

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（S）

研究期間：2008～2011

課題番号：20220009

研究課題名（和文）：疾患のシステムの理解を目指した IL-1 関連遺伝子欠損マウスライブラリーの作製

研究課題名（英文）：Establishment of an IL-1-related gene-manipulated mice library, aiming at uncovering pathophysiology of disease from a view point of systems biology

研究代表者：岩倉洋一郎（IWAKURA YOICHIRO）

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：10089120

## 研究成果の概要（和文）：

関節炎や関節破壊の病態形成に深く関わっている IL-1 に焦点を絞り、IL-1 およびその関連・下流遺伝子の免疫系、神経系、内分泌系における機能を明らかにし、生体システムの恒常性維持や疾患発症における役割を包括的な理解する。またこれらの解析を通じて生体内評価をした遺伝子改変マウスをバイオリソースとして広く研究者に供給することを目的とした。本プロジェクト期間中に新規 5 系統の遺伝子欠損マウスの作製に成功し、本研究開始時に作製済みであった 4 系統の遺伝子欠損マウスとあわせて戻し交配を完了した。これらの遺伝子欠損マウスの解析から IL-1 関連遺伝子と関節炎などの自己免疫疾患や骨代謝制御との関連を明らかにし骨代謝制御異常のモデル動物を樹立した。また IL-1 の中枢神経系における作用を解析し精神疾患の新規モデル動物である可能性を示した。さらに IL-1 が脂質代謝系の恒常性維持に関与していることを明らかにした。新規に作製したマウスを含めた遺伝子改変マウスの供給体制を整え、バイオリソースとして公開・配布を行い当該研究領域の発展に大きく貢献した。

## 研究成果の概要（英文）：

The project's aim is to deeply understand the pathological and physiological roles of IL-1 and IL-1-relating genes in maintaining homeostasis and developing diseases in the immune, the nervous, and the endocrine system. In addition to evaluating the pathophysiological role of these genes, we intended to establish a system of bio-source to provide the gene-manipulated mice with all researchers. We newly generated five gene-targeting mice, which have been finished in backcrossing toward C57BL6/c background, and four additional gene-targeting mice (DCIR, IL-1R2, IL-1F6, and SCPL) were backcrossed to C57BL6/c background. We demonstrated that IL-1-related genes were involved in the regulation of bone metabolism and the development of autoimmune diseases, like arthritis. Moreover, IL-1 was a mediator in controlling activity of the nervous system and had a direct effect on lipid metabolism. On the basis of our analysis in gene-targeting mice, these mice are novel useful disease-models for analyzing the pathology of bony and autoimmune diseases. Finally, we set up the system that supplies gene-manipulated mice that we generated to all researchers, contributing to the progress of research horizons in laboratory animal.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	9,300,000	2,790,000	12,090,000
2009 年度	48,000,000	14,400,000	62,400,000
2010 年度	11,200,000	3,360,000	14,560,000
2011 年度	9,600,000	2,880,000	12,480,000
年度			
総計	78,100,000	23,430,000	101,530,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：実験動物学・実験動物学

キーワード：サイトカイン、疾患モデル動物、自己免疫疾患、Th17細胞、関節リウマチ

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 病態発症は個々の臓器や組織の形態異常として捉えられてきたが、むしろ個々の遺伝子の働きとその相互作用が巧妙に制御されている生体システムの破綻により生じると捉えるべきである。

(2) これまで HTLV-I トランスジェニック (Tg) マウスや IL-1 レセプターアンタゴニスト (IL-1Ra)-KO マウスなどの関節リウマチモデルを作製し、発症機構を解析してきた。この中で、IL-1 が自己免疫の発症に中心的な役割を果たし、その下流で IL-17 などのサイトカインが重要な役割を果たしている事を、これらの遺伝子の KO マウスを作製する事によって明らかにしてきた。

