

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの
発症機構と治療技術」
研究課題「IL-17 ファミリー分子、C 型レクチンを標
的とした自己免疫・アレルギー疾患の発症機構の
解明と治療薬の開発」

研究終了報告書

研究期間 平成20年10月～平成26年 3月

研究代表者：岩倉 洋一郎
(東京理科大学・生命医科学研究所・
実験動物学研究部門、教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

我々が独自に開発した2種類の関節リウマチモデルマウス(HTLV-Iトランスジェニックマウス、IL-1レセプターアンタゴニスト欠損マウス(IL-1RaKO))の関節で発現亢進の見られたIL-17ファミリー分子やC型レクチン受容体などの遺伝子について、遺伝子欠損(KO)マウスを作製することによって自己免疫やアレルギー応答に於ける役割を明らかにし、新規の治療法・治療薬の開発に結びつける事を目指した。この目的を達成するために、以下に述べる3つの研究項目を設定し、研究を行なった。本研究課題では研究グループを形成しておらず、研究代表者グループで各研究項目の解析を実施した。

1) IL-17ファミリー遺伝子の機能解析と治療への応用

IL-17Aに続き、IL-17FのKOマウスを初めて作製し、生理的機能の解析と共に、新規治療法への応用可能性を検討した。この結果、IL-17Aが炎症応答や細菌感染防御に関与しているのに対し、IL-17Fは炎症応答にはほとんど関与せず、皮膚や粘膜面での感染防御に重要な役割を果たしていることを示した(Ishigame et al., *Immunity*, 2009)。この結果、抗IL-17Aによる炎症性疾患の治療は、IL-17レセプターの阻害より感染症の危険性が少ないことが示唆された。またIL-17AKOマウスは*C. albicans*の血管内感染に対して易感染性を示すのに対し、IL-17FKOマウスでは感受性に変化が見られないことを明らかにした(Saijo et al., *Immunity*, 2010)。一方で、当初計画では想定していなかった腫瘍形成におけるIL-17A/Fの役割を検討し、家族性大腸腺腫症のモデルであるApc変異(Min)マウスを用いて解析したところ、IL-17A/F共に血管新生を誘導することにより、腺腫形成に重要な役割を果たしていることを示した(特許申請中)。また、IL-1RaKOマウスに於ける関節炎の発症機構を解析し、CD4陽性T細胞(Th17)以外に $\gamma\delta$ T細胞もIL-17を産生しており、これらがいずれも関節炎発症に重要な役割を果たしている事を示した(Akitsu et al., 論文投稿中)。関節炎モデルマウスIL-1RaKOマウスの解析から、過剰なIL-1シグナルが誘導される環境下ではTh17細胞分化因子であるIL-6非依存的にTh17細胞が分化することを明らかにし、慢性炎症を誘発した自己免疫疾患時に発生してくるTh17細胞の分化誘導機構の解明に貢献した(Ikeda et al., *J.Immunol.*, 2014)。

2) C型レクチンファミリー遺伝子の機能解析とこれを標的とした治療法の開発

DCIR、Dectin-1、Dectin-2などのC型レクチン受容体に着目し、これらの生理機能を解明することにより、新規の治療法の開発を目指した。先に我々はDCIRが樹状細胞の増殖制御因子であり、自己免疫の発症に関与することを示したが(Fujikado et al., *Nat. Med.*, 2008)、本研究ではDCIRが破骨細胞分化を抑制的に制御する受容体であることを明らかにした。さらに、DCIRリガンドの同定に成功し、このリガンドがマクロファージや破骨細胞に発現していること、リガンド添加により破骨細胞分化と分化誘導因子の下流シグナルを抑制できることを示した(Kaifu et al., 論文投稿準備中、特許申請中)。一方、Dectin-1が真菌感染防御に重要な役割を果たすこと(Saijo et al., *Nat. Immunol.*, 2007)、Dectin-2がTh17細胞分化を誘導することにより、*C.albicans*の感染防御に重要な役割を果たしていることを示した(Saijo et al., *Immunity*, 2010)。

3) 新規関節炎発症関連遺伝子の機能同定と新規治療法への応用

関節リウマチモデルマウスで発現亢進の見られた機能未知の6遺伝子に着目し、KOマウスを作製してその機能を解析した。その結果、2型IL-1レセプター、BinCARD、TORA、C1qTNF6において自己免疫疾患との関連を見出した。この中で、2型IL-1レセプターはデコイ受容体としてコラーゲン誘導関節炎(CIA)を抑制することを明らかにした(Shimizu et al., 論文投稿準備中)。また、C1qTNF6KOマウスはCIAに対して高感受性を示し、逆にTgマウスは関節炎が軽減することを見出した。作用メカニズムを解析し、C1qTNF6遺伝子産

物が補体第二経路を抑制する因子であることを明らかにした。これらの結果に基づき、C1qTNF6 蛋白質を CIA 関節病変部位に投与したところ顕著に関節炎を抑制できたことから、C1qTNF6 蛋白質がアレルギー性炎症の治療薬として有望である事がわかった (Murayama et al., 論文投稿中)。

(2) 顕著な成果

< 優れた基礎研究としての成果 >

1. 関節炎誘発性の IL-17 産生性 γ δ T 細胞の機能解析

概要:

関節リウマチの発症には IL-17 が関与していることが示唆されているが、IL-17 産生細胞は必ずしも明らかでない。我々は関節リウマチモデルとして IL-1RaKO マウスを用い、関節病変部位では Th17 細胞より γ δ T 細胞が主要な IL-17A 産生細胞であることを見出した。IL-17 産生性 γ δ T 細胞を欠損させると関節炎が抑制される事を示すと共に、 γ δ T 細胞は CD4T 細胞によって誘導された特異的なケモカインによって関節局所に分布し、IL-1 と IL-23 によって IL-17 を発現する事を明らかにした (Akitsu et al., 論文投稿中)。

2. C 型レクチン受容体 Dectin-2 の真菌感染防御における役割の解明

概要:

C 型レクチン受容体 Dectin-2 が *C.albicans* 細胞壁の α -マンナン受容体であり、真菌感染防御に関与していることを明らかにした。その際、Dectin-2 シグナルは IL-1 や IL-23 などの発現を誘導し、特異的に Th17 細胞の分化を誘導すること、Th17 細胞によって分泌された IL-17A が真菌感染防御に重要な役割を果たしていることを示した (Saijo et al., *Immunity*, 2010)。

3. C 型レクチン受容体 DCIR による骨代謝制御機構

概要:

DCIRKO マウスは強直性脊椎炎に類似した関節炎を発症する事を見出し、これが炎症に伴い生産される IFN- γ が軟骨形成を促進する為である事を示した。また、DCIR は直接破骨細胞の前駆細胞の増殖と破骨細胞への分化を抑制していることを見いだすと共に、アシアロ糖鎖が DCIR の機能的リガンドであることを明らかにした。一方、DCIRKO マウスで見られる骨量増加が IFN- γ によるものである事を示し、DCIR が免疫系と骨代謝系をつなぐ重要な抑制メディエーターとして機能していることを示した (Kaifu et al., 論文投稿準備中)。

< 科学技術イノベーション・臨床応用に大きく寄与する成果 >

1. 細菌感染防御における IL-17A と IL-17F の役割

概要:

IL-17 ファミリー分子の機能解析を行い、自己免疫疾患やアレルギー疾患には IL-17F よりも IL-17A が重要な役割を果たしていること、腸管や粘膜における細菌・真菌感染防御および大腸ポリープの発症には IL-17F と IL-17A が共に重要であることを明らかにした (Ishigame, H., et al., *Immunity*, 2009; Saijo and Iwakura, *Int. Imm.*, 2011)。これらの知見は IL-17 ファミリー分子を標的とした治療開発に貢献している (Iwakura et al., *Immunity*, 2011; 特許出願中)。

2. 関節炎関連遺伝子 2 型 IL-1 レセプター (IL-1R2) の機能解析

概要:

IL-1 に対するデコイ受容体であることが示唆されている IL-1R2 の遺伝子欠損マウスを作製した。IL-1R2KO マウスはコラーゲン誘導関節炎発症時により重症化することを見出し、生体

内で実際デコイ受容体として機能している事を示した。(Shimizu et al., 論文投稿準備中、特許出願中)

3. 関節炎関連遺伝子 *C1q6* の機能解析と治療への応用

概要:

関節リウマチモデルマウスで発現亢進が見られる遺伝子の一つとして *C1qtnf6* を見出した。この遺伝子を欠損させたマウスを作製したところ、CIA に高感受性となっていること、逆にトランスジェニックマウスは抵抗性を示すことが分かった。この *C1qtnf6* 遺伝子がコードする CTRP6 蛋白質の機能を解析したところ、CTRP6 は補体第二経路の活性化の初期段階を抑制する新たな因子であることがわかり、関節リウマチなどの炎症性疾患に対する新たな治療薬となり得ることを示した。(Murayama et al., 論文投稿中、特許出願中)

§ 2. 当初の研究構想

自己免疫・アレルギー疾患の発症機構の解明に取り組み、新たな治療法の手掛かりを得ることを目的として3項目の研究課題、1) IL-17 ファミリー遺伝子の機能解析と治療への応用、2) C 型レクチンファミリー遺伝子の機能解析とこれを標的とした治療法の開発、3) 関節炎関連遺伝子の機能同定と新規治療法への応用、を設定した。また、それぞれの項目において、1) IL-17A、および IL-17F の生体内における機能分担とその分子機序の解明と、その機能的差異を利用してアレルギーや感染症治療への応用を試みること、2) C 型レクチンの活性制御による樹状細胞の分化増殖制御法の開発および破骨細胞の分化増殖促進作用の分子機序を解明、およびこのことを利用してアレルギー、自己免疫、癌、感染症、や骨疾患に対する治療法を開発すること、3) 関節で発現亢進が見られた機能未知の遺伝子の機能解析を行い、自己免疫・アレルギー疾患に対する新たな治療標的を見出すこと、の具体的な目標を設定した。

これらの研究課題を実施するために、遺伝子改変マウスの作製および解析を中心に据え、IL-17 ファミリー、C 型レクチンおよび新規関節炎発症関連遺伝子の機能解析を分子、細胞、生体レベルで行う事にした。

1) IL-17A/F レポーターマウスを作製することにまず注力し、その後の IL-17 産生細胞の同定・産生機構の解析を合わせて3年間で達成する予定を立案した。また、IL-17A/F に対するレセプターの構造解析を3年間予定した。一方で、2年間で *C.albicans* などの真菌感染防御における IL-17A/F 機能を解明する計画を立案した。これらの基礎知見を土台にしてプロジェクト開始2年後に IL-17 ファミリーを標的とした治療法の検討に取り組むことにした。

2) DCIR2 に関してターゲティングベクター作製から KO マウス作製まで 2 年程度で完了する計画を立案した。その後 DCIR2KO マウスを用いた機能解析を予定した。DCIR は既に DCIRKO マウスが作製済みのため、骨代謝制御機構の解析と同時に DCIR リガンドの同定と機能性モノクローナル抗体作製を 3 年間で実施する計画を立てた。その後、リガンドならびに機能性抗体の治療評価実施を予定した。一方、Dectin-1/2 は、それぞれのリガンドである β -グルカンあるいは α -マンナンをアジュバントとして用いたワクチン開発を目指した。

3) プロジェクト開始後 2 年間で関節炎発症関連候補遺伝子の遺伝子改変マウスを作製し、3 年次以降、順次実験的疾患モデルを利用して各遺伝子の生体内機能を解析する計画を立案した。

§ 3 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

①「岩倉 洋一郎」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
岩倉 洋一郎	東京理科大学・生命医科学研究所	教授	H20.10～H26.3
西城 忍	千葉大学・真菌医学研究センター	准教授	H20.10～H26.3
角田 茂	東京大学	准教授	H20.10～H26.3
藤門 範行	東京大学・医科学研究所	助教	H20.10～H22.3
石亀 晴道	東京大学・医科学研究所	特任研究員	H20.10～H21.1
唐 策	東京理科大学・生命医科学研究所	特任助教	H21.4～H26.3
日下 智聖	東京大学・医科学研究所	特任研究員	H21.4～H23.3
海部 知則	東京理科大学・生命医科学研究所	助教	H21.12～H26.3
劉 陽	東京大学・医科学研究所	特任研究員	H20.10～H23.7
久保 幸子	東京理科大学・生命医科学研究所	学術支援専門職員	H24.4～H25.9
渋谷 亜矢子	東京大学・医科学研究所	学術支援専門職員	H20.10～H21.3
多田 卓哉	東京大学・医科学研究所	D2～D4	H20.10～H23.3
チョンスヒョン	東京理科大学・生命医科学研究所	特任研究員	H23.4～H26.3
秋津 葵	東京理科大学・生命医科学研究所	D1～D4	H21.4～H26.3
池田 聡史	東京大学・医科学研究所	D1～D4	H21.4～H24.3
村山 正承	東京理科大学・生命医科学研究所	D1～D4	H21.4～H26.3

研究項目

- ・IL-17 ファミリー遺伝子の機能解析と治療への応用
- ・C 型レクチンファミリー遺伝子の機能解析とこれを標的とした治療法の開発
- ・新規関節炎発症関連遺伝子の機能同定と新規治療法への応用

§ 4 研究実施内容及び成果

本研究は研究代表者グループが各研究項目に関して解析を実施した。

4. 1. IL-17 ファミリー遺伝子の機能解析と治療への応用

(1)研究実施内容及び成果

a.IL-17Aレポーターマウスの作製

IL-17産生細胞をトレースするためにIRES下流にeGFPを配置した配列をIL-17遺伝子エクソンIIIの3'UTRに挿入するターゲティングベクターを構築した(図1)。C57BL/6とBALB/c背景のIL-17レポーター(IL-17EGFP)マウスは野生型と変わらずに成育した。

IL-17EGFPマウスからリンパ節細胞または脾臓細胞を調製した後、PMA/ionomycinで刺激しIL-17産生をFACSで解析したところ、IL-17陽性細胞はGFPも陽性であった。さらにリンパ球細胞または脾臓細胞からnaïve T細胞を分離しT細胞サブセット分化条件下(Th1、Th2、Treg、Th17)で培養した。これらの細胞をPMA/ionomycinで刺激しそれぞれIFN- γ 、IL-4、Foxp3、IL-17に対する抗体で染色後、FACSにてサイトカインとGFPの発現を検討したところ、IL-17陽性細胞特異的にGFPが発現していることが示された。このIL-17EGFPマウスは、IL-17産生細胞をGFPの発現を指標にして検出することのできるレポーターマウスであることが確かめられた。

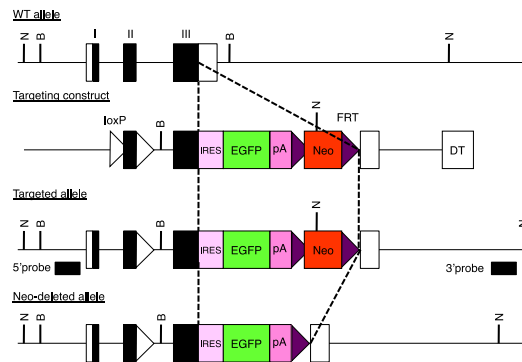


図 1. IL-17 レポーターマウス作製のためのターゲティングベクター模式図。

b.IL-17A/F産生細胞の同定

b-1. Th17 細胞分化における IL-1 の役割の検討

IL-1RaKOマウスは重篤な関節炎を自然発症するが、IL-17Aを欠損させると関節炎の発症が抑制されることを報告してきた。関節病変部位における主要なIL-17産生細胞は上記の様に□□T細胞であることを示したが、リンパ節中のIL-17陽性CD4T細胞も増加していた。そこでTh17細胞分化に必須のIL-6を欠損させたIL-1Ra/IL-6KOマウスを作出し関節炎の発症を観察したところ、関節炎の重症化は軽減しなかった。さらに興味深いことにIL-6を欠損させてもIL-1Ra/IL-6KOマウスにおいてTh17細胞がIL-1RaKOと同等数存在する事が分かり、過剰なIL-1シグナルの下ではIL-6非依存的にTh17細胞分化が可能であることが示唆された。

ナイーブT細胞にはIL-1R1は発現していないが、IL-1Ra/IL-6KOマウスのリンパ節ではIL-21産生が亢進しており、このIL-21がナイーブT細胞に作用してIL-1R1を発現誘導することが分かった。このT細胞にIL-1が作用するとTreg分化に重要でTh17分化には抑制的に働く転写因子Foxp3の発現を減少させることが明らかとなった。さらにIL-1はTh17細胞に関与する転写因子であるNfkbizとBatfの発現を増加させた。これらのことからIL-1はIL-21と協調的に機能する事でTh17細胞分化を促進させることが明らかとなった。(Ikeda et al., *J.Immunol.*, 2014)。

b-2. 自己免疫疾患における IL-17A、IL-17F の役割

自己免疫疾患発症における IL-17 ファミリー分子の役割を解析する目的で、IL-1RaKO マウスと交配し、関節炎の発症率を検討した。以前に、IL-17AKO/IL-1RaKO マウスで関節炎の発症がほぼ完全に抑制されることを報告しているが、IL-17F/IL-1RaKO マウスでは関節炎の発症率は有意に低下したものの部分的で、IL-17A/FKO/IL-1RaKO マウスではほぼ完全に発症が抑制されていた(図 2) (Ishigame et al., *Immunity*, 2009)。同様にコラーゲン誘導関節炎においても、IL-17F 欠損は関節炎の発症に影響を及ぼさなかった。他に、EAE や DTH に対する IL-17F の関与を検討したが、IL-17F 欠損は IL-17A 欠損とは異なり、ほとんど発症に影響しない事がわかった。これらの結果から、自己免疫疾患の発症には IL-17A が重要で、IL-17F は部分的な役割を果たしているに過ぎないことが示された。

b-3. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) の感染防御における役割

SPF 環境下で、IL-17A/F ダブル KO マウスは加齢に伴い鼻部皮下に膿瘍が形成され、顎下リンパ節の腫脹が認められた。日和見感染である可能性が考えられたので、膿瘍部から菌体を回収し、同定した所、*S. aureus* であることが明らかとなった。そこで、IL-17AKO、IL-17FKO、IL-17A/FKO および野生型マウスの鼻部粘膜からホモジネートを作製し、CFU アッセイを行った。その結果、IL-17A/FKO マウスからは菌体が回収されたのに対し、IL-17AKO、IL-17FKO マウスからは野生型マウスと同様に菌体は検出されなかった。これらの結果から、*S. aureus* の感染防御には IL-17A と IL-17F が同等に関与していることが示された。

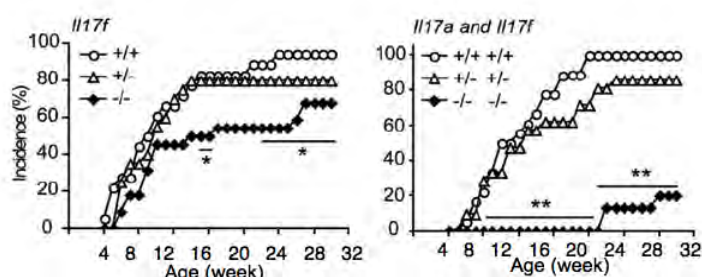


図 2. IL-1Ra KO マウスの関節炎発症における IL-17F の役割。IL-17F は部分的にしか関節炎発症に関与していない。

b-4. *Cyrobacter rodentium* (*C. rodentium*) の感染防御における役割

IL-17A と IL-17F が同等に日和見感染菌に対する感染防御に重要な役割を果たしていることが示されたので、次にマウスの病原性大腸菌である *C. rodentium* を用い、感染実験を行った。その結果、IL-17AKO、IL-17FKO、IL-17A/FKO マウスからは野生型マウスより多くの菌体が回収された(図 3)。また、感染後の菌体回収量や大腸、脾臓の重量、大腸の病理像は IL-17AKO マウスよりも IL-17FKO マウスの方が重症化の傾向が見られた。これらの結果から大腸における *C. rodentium* の感染防御には IL-17F がより重要な役割を果たしていることが示唆された。

次に、IL-17A および IL-17F による生体防御反応のメカニズムの解析を行った。その結果、野生

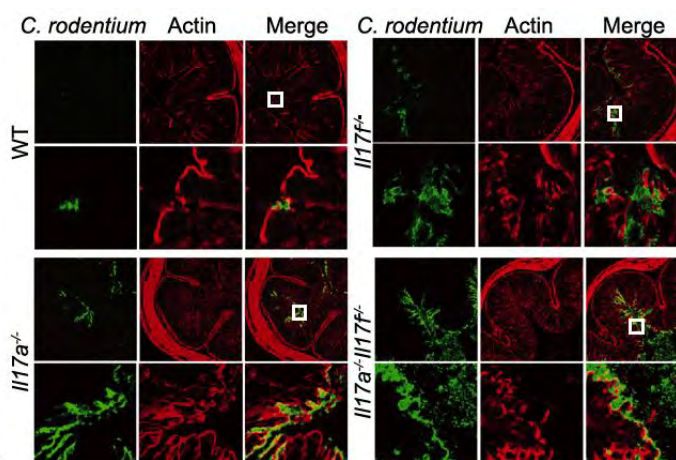


図 3. IL-17F KO マウスは *C. rodentium* に対する感染抵抗性が低下している。感染 14 日後の腸管の免疫染色像。

型マウスでは *C.rodentium* 感染後に β -defensin の発現が亢進するのに対し、IL-17AKO、IL-17FKO マウスでは、発現量が有意に低いことが明らかとなった。これらの結果から、IL-17A、IL-17F はともに β -defensin の発現誘導を介し、生体防御反応を担っていることが示された。従って、IL-17A を標的にした自己免疫疾患の治療薬を開発した場合、IL-17F の機能を保持出来れば副作用としての感染症の問題が軽減出来る可能性がある。

b-5. IL-17A と IL-17F の産生細胞に関する解析

IL-17A の発現は大腸よりも小腸での強いことが知られていた。そこで、IL-17A と IL-17F の発現細胞を検討した。その結果、野生型マウスでは *C. rodentium* 感染後、IL-17A、IL-17F の発現がともに亢進するが、IL-17A の方がより強く発現亢進していた。また、腸管リンパ節細胞では IL-17A と IL-17F の両方産生する細胞が認められたものの、感染後は IL-17A の割合が増加した。そこで、リンパ球と腸管粘膜での発現を区別する目的で、RagKO マウスを用い、腸管膜リンパ節と大腸で IL-17A と IL-17F の発現を比較した。その結果、RagKO マウスにおける腸管での IL-17F の発現は野生型マウスと全く差がなかった(図 4)。一方で、IL-17A の発現は腸管やリンパ節で低下しており、腸管で見られる IL-17A はリンパ球由来であることが示された。これらの結果から、IL-17A は主にリンパ球から産生されるが、IL-17F は腸管粘膜でも産生され、相補的に生体防御を担っていることが示唆された。

