

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04217

研究課題名(和文) 生体内脂質を認識するペア型免疫受容体による炎症制御機構の解明

研究課題名(英文) Analysis of the mechanism by which lipid-recognizing paired immune receptors regulate inflammation

研究代表者

北浦 次郎 (Kitaura, Jiro)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・先任准教授

研究者番号：30282651

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：生体内脂質を認識するペア型免疫受容体による炎症制御機構を解明した。脂質セラミドを認識する抑制型受容体(LMIR3)はマスト細胞のIgE受容体シグナル及び他のIgE非依存的な活性化シグナルも抑制して、IgE依存的なアナフィラキシー・食物アレルギーやIgE非依存的な炎症(偽アレルギーなど)を抑えることを示した。他方、LMIR3と対をなす活性化型受容体(LMIR6・LMIR7など)は類似の脂質を認識して炎症を促進する可能性を示した。また、マウスとヒトのLMIR3細胞外領域における一アミノ酸の違いが認識する脂質レパートリーの違いを生むことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ペア型免疫受容体は免疫細胞の活性化を促進あるいは抑制して免疫応答を調整する。本研究により、抑制型受容体LMIR3が特定の脂質を認識してアレルギーや炎症を抑えること、また、対をなす活性化型受容体は類似の脂質を認識して炎症を促進することが示された。従って、LMIR分子を標的とする特定の脂質は炎症を抑える薬剤として利用可能である。このように、本研究の意義は炎症性疾患に対する新規治療法開発の分子基盤が形成された点にある。

研究成果の概要(英文)：We elucidate the mechanisms underlying lipid-recognizing paired immune receptors regulate inflammation. An inhibitory receptor LMIR3 inhibits IgE-dependent and independent activating signals by binding to ceramide, thereby suppressing IgE-dependent anaphylaxis and food allergy and IgE-independent inflammation such as pseudo-allergy. On the other hand, we provide evidence that activating receptors LMIR6 and LMIR7 promote inflammation by binding to specific lipids similar to ceramides. In addition, we demonstrate that the differential recognition of lipid ligands by mouse versus human LMIR3 depends on the difference of a single amino acid in their extracellular domains.

研究分野：アレルギー学・免疫学

キーワード：炎症 アレルギー ペア型免疫受容体 脂質

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Leukocyte mono-immunoglobulin-like receptor (LMIR; 別名 CD300) はミエロイド系細胞に発現するペア型免疫受容体ファミリーである。LMIR1/CD300a と LMIR3/CD300f は抑制型受容体に属し、他の LMIR は活性化型受容体に分類される。研究代表者のグループは、LMIR3 がその細胞内領域に immunoreceptor tyrosine-based inhibitory and switch motif (ITIM and ITSM) をもち、マスト細胞・好中球などのミエロイド系細胞に幅広く発現すること、LMIR4 は<細胞内領域に immunoreceptor tyrosine-based activating motif (ITAM) をもつアダプター分子> Fc γ R と会合して好中球に局限して発現すること (Izawa et al, J Biol Chem, 2007) (Izawa et al, J Immunol, 2009)、LMIR5 は<ITAM をもつアダプター分子> DAP12 と会合してミエロイド系細胞に発現すること (Yamanishi et al, Blood, 2010)、LMIR7 は Fc γ R と会合してマスト細胞・マクロファージ・Ly6C 単球に発現すること (Enomoto et al, J Biol Chem, 2010) を明らかにした。さらに、研究代表者のグループは、LMIR5 が<フォスファチジルセリン (PS) に結合する分子> TIM1 を認識すること (Yamanishi et al, J Exp Med, 2010)、LMIR3 は脂質セラミドを認識して高親和性 IgE 受容体 (Fc ϵ R1) や ATP 受容体 (P2X7) を介するマスト細胞の活性化を抑制してアレルギーや腸炎を抑えることを証明した (Izawa et al, Immunity, 2012) (Matsukawa et al, Gut, 2016)。他の研究グループは、LMIR1 のリガンドとして死細胞に表出する PS を同定した (Nakahashi-Oda et al, J Exp Med, 2012)。研究代表者のグループは、ヒト CD300C のリガンドとして PS とフォスファチジエタノラミン (PE) を同定し (Takahashi et al, J Biol Chem, 2013)、ヒト LMIR3 のリガンドとしてセラミドとスフィンゴミエリン (SM) を同定した (Izawa et al, J Allergy Clin Immunol, 2014)。これらの結果は、「LMIR が生体内脂質を認識して炎症を促進あるいは抑制する受容体である」ことを強く示唆し、国内外において注目を集めている。抑制型 LMIR3 と活性化型 LMIR4・6・7 の細胞外領域における相同性、LMIR3・4・6・7 の発現パターン<LMIR3・4 (好中球)、LMIR3・7 (マスト細胞・マクロファージ)、LMIR3・6・7 (Ly6C 単球・マクロファージ)> を考慮すると、LMIR3・4・6・7 はセラミド・SM 及びその類似脂質を認識しミエロイド系細胞の活性化レベルを調節して、アレルギー・炎症を制御すると考えられる。一方、生体内には多数 (脂肪酸の種類・炭素数の違いなど) のセラミド・スフィンゴリン脂質が存在するが、LMIR が認識する詳細な脂質リガンドのレパートリーは同定されていない。複数の LMIR が認識する共通の脂質リガンドや各 LMIR が特異的に認識する脂質リガンドの機能、組織の炎症による各種脂質リガンドの量的・質的な変化、を理解することは、LMIR の生体内機能の全貌を捉えるために不可欠である。

