

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
「新たなアレルギー発症機構の解明とその制御」

研究終了報告書

研究期間 平成21年10月～平成27年3月

研究代表者：烏山 一
（東京医科歯科大学・
大学院医歯学総合研究科、教授）

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

近年、先進諸国においてアレルギー患者数が年々増加し、日本でも人口の3割近くを悩ます国民的な病気としてアレルギーが大きな社会問題となっている。本研究は、好塩基球とサイトカイン・シグナル伝達異常という二つの新たな切り口で、従来とは異なるアプローチで、アレルギー病態の解明と治療標的の同定をめざすものである。以下に述べるように、この5年余りの研究期間で、さまざまな解析ツールの樹立に成功し、それを応用してアレルギーの発症ならびに終焉に関わる細胞ならびに分子を明らかにすることができた。

1. 好塩基球による新たなアレルギー炎症誘導ならびに終焉機構の分子機構解明と治療への応用(烏山グループ)

以前より、喘息やアレルギー皮膚疾患などの症例において病変部位に好塩基球が集積することは知られていたが、好酸球に比べると数が圧倒的に少ないため、好塩基球の貢献は無く、たとえあったとしてもマスト(肥満)細胞と類似で補助的なものであると考えられ、研究の対象として注目されることはほとんど無かった。絶対数が極めて少ないうえに、好塩基球のみを欠損するモデル動物が存在しないことが好塩基球研究の大きな障害となっていた。本研究において、世界に先駆けて、任意のタイミングで好塩基球のみを生体内から除去できる *Mcp18^{DTR}* 遺伝子改変マウスの樹立に成功した(*J. Clin. Invest.* 2010)。このマウスを用いてさまざまな免疫反応を解析した結果、好塩基球がアレルギー炎症をひきおこす一方で、外部寄生虫(マダニ)や内部寄生虫(消化管寄生蠕虫)による感染に対する生体防御に極めて重要な役割をはたしていることが明らかとなった(*J. Clin. Invest.* 2010; *J. Exp. Med.* 2013; *PNAS* 2013)。すなわち、数は少ないものの、さまざまな動物種で進化的に保存されている好塩基球の本来の機能は寄生虫感染防御であるが、寄生虫のいない環境下では無害なはずのアレルゲンを寄生虫由来抗原と誤認して攻撃するために、アレルギー炎症がひきおこされるというシナリオが強く示唆される(*Trends Immunol.* 2011; *Annu. Rev. Immunol.* 2011; *Curr. Opin. Immunol.* 2014)。

好塩基球欠損マウスの解析から、好塩基球がマスト細胞とは異なるユニークな役割を担っていることが分かってきた。好塩基球の分泌顆粒に選択的に発現するトリプターゼ *mMCP-11* がアレルギー炎症誘導に関わる重要なエフェクター分子のひとつであることをつきとめた(*BBRC* 2011)。一方、好塩基球由来のサイトカイン *IL-4* が炎症巣に浸潤してきた炎症性単球に作用して2型マクロファージへと分化誘導させ、その結果過度の炎症を抑制して炎症を終焉に向かわせる働きがあることを明らかにした(*Immunity* 2013)。これらのことから、好塩基球の産生する分子を標的とした新たなアレルギー制御法の可能性が示唆された。

2. ヒト遺伝性アレルギー疾患「高IgE症候群」の発症機構の解明とその制御(峯岸グループ)

高IgE症候群は、血清IgE高値、重症アトピー性皮膚炎、繰り返す皮膚・肺の細菌感染症、骨・歯牙の異常など多彩な臨床症状を呈する免疫不全症である。私たちはこれまでの研究で、高IgE症候群の主要な原因がシグナル伝達分子である *STAT3* のドミナントネガティブ変異であることを明らかにした(*Nature* 2007; *Curr. Opin. Immunol.* 2009; *Int. Immunol.* 2009; *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011)。臨床症状のうち、感染症に関しては *STAT3* 機能低下による *Th17* 細胞の分化障害で説明がつくが(*J. Exp. Med.* 2009; *Allergol. Int.* 2012)、アレルギー病態の原因は不明であった。患者の樹状細胞の機能を解析したところ、*STAT3* 変異のために抑制性サイトカイン *IL-10* のシグナル伝達障害があり、*PD-L1* などの抑制性分子の発現誘導が低下し、そのため制御性T細胞(*iTreg*)の分化を誘導する能力が障害されていることが判明し、これがアレルギー病態の形成に関わっていることが強く示唆された(*J. Exp. Med.* 2011; *Allergol. Int.* 2012)。さらなる高IgE症候群の病態解明には、ヒト検体の解析のみでは限度が有り、動物モデルの樹立が必須であると考え、患者と同じ *STAT3* ドミナント変異を有する遺伝子改変マウスを樹立した。このマウスでは、なんらアレルゲン曝露や寄生虫感染をおこさなくても、週齢が上ると

ともに血清 IgE 値の上昇が観察され、さらに皮膚にアレルゲンを反復塗布した場合、正常コントロールマウスに比べ皮膚アレルギー炎症の増悪が観察されたことから、このマウスがヒト高 IgE 症候群のモデルとなることが判明した。現在、各細胞系列特異的に STAT3 ドミナント変異を発現するマウスを作製し、高 IgE 血症ならびにアトピー性皮膚炎の責任細胞・分子の絞り込みをおこなっている。

(2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

(先導的・独創的であり国際的に高く評価され、今後の科学技術に大きなインパクトを与える成果など)

1. 誘導型好塩基球欠損マウスを樹立し、生体内での好塩基球機能の二面性を明らかにした(烏山グループ)

概要:

任意のタイミングで好塩基球のみを生体内から除去できる遺伝子改変マウス *Mcpt8^{DTR}* を世界に先駆けて樹立した。このマウスの解析から、好塩基球がアレルギーをひきおこす「悪玉細胞」として機能する一方で、本来は「善玉細胞」として寄生虫(マダニや消化管寄生虫)感染に対する生体防御に重要な役割を果たすことをつきとめた(*J. Clin. Invest.* 2010; *J. Exp. Med.* 2013、ともにプレス発表を実施; *PNAS* 2013)。

2. 好塩基球の発生・分化を制御する転写因子を明らかにした(烏山グループ)

概要:

血球細胞の発生・分化の研究は活発におこなわれているが、こと好塩基球に関しては非常に立ち後れていた。本研究において、2つの転写因子(P1-Runx1 と GATA1)が好塩基球の分化制御に重要な役割を果たしていることを明らかにした(*Blood* 2012; *PNAS* 2013)。好酸球欠損マウスとして広く研究に用いられている Δ dblGATA マウスが好酸球だけでなく、実は好塩基球にも異常を持つことをつきとめた。

3. 高 IgE 症候群におけるアレルギー病態の分子メカニズムを明らかにした(峯岸グループ)

概要:

高 IgE 症候群は、免疫不全とアレルギーが同居するという複雑な免疫異常症を呈する。患者の樹状細胞では、STAT3 変異のためにサイトカイン IL-10 のシグナル伝達障害があり、PD-L1 などの抑制性分子の発現誘導が低下し、そのため制御性 T 細胞(iTreg)の分化を誘導する能力が障害されていた(*J. Exp. Med.* 2011)。これが、高 IgE 症候群でのアレルギー病態形成の一因となっていると考えられる。

<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>

(新産業の創出への手掛かりなど出口を見据えた基礎研究から、企業化開発の手前までを含め、科学技術イノベーションに大きく貢献する成果など)

1. 慢性アレルギー炎症を終焉に向かわせる制御機構を見いだした(烏山グループ)

概要:

IgE 依存性慢性皮膚アレルギー炎症において、好塩基球由来のサイトカイン IL-4 が皮膚に浸潤してきて炎症性単球に作用して2型マクロファージへと分化することで、過度の炎症を抑制し、慢性アレルギー炎症を終焉に向かわせる仕組みがあることが判明した(*Immunity* 2013、プレス発表を実施)。慢性アレルギー炎症治療への応用が期待できる。

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

①「鳥山」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
鳥山 一	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科	教授	H21.10～H27.3
河野 洋平	同上	助教	H21.10～H25.10
佐藤 真吾	同上	助教	H21.10～H27.3
吉川 宗一郎	同上	助教	H21.10～H27.3
小島 利之	同上	技術専門職員	H21.10～H27.3
二宮(小畑)一茂	同上	JSPS 特別研究員	H21.10～H25.12
和田 剛	同上	D4	H21.10～H22.3
西門 秀人	同上	D3-D4	H21.10～H23.3
石川 亮介	同上	D2-D3	H21.10～H23.3
小川 浩美	同上	D2-D4	H21.10～H24.3
齋藤 雅子	同上	D2-D4/JSPS 特別研究員	H21.10～H24.8
山岸 浩史	同上	D1-D3 (MD/PhD)	H21.10～H24.3
根井 雄一郎	同上	D2-D4	H22.4～H25.3
江川 真由美	同上	M2-D3	H21.10～H25.3
藤牧 未央	同上	M1-M2	H22.4～H24.3
堀口 華代	同上	M1-D2	H23.4～H27.3
壹岐 美紗子	同上	M1-D2	H23.4～H27.3
筒井 英充	同上	M1-D2	H23.4～H27.3
李 麗華	同上	専攻生-D3	H23.4～H27.3
松永 莉奈	同上	技術補佐員	H23.4～H27.3
太田 卓哉	同上	M1-D1	H24.4～H27.3
出来 隼人	同上	M1-M2	H24.4～H26.3
高橋 沙織	同上	M1-M2	H25.4～H27.3
坂東 倫行	同上	D1-D2	H25.4～H27.3
外山 扇雅	同上	D1-D2	H25.4～H27.3
山西 吉典	同上	講師	H26.4～H27.3
田中 謙成	同上	M1	H26.4～H27.3
矢作 雄人	同上	M1	H26.4～H27.3
岡山 紀子	同上	M1	H26.4～H27.3
鈴川 慧	同上	M1	H26.4～H27.3
立林 悟	同上	M1	H26.4～H27.3
長尾 竣久	同上	M1	H26.4～H27.3
沼崎 拓海	同上	M1	H26.4～H27.3
三宅 健介	同上	D1	H26.4～H27.3

研究項目

- ・好塩基球により惹起されたアレルギー炎症の終焉機構の解明
- ・好塩基球によるアレルギー炎症誘導の分子機構の解明
- ・好塩基球の生体内動態・活性化のライブ・イメージング解析

- ・好塩基球特異的ノックアウトマウス等を用いた好塩基球の生体内機能解析
- ・好塩基球の発生・活性化の制御機構の解明
- ・好塩基球ならびにその産物を標的としたアレルギー制御法の検証と基盤技術の確立

②「峯岸」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
峯岸 克行	徳島大学・疾患プロテオゲノム研究センター	教授	H21.10～H27.3 (H24.06に東京医科歯科大から徳島大に異動)
西川 裕美子	同上	助教	H25.7～H27.3
和田 剛	同上	特任助教	H25.3～H27.3
齋藤 雅子	同上	特別研究員	H24.10～H27.3
井上 史子	同上	技術員	H25.4～H27.3

研究項目

- ・高 IgE 症候群患者検体を用いたアレルギー発症機構の解析
- ・高 IgE 症候群モデルマウスの樹立と高 IgE 血症の発症機構の解明
- ・高 IgE 症候群モデルマウスを用いたアトピー性皮膚炎の発症機構の解明
- ・高 IgE 症候群モデルマウスを用いた骨粗鬆症と乳歯脱落遅延の発症機構の解明
- ・原因不明高 IgE 症候群の新規原因遺伝子の同定

