

令和 2 年 11 月 25 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293087

研究課題名(和文) 自己免疫疾患の病態を制御するTIM分子の機能解明

研究課題名(英文) Immune regulation on autoimmune and allergic diseases by the TIM family molecules

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) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、抗TIM-4抗体の抗炎症作用のメカニズムを明らかにするために、喘息・肺炎症モデルマウスを用いてTIM-4分子の病理的機能を解析した。結果、TIM-4がマスト細胞上のLMIR5と結合してサイトカイン産生を誘導する、一方でTIM-3とも結合してTIM-4/LMIR5結合によるサイトカインの産生増強に対して抑制的に働くことが明らかとなった。LMIR5とTIM-3の発現の変化とそれに伴うTIM-4との結合のバランスがアレルギー性炎症の病態形成に大きく関わっている可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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、多種の炎症性サイトカイン産生を総合的に根本から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持つ患者さんの治療に繋がる。また抗TIM-4抗体による抗炎症作用は、関節炎に留まらず、他の難治性慢性炎症疾患の新たな治療ターゲット分子になる可能性があり、またsTIM-4は補助診断あるいは治療効果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がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the effects of anti-TIM-4 mAb in a murine model of mast cell-dependent anaphylaxis and lung inflammation. Accumulation of eosinophils and production of Th2 cytokines in the lung were significantly reduced in the anti-TIM-4-treated mice. We confirmed that TIM-4 through proteolytic cleavage of cell surface TIM-4. Moreover, TIM-4 regulated the cytokine production, but not degranulation, by mast cells through the interaction with leukocyte mono-Ig-like receptor 5 (LMIR5) and TIM-3. Taken together, it is possible that TIM-4 can be an appropriate target for the therapeutic treatment and/or the diagnostic marker of allergic diseases.

研究分野：免疫学

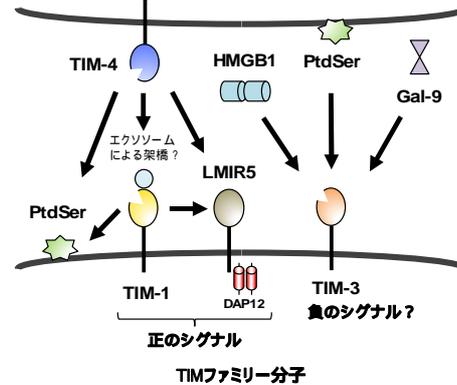
キーワード：免疫学 自己免疫疾患 アレルギー疾患 炎症

1. 研究開始当初の背景

(1) これまで自己免疫疾患や喘息など、難治性慢性炎症疾患の治療には主に免疫抑制剤が用いられてきたが、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。しかし今日、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)のように、病態形成に与関する特定のサイトカインや細胞表面分子を標的とした抗体療法が飛躍的な治療効果をもたらしている。免疫研究における大きな目標は、病原体や癌などに対する通常の免疫反応を維持、あるいは高め、自己組織やアレルゲンなど自身に不利に働く免疫反応を人為的に制御することにある。抗体療法は大きな可能性を秘めており、その発展は標的分子的確な選択に委ねられている。候補選びのため、我々はこれまでリンパ球の機能発現に重要な細胞表面分子(B7/CD28 ファミリーや TNF/TNFR ファミリー)に対するモノクローナル抗体を国内外に先駆けて多数作製し、これらの分子の発現メカニズムや種々の免疫疾患モデルマウスを用いて生理的・病理的な役割を明らかにしてきた。これらの研究過程で当初ヘルパーT細胞(Th:Thelper)のTh1およびTh2細胞の分化に働くと考えられたTIM(T cell Immunoglobulin and Mucin domain)ファミリー分子に注目するに至った。

