

令和元年6月24日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09924

研究課題名(和文) 自己免疫・喘息疾患におけるヒト遊離型TIM-4の検出・機能解析と病態的意義

研究課題名(英文) Detection of human TIM-4 on autoimmune and allergic diseases

研究代表者

秋葉 久弥 (Akiba, Hisaya)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60338316

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)：新たに作製したELISAを用いて、順天堂医院に通院する気管支喘息患者の血清中ヒト遊離型TIM4を測定して、その数値と症状の関連を検討した。結果、気管支喘息患者の重症度と遊離型TIM-4量が相関する結果を得た。この結果から、血清中の遊離型TIM-4は気管支喘息の診断における有用なバイオマーカーになる可能性を示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遊離型TIM-4は多種の炎症性サイトカイン産生の誘導に働く。現在、TNF- α など個々の炎症性サイトカインを標的にした抗体医薬品は実用されているが、多種の炎症性サイトカイン産生を総合的に根本から抑制することが可能になれば、個々の抗サイトカイン抗体療法に抵抗性を示す患者さんの治療に繋がると考えている。また抗TIM-4抗体による抗炎症作用は、喘息に留まらず、他の難治性慢性炎症疾患の新たな治療ターゲット分子になる可能性がある。また遊離型TIM-4は、補助診断あるいは治療効果や予後予測に際して有用なバイオマーカーになる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：T cell immunoglobulin and mucin domain (TIM)-4 plays essential roles in macrophage homeostasis. We have previously detected a soluble form of the extracellular domain of TIM-4 (sTIM-4) generated by proteolytic cleavage of mouse macrophages. sTIM-4 induced proinflammatory cytokine production by naive and IgE-stimulated mast cells. Thus, we measured the concentrations of sTIM-4 in patients with asthma in evaluated 125 adult patients with mild to severe asthma. The serum sTIM-4 levels were significantly higher in the asthmatic patients with step 5 treatment by Global Initiative for Asthma (GINA) as compared with the patients with GINA step 1 to 4 treatment. The data suggest that serum sTIM-4 may be associated with asthma severity and may have the potential to be used as biomarker in asthma.

研究分野：免疫学

キーワード：免疫 アレルギー ぜんそく 炎症 診断薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) これまで喘息や自己免疫疾患など、難治性慢性炎症疾患の治療には、主に免疫抑制剤が用いられてきたが、これらの薬剤は好ましいと好ましくないにかかわらず全ての免疫反応を抑制してしまう。しかし今日、気管支喘息治療薬オマリズマブ(抗 IgE 抗体)や関節リウマチ治療薬インフリキシマブ(抗 TNF- α 抗体)のように、病態形成に關与する特定のサイトカインや細胞表面分子を標的とした抗体療法が飛躍的な治療効果をもたらしている。免疫研究における大きな目標は、病原体や癌などに対する通常の免疫反応を維持、あるいは高め、自己組織やアレルゲンなど自身に不利に働く免疫反応を人為的に制御することにある。抗体療法は、大きな可能性を秘めており、その発展は標的分子の的確な選択に委ねられている。我々は、これまでリンパ球の機能発現に重要な細胞表面分子(B7/CD28 ファミリーや TNF/TNFR ファミリー)に対するモノクローナル抗体を国内外に先駆けて多数作製し、これらの分子の発現メカニズムや種々の免疫疾患モデルマウスを用いて生理的・病理的な役割を明らかにしてきた。これらの研究過程で当初ヘルパーT細胞(Th:T helper)の Th1 および Th2 細胞の分化に働くと考えられた TIM(T cell Immunoglobulin and Mucin domain)ファミリー分子に注目するに至った。

