

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08417

研究課題名(和文) 経皮抗原曝露における炎症・感作の分子機序

研究課題名(英文) Analysis of inflammation and sensitization on epicutaneous antigen exposure

研究代表者

高井 敏朗 (Takai, Toshiro)

順天堂大学・大学院医学研究科・先任准教授

研究者番号：70338375

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：アレルギーとなるダニ・花粉はプロテアーゼ抗原を産生・含有する。経皮感作後のプロテアーゼ抗原吸入により気道炎症を発症する新規モデルにおいて吸入抗原のプロテアーゼ活性が発症に必要であること(機序)、シクロオキシゲナーゼ阻害が経皮感作とその後の気道炎症惹起を促進し治療標的となり得ること(治療標的)、プロテアーゼ活性を除去した抗原の経皮投与が経気道Th2/Th17感作・気道炎症を予防できること(予防的免疫療法)、そして皮下感作モデルにおける新機序を論文報告した。他の経路阻止や遺伝子欠損による促進・抑制の現象も見いだして解析しており、他の症状を伴うさらに新規なモデルについて構築・解析中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、ダニ・花粉などのアレルギー原因生物が産生・含有するプロテアーゼ活性に着目し、プロテアーゼ抗原を用いた経皮感作およびその後の気道炎症(アトピーマーチ)に関するモデルを独自に開発し解析した。従来の実験モデルとは異なる機序・治療標的が示唆された。将来の経皮免疫療法における課題を見いだすと共に、その解決手段を考案した。得られた知見は、実際の皮膚アレルギーおよびアトピーマーチなどの理解を前進し応用にも関与するとともに、基礎免疫学的な理解の前進にも貢献している。

研究成果の概要(英文)：Using a model protease antigen, we reported that the antigen protease activity on inhalation is essential to airway inflammation in epicutaneously presensitized mice; that cyclooxygenase inhibition promotes epicutaneous sensitization and subsequent airway inflammation; that epicutaneous treatment with antigen with inactivated protease activity prophylactically blocks subsequent induction of airway inflammation, and a new mechanism for subcutaneous sensitization. We found other mechanisms and a further new epicutaneous sensitization model with other symptoms, for which investigations are on-going.

研究分野：アレルギー学・免疫学

キーワード：経皮感作 プロテアーゼアレルギー アレルギーマーチ マウスモデル

1. 研究開始当初の背景

(1) 経皮感作とアレルギー疾患

皮膚バリア機能の破綻はアトピー性皮膚炎の重要な病因であるだけでなく、経皮的抗原感作を促進して他のアレルギー疾患（喘息・鼻炎・食物アレルギーなど）の成立（皮膚炎症を起点とした乳幼児期から始まるアレルギーマーチ）にも関わる。社会問題となった小麦分解抽出物含有石鹸の使用による小麦アレルギー発症にみられるように、経皮感作は小児のみならず成人においても重要である。しかし、現実の経皮抗原曝露がどのような分子機序によって炎症・感作を誘導するのか、特にその起点に関して不明な点が多い。

(2) プロテアーゼ抗原

ダニ排泄物や花粉などのアレルゲン原因物質やアトピー性皮膚炎患者の皮膚で繁殖する黄色ブドウ球菌は多様な生体分子を含有・生産する。これらの分子群の中には、気道上皮・皮膚のバリアを破壊し、獲得免疫を介さずに種々の細胞を直接的・間接的に刺激することによって獲得免疫の成立を促進するものがある。中でも抗原のプロテアーゼ活性は強い作用を有する。現実の抗原曝露における分子機序を解明するためには、これらのアレルゲン関連アジュバントの作用を解析することが重要である。

マウスモデルは、アレルギー疾患発症に先行する初期の炎症・感作のプロセスの解明のための強力な研究ツールとなる。申請者は現実の環境アレルゲンの多くが含有するプロテアーゼ活性に早くから着目し、プロテアーゼ抗原を用いた皮膚炎症・経皮感作モデルを独自に複数構築した。

