

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08500

研究課題名(和文) 脂質会合タンパクの動脈硬化における役割解明と治療応用

研究課題名(英文) Role elucidation and therapeutic application in arteriosclerosis of the lipid binding protein

研究代表者

高村 祥子(赤司祥子)(Takamura, Sachiko)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：00325599

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)：高脂肪食負荷での動脈硬化発症におけるMD-1の影響を探るため、動脈硬化を発症しやすいLDL受容体欠失マウスを用いて二重欠失マウスおよびMD-1ヘテロ/LDL受容体欠失マウスを作製した。動脈硬化への影響は明らかにできなかったが、体重差も両者で大きな差はないものの二重欠失マウスのほうが血清コレステロール、中性脂肪や血清脂質が有意に上昇した。また予想外に肝臓にB細胞主体のリンパ球浸潤を認めこれも二重欠失マウスでより多く認め、これらのマウスでは浸潤無しのマウスよりも血清脂質量が高かった。以上よりMD-1欠失が高脂肪食負荷による脂質蓄積傾向を高め、肝臓へのリンパ球浸潤をきたしたと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

われわれは今回予想外に肝臓でB細胞主体のリンパ球浸潤を認め、特に二重欠失マウスで多く認めることを見出した。肥満度は変わらないものの血清コレステロール値や中性脂肪などの高値も二重欠失マウスのほうで統計的に有意に高くなることから、予想とは反対にMD-1欠失が肥満傾向を強め、ひいてはB細胞浸潤など免疫応答へ影響した可能性が考えられる。肥満がB細胞性リンパ腫のリスクファクターであったり、脂質を下げる薬が脂質代謝を制御してB細胞性リンパ腫を抑制した、という以前の報告があることから、MD-1と脂質代謝の関係を探るとは、今後肥満解消やひいてはリンパ腫発症機構の新たな解明につながる可能性があると思われる。

研究成果の概要(英文)：To investigate the effect of MD-1 on the development of atherosclerosis under a high-fat diet, double deletion and MD-1 heterozygous/LDL receptor deletion mice were generated using LDL receptor-deficient mice, which are susceptible to atherosclerosis. Although the effects on atherosclerosis could not be determined, serum cholesterol, triglycerides, and serum lipids were significantly higher in the double deletion mice, although there was no significant difference in body weight between the two groups. In addition, unexpectedly, a lymphocytic infiltration of the liver, mainly B cells, was observed more frequently in the double deletion mice, and the serum lipid levels were higher in these mice than in mice without infiltration. These results suggest that the deletion of MD-1 increased the tendency to accumulate lipids due to a high-fat diet, which led to the infiltration of lymphocytes into the liver.

研究分野：免疫学

キーワード：MD-1(Ly86) RP105(CD180) LDL B cell

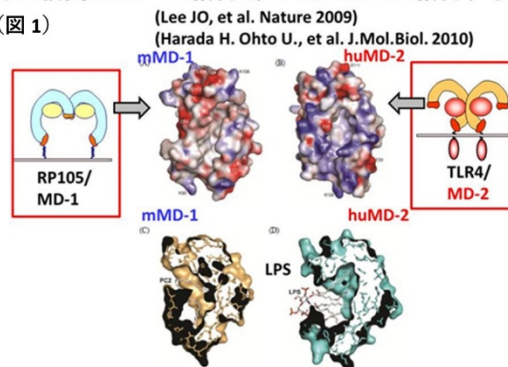
## 1. 研究開始当初の背景

組織内に脂質が過剰に蓄積するような病態が細胞の機能障害や細胞死を引き起こす『脂肪毒性』という概念が提唱され、脂質の蓄積が疾患に及ぼす影響について多くの研究が行われている。しかし脂質の蓄積がエネルギー代謝や生活習慣病にどのように影響するのか、その分子メカニズムに関しては未解明な点も多く、さらなる解析が望まれる。

