

## 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 25 年 6 月 3 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：20010～2012

課題番号：22591251

研究課題名（和文） アトピー性皮膚炎に付随する環境および自己因子による T S L P 誘導とその意義

研究課題名（英文） Induction of TSLP by environmental and self factors associated with atopic dermatitis

研究代表者

高井 敏朗（TAKAI TOSHIRO）

順天堂大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：70338375

研究成果の概要（和文）：ヒトケラチノサイトの thymic stromal lymphopoietin (TSLP) 発現誘導について解析し新知見を得た。アトピー性皮膚炎患者皮膚での増殖が知られる黄色ブドウ球菌や、ハウスダストに含まれることが知られる微生物鞭毛成分、そしてアレルギー関連サイトカインなどが TSLP 誘導を促進することを明らかにした。機能的な遺伝子発現を高感度に検出する方法も見いだした。本研究によって、TSLP 発現制御のターゲットとなり得る新規な環境因子および自己由来因子を同定することができた。

研究成果の概要（英文）：We analyzed induction of TSLP in human primary keratinocytes. *Staphylococcus aureus*, which is known to colonize in skin of atopic dermatitis patients, bacterial flagellin, and atopic cytokine milieu, induced TSLP. We found that detection of the long form TSLP gene expression was a sensitive assay. The study identified some novel environmental and self-factors that contribute to the TSLP induction and regulation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：皮膚炎症・再生医学、アトピー性皮膚炎

## 1. 研究開始当初の背景

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) はアトピー性皮膚炎患者の発症部位のケラチノサイトや喘息患者の気管支上皮細胞に高発現し、樹状細胞（ランゲルハンス細胞を含む）に作用する。TSLP で活性化されたヒト樹状細胞は、ナイーブ T 細胞を炎症性

Th2 細胞へ分化させるだけでなく、メモリー Th2 の homeostatic expansion に関与し慢性増悪化に関与する。すなわち、TSLP は個体が体外環境と接する境界（皮膚や気道）における応答を Th2 応答へと変換／橋渡しする際の必須因子であり、アレルギー発症・慢性増悪化において重要な役割を担う

(Review: Takai T, Allergol. Int. 2012)。

TSLP の機能解析は急速に進んだが、ケラチノサイトに TSLP を誘導する因子の同定・解析は遅れていた。我々は、2 本鎖 RNA のヒトケラチノサイト TSLP 誘導活性を初めて報告し (Kinoshita H et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2009)、さらに研究を進展させるために本研究の提案・申請を行った。

## 2. 研究の目的

アレルギーと関わりの深い環境因子、自己由来因子、およびそれらの組み合わせ刺激によるケラチノサイトにおける TSLP 誘導あるいは抑制効果およびその作用機序を解析する。アトピー性皮膚炎発症および慢性増悪化サイクルにおける役割を考察する。

## 3. 研究の方法

主としてヒト培養ケラチノサイトを用いて in vitro での解析を行った。環境因子関連物質 [黄色ブドウ球菌分画 Toll 様受容体 (TLR) リガンド等] および自己因子 (サイトカイン、皮膚抗菌ペプチド等)、で刺激後の TSLP および種々のサイトカイン/ケモカインの分泌および遺伝子発現を、ELISA および定量 PCR によって測定した。受容体および転写因子の siRNA 導入による遺伝子発現阻害効果の解析を行った。

## 4. 研究成果

[黄色ブドウ球菌による TLR2/TLR6 依存的 TSLP 誘導 (Vu AT et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2010)] 黄色ブドウ球菌とアトピー性皮膚炎の関連はよく知られているが、その間を何が介在するかについては不明である。黄色ブドウ球菌成分による TSLP 分泌誘導を調べたところ、膜画分に最も強い活性を認めた。TLR2/TLR6 リガンドである合成ジアシル化リポペプチドも TSLP 分泌を誘導した。膜画分による TSLP mRNA 誘導は TLR2 および TLR6 の siRNA 導入によって抑制された。黄色ブドウ球菌が産生するジアシル化リポタンパク質が、TLR2/6 リガンドとしてヒトケラチノサイトの TSLP 産生を刺激し、アトピー性皮膚炎の発症の起点あるいは増悪化に関与することが示唆された。

[細菌鞭毛構成タンパク Flagellin による TLR5 依存的 TSLP 誘導 (Le TA et al., Int. Arch. Allergy Immunol. 2011)] flagellin はヒトケラチノサイトに TSLP 分