2. 研究の目的

LMIR/CD300 はミエロイド系細胞に発現するペア型受容体ファミリーである。研究代表者のグループは、LMIR3 が脂質セラミドを認識しマスト細胞の活性化を抑制することを証明した (Immunity, 2012)。他方、LMIR7 は脂質スフィンゴミエリンを認識しマスト細胞の活性化を促進することを見出している (未発表)。本研究の目的は、セラミド・スフィンゴリン脂質に着目して抑制型 LMIR3 と活性化型 LMIR4・6・7 が認識する詳細な生体内脂質レパートリーを同定しその脂質動態を解明すること、次に、類似脂質を認識する LMIR がミエロイド系細胞の活性化とアレルギー・炎症を促進あるいは抑制する分子メカニズムを明らかにすることである。

3. 研究の方法

- (1) LMIR4・6 の脂質リガンド候補をスクリーニング・同定する。
LMIR3・7 のリガンド脂質を同定した際の手法を利用する。生体内脂質を幅広くスクリーニングする。特に、セラミド・SM の合成・代謝に着目して、セラミド・SM 及び類似脂質を集中的にスクリーニングする。
 - (a) 物理的な結合アッセイ
LMIR4・6 の細胞外領域とヒト IgG1 の Fc 領域を融合したキメラタンパク質 (LMIR4-Fc、LMIR6-Fc) とプレートに固定された脂質の結合能を ELISA により評価する。
 - (b) 機能的なレポーターアッセイ
LMIR4・6 の細胞外領域、LMIR3 の膜貫通領域、ヒト CD3 ζ の細胞内領域を融合したキメラ受容体を 2B4-GFP 細胞株 (NFAT が活性化すると GFP の発現が誘導される) に発現させたレポーター細胞 (LMIR4-2B4-GFP、LMIR6-2B4-GFP) を作製する。脂質が固定されたプレート上で培養して、GFP の発現誘導能を FACS で解析する。
- (2) マウスの組織におけるセラミド・SM 及び類似脂質の種類・分布・量を測定する。
定常状態及び炎症誘導後のマウスを解析する。
 - (a) 質量顕微鏡の活用
 - (b) 質量分析装置の活用
- (3) 生体内セラミド・SM 及び類似脂質に着目して、マウス及びヒトの LMIR3 (mLMIR3 と hLMIR3) と LMIR7 が認識する脂質レパートリーを同定して、共通リガンドも含めてその機能を解析する。
 - (a) 物理的な結合アッセイ

