

令和 5 年 6 月 10 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08782

研究課題名（和文）抑制型免疫受容体に着目した自己免疫性水疱症の制御機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanisms by which an inhibitory receptor regulates the development of autoimmune subepidermal bullous diseases

研究代表者

伊沢 久未（Izawa, Kumi）

順天堂大学・大学院医学研究科・特任准教授

研究者番号：80708313

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）：表皮下水疱症には水疱性類天疱瘡（17型コラーゲンに対する自己抗体が原因）と後天性表皮水疱症（7型コラーゲンに対する自己抗体が原因）がある。研究代表者は、マウスに抗17型コラーゲン抗体あるいは抗7型コラーゲン抗体を投与して、水疱性類天疱瘡あるいは後天性表皮水疱症を誘導した。野生型マウスと比較して好中球欠損マウスでは表皮下水疱症の臨床スコアや皮膚の炎症細胞浸潤が軽減したことから、これらの病態は好中球の活性化に依存することが判明した。他方、CD300f欠損はこれらの病態に大きな影響を及ぼさなかった。従って、表皮下水疱症モデルでCD300fは免疫複合体による好中球の活性化を制御しないと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マウスモデルの解析により、表皮下水疱症の病態形成に好中球の活性化が重要であることが確認された。一方、表皮下水疱症モデルにおいて、抑制型受容体CD300fは免疫複合体による好中球の活性化を抑制しないこと、CD300fは表皮下水疱症の治療標的として不適であることが判明した。本研究成果は、免疫複合体による好中球の活性化を強く抑制する治療法を開発するための基礎となるので、その学術的意義や社会的意義が存在すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Bullous pemphigoid, which is caused by autoantibody to type XVII collagen (COL17), and epidermolysis bullosa acquisita, which is caused by autoantibody to type VII collagen (COL7), are autoimmune subepidermal bullous diseases. We administered antibody to COL17 or COL7 to mice, that induced bullous pemphigoid or epidermolysis bullosa acquisita, respectively, in mice. As compared to wild type mice, neutrophil-deficient mice exhibited the decline in clinical scores and the reduction of inflammatory cell infiltration in skin in these models, indicating that neutrophil activation is responsible for the development of these diseases. On the other hand, CD300f deficiency did not significantly the severity of these diseases in mice. These results suggested that CD300f failed to regulate the activation of neutrophils by immune complexes in these models.

研究分野：アレルギー・炎症

キーワード：抑制型受容体 好中球 免疫複合体

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

自己免疫性水疱症は表皮の自己抗原に対する自己抗体が原因となる難治性皮膚疾患である。自己免疫性水疱症には表皮内水疱症と表皮下水疱症があり、それぞれ表皮細胞間蛋白と表皮基底膜構成蛋白に対する自己抗体が原因となる。表皮下水疱症の代表例として水疱性類天疱瘡(17型コラーゲンに対する自己抗体が原因)と後天性表皮水疱症(7型コラーゲンに対する自己抗体が原因)がある。これらの病態形成には免疫複合体によるミエロイド系細胞の活性化が重要な働きをすると想定されていたが、その病態形成機序の解明は不十分であった。表皮下水疱症に対する治療はステロイドや免疫抑制剤が中心となるが難治の場合も多く(特に、後天性表皮水疱症では)新規治療法の開発が望まれている。また、これまで免疫複合体によるミエロイド系細胞の活性化を抑制する生体内メカニズムは十分に解明されておらず、ミエロイド系細胞の活性化を抑制する治療法の実現も不十分であった。他方、研究代表者は、抑制型受容体 CD300f が脂質セラミドを認識して高親和性 IgE 受容体を介するマスト細胞の活性化を抑制する (Izawa, Immunity, 2012) さらに、CD300f とセラミドの結合がマスト細胞の TLR4・P2X7・Mrgprb2 シグナルを抑制して炎症を抑えることを明らかにした。CD300f はマスト細胞や好中球を含むミエロイド系細胞に高発現しており、CD300f の抑制作用を増強することにより表皮下水疱症を抑えることが可能ではないかと考えた。そこで、本研究課題の核心をなす学術的「問い」として「免疫複合体によるミエロイド系細胞の活性化を制御することは可能か?」を掲げ、本研究を進めることにした。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、自己免疫性水疱症のマウスモデルを確立した上で、ミエロイド系細胞に発現する抑制型受容体 CD300f に着目して自己免疫性水疱症の疾患モデルを解析し、免疫複合体によるミエロイド系細胞の活性化が自己免疫性水疱症に至る機序とそれを制御するメカニズムを解明することである。