§ 3 研究実施内容及び成果

3.1 好塩基球による新たなアレルギー炎症誘導ならびに終焉の分子機構解明と治療への応用（東京医科歯科大学 烏山グループ）

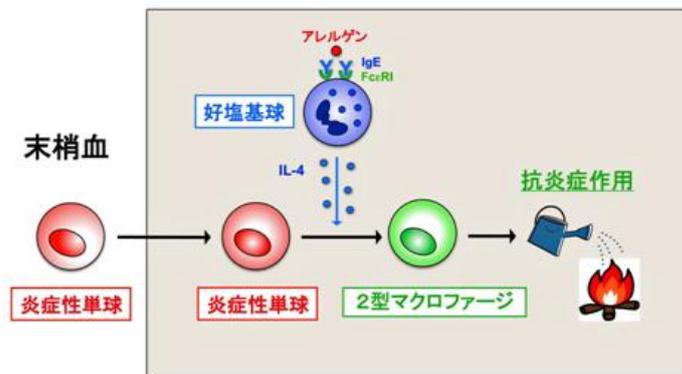
【研究1】好塩基球によるアレルギー炎症終焉機構の解明

私たちは、これまでの研究で、IgE が即時型のアレルギーのみならず、慢性の皮膚アレルギー炎症 (IgE-mediated chronic allergic inflammation, IgE-CAI) に寄与すること、さらに IgE-CAI を引き起こす責任細胞がマスト細胞やT細胞ではなく、好塩基球であることを明らかにした。研究2に記載するように、好塩基球がどのようにしてアレルギー炎症を惹起するのか、そのメカニズムを探索する過程で、好塩基球がアレルギー炎症を惹起するだけでなく、炎症を抑制・終焉に向かわせる働きを持つのではないかという予想外の可能性が示唆された。アレルギー炎症の新たな制御法の開発につながる可能性もあると考え、本研究では、この好塩基球を介する炎症の抑制・終焉の分子メカニズムを明らかにすることを目標に研究を進めた。

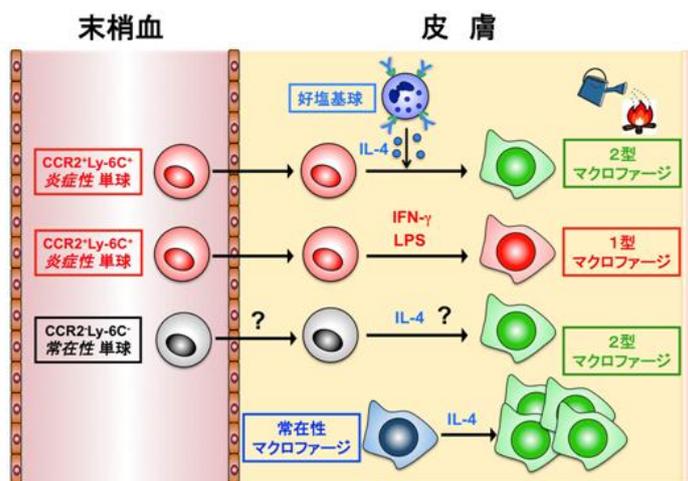
IgE-CAI では、アレルゲン投与後4日目を目をピークとする皮膚腫脹が出現する。炎症部位に浸潤・集積している細胞を調べると、もっとも多いのが単球・マクロファージで約50%を占めることがわかった。その他、約30%が好酸球、約5%が好中球で、責任細胞である好塩基球はわずか1%を占めるにすぎなかった。炎症部位に浸潤・集積している単球・マクロファージは、Ly-6C とケモカイン受容体 CCR2 を発現しており、いわゆる「炎症性」単球に由来すると考えられた。好酸球と好中球はCCR2 をほとんど発現していなかったが、好塩基球の細胞表面には比較的高レベルで CCR2 の発現が認められた。以上のことから、CCR2 を介して好塩基球と炎症性単球がアレルゲン投与皮膚内に浸潤して、アレルギー炎症を誘導していることが強く示唆された。そこで、CCR2 欠損マウスを入手して IgE-CAI を惹起させたところ、皮膚腫脹は軽減するどころか、逆に増悪・遷延化するという、予想外の結果を得た(Immunity 2013)。このマウスの炎症部位を調べると、当初の想定通り、単球・マクロファージの浸潤・集積はほぼ完全に消失していたが、好塩基球と好中球の浸潤はむしろ亢進していた。すなわち、単球の場合とは異なり、好塩基球の遊走・浸潤には CCR2 は必須でないことが判明した。

野生型マウスにおいて皮膚病変部位に浸潤している単球・マクロファージを詳細に調べた結果、炎症性単球と M2 型マクロファージの両者の表現型を持ちあわせていることが明らかとなった。M2 型マクロファージの分化には、Th2 サイトカインが寄与することが知られているので、IgE-CAI 炎症部位における Th2 サイトカインの発現を調べたところ、IL-13 の発現亢進はなかったが、皮膚腫脹の増大と並行して IL-4 の発現亢進が認められ、好塩基球がほぼ唯一の IL-4 発現細胞であることが判明した。in vitro ならびに in vivo の実験から、活性化した好塩基球が産生する IL-4 が、IL-4 受容体を介して浸潤単球に作用して、M2 マクロファージ型の表現型を付与することが明らかとなった。次に、IgE-CAI 炎症部位への炎症性単球浸潤の機能的意義を明らかにするために、CCR2 欠損マウスに野生型マウス由来あるいは IL-4 受容体欠損マウス由来の単球を移入して、IgE-CAI に対する影響を調べた。IL-4 受容体欠損マウス由来の単球を移入した場合は、何ら影響が認められなかったが、野生型マウス由来の単球を移入した場合には、CCR2 欠損マウスにおける IgE-CAI の増悪・遷延化が野生型マウスのレベルまでに改善した。以上のことから、IgE-CAI 炎症部位への遊走してくる炎症性単球は、炎症を誘導・悪化させるのではなく、好塩基球由来 IL-4 によって M2 型単球・マクロファージに転換することで抗炎症性を獲得して、アレルギー炎症を抑制し、終焉に導くことが判明した(下図)。すなわち、好塩基球はアレルギー炎症を惹起するだけでなく、IL-4 を介して単球の M2 分化を誘導することで、アレルギー炎症反応を負に制御していることが明らかとなった。

皮膚アレルギー病巣部



単球は炎症性単球と常在性単球に大別され、一方マクロファージはM1型とM2型に大別される。これまで炎症性単球が組織に入ってM1マクロファージに、常在性単球がM2マクロファージに分化するものと考えられてきたが、本研究により、炎症性単球がM2マクロファージに分化するという新たなM2生成経路が存在することがはじめて明らかとなった(下図)。さらに、M2マクロファージの分化誘導に関わるTh2サイトカインを産生する細胞として、これまでにTh2細胞、NKT細胞、好酸球が報告されていたが、私たちの今回の研究によって、IgE-CAIでは好塩基球の産生するIL-4がM2分化に重要な役割を果たしていることがはじめて明らかとなった。



IgE-CAI時に生成されるM2マクロファージはマンノース・レセプターCD2006を強く発現し、アレルギーを効率良く摂取する。これによるアレルギーの急速なクリアランスがアレルギー炎症抑制メカニズムのひとつであると考えられるが、現在、M2マクロファージの産生する抗炎症物質についても解析を進めている。

【研究2】好塩基球によるアレルギー炎症誘導の分子機構の解明

これまでの研究で、IgE-CAIを引き起こす責任細胞がマスト細胞ではなく、好塩基球であることを明らかにした。アレルギー炎症皮膚に浸潤・集積している細胞のわずか1-2%を占めるにすぎない好塩基球がどのようにして激しいアレルギー炎症を惹起するのか、その分子メカニズムを明らかにし、慢性アレルギー炎症の治療標的の同定をめざして研究を進めた。

まず好塩基球とマスト細胞の機能的違いを説明しうる分子に注目した。mouse mast cell protease 11 (mMCP-11)は、マウスのマスト細胞に発現するセリン・プロテアーゼ・ファミリーのなかで、もっとも最近になって同定されたメンバーで、トリプターゼ活性を示す。当初、マスト細胞に発現するものと認識されていたが、私たちの解析によって、マスト細胞ではなく好塩基球が主たる産生細胞で、好

塩基球の分泌顆粒内に多量の mMCP-11 が貯蔵されていることが明らかとなった (Ugajin et al. *J. Leukoc. Biol.*, 2009)。

好塩基球を IgE とアレルゲンで刺激すると脱顆粒にともなって、トリプターゼ活性を有する mMCP-11 が細胞外に放出されることを見いだした。次に、生体内での mMCP-11 の作用を解析するために、昆虫細胞を用いて、糖鎖修飾された mMCP-11 リコンビナント蛋白ならびにトリプターゼ活性を失った変異体蛋白を産生・精製し、マウスの皮内に投与した。mMCP-11 投与後4時間をピークとする皮膚の強い腫脹が出現し、その後 20 時間あまりかけて腫脹が徐々に軽減した (*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011)。ヒスタミン投与による皮膚腫脹が即時におこり、短時間で終了するのは対照的であった。一方、mMCP-11 変異体では皮膚腫脹は惹起されなかったことから、トリプターゼ活性が炎症誘導に必須であることが明らかとなった。Evans Blue 色素を用いた解析から、mMCP-11 投与により皮膚血管の透過性が亢進することが判明した。この血管透過性亢進は、マスト細胞欠損マウスでも観察され、抗ヒスタミン剤では抑制されなかったが、インドメタシンでほぼ完璧に阻害された (*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011)。したがって、mMCP-11 は、マスト細胞非依存性に、プロスタグランジン等の産生誘導を介して血管透過性亢進、炎症を引き起こしているものと考えられる。以上のことから、好塩基球に選択的に発現するプロテアーゼである mMCP-11 が慢性アレルギー炎症の誘導・増悪に関わるエフェクター分子であることが強く示唆される。慢性アレルギー炎症の治療標的になるか検証するために、現在、mMCP-11 ノックアウトマウスを作製し、解析を進めている。

<派生研究成果>NK 細胞除去抗体が実は好塩基球も生体内から除去するという新事実を発見

IgE-CAI 反応に関与する好塩基球の機能分子を同定する過程で、予想外のことに、好塩基球が、NK 細胞の典型的マーカー分子である asialo GM1 を高発現していることを見いだした (*J. Immunol.*, 2011)。マウスの生体内から NK 細胞を除去する目的で、抗 asialo GM1 抗体の投与がおこなわれるが、抗 asialo GM1 抗体の投与により、NK 細胞のみならずほぼすべての好塩基球が生体内から一過性に除去されることが判明した (*J. Immunol.*, 2011)。以上のことより、抗 asialo GM1 抗体を投与したマウスの表現型を解釈する際には、NK 細胞除去だけでなく好塩基球除去による影響をも考慮する必要があることが明らかとなった。

【研究 3】好塩基球特異的 GFP 発現マウスを用いた好塩基球の生体内ライブ・イメージング解析

生理的条件下では、好塩基球は末梢血を循環し、末梢組織に浸潤・集積することはない。非炎症時にも消化管粘膜組織などに常在する好酸球とは対照的である。喘息やアトピー性皮膚炎などアレルギー疾患では、病変部位への好塩基球の浸潤が観察されている。アレルギー疾患に対する治療法を確立するためには好塩基球の生体内での動態(とくに炎症巣への浸潤)を正確に把握する必要がある。好塩基球は末梢白血球のわずか 0.5%を占めるにすぎない極少血球細胞で、好塩基球に特異的に発現する細胞表面マーカーは存在せず、また寿命は2-3日と極めて短いため、蛍光標識抗体投与による標識や標識細胞の移入など従来の方法を用いて生体内での好塩基球の動態を解析することは困難である。そこで本研究では、好塩基球のみに蛍光蛋白 GFP を発現させた遺伝子改変マウスを樹立することで、好塩基球の生体内ライブ・イメージングを可能として、アレルギーをはじめとする様々な病態における好塩基球の動態を解析するとともに、好塩基球の遊走・浸潤を阻害する薬物などのスクリーニングに応用することをめざした。

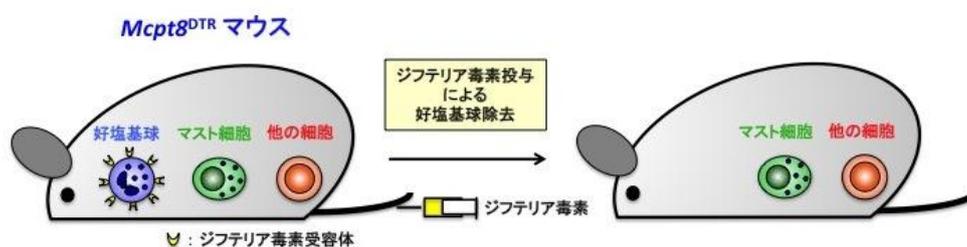
【研究 4】好塩基球欠損ノックインマウスの樹立とそれを応用した好塩基球の生体内機能解析