(2) 2001年、Kuchroo VK, Freeman GJ, Umetsu DT, DeKruyff RHらハーバード大学のグループが、遺伝的に Th2 優位な BALB/c マウスと Th2 反応が弱い DBA/2 マウスのコンジェニックマウスを用いて、マウスの気道過敏性に關連する遺伝子座、*T cell and airway phenotype regulator (Tapr)* を同定した。*Tapr* はマウス染色体 11、ヒト染色体 5q23-35 に位置するが、Th2 に關連する Interleukin-4 (IL-4)や IL-5 といったサイトカイン遺伝子は含まれず、新たに *Tim1*, *Tim2*, *Tim3* の3つの *Tim* 遺伝子が見いだされた。なかでも *Tim1* と *Tim3* は BALB/c マウスと DBA/2 マウス間で遺伝子多型が見られ、マウスの気道過敏性に關連すると考えられた。TIM 分子は I 型の膜糖タンパク質で、T 細胞に発現すると推測されたこと、細胞外領域にイムノグロブリン可変領域とムチン領域を持つこと(I cell Immunoglobulin Mucin domain)からこの名が付けられた。これまでにマウスでは TIM-1, TIM-2, TIM-3, TIM-4 が、ヒトでは TIM-1, TIM-3, TIM-4 がタンパク質として存在することが確認されている。マウス TIM-1, TIM-2, TIM-3 およびヒト TIM-1, TIM-3 は細胞内領域にチロシンキナーゼリン酸化モチーフを有しており、当初から細胞内にシグナル伝達を行うレセプター(受容体)として機能すると推測された。一方、TIM-4 はこのモチーフを持たず、レセプターとしてではなくリガンドとして働くことが予想された。そして 2005 年、TIM-4 は TIM-1 に結合する TIM-1 リガンドであることが上記グループにより示された。TIM-4 の発現は、一部のマクロファージや樹状細胞、腹腔内 B-1 細胞などに限られている。2007 年、マクロファージに発現する TIM-4 が、アポトーシス細胞(死細胞)の細胞膜外に露出するフォスファチジルセリン(PtdSer)に結合して貪食に関わることが報告された。TIM-1 も同様に PtdSer に結合することから、TIM-4 と TIM-1 の結合は直接ではなく、エクソソームと呼ばれる細胞外小型膜小胞を介して結合している可能性がある。我々も 2010 年、東京大学医科学研究所の山西、北浦らとともに、TIM-4 が免疫グロブリン様受容体(Leukocyte mono-immunoglobulin-like receptor 5; LMIR5)に結合することを報告した。しかし、その機能は未知であり、TIM-4 本来の免疫反応における役割も不明であった(図1)。

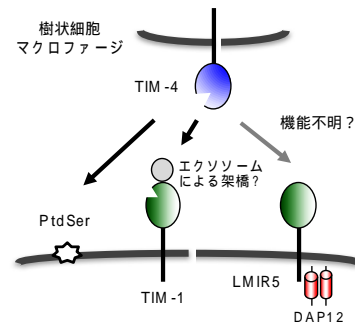


図1 TIM-4 結合分子

(3) 我々は、慢性炎症疾患における TIM-4 の役割を明らかにするため、抗マウス TIM-4 モクローナル抗体を作製して喘息モデルマウスに投与を行い、病理的な機能解析を行った。結果、細胞表面に発現する TIM-4 は、Matrix metalloproteinase の作用により細胞上から切断され、遊離型 TIM-4 として存在し、喘息モデルマウスの症状の悪化とともに血清中の遊離型 TIM-4 が高値になることを見いだした。さらに遊離型 TIM-4 は、炎症細胞(マスト細胞やマクロファージ)に発現する LMIR5 と結合して炎症性サイトカインの産生調節に働くことを明らかにした。注目すべきは、抗体投与を発症後の時期に行っても有意な治療効果が認められた点にある。これまでに数々の細胞表面分子に対するモノクローナル抗体を喘息モデルマウスに投与してきたが、病状の抑制効果が得られるのは、抗原免疫時に抗体投与がなされた場合がほとんどであり、明らかな病態形成後に抗体投与を行い、治療効果が認められたケースは極めて希である。従って、ヒトにおいてもヒト遊離型 TIM-4 が存在する可能性があり、同様の現象がヒトの喘息疾患でも起こっている可能性がある。TIM-4 は、アレルギーや自己免疫疾患の治療を目的とした新たな標的分子として、また補助診断あるいは治療効果や予後予測に際して有用なバイオマーカーになるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

ヒト遊離型 TIM-4 の測定方法を確立して、その存在を証明し、喘息の患者血清からヒト遊離型 TIM-4 の検出を試みて発症や病態との相関を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ヒト TIM-4 のクローニング

ヒト末梢血を 5ml 採取して、末梢血単核球細胞をリンパ球分離液で分離後、グラム陰性菌の細胞壁を構成する成分であるリポ多糖 (LPS; Lipopolysaccharide) 10ng/ml で 24 時間刺激を与え RNA を抽出。また、ヒト組織球性リンパ腫・マクロファージ由来の培養細胞である U937 細胞、ヒト単球由来の THP-1 細胞を LPS や PMA で刺激して同様に RNA を抽出した。mRNA から逆転写反応により 1 本鎖 DNA を合成。PCR 反応によって TIM-4 タンパク質を合成する cDNA 領域を増幅して、pEF6/V5-His TOPO TA Expression Kit (ThermoFisher; K961020) を用いて pEF6/V5-His ベクターにクローニング後、DNA シークエンスを行って DNA 配列を確認した。

