

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 6月 5日現在

機関番号：82612
 研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2009 ～ 2011
 課題番号：21390303
 研究課題名（和文） IL-33とマスト細胞による新しいネガティブフィードバック機構
 研究課題名（英文） A negative feedback mechanism controlled by IL-33 and mast cells.
 研究代表者
 齋藤 博久 (SAITO HIROHISA)
 独立行政法人国立成育医療研究センター・研究所 副所長
 研究者番号：40130166

研究成果の概要（和文）：サイトカインの一つである IL-33 は喘息病態に重要な因子として理解されている。我々は IL-33 による気道炎症の制御の仕組みについてのメカニズムを新規に作成した IL-33 欠損マウスを用いて明らかにした。

研究成果の概要（英文）：IL-33 is considered to be one of the important cytokines in asthma pathobiology. We uncovered the role of IL-33 in airway inflammation using newly developed IL-33 deficient mice.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2010年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2011年度	2,600,000	780,000	3,380,000
年度			
年度			
総計	14,000,000	4,200,000	18,200,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：マスト細胞、IL-33、アレルギー・ぜんそく

1. 研究開始当初の背景

IL-33は血中IL-5、IL-13、IgEを増加させ、Th2型炎症を惹起する新規サイトカインとして報告された(Immunity. 2005.23.479)。IL-33発現細胞は、樹状細胞、マクロファージのほか、血管内皮、平滑筋、ケラチノサイト、皮膚繊維芽細胞であり、他方、IL-33R発現細胞は主にマスト細胞とTh2細胞である。したがって、IL-33は末梢組織で産生され、炎症局所でのマスト細胞の活性化、あるいはTh2細胞の活性化や動員を担うサイトカインであると考えられている。アトピー性皮膚炎患者群のIL-33R遺伝子プロモーターに機能性SNPが見出されることから(Hum Mol Genet. 2005.14.2919)、IL-33と

アレルギー疾患の深い関係が示唆される。申請者らは、IL-33Rを発現するマスト細胞へのIL-33の効果を世界に先駆けて報告した(Lab Invest. 2007.87.971, J Leukoc Biol. 2007.82.1481)。

我々はin vivoでのIL-33による炎症誘導機構の理解を深めるため、IL-33の経鼻投与によるマウス喘息モデルを確立した(IL-33喘息)。IL-33投与群では著明な炎症細胞の浸潤と杯細胞の肥大/過形成を伴う喘息様の炎症像を示した。このとき肺所屬リンパ節では、Th2細胞だけでなくTregの増加も認められる。前述のようにin vitroではIL-33はマスト細胞を活性化することから、マスト細胞を遺伝的に欠損するWsh/Wshマウスにお

いては、IL-33 喘息の減弱・消失が期待される。しかしながら、驚くべきことに、IL-33 喘息を誘導した Wsh/Wsh マウスでは、逆に、肺胞洗浄液中の好酸球数、IL-5、IL-13 濃度の上昇を伴う炎症の増悪化が認められた。このとき、肺所属リンパ節での Treg 数が少ないことも明らかになった。マスト細胞の欠損により IL-33 の効果が強くなることが示唆するのは、マスト細胞による何らかの負のフィードバック機構の存在である。我々はこの結果を強く疑ったため、定法に従い、Wsh/Wsh マウスへの野生型培養マスト細胞注射によるマスト細胞再構築を行った。このマウスでは増悪化現象が消失する。さらに *in vitro* では、IL-33 を加えたマスト細胞(BMCMC)と CD4+ T 細胞の共培養(C33 法: Co-culture of BMCMCs and CD4+ T cells with IL-33)を行うと、抗原なしで Treg を増幅できるという非常に好奇心の結果を得た。これらの結果は、マスト細胞による制御性 T 細胞誘導を介した負の炎症制御機構が生理・病理学的に存在する、との仮説を導く。

