

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591666

研究課題名(和文) IL-33の皮膚組織細胞への作用に関する研究

研究課題名(英文) Functional effects of IL-33 on skin tissue cells

研究代表者

松田 明生 (Matsuda, Akio)

独立行政法人国立成育医療研究センター・免疫アレルギー研究部・室長

研究者番号：10359705

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：IL-33は上皮細胞や血管内皮細胞等、バリア組織細胞中の核内に恒常的に発現するサイトカインであり、組織傷害により受動的に放出され機能を発揮する。皮膚組織細胞の中で、特に表皮角化細胞と皮膚微小血管内皮細胞にIL-33は作用し、主に好中球性炎症の誘導に關与する可能性が示された。

さらに、In vitroの掻破刺激モデルを確立し、表皮角化細胞破碎液中に、intactな皮膚組織細胞に対して炎症応答を惹起する物質が含まれることを明らかにした。これらの結果は、アトピー性皮膚炎など炎症性皮膚疾患における“かゆみと掻破の悪循環”(itch-scratchサイクル)の分子メカニズムの一端を示唆するものである。

研究成果の概要(英文)：The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of barrier tissue cells such as epithelial cells and endothelial cells. IL-33 passively released from damaged tissue has been shown to be acted as a cytokine. We found that IL-33 can act on epidermal keratinocytes and dermal microvascular endothelial cells to induce neutrophil-associated cytokine/chemokine productions. Furthermore, we have established an in vitro scratch model of skin tissue cells, and found that keratinocyte extracts contained unidentified pro-inflammatory substances to mediate inflammatory responses to intact cultured skin tissue cells such as fibroblasts and microvascular endothelial cells. These findings suggest the existence of a molecular machinery of "itch-scratch cycle" in the inflammatory skin diseases such as atopic dermatitis.

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：IL-33 皮膚組織細胞 皮膚炎症

1. 研究開始当初の背景

IL-33 は Th2 細胞、マスト細胞、好酸球などのエフェクター細胞に作用し、Th2 サイトカインや IgE 増加などを介してアレルギー性炎症に重要な役割を果たすサイトカインである。特に最近になり、ヒト全ゲノムの遺伝子多型 (SNP) を対象とした大規模な国際共同調査により、IL-33 とその受容体である ST2/IL-33R の SNP が、喘息発症や血清 IgE 高値などアレルギー疾患と関連していることが明らかになり、アレルギー疾患における IL-33 の役割が注目されてきている。これまで上記エフェクター細胞に対する IL-33 の作用については、国内外から多数の報告があった一方、組織細胞に対する作用については全く不明であった。我々は、気道組織細胞における IL-33 の作用標的を探索し、IL-33 は気道上皮細胞および肺微小血管内皮細胞に対して炎症反応を惹起することを世界に先駆けて報告した。

IL-33 は他の一般的なサイトカインと異なり、正常組織細胞 (上皮細胞、平滑筋細胞、血管内皮細胞等) の核内に恒常的に発現しており、細胞外への分泌量は極めて少ないユニークなサイトカインである。従って、生体内で作用する場合、組織細胞が何らかの原因 (物理的損傷や炎症による組織傷害など) で損傷 (この場合アポトーシスではなくネクローシスによる細胞死) を受けた細胞から遊離した IL-33 が、近傍の ST2 発現細胞に対して作用を及ぼしていると想定されている (danger モデル)。我々が明らかにした気道上皮細胞や肺微小血管内皮細胞への作用についても、おそらく喘息気道における上皮細胞の脆弱性により、気道から剥がれた上皮細胞由来の IL-33 が、近傍の上皮細胞や内皮細胞に対して作用している可能性がある。

一方、アトピー性皮膚炎 (AD) の病態において患部をかきむしることによってさらに症状が悪化することは広く知られているが、搔破により皮膚組織が破壊され、そこから受動的に遊離した内因性因子が炎症をさらに悪化させている可能性が考えられる。我々は、この内因性因子として IL-33 の可能性を想定しており、本研究の成果は搔破行動による AD の症状悪化メカニズムの解明に繋がることが期待された。

