

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390260

研究課題名(和文)新規標的分子同定に基づく自己免疫・喘息疾患に対する抗体医療の開発

研究課題名(英文)Development of the antibody medical treatment to autoimmune and asthmatic diseases based on new target molecule.

研究代表者

奥村 康 (Okumura, Ko)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：50009700

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,800,000円、(間接経費) 4,440,000円

研究成果の概要(和文)：TIM-4分子の機能について、以下の事を明らかにした。細胞表面にあるTIM-4は、タンパク質分解酵素によって切断され、可溶性TIM-4 (sTIM-4)として存在する。sTIM-4はマクロファージやマスト細胞に作用して、炎症性サイトカインを産生する。この効果はLMIR5という分子との結合によってもたらされる。関節炎モデルマウスの血液中にはsTIM-4が高値に存在し、このマウスに抗TIM-4抗体を投与すると、炎症性サイトカインの産生が減少して病態が改善された。ヒトにおいてもsTIM-4は存在する可能性があり、免疫疾患治療の新たなターゲット分子になる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we demonstrated a critical contribution of TIM-4 to the development of collagen-induced arthritis (CIA) and collagen antibody-induced arthritis (CAIA), which are well-established animal model for the human rheumatoid arthritis. Administration of anti-TIM-4 mAb significantly inhibited the development of CIA and CAIA with a concomitant decrease of IL-6 and IL-1 beta in the ankle joints. Importantly, high levels of soluble TIM-4 were detected in sera of CIA mice as compared with naive mice. Moreover, soluble TIM-4 stimulation significantly induced IL-6 and TNF-alpha production by macrophages. These effects might be mediated by TIM-4-LMIR5 interaction. It is noteworthy that the inhibitory effects against the development and progression of arthritis by anti-TIM-4 mAb were observed when anti-TIM-4 mAb was administered after the onset or even after the establishment of arthritis. TIM-4 thus represents a novel target for intervention of rheumatoid arthritis.

研究分野：免疫学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 膠原病・アレルギー内科学

キーワード：自己免疫疾患 関節リウマチ 抗体療法 喘息

1. 研究開始当初の背景

モノクローナル抗体は特定の分子に特異的に結合し、その分子機能を抑制・活性化することができることから、30年程前から治療薬として臨床に用いることが期待されてきた。副作用の問題などからその実用化は困難を極めたが、しかし今日、マウス・ヒトキメラ抗体やヒト化抗体の作製といった抗体工学の技術革新により問題は克服されつつあり、関節リウマチ治療薬インフリキシマブ(抗TNF- α 抗体)や気管支喘息治療薬オマリズマブ(抗IgE抗体)などの登場に見られるように、抗体療法は飛躍的な治療効果をもたらしている。これまで自己免疫疾患やアレルギー疾患といった免疫疾患は主に免疫抑制剤を使って治療されてきたが、これらの薬剤は好ましいと好ましくないにかかわらず全ての免疫反応を抑制してしまう。我々免疫学者における治療の大きな目標は、病原体や発癌などに対する通常の免疫反応を維持し、あるいは高め、アレルゲンや自己組織などに対する生体に不利な反応を特異的に抑制することにある。特定の病態形成に關与するサイトカインや細胞表面分子を標的にできる抗体医薬療法は、既存の治療方法に変わる大きな可能性を秘めており、その発展は標的分子の選択に大きく委ねられている。

(1) これまで我々は、リンパ球のTh1およびTh2細胞の分化誘導に重要な役割を果たすと考えられているT-cell immunoglobulin mucin (TIM)ファミリー分子に焦点をあて機能解析を行っており、これまでにTIM-1、TIM-2、TIM-3の抗原提示細胞やT細胞における発現の解析と、樹状細胞-T細胞クロスプレゼンテーションにおける機能、移植片対宿主病、またアレルギー性結膜炎におけるこれらの分子の重要性を明らかにしてきた。なかでも現在、限られた細胞にのみ発現するTIM-4の働きに注目している。

(2) またリンパ球表面分子の病理的機能解析と平行して、新たなTh2サイトカインであるIL-33とそのレセプターであるST2にも注目し、喘息・アレルギーにおける役割解析の研究も行っている。

