

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08875

研究課題名(和文)GITRによるILC2の機能制御

研究課題名(英文)GITR signaling regulates ILC2 function

研究代表者

奥山 祐子 (Okuyama, Yuko)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：50624475

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、マウスアレルギー性肺炎モデルにおいて、TNF受容体型T細胞共刺激分子であるGITR (glucocorticoid-induced TNF receptor family-regulated gene)シグナルが、肺組織ILC2においてIL-33シグナルと協調的に作用し、NF- $\kappa$ B依存的なIL-9産生を介し、増殖およびSTAT5依存的なサイトカイン産生を亢進することで、アレルギー性肺炎病態に寄与することを明らかとした。さらにILC2自身がGITRとGITR-Lのどちらも発現し、ILC2間のオートクライン刺激によりILC2の活性化を促進していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、GITRシグナルによるILC2の新規活性化制御機構が明らかとなった。従来T細胞の抗原受容体シグナルを補助することが知られてきた補助刺激分子のT細胞以外での機能の発見という点で学術的な意義は大きい。ILC2におけるGITRを標的としたアレルギー性炎症疾患の新規診断・治療法開発への応用に繋がる有用な知見であるという点で社会的な意義が認められる。さらに今後、ヒトPBMC由来のILC2において、GITRの発現とサイトカイン刺激による発現変化について解析を行い、アレルギー性疾患の診断・治療標的としての有用性を検証していく。

研究成果の概要(英文)：Group2 innate lymphoid cells (ILC2) produce large amounts of type 2 effector cytokines such as IL-5 and IL-13 that cause allergy. ILC2 in the lung highly express glucocorticoid-induced TNFR-related protein (GITR), and thus we hypothesized that GITR plays an important role in ILC2.

We here show that GITR-deficiency or blockade of GITR signaling in mice displayed attenuated lung inflammation and that GITR signaling in ILC2 was important for type 2 cytokine production. Ligation of both GITR and IL-33-receptor synergistically activated NF- $\kappa$ B, p38, and Erk signals in ILC2, resulting in IL-9 production, leading to STAT5-driven IL-5 and IL-13 production. Moreover, we found murine ILC2 express both GITR and GITR-L, and autocrine interaction affect ILC2 activation.

研究分野：免疫学

キーワード：ILC2 GITR アレルギー

## 1. 研究開始当初の背景

自然リンパ球 (innate lymphoid cells, 以下 ILC) は、自然免疫系において機能するリンパ球系の細胞で、高いサイトカイン産生能を有する細胞集団である。獲得免疫系を担う T 細胞とは異なり、T 細胞受容体を持たず、抗原特異的な獲得免疫応答を示さないことが大きな特徴である。呼吸器、消化管、脂肪組織などの臓器・組織特異的に局在し、各組織の感染・炎症時には T 細胞と比較してより早期に、大量のサイトカインを産生する。ILC は、1~3 型に分類され、肺や皮膚、脂肪組織に存在する ILC2 は、Th2 サイトカインである IL-5、IL-13 の産生を介してアレルギー性呼吸器炎症、寄生虫感染防御、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー等の病態形成に関与する。LC2 と生活習慣病との関連性も注目されている。これまで T 細胞などの獲得免疫系によると考えられてきたこれらの病態の一部は、ILC がその主要な制御を担うことがわかってきており、ILC は新たな治療標的としても非常に注目されている。

ILC2 は、IL-7 受容体、CD25 (IL-2 受容体  $\alpha$  鎖) や ICOS など、活性化 T 細胞に類似した受容体発現表現型を有することから、ILC2 と活性化 T 細胞で、機能制御機構の一部が共有されていることが想定される。実際に、T 細胞共刺激分子である ICOS の ILC2 の機能への関与が報告されている (Maazi et al, *Immunity* 42:538, 2015)。

当研究室では以前より、TNF 受容体型の T 細胞共刺激分子 (OX40、GITR、CD27 など) を中心に、さまざまな炎症疾患における免疫細胞機能制御について研究成果を挙げてきた (*Nat Rev Immunol* 4:420, 2004, 他、*Nat Genet*, *J Exp Med*, *Blood*, *J Clin Invest*, *J Immunol* など)。また、申請者らは、TNF 受容体型シグナル下流の伝達分子である TRAF5 が、サイトカイン受容体 gp130 に結合することで IL-6 シグナル依存的な STAT3 の活性化を阻害するという予想外の抗炎症機能を発見した (*Nat Immunol* 15:449, 2014)。これらの知見から、TNF 受容体型 T 細胞共刺激分子とサイトカインシグナル経路のクロストークによる、未だ知られていない新たな免疫系制御機構が存在することが考えられ、さらに研究を進めている。