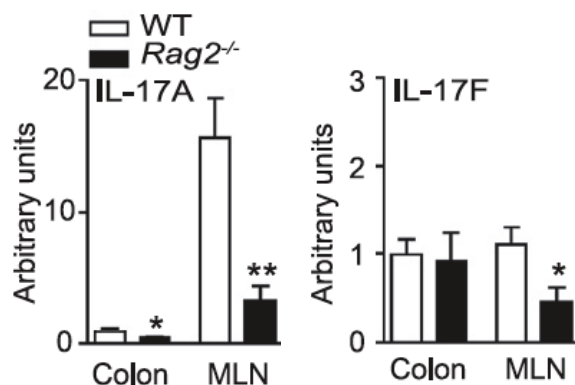


図 4. IL-17A と IL-17F の産生細胞スペクトル。IL-17A は主にリンパ球から産生されるが、IL-17F は腸管でも強く発現する。

以上の結果から、IL-17A は感染防御に重要な役割を果たしている一方で、自己免疫疾患やアレルギー反応を引き起こすが、IL-17F は自己免疫やアレルギー反応にはほとんど関与しないことが明らかとなった。従って、自己免疫や炎症性疾患に対する治療としては、抗 IL-17RA や IL-17A/F に対する抗体より、IL-17A を特異的に標的とする治療法の方が、感染症の危険が少なく、且つ、同等の治療効果が期待できる事が示唆された。

c.IL-17レセプターの解析

IL-17A と IL-17F のレセプターは IL-17RA と IL-17RC のヘテロダイマーであると考えられているが、IL-17RA と IL-17RC の組織分布が大きく異なる事(Ishigame et al., *Immunity*, 2009)から、IL-17A と IL-17F とがそれぞれ IL-17RA, IL-17RC のホモダイマーとも結合する可能性が考えられた。そこで IL-17 の受容体がホモダイマーとして機能するかどうか検討した。中間報告書に記載した通り、これらの受容体がホモダイマーとして機能している証拠は得られなかった。その後、RA および RC の KO マウスの解析や結晶解析から IL-17A と IL-17F は、シグナル伝達には IL-17RA/RC を共に必要とする事が報告されたため本プロジェクトは中断した。

d.真菌感染防御におけるIL-17A/Fの機能解析

Dectin-2が α -マンナンの受容体である事を明らかにした(Saijo et al., *Immunity*, 2010)。また、Dectin-2はFcR γ 鎖と会合して、下流でCARD9-NF- κ Bを活性化することにより、シグナルを伝達する事を明らかにした。また、Dectin-2は真菌感染防御に重要な役割を果たしている事を明らかにした。この時、真菌感染によってIL-1やIL-23などのサイトカインが産生され、naïve CD4T細胞がTh17細胞に分化することが明らかとなった。そこで、Th17細胞が産生するIL-17A、IL-17Fが実際に *C. albicans*の感染防御を担っているかどうかを調べる為に、

IL-17A、IL-17F、およびIL-17A/FダブルKOマウスを用いて感染実験を行ったところ、野生型マウスと比較し、IL-17A およびIL-17A/FKOマウスでは有意に生存率が低下した。この結果、IL-17A/Fは真菌の感染防御に重要な役割を果たしている事が明らかとなった。

e.IL-17を標的とした治療法の検討

下記の追加項目f.の解析によって明らかになった知見を基にして腸管ポリープ形成におけるIL-17AとIL-17Fを標的とした治療法の可能性を検討した。独自にIL-17AとIL-17Fに対するモノクローナル抗体を作製し、*Apc^{Min}* マウスに複数回投与しポリープ形成を評価したところ、抗IL-17A抗体と抗IL-17F抗体ともにポリープ形成を抑制したが、むしろIL-17Fに対する抗体の方が抑制能が高い傾向のある事が示された。また、抗IL-17Fと抗IL-17A/Fの間では、有効性に有意差がない事が示された。IL-17AとIL-17Fは共に粘膜感染防御に重要な役割を果たしているため、両者の機能を阻害することは感染症の危険を増すと考えられるが、IL-17F単独を標的とすることにより、副作用を軽減させた新規治療法につながると考えられる(論文投稿準備中)。

f.腫瘍形成に対するIL-17A/Fの機能解析(追加項目)

IL-17A は発癌の修飾因子として、形成促進と抑制の両方の作用が報告されているが、IL-17F の腫瘍形成における役割については全く知られていなかった。そこで家族性大腸腺腫症のモデルである *Apc^{Min}* マウスを用いて発がんにおける IL-17F の役割を解析した。*Apc^{Min}* マウスのポリープにおける IL-17A と IL-17F の発現を免疫組織学的に解析すると、IL-17A がおもに Th17 に由来するのに対し、IL-17F はポリープ細胞自体が産生しており、autocrine 的に腫瘍自身の増殖を促進していることが分かった。そこで腫瘍形成における IL-17 ファミリー分子の作用を調べるために、*Apc^{Min}* IL17AKO マウス、*Apc^{Min}* IL-17FKO マウス、*Apc^{Min}* IL-17A/FKO マウスを作出した。その結果、IL-17A だけでなく IL-17F 欠損でも腸管ポリープ形成が顕著に減少し、IL-17F も腫瘍形成に重要な役割を果たしていることを見いだした。IL-17A と IL-17F による腸管ポリープ形成促進のメカニズムを解析したところ、IL-17A と IL-17F は腸管上皮細胞に直接作用し VEGF 発現を誘導した。このことから IL-17F が誘導する VEGF により血管新生が促進されることが腸管ポリープ形成を増加させる原因であることが分かった。これらの結果から腫瘍形成において IL-17A と IL-17F が治療標的となり得ることを示している。

2. C 型レクチンファミリー遺伝子の機能解析とこれを標的とした治療法の開発

(1)研究実施内容及び成果

a.DCIRリガンド、抗体の治療応用

DCIR による細胞調節活性を利用した治療法を開発することを目的としてアゴニスト活性を持った抗 DCIR 抗体の作製を試みた。DCIR を強制発現させた 293 細胞を免疫し、ELISA 法と FACS による細胞染色による一次スクリーニングを行った。その後、破骨細胞形成抑制を指標にして得られたクローンからアゴニスト活性を持った抗 DCIR 抗体を二次スクリーニングした。その結果、アゴニスト活性を保持した抗体を1クローン作製することに成功した。しかしながら培養・継代中にハイブリドーマの抗体産生能が失活してしまい治療評価を行うことができなかった。

そこで最初の作製方法とは異なる手法を用いることによりアゴニスト抗体を作製することを試みた。DCIRKO マウスに DCIR 発現ベクターを筋注する方法により免疫を行い、現在 FACS による細胞染色による一次スクリーニングを実施中である。今後、破骨細胞形成阻害活性を指標としたスクリーニングを進めるとともに、レポーター細胞を用いてアゴニスト活性を持った抗体樹立を目指す。

b.DCIR2KO マウスの作製と機能解析

DCIRとDCIR2二重欠損マウスの作製を試みたが、最初のターゲティングベクターでは良いキメラが得られなかった。そのため、コンストラクトを再設計し新しいターゲティングベクターを構築した。しかしながら、他の研究者が DCIR2KO マウスの作製に成功し、見るべき表現型が得られなかったとの情報が入った為、本プロジェクトは中止する事にした。

c.Dectin-1/2 の機能解析

c-1.Dectin-2 のリガンド同定

糖鎖アレイによる解析の結果、Dectin-2 が高マンノース構造と結合することが報告されていた。高マンノース構造は、真菌細胞壁の構成成分にも存在するが、*Candida albicans* (*C. albicans*) の細胞壁マンナンは、末端に β -マンナンが付加されたものも含まれる。しかし、培養温度や pH を制御することで α -マンナンのみを持つものを作ることが出来る。そこで、野生型マウスと Dectin-2 KO マウス由来の樹状細胞 (BMDC) を用い、*C. albicans* 細胞壁より抽出した α -マンナンに対する反応性を比較した。その結果、野生型マウスの BMDC では α -マンナンの刺激に反応し、種々のサイトカインを産生するが、Dectin-2 KO マウス由来 BMDC ではこれらのサイトカイン産生は全く見られなかった (図 5)。これらの結果から、Dectin-2 は真菌細胞壁の α -マンナンを認識し、サイトカインを産生することが示された。

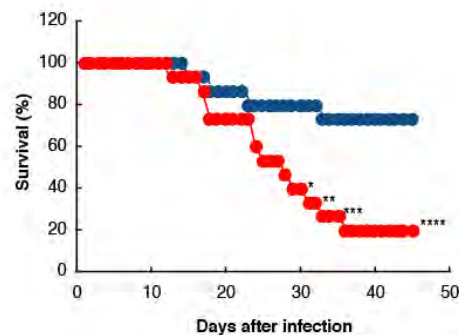


図 5. *C. albicans* 細胞壁由来マンナン-a によるサイトカイン産生。Dectin-2KO BMDC ではサイトカイン産生が見られない (赤丸)。

c-2.真菌感染防御における Dectin-2 の役割

Dectin-2 が *C. albicans* 細胞壁の α -マンナンを認識し、サイトカインを産生することが明らかとなったので、個体における Dectin-2 の役割を検討する目的で *C. albicans* の感染実験を行った。その結果、Dectin-2KO マウスでは野生型マウスと比較して、生存率が有意に低下することが明らかとなった (図 6)。一方 *in vitro* では、Dectin-2KO マウス由来 BMDC は酵母型 *C. albicans* 刺激によるサイトカイン産生がほぼ完全に失われ、菌糸型 *C. albicans* 刺激によるサイトカイン産生も部分的に抑制された。この時の培養上清を用い、naïve CD4⁺T 細胞を抗 CD3抗体存在化で培養したところ、酵母型 *C. albicans* と培養を行った野生型マウス由来の培養上清は、CD4T 細胞を Th17 細胞に効率よく分化させたが、Dectin-2KO マウス由来の培養上清と培養した細胞は Th17 細胞への分化が抑制されていた。菌糸型 *C. albicans* と培養を行った場合も同様の傾向が見られた。これらの結果から、Dectin-2 は *C. albicans* を認識し、サイトカインを産生すること、この時産生される IL-1 や IL-23 などのサイトカインは naïve CD4T 細胞を Th17 細胞に分化させる能力があることが示された。

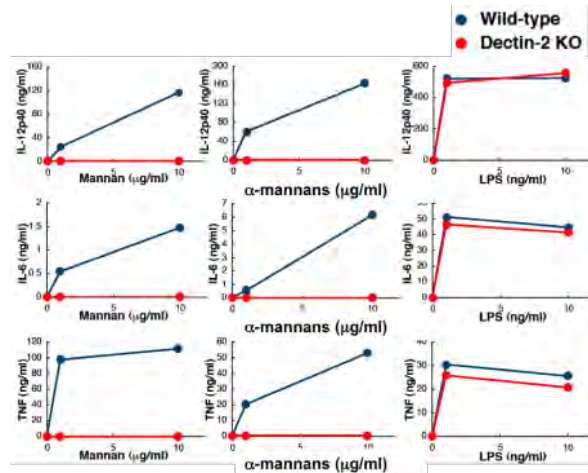


図 6. *C. albicans* に対する感染感受性。Dectin-2KO マウス（赤丸）は生存率が有意に低下した。

d. Dectin-1/2 を標的とした治療法の検討

Dectin の強いアジュバント活性を利用するために、まず Dectin-2 がどのような T 細胞を誘導するのかを検討する計画を立案した。また、 β -グルカンまたは α -マンナンが上皮細胞に直接作用し IL-17 ファミリー分子の産生を誘導するかを検討した。上記 e-2. の解析から、Dectin-2 の活性化によりサイトカインが産生され Th17 細胞分化を誘導することが明らかとなり、Dectin-2 を介して Th17 細胞分化を促進させることで感染防御機構を強化することができると考えられた。ところが、Dectin-1/2 KO マウスに於いて腸管の IL-17A/F 産生に有意な差が認められなかったことや、腸管培養系に β -グルカンを添加しサイトカイン産生を mRNA レベルで検出を試みたが、IL-17A および IL-17F を検出することは出来なかったことから、上皮系を標的とした治療法の検討に関してのこれ以上の解析は中止した。

3. 新規関節炎発症関連遺伝子の機能同定と新規治療法への応用

(1) 研究実施内容及び成果

a. SCPL の機能解析

中間報告書に記載したように、SCPLKO マウスの作製に成功し LPS 感受性、CIA、カンジダ感染を行ったが、差を認められなかったため、これ以上の解析を断念した。

b. TORA の機能解析

TORA はアポトーシス制御に関わる DED (Death Effector Domain) を持つことが知られているが、その詳細な生理機能は明らかではない。エクソン 2 に eGFP を knock-in した TORAKO マウスを用いて TORA を発現する細胞を調べたところ、T 細胞、B 細胞、ミエロイド系細胞に TORA が発現していた。自己免疫疾患との関連を調べるために CIA、EAE を誘導したが顕著な差は見いだせなかった。一方、感染防御応答時にミエロイド系細胞は自然ならびに獲得免疫を惹起し、病原体を排除する。そこで TORA がミエロイド系細胞に発現していることに着目し、*C. albicans* に対する生体応答を検討した。その結果、TORAKO マウスは *C. albicans* 感染に高い感受性を示した。この時、血中サイトカインを測定すると IL-6、TNF- α などの炎症性サイトカインや CCL2、CCL3 などのケモカイン産生が亢進していた。TORA による免疫応答制御メカニズムはまだ明らかではないが、免疫応答を負に制御する因子であることが示唆された。

c.HIDE の機能解析

中間報告書に記載したように、HIDEKO マウスの作製に成功し CIA や EAE、LPS 感受性、カンジダ感受性等を検討したがいずれにも差は認められなかったため、解析を中止した。

§ 5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0 件、国際(欧文)誌 182 件)

1. 著者、論文タイトル、掲載誌 巻、号、発行年

1. Ishigame, H., S. Kakuta, T. Nagai, M. Kadoki, A. Nambu, Y. Komiyama, N. Fujikado, Y. Tanahashi, A. Akitsu, H. Kotaki, K. Sudo, S. Nakae, C. Sasakawa, and Y. Iwakura. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucoepithelial bacterial infection and allergic responses. *Immunity* 30:108-119, 2009.
2. Kojima, M., T. Ashino, T. Yoshida, Y. Iwakura, M. Sekimoto, and M. Degawa. IL-1 regulates the Cyp7a1 gene and serum total cholesterol level at steady state in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 379:239-242, 2009.
3. Lopez Kostka, S., S. Dinges, K. Griewank, Y. Iwakura, M.C. Udey, and E. von Stebut. IL-17 promotes progression of cutaneous leishmaniasis in susceptible mice. *J. Immunol.* 182:3039-3046, 2009.
4. Yamada, J., Hamuro, J., Fukushima, A., Ohteki, T., Terai, K., Iwakura, Y., Yagita, H., and Kinoshita, S. MHC-matched corneal allograft rejection in an IFN- γ /IL-17-independent manner in C57BL/6 mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 50:2139-2146, 2009.
5. Elkabets, M., Krelin, Y., Dotan, S., Cerwenka, A., Porgador, A., Lichtenstein, R. G., White, M. R., Zoller, M., Iwakura, Y., Dinarello, C. A., Voronov, E., and Apte, R. N. Host-derived Interleukin-1 α is important in determining the immunogenicity of 3-Methylcholantrene-tumor cells. *J. Immunol.*, 182:4874-4881, 2009.
6. Irie, N., Takada, Y., Watanabe, Y., Matsuzaki, Y., Naruse, C., Asano, M., Iwakura, Y., Suda, T., and Matsuo, K. Bidirectional signaling through EphrinA2-EphA2 enhances osteoclastogenesis and suppresses osteoblastogenesis. *J. Biol. Chem.*, 284:14637-14644, 2009 .
7. Di Paolo, N. C., Miao, E. A., Iwakura, Y., Kaja, M-K., Aderem, A., Flavell, R. A., Papayannopoulou, T., and Shayakhmetov, D. M. Virus binding to a plasma membrane receptor triggers interleukin-1 α -mediated proinflammatory macrophage response in vivo. *Immunity*, 31:110-121, 2009.
8. Miyazato A, Nakamura K, Yamamoto N, Mora-Montes HM, Tanaka M, Abe Y, Tanno D, Inden K, Gang X, Ishii K, Takeda K, Akira S, Saijo S, Iwakura Y, Adachi Y, Ohno N, Mitsutake K, Gow NA, Kaku M, Kawakami K. Toll-like receptor 9-dependent activation of myeloid dendritic cells by deoxynucleic acids from *Candida albicans*. *Infect. Immun.*, 77:3056-3064, 2009.
9. Ohtaki Y, Yamaguchi K, Yu Z, Kumamoto H, Shimauchi H, Iwakura Y, Sugawara S, Endo Y. Hepatic platelet accumulation in Fas-mediated hepatitis in mice. *Int. Immunopharmacol.*, 9:1071-1078, 2009.
10. O'Connor, W. Jr., Kamanaka, M., Booth, C. J., Town, T., Nakae, S., Iwakura, Y., Kolls, J. K., and Flavell, R. A. A protective function for interleukin 17A in T cell-mediated intestinal inflammation. *Nat. Immunol.*, 10:603-609, 2009.
11. Oseko, F., Yamamoto, T., Akamatsu, Y., Kanamura, N., Iwakura, Y., Imanishi, J., Kita, M. IL-17 is involved in bone resorption in mouse periapical lesions. *Microbiol. Immunol.*, 53:287-294, 2009.

12. Yi, T., Chen, Y., Wang, L., Du, G., Huang, D., Zhao, D., Johnstone, H., Young, J., Todorov, I., Umetsu, D. T., Chen, L., Iwakura, Y., Kandeel, F., Forman, S., and Zeng, D. Reciprocal differentiation and tissue-specific pathogenesis of Th1, Th2, and Th17 cells in graft versus host disease. *Blood*, 114:3101-3112, 2009.
13. Lindauer, M. L., Wong, J., Iwakura, Y., and Magun, B. E. Pulmonary inflammation triggered by Ricin toxin requires macrophages and IL-1 signaling. *J. Immunol.*, 183:1419-1426, 2009.
14. Shichita, T., Sugiyama, Y., Ooboshi, H., Sugimori, H., Nakagawa, R., Takada, I., Iwaki, T., Okada, Y., Iida, M., Cua, D. J., Iwakura, Y., and Yoshimura, A. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing $\gamma \delta$ T cells in the delayed phase of ischemic brain injury. *Nat. Med.*, 10:603-609, 2009.
15. Okiyama, N., Sugihara, T., Iwakura, Y., Yokozeki, H., Miyasaka, N., Kohsaka, H. Therapeutic effects of interleukin-6 blockade in a murine model of polymyositis that does not require interleukin-17A. *Arth. Rheum.*, 60:2505-2512, 2009.
16. Horino, T., Matsumoto, T., Ishikawa, H., Kimura, S., Uramatsu, M., Tanabe, M., Tateda, K., Miyazaki, S., Aramaki, Y., Iwakura, Y., Yoshida, M., Onodera, S., Yamaguchi, K. Interleukin-1 deficiency in combination with macrophage depletion increases susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Microbiol. Immunol.*, 53:502-511, 2009.
17. Horie, I., Abiru, N., Nagayama, Y., Kuriya, G., Saitoh, O., Ichikawa, T., Iwakura, Y., and Eguchi, K. T helper type 17 immune response plays an indispensable role for development of iodine-induced autoimmune thyroiditis in nonobese diabetic-H2h4 mice. *Endocrinology*, 150:5135-5142, 2009.
18. Lin, Y., Ritchie, S., Logar, A., Slight, S., Messmer, M., Rangel-Moreno, J., Guglani, L., Alcorn, J. F., Strawbridge, H., Park, S. M., Onishi, R., Nyugen, N., Walter, M. J., Pociask, D., Randall, T. D., Gaffen, S. L., Iwakura, Y., Kolls, J. K., and Khader, S. A. Interleukin-17 is required for T helper 1 cell immunity and host resistance to the intracellular pathogen *Francisella tularensis*. *Immunity*, 31:799-810, 2009.
19. Tanaka, S., Yoshimoto, T., Naka, T., Nakae, S., Iwakura, Y., Cua, D., and Kubo, M. Natural occurring IL-17 producing T cells regulate the initial phase of neutrophil mediated airway responses. *J. Immunol.*, 183:7523-7530, 2009.
20. Faust, S. M., Lu, G., Marini, B. L., Zou, W., Gordon, D., Iwakura, Y., Laouar, Y., and Bishop, D. K. Role of T cell TGF β signaling and IL-17 in allograft acceptance and fibrosis associated with chronic rejection. *J. Immunol.*, 183:7297-7306, 2009.
21. Shikama, Y., Kuroishi, T., Nagai, Y., Iwakura, Y., Shimauchi, H., Takada, H., Sugawara, S., and Endo, Y. Muramyl dipeptide augments the actions of lipopolysaccharide in mice by stimulating macrophages to produce pro-IL-1 β and by down-regulation of suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1). *Innate Immun.*, 17(1):3-15, 2009.
22. Oyamada, A., Ikebata, H., Itsumi, M., Saiwai, H., Okada, S., Shimoda, K., Iwakura, Y., Nakayama, K. I., Iwamoto, Y., Yoshikai, Y., and Yamada, H. Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.*, 183:7539-7546, 2009.
23. Muñoz, M., Heimesaat, M. M., Danker, K., Struck, D., Lohmann, U., Plickert, R., Bereswill, S., Fischer, A., Dunay, I. R., Wolk, K., Loddenkemper, C., Krell, H. -W., Libert, C., Lund, L. R., Frey, O., Holscher, C., Iwakura, Y., Ghilardi, N., Ouyang, W., Kamradt, T., Sabat, R., and Liesenfeld, O. Interleukin (IL)-23 mediates *Toxoplasma gondii*-induced immunopathology in the gut via matrix metalloproteinase-2 and IL-22 but independent of IL-17. *J. Exp. Med.*, 206:3047-3059, 2009.
24. Ohtaki, H., Yufu, S., Nakamachi, T., Satoh, K., Shimizu, A., Mori, H., Sato, A.,

