

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24249058

研究課題名(和文) サイトカインを基盤とするアレルギー病態の生体内イメージング

研究課題名(英文) Analysis of cytokines behavior in allergic disorder using in vivo imaging system

研究代表者

久保 允人 (KUBO, Masato)

東京理科大学・生命医科学研究所・教授

研究者番号：40277281

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究計画では、IgE抗体を産生制御するT細胞は、濾胞ヘルパーT細胞であることが明らかとなった。可溶性抗原での免疫反応では、感作が長期化した場合のみTh2細胞が見えてくる事を明らかにした。慢性アレルギー病態のモデルとして、試験管内で誘導したTh2細胞を、マウスに移入した後、再度抗原で刺激すると、Th2細胞はCXCR5を発現して、胚中心を形成してIgE抗体を産生することを明らかにした。一方、自然免疫細胞の解析ではシステインプロテアーゼで誘導される喘息病態に、IL-4を介した好塩基球と自然リンパ球の共同作業が必要であること、自然リンパ球の分化を制御する転写因子E4BP4の重要性を示した。

研究成果の概要(英文)：IgE is a critical antibody component in Type I allergic reaction, and we investigate the molecular basis of IgE production in the present work. We demonstrate that follicular helper T cells (TFH), rather than Th2 cells, are main source of IL-4 that control a B cell help for IgE antibody responses. To further ask whether TH2 cells play a role in IgE responses, we identified that TH2 cells were also capable of regulating IgE production after expressing TFH markers, including CXCR5. With respect to innate immune system, we identified an importance of crosstalk between Basophil and group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) in the cysteine protease induced asthmatic responses as a prototype of T cell independent allergic responses. Our data demonstrated that the basophil derived IL-4 play a critical role in the airway responses. We also identified the novel role of transcriptional factor, E4bp4 in ILC development by controlling the levels of Id2 expression in common progenitors of ILC.

研究分野：医歯薬学

キーワード：免疫学 アレルギー T細胞

1. 研究開始当初の背景

近年、花粉症、喘息、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性炎症病態の考え方は大きく変わってきた。従来、アレルギー炎症は Th2 から産生される IL-4 により B 細胞での IgE 抗体産生が制御され、IgE に対する受容体を持つ肥満細胞が炎症の本体と考えられ、そのため Th2 におけるサイトカイン産生制御機構の解明がアレルギーの理解を深めると考えられてきた。その際、IL-4 はアレルギーの誘導段階に働き、一方 IL-5 や IL-13 はアレルギー炎症の病態自体を制御すると考えられてきた。ところが、Th2 サイトカインの産生は Th2 細胞には限らない可能性が示唆されている。たとえば、これまで IgE 抗体産生は Th2 から産生される IL-4 によって制御されると考えられてきたが、最近になって抗体産生を制御するリンパ濾過型ヘルパー T 細胞 (TFH) の可能性が示されている。そのため、TFH における IL-4 産生制御は新たな重要な課題となる。また、IgE は他の抗体とは異なり、皮膚からの抗原感作で産生されることも報告されており、これがアトピー性皮膚炎患者での IgE 高産生に繋がる可能性もある。このように、現状では IgE 抗体が何処でどのように産生され、どのように維持されるのか、そしてどの T 細胞が IL-4 の産生源なのかは、不明のまま残された課題である。

また、IL-4, IL-5, IL-13 は T 細胞のみならず、自然免疫系を構成する NKT 細胞、肥満細胞、好塩基球や脂肪組織などに潜む自然リンパ球 (Innate lymphoid cells; ILC) から産生される。これら細胞系は IL-33 などがネクロシスによって細胞外に放出されその産生が制御される。ところが、これら細胞における Th2 サイトカイン産生メカニズムは注目を集めているにも拘わらず、不明な点が多く残されている。これまで IL-4, IL-5, IL-13 などの Th2 サイトカイン遺伝子は、ヒト・マウスいずれも同一染色体上にクラスターを形成していることから、包括的な産生制御が想定されてきた。しかしながら、研究代表者のグループによるエピジェネティックな解析から、Th2 ではこれら包括的制御は存在していない可能性が示唆された。しかしながら、これまでの研究は Th2 細胞に対してのみ行われたため、Th2 以外の細胞系におけるエピジェネティック制御は全く不明な状態である。そのため、これら細胞系が持つアレルギー炎症における生理学的意味も明らかにされていなかった。

