

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08813

研究課題名(和文) 糞線虫感染排除後の肺に見られる高反応性ILC2に関する研究

研究課題名(英文) Highly reactive ILC2s in the lungs of Strongyloides venezuelensis infection-experienced mice

研究代表者

安田 好文 (Yasuda, Koubun)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：50333539

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)：ある種の腸管寄生線虫に感染すると、肺が傷害され、グループ2自然リンパ球(ILC2)が活性化して増加するが、この細胞は寄生虫排除後も肺に残り、次の感染に備えている。今回の研究では、このようなILC2が多く残るマウスではパパインのようなアレルゲンの暴露に対しても強く反応を示すことがわかった。また、残った細胞は単に数が多いだけでなく、強く早い反応性を持ち、異なる遺伝子発現パターンを示すことから、メモリー様ILC2となっていると考えられた。ILC2を活性化するものとしてTSLP、IL-25などの上皮由来サイトカインが知られているが、メモリー様ILC2の誘導にはTSLP、IL-25は必須ではなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

寄生虫感染などによってILC2がメモリータイプになっていると、次の感染などの組織傷害や上皮細胞へのストレスに対して抗原非特異的に応答するため、生体の防御能が亢進することが明らかとなった。一方で、このような強い応答は本来無害なアレルゲンに対しても発揮される恐れがある。IL-33はこのようなILC2の活性化に必須であるが、T細胞を中心とした獲得免疫には必要ではないため、IL-33を標的とした薬剤等はアレルギーなどの過剰な免疫応答の制御に有用であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Infection with certain types of intestinal nematodes damages the lungs and activates and increases group 2 innate lymphoid cells (ILC2), but these cells remain in the lungs even after the elimination of the parasites, which makes the hosts resistant to subsequent infections. In this study, we found that such ILC2-rich mice respond strongly to exposure to allergens such as papain. Also, the remaining cells were not only large in number but also had strong and prompt reactivity and showed different gene expression patterns, suggesting that they are memory-like ILC2. Epithelial cell-derived cytokines such as TSLP and IL-25 are known to activate ILC2, but TSLP and IL-25 were not essential for the induction of memory-like ILC2.

研究分野：免疫学

キーワード：免疫記憶 訓練免疫 アレルギー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

回虫や鉤虫、糞線虫などの腸管寄生線虫に感染すると、長期間寄生して宿主にさまざまな病害をもたらす。これらの線虫の多くは経口あるいは経皮感染し、腸管にて成熟するが、この感染の過程で感染幼虫は血流に乗って肺に到達し、そこで血管、肺胞組織を破壊して肺胞内へ移行する。その結果、好酸球浸潤を主体とした肺炎を発症し、レフレル症候群と呼ばれる疾患群をもたらす。その発症メカニズムについて、以前は寄生虫成分に対するアレルギー反応が考えられてきたが、我々の糞線虫を用いた研究では、感染幼虫が肺を通過する時に 型肺胞上皮細胞からインターロイキン 33 (IL-33) が遊離し、グループ 2 自然リンパ球 (ILC2) を活性化すること、そしてこの活性化、増殖した ILC2 が IL-5 や IL-13 を産生し、好酸球を増殖、遊走させて肺胞内に浸潤させることがわかった。さらにこの反応にはアレルギー反応に重要な T 細胞や抗体は無関係であり、自然免疫応答で好酸球が集積することを明らかにした (Yasuda, PNAS, 2012)。

