

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390119

研究課題名(和文) 原始IL-5産生細胞による免疫と炎症の制御に関する研究

研究課題名(英文) Analysis of innate IL-5 producing cells in immune responses and chronic inflammation

研究代表者

高津 聖志 (TAKATSU, Kiyoshi)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・客員教授

研究者番号：10107055

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、IL-5/Venusノックインマウスを用い、肺と腸管における原始IL-5産生細胞の機能を解析した。原始IL-5産生細胞はIL-25やIL-33等により活性化し、多量のIL-5やIL-13を産生した。肺の原始IL-5産生細胞は気管支周囲に局在していた。また、肺の原始IL-5産生細胞はIL-33やアレルゲンに反応して同部位に好酸球を集積させることで、気管支喘息の病態に関与することが示唆された。一方、腸管の原始IL-5産生細胞は、腸管の恒常性維持に重要なIgAの産生に貢献する可能性を見出した。また、大腸の原始IL-5産生細胞がT細胞非依存的なIgA産生を制御することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the roles of innate IL-5-producing cells in the lung and the intestine by taking advantage of IL-5/Venus knock-in mice. In response to IL-25 or IL-33, innate IL-5-producing cells rapidly produced IL-5 and IL-13. These cells were localized around bronchus and bronchioles and recruited eosinophil into the lung, suggesting that innate IL-5-producing cells play a critical role in the pathogenesis of allergic conditions. Innate IL-5-producing cells in the lung also contributed to anti-tumor immunity via eosinophil regulation. On the other hand, in the large intestine, innate IL-5-producing cells contributed to T cell-independent IgA production.

研究分野：免疫学

キーワード：サイトカイン 自然免疫 粘膜免疫 免疫監視・腫瘍免疫

1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、IL-5/Venus ノックインマウス (IL-5^{+V}マウス) を作出し、IL-5 産生細胞を組織レベルで簡便に検出できる実験系を確立した。その解析から、肺や腸管に恒常的に IL-5 を産生する細胞群が局在することを見出した。肺に局在する IL-5 産生細胞は Lin⁻ Sca-1⁺ c-Kit⁺ T1/ST2⁺ CD25⁺ 細胞であり、これらを “Innate IL-5-producing cell” (原始 IL-5 産生細胞) と命名した。原始 IL-5 産生細胞の発現する表面マーカーは Moro らが報告したナチュラルヘルパー細胞のそれと類似しているが、局在する組織やサイトカイン応答性において両者に違いも見られた。また、原始 IL-5 産生細胞は恒常的に IL-5 を産生し、上皮細胞の産生する IL-33 刺激を加えると気管支上皮細胞周辺にて多量な IL-5 を産生することを見出した。

メラノーマ細胞の静脈内移植による肺への転移の解析から、肺に転移したメラノーマ細胞塊の周囲に好酸球が集積していること、IL-5R α 欠損 (以下 IL-5R α ^{-/-}) マウスは野生型マウスに比べてメラノーマ転移塊が増加していることを見出した。以上から、原始 IL-5 産生細胞が肺に好酸球を集積させ、がんの転移を監視している可能性が示唆された。一方、原始 IL-5 産生細胞の性状、気道や腸管などの粘膜局所における生理作用には不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究は、原始 IL-5 産生細胞の性状と機能を詳細に解析し、自然免疫で作動するナチュラルヘルパー細胞との異同、肺・腸管における免疫・炎症調節及び Th2 型の自然免疫と獲得免疫における役割を明らかにすることを目的とした。とりわけ、原始 IL-5 産生細胞の、細胞生物学的な性状、増殖因子と分化因子、局所での IgA 産生への関与とその制御機構を明らかにし、アレルギー性炎症における役割の解明、を目指した。

3. 研究の方法

(1) 原始 IL-5 産生細胞の同定と活性化機構の解析： 原始 IL-5 産生細胞とナチュラルヘルパー細胞との異同を明らかにするため、(a) 肺および腸管のリンパ固有層 IL-5^{+V} 細胞の細胞表面マーカーを FACS により解析した。(b) 野生型マウスと Rag2 欠損マウスにおける原始 IL-5 産生細胞の割合と組織局在、各種表面マーカーの発現パターンを比較し、Th2 細胞との違いを検討した。(c) 二次リンパ組織、肺や大腸を抗 IL-5 抗体による組織染色により原始 IL-5 産生細胞の局在、恒常的な IL-5 産生と刺激依存性 IL-5 産生を解析した。