脂質のひとつであるコレステロールは、生体内では主に LDL(Low Density lipoprotein)となって運搬される。冠動脈疾患の発症と血清 LDL 値とが相関することから LDL は冠動脈疾患の最大危険因子と言われている。これは血清 LDL が動脈の血管内皮に侵入して留まり、酸化されたのちマクロファージに取り込まれ、泡沫マクロファージの合成を促進することで粥状動脈硬化のプラーク形成初期に関与するためとされている。血清 LDL 濃度は肝臓 LDL レセプターによる肝細胞の外からの取り込みと、肝細胞内での合成とのバランスでなりたっており、肝細胞内でのコレステロール合成を抑えられることで LDL レセプター発現を上昇させて細胞外 LDL 取り込みを上昇させる。スタチンなどによる現在の主な薬物療法となっているのはこの肝細胞内の合成を抑えるものである。また近年 LDL レセプター結合分子である PCSK9 が見つかかり、その PCSK9 に対する抗体による LDL レセプター分解機能を制御する治療法も開発されている。しかしそもそも何をきっかけにしてコレステロールの蓄積やマクロファージによる炎症反応が始まるのか、そのメカニズムはわかっていない。そこで核心をなす問いとしては、『コレステロール蓄積が動脈硬化発症につながる分子メカニズムは何か?』があげられる。このメカニズムや発症につながる『閾値レベル』がわかれば、動脈硬化予防や治療方法が大きく変わってくる可能性がある。そこで着目すべき点として、LDL が病変を作るには単独ではなくマクロファージやサイトカインなどが関与する『炎症状態の継続』が必要であるという点がある。

われわれは TLR(Toll-like receptor)をはじめとする病原体認識機構の研究に従事し、TLR 会合分子で脂質会合分子でもある MD 分子 (MD-1, MD-2) 発見に携わり解析を行ってきた。その結果、以下のように MD-1 が前述の『脂肪毒性』による病態発症に関与する可能性を見出した。①MD-1 はマクロファージなどで産生される血清タンパク質であり、リン脂質をはじめ様々な脂質に結合し感染、高血糖・高脂肪食負荷、虚血などのストレスで急増する (Jennings R., Akashi-Takamura, S. (責任著者) et al., *Int. Immunol.* 2016) ②TripleTOF-M/S を用いた解析によりコレステロール代謝に MD-1 が関与している (MD-1 欠失マウスでは細胞上清中にコレステロールを分泌できない) これらの結果からわれわれは、MD-1 がコレステロール血中濃度や血管内皮への蓄積を増強させたり、マクロファージの活性化を誘導させたりする可能性を考えた。

リン脂質はMD-1と結合し、LPSはMD-2と結合する  
(図 1)



## 2. 研究の目的

以上より本申請では、『脂質会合分子で病原体認識にも関与する MD-1 がどのように動脈硬化発症に影響を及ぼすのかに関して明らかにしたい。』という目的を掲げる。

MD-1はMD-2同様申請者の所属グループで発見された血清分泌タンパクであり (Miyake K., Akashi S.(5/9人)et al., *J. Immunol.*1998)、免疫担当細胞ではRP105というTLR4様分子と会合しRP105の細胞表面発現を調整する役割がある(Miura Y., Akashi S., et al.(4/8人) *Blood*,1999) (図 1)。RP105/MD-1はその構造類似性からグラム陰性桿菌の構成成分で内毒素であるLPS(リポ多糖)の受容体、TLR4/MD-2のカウンターパートでありB細胞におけるLPS活性化増強作用を有している (Ogata, A., Akashi S.(5/9人)et al., *J. Exp. Med.*2000)。LDL受容体欠失マウスと掛け合わせたRP105欠失マウスでは高脂肪食負荷による動脈硬化が軽減するがそのメカニズムははっきりしない (*Atherosclerosis*, 2015)。われわれはMD-1がRP105の調節を介して動脈硬化発症に関与した可能性を考えた。MD-1は血清タンパクであり、細胞膜上に発現が局限している膜貫通タンパクのRP105と比べるとその生体における影響力はより広範囲にわたる。MD-1そのものには免疫細胞を強く活性化する作用は認めないものの、高脂肪食負荷などで血中濃度が急増すること、MD-1欠失マウスでは高脂肪食負荷でも肥満にならないことからMD-1と代謝機能に関してさらに解析の必要があると思われる。さらにはMD-1抗体も作製済みであり、MD-1がコレステロール蓄積や炎症反応増強に関与するようであれば抗体による治療がただちに有用になる。

