

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：14401
研究種目：基盤研究(S)
研究期間：2018～2022
課題番号：18H05286
研究課題名(和文) 2型自然リンパ球による特発性間質性肺炎発症機構の解明

研究課題名(英文) Role of ILC2 in idiopathic interstitial pneumonia

研究代表者

茂呂 和世 (Moro, Kazuyo)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90468489

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 148,200,000円

研究成果の概要(和文)：肺線維症は、肺胞間質における炎症とコラーゲン沈着を特徴とし、呼吸困難や死亡に至る。しかし、自然発症する線維化マウスモデルがないため、肺線維化の包括的な病態は依然として不明である。我々は、ILC2を抑制する機構を持たないIfngr1-/-Rag2-/-マウスが、重度のPFを自然発症することを発見した。Ifngr1-/-Rag2-/-マウスでは、ILC2サブポピュレーションがコラーゲン産生開始前の疾患発症期に増加した。さらに、ILCやIL-33を欠損させると、PFの発症が抑制された。ILC2はin vitroで線維芽細胞のコラーゲン産生を直接誘導し不可逆的な線維化を引き起こした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Ifngr1-/-Rag2-/-マウスにおける線維化の誘導は、内因性因子によって発症する線維化の理解を促進すると期待している。これまでの線維症研究の多くはプレオマイシン投与によって、上皮細胞におけるDNA損傷誘導するモデルマウスに支えられてきたが、このモデルでは内因性因子がどのように線維化に働くかを評価できなかった。線維化には複合的な因子が働くと考えられていることから、Ifngr1-/-Rag2-/-マウスを用いた研究は今後の線維化研究を加速させると期待される。

研究成果の概要(英文)：Pulmonary fibrosis (PF) is characterised by inflammation and collagen deposition in the alveolar interstitium, leading to dyspnoea and death. However, the comprehensive pathogenesis of PF remains unclear due to the lack of spontaneous fibrosis mouse models. We found that Ifngr1-/-Rag2-/- mice, lacking the mechanisms to suppress group 2 and 3 innate lymphoid cells (ILC2s and ILC3s), developed severe PF spontaneously. In Ifngr1-/-Rag2-/- mice, IL1r1hiIL13hi-ILC2 subpopulation was increased at disease-onset phase before collagen production began. Further, defects in ILCs or IL-33, the strong ILC2 activator, prevented PF development. ILC2s directly induce collagen production by fibroblasts in vitro, and fibroblasts started to produce IL-33 in the chronic phase, presumably forming a positive feedback loop between fibroblasts and ILC2s leading to irreversible fibrosis. Moreover, the increased IL1RL1 and IL13 and decreased IFNGR1 expression levels in ILC2s from human idiopathic PF patients.

研究分野：免疫学

キーワード：肺線維症 ILC2 IL-33

1. 研究開始当初の背景

2型自然リンパ (ILC2) は、T細胞のように外来抗原を認識することはできないが、サイトカイン、脂質、神経ペプチドなどの内因性因子によって活性化される。多くの研究からアレルギー疾患における ILC2 の重要性が示されてきたことから、我々は ILC2 を標的としたアレルギー性疾患の制御を目指して ILC2 の抑制機構について研究し、IFN γ や IL-27 によって ILC2 の機能が強く抑制されることを見出した。この背景から、Rag2 遺伝子を欠損させることで、獲得免疫系の影響を受けずに IFN γ の ILC2 に対する純粋な機能を解析できる *Ifngr1*^{-/-}*Rag2*^{-/-} マウスを樹立した。8週齢前後の若い *Ifngr1*^{-/-}*Rag2*^{-/-} マウスを用いた解析から、IFN γ シグナルの欠損が気管支喘息における好酸球性炎症や粘液産生を悪化させることが明らかになった (Moro et al. Nature Immunology, 2016)。ILC2 の抑制機構に関する一連の研究の報告後、*Ifngr1*^{-/-}*Rag2*^{-/-} マウスはしばらく使用されることのないまま飼育されていたが、その結果、マウスが年をとり、高週齢の *Ifngr1*^{-/-}*Rag2*^{-/-} マウスで肺線維症が自然発症することを見出した。