### 3. 研究の方法

- (1) マウスの 17 型コラーゲンあるいは 7 型コラーゲンと GST の融合蛋白を作製し、その GST 融合蛋白をラビットに投与(免疫)した後、血清を採取する。アフィニティー精製を行う(17 型コラーゲンあるいは 7 型コラーゲンに対するポリクローナル IgG 抗体を精製する)。17 型コラーゲンあるいは 7 型コラーゲンを固相化したプレートを利用し、抗 17 型コラーゲン IgG 抗体と抗 7 型コラーゲン IgG 抗体の各抗原に対する結合能を ELISA で評価する。また、各 IgG 抗体がマウスの皮膚組織の 17 型コラーゲンあるいは 7 型コラーゲンに対して結合するか否かを免疫染色で確認する。
- (2) マウスの水疱性類天疱瘡モデルと後天性表皮水疱症モデルを確立する。  
前者では、耳介の皮下に抗 17 型コラーゲン IgG 抗体あるいは PBS を注射する。  
後者では、耳介の皮下に抗 7 型コラーゲン IgG 抗体あるいは PBS を注射する。  
経時的に臨床スコア(耳介の厚さなど)を測定して比較する。  
採取した皮膚の組織染色により病理所見(炎症細胞浸潤など)を比較する。  
皮膚組織の FACS により炎症細胞(好酸球・マスト細胞・単球など)の数・比率や活性化マーカーの発現量を比較する。  
皮膚組織における炎症惹起分子(サイトカイン・ケモカインなど)の mRNA 量 real-time PCR で測定する。  
血清や皮膚組織における炎症惹起分子(サイトカイン・ケモカインなど)の蛋白量を ELISA で測定する。
- (3) 野生型あるいは CD300f 欠損(骨髄由来)好中球を免疫複合体(抗原と抗原特異的 IgG 抗体の免疫複合体)で刺激する。  
好中球の活性化レベル(炎症惹起分子の産生量など)を比較する。また、CD300f リガンド脂質であるセラミドの存在下で同様の実験を行い、CD300f が免疫複合体による好中球の活性化を抑制するか否かを明らかにする。
- (4) 野生型マウスと遺伝子改変マウス(CD300f 欠損マウス、好中球欠損マウスなど)に後天性表皮水疱症モデルを誘導する。  
マウス間の病態を比較する。(2)と同様の解析を行い、CD300f が表皮下水疱症の病態形成を制御するか否を明らかにする。

### 4. 研究成果

- (1) マウスの 17 型コラーゲンと 7 型コラーゲンに対するラビットのポリクローナル IgG 抗体を

作製した。

マウスの 17 型コラーゲンあるいは 7 型コラーゲンの cDNA をクローニングした後、それらと GST の cDNA を連結させて GST 融合タンパク発現プラスミドを作製した。次に、これらの GST 融合タンパク質を大腸菌に発現させた。その後、これらの GST 融合タンパク質を大腸菌から抽出し、SDS-PAGE 後の染色でタンパク発現を確認した。その後、これらのタンパク質をラビットに注射（免疫）した後、血清を採取し、17 型コラーゲンあるいは 7 型コラーゲンに対するポリクローナル IgG 抗体をアフィニティー精製した。GST 融合タンパク質あるいは GST のみを固相化したプレートを利用して ELISA を行い、マウスの 17 型コラーゲンあるいは 7 型コラーゲンに対する結合能が相対的に高い IgG 抗体を選んだ。しかし、17 型コラーゲン抗体の 17 型コラーゲンに対する結合能は、7 型コラーゲン抗体の 7 型コラーゲンに対する結合能より弱かった。また、マウスの皮膚組織染色から、7 型コラーゲン抗体の場合と比較して、17 型コラーゲン抗体による皮膚コラーゲンの染色レベルは弱いことを確認した。

- (2) マウスの水疱性類天疱瘡モデルと後天性表皮水疱症モデルを確立した。

抗マウス 7 型コラーゲン（ラビット）IgG 抗体をマウスの耳介に皮下注射した。経時的に耳介は腫脹し、約 1 週間でピークとなり、約 2 週間で腫脹は軽減した。皮膚組織には著しい炎症細胞浸潤が認められ、RNA 及びタンパクレベルで各種サイトカイン・ケモカインの発現量上昇が認められた。このように、7 型コラーゲンに対する自己抗体により誘導される後天性表皮水疱症のマウスモデルが確立された。