2. 研究の目的

本研究の達成目標は以下の 5 点である。

(1). IL-33+マスト細胞+CD4+T 細胞共培養 (C33 法) から得られる CD25+Foxp3+ Treg のバリデーション

本研究で言及する Treg と一般的 Treg との比較として、分化形質面では、GITR、CTLA-4、IL-10、葉酸受容体 FR4 の発現を確認し、さらに機能面では、*in vitro* におけるエフェクター T 細胞の増殖に対する抑制活性を測定する。*in vivo* においては、C33 法により誘導された Treg をマウスに養子移入し、IL-33 経鼻吸入による IL-33 喘息と、抗原特異的喘息モデルマウスでの効果を検討することで、C33 法由来 Treg の機能評価を行う。

(2). C33 法から得られる Treg 誘導機構の解明

in vitro での Treg 誘導系として一般的な抗原提示細胞(樹状細胞)と CD4+ T 細胞の共培養系と比べ、C33 法から得られる Treg 誘導因子は不明で、*de novo* であるのか、コミットした Treg の増殖であるのかも明らかでない。そこで、MHC class II、副刺激分子、TGF-beta1、IL-2 など中和抗体や遺伝子欠損マウスを用いて、Treg 誘導に必要であるかどうかの検討を加え、マスト細胞由来 Treg 誘導因子および誘導様式を明らかにする。

(3). IL-33 発現細胞の同定

これまでの研究から IL-33 は末梢に存在する細胞によって産生されうると考えられるが、肺での具体的な産生細胞は明らかではない。そこで抗 IL-33 抗体を使った免疫組織化

学法等により、OVA で喘息を誘導したマウスの肺での IL-33 産生細胞の同定を行う。

(4). IL-33 吸入による肺所属リンパ節 CD4+ T 細胞の応答様式と、エフェクター機構の解明

CD4+ T 細胞分化関連の遺伝子改変マウスと、各種の細胞欠損マウスを用いて、肺所属リンパ節中の CD4+ T 細胞のプロファイル、サイトカイン動態等を追跡することで、炎症の制御がどのような細胞、どのようなサイトカインで担われるのかを明らかにする。

(5). IL-33 欠損マウスの開発

病態における IL-33 の役割を明らかにするためには、IL-33 の直接吸入だけでなく、IL-33 欠損マウスを使った異種抗原免疫による喘息モデルにおいても確認の必要がある。しかしながら、現時点で IL-33 欠損マウスは作成されていない。申請者はすでに、IL-33 欠損マウスを開発中であり、すでにキメラマウス作成および *germ-line transmission* (遺伝子欠損部位のヘテロ接合体の取得) に成功している。

3. 研究の方法

初年度(平成 21 年度)は、申請者らの見出した新しい Treg 増幅系(C33 法)で誘導される Treg の分化形質と機能について、できるだけ多くのマーカーの確認と機能検証を行う。さらに中和抗体及び遺伝子組換えマウス由来の細胞を用いて、C33 法での Treg 誘導を正負に制御する因子の同定を開始する。IL-33 遺伝子欠損マウスの作成と、他の研究者からの遺伝子欠損マウスの入手を積極的に進める。

C33 法での Treg 誘導を正負に制御する因子の同定を進め、Treg 誘導の分子メカニズムを明らかにする。さらに *in vivo* での評価(マウス喘息モデル)を中心にした解析を推進する。

最終年度は、IL-33 によって誘導される炎症に関わる主要なエフェクター細胞と、エフェクター分子の同定を中心に推進する。エフェクター機構に関する知見を集めたのち、前 2 年分の研究結果をまとめ、学術雑誌への掲載を目指す。

(1). IL-33+マスト細胞+CD4+T 細胞共培養 (C33 法) から得られる CD25+Foxp3+ Treg のバリデーション

Treg 機能分子の発現を蛍光標識抗体とフローサイトメトリーにより確認する。機能検証として、Treg によるエフェクター T 細胞の CD3 架橋刺激時増殖に対する抑制活性評価を行う。CD3 架橋刺激後の CD4+ T 細胞に対して、