(2) ヒト TIM-4 形質導入細胞の作製

ヒト TIM-4 cDNA を pEF6/V5-His、pcDNA3.1、pMKITneo 発現ベクターにクローニング後に、U937 細胞、TPH-1 細胞、マウス B 細胞由来 Ba/F3 細胞に Lipofectamine (ThermoFisher; 11668019) を用いて形質導入を行った。また pMXs-IRES-Puro レトロウイルスベクターを用いて形質導入細胞の作製を行った。

(3) ヒト TIM-4-Ig キメラタンパク質の作製

TIM-4-Ig キメラタンパク質 (細胞外領域とマウス IgG2a の Fc 部分を融合させたタンパク質) を作製するため、ヒト TIM-4 の細胞外領域を再クローニングして、独自に作製した cg2a/pcDNA3.1 ベクターと結合して、CHO (Chinese Hamster Ovary) 細胞に形質導入した後、培養上清を回収して TIM-4-Ig タンパク質を測定した。

(4) 抗ヒト TIM-4 モノクローナル抗体の作製

これまで我々は、精製した Ig キメラタンパク質をマウスに免疫してリンパ節 B 細胞を回収、マウスミエローマ細胞と細胞融合を行った後、目的のタンパク質抗原に強固に結合するモノクローナル抗体を産生する融合細胞 (ハイブリドーマ) をスクリーニングしてきた。しかしながら、今回は、TIM-4-Ig キメラタンパク質の作製に手間取った為、市販の組換えヒト TIM-4 タンパク質を完全フロイントアジュバンド (CFA) 及び不完全フロイントアジュバンド (IFA) とともにエマルジョンを作り、C57BL/6 マウスに計 4 回免疫を行った。また別の方法として、BALB/c マウスにヒト TIM-4 タンパク質を Alum アジュバンドとともに 2 回免疫した。最終免疫から 3 日後に、免疫局所のリンパ節中の B 細胞とマウスミエローマ細胞 (P3U1) を細胞融合して、96 ウェルプレート 10 枚に分けて、HAT (ヒポキサンチン(H)、アミノプテリン(A)、チミジン(T)) 培地中で増殖が可能なハイブリドーマの選択培養を行った。培養上清中に産生される抗ヒト TIM-4 モノクローナル IgG 抗体を、FACS (フローサイトメーター) を用いて TIM-4/Ba/F3 細胞への結合能で評価し、ウェル内のハイブリドーマを限界希釈法にてクローン化した。クローン化したハイブリドーマは増殖後に ICR Nude マウスに腹腔内投与、1~2 週間後に腹水を回収して、カプリル酸と硫酸アンモニウムを用いて抗体を精製した。

(5) 遊離型 TIM-4 測定サンドイッチ ELISA の開発と喘息患者血清中の遊離型 TIM-4 の測定

得られた抗ヒト TIM-4 モノクローナル抗体の内、最も TIM-4 タンパク質に結合力の強いクローンを選び ELISA プレートに固相化した。遊離型ヒト TIM-4 を定量するために、市販の組換えヒト TIM-4 タンパク質をスタンダードとして用いて、既存のビオチン標識抗ヒト TIM-4 ポリクローナル抗体を検出用の 2 次抗体として、酵素反応と基質に ABC キット (Vector Laboratories; PK-6100) と TMB (3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン) を用いて遊離型ヒト TIM-4 測定用サンドイッチ ELISA とした。

喘息患者血清中の遊離型 TIM-4 を測定するために、順天堂大学医学部付属順天堂医院にかかる喘息患者 125 名 (右記表) から末梢血を採取した。末梢血の採取および実験は、順天堂大学医学部倫理委員会と各調査施設で審査を受け、承認を得たうえで実施した。対象者には研究の趣旨説明文書を配布し、研究目的と方法・調査内容について十分な説明を行い、研究への参加は自由意志に基づき不参加の場合でも何も不利益はないことを伝え、書面にて同意を得た上で研究に参加していただいた。得られた結果や情報などは個人情報保護法に則り厳重に管理している。