次に、抗マウス 17 型コラーゲン（ラビット）IgG 抗体をマウスの耳介に皮下注射したところ、耳介の腫脹が少し認められた。しかし、抗マウス 7 型コラーゲン（ラビット）IgG 抗体を投与した場合と比較して炎症の程度は弱いことが判明した。従って、以後の解析では、主に後天性表皮水疱症のマウスモデルを利用した。

- (3) 抑制型受容体 CD300f は免疫複合体による好中球の活性化を *in vitro* で抑制しなかった。

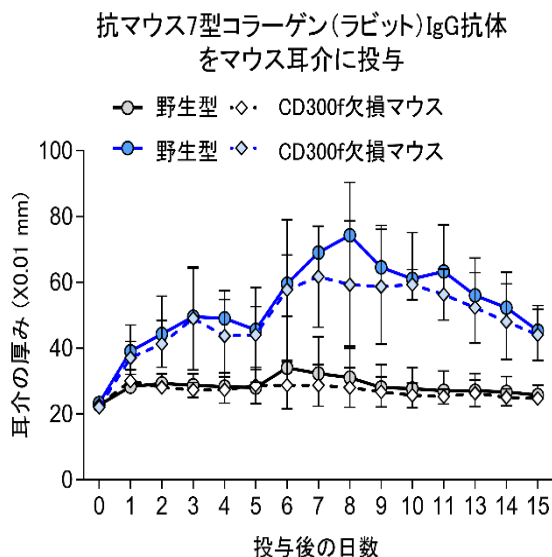
野生型あるいは CD300f 欠損マウスの骨髄由来好中球を（抗原と抗原特異的 IgG 抗体の）免疫複合体で刺激したとき、産生されるサイトカイン・ケモカイン量や活性酸素量に差は認められなかった。また、CD300f リガンドである脂質セラミドを固相化したプレート上で同様の実験を行っても、両者で有意な差は認められなかった。従って、*in vitro* の系で好中球に発現する CD300f は免疫複合体による好中球の活性化を制御しないと考えられた。

- (4) マウスの後天性表皮水疱症モデルの病態形成は、好中球に依存するが、抑制型受容体 CD300f により制御されなかった。

野生型あるいは好中球欠損マウスに対して後天性表皮水疱症モデルを誘導した結果、好中球欠損により耳介の肥厚や炎症細胞浸潤、局所におけるサイトカイン・ケモカインの産生は強く抑制された。従って、マウスの後天性表皮水疱症モデルにおける病態形成には好中球が必要であることが示された。また、局所における免疫複合体による好中球の活性化が重要な働きをすることが示唆された。

野生型あるいは CD300f 欠損マウスに対して後天性表皮水疱症モデルを誘導した結果、CD300f 欠損は耳介の肥厚や炎症細胞浸潤、局所におけるサイトカイン・ケモカインの産生に影響を及ぼさないことが示された。つまり、ミエロイド系細胞（好中球を含む）に発現する CD300f はマウスの後天性表皮水疱症モデルにおける耳介の炎症誘導を抑制しないことが判明した（図）。(3)の結果と合わせると、生体内で好中球に発現する抑制型受容体 CD300f は免疫複合体による好中球の活性化を抑制しないと考えられた。本研究は、少なくとも自己免疫性水疱症の治療標的として、CD300f は不適であることを示唆した。

