

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590346

研究課題名（和文）自然免疫を介したタイト結合によるヒト鼻粘膜バリア調節機構の解明

研究課題名（英文）Regulation of human nasal mucosal barrier by tight junctions via innate immunity

研究代表者

小島 隆 (Kojima Takashi)

札幌医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30260764

研究成果の概要（和文）：本研究は、感染アレルギーの予防と治療を最終目的として、自然免疫を介した鼻粘膜上皮細胞および樹状細胞のタイト結合によるヒト鼻粘膜バリア調節機構の解明を行った。結果、アレルギー性鼻炎患者に発現亢進がみられる thymic stromal lymphopoietin (TSLP)、自然免疫に関与が知られている Toll-like receptor (TLR)3、核内受容体 PPAR-gamma およびヒト気道感染が知られている respiratory syncytial virus (RSV) において、PKC 経路を含めた様々なシグナル伝達経路を介してタイト結合によるヒト鼻粘膜バリアに影響を与えていることが分かった。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we investigated the regulation of human nasal mucosal barrier by tight junctions in the nasal epithelial cells and dendritic cells to prevent and therapy for infections and allergy. TSLP (high-expression in allergic rhinitis), TLR3 (association with innate immunity), PPAR-gamma (nuclear hormone receptor) and RSV (infection in human airway) affected the barrier by tight junctions via distinct signal transduction pathways including PKC.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：自然免疫、タイト結合、TLR、RS ウィルス、ヒト鼻粘膜、シグナル伝達

## 1. 研究開始当初の背景

現在、日本国民の4人に1人が花粉症を発症し、また世界的にもインフルエンザをはじめとする感染の流行などで、その感染アレルギーの予防および治療のための上気道の生体防御機構の解明は非常に重要である。

## 2. 研究の目的

本研究は、感染アレルギーの予防と治療を最終目的として、自然免疫を介した鼻粘膜上

皮細胞および樹状細胞のタイト結合によるヒト鼻粘膜バリア調節機構の解明を行う。

## 3. 研究の方法

(1) アレルギー性鼻炎の鼻粘膜組織を用いた解析 (in vivo)

① ヒト鼻粘膜における thymic stromal lymphopoietin (TSLP) の発現変化

臨床症状およびサイトカインの産生度で確定診断したアレルギー性鼻炎の鼻粘膜組

織を用いて TSLP および PPAR-gamma の発現を RT-PCR, Western blot および免疫染色を用いて正常鼻粘膜組織と比較検討する。

#### ②ヒト鼻粘膜のタイト結合の発現変化

アレルギー性鼻炎の鼻粘膜上皮のタイト結合分子 (occludin, claudins, JAM, ZO-1, -2, tricellulin) の発現を RT-PCR, Western blot および染色で検索し, TSLP の発現の有無と比較検討する。さらにアレルギー性鼻炎の鼻粘膜上皮内の CD11c 陽性樹状細胞におけるタイト結合分子の発現を 2 重染色を用いて検索する。

#### (2) ヒト培養鼻粘膜上皮細胞の確立とタイト結合の発現調節機構の解明 (in vitro)

##### ①ヒト鼻粘膜上皮細胞の培養系の確立

手術で得られたヒト鼻粘膜組織より上皮細胞を分離同定し, 初代培養系を確立する。hTERT 遺伝子をヒト初代培養鼻粘膜上皮細胞に導入し, 継代可能な細胞系を作製する。

##### ②培養鼻粘膜上皮における TSLP の発現誘導

培養ヒト鼻粘膜上皮細胞を用いて, 抗原, 増殖因子, サイトカイン刺激などにより in vitro での TSLP の発現誘導を試みる。

##### ③培養鼻粘膜上皮細胞における TSLP によるタイト結合の発現とバリア機能への影響

培養鼻粘膜上皮細胞を用いて, 誘導された TSLP による上皮細胞のタイト結合の発現およびそのバリア機能の変化を検索する。

##### ④培養ヒト鼻粘膜上皮細胞における PPAR-gamma リガンドによるタイト結合発現調節機構の解析

培養鼻粘膜上皮細胞を用いて, 核内受容体 PPAR-gamma リガンドである Rosiglitazone 処置による上皮細胞のタイト結合の発現およびそのバリア機能の変化を検索する。

