

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02671

研究課題名(和文) C型レクチン受容体の生理機能の解析と疾病制御への応用

研究課題名(英文) Analysis of physiological function of C-type lectin receptor and application to disease control

研究代表者

岩倉 洋一郎 (Iwakura, Yoichiro)

東京理科大学・研究推進機構生命医科学研究所・教授

研究者番号：10089120

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、C型レクチン受容体(CLR)の遺伝子欠損マウスを利用してその機能を解析し、炎症性疾患やがん治療への糸口を見出すことを目的とした。種々のCLRの腸炎や大腸腫瘍形成における役割を解析した結果、DECTIN-1欠損によって腸内細菌が修飾されることにより腸管で誘導されたTregが大腸炎を抑制することを見出すと共に、気道炎症も抑制することを見出し、DECTIN-1による免疫制御が単に腸管に留まらず、全身に及ぶことを示した。また、DCIR欠損マウスが自己免疫を発症する詳細なメカニズムを解析した。この結果、CLRの生体内での役割とその分子メカニズムの理解が深まり、治療への糸口が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの解析を基に、CLRファミリーメンバーの生体内での役割とその分子メカニズムを検討し、これらの分子が免疫制御や発癌制御に重要な役割を果たしていることを明らかにした。今後、これらの分子に対する抗体、阻害剤、促進剤などを用いて、自己免疫(関節リウマチや多発性硬化症)やアレルギー(喘息)、癌等に対する予防、治療薬の開発や、機能性食品の開発に繋げたい。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to analyze the function of C-type lectin Receptors (CLRs) using gene-deficient mice and find clues for the treatment of inflammatory diseases and cancers. We showed that CLRs play important roles in the development of colitis and colorectal tumors. Furthermore, we showed that Treg cells induced in DECTIN-1-deficient mouse colon through modification of intestinal microbiota suppress inflammation not only in the intestinal tract but also in lungs, suggesting that intestinal Tregs can migrate into other organs to suppress inflammation (Han et al., J. Immunol., 2021). We also analyzed the detailed mechanism of autoimmunity in DCIR-deficient mice, and showed that DC differentiation and antigen-presenting ability are enhanced in the mutant mice (Kaifu et al., under revision). From these analyses, we could show the roles of CLRs in inflammation and tumorigenesis and found clues to treat these diseases.

研究分野：免疫

キーワード：C型レクチン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

炎症性腸疾患や自己免疫疾患の発症病理は完全には解明されておらず、近年我国において罹患率が大きく上昇していることから、これらの疾患に対する予防・治療法の開発が強く求められている。最近、腸内フローラと腸管免疫細胞の相互作用が全身免疫システムにも影響を及ぼすことが明らかとなり、これらの疾患の発症機構にも関与していることが考えられた。そこで申請者らは、腸内細菌や食物成分と免疫系との相互作用に重要な役割を果たしていると考えられる自然免疫受容体の一つである、C型レクチン受容体(CLR)に焦点を合わせ、CLRの炎症性腸疾患や全身性自己免疫疾患の病態修飾への関与を解析した。また、CLRによって誘導されるIL-17などのサイトカインとこれらの疾患との関連を検討した。本研究では特に、遺伝子改変マウス及び無菌マウス等を駆使することにより、腸疾患・自己免疫疾患に対する新たな治療・予防法の開発の可能性を検討した。

### 2. 研究の目的

マウスのDectin-1, 2領域にマップされる13個のCLR遺伝子のうち、これまでにDectin-1やDectin-2など6個の遺伝子KOマウスを作製し、これらの遺伝子が真菌や細菌に対する感染防御や、自己免疫、発癌、骨代謝などに関与していることを示すデータを得ている。本研究では、新たにClec12a KOとClec12b KOマウスを作製すると共に、これらの受容体の感染症や免疫系の恒常性維持、腫瘍形成に果たす役割の解明を目指した。また、これらのCLRのリガンドを同定することにより、リガンド-受容体相互作用を解析した。中でも、これらの受容体の多くが腸管で発現しており、腸内細菌叢の制御に関与していることから、腸内細菌叢の制御メカニズム、腸内細菌叢と宿主の免疫状態、ことに腸管以外の臓器への影響を検討する事を目指した。また、腸管腫瘍形成に対する影響を検討した。このように、本研究ではCLRに焦点を絞り、感染症や自己免疫、腫瘍形成、骨代謝、などに於ける機能を解析し、予防・治療法開発への糸口を見いだすことを目的とした。