(3) 病態解明には個体レベルでの解析が不可欠であり、欧米諸国では発生工学的手法を用いて全遺伝子を網羅的にノックアウトするプロジェクトが開始されている。

(4) 我々が独自に開発した遺伝子改変マウスの解析を通して、IL-1 は免疫系システムのみならず発熱、肥満やインスリン感受性などの神経系、内分泌系においても重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。

### 2. 研究の目的

(1) IL-1 を生体システムを制御するレギュレーターとしてとらえ直し、IL-1 およびその関連・下流遺伝子の免疫系、神経系、内分泌系での機能を明らかにし、生体システムの恒常性維持や疾患発症における役割についての包括的な理解を目指す。

(2) 生体システムの破綻に起因する疾病に対する創薬への糸口を見出す。

(3) 基本的な解析を終了し利用価値の高い遺伝子改変マウスを広く研究者に供給する体制の充実を図る。

### 3. 研究の方法

(1) 疾患発症・病態形成に関連した IL-1 関連・下流遺伝子の遺伝子改変マウスを発生工学的手法を駆使して作製する。

(2) 実験的疾患モデル、行動試験等を実施し IL-1 およびその関連・下流遺伝子の生体内評価を行う。

(3) 表現型解析を実施した遺伝子改変マウスを疾患モデル動物または病態解析用動物として供給する体制を整える。

### 4. 研究成果

(1) 骨代謝疾患モデル樹立の試み  
C 型レクチン受容体の一つが骨代謝に関与し

ている可能性を見出した。この遺伝子の KO マウスは加齢に伴い足首関節の強直を自然発症した。また雄のみで発症することから性差が関与することが示唆された。さらに、関節の強直性変化が脊椎など全身性に認められること、関節軟骨の変性と異所性の石灰化像が観察されること、主に雄が罹患することなど、この KO マウスの病理はヒトの強直性脊椎炎患者とよく似ていることが明らかとなった。したがって、強直性脊椎炎の病態解析に有用なモデル動物であることが期待される。

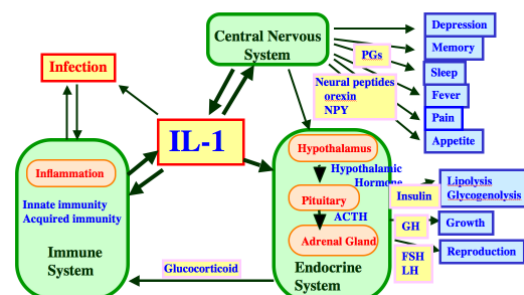
### (2) 精神疾患発症モデル樹立の試み

IL-1RaKO マウスの行動試験を実施したところ若齢時(8 週齢)には抗鬱様行動をとるが、加齢時(20 週齢)では不安様行動を示すことを見出した。IL-1RaKO マウスの中樞神経系を詳細に調べたところ、アドレナリン受容体サブユニットの mRNA 発現量に有意な差が認められ、この変化は IL-1RaKO マウスの加齢による精神異常の変化と相関を示すことが明らかとなった。この結果、慢性軽微ストレスにより誘導される IL-1 シグナルはアドレナリン受容体群の発現バランスを変化させ不安や鬱などの精神異常に影響を及ぼすことが示唆された。この IL-1RaKO マウスは精神疾患発症機構の解明に有用な動物モデルである可能性が高いことが示された。

### (3) 脂肪代謝に対するサイトカインの役割

IL-1RaKO マウスは、脂肪組織への脂肪蓄積の減少と血中インスリン濃度の減少を伴う“痩せ”という表現型を示す。この分子メカニズムを高脂肪食を負荷する評価系で解明を試みたところ、交換神経系の活性化に伴う白色脂肪の褐色脂肪化によりエネルギー消費の亢進が認められることが明らかとなった。

### IL-1 and homeostasis of the body



(4) バイオリソースの整備

IL-1 関連遺伝子の新規遺伝子改変マウスを作製し、これまでに品質とその有用性を保証した KO マウスを当研究室の KO マウス・バイオリソースリストに公開し供給を開始した。当研究グループは常時 KO マウスの作製と解析を進めており、これまでに 36 遺伝子(73 系統)について公開し、生体解析ツールとして広く活用できるよう整備を行っている。平成 21 年度からの 4 年間で延べ 497 件(国内 180 件、海外 317 件)の遺伝子改変マウスの供給を行った。これまでに 830 研究室、1307 件の遺伝子改変マウスの供給を行い、研究領域の発展に貢献した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 176 件)