今後、生体内で免疫複合体による好中球の活性化を制御するメカニズムを解明するとともに、その鍵を握る標的受容体を明らかにし、自己免疫性水疱症に対する治療法開発の分子基盤を形成する必要がある。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 10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 Matsuzawa M, Ando T, Fukase S, Kimura M, Kume Y, Ide T, Izawa K, Kaitani A, Hara M, Nakamura E, Kamei A, Matsuda A, Nakano N, Maeda K, Tada N, Ogawa H, Okumura K, Murakami A, Ebihara N, Kitaura J.	4. 巻 14
2. 論文標題 The protective role of conjunctival goblet cell mucin sialylation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 1417
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-023-37101-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 Kamei A, Izawa K, Ando T, Kaitani A, Yamamoto R, Maehara A, Ide T, Yamada H, Kojima M, Wang H, Tokushige K, Nakano N, Shimizu T, Ogawa H, Okumura K, Kitaura J.	4. 巻 13
2. 論文標題 Development of mouse model for oral allergy syndrome to identify IgE cross-reactive pollen and food allergens: ragweed pollen cross-reacts with fennel and black pepper	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 945222
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2022.945222.	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 北浦次郎、伊沢久未、貝谷綾子	4. 巻 42
2. 論文標題 ペア型免疫受容体とアレルギー疾患	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 15-19
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 Fukase S, Ando T, Matsuzawa M, Kimura M, Sone Y, Izawa K, Kaitani A, Kamei A, Kojima M, Nakano N, Maeda K, Shimizu T, Ogawa H, Okumura K, Nishiyama N, Murakami A, Ebihara N, Kitaura J.	4. 巻 22
2. 論文標題 Pollen shells and soluble factors play non-redundant roles in the development of allergic conjunctivitis in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ocul Surf.	6. 最初と最後の頁 153-162
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jtos.2021.08.009.	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 Nakano N, Saida K, Hara M, Izawa K, Ando T, Kaitani A, Kasakura K, Yashiro T, Nishiyama C, Ogawa H, Kitaura J, Okumura K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Mucosal Mast Cell-Specific Gene Expression Is Promoted by Interdependent Action of Notch and TGF- Signaling.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Immunol.	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) 10.4049/jimmunol.2100112.	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 Yoneyama T, Nakano N, Hara M, Yamada H, Izawa K, Uchida K, Kaitani A, Ando T, Kitaura J, Ohtsuka Y, Ogawa H, Okumura K, Shimizu T	4. 巻 147
2. 論文標題 Notch signaling contributes to the establishment of sustained unresponsiveness to food allergens by oral immunotherapy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 1063-1076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2020.07.011.	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 Takasato Y, Kurashima Y, Kiuchi M, Hirahara K, Murasaki S, Arai F, Izawa K, Kaitani A, Shimada k, Saito Y, Toyoshima S, Nakamura M, Fujisawa K, Okayama Y, Kunisawa J, Kubo M, Takemura N, Uematsu S, Akira S, Kitaura J, Takahashi T, Nakayama T, Kiyono H	4. 巻 14
2. 論文標題 Orally desensitized mast cells form a regulatory network with Treg cells for the control of food allergy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mucosal Immunol	6. 最初と最後の頁 640-651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-020-00358-3.	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 Yasudo H, Ando T, Maehara A, Ando T, Izawa K, Tanabe A, Kaitani A, Nomura S, Seki M, Yoshida K, Oda H, Okamoto Y, Wang H, Kamei A, Kojima M, Kimura M, Uchida K, Nakano N, Kaneko J, Ebihara N, Hasegawa K, Shimizu T, Takita J, Ogawa H, Okumura K, Ogawa S, Tamura N, Kitaura J.	4. 巻 -
2. 論文標題 A possible association between a novel NLRP1 mutation and an autoinflammatory disease involving liver cirrhosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology	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) 10.1002/hep.31818.	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 内田志野、伊沢久未、安藤智暁、貝谷綾子、北浦次郎	4. 巻 74
2. 論文標題 CD300fは食物アレルギーの治療標的となりうる	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 科学評論社、臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 398-405
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 伊沢久未、貝谷綾子、北浦次郎	4. 巻 29
2. 論文標題 アレルギー疾患と抑制化受容体(特集:抑制化受容体と免疫応答)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 先端医学社、炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 13-18
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 貝谷綾子、伊沢久未、内田志野、亀井杏菜、前原明絵、安藤智暁、北浦次郎	4. 巻 75
2. 論文標題 CD300f分子とアレルギー(解説)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 科学評論社、臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 218-225
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 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 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 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.2019.08.43	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