### 3. 研究の方法

目的に沿って、以下4つの解析を計画した。

① コレステロール代謝における MD-1 の機能と炎症反応との関連を明らかにする。

コレステロールの血中濃度維持に MD-1 が必要である可能性を考えている。MD-1 とコレステロールエステルとの結合や、活性化刺激誘導の有無、MD-1 によるコレステロールエステル輸送機能の有無、LDL、HDL との競合関係、さらには炎症反応への移行が起こるかどうかなどを MD-1 欠失マクロファージ細胞を用いて検討する。これらにより MD-1 の重要性を明らかにできる。

② LDL 受容体欠失マウスを購入して MD-1 欠失マウスとかけあわせ、動脈硬化への影響を調べる。 RP105 欠失マウスではワイルドタイプと比べ血中 MD-1 濃度が上昇することから LDL/RP105 両欠失マウスでの動脈硬化軽減 (*Atherosclerosis*, 2015) に血中 MD-1 上昇が関係しているのではないかと考えている。この点を明らかにするため、MD-1 欠失マウスでも RP105 欠失マウスでの動脈硬化実験と同様の実験を行い解析を進める。

③ 高脂肪食負荷に伴う血清 MD-1 濃度変遷とコレステロールエステルを含めた脂質の濃度や種類を LC/MS, Triple TOF-M/S で解析する。

コレステロールエステル以外にも変動の激しい脂質があるか網羅的に解析する。これにより脂質代謝における MD-1 の機能を網羅的に調べることができる。血清 MD-1 を測定する ELISA はマウスのみならずヒトでも確立できたため、ヒト検体でも測定を行う。

④ 抗 MD-1 抗体投与で動脈硬化や高脂肪食による肥満が防げるか検討する。

独自に作製した抗 MD-1 抗体があるので (*Int. Immunol.* 2016 に発表)、②のマウス作製後 MD-1 抗体が動脈硬化発症を抑制できるか試みる。また大量の抗体の代わりに抗体遺伝子による方法を用いて (*Frontiers in Immunol.* 9,47, 2018 に発表) 動脈硬化および肥満抑制効果を検討する。

### 4. 研究成果

①: 骨髄誘導性マクロファージを 24 時間培養後細胞上清中のコレステロールエステル含有量を Triple TOF/MS 解析したところ、MD-1 欠失マウス由来細胞ではワイルドタイプマウス由来細胞に比べて減少していたが、再現性が得られなくなった。いっぽう脂質構成成分である血清脂肪酸濃度を測定したところ、B6/MD-1 欠失マウスでは

B6/MD-1 ヘテロマウスに比べて DHA, EPA などいくつかの脂肪酸の濃度が低いことが分かった。しかしながら総合すると顕著な脂質代謝異常は認められなかった。

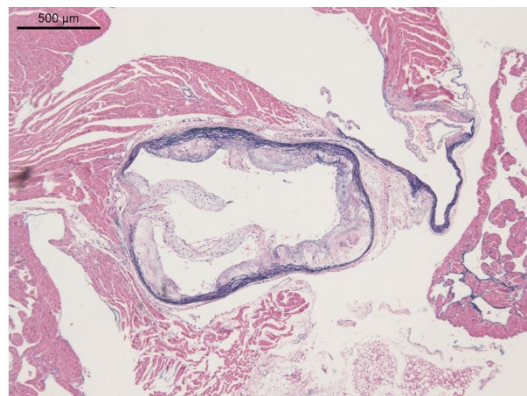
②及び③: B6/LDL 受容体欠失マウスを海外から購入し、B6/MD-1 欠失マウスと掛け合わせてできた F1 同士をさらにかけあわせて、MD-1 かつ LDL 受容体二重欠失マウスおよび MD-1 ヘテロマウス/LDL 受容体欠失マウスを作製した。これらのマウス (オスの兄弟同士) で高脂肪食負荷を行い、自然発症の動脈硬化の起こりやすさを比較することにした。まずはマウス 7 週令から高脂肪食負荷期間を 2 か月、4 か月、6 か月と行い、上行大動脈分岐部での動脈硬化発症を解剖して調べたところ、6 か月で最も検出されたため、以後高脂肪食負荷は 6 か月間に定めた。