1. Kautz-Neu, K., Kostka, S. L., Dinges, S., Iwakura, Y., Udey, M. C., and Von Stebut, E. IL-1 signaling is dispensable for protective immunity in Leishmania-resistant mice. *Exp. Dermatol.*, **20**, 76-78 (2011).
2. Shikama, Y., Kuroishi, T., Nagai, Y., Iwakura, Y., Shimauchi, H., Takada, H., Sugawara, S., and Endo, Y. Muramyl dipeptide augments the actions of lipopolysaccharide in mice by stimulating macrophages to produce pro-IL-1 $\beta$  and by down-regulation of suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1). *Innate Immun.*, **17**, 54-59 (2011).
3. Murakami, M., Okuyama, Y., Ogura, H., Asano, S., Arima, Y., Tsuruoka, M., Harada, M., Kanamoto, M., Sawa, Y., Iwakura, Y., Takatsu, K., Kamimura, D., and Hirano, T. Local microbleeding facilitates IL-6- and IL-17-dependent arthritis in the absence of tissue antigen recognition by activated T cells. *J. Exp. Med.*, **208**, 103-114 (2011).
4. Rivera, A., Hohl, T. M., Collins, N., Leiner, I., Gallegos, A., Saijo, S., Coward, J. W., Iwakura, Y., and Pamer, E. G. Dectin-1 diversifies *Aspergillus fumigatus*-specific T cell responses by inhibiting T helper type 1 CD4 T cell differentiation. *J. Exp. Med.*, **208**, 369-381 (2011).
5. Chida, D., Miyoshi, K., Sato, T., Yoda, T., Kikusui, T., and Iwakura, Y. The role of glucocorticoids in pregnancy, parturition, lactation, and nurturing in melanocortin receptor 2-deficient mice. *Endocrinology*, **152**, 1652-1660 (2011).
6. Iwakura, Y., Ishigame, H., Saijo, S., and Nakae, S. Functional specialization of IL-17 family members. *Immunity*, **34**, 149-162 (2011).
7. Kamanaka, M., Huber, S., Zenewicz, L. A., Gagliani, N., Rathinam, C., O'Connor, W. Jr., Wan, Y. Y., Nakae, S., Iwakura, Y., Hao, L., and Flavell, R. A. Memory/effector (CD45RB<sup>lo</sup>) CD4 T cells are controlled directly by IL-10 and cause IL-22-dependent intestinal pathology. *J. Exp. Med.*, **208**, 1027-1040 (2011).
8. Saijo, S., and Iwakura, Y. Dectin-1 and Dectin-2 in innate immunity against fungi. *Int. Immunol.*, **23**, 467-472 (2011).
9. Esplugues, E., Huber, S., Gagliani, N., Hauser, A. E., Town, T., Wan, Y. Y., O'Connor, W., Rongvaux, A., Van Rooijen, N., Haberman, A. M., Iwakura, Y., Kuchroo, V. K., Kolls, J. K., Bluestone, J. A., Herold, K. C., and Flavell, R. A. Control of T(H)17 cells occurs in the small intestine. *Nature*, **475**, 514-518 (2011).
10. Takahashi, H., Kouno, M., Nagao, K., Wada, N., Hata, T., Nishimoto, S., Iwakura, Y., Yoshimura, A., Yamada, T., Kuwana, M., Fujii, H., Koyasu, S., and Amagai, M. Desmoglein 3-specific CD4<sup>+</sup> T cells induce pemphigus vulgaris and interface dermatitis in mice. *J. Clin. Invest.*, **121**, 3677-3688 (2011).
11. Nadeau, S., Filali, M., Zhang, J., Kerr, B. J., Rivest, S., Soulet, D., Iwakura, Y., de Rivero Vaccari, J. P., Keane, R. W., and Lacroix, S. Functional recovery after peripheral nerve injury is dependent on the proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and TNF: implications for neuropathic pain. *J. Neurosci.*, **31**, 12533-12542 (2011).
12. Yoshida, T., Yasumura, M., Uemura, T., Lee, S. J., Ra, M., Taguchi, R., Iwakura, Y., and Mishina, M. IL-1 receptor accessory protein-like 1 associated with mental retardation and autism mediates synapse formation by trans-synaptic interaction with protein tyrosine phosphatase  $\delta$ . *J. Neurosci.*, **31**, 13485-13499 (2011).
13. Doodes, P. D., Cao, Y., Hamel, K. M., Wang, Y., Rodeghero, R. I., Mikecz, K., Glant, T. T., Iwakura, Y., and Finnegan, A. IFN- $\gamma$  regulates the requirement for IL-17 in proteoglycan-induced arthritis. *J. Immunol.*, **184**, 1552-1559 (2010).
14. Okae, H., and Iwakura, Y. Neural tube defects and impaired neural progenitor cell proliferation in *Gli3*-deficient mice. *Developmental Dynamics*, **239**, 1089-1101 (2010).
15. Okamoto, Yoshida, Y., Umemura, M., Yahagi, A., O'Brien, R. L., Ikuta, K.,

