 に示すように、喘息患者と健康人との間で優位な違いが認められた。HS4 に 2 つの SNPs が存在しており、その出現頻度は花粉症患者に高い傾向が認められた。この結果に基づき、CNS-2 エンハンサー領域と HS4 領域内に存在する SNP の生理学的意義を理解する必要がある。そこでヒト CNS-2 エンハンサー領域と HS4 領域をノックインしたマウス (図 -1) を作成する事により、アレルギーにおけるこの SNP の意味を明らかにする。

別の HS4 欠失マウスを用いた解析から、マウスの HS4 領域には弱いながら IL-4 の産生を抑制的に制御する働きを持つ事が明らかにされている。そのため、ヒトに存在するこの SNPs の存在が、サイレンサーとしての機能を消失させ、病態の悪化をもたらしていることが容易に予想される。ノックインしたマウスにより、この可能性が立証された場合、ヒトにおける HS4 のサイレンサーとしての作用機序を解析する目的で、SNPs が存在する場所に注目して、これを制御する転写因子を単離精製する。このことにより、このサイレンサーのメカニズムを標的とした治療法の開発を検討する。

Th2特異的IL-4発現制御に関わる領域の探索

これまで作製した CNS-2 欠失マウスでは、Th2 分化条件に T 細胞をおいた場合、少々の減少は認められるものの、IL-4 を産生する Th2 細胞の分化は正常に起こっていた。また、HS4 欠失マウス由来の T 細胞は、Th2 が分化できない条件で僅かではあるが IL-4 を産生することから、HS4 はサイレンサー活性を持つが、その活性は非常に弱い事が分かってきた (図-2)。これらの知見から、この Th2 の領域が LCR として、Th2 特異的に IL-4 の発現を制御する可能性は低いと考えられた。

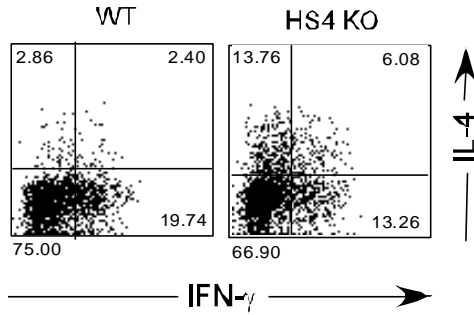


図-2 HS4 欠失マウス由来における図-2 HS4 欠失マウス由来におけるサイレンサー活性

そこで、本研究計画では HS2 およびサイレンサーに焦点を移し、これら領域の欠失マウス (図 -1) を用い LCR に関わる可能性を検討する。また、IL-4 遺伝子座より離れた場所に存在する制御領域、CNS-1・IL-13 プロモーターにまで広げ、これら領域についても更なる検討を進める。HS2、サイレンサーおよび IL-13 プロモーターを欠失させたマウスについては、作製の最終段階にあることから、B57BL/6 にもどし交配を行い、解析へと移行していく過程にある。もし、この中に目的 2)-1 で提唱した様な LCR による制御が存在すれば、特定の領域の欠損により Th2 分化は完全に抑制され、Th2 サイトカイン遺伝子座にも LCR による制御があることが証明される。しかしながら、抑制がみられない場合、目的 2)-2 で提唱した可能性を検証しなければならない。

そこで、この可能性を検証するため、複数の制御領域をゲノムより欠失させた遺伝子改変マウス作製のためのデザインを行い、マウス作製を開始する。サイレンサー、HS-4、HS-5a、CNS-2 を含んだすべての 3' 側の非翻訳領域を欠失させたデザインとすべてのイントロン領域を欠失させたデザインが現在計画中である。これにより、複合的効果による Th2 分化の抑制がみられか否かによって、2)-2 の可能性を検証する。

ゲノム制御領域をターゲットとした新しい治療法の開発

CNS-2 エンハンサー欠損マウスは、抗原にて過免疫を行っても IgE 抗体の産生が全く認められず、IgE を介する如何なるアレルギーも発症しないマウスであった (図-3)。こ

