

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500488

研究課題名(和文) IL-1の活性制御機構に注目した新たな炎症性疾患動物モデルの作出

研究課題名(英文) Generation of novel inflammatory disease model caused by dysregulation of IL-1 signaling

研究代表者

角田 茂 (Kakuta, Shigeru)

東京大学・農学生命科学研究科・准教授

研究者番号：80345032

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：IL-1の内在性抑制性分子であるIL-1レセプターアンタゴニスト(Ra)を欠損させたマウスはリウマチ様関節炎や乾癬様皮膚炎などを自然発症する。一方、IL-1Raには2種類のアイソフォーム(s/ic)が存在し、さらにIL-1前駆体は核移行し転写因子として機能することが報告されるなど、未だ不明な点が多く残されている。そこで本研究では、新たに遺伝子変異マウスを作製、表現型解析を行った。C57BL/6背景のマウスの解析から、s/icともに相互補完していることが示唆された。BALB/c背景のsIL-1Ra欠損マウスは、繁殖が良好でより利用しやすい新規のリウマチ様関節炎モデルとなることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Mice lacking for IL-1 receptor antagonist (Ra), an endogenous inhibitor, spontaneously develop rheumatoid arthritis and psoriasis-like dermatitis. Although it is reported that IL-1Ra consists two isoforms (soluble/s and intracellular/ic) and pre-IL-1 acts as a putative transcriptional factor, their functions remain unknown.

In this study, we newly generated s/icIL-1Ra isoform specific deficient mice and pre-IL1 /NLS mutated mice. Analysis of C57BL/6 background s/icIL-1Ra deficient mice indicates that s/icIL-1Ra isoforms act in a mutually complementary manner. BALB/c background sIL-1Ra deficient mice are novel and useful arthritis model with high breeding efficiency.

研究分野：実験動物学

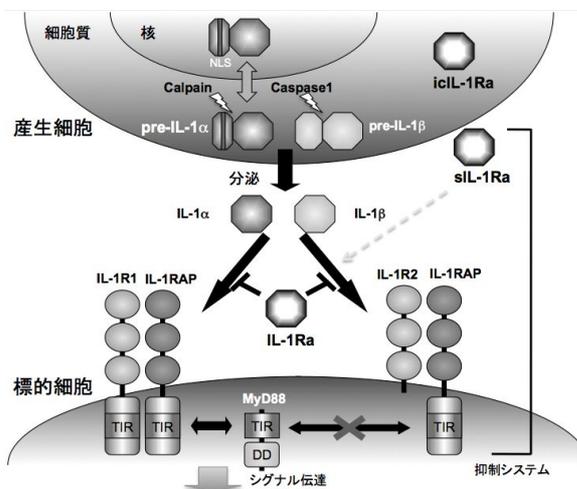
キーワード：炎症 疾患モデル動物 インターロイキン

1. 研究開始当初の背景

「炎症」とは、古典的には発赤、熱感、腫脹、疼痛の4つの徴候からなる、血管透過性の亢進と炎症性細胞の浸潤を伴う現象であり、感染性疾患やアレルギー・自己免疫疾患などに見られる生体反応と考えられてきた。しかし近年、炎症性細胞は腫瘍の形成過程・増悪化や、脂肪組織の増大・インスリン抵抗性の獲得などにも関与することが明らかになり、古典的「炎症」から発展した新たな「炎症」の概念が生まれ、これらが多様な生命現象において重要な役割を担うことから注目を集めている。