2. 研究の目的

多くの研究が積み重ねられてきたにもかかわらず未だ発症機構解明に至らない IPF 研究に対し、肺線維化自然発症モデルマウスを用いて新たな切り口から挑戦することにより、線維化の発症機構および、慢性化機構の解明することを目的とした。我々のモデルマウスが線維化を自然発症する利点を生かし、ILC2 を中心に多様な免疫細胞の動態を経時的な解析することで、時間軸によって刻々と変化する病態形成機構を明らかにする。

3. 研究の方法

Ifngr1^{-/-}*Rag2*^{-/-} マウスがヒト IPF 病態とどのような類似性があり、また、相違点があるかを明らかにしたうえで、経時的な Single cell RNA シークエンス (scRNA-Seq) 解析を行うことで、線維化の進行段階毎の責任細胞と関連因子を解析する。scRNA-Seq 解析によって同定された線維化形成にかかわる細胞、因子のノックアウトマウスを用いて、線維化の進行が抑制または停止するかを明らかにする。さらに、線維化の主体は過剰なコラーゲン産生であるため、どの細胞が線維芽細胞からのコラーゲン産生を誘導するかを明らかにする。以上を明らかにしたうえで、線維化が一過性に治癒せず、慢性化に至る機構を明らかにする。最終的には、臨床検体を用いて、*Ifngr1*^{-/-}*Rag2*^{-/-} マウスを用いた研究の成果がヒト IPF 検体で再現されるかを確認する。

4. 研究成果

Ifngr1^{-/-}*Rag2*^{-/-} マウスにおける線維化の病態解析

本研究で *Ifngr1*^{-/-}*Rag2*^{-/-} マウスを線維化モデルマウスとして用いるにあたり、初めに *Ifngr1*^{-/-}*Rag2*^{-/-} マウスにおける線維化の進行方向、発症頻度・発症時期などを多方向から定量的に解析することにした。マウスを生きのまま経時的に CT 画像解析することで、*Ifngr1*^{-/-}*Rag2*^{-/-} マウスにおける線維化は加齢とともに発症すること、また線維化は常に肺辺縁部 (胸膜側) から始まることを明らかにした。マッソントリクローム (MT) 染色による線維化の評価では、若齢の *Ifngr1*^{-/-}*Rag2*^{-/-} マウスの肺では線維化が見られなかったが、15 週齢ごろからフィブリン蓄積を伴う炎症像が観察されるようになり、20 週齢以降では明らかなコラーゲン産生を伴う線維化が観察された。多くの研究から線維化の前には炎症が存在することが知られているが、*Ifngr1*^{-/-}*Rag2*^{-/-} マウスにおいても細胞浸潤が顕著な時期を経てから線維化が始まった。BALF 細胞は 10-20 週齢群から若年群に比べ有意に増加し、20 週齢以降は雌より雄で細胞数が多くなった。線維化スコアは 10-20 週齢群から上がり始め、20 週齢以降ほとんどのマウスが線維化を発症した。BALF のデータと線維化スコアの割合を合わせたデータから、10-20 週齢で炎症が始まり、20 週齢以降に線維化が顕著になることが定量的に示された。

そこで本研究では、*Ifngr1*^{-/-}*Rag2*^{-/-} マウスの線維化の進行を次の 3 段階に分けて解析することにした。

未病期 (10 週齢以下): 組織学的にも免疫学的にも健常

炎症期 (10-20 週齢): 肺胞内に炎症細胞が浸潤するが線維化は極めて軽度～中程度

線維化期 (20 週齢以上): 顕著なコラーゲン産生が観察され重度の線維化

疾患活動性を反映する線維症のバイオマーカーである SP-D は、慢性期の *Ifngr1^{-/-}Rag2^{-/-}* マウスの血清で、著しく上昇した。また、慢性期の *Ifngr1^{-/-}Rag2^{-/-}* マウスの経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) は、未病期と比較して有意に低下した。肺の弾力性を示す指標である静的コンプライアンス (Cst) は、線維化期の *Ifngr1^{-/-}Rag2^{-/-}* マウスで炎症期と比べ有意に減少した。