### 3. 研究の方法

1) ClecX1の機能解析：これまでに内在性の糖鎖リガンドを同定し、この受容体が樹状細胞や破骨細胞の分化増殖制御を行ってことを明らかにした。しかし、このような制御がどの組織で行われ、リガンド糖鎖によるシグナル制御がどのように行われているのか、明らかでない。本研究ではClecX1及びリガンド糖鎖に対する特異抗体を作製することにより、相互作用の実態を明らかにする事を目指した。

2) ClecX2の機能解析：抑制性シグナル伝達モチーフであるITIMを有している。この分子は抗腫瘍免疫を抑制している可能性があるため、CRISPR/Cas9法によりKOマウスを作製し、その生理的、病理的役割を検討した。

3) ClecX3の機能解析：KOマウスは実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の症状が軽減することが分かったので、さらにこの分子による免疫制御、感染防御メカニズムを明らかにする。

4) ClecX4の機能解析：樹状細胞で強く発現しており、ITAMを持つアダプター分子と会合して活性化シグナルを伝えることを証明した。カンジダ感染防御に関与していることを見出したので、リガンドを同定し、感染防御メカニズムを明らかにすることを目指した。

5) 腸管免疫に於けるC型レクチンの機能解析：Dectin-1 KOマウスの腸管では抗菌ペプチドの産生が低下するため乳酸菌が増殖し、これがTreg細胞を分化増殖させるために、DSS誘導大腸炎に対し耐性となることを示した(Tangら, Cell Host & Microbe, 2015)。また、これらのKOマウスの腸内微生物叢を解析すると共に、これらの微生物が腸管免疫に及ぼす影響を、ノトバイオマウスを用いて検討する。他のC型レクチンについても同様の解析を行う。さらに、これらの微生物が免疫系に及ぼす作用の分子メカニズムを解析すると共に、腸管免疫が全身免疫に及ぼす影響を検討した。

6) 腫瘍形成に於けるC型レクチンの機能解析：ClecX5欠損マウスではアゾキシメタン(AOM) + DSS誘導大腸癌の形成が抑制されることを見出している。腫瘍形成におけるClecX5の果たす役割を明らかにすることを目指した。

### 4. 研究成果

CLR遺伝子欠損マウスを解析することにより、免疫系の中でこれらの分子の果たす役割に対する理解が大きく進展した。

Dectin-1欠損マウスでは腸内細菌叢が変化し、Tregが増加するためにDSS誘導大腸炎に耐性を増すことを先に示したが(Tang et al., Cell Host & Microbe, 2015)、本研究ではDectin-1シグナルは下流で腸管粘膜固有層からのIL-17Fの産生を誘導し、このIL-17Fが抗菌蛋白質のcalprotectinの産生を誘導することを明らかにした(Kamiya et al., Mucosal Immunol., 2018)。さらに、IL-17F欠損マウスではcalprotectinの産生が低下するため、乳酸菌、ClostridiumなどのTreg誘導性の細菌が増殖し、Treg細胞が増加することがわかった。さらに抗IL-17F抗体