高脂肪食負荷を 6 か月間行い、血清を採取すると摂餌量に有意差はないものの血清の総タンパク量や総コレステロール量、LDL コレステロール、中性脂肪などで二重欠失マウスのほうが統計学的に有意に上昇していた。また末梢血の B 細胞の割合が二重欠失マウスのほうでより高くなっていたり、血清抗体価のうち IgG2c が二重欠失マウスでより低く、IgE は逆に高いことなど Th2 タイプに傾く傾向が認められこれらは高脂肪食負荷後に出現することがわかった。このように末梢血血球成分や血清抗体価へも MD-1 欠失によると思われる影響が認められた。

動脈硬化に関しては、各マウスでの上行大動脈の分岐部分でのアテローム性動脈硬化を、SudanIV で染色し赤く染まった部分の面積を Image J で測定したのちグラフにプロットして比較した (図 2)。また心臓のバルサルバ洞付近での動脈硬化プラークの程度も、HE 及び繊維染色でプラークの境界を



(図2) 高脂肪食負荷後のマウスの上行大動脈内腔。SudanIVで脂質が赤く染色されている (アテローム性動脈硬化)。



(図3) 高脂肪食負荷後のマウスの心臓 (バルサルバ洞付近)。青い線維より内腔に張り出している領域がプラーク。



明らかにシプレーク総面積を Image J で算出してグラフにプロットして比較した (図 3)。また同時にバルサルバ洞付近でのマクロファージ浸潤の程度も解析するために、マクロファージのマーカーである CD68 でも染色し、染色陽性領域の総面積を Image J で算出してグラフにプロットして比較した。いずれの場合でも、個体差が大きいこともあり、統計的有意差は認められなかった。

しかしながら予想外に肝臓へのリンパ球様細胞浸潤が二重欠失マウスでは 11 匹中 5 匹で認められ (図 4)、MD-1 ヘテロマウス/LDL 受容体欠失マウスで 11 匹中 1 匹のみであったのに比べるとリンパ球様細胞が肝臓へさらに浸潤しやすい状況にあることが明らかとなった。

このうち凍結切片での解析が可能であった二重欠失マウス 4 匹およびヘテロ 1 匹での染色結果では、いずれの切片でも T 細胞も含まれるものの大多数は B 細胞であった。また同じ二重欠失マウス同士での LC/MS による網羅的比較では、B 細胞浸潤が著しいマウス群では血清中の脂質も高い傾向が得られた。ただしこれらのマウス含む二重欠失マウス群であっても肝臓の障害自体はほとんど認められない程度であり、B 細胞浸潤は主に全身からの血液が集結してくる門脈域主体に認められていた。以上より二重欠失マウスではほぼ同じ食事量であっても血清コレステロールや総タンパク、中性脂肪などが MD-1 ヘテロマウスより高くなり、このことが肝臓への B 細胞浸潤につながる可能性が示唆された。現在はどうして B 細胞浸潤が二重欠失マウスでより顕著なのか、その理由や、B 細胞性リンパ腫へ変化している可能性についてもさらに解析を進めている。

なお③の関連事項としてヒトで ELISA の系を作製してみたが、用いた抗体の感度が十分に得られず、サンドイッチ ELISA 検出の信ぴょう性が不確実になったことと、スタンダードに用いていた精製ヒト MD-1 が発売中止になったことなどから保留となってしまった。しかしながら疾患前後で OD 値が変動する場合もあるため、今後 ELISA の方法を変更して OD 値の変動を中心に解析を進め、MD-1 の OD 値の変遷と疾患との関連を検討する予定である。

またこれらの解析に伴い、MD-1 の糖鎖修飾が会合分子 RP105 の細胞表面発現に重要であることが明らかにできたため、論文発表を行った (Biswas M, Yamazaki T, Akashi-Takamura S, et al. (equal correspondence), *FEBS Letters*, 2022)。