##### ⑤培養ヒト鼻粘膜上皮細胞における TLR リガンドによるタイト結合発現調節機構の解析

TLR の発現分布を in vivo および in vitro で解析する。培養鼻粘膜上皮細胞を用いて, 様々な TLR リガンド処置による上皮細胞のタイト結合の発現およびそのバリア機能の変化を検索する。

##### (3) 樹状細胞株におけるタイト結合分子の発現調節

##### ①マウス樹状細胞株における TSLP によるタイト結合分子の発現調節

マウス樹状細胞株 (XS52) を用いて, TSLP による樹状細胞のタイト結合分子への影響を調べた。

##### ②ヒト樹状細胞株における PPAR-gamma リガンドによるタイト結合分子の発現調節

ヒト樹状細胞株 (THP-1) を用いて, 樹状化におけるタイト結合分子の変化をみるとともに, 樹状化抑制作用の知られている PPAR-gamma リガンドの影響を調べる。

(4) 培養鼻粘膜上皮細胞を用いた RS ウイルス感染モデルの確立とタイト結合の発現

調節機構の解明 (in vitro)

①hTERT 遺伝子導入ヒト鼻粘膜上皮細胞を用いて, 上気道における RS ウイルス感染モデルを作製する。

②RS ウイルス感染による上皮のタイト結合の発現およびバリアへの影響を調べる。

#### 4. 研究成果

##### アレルギー性鼻炎の鼻粘膜組織を用いた解析 (in vivo)

##### (1) ヒト鼻粘膜における TSLP の発現変化

臨床症状およびサイトカインの産生度で確定診断したアレルギー性鼻炎の鼻粘膜組織と正常鼻粘膜組織と比較検討した結果, 明らかにアレルギー性鼻炎の鼻粘膜組織に TSLP の発現亢進がみられた。

##### (2) ヒト鼻粘膜のタイト結合の発現変化

アレルギー性鼻炎の鼻粘膜上皮のタイト結合分子の発現を TSLP の発現の有無と比較検討した結果, TSLP 高発現の鼻粘膜上皮において, 一部のタイト結合分子の発現低下がみられた。

##### ヒト培養鼻粘膜上皮細胞の確立とタイト結合の発現調節機構の解明 (in vitro)

##### (1) ヒト鼻粘膜上皮細胞の培養系の確立

手術で得られたヒト鼻粘膜組織より上皮細胞を分離同定し, 初代培養系を確立した。hTERT 遺伝子をヒト初代培養鼻粘膜上皮細胞に導入し, 継代可能な細胞系を作製し, 初代培養細胞と細胞特性およびタイト結合の発現機能について比較検討した結果, ほぼ同一であった。

##### (2) 培養鼻粘膜上皮細胞における TSLP の発現誘導

様々な増殖因子, サイトカイン刺激により TSLP の発現を見た結果, TLR2, TLR3, TLR4 のリガンドおよび IL-1 $\beta$ /TNF- $\alpha$ により TSLP の発現誘導が確認された。

##### (3) 培養鼻粘膜上皮細胞における TSLP によるタイト結合の発現とバリア機能への影響

TSLP 処置により上皮細胞のタイト結合の発現およびそのバリア機能の変化を検討した結果, 明らかな亢進がみられた。

##### (4) 培養ヒト鼻粘膜上皮細胞における PPAR-gamma リガンドによるタイト結合発現調節機構の解析

培養ヒト鼻粘膜上皮細胞に PPAR-gamma リガンドを処置した結果, バリア機能の亢進を伴うタイト結合分子の増加がみられた。これらの変化は, PPAR-gamma の inhibitor および siRNA で抑制可能であった。さらにシグナル伝達経路である PKC 依存性であった。

(5) 培養ヒト鼻粘膜上皮細胞における TLR リガンドによるタイト結合発現調節機構の解析

hTERT 遺伝子導入ヒト鼻粘膜上皮細胞においては、ヒトで知られている 10 種類の TLR の発現がみられた。TLR2, 3, 4, 7/8, 9 の合成リガンドを処置した結果、dsRNA ウイルスを認識する TLR3 のリガンドである poly I:C 処置により、炎症性サイトカインの産生増加と共に、タイト結合蛋白ある JAM-A の著しい発現低下が認められた。これらの変化は、EGFR の関与および様々なシグナル伝達経路を介して、最終的には NF- $\kappa$ B によって調節されていた。