を投与すると、Tregが増加し、大腸炎を治療できることがわかった(Tang et al., Nat. Immunol., 2018)。さらに、アレルギー性気道炎症(AAI)に対するデクチン-1欠損の影響を調べたところ、結果、AAI誘導後、結腸粘膜固有層、腸間膜リンパ節、および気管支肺胞洗浄液に含まれるTreg細胞の割合が、DECTIN-1欠損マウスにおいて野生型より多くなり、AAIに耐性を示すことがわかった(Han et al., J. Immunol., 2021)。この結果、デクチン-1シグナルの阻害は、大腸炎だけでなく、気道炎症などの他の臓器のアレルギー性炎症も抑制できることがわかった。このように、Dectin-1は腸管だけでなく、全身の免疫恒常性に重要な役割を果たしていることを明らかにした。これらの成果は国際誌に発表するとともに、特許を申請した。さらに、CRISPR/Cpf1法によるClecX6欠損マウスの作製に成功し、現在大腸炎、大腸癌に対する感受性を検討している。または、ClecX1欠損でも大腸炎が悪化し、ClecX2欠損では軽快化することを見出した。これらの研究は引き続き継続すると共に、成果が出ているものについては現在取りまとめて投稿中、あるいは投稿準備中であり、一部は特許を申請する予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計34件（うち査読付論文 34件／うち国際共著 22件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Rodgers KR, Lin Y, Langan TJ, Iwakura Y, Chou RC.	4. 巻 10
2. 論文標題 Innate Immune Functions of Astrocytes are Dependent Upon Tumor Necrosis Factor-Alpha.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7047 ~ 7062
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63766-2	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 Scheffler JM, Grahemo L, Engdahl C, Drevinge C, Gustafsson KL, Corciulo C, Lawenius L, Iwakura Y, Sjogren K, Lagerquist MK, Carlsten H, Ohlsson C, Islander U.	4. 巻 10
2. 論文標題 Interleukin 17A: a Janus-faced regulator of osteoporosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5692 ~ 5703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62562-2	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 Yu C, Niu X, Du Y, Chen Y, Liu X, Xu L, Iwakura Y, Ma X, Li Y, Yao Z, Deng W.	4. 巻 69
2. 論文標題 IL-17A promotes fatty acid uptake through the IL-17A/IL-17RA/p-STAT3/FABP4 axis to fuel ovarian cancer growth in an adipocyte-rich microenvironment.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 115 ~ 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-019-02445-2	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 Walrath Travis, Malizia Robert A., Zhu Xinjun, Sharp Stephen P., D'Souza Shanti S., Lopez-Soler Reynold, Parr Brian, Kartchner Brittany, Lee Edward C., Stain Steven C., Iwakura Yoichiro, O'Connor William	4. 巻 318
2. 論文標題 IFN- and IL-17A regulate intestinal crypt production of CXCL10 in the healthy and inflamed colon	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	6. 最初と最後の頁 G479 ~ G489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00208.2019	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 Kanno Emi, Tanno Hiromasa, Masaki Airi, Sasaki Ayako, Sato Noriko, Goto Maiko, Shisai Mayu, Yamaguchi Kenji, Takagi Naoyuki, Shoji Miki, Kitai Yuki, Sato Ko, Kasamatsu Jun, Ishii Keiko, Miyasaka Tomomitsu, Kawakami Kaori, Imai Yoshimichi, Iwakura Yoichiro, Maruyama Ryoko, Tachi Masahiro, Kawakami Kazuyoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Defect of Interferon Leads to Impaired Wound Healing through Prolonged Neutrophilic Inflammatory Response and Enhanced MMP-2 Activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5657 ~ 5657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20225657	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 Sakurai Kenji, Dainichi Teruki, Garcet Sandra, Tsuchiya Soken, Yamamoto Yosuke, Kitoh Akihiko, Honda Tetsuya, Nomura Takashi, Egawa Gyohei, Otsuka Atsushi, Nakajima Saeko, Matsumoto Reiko, Nakano Yuri, Otsuka Masayuki, Iwakura Yoichiro, Grinberg-Bleyer Yenkel, Ghosh Sankar, Sugimoto Yukihiko, et al.	4. 巻 144
2. 論文標題 Cutaneous p38 mitogen-activated protein kinase activation triggers psoriatic dermatitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1036 ~ 1049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2019.06.019	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 Hupa Kristof Johannes, Stein Kathy, Schneider Reiner, Lysson Mariola, Schneiker Bianca, Hornung Veit, Latz Eicke, Iwakura Yoichiro, Kalff J?rg C., Wehner Sven	4. 巻 9
2. 論文標題 AIM2 inflammasome-derived IL-1 induces postoperative ileus in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10602 ~ 10615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46968-1	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 Blanco-Perez Frank, Kato Yoichiro, Gonzalez-Menendez Irene, Lai?o Jonathan, Ohbayashi Masaharu, Burggraf Manja, Krause Maren, Kirberg J?rg, Iwakura Yoichiro, Martella Manuela, Quintanilla-Martinez Leticia, Shibata Noriyuki, Vieths Stefan, Scheurer Stephan, Toda Masako	4. 巻 9