特発性間質性肺炎の中でも IPF は線維化が不可逆的であり、ステロイド治療が効かないことが難治性の理由の一つとなっている。*Ifngr1^{-/-}Rag2^{-/-}* マウスの線維化にステロイド投与が有効かどうかを検討するため、*Ifngr1^{-/-}Rag2^{-/-}* マウスの炎症期、または線維化期から、それぞれ 4 週間ステロイドの連続投与を行った。炎症期からステロイドを投与すると BALF 中の炎症細胞は、減少したが、線維化期からの投与では十分な効果が見られなかった。線維化に対するステロイドの効果については、線維化期に入ったマウスでは効果が認められなかったが、炎症期から投与を開始したマウスでは、線維化の発症が完全に阻止された。これらの結果は、ステロイド抵抗性の線維化症であっても、患者を早期に発見し、炎症期に治療を開始することが可能になれば、線維症を克服できる可能性を示唆した。

Ifngr1^{-/-}Rag2^{-/-} マウスの scRNA-Seq 解析

Ifngr1^{-/-}Rag2^{-/-} マウスの未病期、炎症期、線維化期の肺細胞を、*Rag2^{-/-}* マウスを対照群として、scRNA-Seq 解析した結果、肺の細胞は 24 種のクラスターに分けられた。コラーゲンの主な供給源となる線維芽細胞は、*Col1a1* と *Pdgfra* の発現によって定義され 2 つのクラスター (線維芽細胞 1 および線維芽細胞 2) に分けられた。線維芽細胞 1 は疾患の進行とともに減少し、線維芽細胞 2 は増加したことから、線維芽細胞 2 が疾患の進行に関与していることが示唆された。実際、遺伝子発現差解析により、線維芽細胞 2 は線維芽細胞 1 に比べ、*Col1a1*、*Col1a2*、*Col3a1*、*Timp1*、*Dcn* などの IPF で報告されている線維化因子の発現が増加していることが明らかになり、線維芽細胞 2 が病原性線維芽細胞であることが示された。

ステロイド投与の実験結果から、炎症期の細胞動態を明らかにすることが線維化を理解する上で重要であることが示唆されたため、scRNA-Seq 解析では *Ptprc* (CD45 遺伝子) 陽性細胞にも着目した。未病期に比べ炎症期に顕著な変動を示す細胞を可視化するため、*Ptprc⁺* 細胞における各クラスターの頻度を算出し、さらにその logFC を算出した。その結果、ILCs (ILC1、ILC2、ILC3 を含む)、好塩基球、樹状細胞、マクロファージが炎症期、線維化期の両方で活性化傾向を示した。

細胞の動態をさらに理解するために、*Ifngr1^{-/-}Rag2^{-/-}* マウスの肺のフローサイトメトリー解析を行ったところ ILC2 が未病期に比べ炎症期で有意に増加したことから炎症期での関与が示唆された。免疫蛍光染色では、炎症領域に ILC2 が集積し、この結果を裏付けた。

Ifngr1^{-/-}Rag2^{-/-} マウスにおいて線維化を誘導する責任細胞の同定

Ifngr1^{-/-}Rag2^{-/-} マウスからすべての ILC を欠損させるために、*Ifngr1^{-/-}Rag2^{-/-}IL2rg^{-/-}* マウスを作製したところ、線維化の発症が完全に抑制された。*Ifngr1^{-/-}Rag2^{-/-}IL2rg^{-/-}* マウスは先天的に ILC を欠損するため、後天的な ILC の欠損が線維化の抑制に寄与するかを調べるために、中和抗体を用いた実験を行った。*Rag-2* 欠損バックグラウンドのマウスでは、Thy1 の発現は ILC に特異的なため、抗 Thy1 抗体を用いて、ILC2 と ILC3 の両方を含む ILC 分画を後天的に欠損させた。抗体を炎症期の後期まで投与したマウスでは、線維化の抑制がみられなかったが、炎症期の初期から線維化期の直前まで投与し続けたマウスでは線維化が完全に阻止された。