好塩基球の機能解析が、マスト細胞を含む他の細胞に比べ非常に立ち後れていた最大の原因は、好塩基球のみを欠損するモデル動物が存在しないことであった。私たちが樹立した抗 CD200R3 抗体 Ba103 ならびに市販の抗 FcεRI 抗体 MAR1 が好塩基球除去作用を示すことがわかり、これらの抗体を投与したマウスの解析から、好塩基球の生体内での機能が明らかとなってきた。しかし、両抗体とも好塩基球のみならずマスト細胞とも反応するため、マスト細胞への「副作用、

標的外作用」の可能性が常に問題となった。この問題点を克服するため、好塩基球のみを選択的に欠損する遺伝子改変マウスを樹立し、アレルギー疾患をはじめとする様々な病態における好塩基球の役割ならびに本来の存在意義を明らかにすることを目的に研究を進めた。

1. 世界に先駆けて誘導型好塩基球欠損マウス $Mcpt8^{DTR}$ の樹立に成功した (*J. Clin. Invest.* 2010)

好塩基球特異的に発現する $Mcpt8$ 遺伝子の下流に IRES を挟んで、ヒト・ジフテリア毒素受容体と eGFP の融合蛋白をコードする遺伝子をノックインしたマウス $Mcpt8^{DTR}$ を作製した。eGFP の発現パターンから、ジフテリア毒素受容体融合蛋白が好塩基球特異的に発現していることが確認された。 $Mcpt8^{DTR}$ マウスにジフテリア毒素を単回投与したところ、約5日間にわたり好塩基球のみが生体内から除去されることが判明した(下図)。マスト細胞を含む他の細胞に対する副作用はまったく認められなかった。このように、 $Mcpt8^{DTR}$ マウスを樹立したことにより、免疫・アレルギー応答において任意のタイミングで好塩基球のみを一過性に除去することが可能となった。



2. 好塩基球除去は、慢性皮膚アレルギー炎症 IgE-CAI に対して予防効果のみならず治療効果を示した

$Mcpt8^{DTR}$ マウスの有用性を確認するため、IgE-CAI を検証モデルとして、さまざまなタイミングでジフテリア毒素を投与し、好塩基球除去の効果を調べた。アレルゲン皮内投与の前日にジフテリア毒素を投与した場合には、IgE-CAI の皮膚腫脹は全く惹起されず、IgE-CAI 発症における好塩基球の重要性が再確認された。アレルゲン投与後3日目、すなわち皮膚炎症がすでにおこっている時点でジフテリア毒素を投与すると、皮膚腫脹が急速に減弱し、炎症細胞浸潤の減少が認められた。このことは、好塩基球が on-going の慢性アレルギー炎症における治療標的になることを強く示唆している。

3. 好塩基球の本来の役割は寄生虫に対する生体防御にあることが判明した (*J. Clin. Invest.* 2010; *J. Exp. Med.* 2013)

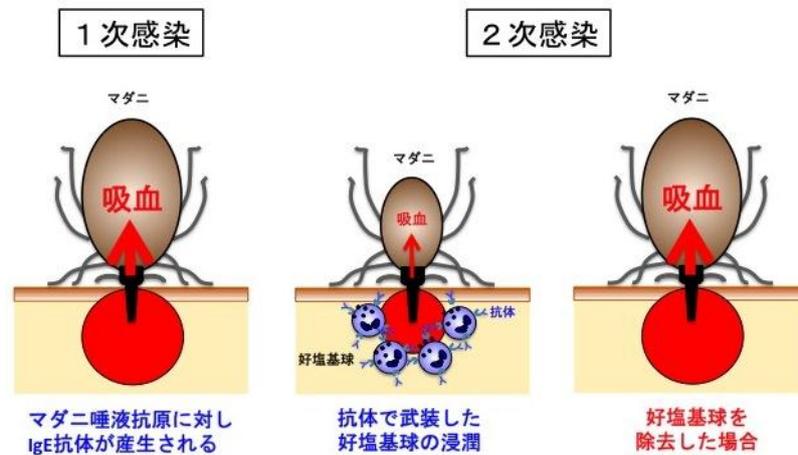
アレルギー疾患と同様に、多くの寄生虫感染症では Th2 型免疫応答が惹起されて、寄生虫に対する IgE 抗体が産生される。前述の IgE-CAI における好塩基球の重要性を鑑みると、好塩基球が寄生虫に対する免疫応答に寄与している可能性が強く示唆された。好塩基球を標的としたアレルギー治療法を開発する上でも、好塩基球の本来の役割を明らかにすることはきわめて重要である。そこで、外部寄生虫の代表であるマダニによる感染症と内部寄生虫の代表である消化管寄生虫による感染症における役割を $Mcpt8^{DTR}$ マウスを用いて解析し、いずれの場合にも、好塩基球が獲得耐性の発揮に必須であることをつきとめた。すなわち、絶対数こそ少ないものの、進化の過程で広く保存されている好塩基球の本来の役割が寄生虫に対する生体防御にあることが強く示唆された (*Trends Immunol.* 2011; *Annu. Rev. Immunol.* 2011; *Curr. Opin. Immunol.* 2014)。

(1) 好塩基球は、吸血性マダニの感染に対する獲得免疫に重要 (*J. Clin. Invest.* 2010)

マダニは、吸血の際に唾液とともにさまざまな病原体を宿主動物に注入することから、感染症の媒介者として医学的に重要な節足動物である。ボレリア菌によって発症するライム (Lyme) 病や

SFTS ウイルスによって発症する重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は、マダニが媒介する代表的な感染症で、医学的・社会的問題として、マダニ感染症に対する効果的ワクチンの開発が渴望されている。多くの動物で、一度マダニ感染を経験すると、2度目以降の感染ではマダニによる吸血が低下することから、獲得免疫が作動していると考えられたが、その詳細は不明とされていた。

過去の報告通り、私たちのマウス感染モデルの解析においても、単純なギムザ染色法では2次感染の皮膚マダニ吸血部位における好塩基球の浸潤は検出されなかったが、好塩基球特異的遺伝子発現解析ならびに好塩基球特異的抗体を用いた組織染色により、皮膚のマダニ口器挿入部に多数の好塩基球が浸潤していることが判明した (*J. Clin. Invest.* 2010)。そこで次に、本研究で樹立した *Mcpt8^{DTR}* マウスを用いて、2度目の感染直前にジフテリア毒素投与によって好塩基球を除去すると、マダニ吸血に対する獲得耐性が完全に消失した (*J. Clin. Invest.* 2010)。一方、1度目のマダニ感染前に好塩基球を除去しても、IgE 産生など Th2 型免疫応答ならびにマダニ吸血に対する影響は認められなかった。以上のことから、2度目以降の感染では、抗マダニ IgE で武装した好塩基球がマダニ刺咬部に集結し、マダニ抗原で活性化されてアレルギー様炎症反応を誘導することにより、マダニ吸血を阻害するものと考えられる (下図)。

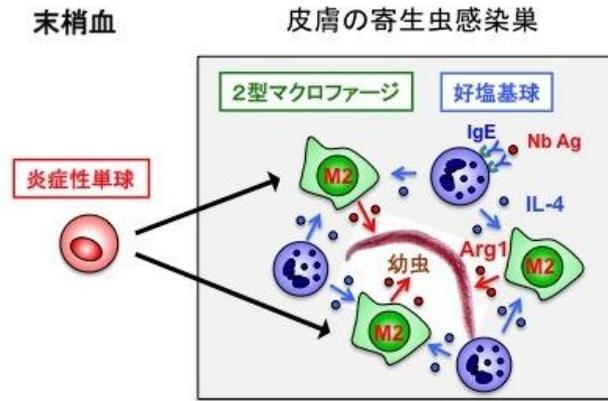


宿主動物がマダニ吸血に対する耐性を獲得すると、マダニが媒介する病原微生物による感染リスクが激減することが知られている。好塩基球によるマダニに対する獲得免疫のメカニズムをさらに詳細に解析することで、効率的な抗マダニ・ワクチンの開発が促進されるものと期待される。

(2) 好塩基球は、皮膚における消化管寄生虫に対する獲得免疫に重要 (*J. Exp. Med.* 2013)

地球全体で見ると、開発途上国を中心として、20億以上の人々が消化管寄生虫に感染しており、有効なワクチン開発が必要である。上記のように、外部寄生虫(マダニ)再感染に対する獲得免疫における好塩基球の重要性が明らかとなったので、*Nippostrongylus brasiliensis* (Nb)によるマウス感染モデルを用いて、内部(消化管)寄生虫に対する獲得免疫における好塩基球の関与を調べた。その結果、予想外なことに、好塩基球は、消化管ではなく皮膚において獲得免疫に寄与することが明らかとなった (*J. Exp. Med.* 2013)。Nb の生活環は複雑で、まず幼虫が宿主動物の皮膚に侵入し、血管・リンパ管系を經由して肺に行き、さらに食道を經由して最終的に小腸に到着し、成熟して産卵する。私たちは、Nbの1次感染では従来の説通り、Nb幼虫は侵入した皮膚からすみやかに肺に遊走することを確認したが、2次感染では多くの幼虫が皮内に留まっており、肺への遊走が阻害されていることを見いだした (*J. Exp. Med.* 2013)。皮膚に捕捉された幼虫の周囲には好塩基球の集積が認められたので、*Mcpt8^{DTR}* マウスを用いて、2度目の感染直前にジフテリア毒素投与によって好塩基球を除去すると、皮内における虫体の捕捉が激減し、まるで一次感染の時のように幼虫はすみやかに肺へと遊走し、その結果、幼虫通過に伴う肺出血の増悪が認められた。すなわち、2度目の感染では、好塩基球を介して幼虫を皮膚に捕捉することで、寄生虫感染が肺や消化管へと拡大することを阻止し、寄生虫による肺障害を軽減するという生体防御機構が働くことが明らかと

なった。さらなる解析から、皮膚に捕捉された幼虫の周囲には好塩基球とともに多数の炎症単球が浸潤し、好塩基球由来の IL-4 の作用を受けて M2 マクロファージへと分化すること、さらに M2 マクロファージの産生するアルギニン分解酵素 Arg1 が幼虫の皮膚捕捉に重要であることが判明した(右図)。



皮膚の慢性アレルギー炎症 IgE-CAI において、好塩基球由来

IL-4 によって分化誘導された M2 マクロファージが抗炎症作用を示すことと考え合わせると、次のような炎症制御機構があるのではなかと考えられる。すなわち、好塩基球が M2 マクロファージを介して寄生虫を攻撃・排除する際に感染部位に強い炎症反応が惹起されるが、過度の炎症によって周囲の正常組織が破壊されることを抑制するために、M2 マクロファージは寄生虫を攻撃・排除に関わるだけでなく、炎症を鎮静化し、組織修復へと導く働きをもつ。

4. 好塩基球が好酸球性食道炎の発症に寄与していることが判明した (Nat. Med. 2013)

米国ペンシルバニア大の David Artis らとの共同研究で、好塩基球がアレルギー疾患のひとつである好酸球性食道炎の発症に重要な働きを果たしていることを明らかにした。

【研究 5】好塩基球の発生・活性化の制御機構の解明

当初の計画には入っていなかった課題であるが、好酸球との機能的異同を解析していく過程で、好塩基球の発生・分化にかかわる転写因子の研究が派生した。血球細胞の発生・分化制御に関わる転写因子ならびにサイトカインの研究は盛んにおこなわれているが、こと好塩基球に関しては解析が非常に立ち後れていた。

転写因子 GATA-1 は血球系細胞、とくに赤血球、巨核球、好酸球、マスト細胞の分化に重要であり、GATA-1 欠損マウスは極度の貧血のため胎生致死となることが報告されている。ΔdblGATA マウスは、GATA-1 遺伝子のプロモータ領域にある GATA-1 結合部位を選択的に欠損しているため貧血は軽度であり、さらに好酸球のみが選択的に欠失するという表現型を示すことから、好酸球欠損マウスとしてひろく好酸球の機能解析に用いられている。しかしながら、私たちの解析から、このマウスでは好塩基球における GATA-1 発現が野生型マウスの 1/4 しかなく、そのため骨髄における好塩基球の産生が減少しており、末梢血の好塩基球数は野生型マウスの約 1/3 であった。数だけでなく質の低下も見られ、アレルギー刺激にともなう脱顆粒やサイトカイン産生が減弱していることが判明した。すなわち、ΔdblGATA マウスでは好酸球の欠損だけではなく、好塩基球の数的、機能的異常が存在することがわかった (PNAS 2013)。実際に、上記の消化管寄生虫再感染の実験系で調べてみると、ΔdblGATA マウスでは寄生虫感染に対する耐性獲得の低下が認められたが、正常マウス由来の好塩基球の移入によって感染耐性が回復したことから、ΔdblGATA マウスに見られる耐性獲得低下は好酸球欠損によるものではなく、好塩基球異常に起因することが明らかとなった。すなわち、ΔdblGATA マウスを用いた実験結果を解釈するにあたっては、好酸球だけではなく好塩基球の関与の可能性を十分考慮する必要がある。