- (b) 機能的なレポーターアッセイ
- (c) mLMIR3、hLMIR3、LMIR7 におけるリガンド認識機構の解明
mLMIR3、hLMIR3、LMIR7 のリガンド認識部位（推定）に種々の変異を導入して上記アッセイを行う。
- (d) LMIR3・LMIR7 の新たなリガンド候補脂質の機能解明（*in vitro* 解析）
培養プレートに固相化された候補脂質の存在下・非存在下で、野生型・LMIR3 欠損・LMIR7 欠損マウスの骨髄由来マスト細胞（BMMC）を刺激（IgE+抗原など）して活性化レベルを解析する
- (e) LMIR3・LMIR7 の新たなリガンド脂質の機能解明（*in vivo* 解析）
野生型及び LMIR3・LMIR7 欠損マウスや BMMC トランスフェクタントを生着させたマスト細胞欠損マウスに IgE/マスト細胞依存的な皮膚アナフィラキシー（PCA）反応を誘導して比較する。
- (4) 好中球や単球における LMIR4・LMIR6 の機能解析
リガンド（候補）脂質の存在下・非存在下で好中球や単球を刺激して活性化レベルを評価する。
- (5) マスト細胞・好中球・単球・マクロファージが関与するアレルギー・炎症性疾患モデルを利用して LMIR3・LMIR4・LMIR6・LMIR7 の機能を解明して、治療法開発を目指す
野生型・LMIR3 欠損・LMIR4 欠損・LMIR6 欠損・LMIR7 欠損マウスを比較する
LMIR3・LMIR4・LMIR6・LMIR7 のリガンド候補脂質 vesicle の投与効果を解析する

4. 研究成果

- (1) LMIR4-Fc を利用した結合アッセイ及び LMIR4-2B4-GFP を利用するレポーターアッセイにより、種々の脂質をスクリーニングしたが LMIR4 リガンド候補脂質を同定できなかった。他方、LMIR6-Fc を利用した結合アッセイ及び LMIR6-2B4-GFP を利用するレポーターアッセイにより、マウス及びヒト LMIR6 のリガンド候補脂質としてスフィンゴミエリンを同定した。
- (2) マウス LMIR7 はセラミドを認識せず、スフィンゴミエリンを認識することを示した。他方、マウス LMIR3 はセラミド及び一部のスフィンゴミエリンを認識することを示した。皮膚の組織には、LMIR3 リガンドとなるセラミド種、LMIR7 だけが認識するスフィンゴミエリン種、LMIR3 と LMIR7 がともに認識するスフィンゴミエリン種が存在することが、質量分析装置及び質量顕微鏡により示された。
- (3) プレートに固相化された（LMIR3 が認識する）セラミド種及び一部のスフィンゴミエリン種の存在下では、IgE と抗原によるマウス骨髄由来マスト細胞（BMMC）の脱顆粒は LMIR3 依存的に抑制された。プレートに固相化されたスフィンゴミエリン（LMIR3 が認識しない）の存在下では BMMC の脱顆粒は LMIR7 依存的に増強した。つまり、LMIR3 のみを認識するセラミド種、LMIR3 と LMIR7 がともに認識するスフィンゴミエリン種、LMIR7 のみが認識するスフィンゴミエリン種が存在することが判明した。また、LMIR3 と LMIR7 がともに認識するスフィンゴミエリン種的作用において、LMIR3 を介する抑制作用のほうが LMIR7 を介する促進作用を凌駕することが示された。
さらに、セラミド vesicle を投与すると、野生型マウス及び LMIR7 欠損マウスの PCA 反応は抑制されたが、LMIR3 欠損マウスの PCA 反応は影響されなかった。LMIR7 のみが認識するスフィンゴミエリン vesicle を投与すると、野生型マウスと LMIR3 欠損マウスの PCA 反応は増強したが、LMIR7 欠損マウスの PCA 反応は影響されなかった。LMIR3 と LMIR7 がともに認識するスフィンゴミエリン vesicle を投与すると、野生型マウスと LMIR7 欠損マウスの PCA 反応は抑制されたが、LMIR3 欠損マウスの PCA 反応は増強した。これらの *in vivo* 実験の結果は *in vitro* 実験で得られた結果と矛盾しなかった。
mLMIR3 がセラミドと一部のスフィンゴミエリンを認識するのに対して、hLMIR3 はセラミド及びスフィンゴミエリンを認識することがわかり、その脂質認識が異なる機序を解析した。mLMIR3 のみが認識するセラミドと mLMIR3 は認識しないが hLMIR3 のみが認識するスフィンゴミエリンを選択して解析を進めた。リガンド認識に関与すると想定されている LMIR3 の細胞外領域アミノ酸配列の中でマウスとヒトで異なる複数のアミノ酸に着目し、そのアミノ酸をマウス型からヒト型へ、あるいは、ヒト型からマウス型に転換して、レポーターアッセイを行った。その結果、特定のアミノ酸をマウス型からヒト型に転換すると、mLMIR3 はセラミドとともに本来認識できなかったスフィンゴミエリンを認識できるようになることが判明した。他方、そのアミノ酸をヒト型からマウス型に転換すると hLMIR3 はセラミドを認識できるが本来認識できたスフィンゴミエリンを認識できなくなることが示された。他方 mLMIR3 と hLMIR3 で共通している特定のアミノ酸を変異させると、mLMIR3 と hLMIR3 はともに脂質リガンドを認識できないことも判明した。さらに、これらの各種 LMIR3 変異体を発現させた LMIR3 欠損 BMMC をマスト細胞欠損マウスの皮膚に生着させてから、セラミドあるいはスフィンゴミエリンの投与が PCA 反応に及ぼす効果を解析した。その結果は、*in vitro* 実験で得られた結果と矛盾しなかった。従って、LMIR3 の細胞外領域における特定のアミノ酸がマウスとヒトの脂質認識の違いを生み出すことが明らかになった。