線維化における IL-33 を介した ILC2 の活性化の重要性

scRNA-seq 解析では、すべての ILC2 が疾患との関わりを示したのではなく、クラスター 6 として同定された ILC2 分画のみ疾患関連性が示された。クラスター 6 では、他のクラスターと比較して、線維化因子として知られる *Il13*、ILC2 の活性化マーカーである *Il2ra*、IL-33 の受容体である *Il1rl1* が高発現しており、IL-33 により活性化した ILC2 が病態形成にかかわる可能性が考えられた。そこで、*Ifngr1^{-/-}Rag2^{-/-}* マウスから *Il13* を遺伝的に欠損させ、線維症の進行を解析した。*Ifngr1^{-/-}Rag2^{-/-}Il13^{gfp/gfp}* マウスでは、ILC2 が著しく減少し、線維症が完全に抑制された。この結果は IL-33 によって活性化された ILC2 が病態に不可欠であることを証明した。

Ifngr1^{-/-}Rag2^{-/-} マウスにおける IL-33 の供給源を探索するために IL-33 レポーターマウス、すなわち *Ifngr1^{-/-}Rag2^{-/-}Il13^{gfp/+}* マウスを作製した。*Ifngr1^{-/-}Rag2^{-/-}Il13^{gfp/+}* マウスの

肺をフローサイトメトリーで解析したところ、IL-33 陽性細胞の約 80%がアレルギーなどの疾患で IL-33 産生細胞として知られる上皮細胞で、約 10%が線維芽細胞であった。興味深いことに、上皮細胞における IL-33 の発現量は線維化の進行に依存せず常に高かったが、線維芽細胞では未病期および炎症期ではほとんど発現が認められず、線維化期から高発現し線維化の慢性期に寄与することが示唆された。組織学的解析から、炎症期に炎症局所に高頻度に出現する ILC2 付近から線維芽細胞がコラーゲン産生を開始し、IL-33 を発現することが明らかになった。

ILC2 と線維芽細胞の関係を明らかにするために、野生型マウスから ILC2 と線維芽細胞を分離し、IL-33 存在、非存在下でこれらの細胞を共培養しコラーゲンをシリウスレッドで染色した。コラーゲン産生量を定量的に解析するために、培養後に溶出したシリウスレッドの吸光度を測定したところ、IL-33 刺激により活性化を受けた ILC2 との共培養時のみ線維芽細胞のコラーゲン産生を誘導することが明らかになった。この結果と IL-33 欠損マウスのデータを合わせると、ILC2 の活性化には線維芽細胞からの IL-33 が重要であり、逆に線維芽細胞のコラーゲン産生には ILC2 が重要であることがわかるため、両者には双方向の線維化慢性化スパイラルが存在することが示された。