(3) 本研究の着想に至る背景

申請者の究極の目標はアレルゲン等に対する応答における遺伝子-環境相互作用の実態を解明し、治療・予防に役立てることである。特にアレルゲン等に含有されるプロテアーゼに対する自然免疫応答に着目し、気道感作に関してプロテアーゼ抗原（rDer f 1・パピイン）や花粉を用いるモデルを構築して解析し、皮膚感作に関連してダニや黄色ブドウ球菌のプロテアーゼ抗原のケラチノサイト刺激活性と皮膚バリア減弱能をはじめ明らかにした。さらに皮膚表面からのプロテアーゼ感作により IgE 産生を誘導する複数モデルを新規構築した。これらのモデルは経皮抗原曝露後の皮膚炎・感作の機序解明の強力な研究ツールになると考え、本研究を着想した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、プロテアーゼアレルゲンを用いたマウス皮膚感作モデルを構築し、初期の自然型応答および続いて誘導される獲得免疫依存的応答を解析することによって、皮膚からの感作におけるプロテアーゼアレルゲンの役割を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) マウス

6-13 週齢の雌マウスを使用した。マウス系統は C57BL/6 を使用した。遺伝子改変マウスは MTA を締結、または共同研究者の許可を得て使用した。SPF 施設においてマウスの飼育を行い、順天堂大学動物実験委員会のガイドラインを遵守して使用した。

(2) 抗原

プロテアーゼ抗原のモデルとしてパピインを使用した。卵白アルブミン（OVA）を使用した。パピインは食肉加工に用いられるパピヤ由来のプロテアーゼであるが、ダニ主要アレルゲン Der p 1/Der f 1 と同じシステインプロテアーゼファミリーに属することから、ダニ等の環境アレルゲンに含有されるプロテアーゼアレルゲンのモデルとして使用した。

一部の実験では、パピインを不可逆的システインプロテアーゼ阻害剤である E64 と反応させた後、透析処理することにより E64 とパピインが 1 対 1 で共有結合した標品を調製し、使用した（E64-パピイン）。対照として、E64 の添加は行わずに、しかしそれ以外は全く同じ操作によって処理を行ったパピイン標品を調製し使用した。一部の実験で者、プロテアーゼ活性を持たない抗原のモデルとして卵白アルブミン（OVA）を使用した。

(3) 経皮感作

抗原の経皮投与は、抗原溶液の C57BL/6 マウスへの耳介塗布によって行った。耳介抗原塗布は、未処置の耳介あるいはテープストリッピング処理を行った耳介、その他の処理を行った耳介のいずれかに対して行った。テープストリッピングは引っ掻き等の機械的バリア破壊を模した操作である。

(4) 経皮水分蒸散量 (transpepidermal water loss: TEWL)
Mobile Tewameter (Courage + Khazaka Electronic GmbH, K. In, Germany) を使用して測定した。

(5) 耳介腫脹測定および組織標本
Dial thickenss gauge (Ozaki, Tokyo) を使用して測定した。

(6) 組織染色
耳介または肺組織をホルマリン固定・パラフィン包埋後に切片を作製しヘマトキシリン-エオジン染色、ギムザ染色、PAS 染色等を行った。

(7) 血清中抗体
血清中総 IgE 濃度はサンドイッチ ELISA によって測定した。抗原特異的 IgE および IgG1 の評価は、抗原を固定化したプレートへの抗体結合を吸光度にて比較することによって行った。

(8) リンパ節細胞の再刺激実験
耳介皮膚の所属リンパ節である頸部リンパ節を回収した。これを抗原の存在下で培養し再刺激した。培養上清を回収し測定キットを用いてサイトカイン濃度を測定した。一部の実験では気道の所属リンパ節である縦隔リンパ節を回収し、同様の刺激実験を実施した。

(9) 点鼻抗原チャレンジおよび気道炎症の評価
アレルギーマーチを模して、経皮感作後に抗原を点鼻投与した。肺胞洗浄液を回収し、細胞数を計数した。サイトスピン標本の Diff-Quick 染色後に顕微鏡観察によって細胞種別の計数を行った。

(10) シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害
飲水に COX 阻害剤を添加することにより、抗原の経皮投与または経鼻投与の期間、COX を連日摂取させた。

(11) 統計解析
t-test あるいは Mann-Whitney U test、ANOVA 解析後の Tukey post hoc test などにより統計解析を行った。P < 0.05 の場合に統計的有意差ありと判定した。

4. 研究成果

(1) 経皮感作後の気道炎症惹起時におけるプロテアーゼ活性の重要性
テープストリッピング後にプロテアーゼ抗原で経皮感作した後、少量の抗原の経鼻投与によって好酸球性気道炎症を誘発する新規モデルを構築した。本モデルにおいて、気道炎症惹起時に使用する抗原のプロテアーゼ活性が気道炎症および特異的 IgE の維持に必要であることを明らかにした。また肺胞洗浄液中の IL-33 受容体陽性の Th2 細胞数、ILC2 数、Th2 誘引ケモカイン濃度の増加、および気道所属リンパ節細胞の Th サイトカイン産生に対する抗原添加と IL-33 添加の相乗効果も、プロテアーゼ活性を保持した抗原による気道チャレンジ群においてのみみとめられた。吸入抗原のプロテアーゼ活性は、気道炎症・特異的 IgE 産生・特異的 Th 分化に関与し、気道炎症に必要な抗原量の閾値を低下することが明らかになった (Nishioka I. et al. J Allergy Clin Immunol 2018)。