(2) 2001年、Kuchroo VK, Freeman GJ, Umetsu DT, DeKruyff RHらハーバード大学のグループが、遺伝的にTh2が優位なBALB/cマウスとTh2反応が弱いDBA/2マウスのコンジェニックマウスを用いて、マウスの気道過敏性に関連する遺伝子座、(*Tapr*) *T cell and airway phenotype regulator*を同定した。*Tapr*はマウス染色体11、ヒト染色体5q23-35に位置するが、Th2に関連するIL-4やIL-5といったサイトカイン遺伝子は含まれず、新たに*Tim1*, *Tim2*, *Tim3*の3つの*Tim*遺伝子が見出された。なかでも*Tim1*と*Tim3*はBALB/cマウスとDBA/2マウス間で遺伝子多型が見られ、マウスの気道過敏性に関連すると考えられた。TIM分子はI型の膜糖タンパク質で、T細胞に発現すると推測されたこと、細胞外領域にイムノグロブリン可変領域とムチン領域を持つことからこの名が付けられた。これまでにマウスではTIM-1, TIM-2, TIM-3, TIM-4が、ヒトではTIM-1, TIM-3, TIM-4がタンパク質として存在することが確認されている。マウスTIM-2はTIM-1のホモログと考えられている。マウスTIM-1, TIM-2, TIM-3およびヒトTIM-1, TIM-3は細胞内領域にチロシンキナーゼリン酸化モチーフを有しており、当初から細胞内にシグナル伝達を行うレセプター(受容体)として機能すると推測された。一方、TIM-4はこのモチーフを持たず、レセプターとしてではなくリガンドとして働くことが予想された。

(3) TIM研究は世界でもハーバード大学のグループが中心となり機能解析を進めているが、我々も世界で初めて全てのTIM分子に対する抗体を作製して解析を行い、ハーバード大学のグループとはいくつかの点で異なる研究成果を得ている。下図を参考に以下に要点をまとめた。



2005年、一部のマクロファージや樹状細胞にTIM-4が発現して、T細胞に発現するTIM-1と結合してT細胞の活性化に働くと報告されたが、我々の結果ではT細胞にTIM-1の発現は見いだせない。

2005年、ガレクチン9(Gal-9)がTIM-3のリガンドであり、Gal-9がTIM-3陽性細胞の細胞死を誘導することによって自己免疫反応などを抑制すると報告された。しかしながら我々は、Gal-9はTIM-3以外の分子に作用して細胞死を誘導していると考えている。

2007年、マクロファージに発現するTIM-4が、アポトーシス細胞(死細胞)の細胞膜外に露出するフォスファチジルセリン(PtdSer)に結合して貪食に関わることが報告された。TIM-1も同様にPtdSerに結合することから、TIM-4とTIM-1の結合は直接ではなく、エクソソームと呼ばれる細胞外小型膜小胞を介して結合している可能性がある。

2008年~2010年、抗TIM-1,抗TIM-3抗体を使った我々の抗肝虚血再灌流障害やマウス心臓移植の実験結果から、TIM-1は正のシグナルを、TIM-3は負のシグナルを細胞に伝達することが示唆された。

2009年、我々は一部のマクロファージに発現するTIM-3もPtdSerに結合して貪食に関わり、死細胞除去を行うことを報告した。

2010年、東京大学医科学研究所の山西、北浦らとともに、TIM-4が免疫グロブリン様受容体5(LMIR5)に結合することを報告した。しかし、その機能は未知であり、TIM-4本来の免疫反応における役割も不明である。

2012年、北海道大学遺伝子病制御研究所の地主らとともに、抗TIM-3抗体に抗腫瘍効

果があり、抗がん剤処理で放出される核酸リガンドに対する自然免疫反応を樹状細胞上のTIM-3と高移動度ボックス1(HMGB1)が結合して抗腫瘍免疫反応を抑制することを報告した。

(4) これらの研究を通して得られた最大の発見が以下のものである。ヒト関節炎(リウマチ)のモデルであるタイプIIコラーゲン(CII)誘発性関節炎マウスに抗TIM-4抗体を投与した結果、症状を抑制する効果が認められた。注目すべきは、抗体投与を関節炎発症後、数十日経過した後に行っても有意な治癒効果が認められた点にある。これまで種々の免疫疾患モデルマウスに数々の細胞表面分子に対する抗体投与を行ってきたが、抗体を抗原免疫時や発症期に投与して発症抑制効果が認められたケースは多々あっても、明らかな病態形成後の投与により治癒効果が認められたケースは極めて希である。従ってTIM-4がヒト関節炎の新たな治療標的分子になる可能性は高い。

2. 研究の目的

本研究は、抗TIM-4抗体の抗炎症作用機序を明確にするとともに、TIM発見に至る気道過敏性やアレルギー性肺炎症におけるTIM分子の役割を明らかにするために、喘息・肺炎症モデルマウスを用いてTIM分子の病理的機能を解析する。また喘息や肺炎症における肺マクロファージの特徴は十分解析されておらず、その分類や役割を解析することも目的とした。