このように好酸球が集積するメカニズムは明らかになったが、好酸球や ILC2 の集積は感染幼虫が肺を通過して腸管に移動した後に最大となることから、何のために集積しているのかが依然として不明であった。特に ILC2 は、好酸球が正常レベルに戻った後にも、非感染マウスと比較して肺胞中に多く残存していた。そこで、この ILC2 の役割を検討するべく、糞線虫排除完了後、再度寄生虫を感染させた。その結果、同じ糞線虫を再感染させた場合には当然獲得免疫が作用して宿主は強い抵抗性を示すが、驚いたことに別種の寄生虫 (鉤虫) を感染させた場合にも感染に対して抵抗性を示すことを見出した。この現象は獲得免疫に重要な CD4 陽性 T 細胞は不要である一方、ILC2 の増加しない IL-33 欠損マウスでは認められず、IL-5 や好酸球が重要であることから、鉤虫感染により IL-33 が産生され、これに肺胞中に残存していた ILC2 が速やかに反応して好酸球を集積させ、幼虫を傷害するものと考えられた。つまり糞線虫の先行感染による鉤虫感染抵抗性向上に、ILC2 をはじめとする自然免疫が重要な役割を果たすことが明らかになった。鉤虫感染に対する生体防御における腸管での ILC2 の働きはすでに報告があるが、このように肺の ILC2 も線虫感染防御に役立つことが我々の研究で明らかになった。しかし、ILC2 が維持されるメカニズムや他の疾患との関連は不明である。そこで、本研究では感染後に維持される ILC2 についてさらに研究を進める。寄生虫感染はアレルギーを軽減することが知られているが、ILC2 は喘息の増悪因子であり、糞線虫感染経験による気道炎症発症に対する影響は不明である。また糞線虫感染による ILC2 の誘導に IL-33 は必須であるが、我々の研究では IL-33 単独投与では ILC2 は一過性に増加するが速やかに減少し、長期間持続させることはできなかったことから、糞線虫感染後に ILC2 が残るのは単に ILC2 の寿命が長いためではない。また糞線虫感染後の IL-33 発現も感染 7 日目をピークに減少し正常レベルに戻るため、持続的に IL-33 が産生されて ILC2 を維持するとは考えにくい。一方で ILC2 は IL-7 や TSLP, IL-9, IL-1 β , IL-27 などのサイトカインで活性の増強、抑制、変化を受けることが報告されており、糞線虫感染マウスでも何らかのサイトカインが関与して ILC2 を維持する可能性がある。さらに、ILC2 は正常マウスの肺にも一定数存在するため、鉤虫感染に対し速やかに反応してもいいはずだが、その応答は糞線虫感染経験マウスの ILC2 と比較して弱く、遅い。これはナイーブ T 細胞とメモリー T 細胞のように ILC2 も初感染を受けて反応しやすいフェノタイプに変化し、再感染に対して速やかに応答できるようになっているためと考えられる。それは ILC2 が初期の寄生虫感染排除後もメモリー細胞のように長期間肺に存在できることから推測される。

2. 研究の目的

糞線虫に感染すると消化器症状に加え、好酸球増多を主体とした肺炎を併発する。我々はこれまで、その原因が IL-33 による ILC2 の集積と活性化であること、この後 ILC2 は肺に長期間維持され、次なる感染に対し非特異的な抵抗性を付与することを明らかにした。しかし、ILC2 が長期間維持されることによる他の疾患との関わりやその維持メカニズムそのものが不明である。本研究では、線虫感染で誘導された ILC2 が持続的に存在することによる喘息に対する影響を明らかにし、その維持されるメカニズムを解明する。さらに感染を経験した ILC2 がより活性化しやすいメモリー様の細胞になると想定し、これを検証する。これらを通じ、ILC2 の新たな一面が明らかとなり、ILC2 の制御による種々の疾患に対する新たな治療法の開発が期待される。

3. 研究の方法

(1) 糞線虫 *Strongyloides venezuelensis* (Sv) 感染で誘導された ILC2 の喘息発症に対する影響の解析

Sv 感染で誘導された ILC2 のアレルギー・喘息に対する影響を検討するため、Sv 感染前後のマウスにアレルギーを alum とともに腹腔内投与して免疫し、さらに感染 4 週間後に同抗原を 3 日連続で点鼻投与し、肺への細胞浸潤、ムチン産生を組織学的に解析する。さらにまた種々の炎症マーカーの遺伝子発現を RT-PCR 法で解析する。肺胞内への浸潤細胞はフローサイトメトリーを用いて解析する。また血中抗体価やサイトカインを ELISA 法で測定する。以上より喘息発症に対する Sv 感染の影響を検討する。