- Kishihara, K., Hara, H., Nakae, S., Iwakura, Y., and Matsuzaki, G. Essential role of IL-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung. *J. Immunol.*, **184**, 4414-4422 (2010).
16. Saijo, S., Ikeda, S., Yamabe, K., Kakuta, S., Ishigame, H., Akitsu, A., Fujikado, N., Kusaka, T., Kubo, S., Chung, S., Komatsu, R., Miura, N., Adachi, Y., Ohno, N., Shibuya, K., Yamamoto, N., Kawakami, K., Yamasaki, S., Saito, T., Akira, S., and Iwakura, Y. Dectin-2 recognition of  $\alpha$ -mannans and induction of Th17 differentiation is essential for host defense against *Candida albicans*. *Immunity*, **32**, 681-691 (2010).
17. Miyazaki, Y., Hamano, S., Wang, S., Shimanoe, Y., Iwakura, Y., and Yoshida, H. IL-17 is necessary for host protection against acute-phase *Trypanosoma cruzi* infection. *J. Immunol.*, **185**, 1150-1157 (2010).
18. Henry, T., Kirimanjeshwara, G. S., Ruby, T., Jones, J. W., Peng, K., Perret, M., Ho, L., Sauer, J.-D., Iwakura, Y., Metzger, D. W., and Monack, D. M. Type I interferon signaling constrains IL-17A/F secretion by  $\gamma\delta$  T cells during bacterial infection. *J. Immunol.*, **184**, 3755-3767 (2010).
19. Nakajima, A., Matsuki, T., Komine, M., Asahina, A., Horai, R., Nakae, S., Ishigame, H., Kakuta, S., Saijo, S., and Iwakura, Y. TNF, but not IL-6 and IL-17, is crucial for the development of T cell-independent psoriasis-like dermatitis in *Illrn*<sup>-/-</sup> mice. *J. Immunol.*, **185**, 1887-1893 (2010).
20. Lee, Y.-M., Fujikado, N., Manaka, H., Yasuda, H., and Iwakura, Y. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions. *Int. Immunol.*, **22**, 805-816 (2010).
21. Chou, R. C., Kim, N. D., Sadik, C. D., Seung, E., Lan, Y., Byrne, M. H., Haribabu, B., Iwakura, Y., and Luster, A. D. Lipid-cytokine-chemokine cascade drives neutrophil recruitment in a murine model of inflammatory arthritis. *Immunity*, **33**, 266-278 (2010).
22. Cowley, S. C., Meierovics, A. I., Frelinger, J. A., Iwakura, Y., and Elkins, K. L. Lung CD4-CD8-double-negative T cells are prominent producers of IL-17A and IFN- $\gamma$  during primary respiratory murine infection with *Francisella tularensis* live vaccine strain. *J. Immunol.*, **184**, 5791-5801 (2010).
23. Chung, S. H., Seki, K., Choi, B. I., Kimura, K. B., Ito, A., Fujikado, N., Saijo, S., and Iwakura, Y. CXC chemokine receptor 4 expressed in T cells plays an important role in the development of collagen-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, **12**, R188 (2010).