2. 研究の目的

本研究では、皮膚組織細胞、特に表皮角化細胞 (ケラチノサイト) および皮膚微小血管内皮細胞に対する IL-33 の作用および皮膚の炎症に対する治療薬として用いられているステロイド薬や免疫抑制剤の IL-33 炎症反応に対する効果を明らかにすることを目的とした。さらに、培養細胞を用いた *in vitro* 搔破刺激モデルを確立し、搔破による皮膚組織炎症悪化のメカニズム解明を目指した。

3. 研究の方法

皮膚組織細胞の培養系 (表皮角化細胞、皮膚線維芽細胞、皮膚微小血管内皮細胞) を用い、10 ng/ml のヒトリコンビナント IL-33 で刺激した際に発現変動する遺伝子について、GeneChip を用いてスクリーニングした。さらに、IL-33 応答に対するステロイド薬 (デキサメタゾン) や免疫抑制剤 (FK-506) の効果について検討した。

In vitro の搔破刺激モデルとして、表皮角化細胞の細胞破砕液で intact な皮膚組織細胞を刺激し、どのような遺伝子が発現誘導されるのか、検討を行った。この搔破刺激モデルは、搔痒により皮膚組織を搔破した際に組織細胞中の物質が受動的に遊離し、danger シグナルとして周囲の組織細胞に対して炎症応答を惹起する可能性を想定している。細胞破砕液の抽出は、confluent まで培養した表皮角化細胞を PBS で二度洗浄し、表皮角化細胞の専用基礎培地 (増殖因子等の添加因子は全て除いたもの) 中に cell scraper で物理的にはがして回収し、液体窒素による凍結融解を計 5 回行った。さらに 15000rpm, 5 分遠心した上清を 10 分の 1 量加えた培地で刺激を行った。

4. 研究成果

(1) 皮膚組織細胞 (表皮角化細胞 NHEK、皮膚線維芽細胞 NHDF、皮膚微小血管内皮細胞 HMVEC-dBI) を IL-33 で刺激した際、発現変動する遺伝子について GeneChip を用いてスクリーニングしたところ、以下の点が明らかとなった (表 1 参照)。

NHDF には IL-33 受容体 ST2 が発現していないため IL-33 により発現変化する遺伝子はなく、IL-33 の作用は認められなかった。

NHEK を IL-33 で刺激すると、IL-8、CXCL1、CXCL2 および CXCL3 等の好中球遊走性ケモカイン群の顕著な発現誘導が認められた。

HMVEC-dBI を IL-33 で刺激すると、上記ケモカイン群に加えて、IL-6 などの炎症性サイトカインや ICAM-1 などの接着因子の発現誘導が認められた。

IL-33 による NHEK の IL-8 産生は、ステロイド薬の添加により顕著に抑制された一方、HMVEC-dBI からの IL-8 や IL-6 産生に対して抑制効果は部分的であった。

皮膚組織細胞における IL-33 の作用に対して、FK-506 の影響は認められなかった。

以上の結果から、IL-33 は皮膚組織細胞の中でも、特に表皮角化細胞および皮膚微小血管内皮細胞に作用することが初めて明らかとなった。皮膚組織における IL-33 の作用は、主として好中球性炎症に関与する可能性が示唆された。組織細胞の物理的損傷や傷害により受動的に遊離した IL-33 が、感染防御の素早い応答として好中球を呼び寄せるケモ

カインを大量に誘導することは、理にかなっているのかもしれない。

また、特に皮膚微小血管内皮細胞における IL-33 作用に対して、ステロイド薬の抑制効果が限定的であることから、IL-33/ST2 は尋常性乾癬や AD 等炎症性皮膚疾患における新たな治療標的となる可能性がある。

表 1 : 皮膚組織細胞における IL-33 の作用 (Fold Change)

GeneChipe Probe Set ID	NHEK IL-33 /control	NHDF IL-33 /control	HMVEC-dBI IL-33 /control	Gene Symbol
205476_at	1071.5	0.8	5067.2	CCL20
207850_at	14.3	0.8	298.8	CXCL3
210229_s_at	3.4	0.9	223.0	CSF2
209774_x_at	9.4	1.2	94.5	CXCL2
206336_at	2.3	0.7	22.1	CXCL6
202638_at	7.6	0.9	11.5	ICAM1
205207_at	5.1	1.3	10.2	IL6
204470_at	36.0	0.9	9.9	CXCL1
211506_s_at	14.5	0.8	9.7	IL8
216598_s_at	1.7	0.9	6.2	CCL2