2. 研究の目的

近年、従来のアレルギー炎症は Th2 から産生される IL-4 により制御されると言った Th2 を中心にアレルギー性炎症病態が考えられてきたが、これら Th2 サイトカインは Th2 細胞のみならず、自然免疫系を構成する NKT 細胞、肥満細胞、好塩基球や Natural Helper 細胞等からも産生される。そのため、「どの細胞から、どのタイミングで産生される IL-4

や IL-13 が生体内におけるアレルギー炎症を構成するのか?」「これら細胞系における IL-4・IL-13 産生制御はどうなっているのか」「IgE 抗体は何処で作られ、その制御をしている細胞はいずれか?」が不明な課題となっている。そこで本研究では、生体内レベルで起こるアレルギー反応を対象にこれら疑問に答えていくことを目的に、サイトカイン産生細胞の生体内動態を、サイトカインレポーターマウスなどのイメージング技術を行い、アレルギー炎症に対する次世代治療戦略の基盤形成していくことを目的とした。

3. 研究の方法

IL-4 や IL-13 の生体内動態をモニターするため、human CD2(hCD2)をレポーターとする IL-4-CD2 BAC Tg と IL-21-CD2 BAC トランスジェニック (Tg)、IL-13 レポーター (tomato) ノックインマウスを構築した。また、同様な手法を用いて IFN γ レポーターマウス、IFN δ レポーターマウスを構築している。IL-4, IL-13 遺伝子の転写制御機構を解析する目的で、IL-4, IL-13 遺伝子上に存在する転写制御領域を欠失させたゲノム欠損マウスシリーズ (CGRE HS2 3'UTR HS4, CNS-2 欠損マウス) と IL-4-CNS2 GFP Tg を構築した。この解析から得られた情報を基盤に同定した肥満細胞・好塩基球特異的エンハンサーを用いて、ジフテリア毒素を投与することで肥満細胞および好塩基球を個体レベルで欠損できるシステム、Mas-TRECK, Bas-TRECK マウスを構築した。E4BP4-GFP レポーターマウス、E4BP4 欠損マウスを作成した。

上記遺伝子改変マウスを用いて、TFH の解析を行うための抗体産生系や、可溶性抗原を用いた気道炎症モデル、セリンプロテアーゼ (パイナップル由来のパパイン) によって誘導される気道炎症モデルにて解析を進めた。

4. 研究成果

平成 24 年度

(1) IL-4・IL-13 レポーターマウスによる生体内イメージング解析

IL-4 や IL-21 の生体内動態をモニターするため、human CD2(hCD2)レポーター Tg マウスを用い、喘息、アナフェラキシーショックモデルにおける生体内動態を脾臓、リンパ節、腸管リンパ組織、骨髄、胸腺を対象に経時的データを集積した。濾胞ヘルパー T 細胞における IL-4 の発現を GFP でモニターできる発現する IL-4-CNS2 GFP Tg を用いることにより、濾胞ヘルパー T 細胞における IL-4 の発現の動態を脾臓、リンパ節で解析した。その結果、抗原感作初期に誘導される IL-4, IL-21 は、濾胞ヘルパー T 細胞由来であり、感作が長期化した状況でのみ Th2 細胞からの IL-4 産生が見えてくる事が明らかとなった。また、これらマウスを使うことにより、IgE 抗体産生に関わる濾胞ヘルパー T 細胞の分化過程や、2 次リンパ組織での動態を明らかにした。

(Harada et al. Immunity 2012)