IL-5^{+V} マウスに IL-25 や IL-33 を局所投与し、肺や大腸での IL-5 産生細胞の増加と動態を解析した。

(2) 原始 IL-5 産生細胞による免疫・炎症調節とその制御： 原始 IL-5 産生細胞が肺への腫

瘍転移に影響を及ぼすか検討した。

IL-5R α ^{-/-} マウスと野生型マウスにメラノーマ細胞を静脈内投与し経時的に肺でのメラノーマ細胞結節数を測定した。IL-5^{+V} マウスにメラノーマ細胞を移植し IL-5 産生細胞の局在と動態を経時的に解析した。また IL-5R⁺ 細胞の局在を抗 IL-5R α 抗体を用いた肺の免疫組織染色により解析した。メラノーマ細胞塊の周囲に原始 IL-5 産生細胞や好酸球が集積するか、組織切片で解析した。メラノーマ細胞移植後肺組織での IL-33 発現と動態を経時的に追跡した。

(3) 腸管における IL-5 産生細胞とその制御に関する研究： 腸管 (小腸および大腸) での原始 IL-5 産生細胞の動態を解析した。小腸と大腸における原始 IL-5 産生細胞の局在と IL-25、IL-33 応答性を比較した。原始 IL-5 産生細胞の維持に腸内細菌叢が関与するかどうかを検討した。無菌マウスにおける原始 IL-5 産生細胞の動態ならびに IL-25 や IL-33 に対する応答性を解析した。

(4) 原始 IL-5 産生細胞による腸管免疫調節とその制御： 腸管の IgA 産生における原始 IL-5 産生細胞の関与を類推するために、IL-5 欠損 (IL-5^{V/V}) または IL-5R α ^{-/-} マウスにおける腸管局所での sIgA⁺ 細胞や IgA 産生を野生型マウスと比較検討した。腸管組織において IgA 産生に必要な IL-5 が原始 IL-5 産生細胞により供給されるか検討した。原始 IL-5 産生細胞とリンパ固有層の B 細胞を共培養し、IgA 産生が亢進されるか、その場合の原始 IL-5 産生細胞を活性化し IL-5 産生を増強する因子は何であるかを検討した。

(5) 原始 IL-5 産生細胞と慢性炎症の発症： 喘息症状を引き起こすアレルゲンの一つであるパピンを気管支内投与し、肺の原始 IL-5 産生細胞の関与を解析した。IL-5^{+V} マウスや IL-5^{V/V} マウスにパピンを投与し、肺での原始 IL-5 産生細胞の動態、好酸球浸潤を解析した。炎症性大腸炎の発症に腸管内の原始 IL-5 産生細胞が関与するか確認するため、IL-5^{V/V} マウスに炎症性大腸炎が発症するか検討した。次に IL-5^{+V} マウスに炎症を誘発し腸管内における IL-5 産生細胞の動態を経時的に追跡するとともに、IL-5R α ⁺ 細胞の局在を抗 IL-5R α 抗体を用いて解析した。炎症性大腸炎の発症に IL-25 や IL-33 が関与するか組織染色により経時的に解析した。また、抗 IL-25 や抗 IL-33 抗体を投与し炎症性大腸炎の抑制効果を調べた。

4. 研究成果

(1) 原始 IL-5 産生細胞の同定と活性化機構の解析： 定常状態において原始 IL-5 産生細胞は主に肺、腸管、腹腔に存在することを明らかにした。細胞表面マーカーの解析から、原始 IL-5 産生細胞はこれまで主要な IL-5 産生細胞だと考えられていた T 細胞ではなく、新たなタイプのリンパ球であることが判明した。組織や臓器の局在性や細胞表面マーカー