## 2. 研究の目的

ILC は、自然免疫系を担う新たなリンパ球系細胞として発見され、炎症反応を制御し生体恒常性維持と生体防御に重要な細胞として注目されている。ILC の分類や生体内の局在、疾患との関連について研究が進んできているが、ILC の分化と活性化制御の分子機構については未だ不明な点が多い。申請者らは最近、TNF 受容体型分子である GITR (glucocorticoid-induced TNF receptor family-regulated gene) が肺組織における 2 型 ILC (ILC2) の活性化に関与する可能性を見いだした。ILC の機能制御に TNF 受容体型分子のシグナル経路が関与する報告はいまだ少なく、本知見は ILC の新たな機能制御機構の存在を示唆するものである。本研究では、GITR シグナルに焦点を当てて、アレルギー性炎症疾患における ILC2 の機能・活性化制御機構の解明を目指す。

## 3. 研究の方法

### (1) *in vitro* における ILC2 の GITR によるシグナル伝達制御機構の解析

肺組織より単離した ILC2 を *ex vivo* にて IL-33 と抗 GITR アゴニスト抗体 (DTA-1) で共刺激すると、IL-5 と IL-13 の産生が著しく亢進する。すなわち、GITR シグナルは IL-33 シグナルと協調的に作用し ILC2 の増殖、サイトカイン産生を亢進することが示唆される。これについて以下により検証する。

- ①肺組織の ILC2 を IL-33 と抗 GITR アゴニスト抗体で共刺激し、サイトカイン産生、遺伝子発現を解析し、各サイトカイン発現の関係性を明らかにする。
- ②IL-33 との共刺激において GITR が制御するシグナル経路を、各分子特異的阻害剤処理で検証する。
- ③GITR 欠損マウスにおいて、パパイン投与後の肺 ILC2 細胞数が減少したことから、GITR シグナルが ILC2 の細胞増殖を促進することが示唆される。また一方、GITR シグナルは NF $\kappa$ B 経路を介してアポトーシスを阻害する可能性も考えられる。そこでマウス肺組織由来 ILC2 の細胞増殖、アポトーシス経路の関連遺伝子、分子の発現を解析する。

### (2) ILC2 依存性アレルギー肺炎モデルにおける GITR の機能解析

- ①GITR は主に IL-33 シグナルと協調的に作用することから、IL-33 の気管内投与により誘導される肺炎において、GITR の IL-33 シグナルへの直接的な寄与を *in vivo* にて証明する。
- ②マウス肺炎発症の前後で肺組織 ILC2 における GITR の発現レベルは変化しない。肺炎時には、ILC2 への GITR シグナルを活性化させる GITR リガンド (GITR-L) 発現細胞が炎症を惹起する引き金となると考えられる。現時点で炎症時肺組織における GITR リガンド (-L) 発現細胞が同定できていないことから、GITR-L 発現細胞を同定し、GITR-GITRL 相互作用を介した ILC2 活性化制御機構を明らかにする。

## 4. 研究成果

### (1) *in vitro* における ILC2 の GITR によるシグナル伝達制御機構の解析

- ① *ex vivo* 肺組織 ILC2 において IL-33 刺激依存的な IL-5、IL-13 の産生、および IL-2、IL-9 の産生、細胞増殖が、抗 GITR アゴニスト抗体の共刺激により亢進した。IL-33 刺激依存的な IL-5、IL-13 産生の GITR 共刺激による亢進は、抗 IL-9 中和抗体処理により顕著に抑制された。さらに、IL-13 欠損マウス肺組織由来の ILC2 を IL-5 中和抗体存在下で IL-33+GITR 共刺激を行った。その結果、IL-5 および IL-13 非存在下においても、

GITR 共刺激による IL-33 刺激依存的な IL-9 の遺伝子発現の亢進が認められた。このことから、GITR シグナルは IL-33 シグナル依存的な IL-9 の発現を亢進し、IL-9 が ILC2 にオートクラインに作用することで IL-5、IL-13 の産生を亢進させる、という機構が明らかとなった。