3. 研究の方法

(1) 抗TIM-4抗体の抗炎症作用機序の解明

卵白アルブミンタンパク質(OVA)誘発性喘息モデルマウスの作製

BALB/cマウスに100 µgのOVAを2 mg 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を隔日で4回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。抗TIM-4抗体群とコントロール抗体群(300 µg/回)に分けて21、24、27日目に腹腔内投与を行った。30日目に気道過敏性試験、気管支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Th2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評価した。

マスト細胞依存性喘息モデルマウスの作製

BALB/cマウスに100 µgのOVAを0日目から隔週で計6回腹腔内投与により免疫を行い、40、43、46日目にOVAをネブライザー吸入してマスト細胞依存性喘息モデルマウスを作製した。抗TIM-4抗体群とコントロール抗体

群(300 µg/回)に分けて40、43、46日目に腹腔内投与を行った。47日目に気道過敏性試験、気管支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、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評価した。

可溶性soluble TIM-4(sTIM-4)の測定
マウス培養細胞のmRNAからTIM-4 cDNAを逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)によりクローニングした。TIM-4 cDNAをpMKITneo組換え発現ベクターに挿入してTIM-4-Fcキメラタンパク質をチャイニーズハムスター卵巣細胞に発現させた。培養上清からプロテインGカラムを用いてTIM-4-Fcを精製した後、完全フロイントアジュバントとエマルジョンを作り、Sprague Dawleyラットに数回免疫した。ラットから所属リンパ節細胞を回収して、マウスミエローマ細胞と細胞融合を行った後、抗TIM-4モノクローナル抗体を産生する融合細胞(ハイブリドーマ)をTIM-4発現細胞への結合をFACS解析により評価選別し、新たにRMT4-26、RMT4-30の2つのクローンを得た。コーティング抗体に未標識のRMT4-26を、検出用抗体にビオチン化RMT4-30を使ったサンドイッチELISAを開発してsTIM-4を測定した。

骨髄由来培養マスト細胞の作製とサイトカイン産生、脱顆粒解析

マウス的大腿骨から骨髄細胞を調製し、10 ng/mlのリコンビナントIL-3及びリコンビナント幹細胞因子(SCF)存在下で6週間培養して、KIT⁺FcεRI⁺のマスト細胞を作製した。マスト細胞は100 ng/mlマウスIgEで4、1時間感作し、余分なマウスIgEを洗い流した後、抗マウスIgEを加えてFcεRIを架橋して刺激を行った。この際にTIM-4-Fcキメラタンパク質、コントロールのPD-L2-Fcキメラタンパク質、抗TIM-4抗体、コントロール抗体を加えて産生される炎症性サイトカインIL-6とIL-13をELISAにて測定した。また脱顆粒の指標として培地中のβ-ヘキサミンダーゼの測定を行った。一部のマスト細胞は、Lmir5 siRNA(small interfering RNA)やTim3 siRNAを電気穿孔法により導入して、LMIR5とTIM-3の発現をRNA干渉により抑制して用いた。

(2) 肺マクロファージの特徴解析

肺炎症モデルマウスの作製

コントロールマウス(BALB/c)、OVA誘発性喘息モデルマウス、リポポリサッカライド(LPS)誘発性急性呼吸窮迫症候群(ARDS)モデルマウスの3群を作製し、気管支肺胞洗浄液中の肺マクロファージを採取してその特徴を比較した。OVA誘発性喘息モデルマウスは上記同様に、BALB/cマウスに100 µgのOVAを2 mg 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、21日目からOVAを隔日で3回ネブライザー吸入を行って作製した。LPS誘発性ARDSモデルマウスは、麻酔したBALB/cマウスに10 µgのLPSを0日目と4日目に経鼻投与を行い作製した。

肺胞マクロファージの特徴解析

肺胞マクロファージは、細胞表面分子の発現をフローサイトメトリーで、mRNAの発現レベルをリアルタイム定量PCRで解析を行い、さらに培養上清中のサイトカインやケモカインタンパク質をBio-Plexで測定した。抗原特異的CD4 T細胞の細胞増殖反応は、D011.10/Rag-2^{-/-}マウス(全てのCD4 T細胞がOVA₃₂₃₋₃₃₉ペプチドに特異的に反応する)に100 µgのOVAを2 mgアラムアジュバンドとともに免役し、7日目に所属リンパ節からCD4 T細胞を調製して、OVA₃₂₃₋₃₃₉ペプチドとともに肺胞マクロファージと共培養を行い、³H-チミンの取り込みで測定した。