さらに共同研究において、もうひとつの転写因子 P1-Runx1 が好塩基球の分化に必須であることを明らかにした。P1-Runx1 ノックアウトマウスでは、好塩基球数が激減(正常マウスの 1/10 以下)していたが、マスト細胞の数と機能には異常が認められなかった (Blood 2012)。このことから、P1-Runx1 は、好塩基球の発生・分化の比較的後期に重要な働きをしているものと考えられる。

以上のように好塩基球の分化・活性化の制御機構を解明することで、好塩基球の発生・機能を阻害する薬物の同定・開発が進むものと期待される。

【研究6】好塩基球ならびにその産物を標的としたアレルギー制御法の検証と基盤技術の確立

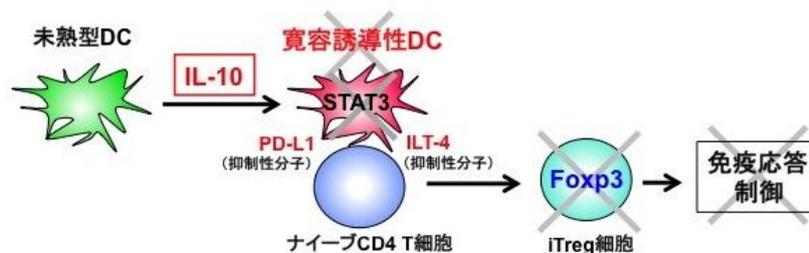
好塩基球が産生するエフェクター分子、とくにプロテアーゼと脂質メディエーターに注目して、ノックアウトマウスや各種阻害剤を用いて創薬の標的としての可能性を検証している。

3. 2 ヒト遺伝性アレルギー疾患「高 IgE 症候群」の発症機構の解明とその制御（徳島大学 峯岸グループ）

【研究1】高 IgE 症候群患者検体を用いたアレルギー発症機構の解析

私たちはこれまでの研究で、古典的高 IgE 症候群の原因がシグナル伝達分子 STAT3 のドミナント変異にあることをつきとめ (*Nature* 2007)、さらに高 IgE 症候群の特徴のひとつである細菌や真菌に対する易感染性に関しては、STAT3 機能低下による Th17 細胞の分化障害に起因することを明らかにした (*J. Exp. Med.* 2009)。一方、患者で認められるアレルギー病態 (高 IgE 血症とアトピー性皮膚炎) がどのようにして引き起こされるのか、その機序は不明である。そこで、本研究では、まず患者の血液細胞の免疫学的解析を進めた。

患者の末梢血からナイーブ CD4 陽性 T 細胞を分離し、Th1/Th2 条件で培養し、IFN γ と IL-4 の産生細胞分画を細胞内染色により検討したが、患者のナイーブ CD4 陽性 T 細胞は、コントロールと同等に IFN γ と IL-4 を産生し、T 細胞には内因性の分化異常は存在しないことが示唆された。次に、高 IgE 症候群患児と健常人コントロールの末梢血より単球を分離し、GM-CSF と IL-4 を添加培養することにより単球由来樹状細胞 (MoDC) を樹立した。これを IL-10 で刺激したところ、高 IgE 症候群の MoDC には、IL-10 のシグナル伝達障害があることがわかり、細胞表面上の抑制分子 (PD-L1, PD-L2, ILT-3, ILT-4) の発現上昇が障害されていた。この IL-10 で処理した MoDC (IL-10-DC) とナイーブ CD4 陽性 T 細胞を共培養すると、高 IgE 症候群由来の樹状細胞は、健常人由来の樹状細胞とは異なり、ナイーブ CD4 陽性 T 細胞に FOXP3 の発現を誘導しなかった。これに呼応して、高 IgE 症候群由来 IL-10-DC と共培養した CD4 陽性 T 細胞では、制御性 T 細胞活性 (他の T 細胞に対する増殖抑制とサイトカイン抑制) が障害されていた (*J. Exp. Med.* 2011)。同様の現象は、単球由来樹状細胞だけでなく、患児末梢血中の DC でも確認された。



これまでの報告により、制御性 T 細胞 (iTreg) の誘導には TGF β が重要な役割を果たしていることが知られていた。そこで、高 IgE 症候群の試験管内における IL-10 処理樹状細胞の機能障害が、生体内でどのような効果をもたらすかを検討するために、TGF β と IL-10 処理樹状細胞の iTreg 細胞の誘導能を比較した。すると、IL-10 処理樹状細胞は、TGF β と同等の iTreg 細胞誘導能を有しており、両者が存在すると相乗的に iTreg 細胞を誘導することが明らかになった。

以上より、樹状細胞における IL-10 のシグナルは、生体内での iTreg 細胞の誘導に重要な役割を果たしており、この iTreg 細胞の生成障害が高 IgE 症候群のアレルギー病態に寄与している可能性が示唆された (*J. Exp. Med.* 2011)。

【研究2】高 IgE 症候群モデルマウスの樹立と高 IgE 血症の発症機構の解明

さらなる高 IgE 症候群の病態解明には、ヒト検体の解析のみでは限度が有り、動物モデルの樹立

が必須であると考え、患者と同じ STAT3 ドミナント変異を有する遺伝子改変マウスを樹立した。このマウスでは、なんらアレルゲン曝露や寄生虫感染をおこななくても、週齢が上がるとともに血清 IgE 値の上昇が観察され、このマウスがヒト高 IgE 症候群のモデルとなることが判明した。そこで、各細胞系列特異的に STAT3 ドミナント変異 (Stat3-DN) を発現するマウスを作製し、高 IgE 血症の責任細胞・分子の絞り込みをおこなった。

【研究 3】高 IgE 症候群モデルマウスを用いたアトピー性皮膚炎の発症機構の解明

高 IgE 症候群マウスでは血清 IgE 値は高いものの、衛生的飼育環境下において皮膚炎の自然発症は現在までのところ見られていない。ところが、皮膚にアレルゲンを反復塗布した場合に、正常コントロールマウスに比べ皮膚アレルギー炎症の増悪が観察された。そこで、この系をモデルとして用いて、皮膚アレルギー炎症の責任細胞・分子の絞り込みをおこなった。

【研究 4】高 IgE 症候群モデルマウスを用いた骨粗鬆症と乳歯脱落遅延の発症機構の解明

高 IgE 症候群は免疫異常の他に骨異常の合併を特徴とするが、STAT3 の分子異常がどのようなメカニズムで骨異常を引き起こしているかは明らかでない。特に骨粗鬆症と乳歯の脱落遅延を同時に呈することは、これまでの STAT3 と骨細胞の研究からは説明がつかず、このメカニズムを解明することは、骨粗鬆症などの臨床的に重要な疾患の理解に貢献できる可能性がある。また、高 IgE 症候群の骨症状に対する有効な治療法の開発、さらには一般の骨粗鬆症の新たな制御法を見いだすことが出来る可能性も考えられる。しかしながら、患者において骨代謝の異常を解析することは事実上不可能である。そこで、本研究では、樹立したモデルマウスを用いて、高 IgE 症候群における骨異常の分子メカニズムの解析を進めた。

【研究 5】原因不明高 IgE 症候群の新規原因遺伝子の同定

高 IgE 症候群の原因は長らく不明であったが、2006 年私たちが常染色体劣性遺伝型の TYK2 欠損症を発見し、さらにこれを端緒として古典型の高 IgE 症候群の主要な原因が STAT3 遺伝子のドミナントネガティブ変異であることも発見した。しかし、原因不明の高 IgE 症候群症例もまだ多数残されており、その原因遺伝子の解明は、ヒトの遺伝性アトピーの発症メカニズムの解明に有用であるばかりでなく、一般のアトピーに病因・病態形成機構の解明に有用である可能性がある。そこで本研究では、STAT3 と TYK2 遺伝子に変異の認められない高 IgE 症候群症例に対して全エクソン塩基配列解析を実施し、いくつかの候補遺伝子を絞り込んだ。

§ 4 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 2件、国際(欧文)誌 34件)

国際(英文)

1. Nakata, K., Kobayashi, K., Ishikawa, Y., Yamamoto, M., Funada, Y., Kotani, Y., Blumberg, R.S., Karasuyama, H., Yoshida, M., and Yoshihiro Nishimura.: The transfer of maternal antigen-specific IgG regulates the development of allergic airway inflammation early in life in an FcRn-dependent manner. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 395:238-243, 2010 (doi:10.1016/j.bbrc.2010.03.170).
 2. Matsushima, Y., Kikkawa, Y., Takada, T., Matsuoka, K., Seki, Y., Yoshida, H., Minegishi, Y., Karasuyama, H., and Yonekawa, H.: An atopic dermatitis-like skin disease with hyper-IgEemia develops in mice carrying a spontaneous recessive point mutation in the Traf3ip2 (Act1/CIKS) gene. *J. Immunol.* 185: 2340-2349, 2010 (doi:10.4049/jimmunol.0900694).
 3. Wada, T., Ishiwata, K., Koseki, H., Ishikura, T., Ugajin, T., Ohnuma, N., Obata, K., Ishikawa, R., Yoshikawa, S., Mukai, K., Kawano, Y., Minegishi, Y., Yokozeki, H., Watanabe, N., and Karasuyama, H.: Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks. *J. Clin. Invest.* 120: 2867-2875, 2010 (doi:10.1172/JCI42680).
 4. Ishikawa, R., Tsujimura, Y., Obata, K., Kawano, Y., Minegishi, Y., and Karasuyama, H.: IgG-mediated systemic anaphylaxis to protein antigen can be induced even under conditions of limited amounts of antibody and antigen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 402: 742-746, 2010 (doi:10.1016/j.bbrc.2010.10.098).
 5. Torrero, M.N., Hubner, M.P., Larson, D., Karasuyama, H., and Mitre, E.: Basophils amplify type 2 immune responses, but do not serve a protective role, during chronic infection of mice with the filarial nematode *Litomosoides sigmodontis*. *J. Immunol.* 185: 7426-7434, 2010 (doi:10.4049/jimmunol.0903864).
 6. Saito, M., Nagasawa, M., Takada, H., Hara, T., Tsuchiya, S., Agematsu, K., Yamada, M., Kawamura, N., Ariga, T., Tsuge, I., Nonoyama, S., Karasuyama, H., and Minegishi, Y.: Defective IL-10 signaling in hyper-IgE syndrome results in impaired generation of tolerogenic dendritic cells and induced regulatory T cells. *J. Exp. Med.* 208: 235-249, 2011 (doi: 10.1084/jem.20100799).
 7. Jönsson, F., Mancardi, D.A., Kita, Y., Karasuyama, H., Iannascoli, B., Van Rooijen, N., Shimizu, T., Daëron, M., and Bruhns, P.: Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. *J. Clin. Invest.* 121:1484-96, 2011 (doi: 10.1172/JCI45232).
 8. Ishikawa, Y., Kobayashi, K., Yamamoto, M., Nakata, K., Takagawa, T., Funada, Y., Kotani, Y., Karasuyama, H., Yoshida, M., and Nishimura, Y.: Antigen-specific IgG ameliorates allergic airway inflammation via Fcγ receptor IIB on dendritic cells. *Respir. Res.* 12: 42, 2011 (10.1186/1465-9921-12-42).
 9. Watarai A, Niiyama S, Morita M, Bando Y, Minegishi Y, Katsuoka K.: Hyper IgE syndrome diagnosed in early infancy by gene analysis of STAT3 mutation. *Eur J Dermatol.* 21(2): 254-255, 2011 (10.1684/ejd.2010.1245).
 10. Nishikado, H., Mukai, K., Kawano, Y., Minegishi, Y., and Karasuyama, H.: NK cell-depleting anti-asialo GM1 Ab exhibits a lethal off-target effect on basophils *in vivo*. *J. Immunol.* 186: 5766-5771, 2011 (10.4049/jimmunol.1100370).
 11. Porcherie, A., Mathieu, C., Peronet, R., Schneider, E., Claver, J., Commere, P-H., Kiefer-Biasizzo, H., Karasuyama, H., Milon, G., Dy, M., Kinet, J-P., Louis, J., Blank, U., and Mecheri, S.: Critical role of the neutrophil-associated high-affinity receptor for IgE in the
-