泌を誘導し、TSLP mRNA 誘導は TLR5 の siRNA 導入によって抑制されることを明らかにした。最近、flagellin はハウスダスト中に存在することが報告されており、本研究結果と合わせると経皮感作やアトピー性皮膚炎発症への関与が示唆される。

[2 本鎖 RNA 刺激による TSLP 産生のメカニズム解析 (Vu AT et al., J. Invest. Dermatol. 2011)] 我々は過去に 2 本鎖 RNA 刺激によってヒトケラチノサイトが TSLP を分泌することを報告したが (Kinoshita et al., JACI 2009)、刺激経路は不明であった。我々の報告の後、他の研究グループが、センサーとして TLR3 (endosome 局在) ではなく RIG-I および PKR (cytoplasm に存在) の重要性を示すデータと、転写因子として NF- $\kappa$ B より IRF3 が重要であるとの推察を含む報告を行っている (Seidl et al., JACI 2009)。しかし、我々は予備検討で彼らと相反する実験結果を得たので、検討を進め、endosome の酸性化の阻害剤 (bafilomycin A1) 添加および RelA (NF- $\kappa$ B 構成分子のひとつ) の siRNA 導入により TSLP 発現が阻害されることを示した。IRF3 siRNA 導入は TSLP 発現に影響を与えなかった。TLR3-NF- $\kappa$ B 経路の重要性が示唆された。

[Long form TSLP mRNA 転写と TSLP タンパク質発現 (Xie Y et al., J. Dermatol. Sci. 2012)] ヒトケラチノサイトの TLR リガンドおよびサイトカイン刺激で TSLP 分泌が起きる際に、発現誘導されるのは long form TSLP RNA であることを明らかにした。TSLP 誘導因子や抑制因子の探索において long form TSLP mRNA の特異的検出が極めて高感度な方法として利用できることを示した。

[ヒト抗菌ペプチド LL-37 による炎症性サイトカイン応答の修飾 (Chen X et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2013)] 内在性のヒト皮膚抗菌ペプチド LL-37 が TLR3 刺激による TSLP 発現を抑制することを見いだした。興味深いことに LL-37 は、Th17 サイトカイン刺激による IL-6 および CXCL8 産生を顕著に増強し、TNF- $\alpha$ /IFN- $\gamma$  刺激による CXCL8 産生を増強・CCL5 および CXCL10 産生を抑制した。LL-37 が、TSLP が関与する Th2 型皮膚炎、および Th17 や IL-6 が関与する乾癬に、それぞれ抑制的および促進的に作用する可能性を示唆した。

[まとめ] in vitro での培養ヒトケラチノサイトの TSLP 発現誘導について培養・刺激条件を最適化し解析した。得られた新知見の主なものは以下の通り。(1) アトピー性皮膚炎患者の皮膚での増殖がよく知られる黄色ブドウ球菌の膜画分が TLR2-TLR6 依存的に TSLP 発現を誘導すること。(2) ハウスダスト中にも存在する flagellin が TLR5 依存的に TSLP 発現を誘導すること。(3) 2本鎖 RNA 刺激による TSLP 発現に、エンドソーム酸性化と転写因子 NF- $\kappa$ B が関与すること。(3) long form TSLP mRNA の特異的検出が極めて高感度な方法として利用できること。(4) TSLP 発現のサイトカイン環境 (TNF- $\alpha$ , IL-4/IL-13, IFN- $\gamma$ , IL-17, TGF- $\beta$ , TGF- $\alpha$ ) による促進および抑制。(5) LL-37 による 2本鎖 RNA 依存的 TSLP 発現の抑制効果と、他の刺激依存的サイトカイン誘導に対する諸効果。これらの知見は、アトピー性皮膚炎と環境因子・自己因子の関連を考える上で重要な示唆を与える。関与が示された受容体、転写因子、オルガネラ機能は TSLP 発現阻止のターゲットとなり得る。他の因子に関する知見や、in vitro 系では効果が見られない因子についても、in vivo を含め、今後再現性確認や解析を進める。