樹状細胞株におけるタイト結合分子の発現調節

(1) マウス樹状細胞株における TSLP によるタイト結合分子の発現調節

マウス樹状細胞株 (XS52) を用いて、TSLP による樹状細胞のタイト結合分子への影響を調べた。結果、TSLP 刺激による樹状化とともにタイト結合分子のひとつである claudin-7 の発現亢進がみられた。claudin-7 の発現は、NF- $\kappa$ B 経路で調節されていることが分かった。

(2) ヒト樹状細胞株における PPAR- $\gamma$  リガンドによるタイト結合分子の発現調節

ヒト樹状細胞株 (THP-1) を用いて、樹状化におけるタイト結合分子の変化をみるとともに、樹状化抑制作用の知られている PPAR- $\gamma$  リガンドの影響を調べた。結果、樹状化とともにタイト結合分子のひとつである JAM-A の著しい発現亢進がみられた。しかし、PPAR- $\gamma$  リガンドによる JAM-A 発現抑制は認められなかった。

ヒト培養鼻粘膜上皮細胞を用いた RS ウイルス感染モデルの確立とタイト結合の発現調節機構の解明 (in vitro)

hTERT 遺伝子導入ヒト鼻粘膜上皮細胞を用いて、上気道における RS ウイルス感染モデルを作製した。RS ウイルス感染により、ほとんどの細胞内にウイルスのエンベロプ蛋白の発現およびウイルスフィラメントの出現がみられた。さらに感染により、炎症性サイトカインの産生増加および構造と機能を伴うタイト結合蛋白ある claudin-4 および occludin の発現増加がみられた。これらのタイト結合蛋白の誘導は、ウイルスの出芽に関与している可能性が考えられた。RS ウイルス感染による炎症性サイトカインおよびタイト結合蛋白の変化は、PKC  $\delta$  /HIF-1  $\alpha$  /NF- $\kappa$ B 経路を介して調節されていた。

以上実施した自然免疫を介したタイト結合によるヒト鼻粘膜バリア調節機構の解明は、感染アレルギーの予防と治療の基礎的研究に役立つと考えられた。

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 3 4 件)

1. Masaki T, Kojima T, Okabayashi T, Ogasawara N, Ohkuni T, Obata K, Takasawa A, Murata M, Tanaka S, Hirakawa S, Fuchimoto J, Ninomiya T, Fujii N, Tsutsumi H, Himi T, Sawada N. An NF- $\kappa$ B signaling pathway via PKC $\delta$  regulates replication of respiratory syncytial virus in polarized normal human nasal epithelial cells. Mol Biol Cell in press 査読有
2. Yamaguchi H, Kojima T, Ito T, Kyuno D, Kimura Y, Imamura M, Hirata K, Sawada N. Effects of Clostridium perfringens enterotoxin via claudin-4 on normal human pancreatic duct epithelial cells and cancer cells. Cell Mol Biol Lett, in press 査読有
3. Ito T, Kojima T, Yamaguchi H, Kyuno D, Kimura Y, Imamura M, Takasawa A, Murata M, Tanaka S, Hirata K, Sawada N. Transcriptional regulation of claudin-18 via specific protein kinase C signaling pathways and modification of DNA-methylation in human pancreatic cancer cells. J Cell Biochem, in press 査読有
4. Kojima T, Sawada N. Expression and function of claudins in hepatocytes. CLAUDINS: METHODS AND PROTOCOLS. Methods in Molecular Biology, in press. 査読有
5. Kondoh A, Takano K, Kojima T, Ohkuni T, Kamekura R, Ogasawara N, Go M, Sawada N, Himi T. Altered expression of claudin-1, claudin-7, and tricellulin regardless of human papilloma virus infection in human tonsillar squamous cell carcinoma. Acta-Otolaryngol, in press. 査読有
6. Ogasawara N, Kojima T, Go M, Takano KI, Kamekura R, Ohkuni T, Koizumi JI, Masaki T, Fuchimoto J, Obata K, Kurose M, Shintani T, Sawada N, Himi T. Epithelial barrier and antigen uptake in lymphoepithelium of human adenoids. Acta Otolaryngol, 131: 116-123, 2011. 査読有