(2) イメージング解析による IgE 抗体産生の「場」の特定とその機構の解明

IgE 抗体は I 型アレルギー反応を構成する重要な抗体成分である。しかしながら、この抗体の産生の「場」は同定されるに至っていない。そこで、IRES-cre 遺伝子をノックインしたマウスを構築し、Rosa25-stop RFP マウスと交配することにより、クラススイッチを起こすと RFP が発光するレポーターを試みたが、機能しなかった。

平成 25 年度

(1) IL-4・IL-13 レポーターマウスによる生体内イメージング解析

IL-4 や IL-21 の生体内動態をモニターするため、human CD2(hCD2) をレポーターとする IL-4-CD2 BAC Tg と IL-21-CD2 BAC Tg を用い、アレルギーモデルにおける生体内動態について、脾臓、リンパ節、腸管リンパ組織、骨髄、胸腺を対象に経時的データを集積した。本年度は慢性アレルギー病態のモデルとして、卵白アルブミンに対して特異的な T 細胞抗原受容体を持つ IL-4-CD2 BAC Tg より誘導した TH2 細胞を用いた系を構築した。試験管内で卵白アルブミン刺激によって誘導した TH2 細胞を、抗原刺激を受けたことの無いマウスに移入後、卵白アルブミン免疫すると、このマウスは非常に高濃度の IgE 抗体を産生する。T 細胞における IL-4 の発現を GFP でモニターしたところ、移入された TH2 細胞は T 細胞が数多く集積する T 細胞領域に分布し、抗原刺激を受けることによって濾胞ヘルパー T 細胞 (TFH) として 2 次リンパ組織内の胚中心へと集積する事が明らかにされた。この結果は一度 TH2 細胞として分化した細胞でも、2 次リンパ組織と言う微小環境で抗原刺激を受けると、TFH に似た動向を取るようになり、胚中心に集積することで B 細胞と結合し、IgE 抗体を作ることができることが明らかにされた。この卵白アルブミン特異的な TH2 細胞が移入されたマウスを、さらに頻回刺激するとアナフェラキシー状態になり、ショック症状を起こすことから、今回構築した TH2 細胞を用いた系は、慢性的アレルギー状態におけるアナフェラキシーのモデルになることが示された。また、マウス個体レベルで TH2 細胞を誘導する試みを IL-13 GFP レポーターマウスを用いて行ったところ濾胞ヘルパー T 細胞とは異なり、TH2 細胞の誘導には長期的な抗原感作が必要であることが明らかとなった。

(2) イメージング解析による自然免疫細胞の解析

マウス生体内で起こるアレルギー反応における好塩基球の役割を解析するため、好塩基球を持たない Bas-TRECK マウスと、好塩基球由来の IL-4 だけを欠く遺伝子改変マウス (3' UTR) を使用した。通常、システインプロテアーゼ (パイナップル由来のパパイン) を点鼻投与すると、3 日以内に肺に炎症の原因となる好酸球が大量に集まり、ムチンという

粘液の産生が誘導されてぜんそく症状が現われます。ところが、Bas-TRECK マウスにパパインを投与してもぜんそく症状が現われず、肺への好酸球の集積やムチンの産生も顕著に抑制されました。同様のぜんそく症状の抑制は、好塩基球由来の IL-4 だけを欠くマウスにおいても認められました。これらから、好塩基球から産生される IL-4 の重要性が示されました。

ぜんそくにおける肺への好酸球の浸潤は肺に存在する ILC2 細胞から産生されるケモカイン CCL11、ムチンの産生は同じく ILC2 細胞から産生される IL-5 や IL-13 などによる。そこで、好酸球の浸潤やムチンの産生過程における IL-4 の役割を解析したところ、好塩基球から IL-4 が産生されないと、ILC2 細胞からケモカイン CCL11 や IL-5、IL-13 の産生が抑制されるとともに、炎症に関わるさまざまな遺伝子の発現が抑制された。また、Bas-TRECK マウスに野生型マウス由来の好塩基球を移入したところ、ぜんそく症状の抑制が解かれて症状が現われました。一方、同マウスに IL-4 を産生できない好塩基球を移入したところ、ぜんそく症状は再現できなかった。これらの結果から、ILC2 細胞の活性化には好塩基球から産生される IL-4 が必要であり、システインプロテアーゼで誘導されるぜんそくは、好塩基球から産生される IL-4 を介した好塩基球と ILC2 細胞の共同作業が必要であることが明らかになりました。