(2) 経皮感作および経皮感作後の気道炎症惹起に対する COX 阻害による増悪化
COX 阻害はプロテアーゼ抗原の経鼻投与による Th2 分化/IgE 産生および獲得免疫型気道炎症および Rag2 欠損マウスにおける自然免疫型気道炎症を促進し、IL-33 経鼻投与による自然免疫型気道炎症を促進した (Maruyama N. et al. Allergy 2019)。プロテアーゼ抗原経皮感作およびそれに続く経鼻チャレンジによる気道炎症についても COX 阻害による促進をみとめた (Suchiva P. et al. Int Arch Allergy Immunol 2021)。プロテアーゼ抗原を用いた本モデルでは Th2 分化だけでなく Th17 分化も COX 阻害によって促進される点が、プロテアーゼ活性を有しない卵白アルブミンモデルで報告と異なる。本モデルにおいて経皮感作相での COX 阻害には部分的な寄与がみとめられたが、経鼻惹起相での COX 阻害の方がより大きな促進効果を示した。プロスタノイド経路の増強は、経皮感作とその後の気道炎症惹起を抑制すると考えられ治療標的として期待される。

(3) プロテアーゼ抗原経皮投与による気道炎症発症予防 (予防的免疫療法)
臨床的には、抗原への経皮曝露は感作を促進すると考えられている。一方で、頻回の抗原の経

皮投与がアレルギーの予防および治療効果を発揮することが近年明らかになっており、経皮アレルギー免疫療法 (epicutaneous immunotherapy) として臨床応用へ向けた研究も進められている。では我々の経皮感作モデルではプロテアーゼ活性依存的な感作が誘導される。本研究では、プロテアーゼ抗原経鼻投与によって獲得免疫型の好酸球性気道炎症を誘導するモデルを利用し、頻回のプロテアーゼ抗原の経皮投与を先に実施した後に、経鼻投与を実施して気道炎症発症に対する効果を調べた。するとプロテアーゼ抗原でもプロテアーゼ活性を除去した抗原でも経皮投与によって気道炎症を低減することができ、気道所属リンパ節での抗原特異的 Th2 分化を抑制した。プロテアーゼ抗原の経皮投与では気道所属リンパ節での抗原特異的 Th17 応答をみとめたが、プロテアーゼ活性除去抗原では Th17 応答がみられなかった。すなわち抗原のプロテアーゼ活性を除去することによって経皮投与による Th17 分化を誘導なしに Th2 依存性気道炎症を予防できた、(Kunimine S. et al. Biophys Biophys Res Commun 2021)。臨床的には Th17 分化の誘導は望ましくないため、将来の経皮免疫療法においてプロテアーゼ活性を除去した抗原を使用することはメリットがあると思われる。

(4) 皮下感作モデルの新規機序

プロテアーゼ抗原の皮下投与によって短時間で IL-17A が産生され IgE 産生と炎症に関与することを見いだした。本モデルではリンパ節における IL-17A 産生は $\gamma\delta$ T 細胞であった (Kamijo S. et al. J Invest Dermatol 2021)。