IPF 患者検体を用いたヒトにおける ILC2 の解析

*Ifngr1^{-/-}Rag2^{-/-}*マウスの解析により明らかになった ILC2 を介した線維症の進行メカニズムがヒトでも存在するかどうかを明らかにするために、12 人の健康なボランティアと 19 人の IPF 患者から分離した末梢血 ILC2 について RNA-seq 解析を行った。IPF は 50 代以降の発症が主であるため健康人の年齢の平均を IPF 患者の平均に合わせてサンプルを集めた。IPF 患者の ILC2 は、主成分分析により健康対照者の ILC2 とは明確に分離された。Gene Ontology 解析では、コントロールと比較して、IPF 患者の ILC2 で線維化関連の細胞外マトリックス要素が濃縮されていた。IPF を促進すると報告されている遺伝子の ILC2 における発現を網羅的に検討したところ、それらの遺伝子の多くが IPF 由来の ILC2 で発現が上昇していることがわかった。特に、*SPP1*、*IL5*、*IL13*、*IL1RL1* の発現は、IPF 患者由来の ILC2 において、健康なボランティアと比較して有意に上昇した。*Ifngr1^{-/-}Rag2^{-/-}*マウスの線維化研究における有用性を裏付けるために最も重要なデータは、IPF 患者の ILC2 において *IFNGR1* の発現が有意に低下していたことである。これは、IFN γ による恒常的な ILC2 の抑制が IPF 患者においても減弱していることを示唆している。IPF に対する IFN γ 治療が以前試みられ、第 III 相臨床試験で失敗となったが、本研究の結果を考察すると肺線維症には、プレオマイシン誘導性モデルマウスに代表される外的要因による上皮細胞傷害に起因するマクロファージ主体の線維化と、内因性の IFN γ の抑制系シグナルの減弱や IL-33 シグナルの亢進に起因する ILC2 主体の線維化が存在すると推測され、両者を診断できる検査法が開発されれば、IFN γ 治療や、炎症期のステロイド治療が可能になると期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miyata Jun, Yokokura Yoshiyuki, Moro Kazuyo, Arai Hiroyuki, Fukunaga Koichi, Arita Makoto	4. 巻 12
2. 論文標題 12/15-Lipoxygenase Regulates IL-33-Induced Eosinophilic Airway Inflammation in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 687192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.687192	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 Kobayashi Tetsuro, Motomura Yasutaka, Moro Kazuyo	4. 巻 33
2. 論文標題 The discovery of group 2 innate lymphoid cells has changed the concept of type 2 immune diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 705 ~ 709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab063	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 Momiuchi Yoshiki, Motomura Yasutaka, Suga Emiko, Mizuno Hiroki, Kikuta Junichi, Morimoto Akito, Mochizuki Miho, Otaki Natsuko, Ishii Masaru, Moro Kazuyo	4. 巻 33
2. 論文標題 Group 2 innate lymphoid cells in bone marrow regulate osteoclastogenesis in a reciprocal manner via RANKL, GM-CSF and IL-13	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 573 ~ 585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab062	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 Hikichi Yuki, Motomura Yasutaka, Takeuchi Osamu, Moro Kazuyo	4. 巻 218
2. 論文標題 Posttranscriptional regulation of ILC2 homeostatic function via tristetraprolin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20210181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20210181	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 Matsuyama Takahiro, Machida Kentaro, Motomura Yasutaka, Takagi Koichi, Doutake Yoichi, Tanoue Hamu Asako, Kondo Kiyotaka, Mizuno Keiko, Moro Kazuyo, Inoue Hiromasa	4. 巻 -
2. 論文標題 Long acting muscarinic antagonist regulates group 2 innate lymphoid cell dependent airway eosinophilic inflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergy	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) 10.1111/all.14836	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 Sudo Takao, Motomura Yasutaka, Okuzaki Daisuke, Hasegawa Tetsuo, Yokota Takafumi, Kikuta Junichi, Ao Tomoka, Mizuno Hiroki, Matsui Takahiro, Motooka Daisuke, Yoshizawa Ryosuke, Nagasawa Takashi, Kanakura Yuzuru, Moro Kazuyo, Ishii Masaru	4. 巻 218
2. 論文標題 Group 2 innate lymphoid cells support hematopoietic recovery under stress conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	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) 10.1084/jem.20200817	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 Nakatsuka Yoshinari, Yaku Ai, Handa Tomohiro, Vandenbon Alexis, Hikichi Yuki, Motomura Yasutaka, Sato Ayuko, Yoshinaga Masanori, Tanizawa Kiminobu, Watanabe Kizuku, Hirai Toyohiro, Chin Kazuo, Suzuki Yutaka, Uehata Takuya, Mino Takashi, Tsujimura Tohru, Moro Kazuyo, Takeuchi Osamu	4. 巻 57
2. 論文標題 Profibrotic function of pulmonary group 2 innate lymphoid cells is controlled by regnase-1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 2000018 ~ 2000018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/13993003.00018-2020	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 Kiniwa Tsuyoshi, Moro Kazuyo	4. 巻 -
2. 論文標題 Localization and site-specific cell-cell interactions of group 2 innate lymphoid cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	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) 10.1093/intimm/dxab001	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 Wagner M, Ealey KN, Tetsu H, Kiniwa T, Motomura Y, Moro K, Koyasu S.	4. 巻 30(8)
2. 論文標題 Tumor-Derived Lactic Acid Contributes to the Paucity of Intratumoral ILC2s.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 2743-2757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.01.103.	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 該当する

1. 著者名 Kobayashi T, Ricardo-Gonzalez RR, Moro K.	4. 巻 41(2)
2. 論文標題 Skin-Resident Innate Lymphoid Cells - Cutaneous Innate Guardians and Regulators.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Trends Immunol.	6. 最初と最後の頁 100-112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.it.2019.12.004. Epub 2020 Jan 14. Review.	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 該当する