- Iwakura, Y., Matsunaga, M., and Shioda, S. Nucleoprotein diet ameliorates arthritis symptoms in mice transgenic for human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I). *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 46:1-12, 2010.
25. Gan, P. Y., Steinmetz, O. M., Tan, D. S., O'Sullivan, K. M., Ooi, J. D., Iwakura, Y., Kitching, A. R., and Holdsworth, S. R. Th17 cells promote autoimmune anti-myeloperoxidase glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 21(6):925-931, 2010.
 26. Kono, H., Karmarkar, D., Iwakura, Y., and Rock, K. L. Identification of the cellular sensor that stimulates the inflammatory response to sterile cell death. *J. Immunol.*, 184(8):4470-4478, 2010.
 27. Okamoto, Yoshida, Y., Umemura, M., Yahagi, A., O'Brien, R. L., Ikuta, K., Kishihara, K., Hara, H., Nakae, S., Iwakura, Y., and Matsuzaki, G. Essential role of IL-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung. *J. Immunol.*, 184(8):4414-4422, 2010.
 28. Okae, H., and Iwakura, Y. Neural tube defects and impaired neural progenitor cell proliferation in Gbeta1-deficient mice. *Dev. Dyn.*, 239:1089-1101, 2010.
 29. Henry, T., Kirimanjeswara, G. S., Ruby, T., Jones, J. W., Peng, K., Perret, M., Ho, L., Sauer, J. D., Iwakura, Y., Metzger, D. W., and Monack, D. M. Type I IFN signaling constrains IL-17A/F secretion by gamma delta T cells during bacterial infections. *J. Immunol.*, 184:3755-3767, 2010.
 30. Adamopoulos, I. E., Chao, C. C., Geissler, R., Laface, D., Blumenschein, W., Iwakura, Y., McClanahan, T., and Bowman, E. P. Interleukin-17A upregulates receptor activator of NF-kappaB on osteoclast precursors. *Arthritis Res. Ther.*, 12:R29, 2010.
 31. Itoh, S., Nakae, S., Axtell, R. C., Velotta, J. B., Kimura, N., Kajiwar, N., Iwakura, Y., Saito, H., Adachi, H., Steinman, L., Robbins, R. C., and Fischbein, M. P. IL-17 contributes to the development of chronic rejection in a murine heart transplant model. *J. Clin. Immunol.*, 30:235-240, 2010.
 32. Kawa, K., Tsutsui, H., Uchiyama, R., Kato, J., Matsui, K., Iwakura, Y., Matsumoto, T., and Nakanishi, K. IFN-gamma is a master regulator of endotoxin shock syndrome in mice primed with heat-killed *Propionibacterium acnes*. *Int. Immunol.*, 22:157-166, 2010.
 33. Isoda, K., Matsuki, T., Kondo, H., Iwakura, Y., and Ohsuzu, F. Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist induces aortic valve disease in BALB/c mice. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 30:708-715, 2010.
 34. Madhur, M. S., Lob, H. E., McCann, L. A., Iwakura, Y., Blinder, Y., Guzik, T. J., and Harrison, D. G. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension*, 55:500-507, 2010.
 35. Doodes, P. D., Cao, Y., Hamel, K. M., Wang, Y., Rodeghero, R. L., Mikecz, K., Glant, T. T., Iwakura, Y., and Finnegan, A. IFN-gamma regulates the requirement for IL-17 in proteoglycan-induced arthritis. *J. Immunol.* 184:1552-1559, 2010.
 36. Saijo, S., Ikeda, S., Yamabe, K., Kakuta, S., Ishigame, H., Akitsu, A., Fujikado, N., Kusaka, T., Kubo, S., Chung, S., Komatsu, R., Miura, N., Adachi, Y., Ohno, N., Shibuya, K., Yamamoto, N., Kawakami, K., Yamasaki, S., Saito, T., Akira, S., and Iwakura, Y. Dectin-2 recognition of α -mannans and induction of Th17 differentiation is essential for host defense against *Candida albicans*. *Immunity*, 32:681-691, 2010.
 37. Hill, G. R., Olver, S. D., Kuns, R. D., Varelias, A., Raffelt, N. C., Don, A. L. J., Markey, K. A., Wilson, Y. A., Smyth, M. J., Iwakura, Y., Tocker, J., Clouston, A., and

- MacDonald, K. P. A. Stem cell mobilization with G-CSF induces type-17 differentiation and promotes scleroderma. *Blood*, 116:819-828, 2010.
38. Cowley, S. C., Meierovics, A. I., Frelinger, J. A., Iwakura, Y., and Elkins, K. L. Lung CD4-CD8-double-negative T cells are prominent producers of IL-17A and IFN- γ during primary respiratory murine infection with *Francisella tularensis* live vaccine strain. *J. Immunol.*, 184:5791-5801, 2010.
 39. Wakita, D., Sumida, K., Iwakura, Y., Nishikawa, H., Ohkuri, T., Chamoto, K., Kitamura, H., and Nishimura, T. Tumor-infiltrating IL-17-producing gammadelta T cells support the progression of tumor via promoting angiogenesis. *Eur. J. Immunol.*, 40:1927-1937, 2010.
 40. Oh, I., Ozaki, K., Meguro, A., Hatanaka, K., Kadowaki, M., Matsu, H., Tatara, R., Sato, K., Iwakura, Y., Nakae, S., Sudo, K., Teshima, T., Leonard, W. J., and Ozawa, K. Altered effector CD4⁺ T cell function in IL-21R^{-/-} CD4⁺ T cell-mediated graft-versus-host-disease. *J. Immunol.*, 185:1920-1926, 2010.
 41. Ashino, S., Wakita, D., Shiohama, Y., Iwakura, Y., Chamoto, K., Ohkuri, T., Kitamura, H., and Nishimura, T. A Th17-polarized cell population that has infiltrated the lung requires cells that convert to IFN- γ production in order to induce airway hyperresponsiveness. *Int. Immunol.*, 22:503-513, 2010.
 42. Xiao, G., Miyazato, A., Abe, Y., Zhang, T., Nakamura, K., Inden, K., Tanaka, M., Tanno, D., Miyasaka, T., Ishii, K., Takeda, K., Akira, S., Saijo, S., Iwakura, Y., Adachi, Y., Ohno, N., Yamamoto, N., Kunishima, H., Hirakata, Y., Kaku, M., and Kawakami, K. Activation of myeloid dendritic cells by deoxynucleic acids from *Cordyceps sinensis* via a Toll-like receptor 9-dependent pathway. *Cellular Immunol.*, 263:241-250, 2010.
 43. Miyazaki, Y., Hamano, S., Wang, S., Shimanoe, Y., Iwakura, Y., and Yoshida, H. IL-17 is necessary for host protection against acute-phase *Trypanosoma cruzi* infection. *J. Immunol.*, 185:1150-1157, 2010.
 44. Nakajima, A., Matsuki, T., Komine, M., Asahina, A., Horai, R., Nakae, S., Ishigame, H., Kakuta, S., Saijo, S., and Iwakura, Y. TNF, but not IL-6 and IL-17, is crucial for the development of T cell-independent psoriasis-like dermatitis in *Il1rn*^{-/-} mice. *J. Immunol.*, 185:1887-1893, 2010.
 45. Hadano, S., Yoshii, Y., Otomo, A., Kunita, R., Suzuki-Utsunomiya, K., Pan, L., Kakuta, S., Iwasaki, Y., Iwakura, Y., and Ikeda, J-E. Genetic background and gender effects on gross phenotypes in congenic lines of *ALS2/alsin*-deficient mice. *Neurosci. Res.*, 68:131-136, 2010.
 46. Henningsson, L., Jirholt, P., Lindholm, C., Eneljung, T., Silverpil, E., Iwakura, Y., Linden, A., and Gjerdtsson, I. Interleukin-17A during local and systemic *Staphylococcus aureus*-induced arthritis in mice. *Infect. Immun.*, 78:3783-3790, 2010.
 47. Dunne, A., Ross, P. J., Pospisilova, E., Masin, J., Meaney, A., Sutton, C. E., Iwakura, Y., Tschopp, J., Sebo, P., and Mills, K. H. Inflammasome activation by adnylate cyclase toxin directs Th17 responses and protection against *Bordetella pertussis*. *J. Immunol.*, 185:1711-1719, 2010.
 48. Lee, Y.-M., Fujikado, N., Manaka, H., Yasuda, H., and Iwakura, Y. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions. *Int. Immunol.*, 22:805-816, 2010.

49. Ikeda, U., Wakita, D., Ohkuri, T., Chamoto, K., Kitamura, H., Iwakura, Y., and Nishimura, T. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D(3) and all-trans retinoic acid synergistically inhibit the differentiation and expansion of Th17 cells. *Immunol. Lett.*, 134:7-16, 2010.
50. Horie, I., Abiru, N., Saitoh, O., Ichikawa, T., Iwakura, Y., Eguchi, K., and Nagayama, Y. Distinct role of T helper type 17 immune response for Graves' hyperthyroidism in mice with different genetic background. *Autoimmunity*, 44 (2):159-165, 2010.
51. Narita, K., Hu, D. L., Mori, F., Wakabayashi, K., Iwakura, Y., and Nakane, A. Role of IL-17A in cell-mediated protection against Staphylococcus aureus infection in mice immunized with fibrinogen binding domain of clumping factor A. *Infect. Immun.*, 78, 4234-4242, 2010.
52. Chou, R. C., Kim, N. D., Sadik, C. D., Seung, E., Lan, Y., Byrne, M. H., Haribabu, B., Iwakura, Y., and Luster, A. D. Lipid-cytokine-chemokine cascade drives neutrophil recruitment in a murine model of inflammatory arthritis. *Immunity*, 33:266-278, 2010.
53. Vokaer, B., Van Rompaey, N., Lemaître, P. H., Lhommé, F., Kubjak, C., Benghiat, F. S., Iwakura, Y., Petein, M., Field, K. A., Goldman, M., Le Moine, A., and Charbonnier, L. M. Critical role of regulatory T cells in Th17-mediated minor antigen-disparate rejection. *J. Immunol.*, 185:3417-3425, 2010.
54. Chung, S. H., Seki, K., Choi, B. I., Kimura, K. B., Ito, A., Fujikado, N., Saijo, S., and Iwakura, Y. CXC chemokine receptor 4 expressed in T cells plays an important role in the development of collagen-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 12(5):R188, 2010.
55. Lee, H. H., Meyer, E. H., Goya, S., Pichavant, M., Kim, H. Y., Bu, X., Umetsu, S. E., Jones, J. C., Savage, P. B., Iwakura, Y., Casasnovas, J. M., Kaplan, G., Freeman, G. J., Dekruyff, R. H., and Umetsu, D. T. Apoptotic cells activate NKT cells through T cell Ig-like mucin-like-1 resulting in airway hyperreactivity. *J. Immunol.*, 185(9):5225-5235, 2010.
56. Matsuwaki, T., Nishihara, M., Sato, T., Yoda, T., Iwakura, Y., and Chida, D. Functional hypothalamic amenorrhea due to increased CRH tone in melanocortin receptor2-deficient mice. *Endocrinology*, 151(11):5489-5496, 2010.
57. Kautz-Neu, K., Kostka, S. L., Dinges, S., Iwakura, Y., Udey, M. C., and Von Stebut, E. IL-1 signaling is dispensable for protective immunity in Leishmania-resistant mice. *Exp. Dermatol.*, 20(1):76-78, 2010.
58. Sato, Y., Suzuki, H., Sato, T., Suda, T., Yoda, T., Iwakura, Y., and Chida, D. The role of endogenous glucocorticoid in lymphocyte development in MC2R^{-/-} mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 403(3-4):253-257, 2011.
59. Ishida, H., Matsuzaki-Moriya, C., Imai, T., Yanagisawa, K., Nojima, Y., Suzue, K., Hirai, M., Iwakura, Y., Yoshimura, A., Hamano, S., Shimokawa, C., and Hisaeda, H. Development of experimental cerebral malaria is independent of IL-23 and IL-17. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 402(4):790-795, 2010.
60. Sun, X., Yamada, H., Shibata, K., Muta, H., Tani, K., Podack, E. R., Iwakura, Y., and Yoshikai, Y. CD30 ligand is a target for a novel biological therapy against colitis associated with Th17 responses. *J. Immunol.*, 185(12):7671-7680, 2010.

61. Rivera, A., Hohl, T. M., Collins, N., Leiner, I., Gallegos, A., Saijo, S., Coward, J. W., Iwakura, Y., and Pamer, E. G. Dectin-1 diversifies anti-fungal T cell responses by inhibiting T helper type 1 differentiation. *J. Exp. Med.*, 208 (2):369-381, 2011.
62. Hata, T., Takahashi, M., Hida, S., Kawaguchi, M., Kashima, Y., Usui, F., Morimoto, H., Nishiyama, A., Izawa, A., Koayama, J., Iwakura, Y., Taki, S., and Ikeda, U. Critical role of Th17 cells in inflammation and neovascularization after ischemia. *Cardiovascular Res.*, 90(2):364-372, 2011.
63. Cho, J. S., Zussman, J., Donegan, N. P., Ramos, R. I., Garcia, N. C., Uslan, D. Z., Iwakura, Y., Simon, S. I., Cheung, A. L., Modlin, R. L., Kim, J., and Miller, L. S. Noninvasive in vivo imaging to evaluate immune responses and antimicrobial therapy against *Staphylococcus aureus* and USA300 MRSA skin infection. *J. Invest. Dermatol.*, 131:907-915, 2011.
64. Chida, D., Miyoshi, K., Sato, T., Yoda, T., Kikusui, T., and Iwakura, Y. The role of glucocorticoids in pregnancy, parturition, lactation, and nurturing in melanocortin receptor 2-deficient mice. *Endocrinology*, 152(4):1652-1660, 2011.
65. Murakami, M., Okuyama, Y., Ogura, H., Asano, S., Arima, Y., Tsuruoka, M., Harada, M., Kanamoto, M., Sawa, Y., Iwakura, Y., Takatsu, K., Kamimura, D., and Hirano, T. Local microbleeding facilitates IL-6- and IL-17-dependent arthritis in the absence of tissue antigen recognition by activated T cells. *J. Exp. Med.*, 208(1):103-114, 2011.
66. Rivera, A., Hohl, T. M., Collins, N., Leiner, I., Gallegos, A., Saijo, S., Coward, J. W., Iwakura, Y., and Pamer, E. G. Dectin-1 diversifies *Aspergillus fumigatus*-specific T cell responses by inhibiting T helper type 1 CD4 T cell differentiation. *J. Exp. Med.*, 208:369-381, 2011.
67. Nakajima, K., Kanda, T., Takaishi, M., Miyoshi, K., Nakajima, H., Kamijima, R., Tarutani, M., Benson, J. M., Elloso, M. M., Iwakura, Y., DiGiovanni, J., and Sano, S. Distinct roles of IL-23 and IL-17 in the development of psoriasis-like lesions in a mouse model. *J. Immunol.*, 186:4481-4489, 2011.
68. Bhatia S, Fei M, Yarlagaadda M, Qi Z, Akira S, Saijo S, Iwakura Y, van Rooijen N, Gibson GA, St Croix CM, Ray A, Ray P. Rapid host defense against *Aspergillus fumigatus* involves alveolar macrophages with a predominance of alternatively activated phenotype. *PLoS. One*. 6(1):e15943, 2011.
69. Andrews, D. M., Chow, M. T., Ma, Y., Cotterell, C. L., Watt, S. V., Anthony, D. A., Akira, S., Iwakura, Y., Trapani, J. A., Zitvogel, L., Smyth, M. J. Homeostatic defects in interleukin 18-deficient mice contribute to protection against the lethal effects of endotoxin. *Immunol. Cell Biol.*, 2011 Jan 25. [Epub ahead of print].
70. Tanaka S, Kondo H, Kanda K, Ashino T, Nakamachi T, Sekikawa K, Iwakura Y, Shioda S, Numazawa S, Yoshida T. Involvement of interleukin-1 in lipopolysaccharide-induced microglial activation and learning and memory deficits. *J. Neurosci. Res.* 89(4):506-514, 2011.
71. Sharma, A. K., LaPar, D. J., Zhao, Y., Li, L., Lau, C. L., Kron, I. L., Iwakura, Y., Okusa, M. D., and Laubach, V. E. Natural killer T cell-derived IL-17 mediates lung ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 183:1539-1549, 2011.
72. Zhou Y, Sonobe Y, Akahori T, Jin S, Kawanokuchi J, Noda M, Iwakura Y, Mizuno T, Suzumura A. IL-9 Promotes Th17 Cell Migration into the Central Nervous System via CC Chemokine Ligand-20 Produced by Astrocytes. *J. Immunol.* 186(7):4415-4421, 2011.

73. Bernthal, N. M., Pribaz, J. R., Stavrakis, A. I., Billi, F., and Miller, J. S. Protective role of IL-18 against post-arthroplasty *Staphylococcus aureus* infection. ***J. Orthopaedic Res.***, 2011 Mar 28. [Epub ahead of print].
74. Nakajima K, Kanda T, Takaishi M, Shiga T, Miyoshi K, Nakajima H, Kamijima R, Tarutani M, Benson JM, Elloso MM, Gutshall LL, Naso MF, Iwakura Y, Digiovanni J, Sano S. Distinct Roles of IL-23 and IL-17 in the Development of Psoriasis-Like Lesions in a Mouse Model. ***J. Immunol.*** 186(7):4481-4489, 2011.
75. Abe Y, Namba H, Kato T, Iwakura Y, Nawa H. Neuregulin-1 signals from the periphery regulate AMPA receptor sensitivity and expression in GABAergic interneurons in developing neocortex. ***J. Neurosci.*** 31(15):5699-5709, 2011.
76. Piao, J. H., Hasegawa, M., Heissig, B., Hattori, K., Takeda, K., Iwakura, Y., Okumura, K., Inohara, N., and Nakano, H. Tumor necrosis factor receptor-associated factor (Traf) 2 controls homeostasis of the colon to prevent spontaneous development of murine inflammatory bowel disease. ***J. Biol. Chem.***, 286:17879-17888, 2011.
77. Fei M, Bhatia S, Oriss TB, Yarlagadda M, Khare A, Akira S, Saijo S, Iwakura Y, Fallert Junecko BA, Reinhart TA, Foreman O, Ray P, Kolls J, Ray A. TNF- α from inflammatory dendritic cells (DCs) regulates lung IL-17A/IL-5 levels and neutrophilia versus eosinophilia during persistent fungal infection. ***Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*** 108(13):5360-5365, 2011.
78. Besnard, A. G., Guillou, N., Tschopp, J., Erard, F., Couillin, I., Iwakura, Y., Quesniaux, V., Ryffel, B., and Togbe, D. NLRP3 inflammasome is required in murine asthma in the absence of aluminum adjuvant. ***Allergy***, 66:1047-1057, 2011.
79. Madhur, M. S., Funt, S. A., Li, L., Vinh, A., Chen, W., Lob, H. E., Iwakura, Y., Blinder, Y., Rahman, A., Quyyumi, A. A., and Harrison, D. G. Role of interleukin 17 in inflammation, atherosclerosis, and vascular function in apolipoprotein E-deficient mice. ***Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.***, 31:1565-1572, 2011.
80. Brereton, C. F., Sutton, C. E., Ross, P. J., Iwakura, Y., Pizza, M., Rappuoli, R., Lavelle, E. C., Mills, K. H. *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin promotes protective Th17 responses against infection by driving innate IL-1 and IL-23 production. ***J. Immunol.***, 186:5896-5906, 2011.
81. Kamanaka, M., Huber, S., Zenewicz, L. A., Gagliani, N., Rathinam, C., O'Connor, W. Jr., Wan, Y. Y., Nakae, S., Iwakura, Y., Hao, L., and Flavell, R. A. Memory/effector (CD45RB^{lo}) CD4 T cells are controlled directly by IL-10 and cause IL-22-dependent intestinal pathology. ***J. Exp. Med.***, 208:1027-1040, 2011.
82. Kautz-Neu, K., Kostka, S. L., Dinges, S., Iwakura, Y., Udey, M. C., and von Stebut, E. A role for leukocyte-derived IL-1RA in DC homeostasis revealed by increased susceptibility of IL-1RA-deficient mice to cutaneous leishmaniasis. ***J. Invest. Dermatol.***, 131:1650-1659, 2011.
83. Qi, C., Cai, Y., Gunn, L., Ding, C., Li, B., Kloecker, G., Qian, K., Vasilakos, J., Saijo, S., Iwakura, Y., Yannelli, J. R., and Yan, J. Differential pathways regulating innate and adaptive anti-tumor immune responses by particulate and soluble yeast-derived beta-glucans. ***Blood***, 117:6825-6836, 2011.
84. Shibata, K., Yamada, H., Sato, T., Dejima, T., Nakamura, M., Ikawa, T., Hara, H., Yamasaki, S., Kageyama, R., Iwakura, Y., Kawamoto, H., Toh, H., and Yoshikai, Y. Notch-Hes 1 pathway is required for the development of IL-17-producing gd T cells. ***Blood***, 118:586-593, 2011.