などから先行研究にあるナチュラルヘルパー細胞と同じグループに属する細胞であると考えられたが、IL-25 に対する応答性が異なる可能性が示唆された。IL-25 や IL-33 を IL-5^{VV} マウスに投与したところ、原始 IL-5 産生細胞が肺、腸管などで劇的に増加した。IL-5 とともに IL-13 の発現も増加していた。特に IL-33 に対する反応が顕著であった。

(2)原始 IL-5 産生細胞による免疫・炎症調節とその制御：メラノーマの肺転移実験を行ったところ、メラノーマ細胞移入後 1 4 日目では野生型マウスに比べて IL-5^{VV} マウスでは転移数が有意に増加していた。IL-5Rα^{-/-} 欠損マウスでも同様に転移数が増加しており、またメラノーマ細胞移入後 7 日目においても転移数の増加が観察された。組織学的な解析の結果、野生型マウスではメラノーマ細胞周囲に好酸球が集まってくる様子が観察できたが、IL-5^{VV} マウスではこのような現象はみられなかった。さらにメラノーマ細胞移入直後には肺で IL-33 の上昇が確認され、原始 IL-5 産生細胞と好酸球が増加していた。そのため、メラノーマ細胞の肺への浸潤後、極めて早期に IL-33 により原始 IL-5 産生細胞が活性化され、IL-5 が産生されることによって好酸球の抗腫瘍効果が惹起されたものと考えられた。原始 IL-5 産生細胞からの IL-5 産生が障害されると、定常状態の肺の好酸球がおよそ 1/3 程度まで減少することから、原始 IL-5 産生細胞は好酸球の維持に重要であると考えられた。IL-33 や喘息症状を引き起こすアレレルゲンの一つであるパピンを気管支内投与すると、原始 IL-5 産生細胞が気管支周囲で爆発的に増加し、同部位に好酸球が集積されることを見出した。IL-5^{VV} マウスにパピンの処置を行っても好酸球の集積は観察されなかった。

(3)腸管における IL-5 産生細胞とその制御に関する研究：小腸と大腸では原始 IL-5 産生細胞の IL-25 と IL-33 に対する応答性が異なっていた。小腸の原始 IL-5 産生細胞は IL-33 を投与した時に比べて IL-25 を投与した時の方がより増加した。一方、大腸の原始 IL-5 産生細胞は IL-33 に対してより高い細胞増殖能力を示した。これは IL-25 レセプターの発現量が小腸原始 IL-5 産生細胞で高く、IL-33 レセプターの発現量は小腸の原始 IL-5 産生細胞で高いことが一因であると考えられた。したがって、原始 IL-5 産生細胞の性状は組織や臓器によって異なる可能性が示唆された。IL-33 の投与により、野生型マウスの糞便中 IgA 産生が増加した。一方、IL-5 欠損マウスでは、この IgA 産生の増加は認められなかった。また、IgA 産生 B 細胞は小腸では増加しておらず、大腸でのみ増加していた。試験管内の B 細胞と原始 IL-5 産生細胞との共培養実験においても IgA 産生は誘導された。さらに IgA 産生が減少している無菌マウスを用いた解析では、IL-33 とともに IL-5 の産生量も減少していた。したがって、腸内

細菌が大腸で IL-33 産生を誘導し、その結果、原始 IL-5 産生細胞が活性化され、IgA 産生が誘導されることが示唆された。

(4)原始 IL-5 産生細胞による腸管免疫調節とその制御：IL-33 投与による IgA 産生の亢進が、T 細胞欠損マウスにおいても観察された。したがって、この IgA 産生亢進は T 細胞非依存的であると考えられた。T 細胞非依存的 IgA 産生は孤立リンパ小節で行われるが、そこに多数の原始 IL-5 産生細胞が存在することを確認した。以上から、IL-33 による IgA 産生増強は主に大腸孤立リンパ小節で行われることが示唆された。

(5)原始 IL-5 産生細胞と慢性炎症の発症：デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘導性大腸炎モデルを用いて、炎症性大腸炎における原始 IL-5 産生細胞の役割を検討した。野生型マウスと IL-5^{VV} マウスとでは炎症の程度に有意な差は観察されず、原始 IL-5 産生細胞の増加も認められなかった。したがって、DSS 誘導性の大腸炎の病態には、原始 IL-5 産生細胞は関与しないと考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 22 件)

Yamamoto S, Ikutani M, Nagai Y, Takatsu K. (17 人中 9,10,11 番目) Inflammation-induced endothelial cell-derived extracellular vesicles modulate the cellular status of pericytes. *Sci. Rep.*, 査読有, 5, Article number:8505, 2015. doi:10.1038/srep08505.