1. 著者名 Jiang X, Kumar A, Motomura Y, Liu T, Zhou Y, Moro K, Zhang KYJ, Yang Q.	4. 巻 63(3)
2. 論文標題 A Series of Compounds Bearing a Dipyrido-Pyrimidine Scaffold Acting as Novel Human and Insect Pest Chitinase Inhibitors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Med Chem.	6. 最初と最後の頁 987-1001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.9b01154. Epub 2020 Feb 3.	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 該当する

1. 著者名 Hosokawa H, Romero-Wolf M, Yang Q, Motomura Y, Levanon D, Groner Y, Moro K, Tanaka T, Rothenberg EV.	4. 巻 217(1)
2. 論文標題 Cell type-specific actions of Bcl11b in early T-lineage and group 2 innate lymphoid cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Exp Med.	6. 最初と最後の頁 e20190972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20190972.	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 該当する

1. 著者名 Motomura Y, Kobayashi T, Moro K.	4. 巻 51(4)
2. 論文標題 The Neuropeptide CGRP Induces Bipolar Syndrome in Group 2 Innate Lymphoid Cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunity.	6. 最初と最後の頁 598-600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2019.09.015.	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 Sasaki T, Moro K, Kubota T, Kubota N, Kato T, Ohno H, Nakae S, Saito H, Koyasu S.	4. 巻 28(1)
2. 論文標題 Innate Lymphoid Cells in the Induction of Obesity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 202-217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.06.016.	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 Kabata Hiroki, Moro Kazuyo, Koyasu Shigeo	4. 巻 286
2. 論文標題 The group 2 innate lymphoid cell (ILC2) regulatory network and its underlying mechanisms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Immunological Reviews	6. 最初と最後の頁 37~52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imr.12706	査読の有無 無
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 Koga Satoshi, Hozumi Katsuto, Hirano Ken-ichi, Yazawa Masaki, Terooatea Tommy, Minoda Aki, Nagasawa Takashi, Koyasu Shigeo, Moro Kazuyo	4. 巻 215
2. 論文標題 Peripheral PDGFR +gp38+ mesenchymal cells support the differentiation of fetal liver derived ILC2	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 1609~1626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20172310	査読の有無 無
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 Hiroyuki, Okuyama Yuko, Fujita Tsuyoshi, Takeda Takeo, Motomura Yasutaka, Moro Kazuyo, Hidaka Takanori, Omori Koki, Sakurai Tsuyoshi, Machiyama Tomoaki, Ndhlovu Lishomwa C., Riccardi Carlo, So Takanori, Ishii Naoto	4. 巻 141
2. 論文標題 GITR cosignal in ILC2s controls allergic lung inflammation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1939 ~ 1943.e8
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 無
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 Kobayashi Tetsuro, Voisin Benjamin, Kim Do Young, Kennedy Elizabeth A., Jo Jay-Hyun, Shih Han-Yu, Truong Amanda, Doebel Thomas, Sakamoto Keiko, Cui Chang-Yi, Schlessinger David, Moro Kazuyo, Nakae Susumu, Horiuchi Keisuke, Zhu Jinfang, Leonard Warren J., Kong Heidi H., Nagao Keisuke	4. 巻 176
2. 論文標題 Homeostatic Control of Sebaceous Glands by Innate Lymphoid Cells Regulates Commensal Bacteria Equilibrium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 982 ~ 997.e16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2018.12.031	査読の有無 無
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29件 (うち招待講演 29件 / うち国際学会 20件)