このような「炎症」は、刺激を受けた細胞から産生される様々な炎症メディエーターによって制御されている。申請者はその中で、インターロイキン(IL)-1やIL-17ファミリー分子を中心としたサイトカインに注目し、その多彩な生理作用について研究を行ってきた(引用文献)。サイトカインは特定の細胞から産生される糖タンパク性の生理活性物質であり、特定の受容体を介して特異的なシグナルを伝達する。これらはリガンド・受容体双方が遺伝子発現レベル、翻訳後のタンパク質レベルなどで複雑な活性制御を受ける。その中でも特に、IL-1は型と型の2種類のリガンドと1型を含む複合型受容体により基本的なシグナル伝達を行っているが、これに加えて内在性の抑制性因子であるIL-1レセプターアンタゴニスト(Ra)(受容体に結合するものの、シグナルは伝えない)や細胞質内シグナル伝達ドメインを欠失する2型受容体(デコイ受容体として機能)が存在するなど、極めて複雑に活性が調節されている。さらに近年、細胞質内に存在するIL-1α前駆体(pre-IL-1α)は特定の条件下において核移行し、転写因子として機能すること、IL-1Raは通常シグナル配列(ss)を持つ分泌型(s)に加えて、細胞質内型(ic)アイソフォームが存在することが報告されているが(下図)、その機能については未だよくわかっていない。

このようなIL-1システムの活性調節の中心を担うと考えられているIL-1Ra遺伝子の完全欠損(*Il1rn*<sup>-/-</sup>)マウスは、これまでに東



大医科研の岩倉らをはじめ世界中の4研究室において独立して樹立されている。*Il1rn*<sup>-/-</sup>マウスの表現型は遺伝的背景によって大きく異なり、BALB/c背景ではリウマチ様関節炎や大動脈炎(引用文献)、乾癬様皮膚炎(引用文献)などの炎症性免疫疾患を自然発症するが、C57BL/6背景ではこれらは認められず、代わり鼠蹊ヘルニア、脱肛などの表現型を呈する。また、脂肪代謝の異常により、削瘦が認められる。

このように *Il1rn*<sup>-/-</sup>マウスは多彩な症状を呈する疾患モデル動物であるが、T/B細胞を欠損させるとBALB/c背景 *Il1rn*<sup>-/-</sup>マウスで認められる関節炎の発症は抑制されるのに対して、皮膚炎の発症には影響しない(引用文献)。すなわち、この関節炎は自己免疫疾患であるのに対して、皮膚炎は近年新しく提唱されている“auto-inflammatory disease(自己炎症疾患)”であり、*Il1rn*<sup>-/-</sup>マウスは発症機構の異なる炎症性疾患の複合モデル動物と考えられる。

IL-1Raをコードする *Il1rn* 遺伝子座にはプロモーター/第1エクソンが2つ存在し、主に血球系細胞で発現している古典的なsIL-1Raに対して、icIL-1Raは全く異なる発現制御を受け、上皮細胞などの非血球系で発現する。近年、ヒト強皮症患者では活性化繊維芽細胞で核移行した pre-IL-1αが認められ、その異常活性化に転写因子 pre-IL-1α複合体の関与が報告されたが、申請者らは、細胞内に存在する pre-IL-1αの核移行が、ある条件下では *Il1rn*<sup>-/-</sup>マウス細胞において亢進することを見出している(未発表データ)。また、詳細は不明であるが、icIL-1RaはCOP9シグナルソームの複合体の一部としてMAPK p38の活性調節を担うという報告もなされている。このようなことから、細胞間情報伝達を担う古典的サイトカインとしてのIL-1システムだけではなく、細胞内に存在するicIL-1Ra / pre-IL-1αも独自の炎症制御機構を担っていること、自己免疫・自己炎症疾患の違いの一部についてはこの使い分けにより説明ができる可能性があると考えに至った。

そのような中、申請者は、分担研究者として参画していた基盤研究(S)(代表研究者:岩倉洋一郎)によるロックアウトマウス作製プロジェクト内において、それぞれの第1エクソン部分に変異を導入することにより、s/icIL-1Raアイソフォーム特異的遺伝子欠損(*Il1rn*<sup>Δs</sup>, *Il1rn*<sup>Δic</sup>)マウスの作製を試みており、本研究課題申請時において、既にそれぞれのマウスの樹立に成功している状態であった。