NHEK, NHDF, HMVEC-dBI に対する IL-33 の作用をマイクロアレイで解析した代表的な結果を表に示す。数値はそれぞれの細胞において IL-33 処理群/対照群の raw signal について倍率変化をあらわしている。HMVEC-dBI や NHEK が好中球遊走性ケモカインなどの遺伝子発現を良く誘導するのに対して、NHDF は概して遺伝子発現変化を認めなかった。

(2) *In vitro* 搔破刺激モデルを用いた検討

In vitro 搔破刺激モデルとして、NHEK の細胞破砕液を調製し、intact な皮膚組織細胞 (NHEK, HMVEC-dBI および NHDF) を刺激してどのような遺伝子が発現誘導されるのか、検討を行い、以下の点を明らかにした。

NHEK の細胞破砕液は intact な培養 NHBE に炎症応答を惹起しなかった。

一方、HMVEC-dBI に対しては、リコンビナント IL-33 刺激の場合と同様に、刺激後 3-6 時間をピークとする一過性の IL-8、IL-6 遺伝子発現誘導および蛋白産生が認められた。

HMVEC-dBI 細胞には、IL-33 受容体である ST2 が機能的に発現していることが確認されているため、この NHBE 破砕液による炎症応答には、破砕液中に含まれる IL-33 蛋白の関与が示唆されたが、研究期間内に証明することはできなかった。

NHEK 細胞破砕液は intact な培養 NHDF に作用し、複数のアレルギー関連サイトカインおよび好酸球遊走性ケモカインの遺伝子発現を顕著に誘導することが明らかとなった。

NHDF には機能的な IL-33 受容体 ST2 発現がないため、NHEK 細胞破砕液によるアレルギー関連サイトカイン・ケモカイン発現誘導には、破砕液中に含まれる IL-33 以外の何等かの物質が danger シグナルとして作用している可能性がある。研究期間内にこの NHEK 細胞破砕液中に含まれる炎症応答誘導に決定的な物質の同定には至らなかった。広島大学の秀山本らにより、マウス表皮角化細胞抽出液をマウスに皮下投与すると、著名な IgE の増加が認められる過去の報告があるが、本研究により確立した *In vitro* 搔破刺激モデルも、いわゆる “かゆみと搔破の悪循環” (itch-scratch サイクル) の分子メカニズムの一端を示唆するものである。この研究を端緒として、この悪循環の引き金となる原因物質の同定とその作用機序の全貌を今後明らかにしていきたいと考えている。

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 13 件)

- Unno, H., K. Futamura, H. Morita, R. Kojima, K. Arae, S. Nakae, H. Ida, H. Saito, K. Matsumoto, A. Matsuda,* (*corresponding author)
Silica and double-stranded RNA Synergistically induce bronchial epithelial apoptosis and airway inflammation.
Am J Respir Cell Mol Biol. 2014, in press
DOI: 10.1165/rcmb.2013-0281OC(査読有)
- Kojima, R., T. Ohno, M. Iikura, T. Niki, M. Hirashima, K. Iwaya, H. Tsuda, S. Nonoyama, A. Matsuda, H. Saito, K. Matsumoto, and S. Nakae,
Galectin-9 enhances cytokine secretion, but suppresses survival and degranulation, in human mast cell line.
PLoS One, 2014. **9**(1): p. e86106.
DOI: 10.1371/journal.pone.0086106. (査読有)
- Shoda, T., K. Futamura, F. Kobayashi, H. Saito, K. Matsumoto, and A. Matsuda,* (*corresponding author)
Cell type-dependent effects of corticosteroid on periostin production by primary human tissue cells.
Allergy, 2013. **68**(11): 1467-1470
DOI: 10.1111/all.12240. (査読有)
- Morita, H., I. Nomura, K. Orihara, K. Yoshida, A. Akasawa, H. Tachimoto, Y. Ohtsuka, Y. Namai, M. Futamura, T. Shoda, A. Matsuda, N. Kamemura, H. Kido, T. Takahashi, Y. Ohya, H. Saito, and K. Matsumoto,
Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated

- gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to T(H)2.
J Allergy Clin Immunol, 2013. **131**(2): p. 590-2 e1-6.
 DOI: 10.1016/j.jaci.2012.09.005. (査読有)
5. Morita, H., I. Nomura, **A. Matsuda**, H. Saito, and K. Matsumoto, Gastrointestinal food allergy in infants. **Allergol Int**, 2013. **62**(3): p. 297-307. DOI: 10.2332/allergolint.13-RA-0542. (査読有)
6. Kojima, R., **A. Matsuda**, I. Nomura, O. Matsubara, S. Nonoyama, Y. Ohya, H. Saito, and K. Matsumoto, Salivary cortisol response to stress in young children with atopic dermatitis. **Pediatr Dermatol**, 2013. **30**(1): p. 17-22. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2012.01770.x. (査読有)
7. Kojima, R., T. Fujiwara, **A. Matsuda**, M. Narita, O. Matsubara, S. Nonoyama, Y. Ohya, H. Saito, and K. Matsumoto, Factors associated with steroid phobia in caregivers of children with atopic dermatitis. **Pediatr Dermatol**, 2013. **30**(1): p. 29-35. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2012.01808.x. (査読有)
8. Morita, H., K. Arae, T. Ohno, N. Kajiwara, K. Oboki, **A. Matsuda**, H. Suto, K. Okumura, K. Sudo, T. Takahashi, K. Matsumoto, and S. Nakae, ST2 requires Th2-, but not Th17-, type airway inflammation in epicutaneously antigen- sensitized mice. **Allergol Int**, 2012. **61**(2): p. 265-73. DOI: 10.2332/allergolint.11-OA-0379. (査読有)
9. **Matsuda, A.**,* (*corresponding author) H. Morita, H. Unno, H. Saito, K. Matsumoto, Y. Hirao, K. Munechika, and J. Abe, Anti-inflammatory effects of high-dose IgG on TNF-alpha-activated human coronary artery endothelial cells. **Eur J Immunol**, 2012.**2**(8):p.2121-31. DOI: 10.1002/eji.201242398. (査読有)
10. **松田明生**
 気道リモデリングと微小血管病変
 雑誌名：日本胸部臨床 2012 第 71 巻増刊号 非腫瘍性気道病変のすべて S56-S60(査読無)
11. 阿部淳 **松田明生**
 川崎病における治療反応性とバイオマーカー
 雑誌名：日本臨床免疫学会誌 2013 vol. 36 (1) 27-34(査読無)
12. 大保木啓介 **松田明生** 松本健治
 IL-33 とアレルギー (特集 アレルギーの発症とサイトカイン)
 雑誌名：臨床免疫・アレルギー科 2013 60 巻 1 号 20-27(査読無)
13. **二村恭子** **松田明生**
 炎症性皮膚疾患と IL-33 (特集 疾患の発症とサイトカイン)
 雑誌名：臨床免疫・アレルギー科 2013 60 巻 4 号 357-362(査読無)
- [学会発表](計 33 件)
1. Shoda T, Nomura I, Morita H, **Matsuda A**, Saito H, Matsumoto K. Comprehensive analysis of offending milk protein components in non-IgE-mediated gastrointestinal food allergens by antigen-specific lymphocyte proliferation test. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014 年 5 月 10 日、京都、国立京都国際会館
2. 岡田直子、藤島浩、深川和己、**松田明生**、齋藤博久、松本健治
 重症アレルギー性眼疾患患者の涙液におけるサイトカインプロファイル解析
 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014 年 5 月 10 日、京都、国立京都国際会館
3. **二村恭子**、**松田明生**、齋藤博久、松本健治
 ORMDL3 遺伝子発現レベルの気道上皮細胞における TSLP 産生に対する影響
 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014 年 5 月 10 日、京都、国立京都国際会館
4. 杉江真以子、正田哲雄、齋藤博久、松本健治、**松田明生**
 肺微小血管内皮細胞における IL-33 発現増強機構
 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014 年 5 月 9 日、京都、国立京都国際会館
5. 竹田知広、海野浩寿、森田英明、齋藤博久、松本健治、**松田明生**
 血小板は恒常的に活性型 IL-33 蛋白を発現する
 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014 年 5 月 9 日、京都、国立京都国際会館
6. 野村伊知郎、正田哲雄、**松田明生**、森田英明、新井勝大、清水泰岳、山田佳之、成田雅美、大矢幸弘、齋藤博久、松本健治
 新生児-乳児消化管アレルギー、クラスター 3 における、血清 IL-33, TSLP の上昇
 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014 年 5 月 9 日、京都、国立京都国際会館
7. **Matsuda A**, Motomura K, Shoda T, **Futamura K**, Saito H, Matsumoto K. IL-17 enhances TNF- α -induced, but not