- (4) マウス及びヒト LMIR6 のリガンド候補としてスフィンゴミエリンを同定した。スフィンゴミエリンを固相化したプレート上でマウス末梢血由来のパトローリング単球 (LMIR6 を発現する) を刺激したがサイトカイン産生などを検出できなかった。一方、ヒト末梢血由来の単球 (LMIR6 を発現する) を刺激すると、TNF- α などのサイトカインを産生した。好中球に発現する LMIR4 の機能は現時点で明らかになっていない。
- (5) 野生型及び LMIR3 欠損マウスに対して卵白アルブミン (OVA) を使用する食物アレルギーモデル (マスト細胞と IgE に依存する) を施行したところ、野生型マウスと比較して LMIR3 欠損マウスでは下痢が早期に出現して悪化した。また、LMIR3 欠損マウスでは血清 OVA 特異的 IgE 値の増加、MCPT1 (粘膜型マスト細胞の活性化マーカーである) 値の増加、小腸マスト細胞の増加が顕著に認められた。これらの結果から、LMIR3 が食物アレルギーの発症・進展を抑制することが示された。また、LMIR3 とセラミドの結合を阻害するセラミド抗体の投与は野生型マウスの下痢症状を悪化させたが、セラミド vesicle の投与は下痢症状を改善させた。野生型及び LMIR3 欠損マウスの耳介にカチオン性薬剤 (compound 48/80 など) を投与して偽アレルギー反応を誘導した結果、野生型マウスと比較して LMIR3 欠損マウスでは (皮膚の結合組織型マスト細胞の脱顆粒を反映する) 血管透過性の亢進が顕著に認められた。カチオン性薬剤を認識する受容体 Mrgprb2 の活性化による結合組織型マスト細胞の脱顆粒はセラミドの存在下で LMIR3 依存的に抑制された。また、野生型マウスの偽アレルギー反応は、セラミド抗体の投与により悪化した。セラミド vesicle の投与により改善した。これらの結果は、LMIR3 の脂質リガンドであるセラミド vesicle の投与はマスト細胞の関与するアレルギーや偽アレルギーの予防・治療に有効である可能性を示唆した。野生型、LMIR3 欠損、LMIR7 欠損マウスに対してアナフィラキシー反応を誘導すると、LMIR3 欠損によりアナフィラキシー反応は増悪し、LMIR7 欠損によりアナフィラキシー反応は改善した。(3)で示したように、LMIR3 が認識するセラミドと一部のスフィンゴミエリン vesicle の投与は野生型マウスのアナフィラキシー反応を抑制した。スフィンゴミエリンは LMIR6 など他の活性化型 LMIR のリガンドとして機能する可能性がある。アレルギー・炎症の予防・治療薬としては LMIR3 のみが認識する脂質リガンド (セラミド) を主体とする vesicle がより安全で有効である可能性が示唆された。LMIR4 と LMIR6 が関与する病態の解明にはさらなる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Takamori A, Nambu A, Sato K, Yamaguchi S, Matsuda K, Numata T, Sugawara T, Yoshizaki T, Arae K, Morita H, Matsumoto K, Sudo K, Okumura K, Kitaura J, Matsuda H, Nakae S	4. 巻 8
2. 論文標題 IL-31 is crucial for induction of pruritus, but not inflammation, in contact hypersensitivity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 6639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 1038/s41598-018-25094-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kaitani A, Izawa K, Maehara A, Isobe M, Takamori A, Matsukawa T, Takahashi M, Yamanishi Y, Oki T, Yamada H, Nagamine M, Uchida S, Uchida K, Ando T, Maeda K, Nakano N, Shimizu T, Takai T, Ogawa H, Okumura K, Kitamura T, Kitaura J	4. 巻 8
2. 論文標題 Leukocyte mono-immunoglobulin-like receptor 8 (LMIR8)/CLM-6 is an FcR γ -coupled receptor selectively expressed in mouse tissue plasmacytoid dendritic cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 8259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-25646-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hirano T, Koyanagi A, Kotoshiba K, Shinkai Y, Kasai M, Ando T, Kaitani A, Okumura K, Kitaura J	4. 巻 8
2. 論文標題 The Fab fragment of anti-IgE C γ 2 domain prevents allergic reactions through interacting with IgE-Fc γ R1 complex on rat mast cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 14237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-32200-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ueno K, Urai M, Izawa K, Otani Y, Yanagihara N, Kataoka M, Takatsuka S, Abe M, Hasegawa H, Shimizu K, Kitamura T, Kitaura J, Miyazaki Y, Kinjo Y	4. 巻 8
2. 論文標題 LMIR3/CD300f is a negative regulator of the antimicrobial activity of neutrophils.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 17406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-35699-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Negishi N, Sato T, Yamashita-Kanemaru Y, Shibuya K, Uchida K, Kametani Y, Yagita H, Kitaura J, Okumura K, Habu S	4. 巻 2