7. Ohkuni T, Kojima T, Ogasawara N, Masaki T, Fuchimoto J, Kamekura R, Koizumi JI, Ichimiya S, Murata M, Tanaka S, Himi T, Sawada N. Poly(I:C) reduces expression of JAM-A and induces secretion of IL-8 and TNF- $\alpha$  via distinct NF- $\kappa$ B pathways in human nasal epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 250:29–38, 2011. 査読有
8. Kojima T, Fuchimoto J, Yamaguchi H, Ito T, Takasawa A, Ninomiya T, Kikuchi S, Ogasawara N, Ohkuni T, Masaki T, Hirata K, Himi T, Sawada N. c-Jun N-terminal kinase is largely involved in the regulation of tricellular tight junctions via tricellulin in human pancreatic duct epithelial cells. *J Cell Physiol*, 225:720-733, 2010. 査読有
9. Kikuchi S, Ninomiya T, Tatsumi H, Sawada N, Kojima T. Tricellulin is expressed in autotypic tight junctions of peripheral myelinating schwann cells. *J Histochem Cytochem*, 58:1067-1073, 2010.
10. Kamekura R, Kojima T, Takashima A, Koizumi JI, Ogasawara N, Go M, Takano KI, Murata M, Tanaka S, Ichimiya S, Himi T, Sawada N. Thymic stromal lymphopoietin induces tight junction protein claudin-7 via NF- $\kappa$ B in dendritic cells. *Histochem Cell Biol*, 133: 339-348, 2010. 査読有
11. Sawada K, Ariki S, Kojima T, Saito A, Yamazoe M, Nishitani C, Shimizu T, Takahashi M, Mitsuzawa H, Yokota SI, Sawada N, Fujii N, Takahashi H, Kuroki Y. Pulmonary collectins protect macrophages against pore-forming activity of Legionella pneumophila and suppress its intracellular growth. *J Biol Chem*, 285: 8434-8443, 2010. 査読有
12. Ogasawara N, Kojima T, Go M, Ohkuni T, Koizumi J, Kamekura R, Masaki T, Murata M, Tanaka S, Fuchimoto J, Himi T, Sawada N. PPAR $\gamma$  agonists upregulate the barrier function of tight junctions via a PKC pathway in human nasal epithelial cells. *Pharmacol Res*, 61: 489-498, 2010. 査読有
13. Yamaguchi H, Kojima T, Ito T, Kimura Y, Imamura M, Son S, Koizumi J, Murata M, Nagayama M, Nobuoka T, Tanaka S, Hirata K, Sawada N. Transcriptional control of tight junction proteins via a protein kinase C signal pathway in human telomerase reverse transcriptase-transfected human pancreatic duct epithelial cells. *Am J Pathol*, 177:698-712, 2010. 査読有
14. 堤 裕幸, 平川賢史, 正木智之, 氷見徹夫, 岡林環樹, 横田伸一, 藤井暢弘, 小島隆, 澤田典均. RSウイルス感染症と喘鳴・喘息. *小児耳鼻咽喉科*, 31(3): 248-252, 2010. 査読無
15. Son S, Kojima T, Decaens C, Yamaguchi H, Ito T, Imamura M, Murata M, Tanaka S, Chiba H, Hirata K, Sawada N. Knockdown of tight junction protein claudin-2 prevents bile canalicular formation in WIF-B9 cells. *Histochem Cell Biol*, 131: 411-424, 2009. 査読有
16. Iba K, Hatakeyama N, Kojima T, Murata M, Matsumura T, Wewer UM, Wada T, Sawada N, Yamashita T. Impaired cutaneous wound healing in mice lacking tetranectin. *Wound Repair Regen*, 17: 108-112, 2009. 査読有
17. Kamekura R, Kojima T, Koizumi J, Ogasawara N, Kurose M, Go M, Harimaya A, Murata M, Tanaka S, Chiba H, Himi T, Sawada N. Thymic stromal lymphopoietin enhances tight junction barrier function of human nasal epithelial cells. *Cell Tissue Res*, 338: 283-293, 2009. 査読有
18. Ohkuni T, Kojima T, Ogasawara N, Masaki T, Ninomiya T, Kikuchi S, Go M, Takano K, Himi T, Sawada N. Expression and localization of tricellulin in human nasal epithelial cells in vivo and in vitro. *Med Mol Morphol*, 42: 204-211, 2009. 査読有
19. Ogasawara N, Kojima T, Go M, Fuchimoto J, Kamekura R, Koizumi J, Ohkuni T, Masaki T, Murata M, Tanaka S, Ichimiya S, Himi T, Sawada N. Induction of JAM-A during differentiation of human THP-1 dendritic cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 389: 543-549, 2009. 査読有
20. Kojima T, Murata M, Yamamoto T, Lan M, Imamura M, Son S, Takano K-i, Yamaguchi H, Ito T, Tanaka S, Chiba H, Hirata K, Sawada N. Tight junction proteins and signal transduction pathways in hepatocytes. *Histol Histopathol*, 24: 1463-1472, 2009. 査読有
21. 氷見徹夫, 郷充, 近藤敦, 高野賢一, 正木智之, 小泉純一, 亀倉隆太, 大國毅, 小笠原徳子, 小島隆, 澤田典均. ヒト鼻粘膜の機能解析から見えてくること. *耳鼻咽喉科展望*, 52: 9-18, 2009. 査読無