陽性対照群として脾臓より分離し CD4+CD25+ nTreg、実験群として C33 法由来 Treg をそれぞれ一定の割合で加え、このとき抗原提示細胞として X 線照射もしくはマイトマイシン C 処理した脾臓 CD11c+細胞を加える。これを BrdU パルスし、一定時間後、BrdU の取り込みを抗 BrdU 抗体により検出し、増殖測定を行う。ヒトマスト細胞についても同様の検証を行う。

機能面での評価として、C33 法由来 Treg の養子移入による *in vivo* での機能評価を行う。分離した C33 法由来 Treg はマウスに養子移入し、IL-33 経鼻吸入によるマウス喘息モデルや、抗原 (OVA) 特異的喘息モデルマウスへの効果を検討し、C33 法に由来する Treg の機能評価を行う。肺胞洗浄液中の炎症細胞数の計数、IL-4、IL-5、IL-13 等の ELISA による計測、肺組織切片 (HE、PAS 染色) をパラメーターとして行う。

(2). C33 法から得られる Treg 誘導機構の解明

in vitro Treg 誘導系として最も多くの研究がある抗原提示細胞と CD4+ T 細胞の共培養系との比較をベースとして実験を進める。一般的に重要であるとされる因子は、MHC II、T 細胞受容体、副刺激分子、TGF- β 1、IL-2 であるので、C33 法から得られる Treg 誘導因子の探索のため、まず、MHC II、マスト細胞に発現する副刺激分子 (PD-L1、OX40L、ICOSL)、TGF- β 1、IL-2 について、その中和抗体や遺伝子欠損マウスを用いて特定の分子機能を欠損した細胞を使用し、C33 法での Treg 誘導への影響について検討を加える。加えて、C33 法による Treg 誘導に、細胞間の接触または液性因子の重要性を確認するため、分離膜を用いた共培養を行う。さらに、IL-33 投与によるマスト細胞の遺伝子発現変化をマイクロアレイ解析により明らかにすることで、マスト細胞由来 Treg 誘導分子の探索を行う。

(3). IL-33 発現細胞の同定

トリ卵白アルブミン (OVA) をアレルゲンとする喘息モデルマウスを作成し、肺のパラフィン切片、凍結切片の作成を行い、免疫組織化学の条件検討を行う。

(4). IL-33 吸入による肺所属リンパ節 CD4+ T 細胞の応答様式と、エフェクター機構の解明

具体的には、IL-33 投与後の CD4+ T 細胞プロファイルの経時的変化の記録、肺所属リンパ節で誘導される Treg の機能評価を行うとともに、マウス喘息モデルの誘導に必須とされる IL13-IL13R-Stat6 経路を含む、Th1、Th2、Th17、Treg 細胞の分化及び活性化に関連する各種遺伝子ノックアウトマウスを多種類利用する。

(5). IL-33 欠損マウスの開発

申請時点で既にキメラマウスからの germ-line transmission の確認済みである。OVA による喘息モデルの評価を行う。

4. 研究成果

申請者らの見出した新しい Treg 増幅系 (C33 法) で誘導される Treg の分化形質と機能について、できるだけ多くのマーカーの確認と機能検証を行い、炎症抑制機能のバリデーションとして、Treg によるエフェクター T 細胞の CD3 架橋刺激時増殖に対する抑制活性評価を行った。さらに中和抗体及び遺伝子組換えマウス由来の細胞を用いて、C33 法での Treg 誘導制御因子の同定を開始した。

in vitro Treg 誘導系として最も多くの研究がある抗原提示細胞と CD4+ T 細胞の共培養系との比較をベースとして実験を進め、一般的に重要であるとされる因子は、MHC II、T 細胞受容体、副刺激分子、TGF- β 1、IL-2 であるので、C33 法から得られる Treg 誘導因子の探索のため、まず、MHC II、マスト細胞に発現する副刺激分子、TGF- β 1、IL-2 について、その中和抗体や遺伝子欠損マウスを用いて特定の分子機能を欠損した細胞を使用し、C33 法での Treg 誘導への影響について検討を加えた。C33 法で誘導される Treg の分化形質と機能について、C33 法による Treg 誘導に、細胞間の接触または液性因子の重要性を確認するため、分離膜を用いた共培養による検討を行った。その結果、Treg の増幅には、マスト細胞と T 細胞の接触が必要である事が明らかとなった。