1. 発表者名 Kazuyo Moro
2. 発表標題 Group 2 and 3 innate lymphoid cells drive spontaneous pulmonary fibrosis
3. 学会等名 The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuyo Moro
2. 発表標題 Single cell RNA sequence analysis in ILC2s-related diseases
3. 学会等名 The Human Cell Atlas-Asia 2021 meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuyo Moro
2. 発表標題 Single-cell analysis and the innate lymphoid cells
3. 学会等名 The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuyo Moro
2. 発表標題 Fibroblast-derived IL-33 causes pulmonary fibrosis via activation of ILC2s
3. 学会等名 British Society for Immunology Congress 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuyo Moro
2. 発表標題 Fibroblast-derived IL-33 causes pulmonary fibrosis via activation of ILC2s
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuyo Moro
2. 発表標題 Role of group 2 innate lymphoid cells in allergic disorders
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020 Kyoto (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 茂呂和世
2. 発表標題 気道におけるIL-4/13の役割
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 茂呂和世
2. 発表標題 2型自然リンパ球による肺繊維症発症機構
3. 学会等名 第23回間質性肺炎細胞分子病態研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 茂呂和世
2. 発表標題 ILC2による抗原非依存的好酸球性炎症誘導機構
3. 学会等名 アレルギー・好酸球研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 茂呂和世
2. 発表標題 2型自然リンパ球の突発性間質性肺炎における役割
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茂呂和世
2. 発表標題 2 型自然リンパ球 ILC2 と疾患
3. 学会等名 第73回日本口腔科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茂呂和世
2. 発表標題 ILC2 induce innate IgE secretion by B1 cells via IL-4 and regulate allergic susceptibility
3. 学会等名 The 11th International Singapore Symposium of Immunology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茂呂和世
2. 発表標題 Role of group 2 innate lymphoid cells in idiopathic interstitial pneumonias
3. 学会等名 第26回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茂呂和世
2. 発表標題 ILC2によるIL-4を介した気管支喘息重症化機構
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茂呂和世
2. 発表標題 ILC2 produce IL-4 and regulate susceptibility to allergic inflammation via IgE production by B1 cells
3. 学会等名 FASEB Science Research Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茂呂和世
2. 発表標題 ILC2 produce IL-4 and regulate susceptibility to allergic inflammation via IgE production by B1 cells
3. 学会等名 The SCLS-CBIS Joint Life Science Research Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茂呂和世
2. 発表標題 ILC2-derived IL-4 induces innate IgE secretion by B1 cells
3. 学会等名 第18回あわじ感染と免疫国際フォーラム (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茂呂和世
2. 発表標題 IL-4 Production of Group 2 Innate Lymphoid Cells
3. 学会等名 2019 NHRI/IBMS Joint International Conference on Inflammation & Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茂呂和世
2. 発表標題 ILC2 induce innate IgE secretion by B1 cells via IL-4 and regulate allergic susceptibility
3. 学会等名 The 17th International Congress of Immunology (IUIS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茂呂和世
2. 発表標題 The role of group 2 innate lymphoid cells in Idiopathic interstitial pneumonia
3. 学会等名 The Korean Association of Immunologists International Meeting 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茂呂和世
2. 発表標題 The role of group 3 innate lymphoid cells in Idiopathic interstitial pneumonia
3. 学会等名 The 2nd CIRNO Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茂呂和世
2. 発表標題 2型自然リンパ球によるアレルギー発症機構
3. 学会等名 第2回日本眼科アレルギー学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茂呂和世
2. 発表標題 L-4産生を介した ILC2による Innate IgE 産生機構
3. 学会等名 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茂呂和世
2. 発表標題 The role of ILC2 in idiopathic pulmonary fibrosis
3. 学会等名 Pharmacology 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuyo Moro
2. 発表標題 ILC2 and type 2 immune diseases
3. 学会等名 5th European Congress of Immunology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuyo Moro
2. 発表標題 The role of ILC2 in pathology of type2 inflammatory diseases
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuyo Moro
2. 発表標題 Group 2 innate lymphoid cells and asthma
3. 学会等名 XXIV World Congress of Asthema (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuyo Moro
2. 発表標題 IL-4 Production of Group 2 Innate Lymphoid Cells
3. 学会等名 VIB Conference series; Type 2 immunity in homeostasis-and-disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuyo Moro
2. 発表標題 Mechanism of antigen-independent allergic inflammation induced by group 2 innate lymphoid cells
3. 学会等名 FIMSA2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究室HP https://morolab.jp/ 大阪大学医学系研究科・医学部 生体防御学教室 ホームページ http://www.med.osaka-u.ac.jp/introduction/research/microbiology/innate 理化学研究所 生命医科学研究センター 自然免疫システム研究チーム ホームページ https://www.ims.riken.jp/labo/56/index.html 研究室HP http://www.riken.jp/research/labs/ims/innate_immune_sys/</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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------