Tamura K, Ikutani M, Nagai Y, Takatsu K. (11 人中 2,7,10 番目) Increased production of intestinal immunoglobulins in Syntenin-1-deficient mice. *Immunobiology*. 査読有, Vol.220(5);597-604, 2015. doi:10.1016/j.imbio.2014.12.003.

Yanagibashi T, Nagai Y, Ikutani M, Takatsu K. (6 人中 2,4,6 番目) Differential requirements of MyD88 and TRIF pathways in TLR4-mediated immune responses in murine B cells. *Immunol. Letters*. 査読有,163;22-31, 2015.doi:10.1016/j.imlet.2014.11.012.

Honda H, Nagai Y, Ikutani M, Takatsu K. (12 人中 2,9,12 番目) Isoliquiritigenin is a potent inhibitor of NLRP3 inflammasome activation and diet-induced adipose tissue inflammation. *J. Leukoc. Biol.*, 査読有, 96 (6):1087-1100, 2014. doi:10.1189/jlb.3A0114-005RR.

Takatsu K. Perspective Article: Revisiting the identification and cDNA cloning of T cell-replacing factor/interleukin-5. *Front. Immunol.*,

査読有, Dec 23;5:639, 2014. doi: 10.3389/fimmu.2014.00639.

Mori T, Takatsu K. (8人中7番目) Lnk/Sh2b3 controls the production and function of dendritic cells and regulates the induction of IFN- γ -producing T cells. *J. Immunol.*, 査読有, Aug 15;193(4):1728-36, 2014. doi: 10.4049/jimmunol.1303243.

Katayama H, Ikutani M, Takatsu K. (10人中6,9番目) Lnk prevents inflammatory CD8⁺ T-cell proliferation and contributes to intestinal homeostasis. *Eur J Immunol.*, 査読有, 44(6):1622-32, 2014. doi: 10.1002/eji.201343883.

Hikosaka K, Ikutani M, Nagai Y, Takatsu K. (11人中2,6,7番目) Deficiency of nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase 3 (nmnat3) causes hemolytic anemia by altering the glycolytic flow in mature erythrocytes. *J. Biol. Chem.* 査読有, 289:14796-14811, 2014. doi: 10.1074/jbc.M114.554378.

Ikutani M, Takatsu K. Mini-review; Roles of IL-5-producing group 2 innate lymphoid cells in eosinophil regulation *Inflammation and Regeneration*. 査読有, 34(3):140-42, 2014. https://www.jstage.jst.go.jp/article/inflammregen/34/3/34_140/_article/-char/ja/

長井良憲, 渡邊康春, 高津聖志.: 自然免疫系受容体 RP105/MD-1 によるメタボリック症候群の制御. *内分泌・糖尿病・代謝内科*. 査読無, 37(6):61-616, 2013.

Watanabe Y, Nagai Y, Takatsu K. Activation and regulation of the pattern recognition receptors in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Nutrients*. 査読有, 5(9): 3757-3778, 2013. doi:10.3390/nu5093757.

Itakura A, Ikutani M, Takatsu K. (4人中2,3番目) Interleukin-5 plays a key role in mouse strain-dependent susceptibility to contact hypersensitivity through its effects on initiator B cells. *Int. Arch. Allergy. Immunol.*, 査読有, 161 Suppl 2:98-106, 2013. doi: 10.1159/000350367.

Nagai Y, Watanabe Y, Takatsu K. The TLR family protein RP105/MD-1 complex: A new player in obesity and adipose tissue inflammation. *Adipocyte*. 査読有, 2:61-66, 2013. doi:10.4161/adip.22929.