- IL-1 β -induced, expression of neutrophil-associated cytokines by human lung tissue cells.
Annual meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Diego, CA, March 1st, 2014
8. Unno H, Morita H, Saito H, Matsumoto K, **Matsuda A.**
Exposure of mice to silica crystals and poly I:C synergistically enhances neutrophil infiltration and epithelial damage in the airway.
Annual meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Diego, CA, March 2nd, 2014
 9. Nomura I, **Matsuda A**, Shoda T, Morita H, Arai K, Shimizu H, Yamada Y, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K.
Interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin are preferentially elevated in the sera of infants with eosinophilic gastroenteritis.
Annual meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Diego, CA, March 4th, 2014
 10. Shoda T, Nomura I, Morita H, **Matsuda A**, Saito H, Matsumoto K.
Comprehensive analysis of offending milk protein components in non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies by antigen-specific lymphocyte proliferation test.
Annual meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Diego, CA, March 4th, 2014
 11. Okada N, Fujishima H, Fukagawa K, **Matsuda A**, Saito H, Matsumoto K.
Cytokine secretion profiles in the tears of patients with chronic allergic conjunctivitis.
Annual meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Diego, CA, March 4th, 2014
 12. Takeda T, Unno H, Morita H, Saito H, Matsumoto K, **Matsuda A.**
Platelets constitutively express Interleukin-33 protein.
Annual meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Diego, CA, March 4th, 2014
 13. 正田哲雄、**二村恭子**、齋藤博久、松本健治、**松田明生**
肺の組織構成細胞におけるペリオスチン産生とステロイド剤の効果
第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2013 年 11 月 30 日、東京、ホテルニューオータニ
第 10 回日本アレルギー学会学術大会賞受賞
 14. 野村伊知郎、森田英明、正田哲雄、**松田明生**、山田佳之、大塚宜一、新井勝大、大矢幸弘、齋藤博久、松本健治
新生児-乳児消化管アレルギー、オンライン登録システムの解析
第 50 回日本小児アレルギー学会 横浜、パシフィコ横浜 2013 年 10 月 20 日
 15. 大久保祐輔、吉田幸一、榊原裕史、寺川敏郎、佐々木真利、古川真弓、正田哲雄、**松田明生**、松本健治、赤澤晃
クラゲ摂食後にアナフィラキシーショックを生じた 14 歳男児
第 50 回日本小児アレルギー学会 横浜、パシフィコ横浜 2013 年 10 月 20 日
 16. 正田哲雄、**二村恭子**、齋藤博久、松本健治、**松田明生**
真皮細胞によるペリオスチン産生に対するステロイド薬の効果
第 50 回日本小児アレルギー学会 横浜、パシフィコ横浜 2013 年 10 月 20 日
第 50 回日本小児アレルギー学会ベストポスター賞受賞
 17. **二村恭子**、正田哲雄、本村健一郎、吉岡莉紗、松本健治、**松田明生**
皮膚構成細胞における TARC 産生に関する研究
第 112 回日本皮膚科学会総会 横浜、パシフィコ横浜 2013 年 6 月 14 日
 18. 野村伊知郎、森田英明、新井勝大、**松田明生**、成田雅美、大矢幸弘、齋藤博久、松本健治
新生児・乳児消化管アレルギーの発症日令、4 つのクラスター及び欧米との差
第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会 横浜、パシフィコ横浜 2013 年 5 月 12 日
 19. 正田哲雄、**二村恭子**、齋藤博久、松本健治、**松田明生**
皮膚構成細胞からの TARC 産生に関する検討
第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会 横浜、パシフィコ横浜 2013 年 5 月 12 日
 20. 小島令嗣、藤原武男、**松田明生**、成田雅美、大矢幸弘、齋藤博久、松本健治
アトピー性皮膚炎患児の養育者におけるステロイド忌避の予測因子についての検討
第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会 横浜、パシフィコ横浜 2013 年 5 月 12 日
 21. 海野浩寿、森田英明、新江賢、中江進、齋藤博久、松本健治、**松田明生**
結晶シリカと poly I:C のマウスへの吸入暴露は好中球性気道炎症を増悪させる
第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会 横浜、パシフィコ横浜 2013 年 5 月 12 日
 22. **松田明生**、**二村恭子**、正田哲雄、齋藤博久、松本健治
気道組織細胞における IL-17 の作用