以上のように、経皮感作モデル、経皮感作後の気道炎症発症モデル、経皮投与による気道アレルギー予防モデルなど、複数モデルにおいてプロテアーゼ抗原に固有な応答を明らかにし、機序の一部を明らかにした。引き続き応答と機序について解析を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Suchiva P, Takai T, Kamijo S, Maruyama N, Yokomizo T, Sugimoto Y, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H	4. 巻 182
2. 論文標題 Inhibition of both cyclooxygenase-1 and -2 promotes epicutaneous Th2 and Th17 sensitization and allergic airway inflammation on subsequent airway exposure to protease allergen in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int Arch Allergy Immunol	6. 最初と最後の頁 788-799
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000514975	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 Ogasawara A, Yuki T, Takai T, Yokozeki K, Katagiri A, Takahashi Y, Yokozeki H, Basketter D, Sakaguchi H	4. 巻 18
2. 論文標題 Epicutaneous challenge with protease allergen requires its protease activity to recall TH2 and TH17/TH22 responses in mice pre-sensitized via distant skin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Immunotoxicol	6. 最初と最後の頁 118-126
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/1547691X.2021.1968548	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 高井敏朗	4. 巻 70
2. 論文標題 アレルギーの基礎：抗原から免疫学まで	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アレルギー（日本アレルギー学会誌）	6. 最初と最後の頁 255-262
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15036/arerugi.70.255	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 高井敏朗	4. 巻 77
2. 論文標題 アレルギーのプロテアーゼ活性と免疫応答	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 405-410
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 Kunimine S, Takai T, Kamijo S, Maruyama N, Kimitsu T, Masutani Y, Yoshimura T, Suchiva P, Shimizu S, Ogawa H, Okumura K, Ikeda S	4. 巻 546
2. 論文標題 Epicutaneous vaccination with protease inhibitor-treated papain prevents papain-induced Th2-mediated airway inflammation without inducing Th17 in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 192-199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.12.090	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 Kamijo S, Hara M, Suzuki M, Nakae S, Ogawa H, Okumura K, Takai T	4. 巻 141
2. 論文標題 Innate IL-17A enhances IL-33-independent skin eosinophilia and IgE response on subcutaneous papain sensitization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	6. 最初と最後の頁 105-113.e14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2020.05.088	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 上條清嗣, 原むつ子, 鈴木麻友, 中江進, 小川秀興, 奥村康, 高井敏朗	4. 巻 75
2. 論文標題 パパインの皮下感作におけるIL-17AによるIL-33非依存性好酸球炎症とIgE反応の増強	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 299-306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Maruyama N, Takai T, Kamijo S, Suchiva P, Ohba M, Takeshige T, Suzuki M, Hara M, Matsuno K, Harada S, Harada N, Nakae S, Sudo K, Okuno T, Yokomizo T, Ogawa H, Okumura K, Ikeda S	4. 巻 74
2. 論文標題 Cyclooxygenase Inhibition in Mice Heightens Adaptive- And Innate-Type Responses Against Inhaled Protease Allergen and IL-33	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 2237-2240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.13831	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 高井敏朗, 上條清嗣	4. 巻 73
2. 論文標題 アレルギーと自然免疫	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床免疫アレルギー科	6. 最初と最後の頁 160-167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 高井敏朗	4. 巻 26
2. 論文標題 アレルギーのアジュバント作用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本職業・環境アレルギー学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 高井敏朗	4. 巻 61
2. 論文標題 2 病態の新しい考え方 7) ダニの関与	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 皮膚科の臨床 (増刊 変わりつつあるアトピー性皮膚炎の常識-最新の知識と治療の極意-)	6. 最初と最後の頁 759-764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Nishioka I, Takai T, Maruyama N, Kamijo S, Suchiva P, Suzuki M, Kunimine S, Ochi H, Shimura S, Sudo K, Ogawa H, Okumura K, Ikeda S.	4. 巻 141
2. 論文標題 Airway inflammation after epicutaneous sensitization of mice requires protease activity of low-dose allergen inhalation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 2271 ~ 2273.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2017.11.035	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 -