(Motomura et al. Immunity 2014)

平成 26 年度

(1) イメージング解析による IgE 抗体産生の「場」の特定とその機構の解明

IL-4 や IL-21 の生体内動態をモニターするため、human CD2(hCD2) をレポーターとする IL-4-CD2 BAC Tg と IL-21-CD2 BAC Tg を用い、卵白アルブミンに対して特異的な T 細胞抗原受容体を持つ IL-4-CD2 BAC Tg より誘導した TH2 細胞を用い慢性アレルギー病態を解析した。試験管内で卵白アルブミン刺激によって誘導した TH2 細胞を、抗原刺激を受けたことの無いマウスに移入後免疫すると、このマウスは非常に高濃度の IgE 抗体を産生した。IgE 抗体の産生には、胚中心において IgG1 から IgE あるいは IgM から IgE へと移行するスイッチメカニズムが存在する。そこで、われわれは Bcl6 を欠失させた TH2 細胞を同様の方法により作成し、胚中心の存在しない状況で IgE 抗体の産生が起こるか否かを観察した。Bcl6 欠損 TH2 細胞を移入したマウスでは、IgE 抗体が全く起こらなくなった。試験管内の培養系を用いた先行研究では、IgE 抗体のクラススイッチにおいて IL-4 の重要性が示されている。そこで、IL-4 と転写因子 Gata3 を欠損する TH2 細胞を作成し、これら細胞を移入したマウスでも IgE 抗体が全く起こらなくなった。これらマウスを、さらに卵白アルブミンで刺激するとアナフェラキシーショック症状を起こさなくなった。このことから、IgE

抗体の産生は胚中心で行われ、IL-4 の存在が必要であることが示された。

(2)イメージング解析による自然免疫細胞の解析

アレルギーには多くの側面があり、ヒトの病態の多くが IgE 抗体とマスト細胞で構成されるドグマでは説明できず、様々な自然免疫細胞 (マスト細胞・好塩基球・自然リンパ球・NKT 細胞・好酸球) の関与があることが分かっていた。自然リンパ球 (ILC) は、サブセットごとに異なるサイトカインを産生する自然免疫系のリンパ球である。

ILC の分化には Id2 が重要なことは知られていたが、その制御については不明な点が多く残されていた。ILC1 に属する NK 細胞では Id2 の発現を制御する分子として E4BP4 が報告されている。そこで、他の ILC の分化における E4BP4 の働きについて、E4BP4 を発現すると緑色蛍光色素 (GFP) が発光する (E4BP4-GFP) マウスを用いて、生体内に存在するリンパ球における E4BP4/NFIL-3 の発現を解析した。その結果、T リンパ球や B リンパ球では E4BP4/NFIL-3 の発現があまり見られなかったのに対し、NK 細胞や前駆細胞を含めたほとんどすべての自然リンパ球 (ILC1、ILC2、ILC3) で高い発現が認められました。

次に、これら自然リンパ球の発生段階における E4BP4 の必要性を検討するため、E4BP4 を作る遺伝子を欠損させたマウス (E4BP4 欠損マウス) を作成し解析した。その結果、すべての自然リンパ球の分化に障害が起き、その障害は骨髄に分布する ILC2 や腸管内に分布する ILC3、リンパ組織誘導細胞で顕著に起こっていた。