85. Neveu, W. A., Bernardo, E., Allard, J. L., Nagaleekar, V., Wargo, M. J., Davis, R. J., Iwakura, Y., Whittaker, L. A., and Rincon, M. Fungal allergen β -glucans trigger p38 MAPK-mediated IL-6 translation in lung epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 45, 1133-1141, 2011.
86. Sharma, A. K., LaPar, D. J., Zhao, Y., Li, L., Lau, C. L., Kron, I. L., Iwakura, Y., Okusa, M. D., and Laubach, V. E. Natural killer T cell-derived IL-17 mediates lung ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 183:1539-1549, 2011.
87. Cantini, G., Pisati, F., Mastropietro, A., Frattini, V., Iwakura, Y., Finocchiaro, G., and Pellegatta, S. A critical role for regulatory T cells in driving cytokine profiles of Th17 cells and their modulation of glioma microenvironment. *Cancer Immunol. Immunotherapy*, 60, 1739-1750, 2011.
88. Wakabayashi, C., Kiyama, Y., Kunugi, H., Manabe, T., and Iwakura, Y. Age-dependent regulation of depression-like behaviors through modulation of adrenergic receptor α (1A) subtype expression revealed by the analysis of interleukin-1 receptor antagonist knockout mice. *Neuroscience*, 192, 475-484, 2011.
89. Xu, M., Morishima, N., Mizoguchi, I., Chiba, Y., Fujita, K., Kuroda, M., Iwakura, Y., Cua, D. J., Yasutomo, K., Mizuguchi, J., and Yoshimoto, T. Regulation of the development of acute hepatitis by IL-23 through IL-22 and IL-17 production. *Eur. J. Immunol.*, 41, 2828-2839, 2011.
90. Odobasic, D., Gan, P. Y., Summers, S. A., Semple, T. J., Muljadi, R. C., Iwakura, Y., Kitching, A. R., and Holdsworth, S. R. Interleukin-17A promotes early but attenuates established disease in crescentic glomerulonephritis in mice. *Am. J. Pathol.*, 179, 1188-1198, 2011.
91. Esplugues, E., Huber, S., Gagliani, N., Hauser, A. E., Town, T., Wan, Y. Y., O'Connor, W., Rongvaux, A., Van Rooijen, N., Haberman, A. M., Iwakura, Y., Kuchroo, V. K., Kolls, J. K., Bluestone, J. A., Herold, K. C., and Flavell, R. A. Control of T(H)17 cells occurs in the small intestine. *Nature*, 475, 514-518, 2011.
92. Hayakawa, Y., Sato-Matsushita, M., Takeda, K., Iwakura, Y., Tahara, H., Irimura, T. Early activation and IFN- γ production of tumor infiltrating mature CD27(high) NK cells. *Cancer Sci.*, 102, 1967-1971, 2011.
93. Takahashi, H., Kouno, M., Nagao, K., Wada, N., Hata, T., Nishimoto, S., Iwakura, Y., Yoshimura, A., Yamada, T., Kuwana, M., Fujii, H., Koyasu, S., and Amagai, M. Desmoglein 3-specific CD4⁺ T cells induce pemphigus vulgaris and interface dermatitis in mice. *J. Clin. Invest.*, 121, 3677-3688, 2011.
94. Horie I, Abiru N, Sakamoto H, Iwakura Y, and Nagayama Y. Induction of autoimmune thyroiditis by depletion of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in thyroiditis-resistant IL-17, but not interferon- γ receptor, knockout nonobese diabetic-H2h4 mice. *Endocrinology*, 152, 4448-4458, 2011.
95. Dejima, T., Shibata, K., Yamada, H., Hara, H., Iwakura, Y., Naito, S., and Yoshikai, Y. A protective role of naturally occurring IL-17A-producing $\gamma\delta$ T cells in the lung at the early stage of systemic carditis in mice. *Infect. Immun.*, 79, 4503-4510 (2011).
96. Nadeau, S., Filali, M., Zhang, J., Kerr, B. J., Rivest, S., Soulet, D., Iwakura, Y., de Rivero Vaccari, J.P., Keane, R. W., and Lacroix, S. Functional recovery after peripheral nerve injury is dependent on the proinflammatory cytokines IL-1 β and TNF: implications for neuropathic pain. *J. Neurosci.*, 31, 12533-12542, 2011.
97. Itoh, S., Kimura, N., Axtell, R. C., Velotta, J. B., Gong, Y., Wang, X., Kajiwar, N., Nambu, A., Shimura, E., Adachi, H., Iwakura, Y., Saito, H., Okumura, K., Sudo, K., Steinman, L., Robbins, R. C., Nakae, S., and Fischbein, M. P. Interleukin-17

- accelerates allograft rejection by suppressing regulatory T cell expansion. *Circulation*, 124, S187-196, 2011.
98. Yoshida, T., Yasumura, M., Uemura, T., Lee, S. J., Ra, M., Taguchi, R., Iwakura, Y., and Mishina, M. IL-1 receptor accessory protein-like 1 associated with mental retardation and autism mediates synapse formation by trans-synaptic interaction with protein tyrosine phosphatase d. *J. Neurosci.*, 31, 13485-13499, 2011.
 99. Yokoyama, K., Tezuka, T., Kotani, M., Nakazawa, T., Hoshina, N., Shimoda, Y., Kakuta, S., Sudo, K., Watanabe, K., Iwakura, Y., and Yamamoto, T. NYAP: a phosphoprotein family that links PI3K to WAVE1 signaling in neurons. *EMBO J.* 30, 4739-4754, 2011.
 100. Xu, M., Morishima, N., Mizoguchi, I., Chiba, Y., Fujita, K., Kuroda, M., Iwakura, Y., Cua, D. J., Yasutomo, K., Mizuguchi, J., and Yoshimoto, T. Regulation of the development of acute hepatitis by IL-23 through IL-22 and IL-17 production. *Eur. J. Immunol.*, 41, 2828-2839, 2011.
 101. Kojima, M., Ashino, T., Yoshida, T., Iwakura, Y., and Degawa, M. Interleukin-1 controls the constitutive expression of the cyp7a1 gene by regulating the expression of cyp7a1 transcription regulators in the mouse liver. *Biol. Pharm. Bull.*, 34, 1644-1647, 2011.
 102. Satou, N., Ishihara, K., Hiratsuka, M., Tanaka, H., Endo, Y., Saito, S., Iwakura, Y., Leonard, W. J., and Hirasawa, N. Induction of thymic stromal lymphopoietin production by xylene and exacerbation of picryl chloride-induced allergic inflammation in mice. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 157, 194-201, 2011.
 103. Ashino, T., Sugiuchi, J., Uehara, J., Naito-Yamamoto, Y., Kenmotsu, S., Iwakura, Y., Shioda, S., Numazawa, S., and Yoshida, T. Auranofin protects against cocaine-induced hepatic injury through induction of heme oxygenase-1. *J. Toxicol. Sci.*, 36, 635-643, 2011.
 104. Yan, H., Kakuta, S., Nishihara, M., Sugi, M., Adachi, Y., Ohno, N., Iwakura, Y., and Tsuji, N. M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 75, 2178-2183, 2011.
 105. Oshiro, K., Kohama, H., Umemura, M., Uyttenhove, C., Inagaki-Ohara, K., Arakawa, T., Harada, M., Nakae, S., Iwakura, Y., Nishimaki, T., and Matsuzaki, G. Interleukin-17A is involved in enhanced tumor progression in murine intestine. *Immunobiology*, 217, 54-60, 2012.
 106. Nakamura, Y., Terahara, M., Iwamoto, T., Yamada, K., Asano, M., Kakuta, S., Iwakura, Y., and Totsuka, M. Up-regulation of polymeric immunoglobulin receptor expression by the heat-inactivated potential probiotic *Bifidobacterium bifidum* OLB6378 in a mouse intestinal explant model. *Scand. J. Immunol.*, 75, 176-183, 2012.
 107. Seki, T., Kumagai, T., Kwansa-Bentum, B., Furushima-Shimogawara, R., Anyan, W. K., Miyazawa, Y., Iwakura, Y., and Ohta, N. IL-4/IL-13 suppress excessive neutrophil infiltration and hepatocyte damage during acute murine schistosomiasis japonica. *Infect. Immun.*, 80, 159-168, 2012.
 108. Nishimori, H., Maeda, Y., Teshima, T., Sugiyama, H., Kobayashi, K., Yamasuji, Y., Kadohisa, S., Uryu, H., Takeuchi, K., Tanaka, T., Yoshino, T., Iwakura, Y., and Tanimoto, M. Synthetic retinoid Am80 ameliorates chronic graft-versus-host disease by downregulating Th1 and Th17. *Blood*, 119, 285-295, 2012.
 109. Nishimura, S., Manabe, I., Nagasaki, M., Kakuta, S., Iwakura, Y., Takayama, N., Oohara, J., Otsu, M., Kamiya, A., Petrich, B., Urano, T., Kadono, T., Sato, S., Aiba, A., Yamashita, H., Sugiura, S., Kadowaki, T., Nakauchi, H., Eto, K., and Nagai, R. *In vivo* imaging visualizes discoid platelet aggregations without endothelium disruption and implicates contribution of inflammatory cytokine and integrin signaling. *Blood*, 119, e45-56, 2012.
 110. Danzaki, K., Matsui, Y., Ikesue, M., Ohta, D., Ito, K., Kanayama, M., Kurotaki, D., Morimoto, J., Iwakura, Y., Yagita, H., Tsutsui, H., and Uede, T. Interleukin-17A

- deficiency accelerates unstable atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 32, 273-280, 2012.
111. Kimizuka, Y., Kimura, S., Saga, T., Ishii, M., Hasegawa, N., Betsuyaku, T., Iwakura, Y., and Tateda, T. Roles of IL-17 in an experimental Legionella pneumonia model. *Infect. Immun.*, 80, 1121-1127, 2012.
 112. Botelho, F. M., Bauer, C. M. T., Finch, D., Nikota, J. K., Zavitz, C. C. J., Kelly, A., Lambert, K. N., Piper, S., Foster, M. L., Goldring, J. J. P., Wedzicha, J. A., Bassett, J., Bramson, J., Iwakura, Y., Sleeman, M., Kolbeck, R., Coyle, A. J., Humbles, A. A., and Stämpfli, M. R. IL-1 α /IL-1R1 expression in chronic obstructive pulmonary disease and mechanistic relevance to smoke-induced neutrophilia in mice. *PLoS ONE*, 6, e28457 (2011).
 113. Liao, Y. H., Xia, N., Zhou, S. F., Tang, T. T., Yan, X. X., Lv, B. J., Nie, S. F., Wang, J., Iwakura, Y., Xiao, H., Yuan, J., Jevallée, H., Wei, F., Shi, G. P., and Cheng, X. Interleukin-17A contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating cardiomyocyte apoptosis and neutrophil infiltration. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 59, 420-442, 2012.
 114. Washino, T., Moroda, M., Iwakura, Y., and Aosai, F. Toxoplasma gondii infection inhibits Th17-mediated spontaneous development of arthritis in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *Infect. Immun.*, 80, 1437-1444, 2012.
 115. Kojima, M., Ashino, T., Yoshida, T., Iwakura, Y., and Degawa, M. Involvement of interleukin-1 in lead nitrate-induced hypercholesterolemia in mice. *Biol. Pharm. Bull.*, 35, 246-250, 2012.
 116. Arima, Y., Harada, M., Kamimura, D., Park, J.-H., Kawano, F., Yull, F. E., Kawamoto, T., Iwakura, Y., Betz, U. A. K., Márquez, G., Blackwell, T. S., Ohira, Y., Hirano, T., and Murakami, M. Regional neural activation directly influences 1 immune signals in the CNS. *Cell*, 148, 447-457, 2012.
 117. Shime, H., Matsumoto, M., Oshiumi, H., Tanaka, S., Nakane, A., Iwakura, Y., Tahara, H., Inoue, N., and Seya, T. Toll-like receptor 3 signaling converts tumor-supporting myeloid cells to tumoricidal effectors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 2066-2071, 2012.
 118. Monticone, S., Satoh, F., Giacchetti, G., Viola, A., Morimoto, R., Kudo, M., Iwakura, Y., Ono, Y., Turchi, F., Paci, E., Veglio, F., Boscaro, M., Rainey, W., Ito, S., and Mulatero, P. Effect of adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal vein sampling in primary aldosteronism. *Hypertension*, 59, 840-846, 2012.
 119. Yoshida, T., Shiroshima, T., Lee, S.-J., Yasumura, M., Uemura, T., Chen, X., Iwakura, Y., and Mishina, M. Interleukin-1 receptor accessory protein organizes neuronal synaptogenesis as a cell adhesion molecule. *J. Neurosci.*, 32, 2588-2600, 2012.
 120. Usui, F., Kimura, H., Ohshiro, T., Tatsumi, K., Kawashima, A., Nishiyama, A., Iwakura, Y., Ishibashi, S., and Takahashi, M. Interleukin-17 deficiency reduced vascular inflammation and development of atherosclerosis in western diet-induced ApoE-deficient mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 420, 72-77, 2012.
 121. Sato, A., Ohtaki, H., Tsumuraya, T., Song, D., Ohara, K., Asano, M., Iwakura, Y., Atsumi, T., and Shioda, S. Interleukin-1 participates in the classical and alternative activation of microglia/macrophages after spinal cord injury. *J. Neuroinflammation*, 9, 65, 2012.
 122. Quan, S. H., Zhang, Y. L., Han, D. H., Iwakura, Y., and Rhee, C. S. Contribution of interleukin 17A to the development and regulation of allergic inflammation in a murine allergic rhinitis model. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 108, 342-350, 2012.
 123. Lee, J., Nakagiri, T., Oto, T., Harada, M., Morii, E., Shintani, Y., Inoue, M., Iwakura, Y., Miyoshi, S., Okumura, M., Hirano, T., and Murakami, M. IL-6

- amplifier, NF- κ B-triggered positive feedback for IL-6 signaling, in grafts is involved in allogeneic rejection responses. *J. Immunol.*, 189, 1928-1936, 2012.
124. Yamaguchi, K., Shiozaki, K., Moriya, S., Koseki, K., Wada, T., Tateno, H., Sato, I., Asano, M., Iwakura, Y., and Miyagi, T. Reduced susceptibility to colitis-associated colon carcinogenesis in mice lacking plasma membrane-associated sialidase. *PLoS One*, 7, e41132, 2012.
 125. Diao, H., Liu, X., Wu, Z., Kang, L., Cui, G., Morimoto, J., Denhardt, D. T., Rittling, S., Iwakura, Y., Uede, T., and Li, L. Osteopontin-regulates interleukin-17 production in hepatitis. *Cytokine*, 60, 129-137, 2012.
 126. Okamoto, Y., Hasegawa, M., Matsushita, T., Hamaguchi, Y., Huu, D. L., Iwakura, Y., Fujimoto, M., and Takehara, K. Potential roles of interleukin 17A in the development of skin fibrosis. *Arthritis Rheum.* 64(11):3726-35, 2012
 127. Nakatsuka, A., Wada, J., Iseda, I., Teshigawara, S., Higashio, K., Murakami, K., Kanzaki, M., Inoue, K., Terami, T., Katayama, A., Hida, K., Eguchi, J., Horiguchi, C. S., Ogawa, D., Matsuki, Y., Hiramatsu, R., Yagita, H., Kakuta, S., Iwakura, Y., and Makino, H. Vaspin is an adipokine ameliorating ER stress in obesity as a ligand for cell surface GRP78/MTJ-1 complex. *Diabetes*, 61(11):2823-32, 2012
 128. Vladimer, G. I., Weng, D., Paquette, S. W., Vanaja, S. K., Rathinam, V. A., Aune, M. H., Conlon, J. E., Burbage, J. J., Proulx, M. K., Liu, Q., Reed, G., Mecsas, J. C., Iwakura, Y., Bertin, J., Goguen, J. D., Fitzgerald, K. A., and Lien, E. The NLRP12 inflammasome recognizes *Yersinia pestis*. *Immunity*, 37, 96-107, 2012.
 129. Yamanaka, D., Tada, R., Adachi, Y., Ishibashi, K. I., Motoi, M., Iwakura, Y., and Ohno, N. *Agaricus brasiliensis*-derived β -glucans exert immunoenhancing effects via a dectin-1-dependent pathway. *Int. Immunopharmacol.*, 14, 311-319, 2012.
 130. Suzukawa, M., Morita, H., Nambu, A., Arae, K., Shimura, E., Shibui, A., Yamaguchi, S., Suzukawa, K., Nakanishi, W., Oboki, K., Kajiwara, N., Ohno, T., Ishii, A., Körner, H., Cua, D. J., Suto, H., Yoshimoto, T., Iwakura, Y., Yamasoba, T., Ohta, K., Sudo, K., Saito, H., Okumura, K., Broide, D., Matsumoto, K., and Nakae, S. Epithelial cell-derived IL-25, but not Th17 cell-derived IL-17 or IL-17F, is crucial for murine asthma. *J. Immunol.*, 189, 3641-3652, 2012.
 131. Botelho, F. M., Nikota, J. K., Bauer, C. M., Morissette, M. C., Iwakura, Y., Kolbeck, R., Finch, D., Humbles, A. A., and Stampfli, M. R. Cigarette smoke-induced accumulation of lung dendritic cells is interleukin-1 α -dependent in mice. *Respir. Res.*, 19:13:81, 2012
 132. Ramadas, R. A., Ewart, S. L., Iwakura, Y., Medoff, B. D., and Levine, A. M. IL-36 α exerts pro-inflammatory effects in the lungs of mice. *PLoS One*, 7, e45784, 2012.
 133. Sadik, C. D., Kim, N. D., Iwakura, Y., Luster, A. D. Neutrophils orchestrate their own recruitment in murine arthritis through C5aR and Fc γ R signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 13;109(46):E3177-85, 2012.
 134. Blatner, N. R., Mulcahy, M. F., Dennis, K. L., Scholtens, D., Bentrem, D. J., Phillips, J. D., Ham, S., Sandall, B. P., Khan, M. W., Mahvi, D. M., Halverson, A. L., Stryker, S. J., Boller, A.-M., Singal, A., Sneed, R. K., Sarraj, B., Ansari, M. J., Oft, M., Iwakura, Y., Zhou, L., Bonertz, A., Beckhove, P., Benoist, C., Gounari, F., and Khazaie, K. Expression of ROR γ t marks a pathogenic T-regulatory cell subset in human colon cancer. *Science Translational Medicine*, 12;4(164):164ra159, 2012.
 135. von Banchet, G. S., Boettger, M. K., König, C., Iwakura, Y., Bräuer, R., and Schaible, H. G. Neuronal IL-17 receptor upregulates TRPV4 but not TRPV1 receptors in DRG neurons and mediates mechanical but not thermal hyperalgesia. *Mol. Cell Neurosci.*, 52:152-60, 2013.