〔学会発表〕 計61件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 松澤萌, 安藤智暁, 深瀬紗綾, 木村芽以子, 久米泰治, 伊沢久未, 前原明絵, 中野信浩, 松田彰, 奥村康, 村上 晶, 北浦次郎, 海老原伸行
2. 発表標題 シアル化ムチンのヒト杯細胞における発現とアレルゲン粒子に対するゲル被膜作用
3. 学会等名 第126回眼科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村芽以子, 安藤智暁, 深瀬紗綾, 松澤萌, 久米泰治, 伊沢久未, 貝谷綾子, 亀井杏奈, 前田啓子, 奥村康, 村上晶, 北浦次郎, 海老原伸行
2. 発表標題 アレルギー性結膜炎発症における花粉の殻刺激によるGAP形成の役割
3. 学会等名 第126回眼科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安東泰希、前原明絵、安戸裕貴、安藤智暁、伊沢久未、田辺篤、貝谷綾子、亀井杏菜、金子順一、山路健、奥村康、小川誠司、田村直人、北浦次郎
2. 発表標題 ヒトNLRP1の点変異が肝臓の繊維化を伴う自己炎症性疾患を誘導した
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本里彩、安藤智暁、貝谷綾子、伊沢久未、前原明絵、北浦次郎
2. 発表標題 IL-33/ST2シグナルを抑制する分子の探索：IL-1RAcPとST2の細胞外領域とIgGのFc領域を結合させた融合タンパク質（IL-33trap-Fc）はIL-33シグナルを強く抑制する
3. 学会等名 第146回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安東泰希、前原明絵、安戸裕貴、伊沢久未、安藤智暁、貝谷綾子、山路健、奥村康、小川誠司、田村直人、北浦次郎
2. 発表標題 肝臓繊維化を伴う希少疾患患者から同定されたNLRP1点変異はインフラマソームを強く活性化する
3. 学会等名 第43回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本里彩、前原明絵、安東泰希、安戸裕貴、伊沢久未、安藤智暁、貝谷綾子、奥村康、小川誠司、田村直人、北浦次郎
2. 発表標題 NLRP1-P1214L点変異はNLRP1とdipeptidyl peptidase 9 (DPP9) の結合を阻害することによりNLRP1インフラマソームの活性化を亢進させる
3. 学会等名 第27回日本病態プロテアーゼ学会学術集会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 Hexing Wang, Tomoaki Ando, Toshiaki Maruyama, CJ Okumura, Kumi Izawa, Ayako Kaitani, Nobuhiro Nakano, Keiko Maeda, Ko Okumura, Jiro Kitaura
2. 発表標題 The effects of an antibody Fab library against human IgE C 2 on the binding of IgE to its receptors
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Meiko Kimura, Tomoaki Ando, Saaya Fukase, Moe Matsuzawa, Yasuharu Kume, Kumi Izawa, Ayako Kaitani, Nobuhiro Nakano, Keiko Maeda, Ko Okumura, Akira Murakami, Nobuyuki Ebihara, Jiro Kitaura
2. 発表標題 Pollen shells promote development of allergic conjunctivitis through inducible goblet cell-associated antigen passage
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松澤萌, 安藤智暁, 深瀬紗綾, 木村芽以子, 久米泰治, 伊沢久未, 貝谷綾子, 中野信浩, 前田啓子, 奥村康, 松田 彰, 村上晶, 海老原伸行, 北浦次郎
2. 発表標題 シアル化ムチンのヒト杯細胞における発現の変化とアレルギー粒子からの保護作用
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井出拓磨, 伊沢久未, 亀井杏奈, 貝谷綾子, 前原明絵, 安藤智暁, 王合興, 徳重宏二, 久米泰治, 中野信浩, 奥村康, 北浦次郎
2. 発表標題 セラミドリポソームの点鼻は抑制型受容体CD300fを標的としてアレルギー性鼻炎を抑える
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 亀井杏奈、伊沢久未、安藤智暁、貝谷綾子、前原明絵、王合興、徳重宏二、久米泰治、中野信浩、奥村康、北浦次郎
2. 発表標題 マウスモデルによる口腔アレルギー症候群における交差抗原の同定法
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊沢久未、井出拓磨、貝谷綾子、前原明絵、安藤智暁、北浦次郎
2. 発表標題 セラミドリポソームの経鼻投与は抑制型受容体CD300fを標的としてアレルギー性鼻炎を抑える
3. 学会等名 第50回日本臨床免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 貝谷綾子、井出琢磨、伊沢久未、北浦次郎
2. 発表標題 セラミドリポソームの鼻腔投与は抑制型受容体CD300fを標的としてマウスモデルのアレルギー性鼻炎を抑える
3. 学会等名 第15回セラミド研究会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安藤智暁、松澤萌、深瀬紗綾、木村芽以子、久米泰治、伊沢久未、前原明絵、奥村康、松田彰、村上晶、海老原伸行、北浦次郎
2. 発表標題 結膜杯細胞におけるシアル化ムチンが示す保護作用
3. 学会等名 アレルギー・好酸球研究会 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamamoto Risa, Maehara Akie, Ando Taiki, Yasudo Hiroki, Izawa Kumi, Ando Tomoaki, Kaitani Ayako, Kitaura Jiro