IL-33 遺伝子欠損マウスの開発が進み、気道炎症を中心とする各種の炎症性モデル疾患での検討により、IL-33 遺伝子の生体における機能の多くを明らかにした。具体的には、IL-33 が炎症に荷担する疾患モデルは、喘息モデル、DSS 誘導性大腸炎モデル、LPS 腹腔注射によるエンドトキシンショックモデルの 3 種であって、多発性硬化症モデル (EAE)、IV 型アレルギーモデル (CHS、DTH)、ConA 誘導肝炎モデル、STZ 投与糖尿病モデル、には関与しなかった。興味深いのは、IL-33 遺伝子欠損マウスでの喘息モデルでは野生型マウスと比べて、肺胞洗浄液中の好酸球数が有意に減少するにもかかわらず、血中 IgE や肺胞洗浄液中 Th2 型サイトカイン濃度の有意な低下は認められない点であった。獲得免疫系への影響が低いことが示唆されたため、次に、感作をすることなくプロテアーゼアレルゲンの経鼻吸入のみで気道に炎症を引き起こすモデルを作成し、気道炎症を評価した。予想通り、IL-33 遺伝子欠損マウスでは、このモデルにおいても好酸球浸潤が著減しており、IL-33 の機能が自然免疫系に強く働きか

けることが明らかとなった。

最終年度に使用中の動物管理区域内の我々のコロニーから、原虫、蟻虫、ノロウイルスの感染が判明し、2011年4月より実験を停止した。現在はコロニーの再構築を行っている段階である。購入可能な野生型近交系マウスを用いて実験を行ったが、IL-33の生体応答の特徴として、in vitroとin vivoの違いが明らかになりつつある。即ち、IL-33あるいはpapainを経鼻吸入して引き起こされる好酸球性気道炎症は、1.オスよりもメスで顕著である事、2.KitWsh/KitWshマウスで認められる気道炎症の増悪化が、オスでは全く認められないこと、3.マウスの週齢によって好酸球性気道炎症の程度が異なり、高週齢のメスでは炎症が微弱となること、などを見出しつつある。In vitroでのIL-33添加による制御性T細胞の増幅系では、マスト細胞、制御性T細胞に使用する細胞の由来する性や週齢にはほとんど影響を受けないようであることから、in vitroの現象とin vivoの現象を単純に同一視することは出来ないと考えられる。また、既に報告済みのように、IL-33やpapain吸入による好酸球性気道炎症はマウス近交系の種類によっても、顕著な違いを呈する。即ち、強い炎症が起きる系統はC57BL/6であり、BALB/c系統やC3H系統では炎症はC57BL/6よりもかなり微弱であり、好酸球の出現も極めて少ない。

開発したIL-33遺伝子欠損マウスを使った共同研究で、中江はIL-33がある種のウイルス感染応答に必須である事を明らかにした。

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)

- 1: Okayama Y, Saito, H.(8番目) Ra C. et al. Omalizumab inhibits acceleration of FcεRI-mediated responsiveness of immature human mast cells by immunoglobulin E. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108(3):188-94. DOI: 10.1016/j.anai.2012.01.009
- 2: Morita H, Arae K, Ohno T, Kajiwara N, Oboki, K. Matsuda A, Suto H, Okumura K, Sudo K, Takahashi T, Matsumoto K, Nakae, S. ST2 Requires Th2-, but Not Th17-, Type Airway Inflammation in Epicutaneously Antigen-Sensitized Mice. *Allergol Int.* 2012;61(2):265-73. DOI: 10.2332/allergolint.11-OA-0379
- 3: Bonilla WV, Nakae, S.(12番目) Pinschewer DD. et al. The alarmin interleukin-33 drives protective antiviral CD8⁺ T cell responses. *Science.* 2012; 335(6071):984-9. DOI: 10.1126/science.1215418