Fujisaka S, Ikutani M, Nagai Y, Takatsu K. (11人中3,9,10番目) Adipose tissue hypoxia induces inflammatory M1 polarity of macrophages in an

HIF-1 -dependent and HIF-1 -independent manner in obese mice. *Diabetologia*. 査読有, 56(6):1403-1412, 2013. doi: 10.1007/s00125-013-2885-1.

Howard M, Takatsu K. (7人中5番目) Pillars article: Identification of a T cell-derived B cell growth factor distinct from interleukin 2. *J. Exp. Med.* 1982. 155: 914-923. *J. Immunol.*, 査読有, 190(3):864-73, 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6977612>

Rachmawati N.M, Nagai Y, Takatsu K. (10人中7,8番目) Inhibition of antibody production in vivo by pre-stimulation of Toll-like receptor 4 before antigen priming is caused by defective B-cell priming and not impairment in antigen presentation. *Int. Immunol.*, 査読有, 25:117-128, 2013. doi: 10.1093/intimm/dxs096.

Hara-Yokoyama M, Takatsu K. (24人中20番目) Tetrameric interaction of the ectoenzyme CD38 on the cell surface enables its catalytic and raft-association activities. *Structure*. 査読有, 20(9):1585-1595, 2012. doi: 10.1016/j.str.2012.06.017.

Kusano S, Ikutani M, Takatsu K. (11人中5,10番目) Structural basis of interleukin-5 dimer recognition by its receptor. *Protein Sci.*, 査読有, 21(6):850-864, 2012. doi: 10.1002/pro.2072.

Honda H, Nagai Y, Takatsu K. (10人中2,10番目) Glycyrrhizin and isoliquiritigenin suppress the LPS sensor toll-like receptor 4/MD-2 complex signaling in a different manner. *J. Leukoc. Biol.*, 査読有, 91:967-976, 2012. doi: 10.1189/jlb.0112038.

Nakamura T, Nagai Y, Takatsu K. (13人中10,11番目) Analysis of Trichophyton antigen-induced contact hypersensitivity in mouse. *J. Dermatol. Sci.*, 査読有, 66(2):144-153, 2012. doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.02.008.

②1 Watanabe Y, Takatsu K, Nagai Y. (21人中20,21番目) The radioprotective 105/MD-1 complex contributes to diet-induced obesity and adipose tissue inflammation. *Diabetes*. 査読有, 61(5):1199-1209, 2012. doi: 10.2337/db11-1182.

②2 Nagai Y, Ikutani M, Takatsu K. (10人中1,4,10番目) The RP105/MD-1 complex is indispensable for TLR4/MD-2-dependent proliferation and IgM-secreting plasma cell differentiation of marginal zone B

cells. *Int. Immunol.*, 査読有, 24(6):389-400, 2012. doi: 10.1093/intimm/dxs040.

[学会発表](計 27 件)

Okamoto N, An antibiotics funiculosin derivative is a novel agonist of Toll-like receptor 4, 第 43 回日本免疫学会学術集会, 2014 年 12 月 11 日, 京都.

Honda H, Isoliquiritigenin Is a Potent Inhibitor of NLRP3 Inflammasome Activation and Diet-induced Adipose Tissue Inflammation, 第 43 回日本免疫学会学術集会, 2014 年 12 月 10 日, 京都.

Watanabe Y, Adipocyte-derived free fatty acids trigger IL-1 production by neutrophils in mouse adipose tissue, 第 43 回日本免疫学会学術集会, 2014 年 12 月 10 日, 京都.

Ikutani M, Roles of IL-5-producing ILC2 in vascular pathogenesis, 第 43 回日本免疫学会学術集会, 2014 年 12 月 10 日, 京都.

松本隼, 副腎白質ジストロフィーモデルマウスへの骨髄移植とその効果, 日本薬学会北陸支部第 126 回例会, 2014 年 11 月 16 日, 金沢.

松本隼, 副腎白質ジストロフィー: レンチウイルスベクターによる ABCD1 タンパク質の発現と骨髄移植, 第 56 回日本先天代謝異常学会総会, 2014 年 11 月 13-15 日, 仙台.