2. 発表標題 A point mutation of NLRP1 (NLRP1-P1214L), identified in a patient with a rare disease, causes an auto-inflammatory disease through hyper-activation of inflammasome: molecular analysis of the pathophysiology
3. 学会等名 第54回日本小児感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村芽以子、安藤智暁、久米泰治、松澤萌、深瀬紗綾、伊沢久未、前原明絵、中野信浩、奥村康、村上晶、北浦次郎、海老原伸行
2. 発表標題 花粉点眼により誘導される goblet cell-associated antigen passage(GAP)の局在と粒子選択性
3. 学会等名 第5回日本眼科アレルギー学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本里彩、亀井杏菜、伊沢久未、安藤智暁、山田啓迪、小嶋まゆき、貝谷綾子、中野信浩、清水俊明、北浦次郎
2. 発表標題 花粉-食物アレルギー症候群のマウスモデルとタンパク質アレイの解析による交差アレルゲンの同定
3. 学会等名 第59回日本小児アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田啓迪、亀井杏菜、貝谷綾子、小嶋まゆき、米山俊之、田中裕子、山崎晋、稲毛英介、馬場洋介、前原明絵、安藤智暁、伊沢久未、工藤孝広、大塚宜一、北浦次郎、清水俊明
2. 発表標題 皮膚の黄色ブドウ球菌デルタトキシンは経皮感作による食物アレルギーの発症を促進する
3. 学会等名 第59回日本小児アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本里彩、安藤智暁、貝谷綾子、伊沢久未、前原明絵、北浦次郎
2. 発表標題 シグナル伝達機序に基づくIL-33/ST2シグナル抑制分子の作製
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hexing Wang, Tomoaki Ando, Toshiaki Maruyama, CJ Okumura, Kumi Izawa, Ayako Kaitani, Yasuharu Kume, Koji Tokushige, Nobuhiro Nakano, Keiko Maeda, Ko Okumura, Jiro Kitaura
2. 発表標題 Fab fragments against human IgE C 2 inhibit the binding of IgE to its receptors
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Meiko Kimura, Tomoaki Ando, Saaya Fukase, Yasuharu Kume, Moe Matsuzawa, Kumi Izawa, Ayako Kaitani, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura, Akira Murakami, Nobuyuki Ebihara, Jiro Kitaura
2. 発表標題 Pollen shells promote allergic conjunctivitis through inducible goblet cell-associated antigen passage
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomoaki Ando, Moe Matsuzawa, Yasuharu Kume, Saaya Fukase, Meiko Kimura, Kumi Izawa, Ayako Kaitani, Ko Okumura, Akira Matsuda, Akira Murakami, Nobuyuki Ebihara, Jiro Kitaura
2. 発表標題 The protective function of conjunctival goblet cell mucin sialylation
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Ayako Kaitani, Takuma Ide, Kumi Izawa, Tomoaki Ando, Akie Maehara, Risa Yamamoto, Yasuharu Kume, Hexing Wang, Koji Tokushige, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura, Jiro Kitaura
2. 発表標題	Intranasal administration of ceramide liposomes inhibits ragweed pollen-induced allergic rhinitis by targeting CD300f
3. 学会等名	第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Risa Yamamoto, Anna Kamei, Kumi Izawa, Tomoaki Ando, Ayako Kaitani, Akie Maehara, Yasuharu Kume, Hexing Wang, Koji Tokushige, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura, Jiro Kitaura
2. 発表標題	Development of a murine model for oral allergy syndrome to identify IgE cross-reactive pollen and food allergens
3. 学会等名	第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	安東泰希、前原明絵、安戸裕貴、伊沢久未、安藤智暁、貝谷綾子、田村直人、北浦次郎
2. 発表標題	希少疾患患者から同定されたNLRP1点変異 (P1214L) は自己炎症性疾患を誘導する
3. 学会等名	第6回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	北浦次郎、安東泰希、前原明絵、安戸裕貴、山本里彩、伊沢久未、安藤智暁、貝谷綾子、田村直人
2. 発表標題	NLRP1変異による自己炎症性疾患の病態
3. 学会等名	第6回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年	2023年