136. Kleinschnitz, C., Kraft, P., Dreykluft, A., Hagedorn, I., Göbel, K., Schuhmann, M. K., Langhauser, F., Helluy, X., Schwarz, T., Bittner, S., Mayer, C. T., Brede, M., Varallyay, C., Pham, M., Bendszus, M., Jakob, P., Magnus, T., Meuth, S. G., Iwakura, Y., Zernecke, A., Sparwasser, T., Nieswandt, B., Stoll, G., and Wiendl, H. Regulatory T cells are strong promoters of acute ischemia stroke in mice by inducing dysfunction of the cerebral microvasculature. *Blood*, 24:121(4):679-91, 2013.
137. Erdmann, H., Roßnagel, C., Böhme, J., Iwakura, Y., Jacobs, T., Schaible, U. E., and Hölscher, C. IL-17A promotes macrophage effector mechanisms against *Trypanosoma cruzi* by trapping parasites in the endolysosomal compartment. *Immunobiology*, 218(6):910-23, 2013.
138. Silverpil E, Wright AK, Hansson M, Jirholt P, Henningsson L, Smith ME, Gordon SB, Iwakura Y, Gjertsson I, Glader P, Lindén A. Negative feedback on IL-23 exerted by IL-17A during pulmonary inflammation. *Innate Immun.* 2013 Jan 24. [Epub ahead of print] PubMed
139. Nakatsuka A, Wada J, Iseda, I, Teshigawara S, Higashio K, Murakami K, Kanzaki M, Inoue K, Terami T, Katayama A, Hida K, Eguchi J, Ogawa D, Matsuki Y, Hiramatsu R, Yagita H, Kakuta S, Iwakura Y, Makino H. Vaspin inhibits apoptosis of endothelial cells as a ligand for cell-surface GRP78/VDAC complex. *Circ. Res.*, 112: 771-780, 2013.
140. Kurimoto E, Miyahara N, Kanehiro A, Waseda K, Taniguchi A, Ikeda G, Koga H, Nishimori H, Tanimoto Y, Kataoka M, Iwakura Y, Gelfand EW, Tanimoto M. IL-17A is essential to the development of elastase-induced pulmonary inflammation and emphysema in mice. *Respir Res.*, 112: 771-780, 2013.
141. Lemaître PH, Vokaer B, Charbonnier LM, Iwakura Y, Field KA, Estenne M, Goldman M, Leo O, Remmelink M, Le Moine A. Cyclosporine A drives a Th17- and Th2-mediated posttransplant obliterative airway disease. *Am J. Transplant.*, 13: 611-20, 2013.
142. Kon S, Minegishi N, Tanabe K, Watanabe T, Funaki T, Wong WF, Sakamoto D, Higuchi Y, Kiyonari H, Asano K, Iwakura Y, Fukumoto M, Osato M, Sanada M, Ogawa S, Nakamura T, Satake M. Smap1 deficiency perturbs receptor trafficking and predisposes mice to myelodysplasia. *J Clin Invest.*, 123: 1123-1137, 2013.
143. Deroide N, Li X, Lerouet D, Van Vré E, Baker L, Harrison J, Poittevin M, Masters L, Nih L, Margail I, Iwakura Y, Ryffel B, Pocard M, Tedgui A, Kubis N, Mallat Z. MFG8 inhibits inflammasome-induced IL-18 production and limits postischemic cerebral injury. *J Clin Invest.*, 123: 1176-1181, 2013.
144. Shepardson K M, Ngo L Y, Aimaniananda V, Latge J-P, Barker B M, Blosser, S J, Iwakura Y, Hohl T M, Cramer R A. Hypoxia enhances innate immune activation to *Aspergillus fumigatus* through cell wall modulation. *Microbe. Infect.*, 15: 259-269, 2013.
145. Sugita S, Kawazoe Y, Imai A, Usui Y, Iwakura Y, Isoda K, Ito M, Mochizuki M. Mature dendritic cell suppression by IL-1 receptor antagonist on retinal pigment epithelium cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 54: 3240-3249, 2013.
146. Miyake Y, Toyonaga K, Mori D, Kakuta S, Hoshino Y, Oyamada A, Yamada H, Ono K, Suyama M, Iwakura Y, Yoshikai Y, Yamasaki S. C-type Lectin MCL Is an FcRγ-Coupled Receptor that Mediates the Adjuvanticity of Mycobacterial Cord Factor. *Immunity*, 38: 1050-1062, 2013.
147. Katayama M, Ohmura K, Yukawa N, Terao C, Hashimoto M, Yoshifuji H, Kawabata D, Fujii T, Iwakura Y, Mimori T. Neutrophils are essential as a source of IL-17 in the effector phase of arthritis. *PLoS One*, 8, e62231, 2013.
148. Kuriya G, Uchida T, Akazawa S, Kobayashi M, Nakamura K, Satoh T, Horie I, Kawasaki E, Yamasaki H, Yu L, Iwakura Y, Sasaki H, Nagayama Y, Kawakami A, Abiru N. Double deficiency in IL-17 and IFN-γ signalling significantly suppresses

- the development of diabetes in the NOD mouse. *Diabetologia*. 56: 1773-1780, 2013.
149. Lukens JR, Vogel P, Johnson GR, Kelliher MA, Iwakura Y, Lamkanfi M, Kanneganti TD. RIP1-driven autoinflammation targets IL-1 α independently of inflammasomes and RIP3. *Nature*, 498: 224-227, 2013.
 150. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, Iwakura Y, Oshima K, Morita H, Hattori M, Honda K, Ishikawa Y, Hara E, Ohtani N. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*, 499, 97-101, 2013.
 151. Ishida H, Imai T, Suzue K, Hirai M, Taniguchi T, Yoshimura A, Iwakura Y, Okada H, Suzuki T, Shimokawa C, Hisaeda H. IL-23 protection against *Plasmodium berghei* infection in mice is partially dependent on IL-17 from macrophages. *Eur. J. Immunol.*, 2013 Jul 10. doi: 10.1002/eji.201343493. [Epub ahead of print].
 152. Funaki T, Kon S, Tanabe K, Natsume W, Sato S, Shimizu T, Yoshida N, Wong W F, Ogura A, Ogawa T, Inoue K, Ogonuki N, Miki H, Mochida K, Endoh K, Yomogida K, Fukumoto M, Horai R, Iwakura Y, Ito C, Toshimori K, Watanabe T, Satake M. The Arf GAP SMAP2 is necessary for organized vesicle budding from the trans-Golgi-network and subsequent acrosome formation in spermatogenesis. *Mol. Biol. Cell.*, 2013 Jul 17. [Epub ahead of print]
 153. Al Shamsi M, Shahin A, Iwakura Y, Lukic ML, Mensah-Brown EP. Pam3CSK(4) enhanced beta cell loss and diabetogenesis: the roles of IFN-gamma and IL-17. *J. Clin. Immunol.* 2013 Oct;149(1):86-96. doi: 10.1016/j.clim.2013.06.001. Epub 2013 Jun 13.
 154. Shigematsu Y, Niwa T, Rehnberg E, Toyoda T, Yoshida S, Mori A, Wakabayashi M, Iwakura Y, Ichinose M, Kim YJ, Ushijima T. Interleukin-1 β induced by *Helicobacter pylori* infection enhances mouse gastric carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2013 Oct 28;340(1):141-7. doi: 10.1016/j.canlet.2013.07.034. Epub 2013 Aug 3.
 155. Lemaître PH, Vokaer B, Charbonnier LM, Iwakura Y, Estenne M, Goldman M, Leo O, Remmelink M, Le Moine A. IL-17A mediates early post-transplant lesions after heterotopic trachea allotransplantation in Mice. *PLoS One*. 2013 Jul 30;8(7):e70236. doi: 10.1371/journal.pone.0070236. Print 2013.
 156. Soeno Y, Fujita K, Kudo T, Asagiri M, Kakuta S, Taya Y, Shimazu Y, Sato K, Tanaka-Fujita R, Kubo S, Iwakura Y, Nakamura Y, Mori S, Aoba T. Generation of a mouse model with down-regulated U50 snoRNA (SNORD50) expression and its organ-specific phenotypic modulation. *PLoS One*. 2013 Aug 26;8(8):e72105. doi: 10.1371/journal.pone.0072105. eCollection 2013.
 157. Freigang S, Ampenberger F, Weiss A, Kanneganti TD, Iwakura Y, Hersberger M, Kopf M. Fatty acid-induced mitochondrial uncoupling elicits inflammasome-independent IL-1 α and sterile vascular inflammation in atherosclerosis. *Nat. Immunol.* 2013 Oct;14(10):1045-53. doi: 10.1038/ni.2704. Epub 2013 Sep 1.
 158. Tanno D, Akahori Y, Toyama M, Sato K, Kudo D, Abe Y, Miyasaka T, Yamamoto H, Ishii K, Kanno E, Maruyama R, Kushimoto S, Iwakura Y, Kawakami K. Involvement of Gr-1(dull+) Cells in the Production of TNF- α and IL-17 and Exacerbated Systemic Inflammatory Response Caused by Lipopolysaccharide. *Inflammation*. 2013 Sep 11. [Epub ahead of print]
 159. Chang Y, Al-Alwan L, Audusseau S, Chouiali F, Carlevaro-Fita J, Iwakura Y, Bagloli CJ, Eidelman DH, Hamid Q. Genetic deletion of IL-17A reduces cigarette smoke-induced inflammation and alveolar type II cell apoptosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014 Jan;306(2):L132-43. doi: 10.1152/ajplung.00111.2013. Epub 2013 Oct 4.
 160. Schmitt EG, Haribhai D, Jeschke JC, Co DO, Ziegelbauer J, Yan K, Iwakura Y, Mishra MK, Simpson P, Salzman NH, Williams CB. Chronic follicular bronchiolitis

- requires antigen-specific regulatory T cell control to prevent fatal disease progression. *J. Immunol.* 2013 Dec 1;191(11):5460-76. doi: 10.4049/jimmunol.1301576. Epub 2013 Oct 25.
161. Do JS, Visperas A, Freeman ML, Iwakura Y, Oukka M, Min B. Colitogenic effector T cells: roles of gut-homing integrin, gut antigen specificity and $\gamma\delta$ T cells. *Immunol. Cell Biol.* 2014 Jan;92(1):90-8. doi: 10.1038/icb.2013.70. Epub 2013 Nov 5.
 162. Miyasaka T, Akahori Y, Toyama M, Miyamura N, Ishii K, Saijo S, Iwakura Y, Kinjo Y, Miyazaki Y, Oishi K, Kawakami K. Dectin-2-dependent NKT cell activation and serotype-specific antibody production in mice immunized with pneumococcal polysaccharide vaccine. *PLoS One.* 2013 Oct 25;8(10):e78611. doi:10.1371/journal.pone.0078611. eCollection 2013.
 163. Kwon, S. J., Lee, G. T., Lee, J. H., Iwakura, Y., Kim, W. J., and Kim, I. Y. Mechanism of pro-tumorigenic effect of BMP-6: Neovascularization involving tumor-associated macrophages and IL-1 α . *Prostate*, 2013 Oct 8. doi: 10.1002/pros.22734. [Epub ahead of print]
 164. Ono, Y., Ogihara, Y., Saijo, S., Iwakura, Y., and Inoue, M. Evaluation of Kampo medicines used to treat rheumatoid arthritis in collagen-induced arthritic and pX transgenic mice. *Mod. Rheumatol.*, 13, 50-56 (2013).
 165. Tada T, Kadoki M, Liu Y, Tokunaga K, Iwakura Y. Transgenic expression of the human LEDGF/p75 gene relieves the species barrier against HIV-1 infection in mouse cells. *Front Microbiol.* 2013 Dec 17;4:377. doi: 10.3389/fmicb.2013.00377.eCollection 2013. "
 166. Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, Pichavant M, Shore SA, Fitzgerald KA, Iwakura Y, Israel E, Bolger K, Faul J, Dekruyff RH, Umetsu DT. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat. Med.* 2014 Jan;20(1):54-61. doi: 10.1038/nm.3423. Epub 2013 Dec 15.
 167. Murayama MA, Kakuta S, Maruhashi T, Shimizu K, Seno A, Kubo S, Sato N, Saijo S, Hattori M, Iwakura Y. CTRP3 plays an important role in the development of collagen-induced arthritis in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Jan;443(1):42-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.11.040. Epub 2013 Nov 20."
 168. Kagoya Y, Yoshimi A, Kataoka K, Nakagawa M, Kumano K, Arai S, Kobayashi H, Saito T, Iwakura Y, Kurokawa M. Positive feedback between NF- κ B and TNF- α promotes leukemia-initiating cell capacity. *J. Clin. Invest.* 2014 Feb 3;124(2):528-42. doi: 10.1172/JCI68101.
 169. Lukens JR, Gross JM, Calabrese C, Iwakura Y, Lamkanfi M, Vogel P, Kanneganti TD. Critical role for inflammasome-independent IL-1 β production in osteomyelitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2014 Jan 21;111(3):1066-71. doi:10.1073/pnas.1318688111. Epub 2014 Jan 6.
 170. Cassel SL, Janczy JR, Bing X, Wilson SP, Olivier AK, Otero JE, Iwakura Y, Shayakhmetov DM, Bassuk AG, Abu-Amer Y, Brogden KA, Burns TL, Sutterwala FS, Ferguson PJ. Inflammasome-independent IL-1 β mediates autoinflammatory disease in Pstpip2-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2014 Jan 21;111(3):1072-7. doi:10.1073/pnas.1318685111. Epub 2014 Jan 6.
 171. Song X, Gao H, Lin Y, Yao Y, Zhu S, Wang J, Liu Y, Yao X, Meng G, Shen N, Shi Y, Iwakura Y, Qian Y. Alterations in the Microbiota Drive Interleukin-17C Production from Intestinal Epithelial Cells to Promote Tumorigenesis. *Immunity*. 2014 Jan 16;40(1):140-52. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.018. Epub 2014 Jan 9.
 172. Ikeda S, Saijo S, Murayama MA, Shimizu K, Akitsu A, Iwakura Y. Excess IL-1 Signaling Enhances the Development of Th17 Cells by Downregulating TGF- β -Induced Foxp3 Expression. *J. Immunol.*, 192, 1449-1458 (2014).

173. Parsons MW, Li L, Wallace AM, Lee MJ, Katz HR, Fernandez JM, Saijo S, Iwakura Y, Austen KF, Kanaoka Y, Barrett NA. Dectin-2 Regulates the Effector Phase of House Dust Mite-Elicited Pulmonary Inflammation Independently from Its Role in Sensitization. *J. Immunol.*, **192**, 1361-1371 (2014).
174. Yamamoto H, Nakamura Y, Sato K, Takahashi Y, Nomura T, Miyasaka T, Ishii K, Hara H, Yamamoto N, Kanno E, Iwakura Y, Kawakami K. Defect of CARD9 leads to impaired accumulation of IFN- γ -producing memory-phenotype T cells in lungs and increased susceptibility to pulmonary infection with *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun.* 2014 Jan 27. [Epub ahead of print]
175. Nakajima S, Kitoh A, Egawa G, Natsuaki Y, Nakamizo S, Sagita Moniaga C, Otsuka A, Honda T, Hanakawa S, Amano W, Iwakura Y, Nakae S, Kubo M, Miyachi Y, Kabashima K. IL-17A as an Inducer for Th2 Immune Responses in Murine Atopic Dermatitis Models. *J. Invest. Dermatol.* 2014 Jan 30. doi: 10.1038/jid.2014.51. [Epub ahead of print]
176. Aoi Akitsu, Shigeru Kakuta, Sinobu Saijo, Yoichiro Iwakura. Rag2-deficient IL-1 receptor antagonist deficient mice are a novel colitis model in which innate lymphoid cell-derived IL-17 is involved in the pathogenesis. *Exp. Anim.* (in press)
177. Lai, C. Y., Yamazaki, S., Okabe, M., Suzuki, S., Maeyama, Y., Iimura, Y., Onodera, M., Kakuta, S., Iwakura, Y., Nojima, M., Otsu, M., and Nakauchi, H. Stage-specific roles for Cxcr4 signaling in murine hematopoietic stem/progenitor cells in the process of bone marrow repopulation. *Stem Cells*, 2014 Feb 8. doi: 10.1002/stem.1670. [Epub ahead of print].
178. Kobiyama. K., Aoshi, T., Narita, H., Kuroda, E., Hayashi, M., Tetsutani, K., Koyama, S., Mochizuki, S., Sakurai, K., Katakai, Y., Yasutomi, Y., Saijo, S., Iwakura, Y., Akira, S., Coban, C., and Ishii, K. J. Nonagonistic Dectin-1 ligand transforms GpG into a multiforms GpG into a multitask nanoparticulate TLR9 agonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **111**, 3086-3091 (2014).
179. Huang, G. J., Edwards, A., Tsai, C. Y., Lee, Y. S., Peng, L., Era, T., Hirabayashi, Y., Tsai, C. Y., Nishikawa, S., Iwakura, Y., Chen, S. J., and Flint, J. Ectopic cerebellar cell migration causes maldevelopment of purkinje cells and abnormal motor behavior in CXCR4 null mice. *PLoS One*, **9**, e86471 (2014).
180. Norimoto, A., Hirose, K., Iwata, A., Tamachi, T., Yokota, M., Takahashi, K., Saijo, S., Iwakura, Y., and Nakajima, H. Dectin-2 promotes house dust mite-induced Th2 and Th17 cell differentiation and allergic airway inflammation in mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2014 Mar 3. [Epub ahead of print]
181. Jie, Z., Liang, Y., Hou, L., Dong, C., Iwakura, Y., Soong, L., Cong, Y., and Sun, J. Intrahepatic innate lymphoid cells secrete IL-17A and IL-17F that are crucial for T cell priming in viral infection. *J. Immunol.*, 2014 Mar 5. [Epub ahead of print] PMID: 24600029 [PubMed - as supplied by publisher]
182. Benahmed, F., Chyou, S., Dasoveanu, D., Chen, J., Kumar, V., Iwakura, Y., and Lu, T. T. Multiple CD11c⁺ cells collaboratively express IL-1 β to modulate stromal vascular endothelial growth factor and lymph node vascular-stromal growth. *J. Immunol.*, 2014 Mar 21. [Epub ahead of print]

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

1. Iwakura, Y., Nakae, S., Saijo, S., Ishigame, H., The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. *Immunol. Rev.*, 226:57-79, 2008.
2. Drummond, R. A., Saijo, S., Iwakura, Y., and Brown, G. D. The Role of Syk/CARD9 coupled C-type lectins in antifungal immunity. *Eur. J. Immunol.*, 41(2):276-281, 2011.

3. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity*, 25:34(2):149-162, 2011.
4. Saijo S, Iwakura Y. Dectin-1 and Dectin-2 in innate immunity against fungi. *Int Immunol*. 23(8):467-472, 2011.
5. 角田茂、西城忍、岩倉洋一郎. 真菌感染と IL-17 . 炎症と免疫、先端医学社、17:10-14, 2009.
6. 藤門範行、岩倉洋一郎. 樹状細胞の抑制型受容体. Medical Science Digest、35:2-3, 2009.
7. 藤門範行、岩倉洋一郎. DcIRと自己免疫疾患. 最新医学、64:913-918, 2009.
8. 秋津葵、岩倉洋一郎. インターロイキン 17. 関節リウマチ(第2版)—寛解を目指す治療の新時代—、日本臨床 68 増刊5:150-154, 2010.
9. 池田聡史、岩倉洋一郎. 用語説明「IL-17」. 分子細胞治療、8:389-391, 2009.
10. 石亀晴道、岩倉洋一郎. IL-17、IL-21、IL-22、IL-23. 炎症・再生医学事典(松島綱治、西脇徹編)、朝倉書店、21-23:80-83, 2009.
11. 西城忍、岩倉洋一郎. コラーゲン関節炎の病態研究の進歩. Frontiers in Rheumatology and Clinical Immunology, 3:93-99, 2009.
12. 岩倉洋一郎. 総論「IL-17 産生性 T 細胞と疾患」. Medical Science Digest, 36:656-657, 2010.
13. 角田茂、佐藤希、久保幸子、岩倉洋一郎. アグリゲーション法によるキメラマウスの作製. 改訂第5版 新 遺伝子工学ハンドブック(松村正實、山本雅、岡崎康司 編)、羊土社、pp.289-296, 2010.
14. 角田茂、岩倉洋一郎. コンディショナルターゲット法. 改訂第5版 新 遺伝子工学ハンドブック(松村正實、山本雅、岡崎康司 編)、羊土社、pp.297-302, 2010.
15. 岩倉洋一郎. 「遺伝子改変マウス」「哺乳動物の分子生物学」を切り拓いた技術. バイオテクノロジーの温故知新、実験医学、羊土社、29:1316-1320, 2011.
16. 岩倉洋一郎. 免疫疾患—疾患モデルの作製と利用シリーズ「モデル動物利用マニュアル」(岩倉洋一郎 編)、エル・アイ・シー、580 頁、2011.
17. 角田茂、岩倉洋一郎. IL-1 免疫疾患—疾患モデルの作製と利用、シリーズ「モデル動物利用マニュアル」(岩倉洋一郎 編)、エル・アイ・シー、215-222, 2011.
18. 石亀晴道. IL-17 免疫疾患—疾患モデルの作製と利用、シリーズ「モデル動物利用マニュアル」(岩倉洋一郎 編)、エル・アイ・シー、295-303, 2011.
19. 角田茂、岩倉洋一郎. サイトカインと自己免疫疾患. EXPERT 膠原病・リウマチ、改訂第3版(住田孝之 編)診断と治療社、pp.33-38, 2013
20. 角田茂、岩倉洋一郎. ノックアウトマウス作製技術の進歩と網羅的作製プロジェクト、生物工学会誌、90(9): 547-549, 2012
21. 角田茂、岩倉洋一郎. 遺伝子改変動物. 新しい薬学事典(笠原忠、木津純子、諏訪俊男編)朝倉書店 pp.121-125, 2012
22. Iwakura, Y., Saijo, S., Nakae, S., Fujikado, N., Ishigame, H., and Murayama, M. Therapeutic targets for rheumatoid arthritis: lessons from animal models. *Arthritis Res. Ther.*, 14 (Suppl. 1), 018, 2012.
23. 角木基彦、岩倉洋一郎. IL-17 と感染防御, 臨床免疫・アレルギー科, Apr; 57(4):430-436, 2012
24. 秋津葵、岩倉洋一郎. IL-17 family、リウマチ科、科学評論社、第 47 巻 第 1 号 101-110, 2012
25. 秋津葵、岩倉洋一郎. IL-17 ファミリーの機能と役割: IL-17A/F, IL-25 (IL-17E)を中心に、細胞工学、学研メディカル秀潤社、Vol.31 No.7、772-778, 2012

26. 秋津葵、岩倉洋一郎. IL17 ファミリーと受容体系経路、日本臨床、vol.70,増刊号 8、207-211, 2012
27. 海部知則、岩倉洋一郎. 炎症性サイトカインと骨破壊.医学のあゆみ、242(9):679-684,2012
28. Ce, T., and Iwakura, Y. IL-23 in colitis: Targeting the progenitors. *Immunity*, 14;37(6):957-9, 2012.
29. 角木基彦、岩倉洋一郎. IL-22+CD4+ T 細胞による大腸炎誘導と抑制, 臨床免疫・アレルギー科, Mar; 59(3):405-410, 2013.
30. 角田茂、岩倉洋一郎. サイトカインと自己免疫疾患. EXPERT 膠原病・リウマチ 改訂第3版 (住田孝之編)、診断と治療社、33-38 (2013).
31. 岩倉洋一郎. 遺伝子改変マウスによる疾患発症機構の解析. 感染・炎症・免疫、43、313-319、2013.