② *In vitro* にて ILC2 を IL-33 もしくは GITR アゴニストで刺激すると、NFκB、p38、Erk のリン酸化が誘導されることがウェスタンブロット法による解析によりわかった。そこで、IL-33 単独、GITR 単独、IL-33+GITR 共刺激それぞれにおいて、NFκB、p38、Erk の各シグナル分子特異的阻害剤処理を行った。その結果、いずれの阻害剤処理においても共刺激による IL-9 の転写が抑制され、さらに IL-5、IL-13 の遺伝子発現および培養上清中の産生量の増強も阻害剤処理により有意に抑制された。なかでも NFκB 阻害剤については、すべてのサイトカイン発現が完全に阻害された。

さらに IL-33+GITR アゴニスト抗体で共刺激において、STAT5 阻害剤処理により IL-5、IL-13 産生亢進が抑制されたことから、STAT5 依存的に IL-5、IL-13 産生が亢進することがわかった。

③ 炎症時 GITR 欠損マウス肺組織 ILC2 においてアポトーシスの指標であるアネキシン V 陽性率が野生型マウスと比較して上昇していた。そこで、野生型マウス由来 ILC2 を *in vitro* にて IL-33 と GITR アゴニスト抗体で共刺激した結果、アポトーシスの指標であるアネキシン V、PI (propidium iodide) 共陽性率が GITR 共刺激により減少し、抗アポトーシス遺伝子である *Bcl2l1* の発現量が GITR 共刺激により亢進した。GITR シグナルにより ILC2 の細胞死が抑制されていることが示唆される。さらに、これらの制御は NFκB および IL-9 依存的であることがわかった。

## (2) ILC2 依存性アレルギー肺炎モデルにおける GITR の機能解析

① GITR 欠損マウスにおいて、パピイン誘発性肺炎が強く抑制された。そこでさらに、IL-33 気管内投与により誘導される肺炎について検討したところ、GITR 欠損マウスにおいて顕著な肺炎の減弱が認められた。GITR は T 細胞等にも発現が認められることから、T 細胞、B 細胞を欠損した RAG2 欠損マウスと RAG2 欠損/GITR 欠損マウスにて IL-33 気管内投与を行ったところ、RAG2 欠損/GITR 欠損マウスにおいて、肺組織中の好酸球、ILC2 の細胞数が減少し、肺胞洗浄液中の好酸球数、IL-5、IL-13 サイトカイン量がいずれも RAG2 欠損マウスと比較して顕著に減少し、肺炎病態の減弱が認められた。このことから、T 細胞ではなく ILC2 に発現する GITR が肺炎の増悪に寄与することが示唆された。

さらに RAG2 欠損/GITR 欠損マウスにおける IL-33 誘導性肺炎の減弱は、IL-9 同時投与により回復した。これらのことから、GITR シグナルは IL-33 シグナルと協調的に作用し、IL-9 産生を介して ILC2 の増殖、サイトカイン産生を亢進することでアレルギー性肺炎病態に寄与することがわかった。

② GITR-L 発現細胞の特定のため、IL-33 誘導性肺炎を誘導し、炎症の前後での肺組織中の各免疫細胞における GITR-L の発現を解析した。その結果、肺炎時 ILC2 における GITR-L の遺伝子発現が確認された。次に、ILC2 を *in vitro* で培養しサイトカイン刺激による GITR-L 発現変化を解析した結果、IL-33 刺激特異的な GITR-L 発現誘導が確認された。これらのことから ILC2 自身が GITR と GITR-L のどちらも発現し、ILC2 間のオートクライン刺激により ILC2 の活性化を促進していることが考えられる。