- 4: Sawaguchi M, Oboki, K.(8番目) Nakae, S.(12番目) Kubo M. Role of mast cells and basophils in IgE responses and in allergic airway hyperresponsiveness. *J Immunol.* 2012;188(4):1809-18. DOI:10.4049/jimmunol.1101746
- 5: Kimura N, Itoh S, Nakae, S.(3番目) Fischbein MP. et al. Interleukin-16 deficiency suppresses the development of chronic rejection in murine cardiac transplantation model. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(12):1409-17. DOI: 10.1016/j.healun.2011.08.017
- 6: Otsuka A, Nakae, S.(10番目) Kabashima K. et al. Requirement of interaction between mast cells and skin dendritic cells to establish contact hypersensitivity. *PLoS One.* 2011;6(9):e25538. DOI: 10.1371/journal.pone.0025538
- 7: Oshiro K, Nakae, S.(8番目) Matsuzaki G. et al. Interleukin-17A is involved in enhancement of tumor progression in murine intestine. *Immunobiology.* 2012;217(1): 54-60. DOI: 10.1016/j.imbio.2011.08.002
- 8: Itoh S, Saito, H.(12番目) Nakae, S.(17番目) Fischbein MP. et al. Interleukin-17 accelerates allograft rejection by suppressing regulatory T cell expansion. *Circulation.* 2011;124(11Suppl):S187-96. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014852
- 9: Noguchi E, Saito, H.(33番目), Matsumoto K. et al. Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. *PLoS Genet.* 2011;7(7):e1002170. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002170
- 10: Shibui A, Nakae, S.(9番目) Hozumi N. et al. N-acetylglucosaminyltransferase V deficiency increases susceptibility to murine malaria. *Exp Parasitol.* 2011; 129(3): 318-21. DOI: 10.1016/j.exppara.2011.07.003
- 11: Matsumoto K, Fukuda S, Hashimoto N, Saito, H. Human eosinophils produce and release a novel chemokine, CCL23, in vitro. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155 Suppl 1:34-9. DOI: 10.1159/000327263
- 12: Iikura K, Katsunuma T, Saika S, Saito S, Ichinohe S, Ida H, Saito, H. Matsumoto K. Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155 Suppl 1:27-33. DOI: 10.1159/000327262
- 13: Kamanaka M, Nakae, S.(8番目) Flavell

RA. et al. Memory/effector (CD45RB(lo)) CD4 T cells are controlled directly by IL-10 and cause IL-22-dependent intestinal pathology. *J Exp Med.* 2011;208(5):1027-40. DOI: 10.1084/jem.20102149

14: Arae K, Oboki, K., Ohno T, Hirata M, Nakae, S., Taguchi H, Saito, H., Nakajima T. Cimetidine enhances antigen-specific IgE and Th2 cytokine production. *Allergol Int.* 2011;60(3):339-44. DOI: 10.2332/allergolint.10-OA-0255

15: Shibui A, Nakae, S.(last) et al. Alteration of immune responses by N-acetylglucosaminyltransferase V during allergic airway inflammation. *Allergol Int.* 2011;60(3):345-54. DOI: 10.2332/allergolint.10-OA-0283

16: Ohno T, Oboki, K., Morita H, Kajiwara N, Arae K, Tanaka S, Ikeda M, Ikura M, Akiyama T, Inoue J, Matsumoto K, Sudo K, Azuma M, Okumura K, Kamradt T, Saito, H., Nakae, S. Paracrine IL-33 stimulation enhances lipopolysaccharide-mediated macrophage activation. *PLoS One.* 2011;6(4):e18404. DOI: 10.1371/journal.pone.0018404.

17: Ebata R, Saito, H.(7 番目) Kohno Y. et al. Increased production of vascular endothelial growth factor and lymphangiogenesis in acute Kawasaki disease. *Circ J.* 2011;75(6):1455-62.