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 87 件 (国内会議 54 件、国際会議 33 件)

1. Yoichiro Iwakura. The role of DCIR in the development of autoimmune arthritis. The Australian Health and Medical Research Congress, Brisbane Convention Center, Brisbane, Australia, Nov. 16-21 2008.
2. Yoichiro Iwakura. "The role of DCIR in the development of autoimmune arthritis". 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会・国際シンポジウム、国立京都国際会館(京都)、2008 年 12 月 1 日-3 日.
3. 岩倉洋一郎、「疾患モデル:過去・現在・未来」. 関西実験動物研究会第 100 回記念シンポジウム、聖護院御殿荘、京都、2008 年 12 月 5 日.
4. 岩倉洋一郎.「自己免疫、アレルギー応答におけるサイトカインの役割」. 第 12 回九州基礎皮膚科学研究会、博多都ホテル、福岡、2008 年 12 月 13 日.
5. *岩倉洋一郎.「免疫・アレルギー系の制御機構」. 平成20年度化学物質の環境リスクに関する国際シンポジウム(環境省主催)、東京ビッグサイト、2008 年 12 月 14-15 日.
6. *Yoichiro Iwakura. "The roles of IL-17A and IL-17F in the immune system". Th17 Cells in Health and Disease, Keystone Symposium, Fairmont Hotel Vancouver, British Columbia, Canada, Feb. 5-10, 2009.
7. 岩倉洋一郎.「細菌感染防御における IL-17A、および IL-17F の役割」. 第 82 回日本細菌学会総会シンポジウム(慶応・小安)、名古屋国際会議場、2009 年 3 月 12-14 日.
8. *Yoichiro Iwakura, "The roles of C-type lectins in the host defense against fungal infection and development of autoimmunity". CREST International Symposium: Acquired Immunity and Glycobiology (Organized by Tsubata), Kazusa Academia Park, Chiba, Mar. 23-24, 2009.
9. 岩倉洋一郎、「関節リウマチの発症機構の解明と治療への展開」、第 37 回愛媛リウマチ研究会、松山、2009 年 4 月 4 日.
10. 岩倉洋一郎、「マウスモデルが示す関節リウマチの発症機構と治療への道」、リウマチ学会賞受賞講演、第 53 回日本リウマチ学会、東京、2009 年 4 月 23-26 日.
11. 岩倉洋一郎、「自己免疫性関節炎発症に於ける DCIR の役割」、第 53 回日本リウマチ学会、東京、2009 年 4 月 23-26 日.
12. 岩倉洋一郎、第 98 回日本病理学会総会、「発生工学的アプローチによる創薬ターゲットの探索:関節リウマチをモデルとして」 京都、2009 年 5 月 1 日.
13. 岩倉洋一郎、「発生工学的アプローチによる創薬ターゲットの探索:関節リウマチをモデルとして」、大会長、第 56 回日本実験動物学会総会、大宮、2009 年 5 月 14-19 日.
14. Yoichiro Iwakura, 「The roles of C-type lectins in the host defense against fungal infection.」Keynote speech, ISHAM 2009, Tokyo, May. 25-29, 2009.
15. 岩倉洋一郎、「感染と自然免疫」、第2回感染病態研究フロンティア、仙台、2009 年 7 月 4

- 日.
16. Yoichiro Iwakura, 「The Roles of IL-17A and IL-17F in Inflammation and Host Defense against Bacteria. 」The 9th World Congress on Inflammation, Tokyo, Jul. 6-9, 2009.
 17. Yoichiro Iwakura, 「The role of DCIR in the development of autoimmune arthritis.」RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2009, Yokohama, Jul. 9-10, 2009.
 18. 岩倉洋一郎、「自己免疫性関節炎および生体恒常性維持における IL-1、IL-6、IL-17、TNF ネットワークの役割」、第20回近畿リウマチ病研究会、大阪、2009 年 9 月 19 日.
 19. 岩倉洋一郎、「C 型レクチン活性化を指標とした機能性食品の開発」、Bio Japan 2009 アカデミックシーズ発表会、パシフィコ横浜、2009 年 10 月 8 日.
 20. 岩倉洋一郎、「マウスモデルを用いた関節リウマチ発症機構の解析」、第6回熊本大学生命資源研究・支援センターシンポジウム、熊本大学、2009 年 11 月 24 日.
 21. 岩倉洋一郎、「疾患モデルによる関節リウマチ発症機構の解析」、第9回千葉基礎・臨床免疫セミナー、千葉大学、2009 年 12 月 15 日.
 22. 岩倉洋一郎、「マウスモデルを用いた関節リウマチ発症機構の解析」、大阪大学微生物病研究所「Advanced Seminar Series」、大阪大学微生物病研究所、2010 年 2 月 24 日.
 23. Yoichiro Iwakura, 「The roles of IL-17A and IL-17F in inflammation and host defense against infection」, Host and Microbe: New windows on homeostasis, new roads to intervention, 2nd Symposium of the IMSUT & RCAST Global COE, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Mar. 2, 2010.
 24. 岩倉洋一郎「関節リウマチ発症に於けるサイトカインの役割: マウスモデルを用いた解析」第 54 回日本リウマチ学会教育講演、神戸ポートピアホテル、2010 年 4 月 22 日.
 25. 岩倉洋一郎「自己免疫性付着部炎および骨代謝に於ける DCIR の役割」第 54 回日本リウマチ学会シンポジウム、神戸ポートピアホテル、2010 年 4 月 24 日.
 26. Yoichiro Iwakura, The roles of IL-17A and IL-17F in inflammation and host defense against infection. International Symposium on Organelle Network: Microbiology, Immunology, and Cell Biology, The 200th Anniversary Celebrations of Koan Ogata's Birth, Faculty of Medicine, Osaka University, and Frontier Biomedical Science Underlying Organelle Network Biology, Global COE Program, Osaka International Conference Center, Jul. 12, 2010.
 27. 角田茂. 発生工学的アプローチによる IL-17 ファミリーを中心としたサイトカインの機能解析. 東海医学会講演会・例会、伊勢原、2010 年 7 月 13 日.
 28. 岩倉洋一郎「感染防御, 自己免疫に於ける C 型レクチンの役割」北海道大学遺伝子病制御研究所セミナー、2010 年 7 月 29 日.
 29. 岩倉洋一郎「免疫, 骨代謝に於ける C 型レクチンの役割」第7回日本病理学会カンファレンス、岡山コンベンションセンター、2010 年 8 月 6 日.
 30. Yoichiro Iwakura, The roles of IL-17A/F in inflammation and host defense against infection. Chairman and speaker, Symposium SY1-4 Bacterial infection, 14th International Congress of Immunology, Kobe Portopia Hotel, Aug. 26, 2010.
 31. 岩倉洋一郎「遺伝子改変マウス作製のすすめ」第 50 回生化学若い研究者の会生命科学夏の学校特別講演、箱根高原ホテル、2010 年 9 月 3 日.
 32. Yoichiro Iwakura, Transgenic mouse models for rheumatoid arthritis. Plenary talk and chairperson, International Workshop on Selection and Transgenic Animal Models of Human Pathology (STAMP), Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of RAS, Novosibirsk; Russian Research Center <Kurchatov Institute>, Moscow, Novosibirsk State University, ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia, Sep. 21-22, 2010.
 33. Yoichiro Iwakura, The role of cytokines and C-type lectins in the development of rheumatoid arthritis. Novosibirsk Russian Academy of Medical Sciences

- Seminar, Inst. of Clinic Immunology, Siberian branch of Russian Academy of Medical Science. Sep. 23, 2010.
34. Yoichiro Iwakura, Gene manipulated mice as a tool for the analysis of pathogenesis and development of new therapeutics. Animal Research Center, Jirin University, Changchun, Sep. 27, 2010.
 35. Yoichiro Iwakura, The Roles of IL-17A/F in inflammation, infection, and tumorigenesis. IEIIS & SLB Joint Meeting, Fairmont Hotel Vancouver, Vancouver, Oct. 7-9, 2010.
 36. 岩倉洋一郎「発生工学手法を用いた疾患モデル動物の作製と解析」東京大学医科学研究所システム疾患モデル研究センターセミナー、東京大学医科学研究所 GCOE 医科学教育セミナー、東京大学農学生命科学研究科獣医学専攻獣医学特論、東京大学弥生講堂、2010 年 10 月 15 日.
 37. 岩倉洋一郎「IL-17 ファミリー分子、C 型レクチンを標的とした自己免疫・アレルギー疾患の発症機構の解明と治療薬の開発」CREST「免疫機構」領域第一回シンポジウム、東京大学鉄門記念講堂、2010 年 10 月 27 日.
 38. 岩倉洋一郎「マウスモデルを用いた関節リウマチ発症機構の解析」長崎大学大学院セミナー、長崎大学医学部良順会館専齋ホール、2010 年 10 月 28 日.
 39. Yoichiro Iwakura, The pathogenic mechanism of psoriasis-like dermatitis in *Il1rr1*^{-/-} mice. JSID-Asia-Oceania-Forum, The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Wakayama Prefectural Culture Hall, Wakayama, Dec. 3-5, 2010.
 40. 岩倉洋一郎「遺伝子欠損マウスを用いたサイトカイン機能の解析」第7回生命資源研究・支援センター国際シンポジウム、熊本大学生命資源研究・支援センター、2011 年 1 月 18 日.
 41. 岩倉洋一郎「マウスモデルを用いた関節リウマチ発症機構の解析」東京大学グローバル COE プログラム, GCOE 特別セミナー第2回疾患医科学ミニシンポジウム、東京大学医科学研究所1号館講堂、2011 年 2 月 4 日.
 42. 岩倉洋一郎「自己免疫発症に於ける C 型レクチンの役割」愛媛大学プロテオ医学研究センター学術シンポジウム、松山市道後温泉大和屋、2011 年 2 月 6 日.
 43. Yoichiro Iwakura, Functional specialization of IL-17A and IL-17F. Sylvester Comprehensive Cancer Center and School of Medicine, University of Miami, May 12, 2011.
 44. 岩倉洋一郎「先進的医学研究のための遺伝子改変動物研究コンソーシアムの設立」日本学術会議シンポジウム「生命科学の生来に向けたマスタープラン」、日本学術会議講堂、2011 年 5 月 19 日.
 45. Yoichiro Iwakura, Roles of IL-17A and IL-17F in inflammation, infection, and tumorigenesis. JSICR-MMCB2011 (The Joint International Meeting of the 76th Conference of Japanese Society of Interferon Cytokine Research and the 19th International Symposium of Macrophage Molecular and Cellular Biology 2011). ANA Gate Tower Hotel Osaka, Osaka, May 25-27, 2011.
 46. 岩倉洋一郎「Gene Manipulated Mice as a Tool for the Analysis of Pathogenesis and the Search for Therapeutic Targets」. 東京大学医科学研究所大学院セミナー、東京大学医科学研究所講堂、2011 年 6 月 6 日.
 47. 岩倉洋一郎「IL-17 の感染防御・免疫応答における役割」京都大学ウイルス研究所セミナー「ウイルス研究の潮流シリーズ8」、京都大学ウイルス研究所会議室、2011 年 7 月 27 日.
 48. 岩倉洋一郎「自己免疫性関節炎発症におけるサイトカインの役割」東京理科大学生命科学研究科大学院特別講義「免疫記憶・炎症研究の新展開」、東京理科大学カナル会館、2011 年 9 月 3 日.
 49. 岩倉洋一郎「マウスモデルを用いた関節リウマチ発症機構の解析」御茶ノ水膠原病・リウマチ内科研究会、東京医科歯科大学宮坂信之企画、山野上ホテル、2011 年 9 月 9 日.
 50. 岩倉洋一郎「先進的医学研究のための遺伝子改変動物コンソーシアムの設立」医科学研究

所主催シンポジウム「先進的医学研究のための遺伝子改変動物研究の推進」、医科学研究所トミーホール、2011年9月13日。

51. 岩倉洋一郎「動物モデルを用いた関節リウマチ発症機構の解析」第39回臨床免疫学会(免疫疾患学会連合 2011)教育講演、京王プラザホテル、東京、2011年9月15日
52. 岩倉洋一郎「マウスモデルを用いた関節リウマチ発症機構の解析」北海道大学遺伝子病制御研究所、2011年10月21日。
53. *Yoichiro Iwakura, Therapeutic targets for rheumatoid arthritis: lessons from animal models. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo, The 8th GARN Meeting, Hilton Tokyo Bay Hotel, 2011.11.14-16.
54. 岩倉洋一郎「マウスモデルを用いた関節リウマチ発症機構の解析」東北大学、実験動物中央研究所主催第5回 In Vivo 実験医学シンポジウム「遺伝子組み換え動物の四半世紀と今後の展望」、学士会館、2011年12月8日。
55. 岩倉洋一郎「Development of Th17 cells in the absence of IL-6 in IL-1 receptor antagonist deficient mice」日本分子生物学会ワークショップ 2W15pII、パシフィコ横浜、2011年12月14日。
56. 岩倉洋一郎「遺伝子改変マウスを用いた創薬標的の探索」第8回生命資源研究・支援センターシンポジウム、熊本大学生命資源研究・支援センター、2012年2月24日。
57. 岩倉洋一郎「マウスを用いたヒト疾患研究」東京大学医科学研究所定年記念特別講演会、東京大学医科学研究所講堂、2012年3月5日。
58. 岩倉洋一郎「生物をトータルに理解する」医科学研究所定年記念シンポジウム「生物学研究のフロンティア」、東京大学医科学研究所講堂、2012年3月24日。
59. 岩倉洋一郎「関節リウマチの動物モデルから得られたものとは？」第56回日本リウマチ学会総会・学術集会、教育講演、グランドプリンスホテル新高輪、2012年4月28日。
60. 岩倉洋一郎「関節炎発症に於ける補体の役割とC1qTNFによる制御」第56回日本リウマチ学会総会・学術集会、シンポジウム 20「関節炎の分子病態とその制御」、グランドプリンスホテル新高輪、2012年4月28日。
61. Yoichiro Iwakura, The roles of IL-17A and IL-17F in inflammation, tumorigenesis, and host defense against pathogens. The fourth hospital of Heibei Medical University, China, 2012.5.14.
62. 岩倉洋一郎「発生工学手法による疾患モデルの作製と発症機構の解析」日本実験動物学会安東・田嶋賞受賞講演、日本実験動物科学・技術九州 2012(第59回日本実験動物学会、第46回日本実験動物技術者協会総会合同大会)、別府国際コンベンションセンター、2012年5月24日。
63. Yoichiro Iwakura, C-type Lectin Receptor DCIR and the Complement System as Targets for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Translational Inflammation Summit, The International Association of Inflammation Societies (IAIS), “Defining the Frontiers and Translational Pathways of Inflammation Research”, Bolton Landing, NY, USA, Sept. 8, 2012.
64. Yoichiro Iwakura, Animal Models for Rheumatoid Arthritis. Review, Basic and Clinical Review Course, The 15th Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR 2012), Dead Sea, Jordan, Sept. 10, 2012.
65. Yoichiro Iwakura, The Roles of IL-17A and IL-17F in Inflammation, Tumorigenesis, and Host Defense against Pathogens. Keynote Lecture, 10th Joint Annual Meeting of the International Cytokine Society and the International Society for Interferon and Cytokine Research (Cytokines 2012), Geneva, Sept. 11, 2012.
66. 岩倉洋一郎「関節炎発症における補体の役割とC1qTNFによる制御」第40回日本臨床免疫学会シンポジウム2「分子標的治療から見た病態へのアプローチ」、京王プラザホテル、2012年9月27日。
67. 岩倉洋一郎「疾患モデルを用いた関節リウマチ発症機構の解析」、第12回臨床免疫セミナ

- ー in Kyoto, 2012 年 10 月 8 日.
68. *Yoichiro Iwakura, Roles of IL-17A and IL-17F in host defense against pathogens and intestinal tumors. The 34th Naito Conference “Infection, Immunity and their Control for Health: Mucosal Barrier, Pathogen and Vaccine”, 10.16-19, 2012.
 69. 岩倉洋一郎「疾患モデルを用いた関節リウマチ発症機構の解析」、筑波大学・東京理科大学生命医科学研究所合同シンポジウム「難治性免疫疾患・アレルギー疾患の克服を目指して」、学士会館、2012 年 10 月 19 日.
 70. 岩倉洋一郎「関節炎発症に於ける補体系の役割」、第 93 回発生工学・疾患モデル研究会“終了記念講演会”、ホテル東京ガーデンパレス、2012 年 10 月 23 日.
 71. 岩倉洋一郎「自己免疫発症に於けるサイトカインの役割」北海道大学遺伝子病制御研究所、2012 年 11 月 19 日.
 72. 岩倉洋一郎「ヒト疾患モデル研究部門」総合研究機構フォーラム 2012“Only in TUS を目指して”、野田校舎 14 号館 1411 教室、2012 年 11 月 26 日.
 73. 岩倉洋一郎「マウスモデルを用いた関節リウマチ発症機構の解析」第9回宮崎サイエンスキャンプ(2013 年)、シーガイア、宮崎、2013 年 2 月 16 日
 74. 岩倉洋一郎「マウスモデルを用いた関節リウマチ発症機構の解析」第 155 回日本獣医学会学術集会特別講演、東京大学教養学部、東京、2013 年 3 月 28 日
 75. Yoichiro Iwakura, 「*Dcir*-deficient mice as a novel model for ankylosing spondylitis」第 57 回日本リウマチ学会シンポジウム3、京都国際会館、京都、2013 年 4 月 18 日.
 76. Yoichiro Iwakura, The roles of IL-17A and IL-17F in inflammation, tumorigenesis, and host defense against pathogens. National Defense Medical Center, Taipei (Host: Prof. Ann Chen), Taipei, April 30, 2013.
 77. Yoichiro Iwakura, The roles of IL-17A and IL-17F in inflammation, tumorigenesis, and host defense against pathogens. College of Medicine, National Taiwan University, Taipei (Host: Prof. Shu-Wha Lin), May 1, 2013.
 78. Yoichiro Iwakura, The roles of IL-17A and IL-17F in inflammation, tumorigenesis, and host defense against pathogens. Infection and Immunity Center, National Yang-Min University, Taipei (Host: Prof. Edmond Shie-Liang Hsieh & Prof. Alice Chang), May 2, 2013.
 79. Yoichiro Iwakura, The roles of IL-17A and IL-17F in inflammation, tumorigenesis, and host defense against pathogens. Mackay Medical College, Taipei (Host: Nan-Chi Chan), May 3, 2013.
 80. Yoichiro Iwakura, The roles of IL-17A and IL-17F in inflammation, tumorigenesis, and host defense against pathogens. R & D Center for Biotech Products, National Ilan University, Ilan (Host: Wei-Jung Chen, Director & Prof. Kuo-Feng Hua), May 3, 2013.
 81. Yoichiro Iwakura, Novel complement regulator CTRP6 effectively treats induced arthritis. JSICR-MMCB 2013 Joint Symposium in Tokyo, Toshi Center Hotel, Tokyo, May 21, 2013.
 82. Yoichiro Iwakura, The Roles of IL-1 and IL-17 in the Development of Arthritis and Dermatitis in Animal Models. The 8th annual meeting of the Taiwanese Society for Investigative Dermatology. Lecture Hall, Medical College of National Taiwan University (Shiou-Hwa Jee, President), Taipei, June 2, 2013.
 83. Yoichiro Iwakura, Pathways in inflammatory diseases. 15th International Congress of Immunology, Symposium 1 (chair and speaker), Milan, Italy, August 23, 2013.
 84. 岩倉洋一郎、自然免疫修飾による健康増進を目指した高機能食品開発の試み、アグリビジネス創出フェア、東京国際展示場、2013 年 10 月 25 日.
 85. 岩倉洋一郎、腸管免疫に於ける自然免疫の役割」、北海道大学遺伝子病制御研究所、2013 年 11 月 11 日.
 86. 岩倉洋一郎、IL-17 および Th17 の自己免疫疾患に於ける役割、座長、演者、ノバルティス

Scientific Advisory Meeting, The Prince Tower, Sakura Tower Tokyo, 高輪, 2013 年 12 月 14 日.

87. 岩倉洋一郎、Dectin-1 の腸管免疫に果たす役割、糖鎖免疫研究会 Glyco-Immunology2014、東京医科歯科大学、東京、2014 年2月 17 日.

② 口頭発表 49 件 (国内会議 40 件、国際会議 9 件)

1. 角田茂、市川玲子、岩倉洋一郎「遺伝子欠損マウスから得られたオリゴアデニル酸合成酵素の新しい機能」第 56 回日本実験動物学会総会、大宮、2009 年 5 月 14-16 日.
2. 西城忍、角田茂、池田聡史、山辺恵子、チョン スヒョン、藤門範行、岩倉洋一郎「C 型レクチン遺伝子ノックアウトマウスライブラリーの作製」第 56 回日本実験動物学会総会、大宮、2009 年 5 月 14-16 日.
3. 秋津葵、石亀晴道、角田茂、岩倉洋一郎「炎症性疾患モデルマウスにおける IL-17 産生性 T 細胞の役割の解析」第 56 回日本実験動物学会総会、大宮、2009 年 5 月 14-16 日.
4. 鄭琇綯、関景輔、藤門範行、Byung-il Choi、西城忍、岩倉洋一郎「T 細胞特異的なノックアウトマウスを用いたコラーゲン誘導関節炎(CIA)における T 細胞上の CXCR4 の役割の解析」第 56 回日本実験動物学会総会、大宮、2009 年 5 月 14-16 日.
5. 藤門範行、島森一輔、石井明奈、須貝縦、間中寛子、西城忍、小瀧逸人、須藤カツ子、能勢真人、岩倉洋一郎「Dcir 欠損マウスの解析」第 56 回日本実験動物学会総会、大宮、2009 年 5 月 14-16 日.
6. 角木基彦、岩倉洋一郎「マウスモデルを用いた HIV-1 潜伏・再活性化機構の解析」第 56 回日本実験動物学会総会、大宮、2009 年 5 月 14-16 日.
7. 角田茂、川玲子、岩倉洋一郎「2', 5'-オリゴアデニル酸合成酵素の遺伝子欠損マウスから得られた新しい機能の解析」第 74 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、京都、2009 年 6 月 26-27 日.
8. Noriyuki Fujikado, Kazusuke Shimamori, Akina Ishii, Sho Sugai, Hiroko Manaka, Shinobu Saijo, Hayato Kotaki, Katsuko Sudo, Masato Nose, Yoichiro Iwakura 「The role of Dcir in the inflammatory diseases.」World Congress of Immunology 2009, Tokyo, Jul. 6-9, 2009.
9. Shinobu Saijo, Satoshi Ikeda, Aoi Akitsu, Noriyuki Fujikado and Yoichiro Iwakura 「The roles of C-type lectins in the host defense against fungal infection.」The 9th AWAJI International Forum on Infection and Immunity, Awaji, Sep. 8-11, 2009.
10. Shinobu Saijo, Satoshi Ikeda, Aoi Akitsu, Noriyuki Fujikado and Yoichiro Iwakura 「The roles of C-type lectins in the host defense against fungal infection. 」International Society for Interferon and Cytokine Research, Lisbon, Portugal, Oct. 17-21, 2009.
11. Noriyuki Fujikado, Shinobu Saijo, Katsuko Sudo, Masato Nose and Yoichiro Iwakura 「The role of Dcir in the autoimmune and bone metabolic diseases」第 39 回日本免疫学会総会・学術集会、大阪、2009 年 12 月 2-4 日.
12. Satoshi Ikeda, Shinobu Saijo, and Yoichiro Iwakura 「IL-6-independent arthritis and Th17 differentiation in mice.」第 39 回日本免疫学会総会・学術集会、大阪、2009 年 12 月 2-4 日.
13. 西城忍、池田聡史、山辺恵子、秋津葵、藤門範行、岩倉洋一郎:C 型レクチン遺伝子ノックアウトライブラリーの作製、第 57 回日本実験動物学会総会、京都、2010 年 5 月 12-14 日.
14. 西城忍、池田聡史、鄭琇綯、秋津葵、三浦典子、安達禎之、大野尚仁、山崎晶、斉藤隆、岩倉洋一郎:C 型レクチンによるサイトカイン産生と生体防御機構、第 75 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、小倉、2010 年6月 25-26 日.
15. 秋津葵、石亀晴道、角田茂、西城忍、岩倉洋一郎:IL-17 産生性 $\gamma \delta$ T 細胞は自己免疫性関節炎モデルにおける関節炎発症に重要である. 第 57 回日本実験動物学会総会、京都、

2010 年 5 月 12-14 日.