2. 論文標題 CCR8 leads to eosinophil migration and regulates neutrophil migration in murine allergic enteritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9608 ~ 9621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-45653-7	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 Miyabe Chie, Miyabe Yoshishige, Bricio-Moreno Laura, Lian Jeffrey, Rahimi Rod A., Miura Noriko N., Ohno Naohito, Iwakura Yoichiro, Kawakami Tamihito, Luster Andrew D.	4. 巻 129
2. 論文標題 Dectin-2-induced CCL2 production in tissue-resident macrophages ignites cardiac arteritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 3610 ~ 3624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI123778	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 Byk Hananel, Huang Guo-Jen, Iwakura Yoichiro, Yarom Yosef	4. 巻 13
2. 論文標題 Large Scale Calcium Imaging of the Cerebellar Vermis During Sensory Stimulus Unravels Two Response 's Components That Differ in Their Spatiotemporal Properties	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Systems Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnsys.2019.00018	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 Drummond Rebecca A., Swamydas Muthulekha, Oikonomou Vasileios, Zhai Bing, Dambuza Ivy M., Schaefer Brian C., Bohrer Andrea C., Mayer-Barber Katrin D., Lira Sergio A., Iwakura Yoichiro, Filler Scott G., Brown Gordon D., Hube Bernhard, Naglik Julian R., Hohl Tobias M., Lionakis Michail S.	4. 巻 20
2. 論文標題 CARD9+ microglia promote antifungal immunity via IL-1 - and CXCL1-mediated neutrophil recruitment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 559 ~ 570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-019-0377-2	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 Lau Lena, Porciuncula Angelo, Yu Alex, Iwakura Yoichiro, David Gregory	4. 巻 39
2. 論文標題 Uncoupling the Senescence-Associated Secretory Phenotype from Cell Cycle Exit via Interleukin-1 Inactivation Unveils Its Protumorigenic Role	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 18 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00586-18	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 Tang Ce, Makusheva Yulia, Sun Haiyang, Han Wei, Iwakura Yoichiro	4. 巻 106
2. 論文標題 Myeloid C type lectin receptors in skin/mucoepithelial diseases and tumors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Leukocyte Biology	6. 最初と最後の頁 903 ~ 917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/JLB.2R10119-031R	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 Schwartz Christian, Moran Tara, Saunders Sean P., Kaszlikowska Agnieszka, Floudas Achilleas, Bom Joana, Nunez Gabriel, Iwakura Yoichiro, O'Neill Luke, Irvine Alan D., McKenzie Andrew N. J., Ogg Graham, Walsh Patrick T., Demengeot Jocelyne, Fallon Padraic G.	4. 巻 74
2. 論文標題 Spontaneous atopic dermatitis in mice with a defective skin barrier is independent of ILC2 and mediated by IL 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 1920 ~ 1933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.13801	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 Matsushita Naoko, Ishida Nanae, Ibi Miho, Saito Maki, Takahashi Masafumi, Taniguchi Shunichiro, Iwakura Yoichiro, Morino Yoshihiro, Taira Eiichi, Sawa Yohei, Hirose Masamichi	4. 巻 42
2. 論文標題 IL-1 Plays an Important Role in Pressure Overload-Induced Atrial Fibrillation in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 543 ~ 546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00363	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 Shiratori Kanako, Kanemaru Kaori, Ogura Takahiro, Nakajima Aya, Sugizaki Yuko, Fukuyama Takatsugu, Iwakura Yoichiro, Nakamura Yoshikazu, Fukami Kiyoko	4. 巻 511
2. 論文標題 Epidermal loss of phospholipase C 1 attenuates irritant contact dermatitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 330 ~ 335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.02.046	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 Miura T, Kawakami K, Kanno E, Tanno H, Tada H, Sato N, Masaki A, Yokoyama R, Kawamura K, Kitai Y, Takagi N, Yamaguchi K, Yamaguchi N, Kyo Y, Ishii K, Imai Y, Saijo S, Iwakura Y, Tachi M	4. 巻 139
2. 論文標題 Dectin-2-Mediated Signaling Leads to Delayed Skin Wound Healing through Enhanced Neutrophilic Inflammatory Response and Neutrophil Extracellular Trap Formation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of investigative dermatology	6. 最初と最後の頁 702-711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2018.10.015	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 該当する