22. Kamekura R, Kojima T, Koizumi J, Ogasawara N, Kurose M, Takano K, Go M, Himi T, Sawada N. Expression of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in allergic rhinitis : Induction of tight junction proteins in human nasal epithelial cells and dendritic cells by epithelial-derived TSLP. *Inflammation and Regeneration*, 28: 160-165, 2008. 査読無
23. Kojima T, Takano K, Yamamoto T, Imamura M, Murata M, Son S, Yamaguchi H, Osanai M, Chiba H, Himi T, Sawada N. Transforming growth factor- $\beta$  induces epithelial to mesenchymal transition by down-regulation of claudin-1 expression and the fence function in adult rat hepatocytes. *Liver Int*, 28: 534-545, 2008. 査読有
24. Takano K, Kojima T, Ogasawara N, Go M, Kikuchi S, Ninomiya T, Kurose M, Koizumi J, Kamekura R, Murata M, Tanaka S, Chiba H, Himi T, Sawada N. Expression of tight junction proteins in epithelium including Ck20-positive M-like cells of human adenoids in vivo and in vitro. *J Mol Histol*, 39(3): 265-273, 2008. 査読有
25. Fujita H, Sugimoto K, Inatomi S, Maeda T, Osanai M, Uchiyama Y, Yamamoto Y, Wada T, Kojima T, Yokozaki H, Yamashita T, Kato S, Sawada N, Chiba H. Tight junction proteins claudin-2 and -12 are critical for vitamin D-dependent  $Ca^{2+}$  absorption between enterocytes. *Mol Biol Cell*, 19: 1912-1921, 2008. 査読有
26. Koizumi J, Kojima T, Ogasawara N, Kamekura R, Kurose M, Go M, Harimaya A, Murata M, Osanai M, Chiba H, Himi T, Sawada N. Protein kinase C enhances tight junction barrier function of human nasal epithelial cells in primary culture by transcriptional regulation. *Mol Pharmacol*, 74: 432-442, 2008. 査読有
27. Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, Kojima T, Inatomi S, Ohguro H, Sawada N. Experimental effect of retinoic acids on apoptosis during the development of diabetic retinopathy. *Clinical Ophthalmology*, 2: 233-235, 2008. 査読有
28. Hatakeyama N, Kojima T, Iba K, Murata M, Thi MM, Spray DC, Osanai M, Chiba H, Ishiai S, Yamashita T, Sawada N. IGF-I regulates tight-junction protein claudin-1 during differentiation of osteoblast-like MC3T3-E1 cells via a MAP-kinase pathway. *Cell Tissue Res*, 334: 243-254, 2008. 査読有
29. 郷充, 小島隆, 亀倉隆太, 小笠原徳子, 小泉純一, 黒瀬誠, 高野賢一, 澤田典均, 氷見徹夫. 粘膜のバリアと抗原サンプリングー鼻粘膜を介した新たな治療戦略にむけてー 耳鼻咽喉科展望, 51: 32-38, 2008. 査読無
- [学会発表] (計 11 件)
1. 正木智之, 小島隆, 大國毅, 小笠原徳子, 岡林環樹, 藤井暢弘, 堤裕幸, 澤田典均, 氷見徹夫. RSウイルス感染によるヒト鼻粘膜上皮細胞のシグナル応答. 第 49 回日本鼻科学会, 2010 年 8 月 26-28 日, 札幌.
  2. 瀧本潤, 小島隆, 小林直之, 亀倉隆太, 郷充, 大國毅, 小笠原徳子, 正木智之, 伊藤一敏, 氷見徹夫, 澤田典均. ヒト鼻粘膜上皮細胞を用いたホップ水抽出物の TSLP 産生抑制効果. 第 49 回日本鼻科学会, 2010 年 8 月 26-28 日, 札幌.
  3. 岡林環樹, 小島隆, 正木智之, 横田伸一, 堤裕幸, 氷見徹夫, 澤田典均, 藤井暢弘. RSV 感染鼻粘膜上皮細胞における III 型インターフェロンの重要性. 2010 日本インターフェロンサイトカイン学会, 2010 年 6 月 25-26 日, 福岡.
  4. 正木智之, 小島隆, 大國毅, 小笠原徳子, 氷見徹夫, 村田雅樹, 田中敏, 澤田典均. RSウイルス感染ヒト鼻粘膜上皮細胞におけるタイト結合の誘導. 第 99 回日本病理学会, 2010 年 4 月 27-29 日, 東京.
  5. 正木智之, 小島隆, 大國毅, 小笠原徳子, 岡林環樹, 藤井暢弘, 堤裕幸, 澤田典均, 氷見徹夫. RSウイルス感染ヒト鼻粘膜上皮細胞におけるタイト結合の誘導. 第 28 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 2010 年 2 月 18-20 日, 福井.
  6. 大國毅, 小島隆, 小笠原徳子, 正木智之, 氷見徹夫, 澤田典均. 正常ヒト鼻粘膜上皮バリア調節機構への TLR の関与. 第 8 回コネキシン研究会, 2009 年 11 月 26-28 日, 福岡.
  7. 正木智之, 小島隆, 大國毅, 小笠原徳子, 澤田典均, 氷見徹夫. ウイルス感染とヒト鼻粘膜バリア. 第 48 回日本鼻科学会, 2009 年 10 月 1-3 日, 島根.
  8. 小笠原徳子, 小島隆, 郷充, 亀倉隆太, 大國毅, 正木智之, 村田雅樹, 田中敏,