(2) Sv 感染以外の刺激で誘導された ILC2 の解析

パピインなどのプロテアーゼアレルギーや、真菌死菌の経鼻投与でも、肺に ILC2 が増加することが報告されている。そこで、これらを点鼻投与し、経時的に肺の細胞を採取し、ILC2 の集積についてフローサイトメトリーを用いて調べる。誘導された ILC2 のその後の動態を Sv 感染マ

ウスと比較し、同様に長期間維持されるか検討する。

(3) ILC2s が維持されるメカニズムの検討

ILC2s は感染排除後まで長期間観察されるが、この ILC2 は感染によって増加した細胞がそのまま残っているのか、細胞分裂、他組織からの流入などによって世代交代が起こっているのかを調べる。感染マウスより ILC2s を採取し、CFSE でラベルして感染マウスに移入する。経時的に肺 ILC2s を採取し、CFSE 陽性細胞の割合と、CFSE の希釈の程度をフローサイトメトリーで解析する。また、感染マウスより採取した ILC2s を正常マウス肺に移入し、ILC2s が保有する内在性因子だけで維持できるのか、ILC2s 以外の外来性因子が維持に関与するのかを調べる。ILC2s の誘導には IL-33 や IL-25 が重要であることが知られている。これらのサイトカイン投与で誘導される ILC2s と Sv 感染による ILC2s の生存期間を比較し、IL-33 や IL-25 だけで長期生存可能なのか、その他の因子が必要なのかを調べる。ILC2s の機能は TSLP や IL-7, IL-9, IL-27, IL-1

によって増強、抑制、変化することが知られている。そこで、Sv 感染後の肺でのこれらの mRNA 発現を調べ、さらに ILC2s 維持における役割をリコンビナント蛋白や抗体、遺伝子組換えマウスを用いて解析する。これらの実験により、糞線虫感染後の ILC2s の維持に必要なサイトカインが明らかになり、ILC2s の維持される機構が明らかになる。

(4) ILC2 のメモリー様細胞への分化に対する各種サイトカイン、転写因子の影響の検討

種々のサイトカインおよびその受容体の欠損マウスや中和抗体を用いて ILC2 のメモリー様細胞への分化に対する影響を検討し、どの様な刺激で ILC2s がメモリー用細胞に分化するかを明らかにする。またメモリー化に関与が期待される転写因子を見出し、その欠損マウスを用いて当該転写因子の ILC2s の機能における役割を証明する。さらに網羅的な遺伝子発現解析によりメモリー様 ILC2s の特徴を明らかにし、有効な検出方法、誘導、あるいは抑制方法を開発し、感染症治療やアレルギー性疾患治療における新たな方策を提示する。

4. 研究成果

糞線虫(Sv)感染マウスは、感染排除後も長期間に渡りグループ 2 自然リンパ球(ILC2s)が肺に残り、次の感染に備えていることを研究代表者は見出している。この感染経験マウスの ILC2s はナイーブマウスの ILC2s よりも反応性が高いため感染以外の刺激にも強く反応するか検討した。Sv 感染マウスにプロテアーゼ活性を持つアレルゲンであるパパインを点鼻投与すると、パパイン単独投与と群よりも強く ILC2s と好酸球の肺への集積がみられた。この時、IL-33 発現には差がないが、IL-5, IL-13 といった Th2 サイトカインが発現上昇していることから、ILC2 が強力に活性化してこれらのサイトカインを大量に産生し、好酸球を多く集積させたと考えられる。

次に、パパインはプロテアーゼ活性により IL-33 を遊離させることが知られているため、同じようにプロテアーゼ活性を持つダニ抗原(HDM)を Sv 感染経験マウスに点鼻投与したところ、パパインの場合と同様に ILC2s の増加がみられたが、好酸球の増加は非常に弱く、代わりに強い好中球浸潤が認められた。これは、HDM が IL-33 を遊離させて ILC2s を増殖、活性化させるものの、同時に HDM に含まれる病原体由来成分 PAMPs により TLR 等が刺激を受け、IL-12 や IFN-g が産生され、ILC2s からの Th2 サイトカインの産生が抑制されたためと考えられる。