1. 著者名 Ueno K, Urai M, Sadamoto S, Shinozaki M, Takatsuka S, Abe M, Otani Y, Yanagihara N, Shimizu K, Iwakura Y, Shibuya K, Miyazaki Y, Kinjo Y	4. 巻 12
2. 論文標題 A dendritic cell-based systemic vaccine induces long-lived lung-resident memory Th17 cells and ameliorates pulmonary mycosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mucosal immunology	6. 最初と最後の頁 265-276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-018-0094-4	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 Fan Q, Tao R, Zhang H, Xie H, Lu L, Wang T, Su M, Hu J, Zhang Q, Chen Q, Iwakura Y, Shen W, Zhang R, Yan X	4. 巻 139
2. 論文標題 Dectin-1 Contributes to Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Regulating Macrophage Polarization and Neutrophil Infiltration.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 663-678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036044	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 Zhang CJ, Jiang M, Zhou H, Liu W, Wang C, Kang Z, Han B, Zhang Q, Chen X, Xiao J, Fisher A, Kaiser WJ, Murayama MA, Iwakura Y, Gao J, Carman J, Dongre A, Dubyak G, Abbott DW, Shi FD, Ransohoff RM, Li X	4. 巻 128
2. 論文標題 TLR-stimulated IRAK1 activates caspase-8 inflammasome in microglia and promotes neuroinflammation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of clinical investigation	6. 最初と最後の頁 5399-5412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI121901	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 Isoda, K., Akita, K., Kitamura, K., Sato-Okabayashi, Y., Kadoguchi, T., Isobe, S., Ohtomo, F., Sano, M., Shimada, K., Iwakura, Y., and Daida, H.	4. 巻 270
2. 論文標題 Inhibition of interleukin-1 suppresses angiotensin II-induced aortic inflammation and aneurysm formation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 221-227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2018.05.072	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 Numata T, Yoshizaki T, Yamaguchi S, Shimura E, Iwakura Y, Harada K, Sudo K, Tsuboi R, Nakae S	4. 巻 506
2. 論文標題 IL-36a is involved in hapten-specific T-cell induction, but not local inflammation, during contact hypersensitivity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and biophysical research communications	6. 最初と最後の頁 429-436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.10.104	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 Oike T, Kanagawa H, Sato Y, Kobayashi T, Nakatsukasa H, Miyamoto K, Nakamura S, Kaneko Y, Kobayashi S, Harato K, Yoshimura A, Iwakura Y, Takeuchi T, Matsumoto M, Nakamura M, Niki Y, Miyamoto T	4. 巻 8
2. 論文標題 IL-6, IL-17 and Stat3 are required for auto-inflammatory syndrome development in mouse.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 15783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-34173-5	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 Aoi Akitsu, Yoichiro Iwakura	4. 巻 155
2. 論文標題 Interleukin-17-producing T ( 17) cells in inflammatory diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Immunology	6. 最初と最後の頁 418-426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imm.12993	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 Wang H, D'Souza C, Lim XY, Kostenko L, Pediongco TJ, Eckle SBG, Meehan BS, Shi M, Wang N, Li S, Liu L, Mak JYW, Fairlie DP, Iwakura Y, Gunnensen JM, Stent AW, Godfrey DI, Rossjohn J, Westall GP, Kjer-Nielsen L, Strugnell RA, McCluskey J, Corbett AJ, Hinks TSC, Chen Z	4. 巻 9
2. 論文標題 MAIT cells protect against pulmonary Legionella longbeachae infection.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature communications	6. 最初と最後の頁 3350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-05202-8	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 Maruyama K, Takayama Y, Sugisawa E, Yamanoi Y, Yokawa T, Kondo T, Ishibashi KI, Sahoo BR, Takemura N, Mori Y, Kanemaru H, Kumagai Y, Martino MM, Yoshioka Y, Nishijo H, Tanaka H, Sasaki A, Ohno N, Iwakura Y, Moriyama Y, Nomura M, Akira S, Tominaga M	4. 巻 6
2. 論文標題 The ATP Transporter VNUT Mediates Induction of Dectin-1-Triggered Candida Nociception.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 306-318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2018.08.007	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 Jeschke JC, Mayne CG, Ziegelbauer J, DeCiantis CL, Singh S, Kumar SN, Suchi M, Iwakura Y, Drobycki WR, Salzman NH, Williams CB	4. 巻 11
2. 論文標題 A model of TH17-associated ileal hyperplasia that requires both IL-17A and IFN- to generate self-tolerance and prevent colitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mucosal immunology	6. 最初と最後の頁 1127-1137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-018-0023-6	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 Hashiguchi Y, Yabe R, Chung SH, Murayama MA, Yoshida K, Matsuo K, Kubo S, Saijo S, Nakamura Y, Matsue H, Iwakura Y	4. 巻 201
2. 論文標題 IL-36 from Skin-Resident Cells Plays an Important Role in the Pathogenesis of Imiquimod-Induced Psoriasiform Dermatitis by Forming a Local Autoamplification Loop.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)	6. 最初と最後の頁 167-182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1701157	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 T, Kobayashi T, Mizumaki K, Kano M, Sawada T, Tennichi M, Okamura A, Hamaguchi Y, Iwakura Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K	4. 巻 4
2. 論文標題 BAFF inhibition attenuates fibrosis in scleroderma by modulating the regulatory and effector B cell balance.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Science advances	6. 最初と最後の頁 9944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aas9944	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 Shibue Y, Kimura S, Kajiwara C, Iwakura Y, Yamaguchi K, Tateda K	4. 巻 21
2. 論文標題 Role of interleukin-17 in a murine community-associated methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> pneumonia model.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microbes and infection	6. 最初と最後の頁 33-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.micinf.2018.06.006	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 Tang C, Kakuta S, Shimizu K, Kadoki M, Kamiya T, Shimazu T, Kubo S, Saijo S, Ishigame H, Nakae S, Iwakura Y	4. 巻 19
2. 論文標題 Suppression of IL-17F, but not of IL-17A, provides protection against colitis by inducing T <sub>reg</sub> cells through modification of the intestinal microbiota.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature immunology	6. 最初と最後の頁 755-765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-018-0134-y	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 Suto, H., Nambu, A., Morita, H., Yamaguchi, S., Numata, T., Yoshizaki, T., Shimura, E., Arae, K., Asada, Y., Motomura, K., Kaneko, M., Abe, T., Matsuda, A., Iwakura, Y., Okumura, K., Saito, H., Matsumoto, K., Sudo, K., and Nakae, S.	4. 巻 142
2. 論文標題 IL-25 enhances Th17 cell-mediated contact dermatitis by promoting IL-1 production by dermal dendritic cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Allergy Clin. Immunol	6. 最初と最後の頁 1500-1509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2017.12.1007.	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 Liu, S., Lee, J. S., Jie, C., Park, M. H., Iwakura, Y., Patel, Y., Soni, M., Reisman, D., and Chen, H.	4. 巻 78
2. 論文標題 HER2 overexpression triggers an IL-1 pro-inflammatory circuit to drive tumorigenesis and promote chemotherapy resistance.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 2040-2051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.	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 Kamiya, T., Tang, C., Kadoki, M., Oshima, K., Hattori, M., Saijo, S., Adachi, Y., Ohno, N., and Iwakura, Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 -glucans in food modify colonic microflora by inducing antimicrobial protein, calprotectin, in a Dectin-1-induced-IL-17F-dependent manner.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mucosal Immunol	6. 最初と最後の頁 763-773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/mi.2017.86.	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 -