[学会発表] 計20件(うち招待講演 3件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Seiji Kamijo, Susumu Nakae, Ko Okumura, Toshiro Takai.
2. 発表標題 An enhancing role of innate IL-17A on IL-33-independent skin eosinophilia and IgE response in a subcutaneous papain sensitization model
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoko Yoshimura, Toshiro Takai, Seiji Kamijo, Toru Kimitsu, Yurie Masutani, Takasuke Ogawa, Ko Okumura, Hideoki Ogawa, Shigaku Ikeda
2. 発表標題 New epicutaneous sensitization model to protease antigen: itch-associated skin inflammation, a variety of Th subsets and IgE
3. 学会等名 第46回日本研究皮膚科学会年次学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yurie Masutani, Toshiro Takai, Seiji Kamijo, Toru Kimitsu, Tomoko Yoshimura, Ko Okumura, Hideoki Ogawa, Shigaku Ikeda
2. 発表標題 Detergent-induced skin inflammation and itch in a mast cell-independent and antihistamine-resistant manner in C57BL/6 mice
3. 学会等名 第46回日本研究皮膚科学会年次学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木蜜徹, 上條清嗣, 国峯真也, 舩谷友里恵, 吉村智子, 小川秀興, 池田志孝, 奥村康, 高井敏朗
2. 発表標題 プロテアーゼ抗原経皮投与による気道炎症予防: 抗原修飾によるTh17誘導能消去
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Seiji Kamijo, Mutsuko Hara, Mayu Suzuki, Susumu Nakae, Hideoki Ogawa, Ko Okumura, Toshiro Takai
2. 発表標題 Innate IL-17A Enhances IL-33-Independent Skin Eosinophilia and IgE Response on Subcutaneous Papain Sensitization
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高井敏朗
2. 発表標題 アレルギーの基礎：抗原から免疫学まで
3. 学会等名 第7回 総合アレルギー講習会(日本アレルギー学会主催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kunimine S, Takai T, Kamijo S, Maruyama N, Kimitsu T, Masutani, Y, Yoshimura T, Suchiva P, Shimizu S, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S
2. 発表標題 Epicutaneous vaccination with protease allergen prevents airway inflammation induced by protease allergen inhalation in mice
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kimitsu K, Takai T, Kunimine S, Kamijo S, Maruyama N, Masutani Y, Yoshimura T, Suchiva P, Shimizu S, Okumura, Ogawa H, Ikeda S
2. 発表標題 Epicutaneous vaccination with ovalbumin prevents airway IL-33-dependent antigen-specific Th2 differentiation in mice
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masutani Y, Suchiva P, Takai T, Kamiyo S, Maruyama N, Kimitsu T, Yoshimura T, Kunimine S, Shimizu S, Yokomizo T, Sugimoto Y, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H
2. 発表標題 Inhibition of both COX-1 and -2 promotes epicutaneous sensitization to protease allergen and subsequent airway inflammation in mice
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshimura T, Takai T, Ogawa T, Maruyama N, Yamanashi H, Kamiyo S, Kimitsu T, Masutani Y, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S
2. 発表標題 Epicutaneous sensitization to protease allergen via detergent-treated skin promotes IgE production and skin inflammation
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kamiyo S, Matsuno K, Harada N, Nakae S, Yokomizo T, Ogawa H, Ikeda S, Okumura K, Takai T
2. 発表標題 Cyclooxygenase inhibition in mice heightens adaptive- and innate-type responses against inhaled protease allergen and IL-33
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Suchiva P, Takai T, Maruyama N, Kamiyo S, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H
2. 発表標題 Cyclooxygenase inhibitor promotes epicutaneous sensitization to protease allergen and subsequent airway Inflammation
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kunimine S, Takai T, Kamijo S, Maruyama N, Suchiva P, Ogawa H, Okumura K, Ikeda S
2. 発表標題 Epicutaneous allergen vaccination prevents protease- and IL-33-mediated airway allergen sensitization
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kamijo S, Takai T, Matsuno K, Harada N, Nakae S, Yokomizo T, Ogawa H, Okumura K, Ikeda S
2. 発表標題 Cyclooxygenase inhibition in mice heightens adaptive- and innate-type responses against inhaled protease allergen and IL-33
3. 学会等名 日本免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suchiva P, Takai T, Maruyama N, Kamijo S, Ikeda S, Okumura K, Ogawa H
2. 発表標題 NSAID promotes epicutaneous sensitization to protease allergen and subsequent airway eosinophilia
3. 学会等名 日本アレルギー学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高井敏朗
2. 発表標題 アレルギーの基礎：抗原から免疫まで
3. 学会等名 総合アレルギー講習会（日本アレルギー学会主催）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takai T
2. 発表標題 Allergens as adjuvants: Epicutaneous sensitization to protease allergen and subsequent airway inflammation in murine models
3. 学会等名 Chinese Pediatric Society (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高井敏朗
2. 発表標題 アレルギーはなぜアレルギーになるのか
3. 学会等名 第49回 日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高井敏朗、越智啓乃、清村咲子、丸山奈津子、西岡いずみ、上條清嗣、飯田秀雄、中江進、小川秀興、池田志孝、奥村康
2. 発表標題 皮膚の界面活性剤処理はテープストリッピングと異なる様式でプロテアーゼ抗原に対する経皮感作を促進する
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kamijo S, Suchiva P, Ogawa H, Ikeda S, Okumura K, Takai T
2. 発表標題 Airway inflammation after epicutaneous sensitization requires protease activity of low-dose allergen inhalation
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究内容 アトピー疾患研究センター https://research-center.juntendo.ac.jp/atopy_center/research/ 環境因子とアレルギー疾患（バリア・免疫。神経） https://research-center.juntendo.ac.jp/atopy_center/research/g2/
--

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------