- 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会 横浜、パシフィコ横浜 2013 年 5 月 12 日
23. **Matsuda A**, Morita H, Unno H, Motomura K, Saito H, Matsumoto K, Abe J. Anti-inflammatory effects of high-dose IgG on TNF- α , but not IL-1 β -activated human coronary artery endothelial cells. 15th International Congress of Immunology, Milan, Italy, Aug. 23, 2013
24. **Matsuda A**, Morita H, Unno H, Saito H, Matsumoto K, Abe J. High-dose IgG completely inhibited TNF- α -induced, but not IL-1 β or poly (I:C)-induced, G-CSF expression by human coronary artery endothelial cells. Annual meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Antonio, TX, Feb. 23th, 2013
25. Morita H, Nomura I, Shoda T, Unno H, **Matsuda A**, Saito H, Matsumoto K. Infants with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) can be classified into two distinct subgroups based on the presence or absence of bloody stool and their antigen-specific cytokine production profiles. Annual meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Antonio, TX, Feb. 25th, 2013
26. Nomura I, Morita H, Shoda T, Morita K, **Matsuda A**, Shimizu H, Arai K, Nakazawa A, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Distinct differences between cluster 3 and 4 of non-IgE-mediated gastrointestinal allergy in allergen-specific lymphocyte proliferation test and histological findings of the GI mucosa. Annual meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Antonio, TX, Feb. 25th, 2013
27. Shoda T, **Futamura K**, Motomura K, Saito H, Matsumoto K, **Matsuda A**. Cytokine-stimulated human dermal microvascular endothelial cells and fibroblasts produce thymus and activation-regulated chemokine (TARC). Annual meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Antonio, TX, Feb. 25th, 2013
28. Unno H, **Futamura K**, Kojima R, Morita H, Saito H, Matsumoto K, **Matsuda A**. Exposure to silica crystals and poly (I:C) induces caspase-dependent apoptosis of human bronchial epithelial cells. Annual meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Antonio, TX, Feb. 25th, 2013
29. 野村伊知郎、森田英明、正田哲雄、大矢幸弘、**松田明生**、齋藤博久、松本健治 新生児・乳児消化管アレルギー、クラスター1,2におけるリンパ球刺激試験、サイトカイン産生の差 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012 年 11 月 29 日、大阪、大阪国際会議場
30. **松田明生**、森田英明、海野浩寿、齋藤博久、松本健治、阿部淳 免疫グロブリンによる冠動脈血管内皮細胞の抗炎症効果 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012 年 11 月 29 日、大阪、大阪国際会議場
31. **二村恭子**、正田哲雄、海野浩寿、齋藤博久、松本健治、**松田明生** 培養皮膚 3 次元モデルに対する IL-33 の作用 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012 年 11 月 30 日、大阪、大阪国際会議場
32. 海野浩寿、**二村恭子**、小島令嗣、森田英明、齋藤博久、松本健治、**松田明生** 結晶シリカは poly I:C 共存下でカスパーゼを介した気道上皮細胞のアポトーシスを誘導する 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012 年 11 月 30 日、大阪、大阪国際会議場
33. **Matsuda A**, Unno H, **Futamura K**, Kojima R, Morita H, Matsumoto K, Saito H. Silica crystals cause cellular damage in TLR3-activated human bronchial epithelial cells. 29th Symposium of Collegium Internationale Allergologicum, Teju Island, Korea, Oct. 15th 2012
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
松田 明生 (MATSUDA AKIO)
独立行政法人国立成育医療研究センター・免疫アレルギー研究部・室長
研究者番号：10359705
- (2) 研究分担者
二村 恭子 (FUTAMURA KYOKO)
独立行政法人国立成育医療研究センター・免疫アレルギー研究部・研究員
研究者番号：60596956