24. Ishigame, H., Kakuta, S., Nagai, T., Nambu, A., Komiyama, Y., Kadoki, M., Tanahashi, Y., Akitsu, A., Kotaki, H., Sudo, K., Nakae, S., Sasakawa, C., and Iwakura, Y. Differential roles of IL-17A and IL-17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. *Immunity*, **30**, 108-119 (2009).
25. Lopez Kostka, S., Dinges, S., Griewank, K., Iwakura, Y., Udey, M. C., and Von Stebut, E. IL-17 promotes progression of cutaneous leishmaniasis in susceptible mice. *J. Immunol.*, **182**, 3039-3046 (2009).
26. Di Paolo, N. C., Miao, E. A., Iwakura, Y., Kaja, M.-K., Aderem, A., Flavell, R. A., Papayannopoulou, T., and Shayakhmetov, D. M. Virus binding to a plasma membrane receptor triggers interleukin-1 $\alpha$ -mediated proinflammatory macrophage response in vivo. *Immunity*, **31**, 110-121 (2009).
27. Chida, D., Sato, T., Sato, Y., Kubo, M., Yoda, T., Suzuki, H., and Iwakura, Y. Characterization of mice deficient in Melanocortin 2 receptor on a B6/Balbc mix background. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **300**, 32-36 (2009).
28. Inoue, A., Setoguchi, K., Matsubara, Y., Okada, K., Sato, N., Iwakura, Y., Higuchi, O., and Yamanashi, Y. Dok-7 activates the muscle receptor kinase MuSK and shapes synapse formation. *Science Signaling* **2**, ra7 (2009).
29. O'Connor, W. Jr., Kamanaka, M., Booth, C. J., Town, T., Nakae, S., Iwakura, Y., Kolls, J. K., and Flavell, R. A. A protective function for interleukin 17A in T cell-mediated intestinal inflammation. *Nat. Immunol.*, **10**, 603-609 (2009).
30. Lindauer, M. L., Wong, J., Iwakura, Y., and Magun, B. E. Pulmonary inflammation triggered by Ricin toxin requires macrophages and IL-1 signaling. *J. Immunol.*, **183**, 1419-1426 (2009).
31. Shichita, T., Sugiyama, Y., Ooboshi, H., Sugimori, H., Nakagawa, R., Takada, I., Iwaki, T., Okada, Y., Iida, M., Cua, D. J., Iwakura, Y., and Yoshimura, A. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing  $\gamma\delta$ T cells in the delayed phase of ischemic brain injury. *Nat. Med.*, **15**, 946-950 (2009).
32. Munoz, M., Heimesaat, M. M., Danker, K., Struck, D., Lohmann, U., Plickert, R., Bereswill, S., Fischer, A., Dunay, I. R., Wolk, K., Loddenkemper, C., Krell, H. -W., Libert,