- pathogenesis of experimental cerebral malaria. *J. Exp. Med.* 208: 2225-2236, 2011 (10.1084/jem.20110845).
12. Yamagishi, H., Mochizuki, Y., Hamakubo, T., Obata, K., Ugajin, T., Sato, S., Kawano, Y., Minegishi, Y., and Karasuyama, H.: Basophil-derived mouse mast cell protease 11 induces microvascular leakage and tissue edema in a mast cell-independent manner. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 415: 709-713, 2011 (10.1016/j.bbrc.2011.10.150).
 13. Sawaguchi, M., Tanaka, S., Nakatani, Y., Harada, Y., Mukai, K., Matsunaga, Y., Ishiwata, K., Oboki, K., Kambayashi, T., Watanabe, N., Karasuyama, H., Nakae, S., Inoue, H., and Kubo, M.: Role of mast cells and basophils in IgE responses and in allergic airway hyperresponsiveness. *J. Immunol.* 188:1809-1818, 2012 (10.4049/jimmunol.1101746).
 14. Ogawa, H., Mukai, K., Kawano, Y., Minegishi, Y., and Karasuyama, H.: Th2-inducing cytokines IL-4 and IL-33 synergistically elicit the expression of transmembrane TNF- α on macrophages through the autocrine action of IL-6. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 420: 114-118, 2011 (10.1016/j.bbrc.2012.02.124).
 15. Ma CS, Avery DT, Chan A, Batten M, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Arkwright PD, Kreins AY, Averbuch D, Engelhard D, Magdorf K, Kilic SS, Minegishi Y, Nonoyama S, French MA, Choo S, Smart JM, Peake J, Wong M, Gray P, Cook MC, Fulcher DA, Casanova JL, Deenick EK, Tangye SG.: Functional STAT3 deficiency compromises the generation of human T follicular helper cells. *Blood.* 119: 3997-4008, 2012 (10.1182/blood-2011-11-392985).
 16. Etori, M., Yonekubo, K., Sato, E., Mizukami, K., Hirahara, K., Karasuyama, H., Maeda, H., Yamashita, M.: Melanocortin Receptors 1 and 5 might mediate inhibitory effects of α -melanocyte-stimulating hormone on antigen-induced chronic allergic skin inflammation in IgE transgenic mice. *J. Invest. Dermatol.* 132: 1925-1927, 2012 (10.1038/jid.2012.68).
 17. Mukai, K., BenBarak, M., Tachibana, M., Nishida, K., Karasuyama, H., Taniuchi, I., Galli, SJ.: Critical role of P1-Runx1 in mouse basophil development. *Blood* 120: 76-85, 2012 (0.1182/blood-2011-12-399113).
 18. Jin, G., Matsushita, T., Hamaguchi, Y., Le Huu, D., Ishii, T., Hasegawa, M., Obata, K., Karasuyama, H., Takehara, K., and Fujimoto, M.: Basophils and Mast Cells Play Critical Roles for Leukocyte Recruitment in IgE-Mediated Cutaneous Reverse Passive Arthus Reaction. *J. Dermatol. Sci.* 67: 181-189, 2012 (10.1016/j.jdermsci.2012.06.005).
 19. Kawano, Y., Ouchida, R., Wang, J-Y, Yoshikawa, S. Yamamoto, M., Kitamura, D., and Karasuyama, H.: A novel mechanism for the autonomous termination of pre-B cell receptor expression via induction of lysosomal-associated protein transmembrane 5. *Mol. Cell. Biol.* 32: 4462-4471, 2012 (10.1128/MCB.00531-12).
 20. Shiraishi, Y., Jia, Y., Domenico, J., Joetham, A., Karasuyama, H., Takeda, K., and Gelfand, E.W.: Sequential engagement of Fc ϵ RI on mast cells and basophil histamine H4 receptor and Fc ϵ RI in allergic rhinitis. *J. Immunol.* 190: 539-548, 2013 (10.4049/jimmunol.1202049).
 21. Egawa, M., Mukai, K., Yoshikawa, S., Iki, M., Mukaida, N., Kawano, Y., and Minegishi, Y., and Karasuyama, H.: Inflammatory monocytes recruited to allergic skin acquire an anti-inflammatory M2 phenotype via basophil-derived interleukin-4. *Immunity* 38: 570-580, 2013 (0.1016/j.immuni.2012.11.014).
 22. Ramadan, A., Pham, Van L., Machavoine, F., Dietrich, C., Alkan, M., Karasuyama, H., Schneider, E., Dy, M., Thieblemont, N.: Activation of basophils by the double-stranded RNA poly(A:U) exacerbates allergic inflammation. *Allergy* 68: 732-738, 2013 (10.1111/all.12151).
 23. Torrero, M.N., Morris, C.P., Mitre, B.K., Hübner, M.P., Mueller, E., Karasuyama, H., and Mitre, E.: Basophils help establish protective immunity induced by irradiated larval vaccination for filariasis. *Vaccine* 31: 3675-3682, 2013 (10.1016/j.vaccine.2013.06.010).
 24. Reber, L.L., Marichal, T., Mukai, K., Roers, A., Hartmann, K., Karasuyama, H., Nadeau, K.C.,

- Tsai, M., and Galli, S.J.: Selective ablation of mast cells or basophils reduces peanut-induced anaphylaxis in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 132: 881-888, 2013 (10.1016/j.jaci.2013.06.008).
25. Noti, M., Tait Wojno, E.D., Kim, B.S., Siracusa, M.C., Giacomini, P.R., Nair, M.G., Benitez, A.J., Ruymann, K.R., Muir, A.B., Hill, D.A., Chikwava, K.R., Moghaddam, A.E., Sattentau, Q.J., Alex, A., Zhou, C., Yearley, J.H., Menard-Katcher, P., Kubo, M., Obata-Ninomiya, K., Karasuyama, H., Comeau, M.R., Brown-Whitehorn, T., de Waal Malefyt, R., Sleiman, P.M., Hakonarson, H., Cianferoni, A., Falk, G.W., Wang, M-L., Spergel, J.M., and Artis, D.: TSLP-elicited basophil responses can mediate the pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Nat. Med.* 19: 1005-1013, 2013 (10.1038/nm.3281).
 26. Anyan, W.K., Seki, T., Kumagai, T., Obata-Ninomiya, K., Furushima-Shimogawara, R., Kwansa-Bentum, B., Akao, N., Bosompem, K.M., Boakye, D.A., Wilson, M.D., Karasuyama, H., and Ohta, N.: Basophil depletion downregulates *Schistosoma mansoni* egg-induced granuloma formation. *Parasitol. Int.* 62: 508-513, 2013 (10.1016/j.parint.2013.07.003).
 27. Obata-Ninomiya, K., Ishiwata, K., Tsutsui, H., Nei, Y., Yoshikawa, S., Kawano, Y., Minegishi, Y., Ohta, N., Watanabe, N., Kanuka, H., and Karasuyama, H.: The skin is an important bulwark of acquired immunity against intestinal helminths. *J. Exp. Med.* 210: 2583-2595, 2013 (10.1084/jem.20130761).
 28. Nei, Y., Obata-Ninomiya, K., Tsutsui, H., Ishiwata, K., Miyasaka, M., Matsumoto, K., Nakae, S., Kanuka, H., Inase, N., and Karasuyama, H.: GATA-1 regulates the generation and function of basophils. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 110: 18620-18625, 2013 (10.1073/pnas.1311668110).
 29. Leyva-Castillo, J.M., Hener, P., Michea, P., Karasuyama, H., Chan, S., Soumelis, V., and Li, M.: Skin TSLP initiates Th2 responses through an orchestrated immune cascade. *Nat. Commun.* 4:2847, 2013 (10.1038/ncomms3847).
 30. Kim, S., Karasuyama, H., Lopez, AF, Ouyang, W., Li, X., Le Gros, G., and Min, B.: IL-4 Derived from Non-T Cells Induces Basophil- and IL-3-independent Th2 Immune Responses. *Immune Netw.* 13:249-56, 2013 (10.4110/in.2013.13.6.249).
 31. Bakocevic, N., Claser, C., Yoshikawa, S., Jones, LA., Chew, S., Goh, CC., Malleret, B., Larbi, A., Ginhoux, F., de Lafaille, MC., Karasuyama, H., Renia, L., Ng, LG: CD41 is a reliable identification and activation marker for murine basophils in the steady-state and during helminth and malarial infections. *Eur. J. Immunol.* 44: 1823-1834, 2014 (10.1002/eji.201344254).
 32. Morshed, M., Hlushchuk, R., Simon, D., Walls, A.F., Obata-Ninomiya, K., Karasuyama, H., Djonov, V., Eggel, A., Kaufmann, T., Simon, H-U, and Yousefi, S.: NADPH oxidase-independent formation of extracellular DNA traps by basophils. *J. Immunol.* 192: 5314-5323, 2014 (10.4049/jimmunol.1303418).
 33. Reber, L., Marichal, T., Sokolove, J., Starkl, P., Gaudenzio, N., Iwakura, Y., Karasuyama, H., Schwartz, L.B., Robinson, W.H., Tsai, M., and Galli, S.J.: Mast cell-derived IL-1 β contributes to uric acid crystal-induced acute arthritis in mice. *Arthritis Rheum.* 66: 2881-2891, 2014. (10.1002/art.38747).
 34. Tsai, S.H., Kinoshita, M., Kusu, T., Kayama, H., Okumura, R., Ikeda, K., Shimada Y., Takeda A., Yoshikawa, S., Obata-Ninomiya, K., Kurashima, Y., Sato, S., Umemoto, E., Kiyono, H., Karasuyama, H., and Takeda, K.: The ectoenzyme E-NPP3 negatively regulates ATP-dependent chronic allergic responses by basophils and mast cells. *Immunity* 42: 279-293, 2015 (10.1016/j.immuni.2015.01.015).

国内(和文)

1. 飯島茂子、渡邊真也、本山景一、後藤昌英、泉 維昌、峯岸克行：特異な皮膚症状を

呈し、遺伝子検索にて生後7カ月で診断した1型高IgE症候群の1例 日本皮膚科学会雑誌 120, 2203-2211, 2010

2. 野嶋 浩平、盛山 吉弘、峯岸 克行、齋藤 可奈、黒澤 信行、堀 哲夫:高IgE症候群に合併した壊死性筋膜炎の1例 臨床皮膚科 66(4): 351-355, 2012

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

国際 (欧文)

1. Minegishi, Y.: Hyper-IgE syndrome. *Curr. Opin. Immunol.* 21: 487-492, 2009 (10.1016/j.coi.2009.07.013).
2. Karasuyama, H., Tsujimura Y., Obata, K., Mukai, K., and Minegishi Y.: Basophils and mast cells play distinct roles in acute and chronic allergic reactions. *Environmental and genetic factors in allergy and clinical immunology*. (Eds.: van Ree, R., Ring, J., and Marone, G) pp63-65, 2010.
3. Karasuyama, H., Tsujimura Y., Obata, K., and Mukai, K.: Role for basophils in systemic anaphylaxis. *Chem. Immunol. Allergy*. 95: 85-97, 2010 (doi: 10.1159/000315939).
4. Karasuyama, H., Mukai, K., Obata, K., Tsujimura, Y., Kawano, Y., and Minegishi, Y.: Nonredundant roles for basophils in immediate- and delayed-onset allergic reactions. *The Open Allergy Journal*. 3: 73-80, 2010 (doi: 10.2174/1874838401003010073).
5. Karasuyama, H., Mukai, K., Obata, K., Tsujimura, Y., and Wada, T.: Nonredundant roles of basophils in immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 29: 45-69, 2011 (doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101257).
6. Karasuyama, H., Wada, T., Yoshikawa, S., and Obata, K.: Emerging roles of basophils in protective immunity against parasites. *Trends Immunol.* 32: 125-130, 2011 (doi:10.1016/j.it.2010.11.006).
7. Karasuyama, H., Obata, K., Wada, T., Tsujimura, Y., and Mukai, K.: Newly appreciated roles for basophils in allergy and protective immunity. *Allergy* 66: 1133-1141, 2011 (10.1111/j.1398-9995.2011.02613.x).
8. Minegishi, Y., and Saito M.: Molecular mechanisms of the immunological abnormalities in hyper-IgE syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1246: 34-40, 2011 (10.1111/j.1749-6632.2011.06280.x).
9. Minegishi, Y., and Saito, M.: Cutaneous Manifestations of Hyper IgE Syndrome. *Allergol Int.* 61, 191-196, 2012 (10.2332/allergolint.12-RAI-0423).
10. Karasuyama, H.: Basophils. *Global Atlas of Allergy* pp56-57, 2014.
11. Karasuyama, H., and Yamanishi, Y.: Basophils have emerged as a key player in immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 31C: 1-7, 2014 (10.1016/j.coi.2014.07.004).
12. Egawa, M., Mukai, K., and Karasuyama, H.: Basophil-derived IL-4 induces the differentiation of inflammatory monocytes into M2-type macrophages to dampen allergic inflammation. *Allergic diseases: from mechanisms to cures*. pp59-62, 2014.