18: Oboki, K., Nakae, S., Matsumoto K, Saito, H. IL-33 and Airway Inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3(2):81-8. DOI: 10.4168/air.2011.3.2.81

19: Suzukawa M, Nakae S.(8 番目) Ohta K. et al. Leptin enhances survival and induces migration, degranulation, and cytokine synthesis of human basophils. *J Immunol.* 2011;186(9):5254-60. DOI:10.4049/jimmunol.1004054

20: Nomura I, Saito, H. (14 番目) Matsumoto K. et al. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127(3): 685-8.e1-8. DOI: 10.1016/j.jaci.2011. 01.019

21: Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae, S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity.* 2011; 34(2):149-62. DOI: 10.1016/j.immuni.2011. 02.012

22: Aung G, Niyonsaba F, Ushio H, Kajiwara N, Saito, H., Ikeda S, Ogawa H, Okumura K. Catestatin, a neuroendocrine

antimicrobial peptide, induces human mast cell migration, degranulation and production of cytokines and chemokines. *Immunology.* 2011;132(4):527-39. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2010.03395.x

23: Ebihara T, Azuma M, Oshiumi H, Kasamatsu J, Iwabuchi K, Matsumoto K, Saito, H., Taniguchi T, Matsumoto M, Seya T. Identification of a polyI:C-inducible membrane protein that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation. *J Exp Med.* 2010; 207(12): 2675-87. DOI: 10.1084/jem.20091573

24: Miyamoto T, Muneta T, Tabuchi T, Matsumoto K, Saito, H., Tsuji K, Sekiya I. Intradiscal transplantation of synovial mesenchymal stem cells prevents intervertebral disc degeneration through suppression of matrix metalloproteinase-related genes in nucleus pulposus cells in rabbits. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6): R206. DOI: 10.1186/ar3182

25: Jin SL, Nakae, S.(3 番目) Conti M. et al. Phosphodiesterase 4B is essential for Th2 cell function and development of airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6): 1252-9. e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.08.014

26: Oboki, K., Ohno T, Kajiwara N, Arae K, Morita H, Ishii A, Nambu A, Abe T, Kiyonari H, Matsumoto K, Sudo K, Okumura K, Saito, H., Nakae, S. IL-33 is a crucial amplifier of innate rather than acquired immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(43):18581-6. DOI: 10.1073/pnas.1003059107

27: Yagami A, Saito, H.(7 番目) Matsuda A. et al. IL-33 mediates inflammatory responses in human lung tissue cells. *J Immunol.* 2010;185(10):5743-50. DOI: 10.4049/jimmunol.0903818

28: Ishii A, Oboki, K., Nambu A, Morita H, Ohno T, Kajiwara N, Arae K, Sudo H, Okumura K, Saito, H., Nakae, S. Development of IL-17-mediated delayed-type hypersensitivity is not affected by down-regulation of IL-25 expression. *Allergol Int.* 2010; 59(4): 399-408. DOI: 10.2332/allergolint.10-OA-0218

29: Yamada Y, Saito, H.(last) et al. Effect of Th1/Th2 cytokine pretreatment on RSV-induced gene expression in airway epithelial cells. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 154(3):185-94. DOI: 10.1159/000321105

30: Harada M, Saito, H. (21 番目) Tamari M. et al. Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated

with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;44(6):787-93. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0418OC

31: Takeichi T, Saito, H.(10 番目) Tomita Y. et al. Overexpression of LEDGF/DFS70 induces IL-6 via p38 activation in HaCaT cells, similar to that seen in the psoriatic condition. *J Invest Dermatol.* 2010;130(12):2760-7. DOI: 10.1038/jid.2010.203

32: Nakajima A, Nakae, S. (6 番目) Iwakura Y. et al. TNF, but not IL-6 and IL-17, is crucial for the development of T cell-independent psoriasis-like dermatitis in *Il1rn*^{-/-} mice. *J Immunol.* 2010;185(3):1887-93. DOI: 10.4049/jimmunol.1001227