④: 精製抗体よりも経費が低く効果もより持続できる抗体遺伝子の高速注入投与方法 (ハイドロダイナミクス法) を行うため、まずは MD-1 抗体の遺伝子配列を解読して抗体遺伝子作製を完了した。プレリミナリな結果では、我々が用いた抗体の遺伝子投与自体で血中 MD-1 の発現が予想外に上昇してしまった。このため本抗体遺伝子投与に関しては、血中 MD-1 上昇が動脈硬化抑制に有意であった場合に限り利用できると考えられた。

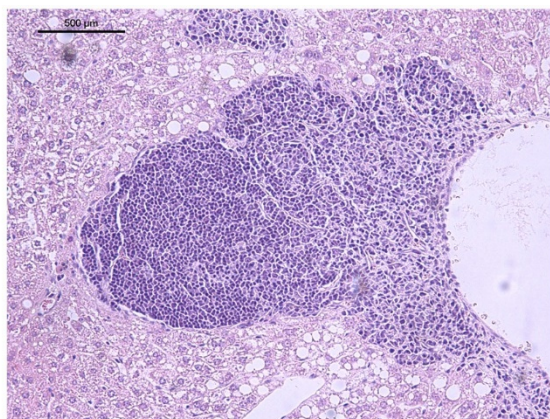
#### <考察>

今回は LDL 受容体欠失マウス及び MD-1 欠失マウスの二重欠失マウスを用いた初めての解析である。以前の報告によれば、B6 バックグラウンドの MD-1 欠失マウスおよびワイルドタイプマウスとの比較で、12 週の高脂肪食負荷で血清コレステロール値が MD-1 欠失マウスで低くなり、太りにくいという報告もあれば (Watanabe Y, et al., *Diabetes*, vol.61, 2012)、逆に 20 週の高脂肪食負荷では血清コレステロール値が MD-1 欠失マウスでより高くなるという報告もあった (C-J. Shen, et al., *J Cell Mol Med*, 2019;23:5303-5316.)。このように実験系や期間にも大きく左右される可能性があり、慎重な解釈が必要と思われる。特に摂餌量や体重はばらつきやすいため、今回はひとつのケージに一匹ずつ飼育しこまめに摂餌量をチェックするなどの工夫を行なった。また使用するマウスもオスの兄弟同士の複数ペア比較で行なった。

さらに今回の LC/MS 解析では、二重欠失マウスのほうが血清脂質が高くなったが、血清脂質の特定の種類のみが高くなるわけではなく、全体的にまんべんなく上昇している結果であった。以前の MD-1 の構造解析の報告でも、脂質を含有すると思われる MD-1 の空洞の部分は不特定の脂質がはいりこめるような形状とのことで、矛盾しない結果であった (Harada H, et al., *J.Mol.Biol.*, vol.400, 2010)。

血清学的には二重欠失マウスのほうでコレステロールや総タンパク量、中性脂肪の値が上昇している以外に、血清抗体価で IgE が高く IgG2c が低くなる、いわゆる Th2 タイプ傾向を示す結果が得られこれは、高脂肪食後に生じていることがわかった。理由は不明であるが、アポ E 欠失マウスで強度の抗コレステロール血症の場合に Th2 に傾くことが以前報告されている。このことから二重欠失マウスにおいても高脂肪食による高コレステロール血症で血清抗体価に影響を及ぼしたことが推察された。

今回の結果では動脈硬化発症に MD-1 欠失が影響を及ぼす結果は得られなかった。MD-1 は会合する I 型膜貫通分子、RP105 の細胞表面発現を左右するので、以前の報告で RP105 欠失マ



(図4) 高脂肪食負荷後のマウスの肝臓。リンパ球様の細胞浸潤が見られる。

ウスで動脈硬化発症が軽減していたため (Karper J.C., et al., *Arterioscler thromb Vasc Biol.* Vol.33, 2013) 同様の結果が得られると考えていた。しかし高脂肪食負荷が 8 週間と早期での解析で見ていたため、今回の 24 週間の長期間では差が得られなかった可能性もある。