#### 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 32 件)

1. Chen X, Takai T, Xie Y, François Niyonsaba, Okumura K, Ogawa H. Human antimicrobial peptide LL-37 modulates proinflammatory responses induced by cytokine milieu and double-stranded RNA in human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 433:532-7 (2013) [査読有]
2. Kamijo S, Takeda H, Tokura T, Suzuki M, Inui K, Hara M, Matsuda H, Matsuda A, Oboki K, Ohno T, Saito H, Nakae S, Sudo K, Suto H, Ichikawa S, Ogawa H, Okumura K, Takai T. IL-33-mediated innate response and adaptive immune cells contribute to maximum responses of protease allergen-induced allergic airway inflammation. *J Immunol* 190:4489-99 (2013) [査読有]
3. Nakazawa T, Khan AF, Yasueda H, Saito A, Fukutomi Y, Takai T, Zaman K, Yunus M, Takeuchi H, Iwata T, Akiyama K: Immunization of rabbits with nematode *Ascaris lumbricoides* antigens induces antibodies cross-reactive to house dust mite *Dermatophagoides farinae* antigens. *Biosc Biotechnol Biochem* 77:145-150 (2013) [査読有]
4. Xie Y, Takai T, Chen X, Okumura K, Ogawa H: Long TSLP transcript expression and release of TSLP induced by TLR ligands and cytokines in human keratinocytes. *J Dermatol Sci* 66:233-237 (2012) [査読有]
5. Saeki M, Nishimura T, Kaminuma O, Suzuki K, Takai T, Mori A, Takada K, Takaiwa F, Hiroi T. Inhibition of allergen-induced airway inflammation by low-dose oral immunotherapy with transgenic rice seeds independently of immunoglobulin E synthesis. *Int Arch Allergy Immunol* 158:66-69 (2012) [査読有]
6. Takai T. TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms. *Allergol Int* 61:3-17 (2012)
7. Vu AT, Chen X, Xie Y, Kamijo S, Ushio H, Kawasaki J, Hara M, Ikeda S, Okumura K, Ogawa H, Takai T. Extracellular double-stranded RNA induces TSLP via an endosomal acidification- and NF- $\kappa$ B-dependent pathway in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 131:2205-2212 (2011) [査読有]
8. Kawasaki J, Ushio H, Kinoshita H, Fukai T, Niyonsaba F, Takai T, Ogawa H, Okumura K, Ikeda S: Viral infection induces thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in human keratinocyte. *J Dermatol Sci* 62:131-134 (2011) [査読有]
9. Takai T, Ikeda S. Barrier dysfunction caused by environmental proteases in the pathogenesis of allergic diseases. *Allergol Int* 60:25-35 (2011)
10. Le TA, Takai T, Vu AT, Kinoshita H, Chen X, Ikeda S, Ogawa H, Okumura K. Flagellin induces the expression of thymic stromal lymphopoietin in human keratinocytes via Toll-like receptor 5. *Int Arch Allergy Immunol* 155:31-37 (2011) [査読有]
11. Takai T. Missions of protease allergens in the epithelium. *Int Arch Allergy Immunol* 154:3-5 (2011) [査読有]
12. Suzuki K, Kaminuma O, Yang L, Takai T, Mori A, Umezu-Goto M, Ohtomo T, Ohmachi Y, Noda Y, Hirose S, Okumura K, Ogawa H, Takada K, Hirasawa M, Hiroi T, Takaiwa F.