1. 発表者名 安藤智暁、松澤萌、深瀬紗綾、木村芽以子、久米泰治、伊沢久未、貝谷綾子、海老原伸行、北浦次郎
2. 発表標題 結膜における杯細胞ムチンのシアル化が果たす保護的な役割
3. 学会等名 第31回東京免疫フォーラム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Akie Maehara, Taiki Ando, Kumi Izawa, Tomoaki Ando, Ayako Kaitani, Anna Kamei, Hexing Wang, Koji Tokushige, Nobuhiro Nakano, Naoto Tamura, Ko Okumura, Jiro Kitaura.
2. 発表標題 A point mutation within the function-to-find domain (FIIND) of human NLRP1 causes an autoinflammatory disease involving liver fibrosis and dyskeratosis.
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 Anna Kamei, Hiromichi Yamada, Kumi Izawa, Tomoaki Ando, Ayako Kaitani, Akie Maehara, Hexing Wang, Koji Tokushige, Shino Uchida, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura, Jiro Kitaura.
2. 発表標題 Staphylococcus aureus d-toxin in skin promotes the development of food allergy following epicutaneous sensitization.
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 Ayako Kaitani, Takuma Ide, Kumi Izawa, Anna Kamei, Tomoaki Ando, Akie Maehara, Hexing Wang, Koji Tokushige, Maeda Keiko, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura, Jiro Kitaura.
2. 発表標題 CD300f suppresses IgE- and mast cell-dependent allergic rhinitis.
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 Tomoaki Ando, Moe Matsuzawa, Saaya Fukase, Meiko Kimura, Kumi Izawa, Ayako Kaitani, Nobuhiro Nakano, Keiko Maeda, Ko Okumura, Akira Murakami, Nobuyuki Ebihara, Jiro Kitaura.
2. 発表標題 Physiological expression of St6galnac1 protects mice from allergic conjunctivitis.
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 安東泰希、前原明絵、安戸裕貴、安藤智暁、伊沢久未、田辺篤、貝谷綾子、亀井杏菜、王合興、金子順一、山路健、奥村康、小川誠司、田村直人、北浦次郎
2. 発表標題 NLRP1点変異が肝臓線維化を主徴とする自己炎症性疾患を誘導した症例
3. 学会等名 第49回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安東泰希、前原明絵、安戸裕貴、安藤智暁、伊沢久未、田辺篤、貝谷綾子、亀井杏菜、王合興、金子順一、山路健、奥村康、小川誠司、田村直人、北浦次郎
2. 発表標題 肝臓線維化を主徴とする稀少疾患患者から同定されたNLRP1変異の機能解析
3. 学会等名 第58回日本消化器免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安東泰希、前原明絵、安藤智暁、伊沢久未、北浦次郎、田村直人
2. 発表標題 肝臓線維化を主徴とする稀少疾患患者から同定されたNLRP1変異の機能解析
3. 学会等名 第118回日本内科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松澤 萌、安藤 智暁、深瀬 紗綾、木村 芽以子、伊沢 久未、貝谷 綾子、中野 信浩、前田 啓子、奥村 康、村上 晶、海老原 伸行、北浦 次郎
2. 発表標題 結膜におけるシアル化酵素St6galnac1の生理的発現がアレルギー性結膜炎の発症を抑制する
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 Saaya Fukase, Tomoaki Ando, Moe Matsuzawa, Meiko Kimura, Kumi Izawa, Ayako Kaitani, Anna Kamei, Goukyo Ou, Nobuhiro Nakano, Ko Okumura, Akira Murakami, Nobuyuki Ebihara, Jiro Kitaura.
2. 発表標題 Pollen shells and soluble components play non-redundant roles in the development of allergic conjunctivitis.
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 松澤萌、安藤智暁、深瀬紗綾、木村芽以子、伊沢久未、貝谷綾子、中野信浩、前田啓子、奥村康、村上晶、北浦次郎、海老原伸行
2. 発表標題 結膜におけるシアル化酵素の生理的発現がアレルギー性結膜炎の発症を抑制する
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 深瀬紗綾、安藤智暁、松澤萌、木村芽以子、伊沢久未、貝谷綾子、亀井杏菜、王合興、中野信浩、奥村康、村上晶、北浦次郎、海老原伸行
2. 発表標題 マウス花粉性結膜炎モデルの発症における花粉の粒子性と抽出成分の重要性
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 伊沢久未、北浦次郎
2. 発表標題 アレルギー疾患の病態生理最前線、ペア型免疫受容体によるアレルギー疾患の制御メカニズム
3. 学会等名 第7回総合アレルギー講習会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前原明絵、安東泰希、安戸裕貴、伊沢久未、安藤智暁、貝谷綾子、田村直人、北浦次郎
2. 発表標題 ヒトNLRP1のFIINDにおける点変異（P1214L）は自己炎症性疾患を誘導する
3. 学会等名 第5回日本免疫不全・自己炎症学会 総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 前原明絵、安東泰希、安戸裕貴、伊沢久未、安藤智暁、貝谷綾子、奥村康、小川誠司、田村直人、北浦次郎
2. 発表標題 肝硬変を伴う希少疾患患者から同定されたNLRP1点変異の機能解明