2. 論文標題 CD155-Transducing Signaling through TIGIT Plays an Important Role in Transmission of Tolerant State and Suppression Capacity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ImmunoHorizons.	6. 最初と最後の頁 338-348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.4049/immunohorizons.1800033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takamori A, Izawa K, Kaitani A, Ando T, Okamoto Y, Maehara A, Tanabe A, Nagamine M, Yamada H, Uchida S, Uchida K, Isobe M, Hatayama T, Watanabe D, Ando T, Ide T, Matsuzawa M, Maeda K, Nakano N, Tamura N, Ikeda K, Ebihara N, Shimizu T, Ogawa H, Okumura K, Kitaura J	4. 巻 143
2. 論文標題 Identification of inhibitory mechanisms in pseudo-allergy involving Mrgprb2/MRGPRX2-mediated mast cell activation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 1231-1235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2018.10.034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi M, Izawa K, Urai M, Yamanishi Y, Maehara A, Isobe M, Matsukawa T, Kaitani A, Takamori A, Uchida S, Yamada H, Nagamine M, Ando T, Shimizu T, Ogawa H, Okumura K, Kinjo Y, Kitamura T, Kitaura J.	4. 巻 12
2. 論文標題 The phytosphingosine-CD300b interaction promotes zymosan-induced, nitric oxide-dependent neutrophil recruitment.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Signal.	6. 最初と最後の頁 564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aar5514	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamazaki T, Inui M, Hiemori K, Tomono S, Itoh M, Ichimonji I, Nakashima A, Takagi H, Biswas M, Izawa K, Kitaura J, Imai T, Sugiura N, Tateno H, Akashi-Takamura S.	4. 巻 294
2. 論文標題 Receptor destroying enzyme (RDE) from <i>Vibrio cholerae</i> modulates IgE activity and reduces the initiation of anaphylaxis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 6659-6669
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.006375	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Izawa K, Maehara A, Isobe M, Yasuda Y, Urai M, Hoshino Y, Ueno K, Matsukawa T, Takahashi M, Kaitani A, Shiba E, Takamori A, Uchida S, Uchida K, Maeda K, Nakano N, Yamanishi Y, Oki T, Voehringer D, Roers A, Nakae S, Ishikawa J, Kinjo Y, Shimizu T, Ogawa H, Okumura K, Kitamura T, Kitaura J	4. 巻 7
2. 論文標題 Disrupting ceramide-CD300f interaction prevents septic peritonitis by stimulating neutrophil recruitment.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 4298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-04647-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kawabata KC, Hayashi Y, Inoue D, Meguro H, Sakurai H, Fukuyama T, Tanaka Y, Asada S, Fukushima T, Nagase R, Takeda R, Harada Y, Kitaura J, Goyama S, Harada H, Aburatani H, Kitamura T	4. 巻 32
2. 論文標題 High expression of ABCG2 induced by EZH2 disruption plays pivotal roles in MDS pathogenesis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 419-428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/leu.2017.227.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maehara A, Kaitani A, Izawa K, Shiba E, Nagamine M, Takamori A, Isobe M, Uchida S, Uchida K, Ando T, Keiko M, Nakano N, Voehringer D, Roers A, Shimizu T, Ogawa H, Okumura K, Kitamura T, Kitaura J	4. 巻 138
2. 論文標題 Role of the ceramide-CD300f interaction in gram-negative bacterial skin infections.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	6. 最初と最後の頁 1221-1224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2017.11.025.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Isobe M, Izawa K, Sugiuchi M, Sakanishi T, Kaitani A, Takamori A, Maehara A, Matsukawa T, Takahashi M, Yamanishi Y, Oki T, Uchida S, Uchida K, Ando T, Maeda K, Nakano N, Yagita H, Takai T, Ogawa H, Okumura K, Kitamura T, Kitaura J.	4. 巻 293