また、IL-33 遊離を引き起こさないと考えられる卵白アルブミン(OVA)を、水酸化アルミニウムをアジュバントに用いて免疫し、OVA 点鼻投与で誘導される肺の炎症への Sv 感染の影響を検討した。予想に反して、糞線虫感染は OVA による炎症を増悪した。これは Th2 細胞由来の IL-13 などの因子が IL-33 の発現を誘導し、ILC2s を活性化したものと考えられるが、T 細胞は抗原特異的に反応することから Sv 感染の有無による影響には疑問があり、詳細についてはさらなる検討が必要である。以上の結果より、糞線虫感染後はアレルゲンによる肺の炎症が増悪することが明らかとなった。

次に、Sv 感染マウス肺の ILC2s の性質について検討した。ILC2s が Sv 感染後何日目まで増殖するかを検討するため、Sv 感染後経時的に EdU を投与し、フローサイトメトリーで EdU を取り込んだ ILC2 数を調べた。その結果、EdU 陽性の ILC2s は感染 8 日目で最大となり、排虫完了後の 22 日目にはほぼ認められなくなった。このことから、Sv 感染経験マウスの肺にいる ILC2s は持続的に増殖しているのではない事がわかった。一度増えた細胞が肺の中にとどまってメモリー様の細胞として次の感染等に備えていると考えられる。次に Sv 感染マウスの肺の ILC2s の性質がナイーブマウス ILC2s とどのように異なるかを調べるため、非感染マウスと Sv 感染 1 ヶ月後のマウスから ILC2s を分取し、PMA/Ionomycin で刺激してサイトカイン産性能をフローサイトメトリーを用いた細胞内サイトカイン染色法で検討した。Sv 感染経験マウス ILC2s では対象群と比較して強い IL-5/IL-13 産性能が認められた。さらに in vivo での ILC2s の反応性を検討した。Sv 感染経験マウスでは別の腸管寄生線虫 *Nippostrongylus brasiliensis*(Nb)感染後、2 日以内に肺 ILC2s の増加と ILC2s の *Il13* mRNA 発現の上昇が見られ、それと相関して肺好酸球数が増加した。

以上より Sv 感染後の肺では ILC2s がメモリー様細胞として存続し、次の感染に対して高い反応を示して生体防御に働くことを明らかにした。

次に、メモリー様 ILC2 誘導における上皮由来サイトカインの役割を調べるため、IL-25RK0、TSLPRK0 マウスを用いて Sv 感染実験を行った。IL-25RK0 では感染後の肺の ILC2、好酸球ともに野生型マウスと比較して特に違いは認められなかったが、TSLPRK0 マウスでは ILC2、好酸球が減