2. 研究の目的

本研究は、抗体医薬療法における自己免疫疾患や喘息・アレルギー疾患に対する新たな候補分子を見出すことを目的とし、炎症惹起に關与が考えられる細胞表面分子TIM-4と新規Th2サイトカインIL-33/ST2に焦点を絞り、抗マウスモノクローナル抗体を作製して、コラーゲン誘発性関節炎や卵白アルブミン蛋白(OVA)誘発性喘息といった疾患モデルマウスに投与して、治療の有用性について検討を行う。さらにこれら分子の生体内や病理組織における発現の局在を明らかにするなど、将来の臨床応用に向けた基礎的な解析を行う

ことを目的とした。ノックアウトマウスと異なり、抗体を用いる実験には、標的分子の働きを時間など状況に応じてコントロールできる利点があり、詳細な機能解析を行うことが可能である。

3. 研究の方法

(1) コラーゲン誘発性関節炎モデルマウスにおける抗TIM-4抗体投与の効果の検討。DBA/1マウスにII型コラーゲンと完全フロイントアジュバントのエマルジョンで免疫を行い、14日後にさらにII型コラーゲンと不完全フロイントアジュバントのエマルジョンで免疫してコラーゲン誘発性関節炎(CIA)を発症させた。マウスは抗TIM-4抗体投与群とコントロール抗体投与群の2群に分け、14日目から37日目まで抗体投与を行い、関節炎の症状(クリニカルスコア)を四肢それぞれに0~4点の5段階でスコア化して測定を行った。さらに発症後の関節炎に対する治療効果を検討するため、関節炎を発症し関節点数が1点となったマウスに抗TIM-4抗体とコントロール抗体をそれぞれランダムに投与した。さらに重篤状態の関節炎に対する治療効果も検討するため、10匹のマウスの関節炎発症率が100%に達した34日目の時点で、クリニカルスコアが同等となるように2群に分け、34日目から62日目まで抗TIM-4抗体とコントロール抗体を投与した。

またT細胞及びB細胞の影響を受けずに関節炎を惹起することができる、コラーゲン抗体誘導関節炎(CAIA)を誘導するため、II型コラーゲンに対する5モノクローナル抗体カクテルをマウスに注入した。DBA/1マウスに、0日目に抗II型コラーゲンカクテル抗体を2mg投与、3日目にLPS 25 μ gを投与した。抗TIM-4抗体もしくはコントロール抗体は3日目から投与した。

2つの実験系ともに、リンパ節細胞再刺激実験によるCD4 T細胞増殖・サイトカイン産生、病理組織、関節部分の炎症性サイトカイン産生量、血清中の抗コラーゲン抗体産生量などを指標にして、病態が改善したか否か評価を行った。

(2) OVA誘発性喘息モデルマウスにおける抗TIM-4抗体投与の効果の検討。BALB/cマウスに卵白アルブミン蛋白(OVA)をアラムアジュバンドとともに0日目および14日目に皮下注射によって免疫を行い、22日目からOVAを7日間、隔日ネブライザー吸入を行って、OVA誘発性喘息モデルマウスを作製した。発症期に抗TIM-4抗体投与群とコントロール抗体投与群ともに週3回腹腔内投与を行った。気道過敏性試験、肺胞洗浄液中の好酸球数およびサイトカイン量の測定、血清抗OVA抗体価、リンパ節細胞再刺激実験によるCD4 T細胞の増殖能およびサイトカイン産生量、肺組織標本における気管支への炎症細胞浸潤および粘液産生細胞の発生数を測り、病態が改善し

たか否か評価した。

(3) システインプロテアーゼによるアレルギー性肺炎モデル作製と IL-33 の機能解析。アレルギー疾患の発症へと至る過程において、アレルギーが持つプロテアーゼ活性が重要と考えられている。一方で近年、Th2 反応やアレルギー反応に上皮由来サイトカイン IL-33 が重要視されている。そこでまず、アジュバント非存在下でシステインプロテアーゼ活性を持つパピイン (パパイヤに由来する職業性アレルギー) やダニ主要グループ 1 アレルゲン (Der f1) を C57BL/6 マウスに点鼻投与してアレルギー性肺炎モデルマウスの作製を試みた。次に野生型と IL-33 欠損マウスに応用して、プロテアーゼアレルゲンによって誘発されるアレルギー性肺炎における IL-33 の役割を検討した。