2. 論文標題 The CD300e molecule in mice is an immune-activating receptor.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 3793-3805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA117.000696.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uchida S, Izawa K, Ando T, Yamada H, Uchida K, Negishi N, Kaitani A, Maehara A, Nagamine M, Kamei A, Takamori A, Maeda K, Nakano N, Shimizu T, Ogawa H, Okumura K, Nagahara A, Watanabe S, Kitaura J	4. 巻 75
2. 論文標題 CD300f is a potential therapeutic target for the treatment of food allergy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 471-474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Izawa K, Kaitani A, Ando T, Maehara A, Nagamine M, Yamada H, Ando T, Ide T, Matsuzawa M, Okamoto Y, Yin E, Fukase S, Wang H, Kamei A, Uchida S, Keiko M, Nakano N, Uchida K, Tamura N, Ikeda K, Ebihara N, Shimizu T, Voehringer D, Roers A, Ogawa H, Okumura K, Kitaura J	4. 巻 140
2. 論文標題 Differential lipid recognition by mouse versus human CD300f, inhibiting passive cutaneous anaphylaxis, depends on a single amino acid substitution in its immunoglobulin-like domain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	6. 最初と最後の頁 710-713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2019.08.439	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamazaki T, Inui M, Hiemori K, Tomono S, Itoh M, Ichimonji I, Nakashima A, Takagi H, Biswas M, Izawa K, Kitaura J, Imai T, Sugiura N, Tateno H, Akashi-Takamura S	4. 巻 294
2. 論文標題 Receptor destroying enzyme (RDE) from <i>Vibrio cholerae</i> modulates IgE activity and reduces the initiation of anaphylaxis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 6659-6669
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.006375	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Y, Harada Y, Kagiya Y, Nishikawa S, Ding Y, Imagawa J, Shingai N, Kato N, Kitaura J, Hokaiwado S, Maemoto Y, Ito A, Matsui H, Kitabayashi I, Iwama A, Komatsu N, Kitamura T, Harada H	4. 巻 3
2. 論文標題 NUP98-HB01-fusion generates phenotypically and genetically relevant chronic myelomonocytic leukemia pathogenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Adv	6. 最初と最後の頁 1047-1060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018025007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計30件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Ayako Kaitani, Kumi Izawa, Ayako Takamori, Shino Uchida, Ko Okumura, Jiro Kitaura.
2. 発表標題 CD300f suppresses neutrophil recruitment to LPS-injected skin: A role of CD300f in gram-negative bacterial skin infections?
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内田志野, 高森絢子, 貝谷綾子, 奥村康, 北浦次郎
2. 発表標題 IgE依存性食物アレルギーにおけるCD300fの役割の解明
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊沢久未, 高森絢子, 貝谷綾子, 内田志野, 奥村康, 北浦次郎
2. 発表標題 ザイモサンによる好中球集積・炎症メカニズムの解明: NO産生樹状細胞におけるCD300bの役割
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊沢久未, 奥村康, 北浦次郎
2. 発表標題 ザイモサンによる好中球集積のメカニズムの解明: NO産生樹状細胞のCD300bが認識する脂質リガンドの役割
3. 学会等名 第11回セラミド研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jiro Kitaura, Kumi Izawa, Ko Okumura
2. 発表標題 An inhibitory receptor CD300f regulates immune responses by binding to its ligand ceramide
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jiro Kitaura