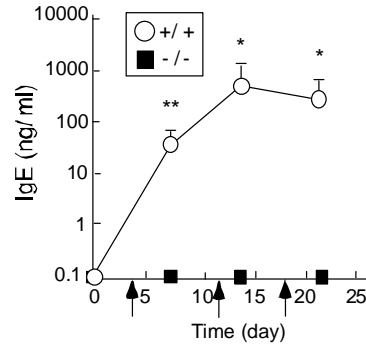


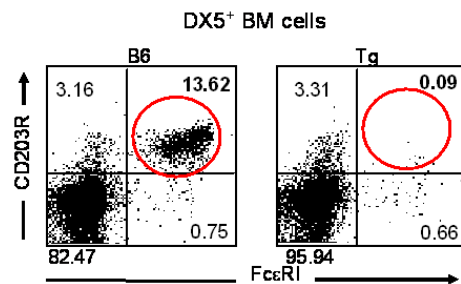
図-3 CNS-2欠失マウスにおけるIgE抗体の消失
+/+ コントロールC57BL/6, -/- CNS-2欠失マウス

の CNS-2 領域は、Notch シグナルを介してメモリー型 CD4T 細胞や NKT 細胞等における Th2 サイトカインの産生を制御する働きを持つエンハンサーであり、Th2 分化過程を直接制御する制御領域ではない。この事は、T 細胞における Notch シグナルを抑制的に制御することが可能となれば、アレルギー反応を司る本体とも言える IgE 抗体の産生を完全に抑制する事が可能となる事を示唆していた。

そこで、T 細胞特異的に Notch シグナルを抑制するシステムを構築する事により、人為的アレルギー反応の制御を可能にすると想定した。従来の研究より、Th2 分化に関わる Notch とそのリガンドの関係は、Notch1-Jagged1 であることが明らかにされている。そこで、Notch1-Fc 融合蛋白を作製し、樹状細胞上と T 細胞との間で起こる Notch1-Jagged1 の相互作用を、樹状細胞あるいは B 細胞上に Notch1 を Fc を介して表現させることにより、競合的にブロックするシステムを考案した。Notch1-Fc 融合蛋白の有効性は、マウスにおける喘息モデル、あるいは IgE 抗体産生系において検討する。また、他の細胞系に及ぼす影響についても検討する。

肥満細胞・好塩基球 除去マウスの確立

IL-4遺伝子のイントロン内に位置する制御領域HS2は成熟型である腹腔内由来肥満細胞のIL-4産生を特異的に、T細胞でサイレンサーとして働くサイレンサー領域は、好塩基球にお



素-4 DTR-Baso Tgにおけるジフテリア毒素投与による好塩基球(DX5+, FceRI+, CD203R+)細胞の除去

いてはIL-4の産生を制御する働きを持つ事を報告した。そこで、これらHS2とサイレンサー領域が持つ特性を利用し、我々はジフテリア毒素に対する受容体 (DTR) をこの制御領域によって発現させるTgマウスを作製した。そして、ジフテリア毒素を投与することにより選択的にDTR発現細胞を除去できる技術を応用

して、DTR-Tgマウスにジフテリア毒素を投与する肥満細胞および好塩基球を欠失させたマウスを作製する事に成功した (図-4)。

4. 研究成果

Th2 サイトカイン遺伝子クラスター内には良く配列が保存された非翻訳領域が点在し、これら領域は DNaseI に対して高感受性であることから、DNaseI 高感受性 (HS) 領域と呼ばれている。クロマチンレベルでのエピジェネティックな解析より、これら領域は Th2 サイトカインの転写を包括的に制御する働きを持つことが想定されている。本研究では、Th2 において中心的役割を持つ IL-4 遺伝子に着目し、IL-4 遺伝子ないに存在するそれぞれの制御領域を持つ生理学的意味を明らかにすること、そしてこれまで想定されてきた Th2 サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-13 など) の包括的制御の存在の解析を目的とする。マウスゲノムからこれら HS 領域をそれぞれ欠失させた遺伝子改変マウスを作製した。この解凍から IL-4 と IL-13 の遺伝子は、遺伝子発現を制御する遺伝子配列として知られる HS2 と CGRE がそれぞれ存在することを見いだした。これら領域には GATA-3 に対する結合配列が存在することから、これら領域に対する GATA-3 の結合と遺伝子発現活性の指標であるヒストンのアセチル化について、時空間的な解析を行ったところ、HS2 あるいは CGRE を欠失したマウスのゲノムでは、それぞれ IL-4 あるいは IL-13 遺伝子座における GATA-3 の結合が見られず、同時にヒストンのアセチル化も起こさないことが観察された。このことから、GATA-3 は HS2 あるいは CGRE 領域に結合することにより IL-4、IL-13 遺伝子の発現をそれぞれ独立に制御していることが明らかにされた。これまで、みられてきた Th2 サイトカインの包括的制御はその結果をとらえたものと考えられる。