(4) ヒト IL-33 レセプターである ST2 のプロモーター領域の転写に重要と思われる転写因子の解析をルシフェラーゼアッセイやゲルシフトアッセイ、クロマチン免疫沈降法などの実験方法を用いて行った。

(5) 抗マウス ST2 モノクローナル抗体の作製。ラットに組換え ST2 タンパク質を数回免疫した後、所属リンパ節細胞を回収、マウスミエローム細胞と融合してハイブリドーマを作製した。ST2 発現細胞を用いて、抗 ST2 抗体産生ハイブリドーマを選別した。Th2 のみならず Th1/Th17 に及ぼす IL-33/ST2 の機能を解析するために実験的自己免疫性脳脊髄炎マウスを作製。C57BL/6 マウスにミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白と M. Tuberculosis H37Ra 死菌を完全フロイントアジュバントのエマルジョンで免疫を行い、実験的自己免疫性脳脊髄炎マウスを作製し、抗 ST2 抗体投与による臨床スコアの変化を観察した。

4. 研究成果

(1) CIA マウスに抗 TIM-4 抗体を投与して治療効果の検討を行った。結果、CIA 誘導後期に投与すると、関節炎の症状を抑制する効果が認められた。抗 TIM-4 抗体を投与した群は、コントロール抗体投与群と比較して、関節炎症状と発症率ともに低値を示した。後肢関節の組織学的解析においても、抗 TIM-4 抗体投与群では、炎症性細胞浸潤、滑膜細胞の増殖、パヌス形成、軟骨の菲薄化が抑制されており、関節内の炎症性サイトカイン (IL-6, TNF- α , IL-1 β) 量が低値を示した。注目すべきは、関節炎発症直後だけではなく、数十日が経過した時点から抗体投与を始めても有意な関節炎の抑制効果が認められた点にある。この場合にも、関節内の炎症性サイトカイン (IL-6, TNF- α , IL-1 β) の産生量の低下が認められた。しかしながら抗 TIM-4 抗体投与は、リンパ節 CD4 T 細胞の増殖やサイトカイン

産生、血清中の抗 II 型コラーゲン抗体価には影響せず、T・B 細胞非依存性の CIA マウスにおいても関節炎は抑制されたことから、抗 TIM-4 抗体は、T 細胞や B 細胞の働きには関与せず、マクロファージなどの炎症性細胞に働き抗炎症効果を発揮したものと考えられた。実際、細胞表面にある TIM-4 は、タンパク質分解酵素によって切断され、可溶性 TIM-4 (sTIM-4) として存在することを新たに示し、sTIM-4 がマクロファージに作用して、炎症性サイトカインの産生を誘導する働きがあることを確認した。この効果は Leukocyte mono immunoglobulin like receptor 5 (LIMIR5) という分子との結合を介してもたらされると現在推測している。関節炎モデルマウスの血液中には sTIM-4 が高濃度で存在することから、関節炎の発症とともに sTIM-4 が作られ、この sTIM-4 がマクロファージに作用して炎症性サイトカインの産生増強に働き、関節炎を悪化させるように働いたと考えている。さらに TIM-4 は、骨破壊をもたらす破骨細胞の分化・機能にも促進的に働き、関節炎の増悪に寄与することを明らかにした。