2. 研究の目的

IL-1Raの分泌型/細胞質内型の2種類のアイソフォームと細胞質内 pre-IL-1αに注目し、その遺伝子改変マウスを用いて解析を行うことにより、

s/icIL-1Ra アイソフォームに炎症抑制における役割分担はあるのか？

IL-1Ra 完全欠損マウスの多彩な表現型は、s/icIL-1Ra アイソフォーム特異的欠損により、その表現型を分離できるのか？

icIL-1Ra と pre-IL-1 $\alpha$ 転写因子システムは生体でどのような機能を担っているのか？

の3つについて明らかにするとともに、炎症性疾患の予防・治療薬の研究・開発に欠かせない新たな疾患モデル動物の作出を目指すことを目的とした。

### 3. 研究の方法

s/icIL-1Ra アイソフォーム特異的遺伝子欠損マウスは、C57BL/6 背景の ES 細胞を用いて樹立したことから、先行して C57BL/6 背景での *Il1rn*<sup>-/-</sup>, *Il1rn* <sup>$\Delta$ s</sup>, *Il1rn* <sup>$\Delta$ ic</sup> マウスの比較解析を行うことにより、その機能分担について検討した。

また、これらの *Il1rn* <sup>$\Delta$ s</sup>, *Il1rn* <sup>$\Delta$ ic</sup> マウスは BALB/c 背景への戻し交配を進め、6 世代終了した段階でアイソフォーム特異的遺伝子欠損の表現型解析を行った。

さらに、pre-IL-1 $\alpha$  の N 末端に存在する核移行シグナル (NLS) を失活させたノックインマウスの作製を行った。なお、当初は古典的な ES 細胞を介してノックインマウスを作出する方向で進めていたが、2013 年初頭に新規ゲノム編集技術 CRISPR/Cas9 法が報告されたことから、急遽こちらのシステムに切り替え、革新的新技術の導入およびそれによる作出を試みた。

### 4. 研究成果

C57BL/6 背景の IL-1Ra 完全欠損、sIL-1Ra 欠損、icIL-1Ra 欠損マウスの表現型の比較解析を行い、s/icIL-1Ra アイソフォームによる炎症抑制における役割分担について検討した。C57BL/6 背景の IL-1Ra 完全欠損マウスは、脂肪代謝の異常により体重増加が抑制されており削瘦が認められる他、加齢に伴い鼠蹊ヘルニア、脱肛を高頻度に発症する。しかし、s/icIL-1Ra アイソフォームのみをそれぞれ特異的に欠損したマウスではこれらの表現型は認められず、ほとんど全ての機能において相互補完していることが明らかになった。このことから、非古典的 IL-1Ra と考えられる icIL-1Ra は、当初予想に反して様々な組織で重要な役割を担っていることが示唆された。

BALB/c 背景の IL-1Ra 完全欠損マウスは、炎症性自己免疫疾患モデルマウスであり、リウマチ様関節炎や乾癬様皮膚炎を自然発症する。新たに作出した sIL-1Ra 欠損マウスはリウマチ様関節炎のみ自然発症したのに対して、icIL-1Ra 欠損マウスは予想に反して外見上特に異常は認められなかった。これらのことから sIL-1Ra 欠損マウスは削瘦などを呈さない、繁殖が良好でより利用しやすい新規のリウマチ様関節炎モデルマウスとなるこ

とが明らかになった。

一方、CRISPR/Cas9 法を用いて NLS 欠損型 pre-IL-1 $\alpha$  ノックインマウスの作出を試みた。変異導入部位が PAM 配列から若干離れていたため、通常の方法では樹立が困難であったが、工夫を施すことにより樹立に成功した (東大・藤井らとの共同研究)。このマウスは pre-IL-1 $\alpha$  転写因子システムの解析を行うのに極めて有効であり、現在、その表現型解析を進めている。

### <引用文献>

Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, Nambu A, Ishigame H, Kakuta S, Horai R, Sudo K, Iwakura Y. IL-17 Plays an Important Role in the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. **J Immunol**, 177(1):566-73 (2006).

Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, Kadoki M, Nambu A, Komiyama Y, Fujikado N, Tanahashi Y, Akitsu A, Kotaki H, Sudo K, Nakae S, Sasakawa C, Iwakura Y. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. **Immunity**, 30(1):108-19 (2009).