33: Oh I, Nakae, S.(10 番目) Ozawa K. et al. Altered effector CD4⁺ T cell function in *IL-21R*^{-/-} CD4⁺ T cell-mediated graft-versus-host disease. *J Immunol.* 2010;185 (3):1920-6. DOI: 10.4049/jimmunol.0902217

34: Yagami A, Oboki, K.(3 番目) Saito, H.(9 番目) Nakae, S. (last) et al. Amphiregulin is not essential for induction of contact hypersensitivity. *Allergol Int.* 2010;59(3):277-84. DOI:10.2332/allergolint.09-OA-0149

35: Matsumoto K, Terakawa M, Fukuda S, Saito, H. Analysis of signal transduction pathways involved in anti-CD30 mAb-induced human eosinophil apoptosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152 Suppl 1:2-8. DOI: 10.1159/000312119

36: Kajiwara N, Oboki, K., Ohno T, Ishii A, Sunnarborg SW, Okumura K, Saito, H., Nakae, S. Amphiregulin is not essential for ovalbumin-induced acute airway inflammation in mice. *Allergol Int.* 2010;59(2):207-11. DOI: 10.2332/allergolint.09-OA-0144

37: Oboki, K., Ohno T, Kajiwara N, Saito, H., Nakae, S. IL-33 and IL-33 receptors in host defense and diseases. *Allergol Int.* 2010;59(2):143-60. DOI: 10.2332/allergolint.10-RAI-0186

38: Nambu A, Nakae, S. IL-1 and Allergy. *Allergol Int.* 2010 Jun;59(2):125-35. DOI: 10.2332/allergolint.10-RAI-0190

39: Kajiwara N, Saito, H.(7 番目), Okayama Y. Activation of human mast cells through the platelet-activating factor receptor. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(5):1137-1145.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.01.056

40: Okamoto Yoshida Y, Nakae, S.(10 番目), Matsuzaki G. et al. Essential role of IL-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung. *J Immunol.* 2010;184(8):4414-22. DOI: 10.

4049/jimmunol.0903332

41: Niyonsaba F, Saito, H.(8 番目) Okumura K. et al. Antimicrobial peptides human beta-defensins and cathelicidin LL-37 induce the secretion of a pruritogenic cytokine IL-31 by human mast cells. *J Immunol.* 2010 Apr 1;184(7):3526-34. DOI: 10.4049/jimmunol.0900712

42: Kawamichi Y, Saito, H.(8 番目) Umezawa A. et al. Cells of extraembryonic mesodermal origin confer human dystrophin in the mdx model of Duchenne muscular dystrophy. *J Cell Physiol.* 2010;223(3):695-702. DOI:10.1002/jcp.22076

43: Itoh S, Nakae, S.(2 番目) Fischbein MP. et al. The role of recipient mast cells in acute and chronic cardiac allograft rejection in *C57BL/6-KitW^{sh}/W^{sh}* mice. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(4):401-9. DOI: 10.1016/j.healun.2009.08.019

Related citations

〔学会発表〕(計 1 件)

大保木啓介 IL-33 in airway inflammation 2011 年 10 月 29 日 APAPARI 2010&第 48 回 JASPACI (第 16 回アジア太平洋小児アレルギー呼吸器免疫学会、第 48 回日本小児アレルギー学会合同大会) 福岡

〔図書〕(計 1 件)

斎藤博久, 大保木啓介, 中江進, 鳥山一. 2010. 粘膜における自然免疫:マスト細胞・好酸球・好塩基球、編集:清野宏、臨床粘膜免疫、シナジー、東京、79-88 頁

6. 研究組織

(1) 研究代表者

斎藤 博久 (SAITO, HIROHISA)

独立行政法人国立成育医療研究センター
研究所 副所長

研究者番号: 40130166

(2) 研究分担者

大保木 啓介 (OBOKI, KEISUKE)

独立行政法人国立成育医療研究センター
研究所免疫アレルギー研究部 上級研究員
研究者番号: 80415108

中江 進 (NAKAE, SUSUMU)

東京大学・医科学研究所
特任准教授
研究者番号: 60450409