(2) 同様の結果は、OVA 誘発性喘息モデルマウスに抗 TIM-4 抗体を投与した場合にも認められた。発症期に抗 TIM-4 抗体を投与した結果、気道過敏性の抑制、肺胞洗浄液中の好酸球数の減少および IL-13 産生の減少、粘液産生細胞数の減少など、明らかな病態の改善が認められた。この結果は CIA 実験と同様に、リンパ節 CD4 T 細胞の増殖やサイトカイン産生、血清中の抗 OVA 抗体価には影響しなかった。従って抗 TIM-4 抗体は、T 細胞・B 細胞の働き以外に作用して喘息症状を抑制したと考えることができる。現在、そのメカニズムを明らかにするため、さらなる解析を進めている。これまで数々の細胞表面分子に対するモノクローナル抗体を作製し、種々の免疫疾患モデルマウスに投与実験を行ってきた。抗原を免疫する時や疾患を発症する時期に抗体を投与することによって抑制効果が認められたケースは多々観測されてきたが、明らかな病態形成後に抗体投与を行って、抑制効果が認められたケースは極めて希である。従って、TIM-4 がヒト関節炎の治療を目的とした新たな標的分子になる可能性は高いと考える。sTIM-4 は数種類の炎症性サイトカインの産生誘導に働く。現在、TNF- α など個々の炎症性サイトカインを標的にした抗体医薬品は実用されているが、数種類の炎症性サイトカインを総合的に根本から産生抑制することが可能になれば、個々の抗サイトカイン抗体療法に抵抗性を示す患者さんへの新たな治療方法として効果も期待できる。また sTIM-4 は補助診断あるいは治療効果評価や予後予測に際して有用なバイオマーカーになる可能性もある。

今後、可溶性ヒト TIM-4 の存在を証明し、

機能を明確にするとともに、関節炎や喘息などの慢性炎症疾患の患者血清から可溶性ヒトTIM-4の検出を試みて疾患との相関を検討することが急務である。

(3) プロテアーゼアレルゲン点鼻投与によるアレルギー性気道炎症モデルマウスの作製を試みた。高濃度(100 µg)のパパインを点鼻投与したマウスでは、1度の投与でも肺胞洗浄液中に出血が認められた。高濃度ではパパインが持つプロテアーゼ活性が強く、組織が損傷を受けるため、低濃度で投与する方法が求められた。低濃度(30 µg、10 µg)のパパインを0日目と7日目の2回点鼻投与したところ、10日目には血清中のパパイン特異的IgEおよびIgG1値が上昇し、好酸球を中心とした肺への細胞浸潤が誘導された。システムプロテアーゼ活性を非可逆的に失活させる阻害剤E64で処理したパパインの点鼻投与では、抗体産生も好酸球浸潤も誘導されなかった。同様にDer f1を0日目、7日目、14日目と3回点鼻投与したところ、17日目に血清中のDer f1特異的IgG1値の上昇とともに、肺への好酸球浸潤が認められた。これらの反応は、E64処理したDer f1やプロテアーゼ活性を欠損したDer f1変異体の点鼻投与ではみられなかった。以上のように、低濃度の植物およびダニ由来のプロテアーゼをマウスに繰り返し点鼻投与することによって、好酸球浸潤と血中のIgEおよびIgG1の上昇を伴うアレルギー性肺炎症を作製することが出来た。この系をIL-33欠損マウスに適用して、プロテアーゼアレルゲンによって誘発されるアレルギー性肺炎症におけるIL-33の役割を検討した。結果、IL-33欠損マウスではパパイン投与による肺への好酸球浸潤はほぼ完全に消失し、パパイン特異的なIgE、IgG1産生も有意には減少されていた。従って、IL-33は好酸球浸潤には必須であり、血中IgE、IgG1の産生にも部分的に関与することが明らかとなった。パパイン点鼻投与による肺胞洗浄液中のサイトカインを測定すると、IL-33の産生に続いてIL-5とIL-13の産生が認められた。一方で、IL-33欠損マウスではIL-5およびIL-13の産生はみられなかった。従ってIL-33は、パパインシステムプロテアーゼ活性依存的に肺胞に放出され、そのIL-33がその後のIL-5、IL-13の産生を引き起こし、好酸球浸潤を誘導して肺炎症の発症に関わっていると考えている。

(4) IL-33の受容体であるST2を発現する主要な細胞としてマスト細胞と好塩基球が挙げられる。ST2のプロモーター領域の転写に重要と思われる転写因子の解析を行った。転写開始点上流には転写に重要と思われるGATAとEtsモチーフがある。解析の結果、ヒトマスト細胞、好塩基球においてGATAが転写調節に関わることを明らかにした。さらにGATAモチーフについて解析を行った結果、