Nakajima A, Matsuki T, Komine M, Asahina A, Horai R, Nakae S, Ishigame H, Kakuta S, Saijo S, and Iwakura Y. TNF, but Not IL-6 and IL-17, Is Crucial for the Development of T Cell-Independent Psoriasis-Like Dermatitis in *Il1rn*<sup>-/-</sup> Mice. **J Immunol**. 185(3):1887-93 (2010).

Ishigame H, Nakajima A, Saijo S, Komiyama Y, Matsuki T, Nakae S, Horai R, Kakuta S, Iwakura Y. The role of TNF $\alpha$  and IL-17 in the development of excess IL-1 signaling-induced inflammatory diseases in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. **Ernst Schering Res Found Workshop** 56: 129-53 (2005).

### 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 16 件)

Akitsu A, Ishigame H, Kakuta S, Chung S, Ikeda S, Shimizu K, Kubo S, Liu Y, Umemura M, Matsuzaki G, Yoshikai Y, Saijo S, Iwakura Y. IL-1 receptor antagonist-deficient mice develop autoimmune arthritis due to intrinsic activation of IL-17-producing

- CCR2+V $\gamma$ 6+ $\gamma$  $\delta$  T cells. **Nat Commun**, in press. ( 査読有 )
- Shimizu K, Nakajima A, Sudo K, Liu Y, Mizoroki A, Ikarashi T, Horai R, Kakuta S, Watanabe T, Iwakura Y. IL-1 receptor type 2 suppresses collagen-induced arthritis by inhibiting IL-1 signal on macrophages. **J Immunol**. 194(7):3156-68 (2015). ( 査読有 ) doi: 10.4049/jimmunol.1402155.
- Seno A, Maruhashi T, Kaifu T, Yabe R, Fujikado N, Ma G, Ikarashi T, Kakuta S, Iwakura Y. Exacerbation of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice deficient for DCIR, an inhibitory C-type lectin receptor. **Exp Anim**. 64(2):109-19 (2015). ( 査読有 ) doi: 10.1538/expanim.14-0079.
- Yabe R, Shimizu K, Shimizu S, Azechi S, Choi BI, Sudo K, Kubo S, Nakae S, Ishigame H, Kakuta S, Iwakura Y. CCR8 regulates contact hypersensitivity by restricting cutaneous dendritic cell migration to the draining lymph nodes. **Int Immunol**. 27(4):169-81 (2015). ( 査読有 ) doi: 10.1093/intimm/dxu098.
- Ito K, Yamazaki S, Yamamoto R, Tajima Y, Yanagida A, Kobayashi T, Kato-Itoh M, Kakuta S, Iwakura Y, Nakauchi H, Kamiya A. Gene Targeting Study Reveals Unexpected Expression of Brain expressed X-linked 2 in Endocrine and Tissue Stem/progenitor Cells in Mice. **J Biol Chem**. 289(43):29892-911 (2014). ( 査読有 ) doi: 10.1074/jbc.M114.580084.
- Akitsu A, Kakuta S, Saijo S, Iwakura Y. Rag2-deficient IL-1 Receptor Antagonist-deficient Mice Are a Novel Colitis Model in Which Innate Lymphoid Cell-derived IL-17 Is Involved in the Pathogenesis. **Exp Anim**. 63(2):235-46 (2014). ( 査読有 ) doi: http://dx.doi.org/10.1538/expanim.63.235