16. 角田茂、鈴木俊佐、渋川茉莉、佐々木大和、岡江寛明、石亀晴道、岩倉洋一郎. インターロイキン-17 の腸管ポリープ形成における役割の解析. 第5回核酸・核タンパク機能性研究会学術集会、恵庭、2010 年 8 月 6 日.
17. Shigeru Kakuta, Shunsuke Suzuki, Yamato Sasaki, Mari Shibukawa, Hiroaki Okae, Harumichi Ishigame, Yoichiro Iwakura: The role of IL-1 and 17 family genes in development of intestinal polyps. BMB2010(第 33 回日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会合同大会), 神戸, 2010 年 12 月 7-10 日.
18. 角木基彦, 岩倉洋一郎. 病原微生物による潜伏 HIV-1 再活性化の分子機構. BMB2010 (第 33 回日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会合同大会), 神戸, 2010 年 12 月 7-10 日.
19. Saijo, S., S. Ikeda, N. Miura, Y. Adachi, N. Ohno, and Y. Iwakura. The roles of C-type lectins in the host defense against fungal infection. 8th Joint Meeting of the International Cytokine Society (ICS) and the International Society for Interferon and Cytokine Research (ISICR), Chicago, Illinois, USA, Oct. 3-7, 2010.
20. Saijo, S., S. Ikeda, N. Ohno, Y. Adachi, N. Miura, and Y. Iwakura. The roles of C-type lectins in the host defense against fungal infection. 14th international congress of immunology, Kobe Japan, Aug. 22-27, 2010.
21. Kakuta, S., S. Suzuki, Y. Sasaki, M. Shibukawa, H. Okae, H. Ishigame, and Y. Iwakura. IL-17A and IL-17F are important for the development of intestinal polyps in APC^{Min} mice by accelerating blood vessel formation. 8th Joint Conference of the ICS and ISICR, Chicago, Illinois, USA, Oct. 3-7, 2010.
22. Tang, C., T. Kamiya, S. Kakuta, and Y. Iwakura. IL-17F promotes type 1 immunity by directly enhancing CD4⁺ T cell activation. 8th Joint Conference of the ICS and ISICR, Chicago, Illinois, USA, Oct. 3-7, 2010.
23. 角田茂、鈴木俊佐、佐々木大和、渋川茉莉、岡江寛明、石亀晴道、岩倉洋一郎. 疾患モデルマウスを用いた腸管ポリープ形成における IL-17A および IL-17F の役割の解析. 第 58 回日本実験動物学会総会、東京、2011 年 5 月 25 日-27 日
24. 角田茂. 遺伝子改変マウスを取り巻く最近の動向と基礎医学研究への応用. 信州実験動物研究会第 76 回勉強会、松本、2011 年 10 月 21 日
25. Shigeru Kakuta, Harumichi Ishigame, Masanori Murayama, Yoichiro Iwakura. *Apc*^{Min}マウスの腸管ポリープ形成における IL-17A および IL-17F の役割 (Involvement of interleukin (IL)-17A and IL-17F in development of intestinal polyps in *Apc*^{Min} mice. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会、幕張、2011 年 11 月 27-29 日
26. Ce Tang, Shigeru Kakuta, Motohiko Kadoki and Yoichiro Iwakura. IL-17F, rather than IL-17A promotes CD4⁺ T cell activation and Th-1-type immunity. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会、幕張、2011 年 11 月 27-29 日
27. 秋津葵、石亀晴道、角田茂、西城忍、岩倉洋一郎. IL-17 産生性 $\gamma\delta$ T 細胞はリウマチ様関節炎発症に重要である. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会、幕張、2011 年 11 月 27-29 日
28. Tomonori Kaifu, Takumi Maruhashi, Guangyu Ma, Rikio Yabe, Akimasa Seno, Noriyuki Fujikado, Yoichiro Iwakura. DCIR, a C-type lectin receptor, is a new negative regulator in osteoclastogenesis. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会、幕張、2011 年 11 月 27-29 日
29. Tomonori Kamiya, Ce Tang, Motohiko Kadoki and Yoichiro Iwakura. Dectin-1 signaling promotes DSS-induced colitis in a microflora dependent manner. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会、幕張、2011 年 11 月 27-29 日
30. Satoshi Ikeda, Shinobu Saijo, Yoichiro Iwakura. IL-6-independent arthritis and Th17 differentiation in IL-1Ra IL-6 double deficient mice. 第 40 回日本免疫学会総

- 会・学術集会、幕張、2011 年 11 月 27-29 日
31. 角木 基彦, 唐 策, 岩倉 洋一郎. 腸管細菌感染防御における β グルカン/Dectin-1 シグナルの役割. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会、幕張、2011 年 11 月 27-29 日
 32. 角田茂, 石亀晴道, 鈴木俊佐, 佐々木大和, 渋川茉莉, 村山正承, 秋津葵, 岡江寛明, 岩倉洋一郎. 遺伝子改変マウスを用いた IL-17A/F の感染・炎症・発がんにおける役割の解析. 第 30 回信州免疫アレルギー懇話会、松本、2011 年 12 月 21 日
 33. 矢部力朗, 清水謙次, 清水聡一郎, 疇地里衣, 崔秉日, 角田茂, 岩倉洋一郎. 接触性過敏症疾患モデルにおける CCR8 の生理機能解析. 第 59 回日本実験動物学会. 第 46 回日本実験動物技術者協会総会合同大会、2012 年 5 月 24-26 日.
 34. 丸橋拓海, 海部知則, 藤門範行, 岩倉洋一郎. 新たな強直性脊椎炎モデル:DCIR 欠損マウスの解析. 第 59 回日本実験動物学会. 第 46 回日本実験動物技術者協会総会合同大会、2012 年 5 月 24-26 日.
 35. 角田茂, 鈴木俊佐, 佐々木大和, 渋川茉莉, 村山正承, 秋津葵, 岡江寛明, 石亀晴道, 岩倉洋一郎. 疾患モデルマウスを用いた腸管ポリープ形成における IL-17 ファミリーの役割. 第 59 回日本実験動物学会. 第 46 回日本実験動物技術者協会総会合同大会、2012 年 5 月 24-26 日.
 36. 秋津葵, 石亀晴道, 角田茂, 西城忍, 岩倉洋一郎. IL-17 産生性 $\gamma \delta$ T 細胞はリウマチ様関節炎発症に重要である. 第 77 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会. 2012 年 6 月 21-22 日
 37. 角田茂, 鈴木俊佐, 佐々木大和, 渋川茉莉, 秋津葵, 村山正承, 岡江寛明, 石亀晴道, 岩倉洋一郎「遺伝子変異マウスを用いた IL-17A/F の消化管における機能の解析」第 21 回内毒素・LPS 研究会、2012 年 6 月 23 日.
 38. 角田茂, 鈴木俊佐, 佐々木大和, 渋川茉莉, 村山正承, 秋津葵, 岡江寛明, 石亀晴道, 岩倉洋一郎. 腸管ポリープ形成と IL1/IL17 の役割. 第 7 回遺伝子栄養学研究会 2012 年 8 月 10 日
 39. Tang, C., Kamiya, T., Kadoki, M., and Iwakura, Y. A novel role of Dectin-1 signaling in promoting intestinal inflammation. 10th joint annual meeting of the interferon and cytokine society and the international society for interferon and cytokine research (Cytokine2012), 2012. Sep. 11-14.
 40. Akitsu, A., Ishigame, H., Kakuta, S., Saijo, S., and Iwakura, Y. IL-17-producing $\gamma \delta$ T cells are crucial for the development of autoimmune arthritis in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. 10th joint annual meeting of the interferon and cytokine society and the international society for interferon and cytokine research (Cytokine2012), 2012. Sep. 11-14.
 41. Akitsu, A., Ishigame, H., Kakuta, S., Saijo, S., and Iwakura, Y. IL-17-producing $\gamma \delta$ T cells are crucial for the development of autoimmune arthritis in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. 第 41 回日本免疫学会学術集会、神戸、2012 年 12 月 5-7 日.
 42. Maruhashi, T., Kaifu, T., Yabe, R., Seno, A., Fujikado, N., and Iwakura, Y. DCIR deficient mice as a novel model of ankylosing spondylitis. 第 41 回日本免疫学会学術集会、神戸、2012 年 12 月 5-7 日.
 43. Kaifu, T., Maruhashi, T., Ma, G., Yabe, R., Seno, A., Fujikado, N., and Iwakura, Y. Dendritic Cell ImmunoReceptor (DCIR) negatively regulates osteoclastogenesis. 第 41 回日本免疫学会学術集会、神戸、2012 年 12 月 5-7 日.
 44. Kamiya, T., Tang, C., Kadoki, M., and Iwakura, Y. Dectin-1 signaling regulates the balance of intestinal microflora. 第 41 回日本免疫学会学術集会、神戸、2012 年 12 月 5-7 日.
 45. 清水謙次, 角田茂, 溝呂木暁彦, 宝来玲子, 中嶋明子, 岩倉洋一郎. インターロイキン-1 受容体 2 型欠損マウスにおけるコラーゲン誘導関節炎の増悪化. 第 60 回日本実験動物学会、筑波、2013 年 5 月 15-17 日.

46. 唐策、神谷知憲、角木基彦、大島健志朗、服部正平、岩倉洋一郎.炎症性大腸炎の病態形成におけるDectin-1の新規の役割解析.第60回日本実験動物学会総会、筑波、2013年5月15-17日
47. 海部知則、丸橋拓海、馬光宇、矢部力朗、妹尾彬正、岩倉洋一郎.DCIR欠損マウスを用いたC型レクチン受容体による骨代謝制御機構の解明.第60回日本実験動物学会総会、筑波、2013年5月15-17日
48. 五十嵐哲郎、清水謙次、秋津葵、久保幸子、劉陽、中嶋明子、宝来玲子、石亀晴道、松本清司、久和茂、岩倉洋一郎、角田茂. 遺伝子欠損マウスを用いたIL-1の負の調節因子群の機能解析. 第156回日本獣医学会学術集会、岐阜大、岐阜、2013.9.21
49. 角田茂、鈴木俊佐、佐々木大和、五十嵐哲郎、渋谷茉莉、村山正承、秋津葵、岡江寛明、石亀晴道、松本清司、久和茂、岩倉洋一郎. 疾患モデルマウスを用いたIL1/IL17ファミリー遺伝子の腸管ポリープ形成における役割. 第156回日本獣医学会学術集会、岐阜大、岐阜、2013.9.21

③ ポスター発表 50件(国内会議20件、国際会議30件)

1. Noriyuki Fujikado, Shinobu Saijo, Tomo Yonezawa, Kazusuke Shimamori, Akina Ishii, Sho Sugai, Hayato Kotaki, Katsuko Sudo, Masato Nose, Yoichiro Iwakura, The role of DCIR in the development of autoimmune diseases. Cytokines 2008, Montreal, Canada, Oct. 12-16, 2008.
2. Noriyuki Fujikado, Shinobu Saijo, Katsuko Sudo, Masato Nose and Yoichiro Iwakura.「The role of Dcir in the development of autoimmune diseases」第38回日本免疫学会総会・学術集会、京都、2008年12月1-3日.
3. 角田茂、西城忍、藤門範行、久保幸子、佐藤希、渋谷亜矢子、劉陽、岩倉洋一郎「東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センターにおける遺伝子改変マウスの供給について」第56回日本実験動物学会総会、大宮、2009年5月14-16日.
4. Noriyuki Fujikado, Shinobu Saijo, Kazusuke Shimamori, Akina Ishii, Sho Sugai, Hiroko Manaka, Hayato Kotaki, Katsuko Sudo, Masato Nose, Yoichiro Iwakura「The role of Dcir in the immune regulation.」The first international Kishimoto foundation symposium, Immune Regulation: Present and Future, Osaka, May. 25-29, 2009.
5. Soo-Hyun Chung, Kesuke Seki, Byung-Il Choi, Noriyuki Fujikado, Shinobu Saijo and Yoichiro Iwakura「CXCR4 on T cells plays an important role in the development of collagen-induced arthritis.」The first international Kishimoto foundation symposium, Immune Regulation: Present and Future, Osaka, May. 25-29, 2009.
6. Aoi Akitsu, Harumichi Ishigame, Shigeru Kakuta, Yoichiro Iwakura「The function of IL-17-producing cells in inflammatory disease.」The first international Kishimoto foundation symposium, Immune Regulation: Present and Future, Osaka, May. 25-29, 2009.
7. 秋津葵、石亀晴道、西城忍、角田茂、岩倉洋一郎「炎症性疾患におけるIL-17産生性T細胞の役割」第74回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、京都、2009年6月26-27日.
8. 鄭琇綸、関景輔、Byung-il Choi、西城忍、岩倉洋一郎(ポスター発表)「コンディショナルノックアウトマウスを用いたコラーゲン誘導関節炎(CIA)におけるT細胞上のCXCR4の役割の解析」第74回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、京都、2009年6月26-27日.
9. 池田聡史、西城忍、岩倉洋一郎「IL-6依存的/非依存的Th17分化におけるIL-1シグナルの役割の解明」第74回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、京都、2009年6月26-27日.

10. 藤門範行、西城忍、島森一輔、石井明奈、須貝縦、間中寛子、小瀧逸人、須藤カツ子、能勢眞人、岩倉洋一郎「自己免疫疾患及び骨代謝疾患におけるDCIRの役割の解析」第74回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、京都、2009年6月26-27日。
11. Satoshi Ikeda, Shinobu Saijo, Yoichiro Iwakura「IL-6-independent arthritis and Th17 differentiation in mice.」International Society for Interferon and Cytokine Research, Lisbon, Portugal, Oct. 17-21, 2009.
12. Aoi Akitsu, Harumichi Ishigame, Shigeru Kakuta, Shinobu Saijo, Yoichiro Iwakura「The function of IL-17-producing cells in inflammatory disease.」International Society for Interferon and Cytokine Research, Lisbon, Portugal, Oct. 17-21, 2009.
13. Soo-Hyun Chung, Noriyuki Fujikado, Shinobu Saijo, and Yoichiro Iwakura「T細胞上のCXCR4のコラーゲン誘導関節炎発症における役割の解析」第39回日本免疫学会総会・学術集会、大阪、2009年12月2-4日。
14. 角田茂、西城忍、藤門範行、久保幸子、佐藤希、渋谷亜矢子、劉陽、風間恵美子、岩倉洋一郎：東京大学医科学研究所システム疾患モデル研究センターにおける遺伝子改変マウスの供給について：第57回日本実験動物学会総会、京都、2010年5月12-14日。
15. 秋津葵、石亀晴道、角田茂、西城忍、岩倉洋一郎：IL-17産生性 $\gamma\delta$ T細胞は自己免疫性関節炎モデルにおける関節炎発症に重要である。第75回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、小倉、2010年6月25-26日。
16. 角田茂、鈴木俊佐、渋谷茉莉、岡江寛明、石亀晴道、岩倉洋一郎：腸管ポリープ形成におけるIL-17の役割の検討、第75回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、小倉、2010年6月25-26日。
17. 多田卓哉、岩倉洋一郎。HIV感受性マウス作製に向けたヒトLEDGFトランスジェニックマウス(Tg)の作製。第58回日本ウイルス学会学術集会、徳島、2010年11月7-9日。
18. Saijo, S., and Y. Iwakura. A C-type lectin that involved in the host defense against fungi plays an important role in the development of autoimmune arthritis. 7th International Congress on Autoimmunity, Ljubliana, Slovenia, May. 5-9, 2010.
19. Chung, S. -H., K. Kimura, A. Ito, N. Fujikado, S. Saijo, and Y. Iwakura. CXCR4 expressed in T cells plays an important role in the development of autoimmune arthritis. 14th international congress of immunology, Kobe Japan, Aug. 22-27, 2010.
20. Akitsu, A., H. Ishigame, S. Kakuta, S. Saijo, and Y. Iwakura. IL-17-producing gamma-delta T cells is important for the development of arthritis in a rheumatoid arthritis model. 14th international congress of immunology, Kobe Japan, Aug. 22-27, 2010.
21. Ikeda, S., S. Saijo, and Y. Iwakura. Development of Th17-dependent arthritis in IL-6-deficient IL-1 receptor antagonist-deficient mice. 14th international congress of immunology, Kobe Japan, Aug. 22-27, 2010.
22. Human Yan, Yoshiro Hanyu, Motomi Yamazaki, Shigeru Kakuta, Masato Sugi, Naohito Ohno, Yoichiro Iwakura. Oral administration of β -glucan stimulates mucosal immune system and improves immunological homeostasis oral tolerance. 14th International Congress of Immunology (Kobe) Aug. 23-27, 2010.
23. Shigeru Kakuta, Reiko Ichikawa, Yoichiro Iwakura. Generation and analysis of oligoadenylate synthetase family genes-deficient mice. 14th International Congress of Immunology (Kobe) Aug. 23-27, 2010,.
24. Saijo, S., S. Ikeda, N. Miura, Y. Adachi, N. Ohno, S. Kakuta and Y. Iwakura. The roles of C-type lectins in the host defense against fungal infection. The 10th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Sep. 7-10, 2010.

25. Ikeda, S., S. Saijo, and Y. Iwakura. Development of TH17-dependent arthritis in IL-6-deficient IL-1 receptor antagonist-deficient mice. 8th Joint Meeting of the International Cytokine Society (ICS) and the International Society for Interferon and Cytokine Research (ISICR), Chicago, Illinois, USA, Oct. 3-7, 2010.
26. Chung, S. -H., K. Seki, K. B. Kimura, A. Ito, B. -I. Choi, N. Fujikado, S. Saijo, and Y. Iwakura. CXCR4 expressed in T cells plays an important role in the development of autoimmune arthritis. 8th Joint Meeting of the International Cytokine Society (ICS) and the International Society for Interferon and Cytokine Research (ISICR), Chicago, Illinois, USA Oct. 3-7, 2010.
27. Akitsu, A, H. Ishigame, S. Kakuta, S. Saijo, and Y. Iwakura. IL-17-producing $\gamma \delta$ cells are important for the development of arthritis in a rheumatoid arthritis model. 8th Joint Meeting of the International Cytokine Society (ICS) and the International Society for Interferon and Cytokine Research (ISICR). Chicago, Illinois, USA, Oct. 3-7, 2010.
28. Tang, C., T. Kamiya, S. Kakuta, and Y. Iwakura. IL-17F promotes Th1-type immunity by inducing IL-2 production. 14th international congress of immunology, Kobe Japan, Aug. 22-27, 2010.
29. Murayama, M. A., S. Kakuta, H. Ishigame, T. Tada, S. Kubo, N. Sato, Y. Liu, T. Hirano, and Y. Iwakura, A novel arthritis-regulatory gene identified by using two mouse rheumatoid arthritis models. 8th Joint Meeting of the International Cytokine Society (ICS) and the International Society for Interferon and Cytokine Research (ISICR). Chicago, Illinois, USA, Oct. 3-7, 2010.
30. 矢部力朗、丸橋拓海、妹尾彬正、馬光宇、海部知則、館野浩章、平林淳、岩倉洋一郎. DCIRリガンドの探索. 第84回日本生化学会大会、京都、2011年9月21-24日
31. Ce Tang, Shigeru Kakuta, Motohiko Kadoki and Yoichiro Iwakura. IL-17F, rather than IL-17A promotes CD4⁺ T cell activation and Th-1-type immunity. 9th Joint Meeting of the ICS and ISICR. Florence, Italy. Oct. 9-12, 2011.
32. Tomonori Kaifu, Takumi Maruhashi, Guangyu Ma, Rikio Yabe, Akimasa Seno, Noriyuki Fujikado, Yoichiro Iwakura. DCIR, a C-type lectin receptor, is a new negative regulator in osteoclastogenesis. 9th Joint Meeting of the ICS and ISICR. Florence, Italy. Oct. 9-12, 2011.
33. Takumi Maruhashi, Noriyuki Fujikado, Tomonori Kaifu, Yoichiro Iwakura. DCIR deficient mice develop ankylosing spondylitis-like pathology in humans. 9th Joint Meeting of the ICS and ISICR. Florence, Italy. Oct. 9-12, 2011.
34. Aoi Akitsu, Harumichi Ishigame, Shigeru Kakuta, Sinobu Saijo, Yoichiro Iwakura. IL-17-producing-gamma-delta T cells are important for the development of arthritis in a rheumatoid arthritis model. 9th Joint Meeting of the ICS and ISICR. Florence, Italy. Oct. 9-12, 2011.
35. Aoi Akitsu, Harumichi Ishigame, Shigeru Kakuta, Sinobu Saijo, Yoichiro Iwakura. IL-17-producing-gamma-delta T cells are important for the development of arthritis in a rheumatoid arthritis model. The Joint International Meeting of The 76th Annual Meeting of the Japanese Society for Interferon and Cytokine Research and The 19th International Symposium of Macrophage Molecular and Cell Biology. Osaka, Japan. May 25-27, 2011.
36. Aoi Akitsu, Harumichi Ishigame, Shigeru Kakuta, Sinobu Saijo, Yoichiro Iwakura. IL-17-producing-gamma-delta T cells are important for the development of arthritis