以上より、GITR シグナルは IL-33 と協調的に作用し ILC2 の活性化を亢進させ、アレルギー性呼吸器炎症を増悪させることが明らかとなった。本研究結果により、アレルギー疾患の新規治療法への応用が期待される。また今後さらに、ヒト PBMC 由来の ILC2 において、GITR を中心とした各種補助刺激分子のサイトカイン刺激による発現変化について解析を行い、アレルギー性疾患の治療標的としての有用性を検証していく。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kimura M, Nagashima H, Okuyama Y, Ishii N, So T.	4. 巻 30(7)
2. 論文標題 TRAF2 and TRAF5 associated with the signal transducing receptor gp130 limit IL-6-driven transphosphorylation of JAK1 through the inhibition of proximal JAK-JAK interaction.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int Immunol.	6. 最初と最後の頁 219-299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy029.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Okuyama Y, Tanaka Y, Jiang JJ, Kamimura D, Nakamura A, Ota M, Ohki T, Higo D, Ogura H, Ishii N, Atsumi T, Murakami M.	4. 巻 201(8)
2. 論文標題 Bmi1 Regulates I B Degradation via Association with the SCF Complex.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Immunol.	6. 最初と最後の頁 2264-2272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1701223.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Atsumi T, Suzuki H, Jiang JJ, Okuyama Y, Nakagawa I, Ota M, Tanaka Y, Ohki T, Katsunuma K, Nakajima K, Hasegawa Y, Ohara O, Ogura H, Arima Y, Kamimura D, Murakami M.	4. 巻 29(12)
2. 論文標題 Rbm10 regulates inflammation development via alternative splicing of Dnmt3b.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int Immunol.	6. 最初と最後の頁 581-591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxx067.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nagashima H, Okuyama Y, Fujita T, Takeda T, Motomura Y, Moro K, Hidaka T, Omori K, Sakurai T, Machiyama T, Ndhlovu LC, Riccardi C, So T, Ishii N.	4. 巻 -
2. 論文標題 GITR cosignal in ILC2s controls allergic lung inflammation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2018.01.028.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Machiyama T, So T, Okuyama Y, Kobayashi S, Phung HT, Asao A, Harigae H, Ishii N.	4. 巻 -
2. 論文標題 TNF receptor associated factor 5 controls oncostatin M-mediated lung inflammation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.03.186.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tayama S, Okuyama Y, Phung HT, Asao A, Kobayashi S, Musha T, Machiyama T, Sakurai T, Zhang C, Ushio-Fukai M, Kawabe T, So T, Ishii N.	4. 巻 32(4)
2. 論文標題 IQ motif-containing GTPase-activating protein 1 is essential for the optimal maintenance of lung ILC2s.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int Immunol.	6. 最初と最後の頁 233-241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz077.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okuyama Y, Nagashima H, Ushio-Fukai M, Croft M, Ishii N, So T.	4. 巻 34(1)
2. 論文標題 IQGAP1 restrains T-cell cosignaling mediated by OX40.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 540-554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201900879RR.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Niitsuma S, Kudo H, Kikuchi A, Hayashi T, Kumakura S, Kobayashi S, Okuyama Y, Kumagai N, Niihori T, Aoki Y, So T, Funayama R, Nakayama K, Shiota M, Kondo S, Kagami S, Tsukaguchi H, Iijima K, Kure S, Ishii N.	4. 巻 32(4)
2. 論文標題 Biallelic variants/mutations of IL1RAP in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int Immunol.	6. 最初と最後の頁 283-292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz081.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Phung HT, Nagashima H, Kobayashi S, Asano N, Machiyama T, Sakurai T, Tayama SI, Asao A, Imatani A, Kawabe T, Okuyama Y, Ishii N, So T.	4. 巻 4(3)
2. 論文標題 TRAF5 Deficiency Ameliorates the Severity of Dextran Sulfate Sodium Colitis by Decreasing TRAF2 Expression in Nonhematopoietic Cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunohorizons.	6. 最初と最後の頁 129-139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/immunohorizons.2000007.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 奥山 祐子, 長島 宏行, 宗 孝紀, 石井 直人
2. 発表標題 GITRによる2型自然リンパ球の活性化を介したアレルギー性肺炎の制御機構
3. 学会等名 第72回日本細菌学会東北支部総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 櫻井 毅, 奥山祐子, 小林周平, 仁尾正記, 石井直人
2. 発表標題 炎症性腸疾患におけるGITRを介したNK細胞による制御機構
3. 学会等名 第72回日本細菌学会東北支部総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuko Okuyama, Hiroyuki Nagashima, Yasutaka Motomura, Kazuyo Moro, Lishomwa C. Ndhlovu, Carlo Riccardi, Takanori So, Naoto Ishii