(3) 2型自然リンパ球(ILC2)におけるTIM分子の役割

パパイン誘発性肺炎モデルマウスの作製

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パイン30 µgをC57BL/6マウスに3日間連続点鼻投与してアレルギー性肺炎モデルマウスを作製した。抗B7RP-1抗体群とコントロール抗体群(300 µg/回)に分けて3日間腹腔内投与を行った。4日後に肺内のILC2や好酸球浸潤数を炎症評価として測定した。

ILC2刺激実験

マウスの肺から調製したILC2細胞はB7RP-1遺伝子導入細胞と共培養を行い、サイトカインIL-5、IL-13の産生量をELISAで測定した。

(4) 肺胞マクロファージにおけるTIM-3の役割検討

ブレオマイシン(BLM)誘発性肺炎線維症モデルマウスの作製

肺炎と線維化形成におけるTIM-3分子の病態的役割を明らかにするために、C57BL/6Jマウスに0.8 mg/kgのBLMを点鼻投与し肺炎線維症モデルを作製した。8-14日目に肺内の炎症がピークを迎え、その後線維化を形成するとされる。抗TIM-3抗体群とコントロール抗体群(300 µg/回)に分けて0日目から19日目まで週3回の腹腔内投与を行った。肺炎と線維化の程度を判定するため、病理組織標本の作製、肺内のコラーゲン量の測定、気管支肺胞洗浄液中のサイトカイン量の測定を行った。

肺胞マクロファージの貪食活性測定

蛍光色素CFSE標識したJurkat細胞を紫外線照射により死細胞として調製し、抗TIM-3抗体もしくはコントロール抗体とインキュベ

ーションした後に、C57BL/6Jマウスに気管内投与した。1時間後に気管支肺胞洗浄液を回収し、フローサイトメトリーにより肺胞マクロファージが取り込んだCFSE標識Jurkat細胞と取り込まなかったCFSE標識Jurkat細胞の割合を測定した。

4. 研究成果

(1) 抗TIM-4抗体の抗炎症作用機序の解明

抗TIM-4抗体による発症抑制効果

卵白アルブミンタンパク質(OVA)誘発性喘息マウスを作製して、抗TIM-4抗体とコントロール抗体を発症期の21日から27日まで投与を行った。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の産生減少、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、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た。

マスト細胞依存性喘息モデルマウスにおけるTIM-4の役割

マスト細胞は、体内に侵入した抗原と速やかに反応して化学伝達物質を遊離し、また炎症性サイトカインを産生してアレルギー性炎症反応に深く関与する細胞である。マスト細胞依存性喘息モデルマウスを作製して、抗TIM-4抗体とコントロール抗体を発症期の40、43、46日目に投与を行った。結果、OVA誘発性喘息マウスの時と同様に、肺胞洗浄液中の好酸球数の減少およびIL-4、IL-5、IL-13の産生減少、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。また細胞表面から遊離し可溶性となったsoluble TIM-4(sTIM-4)を検出するサンドイッチELISA法を開発し、マウスの血清および気管支肺胞洗浄液中のsTIM-4を測定したところ、正常マウスと比較してマスト細胞依存性喘息モデルマウスでは有意な増加がみられた。このsTIM-4がマスト細胞に作用して病態悪化に働いていると推測した。

マスト細胞におけるsTIM-4の働き

続いてマスト細胞におけるsTIM-4の機能解析をレセプターの同定とともにに行った。マスト細胞には、LMIR5とTIM-3が発現しており、sTIM-4はその両方に結合することがTIM-4-Fcを用いたフローサイトメーターの実験から明らかになった。sTIM-4はマスト細胞上のLMIR5に結合して、IgEによるFcεRI架橋刺激で産生されるIL-6やIL-13を有意に増加させた。マスト細胞のLMIR5の発現をsiRNAの導入により低下させると、sTIM-4添加によるサイトカイン産生は減弱し、また、LMIR5欠損マウスから調製したマスト細胞を用いた際にも、野生型マスト細胞に比べて同様にサイトカイン産生の低下が認められた。一方で、TIM-3の発現をsiRNA導入により低下あるいはTIM-3欠損マウ