GATA2が正の転写活性化因子として、GATA1は抑制性の転写調節因子として働くことを見出した。好塩基球はマスト細胞に比べてST2の発現が弱い。一方で、好塩基球はGATA1の発現が高く、このことが好塩基球におけるST2低発現の一つの要因になっていると考えられる。

(5) マウスST2に対するモノクローナル抗体を数クローン作製した。その一部を実験的自己免疫性脳脊髄炎マウスに投与した。結果、抗ST2抗体は臨床スコアを軽減させた。従って、Th2が有意な疾患のみならず、Th1/Th17有意な疾患の病態形成(悪化)にもST2が機能している可能性があり、現在そのメカニズムについてさらに解析を行っている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者には下線)

[雑誌論文](計60件)

1. Abe, Y., F. Kamachi, T. Kawamoto, F. Makino, J. Ito, Y. Kojima, D. Moustapha Ael, Y. Usui, H. Yagita, Y. Takasaki, K. Okumura, and H. Akiba. 2013. TIM-4 has dual function in the induction and effector phases of murine arthritis. *J Immunol* 191: 4562-4572. 10.4049/jimmunol.1203035
2. Izawa, K., M. Isobe, T. Matsukawa, S. Ito, A. Maehara, M. Takahashi, Y. Yamanishi, A. Kaitani, T. Oki, K. Okumura, T. Kitamura, and J. Kitaura. 2014. Sphingomyelin and ceramide are physiological ligands for human LMIR3/CD300f, inhibiting FcepsilonRI-mediated mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 133: 270-273 e271-277. 10.1016/j.jaci.2013.08.008
3. Kamiyo, S., H. Takeda, T. Tokura, M. Suzuki, K. Inui, M. Hara, H. Matsuda, A. Matsuda, K. Oboki, T. Ohno, H. Saito, S. Nakae, K. Sudo, H. Suto, S. Ichikawa, H. Ogawa, K. Okumura, and T. Takai. 2013. IL-33-mediated innate response and adaptive immune cells contribute to maximum responses of protease allergen-induced allergic airway inflammation. *J Immunol* 190: 4489-4499. 10.4049/jimmunol.1201212
4. Hara, M., H. Yokoyama, K. Fukuyama, N. Kitamura, N. Shimokawa, K. Maeda, S. Kanada, T. Ito, Y. Usui, H. Ogawa, K. Okumura, M. Nishiyama, and C. Nishiyama. 2013. Transcriptional regulation of the mouse CD11c promoter by AP-1 complex with JunD and Fra2 in dendritic cells. *Mol Immunol* 53: 295-301. 10.1016/j.molimm.2012.08.004