国内 (和文)

1. 向井香織、小畑一茂、辻村祐佑、烏山 一:「好塩基球とアレルギー」日本臨床 67(11): 2095-2099, 2009.
2. 烏山 一:「アレルギーにおける好塩基球の新たな役割」実験医学増刊「アレルギー疾患の免疫機構」27 (20): 68-74, 2009
3. 峯岸克行:わが国の小児科医・研究者によって新たに提唱・発見された疾患, 疾患概念, 原因の究明された疾患 細胞内寄生細菌に対する易感染性を伴う高IgE症候群—TYK2欠損症の発見 小児内科 41:1800-1804, 2009

4. 鳥山 一:「急性ならびに慢性アレルギー発症における好塩基球の新たな役割」炎症と免疫 18(1): 23-27, 2010
5. 鳥山 一:「好塩基球が主役を演じる IgE 依存性慢性アレルギー炎症」IgE practice in asthma 1-5, 2010
6. 高田 英俊, 峯岸 克行:「高 IgE 症候群の最近の進歩」日本臨床免疫学会誌 33:15-19, 2010.
7. 峯岸克行:「STAT3 の遺伝子異常により発症する免疫不全症」細胞工学 特集 Human Immunology の新たな構築 29:230-233, 2010
8. 峯岸克行:「免疫不全症」今日の診断指針 第6版(金澤一郎・永井良三 編)医学書院 pp1274-1278, 2010.
9. 峯岸克行:高 IgE 症候群ではなぜ皮膚と肺にのみ黄色ブドウ球菌感染が生じるのか? 臨床免疫—アレルギー科, 53, 517-520, 2010
10. 峯岸克行:サイトカインのシグナル伝達異常と遺伝性疾患 臨床検査, 54: 682-686, 2010
11. 峯岸克行:サイトカインのシグナル伝達異常により発症する免疫不全症 医学の歩み, 234: 518-522, 2010
12. 鳥山 一:「最近クローズアップされた好塩基球の重要性」感染・炎症・免疫 (医薬の門社) 40 (4): 12-21, 2011
13. 鳥山 一:「アレルギーと生体防御における好塩基球の新たな役割」アレルギー・免疫(医薬ジャーナル社)18 (4): 42-49, 2011
14. 小畑一茂、石川亮、鳥山 一:「慢性アレルギーと好塩基球」慢性炎症-多様な疾患の基盤病態 実験医学増刊号 29 (10): 151-155, 2011
15. 江川真由美、鳥山一:「好塩基球の研究の進歩」血液フロンティア 21(6):92-95, 2011
16. 小畑一茂、筒井英充、鳥山一:「疾患モデルの作製と利用-免疫疾患」(エル・アイ・シー) p200-205, 2011
17. 峯岸克行:「原発性免疫不全症の新展開」炎症と免疫 19 (5):3-4, 2011
18. 峯岸克行:「高 IgE 症候群における易感染性のメカニズム」呼吸器内科 20:83-86, 2011
19. 齋藤雅子、峯岸克行:「高 IgE 症候群の病因・病態解析」アレルギー・免疫 18:72-76, 2011
20. 江川真由美、鳥山一:「好塩基球研究のアップデート」実験医学 30(6):905-911, 2012
21. 壹岐美紗子、鳥山 一:「好塩基球研究の進展」特集「自然免疫 Update-研究最前線」医学のあゆみ 243(1): 78-83, 2012
22. 鳥山 一:「免疫系における好塩基球の重要性」免疫学 Update -分子病態の解明と治療への展開 南山堂 pp46-51, 2012
23. 鳥山 一:アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割～日陰者が一気に檜舞台に 臨床血液 53(10):1857-1859, 2012
24. 吉川 宗一郎、鳥山 一:「好塩基球研究のルネッサンス」化学と生物 10 月号:717-722, 2012.
25. 吉川 宗一郎、鳥山 一:「アレルギー疾患における好塩基球の働き」アレルギーの臨床 434(32):37-41, 2012.
26. 峯岸克行 高 IgE 症候群 知っておきたい内科症候群 109, 1495-1496, 2012

27. 峯岸克行 高 IgM 症候群 知っておきたい内科症候群 109, 1497-1498, 2012
28. 峯岸克行 高 IgE 症候群と感染症 化学療法の領域 27, 80-84, 2012
29. 峯岸克行 日本医事新報 高 IgE 症候群の原因遺伝子解析の現況と臨床応用の可能性 4610, 57-58, 2012
30. 峯岸克行 高 IgE 症候群により発症するアトピー性皮膚炎 臨床・免疫アレルギー科 58, 667-670, 2012
31. 峯岸克行 STAT3 の異常によるアトピー性皮膚炎の発症機序 臨床・免疫アレルギー科 59, 419-423, 2013
32. 峯岸克行 抗体産生不全症—B 細胞不全症 小児科診療 76 419-423, 2013
33. 吉川宗一郎、鳥山 一: アレルギーの基礎研究—好塩基球の研究最前線から 医学のあゆみ 247 (13):1208-1212, 2013
34. 吉川 宗一郎、鳥山 一: 好塩基球とアレルギー、アレルギー 62 (7): 797-804, 2013
35. 江川 真由美、鳥山 一:好塩基球とマクロファージによるアレルギー炎症の鎮静化/別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患 2(2): 63-68, 2013
36. 江川 真由美、鳥山 一:炎症性単球の分化とアレルギー炎症の抑制/BIOS 18 (4), 2013
37. 壹岐 美紗子、鳥山 一: 好塩基球による慢性アレルギー炎症の誘導機構 炎症と免疫 21 (6):78-82, 2013
38. 峯岸克行:朝倉書店内科学 第10版 原発性免疫不全症 1371-1378, 2013
39. 峯岸克行:Jak-Stat シグナルとアレルギー制御 実験医学 31: 113-117, 2013
40. 峯岸克行:STAT3 の異常によるアトピー性皮膚炎の発症機序 臨床・免疫アレルギー科 59: 160-164, 2013
41. 峯岸克行:高 IgE 症候群の最近の話題 Medical Science Digest 39: 7-8, 2013
42. 峯岸克行:抗体産生不全症—B 細胞不全症 小児科診療 76: 419-423, 2013
43. 峯岸克行:高 IgE 症候群に見られる易感染性 化学療法の領域 29: 2429-2434, 2013
44. 峯岸克行:高 IgE 症候群 小児内科 45: 1146-1147, 2013
45. 鳥山 一:炎症の抑制・終焉機構 炎症と免疫 22 (2): 1, 2014
46. 江川真由美:好塩基球による2型マクロファージの分野誘導とアレルギー性皮膚炎症の鎮静化 炎症と免疫 22 (2): 85-89, 2014
47. 二宮(小畑)一茂、筒井英充、鳥山 一:消化管寄生虫感染防御免疫応答における好塩基球の新たな役割 感染・炎症・免疫 44(1): 30-39, 2014
48. 峯岸克行: 高 IgE 症候群の病態形成メカニズム 炎症と免疫 22(3): 208-212, 2014
49. 壹岐美紗子、鳥山 一:免疫システムのキープレイヤー・好塩基球とアレルギー炎症のメカニズム 実験医学 32(17): 2728-2733, 2014
50. 鳥山 一:好塩基球の光と影「はじめに」 医学のあゆみ 250(12): 1079, 2014
51. 太田卓哉、吉川宗一郎、鳥山 一:マダニ感染防御と好塩基球 医学のあゆみ 250(12): 1114-1118, 2014
52. 三宅健介、鳥山 一:最近明らかになってきた好塩基球の役割 臨床免疫・アレルギー科 63(2): 164-169, 20

53. 峯岸克行:原発性免疫不全症の原因遺伝子探索の新展開 医学のあゆみ 第1土曜特集 ヒト免疫学の新機軸 252:5-9, 2015
54. 峯岸克行:高 IgE 症候群 臨床免疫アレルギー科 63, 251, 2015

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 53 件、国際会議 44 件)
〈国内〉

1. 烏山 一(東京医科歯科大学):教育講演「アレルギーにおける好塩基球の二面性:悪玉細胞それとも善玉細胞?」第59回日本アレルギー学会秋季学術大会、秋田 2009.10.29-31.
2. 烏山 一(東京医科歯科大学):好塩基球による皮膚慢性アレルギーの誘導と炎症終焉 第39回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会、京都 2009.11.06-08.
3. 烏山 一(東京医科歯科大学):好塩基球の二面性:悪玉細胞?それとも善玉細胞?第12回 Osaka Blood Club、大阪 2009.11.13.
4. 峯岸克行(東京医科歯科大学):高 IgE 症候群と Th17 細胞 第37回日本臨床免疫学会総会シンポジウム 東京 2009.11.14
5. 峯岸克行(東京医科歯科大学):高 IgE 症候群の病因と病態形成機構の解明 第51回小児血液学会特別講演 高 IgE 症候群の病因と病態の解明 舞浜 2009.11.28.
6. 烏山 一(東京医科歯科大学):好塩基球の新たな役割:悪玉細胞それとも善玉細胞? 第75回日本インターフェロン/サイトカイン学会 小倉 2010.06.26
7. Karasuyama, H. (東京医科歯科大学): Novel roles for basophils in allergy and protective immunity. RCAI, RIKEN. Yokohama. 2010.07.01.
8. 烏山 一(東京医科歯科大学):好塩基球とアレルギー 重症気管支喘息学術フォーラム特別講演 大阪 2010.07.24
9. 烏山 一(東京医科歯科大学):好塩基球とアレルギー 第31回日本炎症・再生医学会 東京 2010.08.06
10. 烏山 一(東京医科歯科大学):IgE を介するアレルギー・免疫反応における好塩基球の新たな役割 IgE フォーラム in 千葉 千葉 2010.10.05.
11. 烏山 一(東京医科歯科大学):好塩基球研究の新展開～日陰者が一気に檜舞台に～ 第47回日本小児アレルギー学会特別講演 横浜 2010.12.04
12. 峯岸克行、齋藤雅子、烏山 一(すべて東京医科歯科大学):アトピー性皮膚炎を合併する免疫不全症、高 IgE 症候群の病因と病態の解明、皮膚科免疫セミナー 特別講演 東京 2010.3.6
13. 峯岸克行、齋藤雅子、烏山 一(すべて東京医科歯科大学):ヒトの遺伝子性シグナル遺伝子変異とその病態 第75回日本インターフェロン・サイトカイン学会 小倉 2010.06.26
14. 峯岸克行、齋藤雅子、烏山 一:(すべて東京医科歯科大学)遺伝子性アトピーを呈する免疫不全症 高 IgE 症候群の病因と病態の解明 第25回九州血液免疫研究会特別講演 福岡 2010.10.23
15. 烏山 一(東京医科歯科大学):特別講演「アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割」第67回臨床アレルギー研究会 東京 2011. 07. 23.
16. 烏山 一(東京医科歯科大学):特別講演「アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割」東海小児アレルギー懇話会 静岡 2011. 10. 09.