- Oshio T, Kawashima R, Kawamura YI, Hagiwara T, Mizutani N, Okada T, Otsubo T, Inagaki-Ohara K, Matsukawa A, Haga T, Kakuta S, Iwakura Y, Hosokawa S, Dohi T. Chemokine Receptor CCR8 Is Required for Lipopolysaccharide-Triggered Cytokine Production in Mouse Peritoneal Macrophages. **PLoS One**. 9(4):e94445 (2014). ( 査読有 ) doi: 10.1371/journal.pone.0094445.
- Lai CY, Yamazaki S, Okabe M, Suzuki S, Maeyama Y, Iimura Y, Onodera M, Kakuta S, Iwakura Y, Nojima M, Otsu M, Nakauchi H. Stage-specific roles for Cxcr4 signaling in murine hematopoietic stem/progenitor cells in the process of bone marrow repopulation. **Stem Cells**. **Stem Cells**. 32(7):1929-42 (2014). ( 査読有 ) doi: 10.1002/stem.1670.
- Murayama MA, Kakuta S, Maruhashi T, Shimizu K, Seno A, Kubo S, Sato N, Saijo S, Hattori M, Iwakura Y. CTRP3 plays an important role in the development of collagen-induced arthritis in mice. **Biochem Biophys Res Commun**. 443(1):42-8 (2014). ( 査読有 ) doi: 10.1016/j.bbrc.2013.11.040.
- Soeno Y, Fujita K, Kudo T, Asagiri M, Kakuta S, Taya Y, Shimazu Y, Sato K, Tanaka-Fujita R, Kubo S, Iwakura Y, Nakamura Y, Mori S, Aoba T. Generation of a Mouse Model with Down-Regulated U50 snoRNA (SNORD50) Expression and Its Organ-Specific Phenotypic Modulation. **PLoS One**. 8(8):e72105 (2013). ( 査読有 ) doi: 10.1371/journal.pone.0072105.
- Miyake Y, Toyonaga K, Mori D, Kakuta S, Hoshino Y, Oyamada A, Yamada H, Ono KI, Suyama M, Iwakura Y, Yoshikai Y, Yamasaki S. C-type Lectin MCL Is an FcR $\gamma$ -Coupled Receptor that Mediates the Adjuvanticity of Mycobacterial Cord Factor. **Immunity**. 38(5):1050-62 (2013). ( 査読有 ) doi: 10.1016/j.immuni.2013.03.010.
- Nakatsuka A, Wada J, Iseda I, Teshigawara S, Higashio K, Murakami K, Kanzaki M, Inoue K, Terami T, Katayama A, Hida K, Eguchi J, Ogawa D, Matsuki Y, Hiramatsu R, Yagita H, Kakuta S, Iwakura Y, Makino H. Visceral Adipose Tissue-derived Serine Proteinase Inhibitor Inhibits Apoptosis of Endothelial Cells as a Ligand for the Cell-Surface GRP78/Voltage-dependent Anion Channel Complex. **Circ Res**. 112(5):771-80 (2013). ( 査読有 ) doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300049.
- Nakatsuka A, Wada J, Iseda I, Teshigawara S, Higashio K, Murakami K, Kanzaki M, Inoue K, Terami T, Katayama A, Hida K, Eguchi J, Horiguchi CS, Ogawa D, Matsuki Y, Hiramatsu R, Yagita H, Kakuta S, Iwakura Y, Makino H. Vaspin Is an Adipokine Ameliorating ER Stress in Obesity as a Ligand for Cell-Surface GRP78/MTJ-1 Complex. **Diabetes**. 61(11):2823-32 (2012). ( 査読有 ) doi: 10.2337/db12-0232.

角田茂．遺伝子機能解析ツールとしてのノックアウトマウスの作出とバイオリソース．**信州医学雑誌**．61(1):3-13 (2013)．(査読有)  
角田茂，岩倉洋一郎．ノックアウトマウス作成技術の進歩と網羅的作製プロジェクト．**生物工学会誌**．90(9):547-9 (2012)．(査読無)  
角田茂．IL-1関連遺伝子ノックアウトマウスライブラリ作製の話．**細胞工学**．31(7):779-81 (2012)．(査読無)

〔学会発表〕(計 23 件)