長井良憲, 遊離脂肪酸誘発性の内臓脂肪組織炎症における好中球と IL-1 シグナルの機能解析, 第 35 回日本肥満学会, 2014 年 10 月 24 日, 宮崎.

Mizote K, Structural Determination and Synthesis of Isoprenoids as Immune Activators via TLR4/MD-2, SLB IEIIS 2014, 2014 年 10 月 23 日, Salt Lake.

松本隼, モデルマウスを用いた副腎白質ジストロフィーに対する骨髄移植の検討, 日本薬学会第 13 回次世代を担う若手フォーラム・バイオフォーラム 2014, 2014 年 9 月 20 日, 富山.

生谷尚土, IL-33 に誘導される血管壁肥厚と IL-5 産生 ILC2, 第 35 回日本炎症・再生医学会, 2014 年 7 月 1-4 日, 沖縄.

Watanabe Y, β 3-adrenergic receptor-mediated lipolysis of adipocytes induces accumulation of large number of neutrophils and pro-inflammatory responses in mouse adipose tissue, 第 42 回日本免疫学会学術集会, 2013 年 12 月 13 日, 千葉.

Yanagibashi T, The roles of IL-5 producing ILC2 in the intestinal immunity, 第 42 回日本免疫学会学術集会, 2013 年 12 月 11 日, 千葉.

本田裕恵, 甘草成分は TLR4 及び NLRP3 インフラマソーム活性化を阻害する, 第 19 回

日本エンドトキシン・自然免疫研究会, 2013 年 12 月 7 日, 滋賀.

松本隼, 副腎白質ジストロフィー: レンチウイルスベクターを用いた ABCD1 遺伝子発現と骨髄移植, 平成 25 年度日本薬学会北陸支部第 125 回例会, 2013 年 11 月 17 日, 石川.

溝手啓介, 自然免疫受容体 TLR4/MD-2 複合体の新規リガンド創製を目指したイソプレノイド脂質の構造解析と合成研究, 日本化学会秋季事業 第 3 回 CSJ 化学フェスタ 2013, 2013 年 10 月 21 日, 東京.

長井良憲, メタボリック症候群における慢性炎症を制御する自然免疫シグナルの解析, 第 34 回日本肥満学会, 2013 年 10 月 11 日, 東京.

生谷尚土, 腸管免疫における IL-5 産生 ILC2 の役割の解明, 第 34 回日本炎症・再生医学会, 2013 年 7 月 2-3 日, 京都.

Watanabe Y, Regulatory mechanisms of Radioprotective 105/MD-1 expression in inflammatory macrophages in the adipose tissue. 第 78 回日本インターフェロン・サイトカイン学会, 第 21 回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム 合同学術集会, 2013 年 5 月 20 日, Tokyo.

Honda H, Isoliquiritigenin and glycyrrhizin inhibit the inflammasome activation in a different manner. The 100th Annual Meeting of The American Association of Immunologists(第 100 回アメリカ免疫学会), 2013 年 5 月 5 日, Honolulu.

Yanagibashi T, Characterization of innate IL-5-producing non-T cells in the large intestine regarding responsiveness to IL-33 and IgA production. 第 41 回日本免疫学会学術集会, 2012 年 12 月 7 日, 神戸.

②① Honda H, Isoliquiritigenin and glycyrrhizin, representative components of *Glycyrrhiza uralensis*, inhibit activation of NALP3 inflammasome. 第 41 回日本免疫学会学術集会, 2012 年 12 月 6 日, 神戸.

②② Ikutani M, Roles of lung innate IL-5-producing cells in antimetastatic activity through eosinophils. IEIIS2012 Homeostatic Inflammation Symposium, 2012 年 10 月 24 日, Tokyo.

②③ Nagai Y, Regulation of adipose tissue inflammation by TLR family protein RP105/MD-1. IEIIS2012 Homeostatic Inflammation Symposium, 2012 年 10 月 24 日, Tokyo.

②④ 長井良憲, TLR ファミリー分子 RP105/MD-1 は高脂肪食誘発性の肥満、脂肪組織炎症、インスリン抵抗性を制御する. 第 33 回日本炎症・再生医学会, 2012 年 7 月 5-6 日, 福岡.