2. 発表標題 GITR co-signaling controls group 2 innate lymphoid cells through IL-9 induction in allergic lung inflammation
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsuyoshi Sakurai, Yuko Okuyama, Shuhei Kobayashi, Masaki Nio, Naoto Ishii
2. 発表標題 GITR signaling regulates intestinal inflammation by suppressing NK cells function in DSS-induced colitis model
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hai The Phung, Hiroyuki Nagashima, Shuhei Kobayashi, Tomoaki Machiyama, Atsuko Asao, Yuko Okuyama, Naoto Ishii, Takanori So
2. 発表標題 TRAF5 maintains the expression level of TRAF2 in non-hematopoietic cells and exacerbates DSS-colitis in mice
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shunichi Tayama, Yuko Okuyama, Takanori So, Naoto Ishii
2. 発表標題 IQGAP1 is essential for ILC2 maintenance in the lung
3. 学会等名 The 11th Vietnam-Japan Scientific Exchange Meeting
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hai The Phung, Hiroyuki Nagashima, Shuhei Kobayashi, Tomoaki Machiyama, Atsuko Asao, Yuko Okuyama, Naoto Ishii, Takanori So
2. 発表標題 TNF receptor-associated factor 5 expressed in non-hematopoietic cells augments acute colonic damage induced by dextran sulfate sodium
3. 学会等名 The 11th Vietnam-Japan Scientific Exchange Meeting
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奥山 祐子, 長島 宏行, 藤田 剛, 宗 孝紀, 石井 直人
2. 発表標題 アレルギー性肺炎症における 2型自然リンパ球のGITRによる制御機構
3. 学会等名 第71回日本細菌学会東北支部総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takanori So, Hiroyuki Nagashima, Yuko Okuyama, Yasutaka Motomura, Kazuyo Moro, Lishomwa C. Ndhlovu, Carlo Ricardi, Naoto Ishii
2. 発表標題 Early activation of group 2 innate lymphoid cells in the lung is critically controlled by the TNFR superfamily molecule GITR
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuko Okuyama, Hiroyuki Nagashima, Masuko Ushio-Fukai, Michael Croft, Naoto Ishii, Takanori So
2. 発表標題 A new regulator of OX40 co-signaling controls autoimmune neuroinflammation mediated by CD4+ T cells
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuko Okuyama, Hiroyuki Nagashima, Kazuyo Moro, Lishomwa C. Ndhlovu, Carlo Riccardi, Takanori So, Naoto Ishii.
2. 発表標題 GITR co-signaling controls group 2 innate lymphoid cells in allergic lung inflammation.
3. 学会等名 第17回国際免疫学会議 (ICI 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Tsuyoshi Sakurai, Yuko Okuyama, Phung The Hai, Takanori So, Naoto Ishii.
2. 発表標題 GITR signaling negatively controls DSS-induced intestinal inflammation by regulating NK cells function.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術総会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eigo Kawahara, Yuka Fujimori, Mayu Oishi, Masashi Morita, Yuko Okuyama, Naoto Ishii, Takanori So.
2. 発表標題 TNF receptor-associated factor 5 inhibits IL-27 receptor signaling in CD4+ T-lymphocytes.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術総会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuka Fujimori, Eigo Kawahara, Masashi Morita, Yuko Okuyama, Naoto Ishii, Takanori So.
2. 発表標題 Understanding the role of TRAF family proteins in gp130 signaling.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術総会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hai T Phung, Hiroyuki Nagashima, Shuhei Kobayashi, Tomoaki Machiyama, Tsuyoshi Sakurai, Shun-ichi Tayama, Atsuko Asao, Yuko Okuyama, Naoto Ishii, Takanori So.
2. 発表標題 TNFR-associated factor (TRAF) 5 expressed by intestinal epithelial cells promotes NF- $\kappa$ B-mediated inflammation via controlling TRAF2 stability in dextran sulfate sodium-induced colitis.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術総会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shun-ichi Tayama, Yuko Okuyama, Phung The Hai, Takeshi Kawabe, Takanori So, Naoto Ishii.
2. 発表標題 IQGAP1 regulates ILC2 apoptosis in the lung.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術総会.
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 石井直人, 奥山祐子	4. 発行年 2018年
2. 出版社 株式会社 杏林舎	5. 総ページ数 89
3. 書名 アレルギー	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>気管支喘息発症の新しいメカニズムを発見 G1TRタンパク質を標的とした新たなアレルギー治療戦略  <a href="https://www.tohoku.ac.jp/japanese/newimg/pressimg/tohokuuniv-press20180323_01web.pdf">https://www.tohoku.ac.jp/japanese/newimg/pressimg/tohokuuniv-press20180323_01web.pdf</a></p>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	石井 直人  (Ishii Naoto)  (60291267)	東北大学・医学系研究科・教授   (11301)	