Akitsu A, Kakuta S, Saijo S, Iwaura Y. IL-1 receptor antagonist-deficient mice develop autoimmune arthritis due to an intrinsic defect in IL-17-producing gammadelta T cells. 第43回日本免疫学会総会・学術集会．2014年12月10-12日．国立京都国際会館(京都)  
Shimizu K, Nakajima A, Sudo K, Liu Y, Mizoroki A, Horai R, Kakuta S, Iwakura Y. Interleukin-1 receptor type 2 suppresses collagen-induced arthritis by inhibiting interleukin-1 signal on macrophages. 第43回日本免疫学会総会・学術集会．2014年12月10-12日．国立京都国際会館(京都)  
角田茂．疾患モデル動物作製における発生工学の進歩とDOHaD研究への応用の可能性．第7回DOHaD寺子屋．2014年12月20日．早稲田大学理工学部(東京)招待講演  
角田茂．遺伝子改変マウスの作製・バイオリソース化とサイトカインの機能解析．平成26年度優駿会．2014年11月22日．東京大学農学部フードサイエンス棟中島董一郎記念ホール(東京)招待講演  
角田茂．IL-1の負の調節機構の解析とゲノム編集技術による標的遺伝子改変マウス作出の現状．東海医学会講演会．2014年11月14日．東海大学医学部(伊勢原)招待講演  
角田茂．CRISPR/Cas9法による遺伝子改変マウスの作製と今後の展開．平成26年度免疫研究シンポジウム．2014年11月7-8日．水上ホテル聚楽(みなかみ)招待講演  
Shimizu K, Nakajima A, Sudo K, Yang L, Mizoroki A, Ikarashi T, Horai R, Kakuta S, Watanabe T, Iwakura Y. Interleukin-1 receptor type 2 suppresses collagen-induced arthritis by inhibiting interleukin-1 signal on macrophages. Cytokines Down Under in 2014: From Bench to Beyond (ICIS 2014). Oct. 26-29, 2014. Melbourne  
五十嵐哲郎、清水謙次、秋津葵、久保幸子、劉陽、中嶋明子、宝来玲子、石亀晴道、松本清司、岩倉洋一郎、久和茂、角田茂

田茂．遺伝子欠損マウスを用いたIL-1Raの2つのアイソフォームの機能解析．第157回日本獣医学会学術集会．2014年9月9-12日．北海道大学高等教育推進機構(札幌)  
五十嵐哲郎、清水謙次、秋津葵、久保幸子、劉陽、中嶋明子、宝来玲子、石亀晴道、松本清司、岩倉洋一郎、久和茂、角田茂．新規IL-1シグナル過剰モデルマウスにおける炎症性疾患の発症について．第79回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会．2014年6月19-20日．北海道大学医学部学友会館「ラフテ」(札幌)  
五十嵐哲郎、清水謙次、秋津葵、久保幸子、劉陽、中嶋明子、宝来玲子、石亀晴道、松本清司、久和茂、岩倉洋一郎、角田茂．IL-1の負の調節因子欠損マウスを用いた新規炎症性疾患モデルマウス作出の試み．日本実験動物科学技術さっぽろ2014(第61回日本実験動物学会総会)．2014年5月15-17日．札幌コンベンションセンター(札幌)  
秋津葵、角田茂、西城忍、岩倉洋一郎．新規大腸炎モデル *Rag2<sup>-/-</sup>Il1rn<sup>-/-</sup>* マウスはILC3細胞由来IL-17Aが病態形成に重要な役割を果たしている．日本実験動物科学技術さっぽろ2014(第61回日本実験動物学会総会)．2014年5月15-17日．札幌コンベンションセンター(札幌)  
五十嵐哲郎、清水謙次、秋津葵、久保幸子、劉陽、中嶋明子、宝来玲子、石亀晴道、松本清司、岩倉洋一郎、久和茂、角田茂．遺伝子欠損マウスを用いたインターロイキン-1の負の調節因子の機能解析．第14回東京大学生命科学シンポジウム．2014年4月26日．伊藤国際学術研究センター(東京)  
角田茂．遺伝子欠損マウスを用いた炎症性サイトカインの機能解析．平成25年度農学生命科学研究科研究交流会．2013年11月27日．弥生講堂(東京)  
角田茂．ゲノム編集ツールによる新しい発生工学技術と疾患モデル研究の今後の展開．平成25年度免疫研究シンポジウム「Beyond the vintages」．2013年11月1-2日．ホテルリステル猪苗代(猪苗代)招待講演  
五十嵐哲郎、清水謙次、秋津葵、久保幸子、劉陽、中嶋明子、宝来玲子、石亀晴道、松本清司、久和茂、岩倉洋一郎、角田茂．遺伝子欠損マウスを用いたIL-1の負の調節因子群の機能解析．第156回日本獣医学会学術集会．2013年9月20-22日．岐阜大学(岐阜)  
角田茂、鈴木俊佐、佐々木大和、五十嵐哲郎、渋川茉莉、村山正承、秋津葵、岡江寛明、石亀晴道、松本清司、久和茂、岩倉洋一郎．疾患モデルマウスを用いたIL1/IL17ファミリー遺伝子の腸管ポリ