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 岩倉洋一郎
2. 発表標題 グルカンの腸管免疫に及ぼす影響について
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Yoichiro Iwakura
2. 発表標題 The role of CTRP family members in the immune system.
3. 学会等名 The 30th Anniversary International Symposium of Research Institute for Biomedical Sciences, Tokyo University of Science (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 岩倉洋一郎
2. 発表標題 低分子 グルカンによる腸管免疫の制御
3. 学会等名 グルカン協議会セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Hsi Hua Chi, Masanori A. Murayama and Yoichiro Iwakura
2. 発表標題 The role of CTRP6 in renal tubulointerstitial lesion progression.
3. 学会等名 Innate immune receptors: Roles in immunology and beyond (M1), 2019 Keystone Symposia (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 鄭琇絢、岩倉洋一郎
2. 発表標題 糖鎖修飾酵素の投与による免疫制御法の開発.
3. 学会等名 第66回日本実験動物学会総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 紀 熙華, 村山 正承, 岩倉 洋一郎
2. 発表標題 Elucidating the role of CTRP6 in renal fibrosis and acute kidney failure.
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～2020年

1. 発表者名 Ce Tang, Shigeru Kakuta, and Yoichiro Iwakura
2. 発表標題 Suppression of IL-17F, but not of IL-17A, provides protection against colitis by inducing Treg cells through modification of the intestinal microbiota
3. 学会等名 The 17th International Congress of Immunology (IUIS) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 島津朋之
2. 発表標題 腸管Tregを誘導するLactobacillus murinusのTreg誘導成分探索
3. 学会等名 第125回日本畜産学会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 岩倉洋一郎
2. 発表標題 The role of Dectin-1-IL-17F axis in the homeostasis of the intestinal immune system.
3. 学会等名 第14回日本基礎老化学会大会、第9回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩倉洋一郎
2. 発表標題 関節炎における骨免疫相関
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会 / 日本炎症再生学会合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩倉洋一郎
2. 発表標題 炎症性疾患発症におけるIL - 17の役割
3. 学会等名 第33回日本乾癬学会学術大会特別講演（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 唐策
2. 発表標題 Inhibition of Dectin-1 signaling ameliorates colitis by inducing Lactobacillus-mediated regulatory T cell expansion in the intestine.
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（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ce Tang, Shigeru Kakuta, Yoichiro Iwakura
2. 発表標題 Suppression of IL-17F, but not IL-17A, provides protection against colitis by inducing Treg cell through modification of the intestinal microbiota
3. 学会等名 The 6th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society (ICIS) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hsi Hua Chi Masanori A Murayama, Yoichiro Iwakura.
2. 発表標題 Validation the role of CTRP6 in chronic kidney disease progression.
3. 学会等名 The 6th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society (ICIS) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yulia Makusheva, Shigeru Kakuta, Ce Tang, Yoichiro Iwakura
2. 発表標題 Analysis of IL-17A and IL-17F expression in APCMin mouse intestinal cancer_model.
3. 学会等名 The 6th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society (ICIS) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鄭_絢、岩倉洋一郎
2. 発表標題 C型レクチンの真菌感染防御における役割
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ce Tang, Shigeru Kakuta, Yoichiro Iwakura
2. 発表標題 Suppression of IL-17F, but not IL-17A, provides protection against colitis by inducing Treg cells through modification of the intestinal microbiota
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 紀 熙華, 村山 正承, 岩倉 洋一郎
2. 発表標題 The role of CTRP6 in chronic kidney disease progression.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Soo-Hyun Chung, Yoichiro Iwakura
2. 発表標題 Recognition of budding yeast by a C-type lectin gene and its roles in host defense to fungal infection.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 岩倉洋一郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 264
3. 書名 医学のあゆみ 食品成分による腸管Tregの制御	