自然リンパ球の発生は、全てのリンパ球の前駆細胞 (CLP) が自然リンパ球の前駆細胞 (CHILP) に分化し、さらに ILCP と呼ばれる前駆細胞に分化するという段階を経て進むことがこれまでの解析から明らかにされている。そこで、自然リンパ球の発生段階のどの過程で、E4BP4 が働くのかを解析した。その結果、E4BP4 の発現を欠損させたマウスでも、CLP には顕著な障害はみられず、CHILP へと分化した以降で顕著な障害が認められた。そこで、どのような因子が E4BP4 の発現をコントロールしているのかについて検討した。CHILP はリンパ球の増殖に関わるサイトカイン (IL-7) に反応する受容体を発現していることから、その効果を検討したところ、IL-7 には CHILP における E4BP4/NFIL-3 の発現を亢進させる働きがあることが分かった。また、この受容体を欠く CHILP は E4BP4 を発現できないことから、IL-7 が E4BP4 の発現をコントロールしていることが明らかとなった。次に、E4BP4 が結合する遺伝子を特定し、CHILP のどの遺伝子に働くのかを解析した結果、CHILP の核内において、いくつかの遺伝子に結合していた。これら遺伝子について、E4BP4 遺伝子を欠損させたマウスで発現が減少する遺伝子を探索したところ、前述した

Id2 遺伝子の発現が顕著に減少していた。このことから、E4BP4 は、自然リンパ球の発生に必須な Id2 の発現を誘導することで、CHILP から自然リンパ球への分化をコントロールしていることが明らかになった。

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 28 件すべて査読有)

Nakano N, Kubo M, Ogawa H. et al. (8名中6番目) Notch Signaling Enhances FcεRI-Mediated Cytokine Production by Mast cells through Direct and indirect Mechanisms. *J. Immunol.* 194(9), 4535 -44, 2015

doi:10.4049/jimmunol.1301850

Ugajin T, Kubo M, Hirano T. et al. (8名中6番目) Zinc-binding metallothioneins are key modulators of IL-4 production by basophils, *Molecular Immunology*, 66(2), 180-188, 2015

doi:10.1016/j.molimm.2015.03.002

Wei Xu, Rita G, Kubo M, James P. Di Santo and Henrique Veiga-Fernandes. et al. (18名中16番目) NFIL3 Orchestrates the Emergence of Common Helper Innate Lymphoid Cell Precursors *Cell Report*, 10(12), 2043–54, 2015

doi:10.1016/j.celrep.2015.02.057

Natsuaki Y, Kubo M, Kabashima K, et al. (22名中18番目), Perivascular leukocyte clusters are essential for efficient activation of effector T cell in the skin. *Nature Immunology* 15(11):1064-9, 2014. doi:10.1038/ni.2992

Brian S. Kim, Kubo M, David Artis et al. (6名中5番目), Basophils promote innate lymphoid cell responses in inflamed skin *J.Immunol.* 193(7):3717-25, 2014

doi:10.4049/jimmunol.1401307

Wataru Ise, Kubo M, Tomohiro Kurosaki, et al. (7名中5番目) Memory B cells contribute to rapid Bcl6 expression by memory follicular helper T cell, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 111(32):11792-7 2014

doi:10.1073/pnas.1404671111

Moriyama S, Kubo M, Okada T. et al. (6名中4番目) Sphingosine-1-phosphate receptor 2 is critical for follicular helper T cell retention in germinal. *J.Exp.Med.* 211(7), 1297-305, 2014, doi:10.1084/jem.20131666

Motomura Y, Kubo M. et al. (7名中7番目) Basophil-derived interleukin-4 controls the function of natural helper cells, a member of ILC2s, in lung inflammation. *Immunity*, 40(5), 758–71, 2014

doi:10.1016/j.immuni.20141.04.013

Kurashima Y, Kubo M, Kiyono H, et al. (16名中11番目) The enzyme Cyp26b1 mediates inhibition of mast cell activation by fibroblasts to maintain skin barrier homeostasis. *Immunity*,