ープ形成における役割 . 第156回日本獣医学学会学術集会 . 2013年9月20-22日 . 岐阜大学 (岐阜)

Akitsu A, Ishigame H, Kakuta S, Saijo S, Iwakura Y. IL-17-producing gamma-delta T cells are crucial for the development of autoimmune arthritis in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. 15th International Congress of Immunology. 22-27 August, 2013. Milan

清水謙次、角田茂、溝呂木暁彦、宝来玲子、中嶋明子、岩倉洋一郎 . インターロイキン-1受容体2型欠損マウスにおけるコラーゲン誘導関節炎の増悪化 . 第60回日本実験動物学会総会 . 2013年5月15-17日 . つくば国際会議場エポカルつくば(つくば)

Akitsu A, Ishigame H, Kakuta S, Saijo S, Iwakura Y. IL-17-producing  $\gamma\delta$  T cells are crucial for the development of autoimmune arthritis in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. 第41回日本免疫学会総会・学術集会 . 2012年12月5-7日 . 神戸国際会議場 (神戸)  
角田茂 . 疾患モデルマウスとサイトカイン . 平成24年度免疫研究シンポジウム「自己免疫・アレルギー・炎症性腸疾患の発症機構の解明と治療法の開発」 . 2012年11月16-17日 . 箱根ホテル小涌園 (箱根) 招待講演

21 角田茂、鈴木俊佐、佐々木大和、渋川茉莉、村山正承、秋津葵、岡江寛明、石亀晴道、岩倉洋一郎 . 腸管ポリープ形成とIL1/IL17の役割 . 第7回遺伝子栄養学研究会 . 2012年8月10日 . 北広島クラッセホテル (北広島)

22 角田茂、石亀晴道、鈴木俊佐、佐々木大和、渋川茉莉、秋津葵、村山正承、岡江寛明、岩倉洋一郎 . 遺伝子変異マウスを用いたIL-17A/Fの消化管における機能の解析 . 第21回内毒素・LPS研究会 . 2012年6月23日 . 東京大学医学部入院等A (東京)

23 角田茂、鈴木俊佐、佐々木大和、渋川茉莉、村山正承、秋津葵、岡江寛明、石亀晴道、岩倉洋一郎 . 疾患モデルマウスを用いた腸管ポリープ形成におけるIL-17ファミリーの役割 . 日本実験動物科学・技術九州2012(第59回日本実験動物学会総会、第46回日本実験動物技術者協会総会) . 2012年5月24-26日 . 別府国際コンベンションセンター (別府)

〔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

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/jitsudo/index.html>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

角田 茂 (KAKUTA, Shigeru)  
東京大学・農学生命科学研究科・准教授  
研究者番号 : 8 0 3 4 5 0 3 2

(2) 研究分担者

松本 清司 (MATSUMOTO, Kiyoshi)  
信州大学・ヒト環境科学研究支援センター・教授  
研究者番号 : 4 0 1 7 3 8 9 3

森 政之 (MORI, Masayuki)  
信州大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授  
研究者番号 : 6 0 2 7 3 1 9 0

長瀬 尚志 (NAGASE, Hisashi)  
信州大学・医学部・助教  
研究者番号 : 7 0 3 0 3 4 5 1

(3) 連携研究者

なし