われわれは今回予想外に肝臓での B 細胞主体の浸潤を認め、特に二重欠失マウスで多く認めることを見出した。肥満度は変わらないものの血清コレステロール値や中性脂肪などの値も二重欠失マウスのほうで統計的に有意に高くなることから、予想とは反対に MD-1 欠失が肥満傾向を強め、ひいては B 細胞浸潤など免疫応答へ影響した可能性が考えられる。肥満が B 細胞性リンパ腫のリスクファクターであったり、脂質を下げる薬が脂質代謝を制御して B 細胞性リンパ腫を抑制した、という以前の報告があることから (S.C. Larsson, et al., *Eur.J.Cancer* vol.47, 2011, G.Chinetti, et al., *Inflamm.Res.* vol49, 2000)、MD-1 と脂質代謝の関係を探ることは、今後肥満解消やリンパ腫発症機構の新たな解明にもつながる可能性があると思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Chowdhury, S. I., Inui, M., Yamazaki, T., Tomono, S., Takagi, H., Biswas, M., Saitoh, S. I., Miyake, K., and Akashi-Takamura, S.	4. 巻 597
2. 論文標題 The anti-TLR4 monoclonal antibody Sa15-21 enhances inflammatory cytokine production in LPS-stimulated macrophages.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 1246-1260
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/1873-3468.14619	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 Biswas, M., Yamazaki, T., Tomono, S., Karnan, S., Takagi, H., Ichimonji, I., Inui, M., Nagaoka, F., Hosokawa, Y., and Akashi-Takamura, S.	4. 巻 596
2. 論文標題 Cell surface expression of human RP105 depends on N-glycosylation of MD-1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 3211-3231
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/1873-3468.14452	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 Nagaoka, F., Yamazaki, T., Akashi-Takamura, S., Itoh, M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Detection of Urinary Antibodies and Its Application in Epidemiological Studies for Parasitic Diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Vaccines (Basel)	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/vaccines9070778	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 Kobayashi, A., Ito, A., Shirakawa, I., Tamura, A., Tomono, S., Shindou, H., Hedde, P. N., Tanaka, M., Tsuboi, N., Ishimoto, T., Akashi-Takamura, S., Maruyama, S., Suganami, T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Dietary Supplementation With Eicosapentaenoic Acid Inhibits Plasma Cell Differentiation and Attenuates Lupus Autoimmunity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 650856
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2021.650856	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., Biswas, M., Kosugi, K., Nagashima, M., Inui, M., Tomono, S., Takagi, H., Ichimonji, I., Nagaoka, F., Aina, A., Hasegawa, H., Chiba, J., and Akashi-Takamura, S.	4. 巻 11
2. 論文標題 A Novel Gene Delivery Vector of Agonistic Anti-Radioprotective 105 Expressed on Cell Membranes Shows Adjuvant Effect for DNA Immunization Against Influenza.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front. Immunol.	6. 最初と最後の頁 606518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.606518	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 Biswas, M., Yamazaki, T., Chiba, J., and Akashi-Takamura, S.	4. 巻 8
2. 論文標題 Broadly Neutralizing Antibodies for Influenza: Passive Immunotherapy and Intranasal Vaccination.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Vaccines	6. 最初と最後の頁 424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vaccines8030424	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 Nakashima, A., Tomono, S., Yamazaki, T., Inui, M., Morita, N., Ichimonji, I., Takagi, H., Nagaoka, F., Matsumoto, M., Ito, Y., Yanagishita, T., Miyake, K., Watanabe, D., Akashi-Takamura, S.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Phospholipase A2 from Bee Venom Increases Poly(I:C)-induced Activation in Human Keratinocytes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int Immunol.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxaa005	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 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 RA118.006375 [pii]	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 Tatsuya Yamazaki, Sachiko Akashi-Takamura	4. 巻 22
2. 論文標題 Could a sugar chain on IgE be a new target for therapy for allergy?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Glycoforum	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) 10.32285/glycoforum.22A15	査読の有無 無