5. Makino, F., J. Ito, Y. Abe, N. Harada, F. Kamachi, H. Yagita, K. Takahashi, K. Okumura, and H. Akiba. 2012. Blockade of CD70-CD27 interaction inhibits induction of allergic lung inflammation in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 47: 298-305. 10.1165/rcmb.2011-03540C
6. Izawa, K., Y. Yamanishi, A. Maehara, M. Takahashi, M. Isobe, S. Ito, A. Kaitani, T. Matsukawa, T. Matsuoka, F. Nakahara, T. Oki, H. Kiyonari, T. Abe, K. Okumura, T. Kitamura, and J. Kitaura. 2012. The receptor LMIR3 negatively regulates mast cell activation and allergic responses by binding to extracellular ceramide. *Immunity* 37: 827-839. 10.1016/j.immuni.2012.08.018
7. Sugiyama, M., G. Nakato, T. Jinnohara, H. Akiba, K. Okumura, H. Ohno, and H. Yoshida. 2012. Expression pattern changes and function of RANKL during mouse lymph node microarchitecture development. *Int Immunol* 24: 369-378. 10.1093/intimm/dxs002
8. Okada, Y., K. Oh-oka, Y. Nakamura, K. Ishimaru, S. Matsuoka, K. Okumura, H. Ogawa, M. Hisamoto, T. Okuda, and A. Nakao. 2012. Dietary resveratrol prevents the development of food allergy in mice. *PLoS One* 7: e44338. 10.1371/journal.pone.0044338
9. Nakayama, M., K. Kurokawa, K. Nakamura, B. L. Lee, K. Sekimizu, H. Kubagawa, K. Hiramatsu, H. Yagita, K. Okumura, T. Takai, D. M. Underhill, A. Aderem, and K. Ogasawara. 2012. Inhibitory receptor paired Ig-like receptor B is exploited by *Staphylococcus aureus* for virulence. *J Immunol* 189: 5903-5911. 10.4049/jimmunol.1201940
10. Kitamura, N., H. Yokoyama, T. Yashiro, N. Nakano, M. Nishiyama, S. Kanada, T. Fukai, M. Hara, S. Ikeda, H. Ogawa, K. Okumura, and C. Nishiyama. 2012. Role of PU.1 in MHC class II expression through transcriptional regulation of class II transactivator pI in dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol* 129: 814-824 e816. 10.1016/j.jaci.2011.10.019
11. Kamijo, M., C. Nishiyama, A. Takagi, N. Nakano, M. Hara, S. Ikeda, K. Okumura, and H. Ogawa. 2012. Cyclooxygenase-2 inhibition restores ultraviolet B-induced downregulation of ATP2A2/SERCA2 in keratinocytes: possible therapeutic approach of cyclooxygenase-2 inhibition for treatment of Darier disease. *Br J Dermatol* 166: 1017-1022. 10.1111/j.1365-2133.2011.10789.x
12. Baba, Y., K. Maeda, T. Yashiro, E. Inage, F. Niyonsaba, M. Hara, R. Suzuki, Y. Ohtsuka, T. Shimizu, H. Ogawa, K. Okumura, and C. Nishiyama. 2012. Involvement of PU.1 in mast cell/basophil-specific function of the human IL1RL1/ST2 promoter. *Allergol Int* 61: 461-467. 10.2332/allergolint.12-0A-0424
13. Baba, Y., K. Maeda, T. Yashiro, E. Inage, K. Kasakura, R. Suzuki, F. Niyonsaba, M. Hara, A. Tanabe, H. Ogawa, K. Okumura, Y. Ohtsuka, T. Shimizu, and C. Nishiyama. 2012. GATA2 is a critical transactivator for the human IL1RL1/ST2 promoter in mast cells/basophils: opposing roles for GATA2 and GATA1 in human IL1RL1/ST2 gene expression. *J Biol Chem* 287: 32689-32696. 10.1074/jbc.M112.374876
14. Vu, A. T., X. Chen, Y. Xie, S. Kamijo, H. Ushio, J. Kawasaki, M. Hara, S. Ikeda, K. Okumura, H. Ogawa, and T. Takai. 2011. Extracellular double-stranded RNA induces TSLP via an endosomal acidification- and NF-kappaB-dependent pathway in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 131: 2205-2212. 10.1038/jid.2011.185
15. Ushio, H., T. Ueno, Y. Kojima, M. Komatsu, S. Tanaka, A. Yamamoto, Y. Ichimura, J. Ezaki, K. Nishida, S. Komazawa-Sakon, F. Niyonsaba, T. Ishii, T. Yanagawa, E. Kominami, H. Ogawa, K. Okumura, and H. Nakano. 2011. Crucial role for autophagy in degranulation of mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 127: 1267-1276 e1266. 10.1016/j.jaci.2010.12.1078
16. Ohno, T., K. Oboki, H. Morita, N. Kajiwara, K. Arae, S. Tanaka, M. Ikeda, M. Iikura, T. Akiyama, J. Inoue, K. Matsumoto, K. Sudo, M. Azuma, K. Okumura, T. Kamradt, H. Saito, and S. Nakae. 2011. Paracrine IL-33 stimulation enhances lipopolysaccharide-mediated macrophage activation. *PLoS One* 6: e18404. 10.1371/journal.pone.0018404
17. Nakano, N., C. Nishiyama, H. Yagita, A. Koyanagi, H. Ogawa, and K. Okumura. 2011. Notch1-mediated signaling induces MHC class II expression through activation of class II transactivator promoter III in mast cells. *J Biol Chem* 286: 12042-12048. 10.1074/jbc.M110.138966
18. Ma, J., Y. Usui, K. Takeda, N. Harada,