2. 発表標題 Ceramide-CD300f interaction in mast cells inhibits IgE-dependent and independent anaphylactic responses
3. 学会等名 32nd Symposium of the Collegium Internationale Allergologium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊沢久未、高橋まり子、貝谷綾子、前原明絵、安藤智暁、北村俊雄、奥村康、北浦次郎
2. 発表標題 NO産生樹状細胞に発現するCD300bは脂質フィトスフィンゴシンを認識してザイモサン投与による好中球集積・関節炎を促進する
3. 学会等名 第46回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kumi Izawa, Mariko Takahashi, Ayako Kaitani, Akie Maehara, Tomoaki Ando, Atsushi Tanabe, Ko Okumura, Toshio Kitamura, Jiro Kitaura.
2. 発表標題 Phytosphingosine-CD300b interaction promotes zymosan-induced nitric oxide-dependent neutrophil recruitment.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ayako Kaitani, Kumi Izawa, Tomoaki Ando, Akie Maehara, Atsushi Tanabe, Keiko Maeda, Novuhiro Nakano, Ko Okumura, Jiro Kitaura.
2. 発表標題 The role of CD300f in the development of asthma.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shino Uchida, Kumi Izawa, Koichiro Uchida, Naoko Negishi, Akie Maehara, Ayako Kaitani, Tomoaki Ando, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura, Jiro Kitaura.
2. 発表標題 An inhibitory receptor CD300f suppresses the development of food allergy.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊沢久未、高橋まり子、山西吉典、前原明絵、磯部優理、貝谷綾子、奥村康、金城雄樹、北村俊雄、北浦次郎
2. 発表標題 The phytosphingosine-CD300b interaction promotes zymosan-induced, nitric oxide-dependent neutrophil recruitment
3. 学会等名 第28回東京免疫フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊沢久未、高森絢子、奥村康、北浦次郎
2. 発表標題 セラミドとLMIR3の結合はLPSにより誘導される皮膚炎症を抑制する
3. 学会等名 第66回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高森絢子、伊沢久未、奥村康、北浦次郎
2. 発表標題 LMIR3はマスト細胞を介するIgE非依存的な薬剤アレルギーを抑制する
3. 学会等名 第66回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中野信浩、北浦次郎、西山千春、八木田秀雄、奥村康、小川秀興
2. 発表標題 腸管マスト細胞の形質発現におけるNotchシグナルの寄与
3. 学会等名 第66回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北浦次郎
2. 発表標題 セラミドを認識する抑制型受容体CD300fによる炎症制御機構
3. 学会等名 第12回STC研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北浦次郎、伊沢久未、奥村康
2. 発表標題 抑制型受容体CD300fとアレルギー疾患
3. 学会等名 第19回応用薬理シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ayako Takamori, Kumi Izawa, Akie Maehara, Ayako Kaitani, Shino Uchida, Jiro Kitaura
2. 発表標題 Ceramide-CD300f interaction inhibits Mrgprb2-mediated mast cell activation and pseudo-allergic drug reactions in mice
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ayako Kaitani, Kumi Izawa, Akie Maehara, Ayako Takamori, Shino Uchida, Jiro Kitaura
2. 発表標題 CD300f suppresses neutrophil recruitment to LPS-injected skin: A role of CD300f in gram-negative bacterial skin infections
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kumi Izawa, Akie Maehara, Ayako Kaitani, Ayako Takamori, Shino Uchida, Masamichi Isobe, Tomoaki Ando, Keiko Maeda, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura, Toshio Kitamura, Jiro Kitaura
2. 発表標題 Mast cell- and IgE-dependent anaphylaxis is regulated by paired receptors LMIR3 and LMIR7
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shino Uchida, Kumi Izawa, Koichiro Uchida, Naoko Negishi, Akie Maehara, Jiro Kitaura
2. 発表標題 A critical role of an inhibitory receptor LMIR3 in the pathogenesis of food allergy
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊沢久未、高森絢子、貝谷綾子、安藤智暁、前原明絵、奥村康、北浦次郎
2. 発表標題 Ceramide-CD300f interaction inhibits Mrgprb2-mediated pseudo-allergic drug reactions in mice
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 貝谷綾子、伊沢久未、安藤智暁、前原明絵、奥村康、北浦次郎