また、この発見は GATA-3 によるサイトカイン遺伝子の発現制御が、私たちの体に備わったアレルギーを発症するメカニズムの本質であることを示したとともに、抗原刺激の役割についても、新たな視点を与えた。すなわち、アレルギーを引き起こす抗原がナイーブ T 細胞を刺激することで、ナイーブ T 細胞内の IL-4 と IL-13 の遺伝子上のクロマチン構造を変化させることにより、GATA-3 が標的となる遺伝子配列に結合しやすい状況を作り出すのがその役割であった。

また、IL-4 遺伝子の発現がマスト細胞と好塩基球において異なるエンハンサー領域により制御される研究成果に基づき、マスト細胞あるいは好塩基球を特異的に除去できるマウスモデルを確立した。これらのマウスを用いてアレルギー反応におけるこれら細胞の役割を検討したところ、IgE 抗体による即時型のアレルギー反応には肥満細胞が、遅発型のアレルギー反応には好塩基球がそれぞれ重要な役割を担っている事が明らかにされた。また、喘息のモデルである気道性過敏反応では肥満細胞が主に関わっている事を証明した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 13 件)

1. Park, JH., Kubo, M., (14名11番): Signaling by intrathymic cytokines, not T cell receptors, specifies CD8-lineage choice and promotes differentiation of cytotoxic-lineage T cells. *Nature Immunology* 11, 3, 257-265, 2010
2. Moriwaki, A., Kubo, M. and Yoichi Nakanishi, Y. (12名11番): T Cell Treatment with Small-interfering RNA for SOCS3 Modulates Allergic Airway Responses in a Murine Model of Asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* Vol. 44. 448-455, 2011.
3. Tanaka, S., Kubo, M. (7名7番): The enhancer HS2 critically regulates GATA-3-mediated *Il4* transcription in T_H2 cells. *Nature Immunology* 12, No.1, 77-85, 2011
4. Matsunaga, Y., Kubo, M., Nakanishi, Y. 11名9番): Effects of a Janus kinase inhibitor, pyridone 6, on airway responses in a murine model of asthma, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 404, 261-267, 2011
5. Sofi, M. H., Kubo, M., Chang, C-H. (6名5番) Induction and maintenance of IL-4 expression is regulated differently by the 3' enhancer CNS-2 in CD4 T cells. *J. Immunol.* 186(5):2792-9. 2011
6. Motomura, Y., Kubo, M. (11名11番); The transcription factor E4BP4 regulates the production of IL-10 and IL-13 in CD4⁺ T cells. *Nature Immunology* 12, No.5 : 450-459, 2011
7. Siracusa, M. C., Kubo, M., C Artis, D. (16名11番); TSLP promotes IL-3-independent basophil hematopoiesis and type 2 inflammation. *Nature* 477(7363):229-233, 2011.
8. Otsuka, A., Kubo, M., Kabashima, K., (11名2番): Mast cells interact with skin dendritic cells to establish contact hypersensitivity. *Plos One* 6(9):e25538. 2011
9. Adoro, S. Kubo, M., Singer, A., (12名9番) Coreceptor imprinting: The *Cd8* gene locus programs any CD4/CD8 coreceptor protein it encodes to promote the cytotoxic lineage fate. *EMBO J.* 31(2):366-77, 2011
10. Sawaguchi, M., Kubo, M. (13名13番): Role of mast cells in allergic airway response and IgE response. *J. Immunol.* 188(4):1809-1818. 2012
11. Harada, Y., Kubo, M. (9名9番); The 3' Enhancer CNS2 Is a Critical Regulator of Interleukin-4-Mediated Humoral Immunity in Follicular Helper T Cells *Immunity* 36, 2, p188-200, 2012
12. Watarai, H., Kubo, M., Taniguchi, M. (8名6番), Development and Function of Invariant Natural Killer T cells Producing TH2- and TH17-cytokines. *Plos Biology* 10(2):e1001255. Epub Feb 7, 2012.
13. Hill, D., A., Kubo, M., Artis, D. (11名5番)

Commensal bacterial-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nature Medicine* 18(4):538-46. 2012