- C., Lund, L. R., Frey, O., Holscher, C., Iwakura, Y., Ghilardi, N., Ouyang, W., Kamradt, T., Sabat, R., and Liesenfeld, O. Interleukin (IL)-23 mediates *Toxoplasma gondii*-induced immunopathology in the gut via matrixmetalloproteinase-2 and IL-22 but independent of IL-17. *J. Exp. Med.*, **206**, 3047-3059 (2009).
33. Doodes, P. D., Cao, Y., Hamel, K. M., Wang, Y., Rodeghero, R. I., Mikecz, K., Glant T. T., Iwakura, Y., and Finnegan, A. IFN- $\gamma$  regulates the requirement for IL-17 in proteoglycan-induced arthritis. *J. Immunol.*, **184**, 1552-1559 (2009).
34. Pichavant, M., Goya, S., Meyer, E. H., Johnston, R. A., Kim, H. Y., Matangkasombut, P., Zhu, M., Iwakura, Y., Savage, P. B., DeKruyff, R. H., Shore, S. A., and Umetsu, D. T. Ozone exposure in a mouse model induces airway hyperreactivity that requires the presence of Natural Killer T cells and IL-17. *J. Exp. Med.*, **205**, 385-393 (2008).
35. Iwakura, Y., Nakae, S., Saijo, S., and Ishigame, H. The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. *Immunological Rev.*, **226**, 57-79 (2008).
36. Aujla, S. J., Fei, M., Pociask, D. A., Reinhart, T. A., Edeal, J., Gaus, K., Kreindler, J. L., Dubin, P. J., Zheng, M., Pilewski, J. M., Myerburg, M. M., Mason, C. A., Iwakura, Y., and Kolls, J. K. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nature Med.*, **14**, 275-281 (2008).
37. Luger, D., Silver, P. B., Tang, J., Cua, D., Chen, Z., Iwakura, Y., Bowman, E. P., Sgambellone, N. M., Chan, C.-C. and Caspi, R. R. Either a Th17 or a Th1 effector response can drive autoimmunity: conditions of disease induction affect dominant effector category. *J. Exp. Med.*, **205**, 799-810 (2008).
38. Izcue, A., Hue, S., Buonocore, S., Arancibia-Carcamo, C. V., Ahern, P. P., Iwakura, Y., Maloy, K. J., and Powrie, F. Interleukin-23 restrains regulatory T cell activity to drive T cell-dependent colitis. *Immunity*, **28**, 559-570 (2008).
39. Tajima, M., Wakita, D., Noguchi, D., Chamoto, K., Yue, Z., Fugo, K., Ishigame, H., Iwakura, Y., Kitamura, H., and Nishimura, T. L-6-dependent spontaneous proliferation is required for the induction of colitogenic IL-17-producing CD8<sup>+</sup> T cells. *J. Exp. Med.*, **205**, 1019-1027 (2008).
40. Chida, D., Hashimoto, O., Kuwahara, M., Sagara, H., Osaka, T., Tsubone, H., and Iwakura, Y. Increased fat-to-carbohydrate oxidation ratio in *Il1ra*<sup>-/-</sup> mice on a high fat diet is associated with increased sympathetic tone. *Diabetologia*, **51**, 1698-1706 (2008).
41. Ogura, H., Murakami, M., Okyuyama, Y., Tsuruoka, M., Kitabayashi, C., Kanamoto, M., Nishihara, M., Iwakura, Y., and Hirano, T. Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. *Immunity*, **29**, 628-636 (2008).
42. Fujikado, N., Saijo, S., Yonezawa, T., Shimamori, K., Ishii, A., Sugai, S., Kotaki, H., Sudo, K., Nose, M., and Iwakura, Y. The role of DCIR in the development of autoimmune diseases. *Cytokine* **43**, 244 (2008).
43. Wakabayashi, C., and Iwakura, Y. The mechanisms of the stress-induced behavioral abnormality in the IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) KO mice. *Neuroscience Res.*, **61**, S63 (2008).
44. Kafka, D., Ling, E., Feldman, G., Benharroch, D., Voronov, E., Givon-Laci, N., Iwakura, Y., Dagan, R., Apte, R. N., and Mizrahi-Nebenzahi, Y. Contribution of IL-1 to resistance to *Streptococcus pneumoniae* infection. *Int. Immunol.*, **9**, 1139-1146 (2008).