1. 著者名 岩倉洋一郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 120
3. 書名 医学のあゆみ IL-17ファミリー分子の生体における役割	

1. 著者名 唐策、岩倉洋一郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 へるす出版	5. 総ページ数 128
3. 書名 消化器外科 2020年1月号 「癌と炎症を学ぶ 解説1 IL-17, Th17」	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 h17細胞誘導性疾患の予防又は治療剤、およびTh17細胞誘導性疾患の予防又は治療剤のスクリーニング法	発明者 岩倉洋一郎、村山正承、小野貴裕、松岡眞子	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-148054	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 抗IL-17F中和抗体の炎症性腸疾患に対する治療・予防効果	発明者 岩倉洋一郎、唐策	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、G2018-003	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 樹状細胞の成熟抑制剤及び成熟抑制方法、並びに医薬組成物	発明者 岩倉洋一郎、矢部力朗	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-194614	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計3件

産業財産権の名称 自己免疫疾患の治療薬および治療方法	発明者 岩倉洋一郎、村山正承	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、JP6551886B2	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 Method for the treatment of an autoimmune disease with an agent comprising CTRP3	発明者 Y. Iwakura, M. Murayama	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、US10383917B2	取得年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 乳酸菌増殖促進剤、制御性T細胞T細胞増加剤、乳酸菌増殖促進方法、制御性T細胞を増加させる方法、制御性T細胞増加効果の評価方法、および乳酸菌増殖促進効果の評価方法	発明者 岩倉洋一郎、唐策、大野尚仁	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、第6372890号	取得年 2018年	国内・外国の別 国内

〔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
研究分担者	唐 策 (Tang Ce) (00572166)	東京理科大学・生命医学研究所・研究員  (32660)	2020年7月1日中山大学に移転
研究分担者	島津 朋之 (Shimazu Tomoyuki) (20616437)	宮城大学・食産業学群(部)・准教授  (21301)	

#### 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
---------	---------