少していた。Sv 感染に対する抵抗性は、いずれのマウスも感染 7 日目前後の糞便中虫卵数が野生型マウスに比べて増加しており、この傾向は TSLPRKO マウスでより顕著であった。しかし、その後は腸管から速やかに排除されたことから、腸管における免疫応答は正常と考えられた。さらに、ILC2 のメモリー様細胞への分化におけるこれらのサイトカインの影響を検討するため、Sv 感染 1 ヶ月後に Sv とは別種の腸管寄生線虫である Nb を感染させ、これに対する抵抗性を検討した。しかし、IL-25RKO、TSLPRKO マウス共に野生型マウスと同様に Sv 感染経験による Nb 抵抗性を示したことから、メモリー様 ILC2 分化には IL-25、TSLP は必須ではないと考えられた。このメモリー様 ILC2 の特徴を明らかにするため、RNA-seq 解析を行い、メモリー様 ILC2 がナイーブ ILC2 と遺伝子発現パターンが大きく異なることを見出した。次の研究課題ではこの結果に基づいてメモリー様 ILC2 の性質を明らかにする。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Yasuda Koubun, Adachi Takumi, Koida Atsuhide, Nakanishi Kenji	4. 巻 9
2. 論文標題 Nematode-Infected Mice Acquire Resistance to Subsequent Infection With Unrelated Nematode by Inducing Highly Responsive Group 2 Innate Lymphoid Cells in the Lung	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in 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) 10.3389/fimmu.2018.02132	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 Arima Hiroshi, Nishikori Momoko, Otsuka Yasuyuki, Kishimoto Wataru, Izumi Kiyotaka, Yasuda Koubun, Yoshimoto Tomohiro, Takaori-Kondo Akifumi	4. 巻 2
2. 論文標題 B cells with aberrant activation of Notch1 signaling promote Treg and Th2 cell?dominant T-cell responses via IL-33	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2282 ~ 2295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018019919	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 Yasuda Koubun, Nakanishi Kenji, Tsutsui Hiroko	4. 巻 20
2. 論文標題 Interleukin-18 in Health and Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 649 ~ 649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20030649	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 Fukuoka Ayumi, Matsushita Kazufumi, Morikawa Taiyo, Adachi Takumi, Yasuda Koubun, Kiyonari Hiroshi, Fujieda Shigeharu, Yoshimoto Tomohiro	4. 巻 143
2. 論文標題 Human cystatin SN is an endogenous protease inhibitor that prevents allergic rhinitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1153 ~ 1162.e12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2018.06.035	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 Yasuda Koubun, Nakanishi Kenji	4. 巻 30
2. 論文標題 Host responses to intestinal nematodes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 93 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy002	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 Imai Yasutomo, Hosotani Yuka, Ishikawa Hiroto, Yasuda Koubun, Nagai Makoto, Jitsukawa Oriie, Gomi Fumi, Nakanishi Kenji, Yoshimoto Tomohiro, Nakamura Takahiro, Yamanishi Kiyofumi	4. 巻 7
2. 論文標題 Expression of IL-33 in ocular surface epithelium induces atopic keratoconjunctivitis with activation of group 2 innate lymphoid cells in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-10227-y	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 Veeraveedu Punniyakoti T., Sanada Shoji, Okuda Keiji, Fu Hai Ying, Matsuzaki Takashi, Araki Ryo, Yamato Masaki, Yasuda Koubun, Sakata Yasushi, Yoshimoto Tomohiro, Minamino Tetsuo	4. 巻 138
2. 論文標題 Ablation of IL-33 gene exacerbate myocardial remodeling in mice with heart failure induced by mechanical stress	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 73 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2017.04.022	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 Morikawa Taiyo, Fukuoka Ayumi, Matsushita Kazufumi, Yasuda Koubun, Iwasaki Naruhito, Akasaki Shoko, Fujieda Shigeharu, Yoshimoto Tomohiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Activation of group 2 innate lymphoid cells exacerbates and confers corticosteroid resistance to mouse nasal type 2 inflammation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 221 ~ 233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxx030	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 Yasuda Koubun, Kuroda Etsushi	4. 巻 42
2. 論文標題 Role of eosinophils in protective immunity against secondary nematode infections	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunological Medicine	6. 最初と最後の頁 148 ~ 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2019.1697135	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 Matsushita Kazufumi, Tanaka Hiroki, Yasuda Koubun, Adachi Takumi, Fukuoka Ayumi, Akasaki Shoko, Koida Atsuhide, Kuroda Etsushi, Akira Shizuo, Yoshimoto Tomohiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Regnase-1 degradation is crucial for IL-33- and IL-25-mediated ILC2 activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCI Insight	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) 10.1172/jci.insight.131480	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 Imai Yasutomo, Yasuda Koubun, Nagai Makoto, Kusakabe Minoru, Kubo Masato, Nakanishi Kenji, Yamanishi Kiyofumi	4. 巻 139