全て査読あり

〔学会発表〕 (計 147 件)

1. Yoichiro Iwakura (Invited). Therapeutic targets for rheumatoid arthritis: lessons from animal models. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo、The 8th GARN Meeting、Hilton Tokyo Bay Hotel, Nov.14-16, 2011.
2. Yoichiro Iwakura (Invited). Gene manipulated mice as a tool for the analysis of pathogenesis and development of new therapeutics. Animal Research Center, Jirin University, Changchun, Sept. 27, 2010.
3. Yoichiro Iwakura (Invited). The roles of IL-17A and IL-17F in the immune system. Th17 Cells in Health and Disease, Keystone Symposium, Fairmont Hotel Vancouver, British Columbia, Canada, Feb. 5-10, 2009.
4. Yoichiro Iwakura (Invited). The role of DCIR in the development of autoimmune arthritis. The Australian Health and Medical Research Congress, Brisbane Convention Center, Brisbane, Australia, Nov. 16-21, 2008.

他 143 件



〔図書〕(計 31 件)

1. 岩倉洋一郎. 免疫疾患-疾患モデルの作製と利用. シリーズ「モデル動物利用マニュアル」(岩倉洋一郎 編)、エル・アイ・シー、580 頁 (2011) .
  2. 角田茂、佐藤希、久保幸子、岩倉洋一郎. アグリゲーション法によるキメラマウスの作製. 改訂第 5 版 新 遺伝子工学ハンドブック (松村正實、山本雅、岡崎康司 編)、羊土社、pp. 289-296, (2010)
  3. 藤門範行、岩倉洋一郎. Dcir と自己免疫疾患. 最新医学、64、913-918 (2009)
  4. 千田大、岩倉洋一郎. サイトカインシグナルと代謝疾患. メディカル・サイエンス・ダイジェスト、ニュー・サイエンス社、34(11)、476-479、(2008)
- 他 27 件

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 5 件)

名称：骨免疫疾患の予防・治療剤  
発明者：岩倉洋一郎、藤門範行、馬光宇  
権利者：国立大学法人 東京大学 他 3 名  
種類：  
番号：2010-37204  
出願年月日：2010 年 2 月 23 日  
国内外の別：国内  
他 4 件

○取得状況 (計 2 件)

名称：IL-1 タイプ II レセプター遺伝子の欠損変異体マウス  
発明者：岩倉洋一郎、角田茂、他 4 名  
権利者：国立大学法人 東京大学 他 10 名  
種類：公開特許公報 (A)  
番号：2009-183176  
取得年月日：2009 年 8 月 20 日  
国内外の別：国内  
他 1 件

〔その他〕

ホームページ等  
<http://www.rs.tus.ac.jp/iwakuralab/>

受賞歴

1. 岩倉 洋一郎 平成21年度日本リウマチ学会賞 (2009.4.23) (授与団体：有限責任中間団体 日本リウマチ学会)
2. Iwakura Yoichiro 1st prize of the EUPIA-Uveitis-Awards (European Uveitis Patient Interest Association), May 30, 2009, at IOIS meeting, Prague.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩倉 洋一郎 (IWAKURA YOICHIRO)

東京大学・医科学研究所・教授  
研究者番号：10089120

(2) 研究分担者

西城 忍 (SAIJO SHINOBU)

千葉大学・真菌医学研究センター・  
特任准教授  
研究者番号：60396877  
平成 20 年度～平成 22 年度

角田 茂 (KAKUTA SHIGERU)

信州大学・医学部・助教  
研究者番号：80345032  
平成 20 年度～平成 22 年度

藤門 範行 (FUJIKADO NORIYUKI)

東京大学・医科学研究所・助教  
研究者番号：90447334  
平成 20 年度～平成 21 年度

日下 智聖 (KUSAKA TOSHIMASA)

東京大学・医科学研究所・特任研究員  
研究者番号：60466836  
平成 20 年度

海部 知則 (KAIFU TOMONORI)

東京大学・医科学研究所・助教  
研究者番号：90343037  
平成 22 年度～平成 23 年度

唐 策 (CE TANG)

東京大学・医科学研究所・助教  
研究者番号：00572166  
平成 23 年度

馬 光宇 (MA GUANGYU)

東京大学・医科学研究所・助教  
研究者番号：60572162  
平成 23 年度

(3) 連携研究者

該当なし