3. 学会等名 第30回東京免疫フォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nobuhiro Nakano, Toshiyuki Yoneyama, Mutsuko Hara, Hiromichi Yamada, Kumi Izawa, Koichiro Uchida, Ayako Kaitani, Tomoaki Ando, Jiro Kitaura, Yoshikazu Ohtsuka, Toshiaki Shimizu, Hideoki Ogawa, Ko Okumura
2. 発表標題 Establishment of sustained unresponsiveness to food allergens by oral immunotherapy is prevented by inhibition of Notch signaling.
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020 (Web) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomoaki Ando, Saaya Fukase, Moe Matsuzawa, Ayako Kaitani, Kumi Izawa, Ko Okumura, Akira Murakami, Nobuyuki Ebihara, Jiro Kitaura
2. 発表標題 Topical administration of particulate pollens induces IL-33- and mast cell-dependent eosinophilic conjunctivitis in mice.
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020 (Web) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ayako Kaitani, Kumi Izawa, Tomoaki Ando, Akie Maehara, Enzhi Yin, Moe Matsuzawa, Taiki Ando, Takuma Ide, Yoko Okamoto, Saaya Fukase, Mayuki Kojima, Anna Kamei, Hexing Wang, Ko Okumura, Jiro Kitaura
2. 発表標題 Differential lipid recognition by mouse versus human CD300f, inhibiting IgE- and mast cell-dependent anaphylaxis, depends on a single amino acid substitution in its immunoglobulin-like domain.
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020 (Web) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ayako Kaitani, Kumi Izawa, Tomoaki Ando, Akie Maehara, Moe Matsuzawa, Taiki Ando, Takuma Ide, Yoko Okamoto, Saaya Fukase, Mayuki Kojima, Anna Kamei, Meiko Kimura, Hexing Wang, Ko Okumura, Jiro Kitaura
2. 発表標題 Differential lipid recognition by mouse vs human CD300f, inhibiting IgE-mediated anaphylaxis, depends on a single amino acid substitution.
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会 第45回年次学術大会・総会 (オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安東泰希、前原明絵、安藤智暁、伊沢久未、貝谷綾子、北浦次郎、田村直人
2. 発表標題 肝臓線維化を主徴とする希少疾患患者から同定されたNLRP1変異によるインフラマソームの活性化亢進
3. 学会等名 第48回日本臨床免疫学会総会 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松澤萌, 安藤智暁, 貝谷綾子, 伊沢久未, 北浦次郎, 深瀬紗綾, 海老原伸行, 村上晶
2. 発表標題 マウス結膜杯細胞由来ムチンにおけるシアル化状態の系統差
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊沢久未, 北浦次郎
2. 発表標題 「免疫アレルギー疾患の克服に向けた新しい創薬ターゲット」 抑制型受容体 CD300fによる即時型アレルギーの抑制機序
3. 学会等名 第138回薬理学会近畿部会 シンポジウム 1 オンライン開催 (招待講演) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安東泰希, 前原明絵, 安藤智暁, 伊沢久未, 貝谷綾子, 北浦次郎, 田村直人
2. 発表標題 NLRP1変異による自己炎症性疾患
3. 学会等名 第5回ORENCIA Rising Seminar (Zoom配信) (招待講演)
4. 発表年 2020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
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安東泰希、前原明絵、安藤智暁、伊沢久未、北浦次郎、田村直人
2. 発表標題 肝臓線維化を主徴とする稀少疾患患者から同定されたNLRP1変異の機能解析
3. 学会等名 第34回自己免疫研究会
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 伊沢久未
2. 発表標題 ベア型免疫受容体CD300によるマスト細胞のFcεRIシグナル制御機構の解明
3. 学会等名 第48回日本免疫学会（日本免疫学会研究奨励賞ポスター）
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 JSA-JSI Joint Session:アレルギー研究の原点と未来（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 ヒトCD300fアゴニストのスクリーニング方法	発明者 北浦次郎、伊沢久未、安藤智暁	権利者 順天堂大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-141305	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 セラミドリボソムの製造法	発明者 北浦次郎、伊沢久未、安藤智暁、井出拓磨	権利者 順天堂大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-185887	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

順天堂大学 大学院医学研究科 アトピー疾患研究センター アレルギー・炎症の制御  
[https://research-center.juntendo.ac.jp/atopy\\_center/research/g1/](https://research-center.juntendo.ac.jp/atopy_center/research/g1/)

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