スからマスト細胞を調製した際には、sTIM-4 添加によるサイトカイン産生が増加した。TIM-3欠損マスト細胞にsTIM-4を添加して得られたサイトカイン産生増加は、LMIR5の発現をLMIR5 siRNA導入により低下させた結果、減少した。従って、sTIM-4はマスト細胞上のLMIR5と結合してサイトカイン産生を誘導し、一方でsTIM-4はTIM-3とも結合してTIM-4/LMIR5結合によるサイトカイン産生増強に対して抑制的に作用することが明らかとなった。また一方で、sTIM-4はマスト細胞の化学伝達物質の分泌量に影響を与えなかったことから、TIM-4は即時的アレルギー反応よりも慢性的アレルギー性炎症に関わっていると考えられた。sTIM-4の存在やLMIR5とTIM-3の発現の変化とそれに伴うsTIM-4との結合のバランスがアレルギー性炎症の病態形成に大きく関係している可能性がある。

(2) 肺胞マクロファージの特徴解析

マクロファージには、古典的活性化マクロファージ(M1)や選択的活性化マクロファージ(M2)などの複数のポピュレーションが報告されているが、喘息における肺胞マクロファージのポピュレーションについては明らかにされていない。そこで肺炎モデルのOVA誘発性喘息モデルマウスとリポポリサッカライド(LPS)誘発性急性呼吸窮迫症候群(ARDS)モデルマウスにおける肺胞マクロファージを比較して網羅的に解析を行った。結果、LPS誘発性ARDSモデルマウスの肺胞マクロファージは、M1マーカーであるiNOS, CCL2, CCL5, TLR2, IL-1, IL-12の発現亢進が認められ、OVA誘発性喘息モデルマウスの肺胞マクロファージでは、M2マーカーであるArginase1, Ym-1, Fizz1, CCL17, CCL24, PD-L2の発現亢進が認められた。コントロールマウスのナイーブな状態にある肺胞マクロファージでは、M1マーカーとされるCD80, CD86, TLR2や、M2マーカーとされるCD204, Dectin-1の発現が共に検出された。この結果は、他の組織や培養系で見られるM1/M2マクロファージの範疇から肺胞マクロファージが逸脱しているようにもみえる。しかしながら、LPS誘発性ARDSモデルマウスの肺胞マクロファージはよりM1方向に、OVA誘発性喘息モデルマウスの肺胞マクロファージはよりM2方向にシフトしていると考えられた。さらに、LPS誘発性ARDSモデルマウスの肺胞マクロファージは、抗原特異的なCD4 T細胞の細胞増殖を抑制したことから、肺炎において肺胞マクロファージは増悪と病態の抑制の両方に働いている可能性があり、今後は経時的な解析が必要である。

(3) 2型自然リンパ球(ILC2)におけるTIM分子の役割

またマクロファージと同じような自然免疫細胞である2型自然リンパ球(ILC2)は、IL-5およびIL-13などの2型サイトカインの強力な

産生細胞であり、システインプロテアーゼによって誘導されるアレルギー性肺炎の発症に強く関係すると考えられている。従って、マウス肺内のILC2におけるTIM分子の発現を解析した。結果、TIM-1~4全ての分子の発現は認められなかった。その他の重要なリンパ球機能分子であるB7-CD28ファミリー分子やTNF-TNFレセプターファミリー分子の発現の発現も認められないなかで、ICOS分子が強く発現していた。そこで、ICOSとそのリガンドであるB7RP-1との相互作用がILC2活性化に影響するか否かを解析を行った。

結果、マウスの肺から調製したILC2は、B7RP-1遺伝子導入細胞との共培養において、IL-5, IL-13のサイトカイン産生が有意に増加した。この現象は、抗B7RP-1抗体、抗ICOS抗体によって阻害されたことから、ILC2に発現するICOSは、炎症の増悪に作用していることが明らかとなった。また、マウスにシステインプロテアーゼであるパピンを点鼻投与して肺内に誘導されるILC2の増加および好酸球の流入が、抗B7RP-1抗体投与により抑制された。肺内の樹状細胞はB7RP-1を発現しており、パピンを投与によって樹状細胞数は増加したものの、B7RP-1の発現はパピンを投与後に減弱した。ILC2に発現するICOSと樹状細胞に発現するB7RP-1が結合した結果、樹状細胞上のB7RP-1の発現がダウンレギュレーションを受けたと考えられた。これらの結果は、ILC2がアレルギー性肺炎において、B7RP-1を発現する樹状細胞と相互作用を行い、ICOSシグナルがプロテアーゼアレルゲンで誘導されるILC2の活性化に促進的に働き、好酸球浸潤と病態形成に積極的に関与していることを示している。