- ②⑤ Takatsu K., Regulatory roles of innate IL-5-producing non-T cells in the immune surveillance in the lung and IgA production in the intestine, "Macrophage 2012", 20th International Symposium on Molecular Cell Biology, 2012年6月15日, Tokyo.
- ②⑥ Watanabe Y., The radioprotective 105/MD-1 complex contributes to diet-induced obesity and adipose tissue inflammation. The 99th Annual Meeting of The American Association of Immunologists(第99回アメリカ免疫学会), 2012年5月7日, Boston, MA.
- ②⑦ Nagai Y., Potential roles for soluble MD-1 in disease progression of autoimmune prone MRLlpr/lpr mice. The 99th Annual Meeting of The American Association of Immunologists(第99回アメリカ免疫学会), 2012年5月7日, Boston, MA.

[図書](計4件)

長井良憲, 渡邊康春, 高津聖志: 第4章 13節 RP105. 「seriesモデル動物利用マニュアル 疾患モデルの作製と利用—脂質代謝異常と関連疾患<下巻>」. 尾池雄一, 佐々木雄彦, 村上誠, 矢作直也編集, 133-142, 株式会社エルアイシー, 東京, 2015.

本田裕恵, 長井良憲, 高津聖志: 第6章 3植物由来成分によるTLR4/MD-2シグナルの抑制. エンドトキシン・自然免疫研究 17. 谷徹, 横地高志編集. 80-85, 医学図書出版株式会社, 東京, 2014.

Nagai Y., Takatsu K.: Section 2. Part E. 26. Role of the immune system in obesity-associated inflammation and insulin resistance. In "Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity" (Ronald R. Watson), pp281-293, ELSEVIER/Academic Press, New York, 2014.

Takatsu K.: Chapter 5 Eosinophilopoiesis: Chapter 5.4 Interleukin-5 and its Receptor molecules, In "Eosinophil in Health and Disease" (Eds. J.J. Lee and H.F. Rosenberg), pp97-105, ELSEVIER/Academic Press, New York, 2013.

[産業財産権]

出願状況(計5件)

名称: 「IL-1及びTNF活性阻害剤」
 発明者: 高津聖志, 平井嘉勝, 長井良憲, 松永孝之

権利者:

種類: 特許

番号: PCT国際出願(PCT-TU25-95)

出願年月日: 平成26年12月24日

国内外の別: 国外

名称: 「トール様受容体4活性化作用を有するフニコロシン誘導体及びその用途」

発明者: 藤本 ゆかり, 深瀬 浩一, 高津 聖志, 長井 良憲, 岡本 直樹

権利者:

種類: 特許

番号: 特願2014-201593

出願年月日: 平成26年9月30日

国内外の別: 国内

名称: 「IL-1及びTNF活性阻害剤」

発明者: 高津 聖志, 平井 嘉勝, 長井 良憲, 松永 孝之

権利者:

種類: 特許

番号: 特願2013-271897

出願年月日: 平成25年12月27日

国内外の別: 国内

名称: 「トール様受容体4活性化作用を有するフニコロシン誘導体及びその用途」

発明者: 藤本 ゆかり, 深瀬 浩一, 高津 聖志, 長井 良憲, 岡本 直樹

権利者:

種類: 特許

番号: 特願2013-203801

出願年月日: 平成25年9月30日

国内外の別: 国内

名称: 「ヒト肺高血圧症に類似した病態を示すモデル動物及びその作成方法」

発明者: 生谷 尚士, 高津 聖志, 常山 幸一, 川口 誠, 福岡 順也

権利者:

種類: 特許

番号: 特願2013-183870

出願年月日: 平成25年9月5日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.u-toyama.ac.jp/immbio/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高津 聖志 (TAKATSU Kiyoshi)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・
 客員教授

研究者番号: 10107055

(2) 研究分担者

長井 良憲 (NAGAI Yoshinori)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・
 客員准教授

研究者番号: 30431761

生谷 尚士 (IKUTANI Masashi)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・
 客員講師

研究者番号: 40513718