- Prevention of allergic asthma by vaccination with transgenic rice seed expressing mite allergen: induction of allergen-specific oral tolerance without bystander suppression. *Plant Biotechnol J* 9:982-990 (2011) [査読有]
13. Vu AT, Baba T, Chen X, Le TA, Kinoshita H, Xie Y, Kamijo S, Hiramatsu K, Ikeda S, Ogawa H, Okumura K, Takai T. *Staphylococcus aureus* membrane and diacylated lipopeptide induce thymic stromal lymphopoietin in keratinocytes via the Toll-like receptor 2-Toll-like receptor 6 pathway. *J Allergy Clin Immunol* 126:985-993. e1-3 (2010) [査読有]
  14. Hirasawa Y, Takai T, Nakamura T, Mitsuishi K, Gunawan H, Suto H, Ogawa T, Wang XL, Ikeda S, Okumura K, Ogawa H. *Staphylococcus aureus* extracellular protease causes epidermal barrier dysfunction. *J Invest Dermatol* 130:614-617 (2010) [査読有]
  15. Takai T. Cedar allergen harvest from tobacco: Plant biotechnology for recombinant allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 153:431-433 (2010) [査読有]
  16. Le TA, Takai T, Vu AT, Kinoshita H, Ikeda S, Ogawa H, Okumura K, Glucocorticoids inhibit double-stranded RNA-induced thymic stromal lymphopoietin release from keratinocytes in atopic cytokine milieu more effectively than tacrolimus. *Int Arch Allergy Immunol* 153:27-34 (2010) [査読有]
  17. Vu AT, Takai T, Le TA, Kinoshita H, Kamijo S, Hara M, Wang XL, Ogawa T, Ikeda S, Ogawa H, Okumura K. Proinflammatory response in human keratinocytes stimulated with ligands for TLR2, TLR1, and TLR6. *Juntendo Medical Journal* 56:50-55 (2010) [査読有]
  18. 高井敏朗: ダニアレルゲンによる経皮感作のメカニズム. *アレルギー・免疫* 20:854-860 (2013)
  19. 高井敏朗: アレルゲンの3つの顔. *アレルギー* 61:930-940 (2012)
  20. 高井敏朗: 私は思う: アレルゲンとは何か. *アレルギーの臨床* 32:739-741 (2012)
  21. 高井敏朗, 池田志孝: ダニアレルゲンとアレルゲン 週刊日本医事新報 4582号 57-59 (2012)
  22. 高井敏朗: Th2アジュバントとしての環境アレルゲンと黄色ブドウ菌: 経皮的Th2感作におけるバリア破壊と自然免疫応答 *日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌* 6:8-13 (2012)
  23. 高井敏朗: アレルゲンの持つアジュバント作用と抗原感作機構 *アレルギー・免疫* 19:12-19 (2012)
  24. 高井敏朗: アレルゲンはなぜアレルゲンになるのか *アレルギー* 60:809-816 (2011)
  25. 高井敏朗: 表皮ケラチノサイトにおける TSLP 産生誘導 *臨床免疫・アレルギー科* 55:365-370 (2011)
  26. 高井敏朗: ダニに由来する Th2 アジュバント活性 *臨床免疫・アレルギー科* 54:619-624 (2010)
  27. 高井敏朗, 上條清嗣: 花粉の Th2 アジュバント活性 *臨床免疫・アレルギー科* 54:625-630 (2010)
  28. 上條清嗣, 奥村康, 高井敏朗: 樹状細胞の花成分による Th2 細胞誘導 *臨床免疫・アレルギー科* 54: 313-322 (2010)
  29. 高井敏朗: アレルゲンに対する自然免疫応答 *呼吸* 29:878-883. 2010
  30. 高井敏朗: 知っておかなければならないアレルギー疾患の基礎知識 (2) Th2 アジュバントとしてのアレルゲン *アレルギー・免疫* 17:687-694. 2010
  31. 上條清嗣, 奥村康, 高井敏朗: 花粉による樹状細胞の活性化 *臨床免疫・アレルギー科* 53: 312-320. 2010
  32. 奥村康, 高井敏朗: 環境因子とアレルギー疾患-特にアトピー性皮膚炎を中心に- *日中医学* 24: 47-52. 2010
- [学会発表] (計 37 件)
1. 高井敏朗. TSLP および IL-33 の産生誘導とアレルギー. 喘息治療セミナー21:ロイコトリエン研究会 (名古屋) 2013年5月25日
  2. 高井敏朗. 特別講演1. アレルゲンの持つアジュバント作用と抗原感作機構. 第10回九州耳鼻科薬物治療研究会 (福岡) 2013年2月16日
  3. Takai T, Kamijo S, Takeda H, Inui K, Suzuki M, Hara M, Matsuda A, Oboki K, Ohno T, Saito H, Nakae S, Sudo K, Ichikawa S, Ogawa H, Okumura K. Contribution of adaptive immune cells and IL-33-mediated innate response to protease allergen-dependent allergic airway inflammation. *Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, Type 2 immunity: initiation, maintenance, homeostasis and pathology* (Santa Fe Community Convention Center, Santa Fe, New Mexico, USA) 2013年1月10日~15日