2. 論文標題 IL-33-Induced Atopic Dermatitis-Like Inflammation in Mice Is Mediated by Group 2 Innate Lymphoid Cells in Concert with Basophils	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 2185 ~ 2194.e3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2019.04.016	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 Kato Toru, Yasuda Koubun, Matsushita Kazufumi, Ishii Ken J., Hirota Seiichi, Yoshimoto Tomohiro, Shibahara Hiroaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Interleukin-1/-33 Signaling Pathways as Therapeutic Targets for Endometriosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in 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) 10.3389/fimmu.2019.02021	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13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 安田好文、足立匠、松本真琴、中西憲司
2. 発表標題 糞線虫感染排虫後のIL-33依存性 <i>N. brasiliensis</i> 感染抵抗性の獲得
3. 学会等名 第83回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koubun Yasuda, Takumi Adachi, Atsuhide Koida, Kenji Nakanishi
2. 発表標題 ILC2s in <i>Strongyloides venezuelensis</i> -experienced mice contribute to the resistance against <i>Nippostrongylus brasiliensis</i> infection
3. 学会等名 第47回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 足立 匠, 安田 好文, 中西 憲司
2. 発表標題 <i>Strongyloides venezuelensis</i> infection induces interleukin 33 in the lungs via prostaglandin E2
3. 学会等名 第88回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koubun Yasuda, Makoto Matsumoto, Kenji Nakanishi, Tomohiro Yoshimoto
2. 発表標題 IL-33-dependent resistance of <i>Strongyloides venezuelensis</i> -experienced mice against <i>Nippostrongylus brasiliensis</i> infection
3. 学会等名 第87回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koubun Yasuda, Makoto Matsumoto, Kenji Nakanishi, Tomohiro Yoshimoto
2. 発表標題 ILC2s in Strongyloides venezuelensis-experienced mice contribute to the resistance against Nippostrongylus brasiliensis infection
3. 学会等名 第11回寄生虫感染免疫研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koubun Yasuda, Makoto Matsumoto, Kenji Nakanishi, Tomohiro Yoshimoto
2. 発表標題 IL-33-dependent resistance of Strongyloides venezuelensis-experienced mice against Nippostrongylus brasiliensis infection
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 安田好文, 松本真琴, 中西憲司, 善本知広
2. 発表標題 IL-33-dependent resistance to Nippostrongylus brasiliensis infection in Strongyloides venezuelensis-experienced mice
3. 学会等名 第86回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takumi Adachi, Koubun Yasuda, Taichiro Muto, Satoshi Serada, Tomohiro Yoshimoto, Tetsuji Naka, Kenji Nakanishi
2. 発表標題 A unique DAMP with IL-33-inducing activity increases IL-33-expressing alveolar epithelial type II cells in lungs and induces primary cultured fibroblasts to produce IL-33 in vitro.
3. 学会等名 The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society(ICIS 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加藤徹、安田好文、松下一史、廣田誠一、善本知広、黒田悦史、柴原浩章
2. 発表標題 IL - 1/IL - 33によるマウス子宮内膜症病変形成の促進
3. 学会等名 第84回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安田好文、足立匠、鯉田篤英、中西憲司、黒田悦史
2. 発表標題 Strongyloides venezuelensis感染によるメモリー様ILC2の誘導
3. 学会等名 第75回日本寄生虫学会 西日本支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toru Kato, Koubun Yasuda, Kazufumi Matsushita, Seiichi Hirota, Etsushi Kuroda, Hiroaki Shibahara
2. 発表標題 Contribution of IL-1/IL-33 signaling to the lesion formation of endometriosis in a mouse model.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤徹、安田好文、松下一史、福井淳史、廣田誠一、黒田悦史、柴原浩章
2. 発表標題 インターロイキン-1/-33のシグナル伝達経路の阻害による新たな子宮内膜症治療法の検討
3. 学会等名 第41回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazufumi Matsushita, Hiroki Tanaka, Koubun Yasuda, Takumi Adachi, Shizuo Akira, Etsushi Kuroda.
2. 発表標題 I κ B kinase complex-dependent Regnase-1 degradation is crucial for interleukin-33- and interleukin-25-mediated group-2 innate lymphoid cell activation
3. 学会等名 第13回寄生虫感染免疫研究会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 子宮内膜症または子宮腺筋症の処置用医薬、および子宮内膜症または子宮腺筋症の処置用医薬のスクリーニング方法	発明者 善本知広、加藤徹、 安田好文	権利者 学校法人 兵庫 医科大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-164658	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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
研究協力者	松下 一史 (Matsushita Kazufumi)		
研究協力者	足立 匠 (Adachi Takumi)		
研究協力者	鯉田 篤英 (Koida Atsuhide)		