- 40(4), 530-41, 2014
doi:10.1016/j.immuni.2014.01.014
Nakashima C, Kubo M, Kabashima K. et al. (11名中9番目) Basophils regulate the recruitment of eosinophils in a murine model of irritant contact dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(1), 100-7, 2014. doi:10.1016/j.jaci.2014.02.026
Noti M, Kubo M, Artis D. et al. (10名中5番目) Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133(5), 1390-9, 2014 doi:10.1016/j.jaci.2014.01.021
Nakajima S, Kubo M, Kabashima K. et al. (11名中9番目)IL-17A as an inducer for Th2 immune responses in murine atopic dermatitis models. *J. Invest. Derma*, 134(8), 2122-30, 2014 doi:10.1038/jid.2014.51
Firth MA, Kubo M, Sun JC. et al.(10名中7番目) Nfil3-independent lineage maintenance and antiviral response of natural killer cells. *J.Exp.Med.* 210(13), 2981-90, 2013
doi:10.1084/jem.20130417
Noti M, Kubo M, Artis D. (15名中8番目)Thymic stromal lymphopoietin-elicited basophil responses promote eosinophilic esophagitis. *Nature Medicine*, 19(8), 1005-13, 2013, doi: 10.1038/nm.3281.
Furusawa J, Kubo M, Koyasu S. et al. (8名中7番目) Critical role of p38and GATA3 in natural helper cell function. *J. Immunol.* 191(4):1818-26. 2013, doi:10.4049/jimmunol.1300379
Kubo M. Therapeutic hope for psoriasis offered by SOCS mimetic peptide. *Eur. J. Immunol.* 43(7), 1702-5, 2013
doi:10.1002/eji.201343748
Otsuka A, Kubo M, Kabashima K. (14名中3番目)Basophils are required for the induction of Th2 immunity to haptens and peptide antigens. *Nature Communication* 4(1738).2013, doi:10.1038/ncomms2740
Matsunaga Y, Kubo M, Inoue H. (15名中13番目)Leukotriene B4 receptor BLT2 negatively regulates allergic airway eosinophilia. *The FASEB Journal*, 27(8), 3306-14, 2013, doi:10.1096/fj.12-217000
Kaji T, Kubo M, Takemori T. et al. (13名中6番目) Distinct cellular pathways select germline-encoded and somatically mutated antibodies into immunological memory. *J. Exp. Med.* 209(11), 2079-97, 2012. doi:10.1084/jem.20120127
Giacomin PR, Kubo M, Artis D. et al. (7名中5番目)Thymic Stromal Lymphopoietin-Dependent Basophils Promote Th2 Cytokine Responses following Intestinal Helminth Infection. *J. Immunol.* 189(9), 4371-8, 2012 doi:10.4049/jimmunol.1200691
②1 Ito H, Yan X, Kubo M, Sano M. et al. (15名中11番目)PGD2-CRTH2 Pathway Promotes Tubulointerstitial Fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 23(11), 1797-809, 2012. doi:10.1681/ASN.2012020126
②2 Kubo M, Motomura Y. Transcriptional regulation of anti-inflammatory cytokine, IL-10 in acquired immune cells. *Front. Immunol.* 3(275), 2012. doi:10.3389/fimmu.2012.00275
②3 Kurashima Y, Kubo M, Kiyono H. et al. (13名中11番目)Extracellular ATP mediates mast cell-dependent intestinal inflammation through P2X7 purinoceptors. *Nature Communication.* 3(1034), 2012. doi:10.1038/ncomms2023
②4 Ozaki N, Kubo M, Yoshida H. et al. (12名中8番目) Syk-dependent signaling pathways in neutrophils and macrophages are indispensable in the pathogenesis of anti-collagen antibody-induced arthritis. *Int. Immunol.* 24(9), 539-50, 2012. doi:10.1093/intimm/dxs078
②5 Uto-Konomi A, Kubo M. et al. (9名中9番目) Dysregulation of suppressor of cytokine signaling 3 in keratinocytes causes skin inflammation mediated by interleukin-20 receptor-related cytokines. *PLoS One.* 7(7), e40343, 2012. doi:10.1371/journal.pone.0040343
②6 Miyauchi K, Kubo M, Komano J. et al. (9名中8番目) Toll-like receptor (TLR) 3 as a surrogate sensor of retroviral infection in human cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 424(3):519-23, 2012. doi:10.1016/j.bbrc.2012.06.148
②7 Nakatsuji Y, Kubo M, Kumanogoh A. et al. (22名中15番目) : Elevation of Sema4A implicates Th cell skewing and the efficacy of IFN- β therapy in multiple sclerosis. *J. Immunol.* 188(10), 4858-65,2012.doi:10.4049/jimmunol.1102023
②8 Hill DA, Kubo M, Artis D. et al. (12名中6番目) Commensal bacterial-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nature Medicine* 18(4), 538-546, 2012. doi:10.1038/nm.2657
〔学会発表〕(計12件)
KUBO Masato. Role of T follicular helper cells in influenza virus protection.