4. Iida H, Takai T, Kamiyo S, Hirasawa S, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S. Protease allergen and barrier injury synergistically induce skin inflammation and antibody production. 日本研究皮膚科学会 (那覇) 2012年12月7-9日
5. Chen X, Takai T, Xie Y, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S. Modulation of double-stranded RNA- and cytokine-induced responses of human keratinocytes by LL-37. 日本研究皮膚科学会 (那覇) 2012年12月7-9日
6. Xie Y, Takai T, Chen X, Okumura K, Vicheth C, Ikeda S, Ogawa H. 9-cis-retinoic acid inhibits TLR ligand- and cytokine-induced TSLP production in human keratinocytes. 日本研究皮膚科学会 (那覇) 2012年12月7-9日
7. Kamiyo S, Takai T, Matsuda A, Oboki K, Ohno T, Saito H, Nakae S, Sudo K, Ogawa H, Okumura K. Contribution of adaptive immune cells and IL-33-mediated innate response to protease allergen-dependent allergic airway inflammation. 日本免疫学会総会・学術集会 (神戸) 2012年12月5-7日
8. 上條清嗣, 高井敏朗, 松田浩則, 松田彰, 大保木啓介, 斎藤博久, 小川秀興, 奥村康. プロテアーゼアレルギーによる気道炎症における獲得免疫細胞およびIL-33を介した自然免疫応答の役割. 日本アレルギー学会 (大阪) 2012年11月29日-12月1日
9. 三輪正人, 花尾麻美, 塩沢晃人, 廣津幹夫, 小野倫嗣, 池田勝久, 原むつ子, 高井敏朗, 奥村康. スギヒノキ花粉症患者鼻粘膜擦過細胞におけるフィラグリンの発現. 日本アレルギー学会 (大阪) 2012年11月29日-12月1日
10. 高井敏朗. アレルゲンの持つアジュバント作用と抗原感作機構. 茨城県小児アレルギー研究会 (つくば) 2012年11月8日
11. Iida H, Takai T, Hirasawa Y, Kamiyo S, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S. Epidermal barrier dysfunction induced by environmental proteases. 42th Annual European Society for Dermatological Research Meeting (Venice, Italy) 2012年9月19日~22日
12. 高井敏朗. アレルゲン研究の最前線 関東耳鼻咽喉科アレルギー懇話会 (東京) 2012年9月9日
13. Xie Y, Takai T, Chen X, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H, The long form *TSLP* functions in the Toll-like receptor ligand- or cytokine-induced TSLP release in human keratinocytes. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 (長野) 2012年7月13-15日
14. Xie Y, Takai T, Chen X, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H, The long form *TSLP* functions in the Toll-like receptor ligand- or cytokine-induced TSLP release in human keratinocytes. The 2nd Eastern Asia Dermatology Congress (Beijing, China) 2012年6月13-15日
15. 高井敏朗. 特別講演 1. Th2 アジュバントとしてのアレルゲン: バリアと自然免疫系に対する作用 日本アレルギー学会春季臨床大会 (大阪) 5月12(-13)日
16. 高井敏朗. アレルギー疾患の分子機構の新展開 Symposium S3E-32. New frontiers in molecular mechanisms of allergic diseases. アレルゲンからアレルギーを考える Allergens and their Th2 adjuvant activity 日本薬理学会 (京都) 2012年3月16日
17. 高井敏朗. 教育研修会 I: アレルゲンはなぜアレルゲンになるのか? : Th2/IgE 誘導アジュバントとしてのアレルゲンおよび黄色ブドウ球菌. 日本耳鼻咽喉アレルギー免疫学会 (大津) 2012年2月16日
18. 高井敏朗. 特別講演: アレルゲンの持つアジュバント作用と抗原感作機構. 大阪皮膚アレルギーネットワーク (ODAN) (大阪) 2012年1月21日
19. Iida H, Takai T, Hirasawa Y, Mitsuishi K, Kamiyo S, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Epidermal barrier dysfunction induced by environmental proteases 日本研究皮膚科学会 (京都) 2011年12月9,10日
20. Chen X, Takai T, Vu AT, Xie Y, Kamiyo S, Ushio H, Kawasaki J, Hara M, Bounmyviset B, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H Extracellular double stranded RNA induces TSLP via TLR3-NF-kB axis in human keratinocytes 日本研究皮膚科学会 (京都) 2011年12月9,10日
21. Xie Y, Takai T, Chen X, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H, TLR ligands and cytokines induce expression of the long splice form of TSLP mRNA in human keratinocytes 日本研究皮膚科学会 (京都) 2011年12月9,10日
22. Takai T, Vu AT, Chen X, Le TA, Xie Y, Kamiyo S, Hara M, Suto H, Ikeda S, Ogawa H, Okumura K. Staphylococcus aureus-derived extracellular protease and membranous TLR2-TLR6 ligand induce skin barrier dysfunction and production