	n = 125
Sex (M/F), n (%)	42 (33.6)/ 83 (66.4)
Age (y)	53.96 ± 15.92
Age at asthma onset (y)	35.28 ± 22.02
Duration of asthma (y)	18.66 ± 15.94
BMI (kg/m ²)	23.99 ± 4.90
GINA step 1/2/3/4/5, n (%)	3(2.4)/10(8.0)/32(25.6)/57(45.6)/23(18.4)
Smoking history (never/ex/current), n (%)	78(62.4)/42(33.6)/5(4)
Pack year smoking history (pack year)	5.67 ± 10.82
AERD, n (%)	12 (9.6)
Atopic dermatitis, n (%)	27 (21.6)
Allergic rhinitis, n (%)	65 (52.0)
Chronic sinusitis, n (%)	38 (30.4)
Daily dose of ICS (FP equivalent dose, µg)	580.8 ± 383.21
Daily dose of OCS (PSL equivalent dose, mg)	0.35 ± 1.42
ACT score, n = 124	23.18 ± 2.83
FeNO (ppb)	55.18 ± 43.83
Peripheral neutrophils (cells/µL)	4019.82 ± 1498.27
Peripheral eosinophils (cells/µL)	262 ± 236.80
Serum IgE (IU/mL)	610.58 ± 1691.91
Th2-high*, n (%)	52 (41.6)
Serum periostin (ng/mL)	88.07 ± 34.30
Serum TNC (ng/mL)	39.36 ± 25.24
FVC (L)	3.22 ± 0.95
%FVC (predicted, %)	103.1 ± 16.27
FEV ₁ (L)	2.38 ± 0.79
%FEV ₁ (predicted, %)	91.02 ± 18.44
FEV ₁ /FVC ratio (%)	73.45 ± 10.34
PEF (L/sec)	7.20 ± 2.04
%PEF (predicted, %)	103.23 ± 21.19
MMF (L)	1.94 ± 1.07
%MMF (predicted, %)	58.93 ± 27.60

Data are presented as the mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

*Th2-high: total IgE level of more than 100 IU/mL and a peripheral blood eosinophil count of 0.14×10⁹ cells/L or more

Abbreviations for all tables: ACT, asthma control test; AERD, aspirin-exacerbated respiratory disease; BMI, body mass index; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FP, fluticasone propionate; FVC, forced vital capacity; GINA, Global Initiative for Asthma; ICS, inhaled corticosteroid; IgE, immunoglobulin E; MMF, mid-maximal flow rate; OCS, oral corticosteroids; PEF, peak expiratory flow; PSL, prednisolone; Th2, T-helper cell type 2; TNC, tenascin-C.

4. 研究成果

(1) ヒト TIM-4 のクローニング

数名のヒト末梢血単核球細胞および U937 細胞、TPH-1 細胞から mRNA を抽出後、PCR により TIM-4 cDNA のクローニングを試みたが、結果単離することが出来なかった。対応策として、独立合成法人 製品評価技術基盤機構より cDNA を入手した。このようにヒト TIM-4 は、非常に発現しづらいことから、ヒト TIM-4 の発現は、細胞の種類に依存するなど特別な制御機構が存在するのではないかと考えている。TIM-4 の発現をコントロールすることが可能になれば、炎症抑制に繋がる可能性があるとも考えている。

(2) ヒト TIM-4 形質導入細胞の作製

ヒト TIM-4 遺伝子をクローニングする際に、容易に単離できなかったことから TIM-4 の発現には何らかの制約があるかもしれないと予想は出来たものの、実際に U937 や THP-1、Ba/F3 細胞に pEF6/V5-His、pcDNA3.1、pMKITneo 発現ベクターを用いて TIM-4 遺伝子形質導入を試みた結果、発現量は弱くかつ発現する細胞は非常に少数であった。次に pMXs-IRES-Puro レトロウイルスベクターを用いて U937 や THP-1、Ba/F3 細胞に形質導入を試みたが、結果は同様に少量少数の発現細胞死が得られなかった。そこで発現を制御する因子として、ヒト TIM-4 cDNA 配列内でも小胞体輸送や膜透過に関与するシグナル配列に注目し、この配列を麻疹ウイルスの感染に関与する SLAM (signal-ling lymphocyte activation molecule) 受容体を持つシグナル配列に組換え、pMXs-IRES-Puro レトロウイルスベクターにて形質導入を試みた。結果、U937、THP-1、Ba/F3 全ての細胞で効率良く高発現の細胞を得ることが出来た。