〔学会発表〕（計 19 件）

1. Kubo M, Motomura Y, Tanaka S, Suzuki Y, Inoue H, Miyatake S, IL4 Intronic enhancer HS2 is critical element regulating the GATA-3 mediated type 2 helper T cell development 14th International Congress of Immunology, August 22-27, 2010, Kobe
2. Ishida M, Ohno S, Kubo M, TGF-β1 inhibits Th2 cytokine expression through epigenetic modification of cytokine locus independent on Foxp3 14th International Congress of Immunology, August 22-27, 2010, Kobe
3. Sawaguchi M, Tanaka S, Mukai K, Ishiwata K, Oboki K, Nakae S, Kambayashi T, Watanabe N, Karasuyama H, Kubo M, Basophils and mast cells differently regulate allergic response; in vivo demonstration by diphtheria toxin based deletion system 14th International Congress of Immunology, August 22-27, 2010, Kobe
4. Uto-Konomi A, Suzuki S, Yoshimura A, Cua D, Kubo M, IL-6-STAT3 axis in keratinocyte is involved in initiation of psoriatic like skin inflammation in keratinocyte-specific SOCS3 deficient mice 14th International Congress of Immunology, August 22-27, 2010, Kobe
5. INSERM/Pasteur-RIKEN joint Workshop “Frontier in Immunology—from basic to clinics” IL-6-STAT3-SOCS3 form a homeostatic circuit; STAT3 and SOCS3 independently regulate allergic and psoriatic skin inflammation. August 30-31, 2010, Yokohama
6. 第25回日本乾癬学会学術大会「サイトカイン抑制シグナル分子SOCSによる皮膚の恒常性制御と乾癬」 2010年9月3日 宇部全日空ホテル 宇部
7. RIKEN RCAI-CGM Joint Meeting 2011年8月26日 横浜
8. 東京大学医科学研究所 発生工学 第88回定例会 「サイトカイン研究の最新の進捗：創薬標的を求めて」 ヘルパーT細胞の分化メカニズムとサイトカインの可塑的発現 2011年9月28日 東京大学医科学研究所 東京
9. Novel Approaches For Infectious Disease Research “Regulation of IL-4 mediated natural antibody in peyer’s Patch”. October 21, 2011, Yokohama
10. 第61回日本アレルギー学会 シンポジウム13 「マスト細胞・好塩基球欠損マウスを用いたアレルギー疾患の病態解明」 マスト細胞・好塩基球欠損マウスシステムの構築とサイトカイン産生能 2011年11月10日～12日 東京
11. Yohsuke Harada, Yasuyo Harada, Yusuke Yamakita, Masato Kubo The IL-4 enhancer CNS-2 is critical for Follicular helper T (TFH) cell function and immunoglobulin G1 class switching 第40回日本免疫学会学術集会 2011年11月27日 幕張
12. Matsui Akiko, Sato Yayoi, Suzuki Shinobu, Encinas Jeffrey, Asahara Hiroshi, Yoshida Hideyuki, Yoshimura Akihiko, Yamashita Masakatsu, Kubo Masato The role of β-catenin signaling in Th17 celldifferentiation 第40回日本免疫学会学術集会 2011年11月28日 幕張
13. Yasutaka Motomura, Shinya Tanaka, Masato Kubo Lineage-specific enhancer is responsible for expression of *Il4* and *Il13* genes in mast cells and basophils 第40回日本免疫学会学術集会 2011年11月29日 幕張
14. 6th Chiba University Global COE Symposium “Regulation of IL-4 mediated humoral immunity by Follicular helper T cells” Nov.30, 2011, Chiba
15. The 34th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan “Epigenetic regulation of anti-inflammatory cytokine by clock regulator, E4BP4/NFIL-3” Dec.14, 2011 Yokohama
16. The 4th RCAI-LIAI Workshop “Regulation of IL-4 mediated humoral immunity by Follicular helper T cells” Feb.7~8 2012 La Jolla CA USA
17. IFRc seminar “Regulation of IL-4 mediated humoral immunity by Follicular helper T cells” Feb.24 2012 Osaka
18. 第81回日本寄生虫学会大会 シンポジウム3 「Th2アジュバンドの現状」 2012年3月23日 兵庫医科大学 兵庫
19. 第7回鹿児島呼吸器セミナー 「アレルギーにおける白血球・リンパ球の役割」 2012年3月27日 鹿児島大学 鹿児島

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称：アトピー性皮膚炎の発症予測診断方法

発明者：吉田 尚弘、安田 琢和、若菜 茂晴、久保 允人

権利者：同上

種類：特許権

番号：2010-208532

出願年月日：2010/9/16

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久保 允人(KUBO MASATO)

東京理科大学・生命科学研究所・教授

研究者番号：40277281