- in a rheumatoid arthritis model. 1st Bio-Rheumatology International Congress Tokyo 8th GARN Meeting Tokyo. Tokyo, Japan. Nov. 14-16, 2011.
37. Maruhashi Takumi, Kaifu Tomonori, Ma guangyu, Seno Akimasa, Fujikado Noriyuki, Iwakura Yoichiro. DCIR欠損マウスは強直性脊椎炎様の病態を示す. 第40回日本免疫学会総会・学術集会、幕張、2011年11月27-29日
 38. 日下智聖, 清水謙次, 朴純枝, 藤門範行, 久保 幸子, 西城忍, 岩倉洋一郎. 関節炎自然発症モデルマウスを用いて探索された関節炎感受性候補遺伝子の生理機能解析. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会、幕張、2011 年 11 月 27-29 日
 39. 清水謙次, 日下智聖, 岩倉洋一郎. No significant abnormality of HIDE1 deficient mice in collagen-induced arthritis and experimental autoimmune encephalomyelitis. 第 40回日本免疫学会総会・学術集会、幕張、2011年11月27-29日
 40. 妹尾彬正, 海部知則, 藤門範行, 岩倉洋一郎. Experimental autoimmune encephalomyelitis is aggravated in DCIR knockout mice. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会、幕張、2011 年 11 月 27-29 日
 41. Rikio Yabe, Guangyu Ma, Noriyuki Fujikado, Tomonori Kaifu, Takumi Maruhashi, Akimasa Seno and Yoichiro Iwakura. DCIR: A new therapeutic target for autoimmune disorders. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会、幕張、2011 年 11 月 27-29 日
 42. Masanori A. Murayama, Shigeru Kakuta, Harumichi Ishigame, Masato Nose, Yoichiro Iwakura. Identification of rheumatoid arthritis-related gene by comparative analysis of two rheumatoid arthritis model mice. 第40回日本免疫学会総会・学術集会、幕張、2011年11月27-29日
 43. 角田茂, 鈴木俊佐, 佐々木大和, 渋川茉莉, 村山正承, 秋津葵, 岡江寛明, 石亀晴道, 岩倉洋一郎. 腸管ポリープ形成におけるIL-17ファミリーの役割の解析. 平成23年度「個体レベルでのがん研究支援活動」班 ワークショップ、大津、2012年1月18-19日
 44. Murayama, M., Tomo Yonezawa, Shigeru Kakuta, Koichiro Tateishi, Takumi Maruhashi, Harumichi Ishigame, Satoshi Ikeda, Riho Kurata, Sachiko Kubo, Shinobu Saijo, Misao Matsushita, Teizo Fujita, Masato Nose, Yoichiro Iwakura. The novel complement regulator CTRP6 possess preventive and therapeutic effects against collagen-induced arthritis. Basic and Clinical Review Course, The 15th Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR 2012), Sep.10.2012
 45. Kaifu, T., Maruhashi, T., Ma, G., Yabe, R., Seno, A., Fujikado, N., and Iwakura, Y. Dendritic immunoreceptor (DCIR) is a negative regulator in osteoclastogenesis. Basic and Clinical Review Course, The 15th Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR 2012), Sep.10.2012
 46. 久保幸子、海部知則、立石麻理子、角田 茂、岩倉洋一郎.東京理科大学生命医科学研究所実験動物学研究部門における遺伝子改変マウスの供給について.第60回日本実験動物学会総会、筑波、2013年5月15-17日
 47. Akitsu A., Ishigame H., Kakuta S., Saijo S., Iwakura Y. IL-17-producing gamma-delta T cells are crucial for the development of autoimmune arthritis in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. 15th International Congress of Immunology, Poster presentation, Milan, Italy, 2013.8.24.
 48. Kaifu T., Maruhashi T, Ma G, Yabe R, Seno A, Iwakura Y. Dendritic Cell ImmunoReceptor (DCIR) is a negative regulator in balancing bone metabolism. International Immunology Society, Italy, 2013.8.23
 49. Kadoki, M., Sasaki, Y., Tang, C., Kamiya, T., and Iwakura, Y. Dectin-1 signaling synergistically enhances toll-like receptor-mediated production of interferon beta.

- 2013 Inaugural Meeting of the International Cytokine and Interferon Society (ICIS), Poster session, San Francisco, USA, 2013.10.2.
50. Yabe, R. Shimizu, K. Shimizu, S. Azechi, S. Choi, BI. Kubo, S. Kakuta, S. Nakae, S. and Iwakura, Y. CCR8 deficiency causes exacerbation of contact hypersensitivity due to enhanced dendritic cell migration. Cytokine 2013, San Francisco, USA, 2013.10.2

(4)知財出願

①国内出願 (2 件)

②海外出願 (11 件)

(5)受賞・報道等

①受賞

1. 岩倉洋一郎:平成21年度 日本リウマチ学会賞受賞
2. 岩倉洋一郎:平成24年度 日本実験動物学会安東・田嶋賞受賞

②マスコミ(新聞・TV等)報道

1. 朝日新聞、「腸管感染症防ぐ体内物質を解明」2009年1月26日朝刊
2. 日本経済新聞「腸内粘膜の感染防止解明」2009年1月17日朝刊
3. 科学新聞「病原性大腸菌感染防御にIL-17Fが重要な役割」2009年1月23日朝刊

(6)成果展開事例

①社会還元的な展開活動

本プロジェクトで使用した当研究室で既に開発していた遺伝子改変マウスと本研究のために独自に作製した遺伝子改変マウスは当研究室の HP にて公開し、国内外の研究者に分与の案内を行っている。また、理化学研究所バイオリソースセンター(BRC)ならびに熊本大学生命資源研究・支援センター動物資源開発研究部門(CARD)に寄託し、マウス分与を支援している。

§ 6 研究期間中の活動

- 1.若手の博士研究員の任期後のキャリアパスを支援するために、学会参加費並びに旅費等を支給し国内外の学会や研究会で積極的に自分の研究成果を発表することを推奨した。

6. 1 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2008.10.6	医科学研究所学友会セミナー	東京大学医科学研究所	40名	Dr. Ranjeny Thomas (Professor, Diamantina Institute for Cancer, Immunology and Metabolic Medicine, Brisbane, Australia). Of mice and men - how research in dendritic cells exposes immunopathogenesis of autoimmune disease.
2008.12.8	医科学研究所学友会セミナー	東京大学医科学研究所	50 名	Dr. Glen Barber (Professor, University of Miami, School of Medicine, Miami, FL). STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signaling.
2009.1.7	医科学研究所学友会セミナー	東京大学医科学研究所	40 名	Dr. Klaus Ley (Professor, La Jolla Institute for Allergy and Immunology, La Jolla, CA, USA). The importance of IL-17 in the regulation of neutrophil homeostasis.
2009.1.26	医科学研究所学友会セミナー	東京大学医科学研究所	30 名	Dr. Guo-Jen Huang (Wellcome Trust Center for Human Genetics, Oxford, England). What is the function of adult neurogenesis.
2009.5.14-16	日本実験動物学会	大宮ソニックシティー	1200 名	実験動物学研究領域、ことに遺伝子改変動物を用いた研究の最近の進歩について成果発表を行い、情報を交換した。
2009.7.8.	医科学研究所学友会セミナー	東京大学医科学研究所	60 名	Dr. Christopher Hunter, Director, Professor, Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, The role of IL-27 in limiting infection-induced inflammation.
2009.7.8.	医科学研究所学友会セミナー	東京大学医科学研究所	60 名	Dr. Josef Penninger, Director, Professor,, Institute of Molecular Biotechnology of the Austrian Academy of Science (IMBA), Vienna, and University of Toronto, Canada Systemic modeling of human disease in flies.
2010.4.22-25	第 54 回日本リウマチ学会総会 プログラム委員会・査読委員会、シンポジウム3	神戸ポートピアホテル	200 名	「リウマチ研究の最前線」、イブニングセミナー4「膠原病の病因」
2010.5.12-14	第 57 回日本実験動物学会学術集会委員会主催シンポジウム	京都テルサ	150 名	「感染症の動物モデルを考える」

2010.6.25-26	第75回日本インターフェロン・サイトカイン学会シンポジウム3	北九州国際会議場	150名	「サイトカイン～ベンチからベッドサイドへ、ベッドサイドからベンチへ」
2010.8.20	IMSUT & RCAST GCOE Semina	東京大学医科学研究所	60名	Dr. Manfred Kopf (Professor, Institute of Integrative Biology, ETH Zurich, Switzerland) seminar.
2010.11.9.	IMSUT & RCAST GCOE Seminar	東京大学医科学研究所	40名	Dr. Cecilia Cheng-Mayer (Staff Investigator, Aaron Diamond AIDS Research Center; Professor, The Rockefeller Univ., NY, USA) Use of nonhuman primates for studies of HIV-1 pathogenesis and prevention.
2010.10.15	IMSUT & RCAST GCOE Semina	東京大学弥生講堂	200名	「発生工学の最近の進歩」企画. 東京大学医科学研究所システム疾患モデル研究センターセミナー、東京大学医科学研究所 GCOE 医科学教育セミナー、東京大学農学生命科学研究科獣医学専攻獣医学特論
2010.12.22.	第83回発生工学・疾患モデル研究会定例会企画	東京大学医科学研究所講堂	200名	「最近の免疫学の動向」、小安重夫、安部良、松島綱治。座長を務めた。
2011.1.24	GCOE 教育セミナー	医科学研究所本館2階セミナー室	40名	前仲勝実(北海道大学薬学部教授)「生体防御の構造生物学:免疫抑制分子 HLA-G とモルビリウイルス族を例として」
2011.2.7.	IMSUT-RCAST GCOE program seminar	東京大学医科学研究所	50名	Dt. Michel L. Tremblay (Director, Goodman Cancer Research Center, McGill University, Canada). “TC-PTP function in immune cells and its inhibition for potential therapeutic applications in human diseases.
2011.3.4.	3 rd Symposium of the IMSUT & RCAST Global COE	東京大学医科学研究所講堂	200名	New Horizon of Stem Cell Research and Regenerative medicine. 企画・運営と座長を務めた。
2011.5.8-11.	IL-1 Family Conference	Clearwater Beach, Florida	500名	Chair person.
2011.5.24.	IMSUT & RCAST GCOE Program Seminar and Center for Experimental Medicine and Systems Biology Seminar	東京大学医科学研究所	60名	Dr. Gordon D. Brown (Professor, Institute of Medical Science, University of Aberdeen, UK). “Pattern recognition and anti-microbial immunity: the role of C-type lectins”.
2011.7.25.	GCOE 教育セミナー	東京大学医科学研究所	40名	西村孝司(北海道大学遺伝子病制御研究所教授)「ヘルパーT細胞の活性化を軸とした癌ワクチン療法」
2011.9.13.	医科学研究所主催シンポジウム	医科学研究所トミーホール	40名	「先進的医学研究のための遺伝子改変動物研究の推進」
2012.2.13.	GCOE 特別セミナー	医科学研究所2号館2階大講義室	60名	吉田裕樹(佐賀大学医学部教授)「リーシュマニア原虫に対する感染防御機構の解明」

2012.3.24.	医科学研究所定年記念シンポジウム「生物学的研究のフロンティア」	東京大学医科学研究所講堂	60 名	能勢真人(前愛媛大学副学長, 教授, 東北大学名誉教授)
2012.3.28-31.	“Pathogenesis of vasculitis syndrome”. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012	Tokyo Conference Center Shinagawa		Chair and organization of the symposium 1
2012.4.28.	第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会	グランドプリンスホテル新高輪	100 名	ワークショップ 66「リウマチ性疾患の動物モデル I」座長、査読委員を務めた。
2012.6.12	Innate Immunity”. 18 th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM 2012)	Berlin, Germany		Chair and organization of the Symposium B2
2012.6.22.	第77回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会シンポジウム2	神戸商工会議所	100 名	「T 細胞サブセットと疾患」の座長を務めた。
2012.7.31	東京理科大学生命医科学研究所実験動物学研究部門セミナー	東京理科大学	40 名	尾野本浩二(千葉大学真菌医学研究センター助教)「細胞質内ウイルス RNA センサー RLR の生理機能の解析」 横山清司(千葉大学真菌医学研究センター特任助教)「サイトカインの産生異常が引き起こす自己免疫疾患の病態の解析とその治療法の開発」
2012.8.29	東京理科大学生命医科学研究所実験動物学研究部門セミナー	東京理科大学	40 名	米沢朋(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科システム発生・再生医学分野特任助教)「関節炎に関与する miRNA の機能解析および標的遺伝子同定」
2012.9.12	10 th Joint annual meeting of the ISICR and ICS	Geneva, Switzerland	400 名	Chair of the plenary session, “Cytokines and infectious disease”
2012.12.3	東京理科大学生命医科学研究所実験動物学研究部門セミナー	東京理科大学	70 名	Glen N. Barber (Professor, University of Miami), “Cytoplasmic innate DNA sensors, inflammation, and immunity”
2013.7.3	日本炎症・再生医学会	京都国際会館	20名	ポスターセッション座長
2013.8.11	免疫ふしぎ未来	日本科学未来館	100 名	一般講演:マウスを使った関節リウマチ治療法の研究
2013.11.27	東京理科大学生命医科学研究所ヒト疾患モデル研究センターセミナー	東京理科大学	50 名	菊谷仁(大阪大学微生物病研究所教授) “The quality control of B cells; How stringent is B cell selection in germinal centers?”
2014.1.14	東京理科大学生命医科学研究所ヒト疾患モデル研究センターセミナー	東京理科大学	50 名	伊川正人(大阪大学微生物病研究所教授) 「CRISPR/Cas 人工制限酵素システムを用いたマウスゲノム編集」

§ 7 最後に

申請者らは独自に開発した 2 系統の関節炎自然発症動物モデル HTLV-I トランスジェニック (Tg) マウス (Iwakura et al., *Science*, 1991) と IL-1RaKO マウス (Horai et al., *J. Exp. Med.*, 2000) を用いて自己免疫性関節炎発症メカニズムの解明に取り組み、自己免疫性関節炎発症に IL-17 を含めたサイトカインがかかわっていること、また C 型レクチン受容体が免疫応答に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。本研究計画はこれらの成果の上に、IL-17 ファミリー分子の機能とその機能的差異、C 型レクチン受容体群の機能解析、新規関節炎発症関連遺伝子の機能同定、の 3 研究項目を設定し、臨床への応用研究につながるような研究を行うことを目指した。平成 20 年度途中から 2 年半の間で当初予定していた 6 系統の遺伝子改変マウスのうち 5 系統の遺伝子改変マウスと IL-17eGFP レポーターマウスの作製に成功し、これまでに作製済みであった IL-17 ファミリー遺伝子改変マウス (IL-17AKO, IL-17FKO, IL-17A/FKO) と C 型レクチン遺伝子改変マウス (Dectin-1KO, Dectin-2KO, DCIRKO) とを組み合わせる事によってその後の解析を効率よく進めることが出来た。

我々は世界に先駆けて IL-17AKO マウスを作製し、IL-17A がアレルギー応答や自己免疫疾患で重要な役割を果たしていることを報告した。我々は、この結果を端緒にして IL-17 ファミリー遺伝子がアレルギーや自己免疫疾患の治療標的として注目され、抗 IL-17A 抗体を使用した関節リウマチや乾癬等に対する臨床応用につながったものと考えている。しかしながら、病態発症メカニズムや分子・細胞レベルの作用機構の理解に基づいた臨床応用という観点では、未だ理解が不足していると言わざるを得ない。我々は本研究において、IL-17A が Th17 細胞で作られ主として炎症応答に関与するのに対し、IL-17F は Th17 細胞以外に上皮細胞などでも作られ、炎症応答ではなく、感染防御や腫瘍細胞の増殖に主に関与していることを示した。我々のこうした発見は、抗サイトカイン治療を行う際に不可避免的に問題となる、感染症との兼ね合いを如何につけるかについて、重要な示唆を与えることが出来た、と思っている。今後、他の IL-17 ファミリーメンバーの生理的、病理的役割についても研究を進める必要があると考えている。

また、 $\gamma \delta$ T 細胞など CD4T 細胞以外の IL-17 産生細胞の役割についても、今後益々重要度を増していくと考えられる。本研究では、 $\gamma \delta$ 17 細胞が関節炎の病態形成に深く関わっていることを示した。さらに関節病変部位に集簇する $\gamma \delta$ T 細胞は V γ 6 陽性 $\gamma \delta$ T 細胞のみであることも明らかにした。他グループの解析では V γ 4 陽性 $\gamma \delta$ T 細胞が IL-17 を産生し、EAE の発症に関与することが示されており、これまで一括りにされてきた $\gamma \delta$ T 細胞にサブセットが存在し、それぞれ異なる自己免疫疾患に関与していることを示唆しており、 $\gamma \delta$ T 細胞の活性化機構、自己抗原認識の有無、等これから益々この分野の研究が活発化すると考えられる。さらに、我々は $\gamma \delta$ T 細胞が CD4T 細胞との緊密な連携の下に関節炎を引き起こしていることを明らかにした。今後 CD4T 細胞によるケモカインの誘導メカニズムや組織特異性など、多くの重要な問題が提示されたものと考えている。 $\gamma \delta$ T 細胞の関与の程度が異なれば、IL-17 誘導のサイトカイン依存性も変わってくる事が予想されるため、 $\gamma \delta$ T 細胞がどの病態にどの程度関与しているかを知る事は、有効な治療を行う上で重要である。ことに、人に於いては研究が遅れており、今後重要な研究領域である。将来的には、病原性の異なった IL-17 産生性 $\gamma \delta$ T 細胞をそれぞれ標的とすることで細胞特異的な治療が可能となり、副作用の少ない治療法の開発につながる事が期待される。

骨代謝制御に免疫系受容体が機能していることは従来知られていたが、細胞内に ITIM を持つ抑制型受容体が生体内で骨代謝制御に関わっていることは知られていなかった。本研究では、抑制型 C 型レクチン受容体 DCIR が骨代謝系を制御する抑制型受容体であることを初めて明らかにした。C 型レクチン受容体は生体防御応答に重要な役割を果たしていることが知られているが、多くの C 型レクチン受容体のリガンド認識機構はよくわかっておらず機能制御機構の解明の妨げとなっている。DCIR が認識する機能活性を持った生理的リガンドはこれまで明らかではなかったが、今回、我々は内在性 DCIR リガンドを同定し、そのリガンドが破骨細胞形成抑制能を発揮することを示し DCIR の生理機能の調節メカニズムの解明に向け、理解を進めることが出来た。同時に、この機能的 DCIR リガンドの発見は、DCIR 活性を人為的に制御することをも可能にしたものと考え

ている。今後は、生体内での DCIR リガンドの発現部位やその活性の調節機構、免疫系と骨代謝系でのリガンド-受容体相互作用による制御機構等、重要な問題が残されている。

本研究では関節炎モデルマウスの病変部位で発現亢進していた遺伝子の中から、いくつかの興味深い未解析遺伝子を解析し新たな治療標的として同定することを目指した。これらの中で、C1qTNF6 の遺伝子産物である CTRP6 が補体第二経路の抑制因子として機能しており、関節炎の発症に関与していることを発見したことの意味は大きいと考えている。動物モデルを用いた治療評価実験において顕著に関節炎を軽減すること、また関節炎だけではなく EAE や III 型アレルギーの重篤化にも関与していることを見つけており、CTRP6 は治療薬として有望である。これまで、補体の関与はあまり重要視されてこなかったが、最近、関節リウマチだけでなく、糸球体腎炎や多発性硬化症、I 型糖尿病など多くの疾病への補体系の関与が示唆されており、今後新たな治療標的として注目される。これまで、C5a など比較的下流の標的に対して創薬が試みられてきたが、我々の見出した CTRP6 は補体第二経路の最初のステップを制御する因子である為、強い効果が期待できる。臨床応用への展開を目指して、現在共同開発してくれる製薬企業を探している。

またシグナル伝達ドメインを欠く IL-1R2 はデコイレセプターとして考えられてきたが、核内転写因子として機能するという報告もあり、病理的、生理的な役割は定かではない。本解析では、IL-1R2KO マウスが CIA に高感受性を示し、マクロファージ上の IL-1R2 がデコイレセプターとして機能することを示した。このデコイレセプターとしての機能はマクロファージでのみ発揮されており、なぜ他の細胞集団ではデコイレセプターとして機能しないのかははっきりしていない。IL-1 は免疫系をはじめとして中枢系、骨代謝系、代謝系で作用する重要なサイトカインであり、関節リウマチを含めて自己免疫疾患に深く関与していることを考えると、このサイトカインの受容体機能を明らかにすることは重要である。今後、IL-1R2 の核内因子としての機能を含め、詳細な解析を実施していきたい。

この5年間、潤沢な研究費を頂いたお陰で、ほぼ計画した通りに研究を進めることができたことを大変有り難く思っている。その結果、IL-17 の臨床応用に向けた動き、あるいは問題点の解決にある程度貢献できたこと、あるいは CTRP6 などの新たな創薬の手掛りを得、特許を出願できたことは大変良かったと思っている。ただ、製薬企業との本格的な共同開発にまでは至っていないことは、非常に残念である。さらに臨床開発に向けたデータを積み上げることで、新しい関節リウマチの治療薬に繋がたいと考えている。



平成 23 年 4 月に東京大学医科学研究所にて岩倉研メンバーで花見を行った。



平成 25 年 4 月に東京理科大学生命医科学研究所前にて岩倉研メンバーで花見を行った。