2. 発表標題 喘息の病態形成における抑制型受容体CD300fの役割
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田啓迪、米山俊之、貝谷綾子、伊沢久未、安藤智暁、北浦次郎、奥村康、清水俊明
2. 発表標題 経皮感作による食物アレルギーの病態メカニズム
3. 学会等名 第43回日本小児皮膚科学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊沢久未、貝谷綾子、奥村康、北浦次郎
2. 発表標題 マウス及びヒトの免疫受容体 CD300f による脂質認識の違いは免疫グロブリン様ドメインのーアミノ酸変異に依存する
3. 学会等名 第12回セラミド研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Ayako Kaitani, Kumi Izawa, Tomoaki Ando, Akie Maehara, Enzhi Yin, Moe Matsuzawa, Saaya Fukase, Hexing Wang, Keiko Maeda, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura, Jiro Kitaura
2. 発表標題	Differential lipid recognition by mouse versus human CD300f, inhibiting IgE-mediated mast cell activation, depends on a single amino acid substitution in its immunoglobulin-like domain
3. 学会等名	第48回日本免疫学会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Kumi Izawa, Ayako Kaitani, Tomoaki Ando, Akie Maehara, Takuma Ide, Moe Matsuzawa, Saaya Fukase, Anna Kamei, Taiki Ando, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura Jiro Kitaura
2. 発表標題	Mast cell- and IgE-dependent anaphylaxis is regulated by the interaction between inhibitory LMIR3/activating LMIR7 and specific lipids
3. 学会等名	第48回日本免疫学会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Taiki Ando, Akie Maehara, Tomoaki Ando, Kumi Izawa, Ayako Kaitani, Enzhi Yin, Takuma Ide, Keiko Maeda, Nobuhiro Nakano, Naoto Tamura, Ko Okumura, Jiro Kitaura
2. 発表標題	Exaggerated inflammasome activation by a novel NLRP1 mutant derived from a rare disease with severe liver fibrosis
3. 学会等名	第48回日本免疫学会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Yoko Okamoto, Ayako Takamori, Kumi Izawa, Tomoaki Ando, Ayako Kaitani, Akie Maehara, Enzhi Yin, Hiromichi Yamada, Hexing Wang, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura, Jiro Kitaura
2. 発表標題	Identification of inhibitory mechanisms in pseudo-allergy involving Mrgprb2/MRGPRX2-mediated mast cell activation
3. 学会等名	第48回日本免疫学会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 Anna Kamei, Shino Uchida, Hiromichi Yamada, Kumi Izawa, Tomoaki Ando, Naoko Negishi, Akie Maehara, Ayako Kaitani, Yoko Okamoto, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura, Jiro Kitaura
2. 発表標題 An inhibitory receptor CD300f inhibits the pathogenesis of OVA-induced food allergy in mice
3. 学会等名 第48回日本免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jiro Kitaura, Kumi Izawa, Ayako Kaitani, Akie Maehara, Tomoaki Ando, Ko Okumura
2. 発表標題 IgE- and mast cell-dependent anaphylactic responses are regulated by the CD300-lipid axis
3. 学会等名 第48回日本免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 貝谷綾子、前原明絵、高森綾子、伊沢久未、北浦次郎	4. 発行年 2018年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 6
3. 書名 臨床免疫・アレルギー科：セラミドと皮膚アレルギー・炎症	

1. 著者名 伊沢久未、奥村康、北浦次郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 食品化学新聞社(セラミド研究会)	5. 総ページ数 7
3. 書名 セラミド研究の新展開（基礎から応用へ）、抑制型免疫受容体CD300fとセラミド<セラミド研究の新展開 ～基礎から応用へ～>	

1. 著者名 貝谷綾子、高森絢子、安藤智暁、伊沢久未、北浦次郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 7
3. 書名 臨床免疫・アレルギー科：薬剤による偽アレルギーにおけるCD300fの役割について	

〔産業財産権〕

〔その他〕

I型アレルギー反応を即時に阻止する抗IgE抗体Fabの作製に成功 https://www.juntendo.ac.jp/news/20181120-01.html 真菌成分が炎症を悪化させるメカニズムを解明 https://www.juntendo.ac.jp/news/20190116-01.html 薬の副作用を抑えることに成功 https://www.juntendo.ac.jp/news/20181115-01.html
--

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
連携研究者	瀬藤 光利 (Setou Mitsutoshi) (20302664)	浜松医科大学・医学部・教授 (13802)	