- of TSLP. 日本免疫学会総会・学術集会（幕張）2011年11月28日
23. 高井敏朗. 教育講演 1. アレルゲンとは何か：3つの顔. 日本アレルギー学会 2011年11月10日（東京）
24. 高井敏朗. シンポジウム 15. 免疫細胞と組織構成細胞の接点. 環境→Th2 応答への橋渡し：TLR リガンドによる上皮からの TSLP 産生誘導. 日本アレルギー学会 2011年11月11日（東京）
25. 上條清嗣、奥村康、高井敏朗. シンポジウム 11. 環境と体内物質の Th2 アジュバント作用. プロテアーゼアレルゲンおよび花粉による Th2 アジュバント作用. 日本アレルギー学会 2011年11月11日（東京）
26. Takai T. APAPARI Symposium: Allergen. Environmental allergens and their Th2 adjuvant activity. Joint Congress of Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology & Immunology 2011 (APAPARI 2011) and 48th Annual Meeting of Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology (48th JSPACI) (博多) 2011年10月28日
27. 高井敏朗. アレルゲンを考える：アレルゲンはなぜアレルゲンになるのか？ 那須ティーチン（東京）2011年7月30日
28. 高井敏朗. シンポジウム 2: 「なぜアレルゲンはアレルゲンになるのか？」広義の Th2/IgE 誘導アジュバントとしての環境アレルゲンおよび黄色ブドウ球菌. 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会（甲府）2011年7月16日
29. 飯田秀雄、平澤祐輔、高井敏朗、池田志孝. 黄色ブドウ球菌の細胞外プロテアーゼによる皮膚バリア機能の破壊. 第40回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会・学術大会（広島）2010年12月12日
30. Chen X, Takai T, Vu AT, Le TA, Xie Y, Kinoshita H, Kamijo S, Hara M, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S. Induction of TSLP in keratinocytes stimulated with bacteria-related TLR ligands. 日本研究皮膚科学会（和歌山）2010年12月
31. Xie Y, Takai T, Le TA, Kinoshita H, Vu AT, Hara M, Chen X, Kamijo S, Bounmyviset B, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S. Effect of nuclear receptor agonists and calcineurin inhibitors on induction of TSLP in keratinocytes. 日本研究皮膚科学会（和歌山）2010年12月
32. 高井敏朗. 教育講演：なぜアレルゲンはアレルゲンになるのか？日本アレルギー学会（東京）2010年11月
33. 上條清嗣、奥村康、高井敏朗. ワークショップ3「樹状細胞の分化と制御」：花粉によるDC機能の修飾 日本アレルギー学会（東京）2010年11月
34. 上條清嗣、高井敏朗、原むつ子、戸倉智子, Gunawan Hendra, 王曉玲, 小川秀興, 奥村康. アレルギー性気道炎症モデルにおけるアレルゲンへの自然免疫細胞応答の関与 日本アレルギー学会（東京）2010年11月
35. Vu AT, Takai T, Le TA, Okumura K, Ogawa H. *Staphylococcus aureus* membrane and diacyllipopeptide induces TSLP in human keratinocytes via TLR2-TLR6 pathway. 19th Regional Conference of Dermatology (Asian-Australian) (Kota kinabalu, Malaysia) Oct, 2010.
36. Takai T, Kamijo S, Vu AT, Kinoshita H, Ogawa T, Le TA, Hirasawa Y, Seto T, Hara M, Ichikawa S, Chen X, Xie Y, Ikeda S, Ogawa H, Okumura K. Response of epidermis and epithelium against allergens, viral/microbial components, or endogenous factors: barrier disruption, proinflammatory responses, and homeostasis. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology (Kobe, Japan) Aug, 2010.
37. Kamijo S, Takai T, Tokura T, Kuhara T, Hara M, Ogawa H, Okumura K. Involvement of innate immune cell response to allergens in the pathogenesis of allergic airway inflammation. 14th International Congress of Immunology (Kobe, Japan) Aug, 2010.

〔図書〕（計 2 件）

1. Takai T. Mite endopeptidase 1. In: Neil D. Rawlings and Guy S. Salvesen, editors, Handbook of Proteolytic Enzymes. Oxford: Academic Press, 2013, pp. 1957-1963.
2. Takai T. Serine endopeptidase allergens from *Dermatophagoides* species. In: Neil D. Rawlings and Guy S. Salvesen, editors, Handbook of Proteolytic Enzymes. Oxford: Academic Press, 2013, pp. 3055-3060.

6. 研究組織

研究代表者

高井敏朗 (TAKAI TOSHIRO)

順天堂大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：70338375