- H. Yagita, K. Okumura, and H. Akiba. 2011. TIM-1 signaling in B cells regulates antibody production. *Biochem Biophys Res Commun* 406: 223-228. 10.1016/j.bbrc.2011.02.021
19. Kawamoto, T., Y. Abe, J. Ito, F. Makino, Y. Kojima, Y. Usui, J. Ma, S. Morimoto, H. Yagita, K. Okumura, Y. Takasaki, and H. Akiba. 2011. Anti-T cell immunoglobulin and mucin domain-2 monoclonal antibody exacerbates collagen-induced arthritis by stimulating B cells. *Arthritis Res Ther* 13: R47. 10.1186/ar3288
20. Kanada, S., C. Nishiyama, N. Nakano, R. Suzuki, K. Maeda, M. Hara, N. Kitamura, H. Ogawa, and K. Okumura. 2011. Critical role of transcription factor PU.1 in the expression of CD80 and CD86 on dendritic cells. *Blood* 117: 2211-2222. 10.1182/blood-2010-06-291898

〔学会発表〕(計 72 件)

1. F. Kamachi, Anti-TIM-4 mAb ameliorates allergic lung inflammation by inhibiting TIM-4-mediated mast cell stimulation. 15th International Congress of Immunology, 2013/8/22-27, Milan (Italy)
2. S. Kamijo, IL-33-mediated innate response and adaptive immune cells contribute to maximum responses of protease allergen-induced allergic airway inflammation. 15th International Congress of Immunology, 2013/8/22-27, Milan (Italy)
3. C. Nishiyama, Involvement of transcription factors PU.1, GATA1 and GATA2 in the expression and function of human FcεRI on mast cells. 15th International Congress of Immunology, 2013/8/22-27, Milan (Italy)
4. S. Kamijo, Contribution of IL-33 to allergic airway inflammation in mice sensitized subcutaneously and challenged intranasally with cysteine protease allergen.
5. F. Kamachi, Soluble form of TIM-4 regulates mast cell activation by binding to LMIR5 and TIM-3.
6. 上條清嗣, 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, 第 62 回アレルギー学会, 2012/11/29-12/1, 大阪国際会議場
7. 前田啓子, ヒトマスト細胞、好塩基球における ST2 遺伝子の発現調節, 第 62 回アレルギー学会, 2012/11/29-12/1, 大阪国際会議場
8. 八代拓也, マスト細胞における GATA3 の機能解析, 第 62 回アレルギー学会, 2012/11/29-12/1, 大阪国際会議場
9. F. Kamachi, Anti-TIM-4 mAb ameliorates allergic lung inflammation by inhibiting TIM-4-mediated mast cell stimulation. 第 41 回日本免疫学会学術集会, 2012/12/5-7, 神戸国際会議場
10. 馬場洋介, IL-33 受容体のマスト細胞・好塩基球特異的発現制御機構解明, 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2011/11/11, グランドプリンスホテル新高輪
11. F. Makino, CD70-CD27 Interaction Regulates Asthmatic Response in a Murine Model of Asthma. XXII World Allergy Congress, 2011/12/5, Cancún Center Convention and Exhibitions (Mexico)
12. E. SHIMURA, The role of IL-21 receptor in contact hypersensitivity. 第 40 回日本免疫学会学術集会, 2011/11/27, 幕張メッセ
13. Y. ABE, TIM-4 has two different functions in mouse models of arthritis. 第 40 回日本免疫学会学術集会, 2011/11/28, 幕張メッセ
14. 大野建州, Paracrine IL-33 stimulation enhances lipopolysaccharide-mediated macrophage activation. 第 40 回日本免疫学会学術集会, 2011/11/28, 幕張メッセ

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/meneki/home.html>

http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/atopy_center/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

奥村 康 (OKUMURA, Ko)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号: 50009700

(2) 研究分担者

秋葉 久弥 (AKIBA, Hisaya)

順天堂大学・医学研究科・准教授

研究者番号: 60338316

小島 裕子 (KOJIMA, Yuko)

順天堂大学・医学研究科・助教

研究者番号: 60231312