(3) TIM-4-Ig キメラタンパク質の作製

TIM-4-Ig キメラタンパク質 (ヒト TIM-4 の細胞外領域とマウス IgG2a の Fc 部分を融合させたタンパク質) 作製のためのプラスミドベクターを作製し、ヒト細胞株に TIM-4-Ig キメラ遺伝子の導入を試みたが、培養上清中に TIM-4-Ig キメラタンパクを検出することが出来なかった。そこで再び、ヒト TIM-4 cDNA 配列のシグナル配列を SLAM タンパク質のシグナル配列に組換え pMKITneo や pMXs-IRES-Puro レトロウイルスベクターを用いて形質導入を試みた。結果は同様に TIM-4-Ig タンパク質を検出する事は出来なかった。これまで検出には、マウス IgG2a の異なる部分に結合する 2 つのモノクローナル抗体を用いたサンドイッチ ELISA を用いてきた。しかし今回、ヒト抗 TIM-4 モノクローナル抗体作製に行った、抗マウス IgG2a 抗体と抗ヒト TIM-4 抗体によるサンドイッチ ELISA では TIM-4-Ig を検出する事が出来た。しかしながらこの方法では定量することが出来ず、さらなる工夫が必要である。今回作製を試みた TIM-4-Ig は、これまで作製してきた多くの Ig キメラタンパク質とは異なり、Ig 部分の立体構造が変化して 2 つある抗マウス IgG2a モノクローナル抗体の内の一つに結合することが出来なかったものと考えられた。

(4) 抗ヒト TIM-4 モノクローナル抗体の作製

抗ヒト TIM-4 モノクローナル抗体にあたり、当初、免疫原として自身で作製した TIM-4-Ig を考えたが、上記に示すように有用な TIM-4-Ig が得られなかった。そこで市販の組換え TIM-4 タンパク質を C57BL/6 マウスに免疫して、リンパ節中の B 細胞とミエローム細胞とを融合してハイブリドーマを作製。抗ヒト TIM-4 モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを 4 クローン得た。しかしながら、得られた抗ヒト TIM-4 モノクローナル抗体は、いずれも TIM-4 に対して同じ部位で結合することが競合アッセイから明らかになった。従って、マウスの系統を BALB/c に、アジュバンドも変えて免疫を行い、リンパ節中の B 細胞とミエローム細胞とを融合してハイブリドーマを作製。抗ヒト TIM-4 モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを 6 クローン得た。しかしながら、得られた 6 クローンも先に得られた 4 クローンと同様に全て TIM-4 に対して同じ部位で結合することが明らかになった。現在、免疫する実験動物をラットに変えて、抗ヒト TIM-4 モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマの作製を試みている。

(5) 遊離型 TIM-4 測定サンドイッチ ELISA の開発と喘息患者血清中の遊離型 TIM-4 の測定

サンドイッチ ELISA を行うには最低 2 つの抗体が TIM-4 分子の異なる領域に結合する必要がある。しかしながら、得られた抗ヒト TIM-4 モノクローナル抗体は、いずれも TIM-4 に対して同じ部位に結合したことから、モノクローナル抗体同士でのサンドイッチ ELISA を行うことが不可能であった。従って、得られた抗体の中で最も結合力が強い抗体を選び、既存のビオチン標識抗ヒト TIM-4 ポリクローナル抗体とともに、遊離型 TIM-4 検出の為のサンドイッチ ELISA を確立した。作製した遊離型ヒト TIM-4 検出 ELISA は、検出限界 500pg/ml であり、ヒト TIM-1、ヒト TIM-3 には反応しないことを確認した。

次にこの遊離型ヒト TIM-4 検出 ELISA を用いて、喘息患者血清からヒト遊離型 TIM-4 の検出を試みるとともに病態との相関を検討した。順天堂大学医学部附属順天堂医院にかかる喘息患者血清 125 サンプルから遊離型 TIM-4 を測定した結果、気道閉塞の指標である %FVC (実測 FVC (forced vital capacity: 努力性肺活量)/予測 FVC)、%FEV1 (FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 second: FVC のうち最初の 1 秒間で呼出される量)/FVC)、V50(25) (肺活量が 50(25)% になった時の呼気流量)、MMF (Maximum Midexpiratory Flow: 最大中間呼気量) に有意な負の相関が認められた。さらに世界標準の喘息のガイドラインである GINA STEP (Global Initiative for Asthma) において、治療強度が低い STEP1-4 に属する患者血清中の遊離型 TIM-4 量と比較して、