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 高村 (赤司) 祥子	4. 巻 22
2. 論文標題 ハチ毒PLA2の機能と免疫応答への影響	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 エンドトキシン・自然免疫研究	6. 最初と最後の頁 79-82
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 山崎達也、高村 (赤司) 祥子	4. 巻 22
2. 論文標題 コレラ菌抽出物によるIgEの不活化とアナフィラキシーの抑制	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 エンドトキシン・自然免疫研究	6. 最初と最後の頁 72-78
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 山崎達也、高村 (赤司) 祥子
2. 発表標題 ヒトRP105の細胞膜上への発現はMD-1 に付加したN結合型糖鎖に依存する
3. 学会等名 第27回日本エンドトキシン・自然免疫研究会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名	Sachiko Akashi-Takamura, Mrityunjoy Biswas, Susumu Tomono, Tatsuya Yamazaki, Masanori Inui, Sajid Iftekhar Chowdhury
2. 発表標題	Lymphocyte infiltration into liver was enhanced in high-fat diet-loaded LDL receptor and MD-1 double-deficient mice
3. 学会等名	日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Tatsuya Yamazaki, Mrityunjoy Biswas, Masanori Inui, Susumu Tomono, Sachiko Akashi-Takamura
2. 発表標題	Recombinant anti-RP105 provides an adjuvant effect for gene immunization against influenza
3. 学会等名	日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Sajid Iftekhar Chowdhury, Sachiko Akashi-Takamura
2. 発表標題	The analysis of anti-apoptotic effect in B cells by anti-RP105 mAb or TLR ligands
3. 学会等名	日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Mrityunjoy Biswas, Masanori Inui, Tatsuya Yamazaki, Susumu Tomono, Sajid Iftekhar Chowdhury, Sachiko Akashi-Takamura
2. 発表標題	Sa15-21mAb induces activation signal through TLR4/MD-2 in the Liver
3. 学会等名	日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 山崎達也、高村祥子
2. 発表標題 TLRファミリー分子RP105に対するアゴニスト抗体はインフルエンザウイルス感染予防のための遺伝子免疫でアジュバント効果を示す
3. 学会等名 第52回東海乳酸菌研究会総会・研究発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sachiko Akashi-Takamura
2. 発表標題 Role of TLRs-associated molecules
3. 学会等名 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tatsuya Yamazaki , Sachiko Akashi-Takamura
2. 発表標題 Antibody Gene Transfer for Passive immunization and Vaccine Adjuvant against Influenza Virus
3. 学会等名 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mrityunjay Biswas, Tatsuya Yamazaki, Susumu Tomono, Masanori Inui, Sachiko Akashi-Takamura
2. 発表標題 N-glycan in the hMD-1 plays a key role on the cell surface expression of hRP105
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sajid Iftekhar Chowdhury 1 Masanori Inui, Susumu Tomono, Tatsuya Yamazaki, Sachiko Akashi-Takamura
2. 発表標題 Sa15-21, a monoclonal antibody to TLR4, enhances inflammatory cytokine production in LPS-stimulated macrophages
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ayaka Ito, Azusa Kobayashi, Ibuki Shirakawa, Atsushi Tamura, Susumu Tomono, Hideo Shindou, Per Niklas Hedde, Miyako Tanaka, Naotake Tsuboi, Takuji Ishimoto, Sachiko Akashi-Takamura, Shoichi Maruyama, Takayoshi Suganami
2. 発表標題 Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid inhibits plasma cell differentiation and attenuates lupus autoimmunity
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tatsuya Yamazaki, Mrityunjoy Biswas, Masanori Inui, Susumu Tomono, Isao Ichimonji, Akira Ainai, Sachiko Akashi-Takamura
2. 発表標題 Agonistic anti-radioprotective 105 shows adjuvant effect for DNA immunization against influenza
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Susumu Tomono, Tatsuya Yamazaki, Masanori Inui, Sachiko Akashi-Takamura
2. 発表標題 Ceramide phosphoethanolamine, a sphingomyelin analog prevents NO production in bone marrow-derived macrophages
3. 学会等名 第48回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamazaki Tatsuya, Susumu Tomono, Masanori Inui, Isao Ichimonji, Sachiko Akashi-Takamura
2. 発表標題 The effect of commercial receptor-destroying enzyme(RDE) from Vibrio cholerae to human IgE activity
3. 学会等名 第48回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

愛知医科大学医学部感染・免疫学講座 2 <a href="http://www.aichi-med-u.ac.jp/M-12/index.html">http://www.aichi-med-u.ac.jp/M-12/index.html</a>
--

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