France-Japan Immunology meeting,
Oct.22 - 23, 2014 Cassis (France)
KUBO Masato. Influenza virus
vaccination effectively induces the
protective antibody response independent
on germinal centers. DRFG
IMMUNOLOGY SEMINAR Sep.12, 2014
Berlin (German)
KUBO Masato. Notch regulates reciprocal
expression of CCR7 versus CXCR5 to
control central memory T cell generation.
The 2st. International Immunological
Memory and Vaccine Forum, Aug. 24-25,
2014 La Jolla, San Diego (USA)
KUBO Masato. Cytokine regulation of
antibody responses in influenza virus
infection. Tsinghua University
IMMUNOLOGY SEMINAR, May 12,
2014, Beijing (China)
KUBO Masato. Understanding a role of
cytokine signaling in homeostatic skin
regulation, Shanghai Immune-Derm
Forum 2014, May 10, 2014, Shanghai
(China)
KUBO Masato. Role of Notch signal in the
generation of follicular helper T cells (T_{FH})
and memory T cell. The 1st. International
Immunological Memory and Vaccine
Forum, Jan. 29, 2013, ステーションコン
ファレンス東京 (東京都・千代田区)
KUBO Masato. Molecular Mechanism of
Immune Responses. The 86th Annual
Meeting of the Biochemistry
International session, Sep.11-13, 2013
パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
KUBO Masato. Cytokine regulation in T
follicular helper (T_{FH}) cells. Tfh Gordon
Conference, July 21-26, 2013, Hong Kong
(China)
KUBO Masato. Roles of follicular helper
T (TFH) cells in antibody based protective
immunity against influenza virus.
International Workshop of Kyoto T cell
Conference 2013. June 3-7, 2013, 京都
大学芝欄会館 (京都府・京都市)
KUBO Masato. Role of follicular helper T
cells (TFH) in antibody responses.
Distinguished Lecture Series in MD
Anderson, Dec.17, 2012, Huston TX (USA)
KUBO Masato. Critical role of follicular
helper T cells in the humoral immunity to
T-D antigens and influenza virus. 3rd
Internatinal Conference of Treg and Th
subsets, October 13-15, 2012, Shanghai
(China)
KUBO Masato. Regulation of cytokine
expression in Follicular helper T cell and
humoral immunity. RIKEN Research
Center for Allergy and Immunology

RCAI-JSI International Symposium on
Immunology June.28-29, 2012, パシフィコ
横浜 (神奈川県・横浜市)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久保 允人 (KUBO, Masato)
東京理科大学・生命医科学研究所・教授
研究者番号：40277281

(2) 研究分担者

原田 陽介 (HARADA, Yohsuke)
東京理科大学・生命医科学研究所・助教
研究者番号：20328579

(3) 連携研究者

宮内 浩典 (MIYAUCHI, Kosuke)
理化学研究所・統合生命医科学研究セン
ター・研究員
研究者番号：50619856