(4) 肺胞マクロファージにおけるTIM-3の役割

近年、がん治療において免疫チェックポイント阻害治療という新しい概念の免疫療法が登場した。免疫にブレーキをかける細胞表面タンパク質の働きを抑える抗体療法が主で、すでに抗CTLA-4抗体(イピリムマブ)や抗PD-1抗体(ニボルマブ)が一部のがんに対する治療薬として承認を得ており、その効果が注目を集めている。しかしながら、ブレーキを外すと免疫が過剰反応を起こす場合もあり、皮膚や大腸、肝臓などを攻撃して炎症を起こすほか、まれに重篤な副作用として間質性肺炎(3~5%、死亡率1%)を起こすことが報告されている。TIM-3はT細胞に発現して免疫反応を抑制する分子として知られており、我々も腫瘍マウスモデルを用いた共同研究を通して、抗TIM-3抗体が抗腫瘍効果をもたらすことを報告してきた。現在、抗TIM-3抗体は第3の免疫チェックポイント阻害薬として注目され臨床試験に向けて開発が進んでいるが、一方で抗TIM-3抗体は炎症を増強してしまう恐れもあり、臨床使用の前に潜在的な毒性を検証する必要がある。我々は最も

重要な副作用として報告されている間質性肺炎と肺泡マクロファージとの関係に注目し、抗 TIM-3 抗体の影響を調べるために、ブレオマイシン (BLM) 誘発性肺炎線維症モデルマウスに抗 TIM-3 抗体を投与して病理学的な検討を行った。

結果、抗 TIM-3 抗体を投与されたマウスは、肺内における筋線維芽細胞の増加、コラーゲン沈殿、TGF- β の産生増大を伴うより激しい肺炎と線維化が観察された。実験結果は、通常、肺泡マクロファージはその細胞表面に発現する TIM-3 を介してブレオマイシンに誘発された死細胞を除去して抗炎症・抗繊維化に働いていると考えられるが、抗 TIM-3 抗体が死細胞除去を阻害した結果、症状が悪化したことを示している。従って、今後、臨床の場において抗 TIM-3 抗体が使用される際には、間質性肺炎の副作用に対するリスクを十分考慮した使用方法が求められる。

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 34 件)

Katsura Y, Harada N, Harada S, Ishimori A, Makino F, Ito J, Kamachi F, Okumura K, Akiba H, Atsuta R, Takahashi K. Characteristics of alveolar macrophages from murine models of OVA-induced allergic airway inflammation and LPS-induced acute airway inflammation. *Exp Lung Res*. 査読有, 2015;41:370-82. doi:10.3109/01902148.2015.1044137.

Kamachi F, Isshiki T, Harada N, Akiba H, Miyake S. ICOS promotes group 2 innate lymphoid cell activation in lungs. *Biochem Biophys Res Commun*. 査読有, 2015;463:739-45. doi:10.1016/j.bbrc.2015.06.005.

Kamachi F, Harada N, Usui Y, Sakanishi T, Ishii N, Okumura K, Miyake S, Akiba H. OX40 ligand regulates splenic CD8⁺ dendritic cell-induced Th2 responses in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 査読有, 2014;444(2):235-40. doi:10.1016/j.bbrc.2014.01.060.

[学会発表](計 26 件)

ISSHIKI Takuma, AKIBA Hisaya, NAKAYAMA Masafumi, HARADA Norihiro, OKUMURA Ko, MIYAKE Sachiko. TIM-3 regulates pulmonary fibrosis through apoptotic cell clearance. 第45回日本免疫学会, 2016年12月5日-7日, 沖縄コンベンションセンター(沖縄県・宜野湾市)

KAMACHI Fumitaka, ISSHIKI Takuma, HARADA Norihiro, AKIBA Hisaya, MIYAKE Sachiko. ICOS promotes group 2 innate lymphoid cell activation in lungs. 第

44回日本免疫学会, 2015年11月18日-20日, 札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市)

F. Kamachi, N. Harada, J. Ito, K. Takahashi, K. Okumura, S. Miyake, H. Akiba. Anti-TIM-4 mAb ameliorates allergic lung inflammation. *The Multifaceted Roles of Type 2 Immunity* 2014年12月10日-12日, Bruges(Belgium)

[その他]

ホームページ等

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

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

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

(3)連携研究者

小島 裕子 (KOJIMA, Yuko)

順天堂大学・医学研究科・助教

研究者番号: 60231312

(4)研究協力者

蒲池 史卓 (KAMACHI, Fumitaka)

原田 紀宏 (HARADA, Norihiro)

安倍 能之 (ABE, Yoshiyuki)

一色 琢磨 (ISSHIKI, Takuma)