千葉英樹, 氷見徹夫, 澤田典均. 核内受容体PPAR- $\gamma$ を介したヒト鼻粘膜におけるタイト結合の発現調節機構. 第98回日本病理学会, 2009年5月1-3日, 京都.

9. 小笠原徳子, 小島隆, 郷充, 亀倉隆太, 澤田典均, 氷見徹夫. 核内受容体PPAR- $\gamma$ を介したヒト鼻粘膜上皮細胞および樹状細胞のタイト結合の発現調節機構. 日本アレルギー学会, 2008年11月27-30日, 東京.
10. 大國毅, 小島隆, 亀倉隆太, 小笠原徳子, 菊池真, 二宮孝文, 氷見徹夫, 澤田典均. ヒト鼻粘膜におけるタイト結合蛋白tricellulinの発現調節. 第40回日本臨床分子形態学学会, 2008年10月3-4日, 福岡.
11. 小笠原徳子, 小島隆, 郷充, 亀倉隆太, 澤田典均, 氷見徹夫. 核内受容体PPAR- $\gamma$ を介したヒト鼻粘膜上皮細胞および樹状細胞のタイト結合の発現調節機構. 第29回日本炎症再生学会, 2008年7月8-10日, 東京.

〔図書〕 (計1件)

1. Kojima T, Sawada N, Yamaguchi H, Fort AG, Spray DC. Gap and tight junctions in liver: composition, regulation, and function. The Liver: Biology and Pathobiology, 5th Edition, edited by Arias IM, et al. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, pp201-220, 2009.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称: TSLP 過剰発現抑制剤  
発明者: 澤田典均、小島隆、淵本潤、小林直之  
権利者: 札幌医科大学、サッポロビール株式会社  
種類: 特許  
番号: 2009-2779276  
出願年月日: 平成21年12月7日  
国内外の別: 国外

○取得状況 (計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:

取得年月日:  
国内外の別:

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小島 隆 (KOJIMA TAKASHI)  
札幌医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 30260764

(2) 研究分担者

田中 敏 (TANAKA SATOSHI)  
札幌医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 30374250

村田 雅樹 (MURATA MASAKI)  
札幌医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 10404592

正木 智之 (MASAKI TOMOYUKI)  
札幌医科大学・医学部・研究員  
研究者番号: 30457717