最重症で経口ステロイド等を用いた治療が必要である STEP5 に属する患者血清中の遊離型 TIM-4 量が有意に高値を示すことが明らかとなった。実際、500mg を超える経口ステロイド治療患者群の方が 500mg 以下の経口ステロイド治療患者群と比べて有意に遊離型 TIM-4 量が高値を示した。同様に、重症患者でありヒト化抗ヒト IgE モノクローナル抗体治療中の患者群の方が無治療群と比較して、血清中遊離型 TIM-4 量が有意に高値を示した。以上の結果は、喘息症状の重症度に相関して血清中遊離型 TIM-4 の数値が上昇することを示したものであり、遊離型 TIM-4 が炎症増悪に関与していることを強く示唆している。従って、遊離型 TIM-4 は、喘息診断の補助診断あるいは治療効果や予後予測に際して有用なバイオマーカーになる可能性がある。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計5件)

Combination of TWEAK and TGF- β 1 induces the production of TSLP, RANTES, and TARC in BEAS-2B human bronchial epithelial cells during epithelial-mesenchymal transition. Matsuno K, Harada N, Harada S, Takeshige T, Ishimori A, Itoigawa Y, Katsura Y, Kodama Y, Makino F, Ito J, Atsuta R, Akiba H, Takahashi K. *Exp Lung Res*. 2018;44:332-343. doi:10.1080/01902148.2018.1522558.

Characterization of tenascin-C as a novel biomarker for asthma: utility of tenascin-C in combination with periostin or immunoglobulin E. Yasuda M, Harada N, Harada S, Ishimori A, Katsura Y, Itoigawa Y, Matsuno K, Makino F, Ito J, Ono J, Tobino K, Akiba H, Atsuta R, Izuhara K, Takahashi K. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:72. doi:10.1186/s13223-018-0300-7.

Cutting Edge: Anti-TIM-3 Treatment Exacerbates Pulmonary Inflammation and Fibrosis in Mice. Isshiki T, Akiba H, Nakayama M, Harada N, Okumura K, Homma S, Miyake S. *J Immunol*. 2017;199:3733-3737. doi:10.4049/jimmunol.1700059.

OX40L blockade protects against inflammation-driven fibrosis. Elhai M, Avouac J, Hoffmann-Vold AM, Ruzehaji N, Amiar O, Ruiz B, Brahiti H, Ponsoy M, Fréchet M, Burgevin A, Pezet S, Sadoine J, Guilbert T, Nicco C, Akiba H, Heissmeyer V, Subramaniam A, Resnick R, Molberg Ø, Kahan A, Chiocchia G, Allanore Y. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:E3901-10. doi:10.1073/pnas.1523512113.

一色琢磨, 秋葉久弥: 免疫チェックポイント阻害薬: 基礎免疫からの考察. *Keynote R・A*, 5: 109-113, 2017. <http://mol.medicalonline.jp/library/archive/select?jo=ae6kynrd&UserID=202.21.163.142>

[学会発表](計18件)

Yuki Tanabe, Hisaya Akiba, Norihiro Harada, Kei Matsuno, Jun Ito, Kazuhisa Takahashi, and Sachiko Miyake. Circulating levels of soluble TIM-4 in the patients with asthma. 第47回日本免疫学会学術集会, 2018/12/10-12.

秋葉久弥: 免疫チェックポイントTIMの慢性炎症における働き. 第36回呼吸器・免疫シンポジウム, 2018/10/27.

A. Takeda, H. Taniguchi, T. Kunishige, H. Akiba, H. Yagita, J. Hori. Expression of TIM-4 in normal cornea and corneal grafts. The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, 2018/4/29-5/3, USA.

一色琢磨, 秋葉久弥, 中山勝文, 原田紀宏, 奥村康, 三宅幸子, 本間栄. 抗TIM-3抗体は死細胞貪食を阻害してブレオマイシン肺臓炎を悪化させる. 第21回東京呼吸病態研究会, 2017/11/17.

T. Isshiki, H. Akiba, M. Nakayama, N. Harada, K. Okumura, S. Miyake. TIM-3 treatment exacerbates pulmonary inflammation and fibrosis in mice. 第46回日本免疫学会学術集会, 2017/12/12-14.

[その他]

ホームページ等

<https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/lab/meneki/home.html>

6 . 研究組織

(1)連携研究者

連携研究者氏名：原田 紀宏

ローマ字氏名：(HARADA, norihiro)

所属研究機関名：順天堂大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号(8桁): 10465065

連携研究者氏名：安倍 能之

ローマ字氏名：(ABE, yoshiyuki)

所属研究機関名：順天堂大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号(8桁): 10647027

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。