17. 烏山 一(東京医科歯科大学):特別講演「アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割」第7回中国研究皮膚科セミナー 広島 2011. 11. 05.
18. Karasuyama H. (東京医科歯科大学): Newly appreciated roles for basophils in allergy and protective immunity. Japan-Korea-China Joint Symposium 'Inflammatory cells in allergic diseases' 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京 2011. 11. 10.
19. 烏山 一(東京医科歯科大学):教育講演「好塩基球研究のルネサンス」第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京 2011. 11. 11.
20. 烏山 一(東京医科歯科大学):特別講演「アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割」第15回栃木県血液疾患講演会 宇都宮 2011. 11. 17.
21. 烏山 一(東京医科歯科大学):「好塩基球研究の新展開」Advanced Seminar Series on Microbiology and Immunology 大阪大学微生物病研究所 大阪 2012. 02. 16.
22. 烏山 一(東京医科歯科大学):「アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割」第4回順天堂眼アレルギー研究会 東京 2012. 03. 07.
23. 烏山 一(東京医科歯科大学):「生体防御ならびに免疫疾患における好塩基球の新たな役割」第30回Cytoprotection研究会 京都 2012. 03. 09
24. 烏山 一(東京医科歯科大学):「外部ならびに内部寄生虫感染防御における好塩基球の役割」第81回日本寄生虫学会 兵庫 2012. 03. 23.
25. 峯岸克行(東京医科歯科大学):「原発性免疫不全症の病因と病態の解明」理化学研究所ゲノム医科学センター講演会 理化学研究所 横浜 2011. 04. 15
26. 峯岸克行(東京医科歯科大学):「高 IgE 症候群の病因と病態の解明」第11回小児免疫・アレルギー研究会 2012. 02. 04 大阪
27. 烏山 一(東京医科歯科大学):特別講演「アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割」第24回日本アレルギー学会春季臨床大会、大阪、2012. 05. 12
28. 烏山 一(東京医科歯科大学):「皮膚のアレルギー炎症ならびに寄生虫感染症における好塩基球の役割」第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会、軽井沢、2012. 07. 14
29. 烏山 一(東京医科歯科大学):「アレルギー疾患ならびに寄生虫感染症における好塩基球の役割」第51回日本鼻科学会、幕張、2012. 09. 27
30. 烏山 一(東京医科歯科大学):「アレルギー疾患ならびに生体防御における好塩基球の役割」第74回日本血液学会学術集会、京都、2012. 10. 21
31. 烏山 一(東京医科歯科大学):「アレルギー疾患ならびに生体防御における好塩基球の役割」第76回小児アレルギー同好会、東京、2012. 11. 10
32. 烏山 一(東京医科歯科大学):教育講演「新たに脚光を浴びる好塩基球」第62回日本アレルギー学会秋季学術大会、大阪、2012. 11. 30
33. 烏山 一(東京医科歯科大学):「アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割」第14回京都アレルギークロストーク、京都、2013. 02. 21
34. 峯岸克行(徳島大学):「高 IgE 症候群の病因・病態解明へ向けての最近の進歩」第3回中四国免疫不全症研究会 岡山 2012年7月28日
35. 峯岸克行(徳島大学):「IgEと免疫異常 高 IgE 症候群を中心に」第9回小児・皮膚疾患フォーラム 岡山 2012年9月19日

36. 峯岸克行(徳島大学):「高 IgE 症候群の病因と病態の解明」広島免疫不全症フォーラム 広島 2012年9月25日
37. 峯岸克行(徳島大学):「アトピー性皮膚炎を合併する免疫難病の病態解析」第62回日本アレルギー学会秋期学術集会、大阪、2012年11月29日
38. 峯岸克行(徳島大学):「高 IgE 症候群の診断と治療に関する最近の進歩」第3回東北小児感染症免疫研究会、仙台 2013年2月16日
39. 烏山 一(東京医科歯科大学):アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割～日陰者が一気に檜舞台に BIOtech2013 東京 2013.05.10
40. 烏山 一(東京医科歯科大学):アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割～山椒は小粒でもぴりりと辛い～ 第5回免疫適塾 山梨 2013.07.06
41. 烏山 一(東京医科歯科大学):希少細胞を標的としたアレルギー治療ならびに寄生虫ワクチン開発に向けた基盤研究 ゲノム創薬フォーラム 東京 2013.07.25
42. 烏山 一(東京医科歯科大学):アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割 ABC の会 2013 東京 2013.07.26
43. 烏山 一(東京医科歯科大学):好塩基球はマダニ感染に対する抵抗性獲得に必須である 第87回日本細菌学会 東京 2014.03.27
44. 峯岸克行(徳島大学):アレルギーを合併する免疫不全症 高 IgE 症候群の病因と病態 第116回日本小児科学会 広島 2013.04.21
45. 峯岸克行(徳島大学):アトピー性皮膚炎を合併する免疫難病の病態解明 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 金沢 2013.12.01
46. 峯岸克行(徳島大学):高 IgE 症候群の病因と病態の解明 第10回京都臨床アレルギー研究会 2014.2.19
47. 烏山 一(東京医科歯科大学):教育講演「アレルギーに関連する新規の免疫細胞～ILC2 細胞と好塩基球を中心として～」第26回アレルギー学会春季臨床大会 京都 2014.05.10
48. 烏山 一(東京医科歯科大学):アレルギーならびに生体防御における好塩基球の役割 第79回インターフェロン・サイトカイン学会 札幌 2014.06.19
49. 烏山 一(東京医科歯科大学):アレルギー疾患ならびに生体防御における好塩基球の新たな役割 第41回本郷呼吸器研究会 東京 2014.06.24
50. 烏山 一(東京医科歯科大学):教育講演「アレルギー発症における好塩基球の役割とその制御」第42回日本臨床免疫学会 東京 2014.09.25
51. 烏山 一(東京医科歯科大学):アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割 日本眼科アレルギー研究会 東京 2014.10.04
52. 烏山 一(東京医科歯科大学):アレルギー発症における好塩基球の役割とその制御 第74回臨床アレルギー研究会 東京 2014.11.01
53. 烏山 一(東京医科歯科大学):好塩基球研究のめざましい進展～日陰者がいっきに檜舞台に躍り出た！ 第78回日本皮膚科学会東京支部学術大会 東京 2015.02.21

〈国際〉

1. Minegishi Y. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Identification and elucidation of complex primary immunodeficiency; Hyper IgE Syndrome. The first joint symposium of Chinese

- society for immunology, Japanese society for immunology, and Korean society for immunologists in Immunology. Shanghai, China. 2009.11.06-08.
2. Minegishi Y. (Tokyo Medical and Dental Univ.): "Molecular origins and mechanism of hyper-IgE syndrome." Primary Immunodeficiency in Asia. Chiba. 2010.02.04-05.
 3. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Previously unrecognized roles for basophils in immune and allergic responses. 3rd International Singapore symposium of immunology. Singapore. 2010.03.01-02.
 4. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Novel roles for immune and allergic responses. The 97th Annual Meeting of the American Association of Immunologists. Baltimore, USA. 2010.05.08.
 5. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Nonredundant role for basophils in antibody-mediated, acquired immunity against ticks. The 10th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji 2010.09.10.
 6. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Newly discovered roles for basophils: a neglected minority gains new respect. The 40th Annual Meeting of the German Society for Immunology. Leipzig, Germany 2010.09.23.
 7. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Newly discovered roles for basophils: a neglected minority gains new respect. The 8th German-Japanese Symposium - Regulation of Immune Response and Disease. Cuxhaven, Germany 2010.09.26.
 8. Minegishi, Y. Saito, M. Karasuyama, H. (すべて Tokyo Medical and Dental Univ.): Hyper-IgE Syndrome and STAT3. European Society for Immunodeficiency, Istanbul, Turkey 2010.10.6-10.
 9. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Novel roles for basophils in allergy and protective immunity. Cold Spring Harbor-Asia Conference 'Frontiers of Immunology in Health & Diseases'. Suzhou, China. 2010. 11.09.
 10. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Basophils as a non-redundant player in allergy and protective immunity. The 20th Annual Johns Hopkins Asthma and Allergy Center Symposium. Baltimore, USA. 2010.11.19.
 11. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Novel roles for basophils in allergy and protective immunity. ESF-JSPS Frontier Science Conference for Young Researchers 'Cutting Edge Immunology and its Clinical Application'. Hulshort, The Netherlands, 2011. 03.04.
 12. Karasuyama H. (Tokyo Medical and Dental Univ.) : Emerging roles of basophils in protective and pathological immunity. SIGN Seminar, Singapore. 2011.04.18.
 13. Karasuyama H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Emerging roles of basophils in protective and pathological immune responses. JSICR-MMCB2011. Osaka, 2011.05.26.
 14. Karasuyama H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Pathogenesis of hyper-IgE (Job) syndrome characterized by atopy, immunodeficiency and bone anomaly. 45th Joint Working Conference on Immunology and Viral Diseases. Stanford, USA, 2011.06.20.
 15. Karasuyama H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Emerging roles of basophils in protective and pathological immune responses. EMBRN-COST International Mast Cell and Basophil Meeting. Southampton, UK. 2011.11.25.
 16. Minegishi Y. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Molecular pathology of Hyper IgE Syndrome. Pediatric Academic Society. Denver, USA, 2011.04.30-05.03.
 17. Minegishi Y. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Japan's Contribution to PID Research. World Immunology Conference. New York, USA, 2011.06.01-05.
 18. Minegishi Y. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Molecular pathogenesis of Hyper IgE

- Syndrome. The Third EMBO Conference on Host Genetic Control of Infectious Diseases. Paris, France, 2011.09.28-30.
19. Minegishi Y. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Molecular Mechanisms of Hyper IgE Syndrome. International symposium “New Horizons in the Immune System”. Tokushima, 2012.02.09-10.
 20. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Emerging roles for basophils in Immunity. The 2012 Spring Conference of the Korean Association of Immunologists. Seoul, Korea, 2012.04.13
 21. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Newly-identified roles for basophils in allergy and protective immunity. Brain Korea 21 Project seminar. Seoul, Korea, 2012.04.13
 22. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Emerging roles for basophils in protective and pathological immune responses. Innovation Summit Tokyo 2012. Tokyo. 2012.04.18
 23. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): The role of basophils revisited. EAACI Congress 2012. Geneva, Switzerland, 2012.06.17
 24. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Basophils as a crucial player in acquired immune responses. Keystone Symposium ‘Th2 Immunity’. Santa Fe, USA, 2013.01.13.
 25. Minegishi Y. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Molecular Mechanisms of Hyper IgE Syndrome. Spring Conference of the Korean Association of Immunologists. Seoul, Korea, 2012.04.13
 26. Minegishi Y. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Molecular Mechanisms of Hyper IgE Syndrome. Brain Korea 21 Project for Functional Foods and Nutrigenomics at Yonsei university. Seoul, Korea, 2012.04.13
 27. Minegishi Y. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Molecular Mechanisms of Hyper IgE Syndrome. Immune System and Primary immunodeficiency at RCAI. 2012.05.22
 28. Minegishi Y. (Univ. Tokushima): “Hyper-IgE syndrome” 15th biennial meeting of European Society for Immunodeficiency, Florence, Italy, Oct. 3-6, 2012
 29. Minegishi Y. (Univ. Tokushima): “A Molecular Mechanism of Hyper IgE Syndrome” International Symposium of Immune System Development, Deviation, and Regulation at Tokushima University, Jan 24-25, 2013, Tokushima, Japan
 30. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Non-redundant roles of basophils in immunity. EAACI-WAO Congress 2013. Milan, Italy, 2013.06.23
 31. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Role of basophils in allergic responses and protective immunity. German-Japan Immunology Seminar, Shizuoka, 2013.12.08
 32. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Emerging roles for basophils in immunity: a neglected minority gains new respect. NIF Winter School on Advanced Immunology. Awaji, 2014.01.19.
 33. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Emerging roles for basophils in health and disease. The 3rd Bizan Immunology Symposium. Tokushima, 2014.02.14
 34. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Role of basophils in allergic inflammation and protective immunity. 12th ERS Lung Science Conference. Estoril, 2014.03.22
 35. Minegishi Y. (Univ. Tokushima): A Molecular Mechanism of Hyper IgE Syndrome. The 4th Japanese Society of Hematology “Dysfunction and Neoplasia of lymphocytes” Ehime, 2013.05.24-25
 36. Minegishi Y. (Univ. Tokushima): A Molecular Mechanism of Hyper IgE Syndrome. The 3rd Bizan Immunology Symposium. Tokushima, 2014.02.14
 37. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Non-redundant roles of basophils in

immunity-a neglected minority gains new respect. The 24th Congress of Interasma Japan/North Asia. Nagoya, 2014.07.19

38. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Basophils have emerged as a key player in immunity. Cold Spring Harbor Asia Conference “Frontiers of Immunology in Health & Diseases” Suzhou, China, 2014.09.04
39. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Basophils have emerged as a key player in immunity. The 24th Hot Spring Harbor International Symposium, Fukuoka, 2014.11.08
40. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Emerging roles of basophils in allergy and protective immunity. Medical Research Institute 40th Anniversary Symposium. Tokyo 2014.11.28
41. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Non-redundant roles for basophils in allergy and protective immunity. British Society for Immunology Congress 2014. Briton, UK, 2014.11.02
42. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Non-redundant roles of basophils in Th2-type protective immunity and allergy. Cell Symposium “The multifaceted roles of type 2 immunity” Bruges, Belgium 2014.12.11
43. Minegishi Y: Molecular pathogenesis of hyper IgE syndrome. The third Bizan Immunology symposium, Tokushima, 2015.02.13-14
44. Nishikawa Y, Minegishi Y: Dysregulation of IgE homeostasis in hyper-IgE syndrome. The third Bizan Immunology symposium, Tokushima, 2015.02.13-14

② 口頭発表 (国内会議 50 件、国際会議 19件)
〈国内〉

1. 鳥山 一(東京医科歯科大学):アレルギー疾患における好塩基球の役割 ワークショップ、第59回日本アレルギー学会秋季学術大会、秋田 2009.10.29-31.
2. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Novel roles for basophils in allergy. International Symposium: Eosinophils, other inflammatory cells and molecules in allergy. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会、秋田 2009.10.29-31.
3. Yoshikawa, S.(東京医科歯科大学), Wada, T.(東京医科歯科大学), Obata, K.(東京医科歯科大学), Egawa, M. (東京医科歯科大学), Mukai, K. (東京医科歯科大学), Ishikawa, R. (東京医科歯科大学), Ugajin, T. (東京医科歯科大学), Shitara, T. (東京医科歯科大学), Taya, C. (東京医科歯科大学), Kawano, Y. (東京医科歯科大学), Minegishi, Y. (東京医科歯科大学), Karasuyama, H. (東京医科歯科大学): Dynamics of basophil behavior in immune and allergic responses: in vivo imaging analysis using basophil-specific GFP mice. 第39回日本免疫学会総会・学術集会、大阪 2009.12.02-04.
4. Minegishi, Y. (東京医科歯科大学), Okamoto, K. (東京医科歯科大学), Saito, M. (東京医科歯科大学), Koseki, H. (理研 RCAI), Takayanagi, H. (東京医科歯科大学), Karasuyama, H. (東京医科歯科大学): Dominant negative mutation in STAT3 results in defective osteoblast and osteoclast function in hyper-IgE syndrome. 第39回日本免疫学会総会・学術集会、大阪 2009.12.02-04.
5. Sawaguchi, M.(理研 RCAI), Tanaka, S. (理研 RCAI), Nakae S. (東京大), Mukai, K. (東京医科歯科大学), Karasuyama, H. (東京医科歯科大学), Kubo, M. (理研 RCAI): Establishment of diphtheria toxin based in vivo deletion system of basophils and mast cells. 第39回日本免疫学会総会・学術集会、大阪 2009.12.02-04.
6. Obata, K. (東京医科歯科大学), Ishiwata, K. (慈恵医大), Wada, T. (東京医科歯科大学),

- Kawano, Y. (東京医科歯科大学), Minegishi, Y. (東京医科歯科大学), Watanabe, N. (慈恵医大), Karasuyama, H. (東京医科歯科大学): Basophils play an important role in the acquisition of resistance to infections with nematodes. 第39回日本免疫学会総会・学術集会、大阪 2009.12.02-04.
7. Wada, T. (東京医科歯科大学), Obata, K. (東京医科歯科大学), Ishiwata, K. (慈恵医大), Yoshikawa, S. (東京医科歯科大学), Minegishi, Y. (東京医科歯科大学), Watanabe, N. (慈恵医大), Karasuyama, H. (東京医科歯科大学): The role for basophils in the development of resistance to external parasites. 第39回日本免疫学会総会・学術集会、大阪 2009.12.02-04.
 8. Saito, M. (東京医科歯科大学), Karasuyama, H. (東京医科歯科大学), Minegishi, Y. (東京医科歯科大学): The generation of induced Treg (iTreg) but not naturally occurring Treg (nTreg) is impaired in the hyper IgE syndrome. 第39回日本免疫学会総会・学術集会、大阪 2009.12.02-04.
 9. Kawano, Y. (東京医科歯科大学), Ouchida, R. (理研 RCAI), O-Wang, J. (理研 RCAI), Yoshikawa, S. (東京医科歯科大学), Yamamoto, M. (東京理科大), Kitamura, D. (東京理科大), Karasuyama, H. (東京医科歯科大学): A novel mechanism for the autonomous termination of pre-B cell receptor expression through BLINK-mediated induction of LPTM5. 第39回日本免疫学会総会・学術集会、大阪 2009.12.02-04.
 10. Ishikawa, R. (東京医科歯科大学), Tsujimura, Y. (東京医科歯科大学), Obata, K. (東京医科歯科大学), Kawano, Y. (東京医科歯科大学), Minegishi, Y. (東京医科歯科大学), Karasuyama, H. (東京医科歯科大学): Importance of the subclass and oligoclonality of IgG for efficient induction of systemic anaphylaxis. 第39回日本免疫学会総会・学術集会、大阪 2009.12.02-04.
 11. Karasuyama, H. (東京医科歯科大学): Immunology: Past, Present and Future. International Summer Program 2010-Infection and Immunity. Tokyo. 2010.09.05.
 12. 烏山 一(東京医科歯科大学):アレルギーと寄生虫感染防御における好塩基球のユニークな役割 国立感染症研究所学友会セミナー 東京 2010.10.12
 13. 烏山 一(東京医科歯科大学):アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京 2010.11.26
 14. 峯岸克行、齋藤雅子、烏山 一(すべて東京医科歯科大学): マウスモデルを利用した高IgE症候群の病態解明 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京 2010.11.27
 15. 齋藤雅子、峯岸克行、烏山 一(すべて東京医科歯科大学): 高IgE症候群における抑制性樹状細胞および抑制性T細胞の誘導障害 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京 2010.11.25
 16. 石川亮介、小畑一茂、峯岸克行、烏山一(すべて東京医科歯科大学): IgGを介する全身性アナフィラキシーショックの誘導 第60回日本アレルギー学会東京 2010.11.26
 17. 和田 剛、小畑 一茂、石渡 賢治(慈恵医大)、吉川 宗一郎、渡辺 直熙(慈恵医大)、烏山 一(慈恵医大以外はすべて東京医科歯科大学): フタトゲチマダニ *Haemaphysalis longicornis* 吸血に対する抵抗性獲得における好塩基球の重要な役割 第79回日本寄生虫学会学術大会 旭川 2010.5.21
 18. Obata, K., Ishiwata, K. (慈恵医大), Wada, T., Kawano, Y., Minegishi, Y., Watanabe, N. (慈恵医大), Ohta, N., Karasuyama, H. (慈恵医大以外はすべて東京医科歯科大学): Basophils play a critical role in the Th2-dependent protection against *Nippostrongylus brasiliensis* in the secondary infection. 第79回日本寄生虫学会学術大会 旭川 2010.5.21

学会学術大会 旭川 2010.05.20-21

19. Ogawa, H., Kawano, Y., Karasuyama, H. (すべて東京医科歯科大学): Analysis of membrane tumor necrosis factor alpha on macrophages in the presence of Th2 cytokine. BMB2010. Kobe, 2010.12.8
20. 小畑一茂、石渡賢治(慈恵医大)、和田剛、河野洋平、峯岸克行、渡辺直熙(慈恵医大)、太田伸生、鳥山 一(慈恵医大以外はすべて東京医科歯科大学): 好塩基球は *Nippostrongylus brasiliensis* に対するTh2型獲得免疫に重要である 第80回日本寄生虫学会大会 東京 2011.07.17-18
21. 関丈典、熊谷貴、KWANSA BENTUM Bethel、ANYAN William K、宮沢悠樹、下河原理江子、小畑一茂、鳥山一、太田伸生(すべて東京医科歯科大学): 日本住血虫感染 IL-4/IL-13DKOマウスにおけるIL-17非依存的な肉芽腫形成 第80回日本寄生虫学会大会 東京 2011.07.17-18
22. 鳥山 一(東京医科歯科大学):「新たなアレルギー発症機構の解明とその制御」CREST シンポジウム 2011.09.30.
23. 吉川宗一郎、鳥山 一(すべて東京医科歯科大学): 遺伝子改変モデルマウスを用いた好塩基球の動態・機能解明. 第 61 回日本アレルギー学会学術大会 東京 2011.11.11
24. Obata K., Tsutsui H., Ishiwata K. (慈恵医大), Kawano Y., Minegishi Y., Watanabe N. (慈恵医大) and Karasuyama H. (慈恵医大以外はすべて東京医科歯科大学): Basophils but not mast cells play an important role in IgE mediated acquired immunity to *Nippostrongylus brasiliensis* helminth nematode. The 41th JSI annual meeting. Chiba 2011.11. 27-29.
25. Saito M. Minegishi Y. Karasuyama H. (すべて東京医科歯科大学): The molecular mechanisms underlying the atopic dermatitis in hyper IgE syndrome. The 40th JSI annual meeting. Chiba, 2011.11.27-29
26. Yoshikawa S, Ishiwata K (慈恵医大), Kawano Y, Minegishi Y, Karasuyama H. (慈恵医大以外はすべて東京医科歯科大学): Mast cells regulate basophil mobility at tick feeding sites for efficient protective immunity. The 40th JSI annual meeting. Chiba 2011.12.27-29
27. Egawa M, Yoshikawa Y, Kawano Y, Minegishi Y, Karasuyama H. (すべて東京医科歯科大学): Basophils interact with tissue-infiltrating inflammatory monocytes to induce their differentiation into M2-type macrophages during a chronic allergic reaction. The 41th JSI annual meeting. Chiba 2011.11.29.
28. Ogawa H, Kawano Y, Karasuyama H. (すべて東京医科歯科大学): Macrophages stimulated with Th2 cytokine mediate soluble and transmembrane TNF- α through IL-33 in a STAT6-dependent manner. The 34th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. Yokohama 2011.12.14.
29. 小畑一茂、筒井英充、石渡賢治(慈恵医大)、三宅健介、河野洋平、峯岸克行、渡辺直熙(慈恵医大)、太田伸生、鳥山 一(慈恵医大以外はすべて東京医科歯科大学): 好塩基球はIgE依存性の *Nippostrongylus brasiliensis* 感染防御に関与する 第81回日本寄生虫学会大会 西宮 2012.03.23-24.
30. 宮沢悠樹、赤尾信明、二宮(小畑)一茂、鳥山 一、太田伸生(すべて東京医科歯科大学): マウス腸管からの旋毛虫 (*Trichinella spiralis*) 成虫排除における好塩基球の関与について、第72回 日本寄生虫学会東日本支部大会. 群馬, 2012.10.12-13.

31. Yoshikawa S, Egawa M, Oh-hora M, Adachi T, Horiguchi K, Li L, Ohta T, Kawano Y, Minegishi Y, Karasuyama H. (すべて東京医科歯科大学): STIM1 plays essential roles for basophil recruitment in IgE-mediated chronic allergic inflammation. The 41th JSI Symposium. Kobe, 2012.12.05-07
32. Obata-Ninomiya K., Tsutsui H., Miyake K., Ishiwata K. (慈恵医大), Kawano Y., Minegishi Y., Ohta N., Watanabe N. (慈恵医大), Kanuka H. (慈恵医大), Karasuyama H. (慈恵医大以外はすべて東京医科歯科大学): Basophils rather than eosinophils and mast cells play an important role in acquired protection against helminthic infection. The 42th JSI annual meeting. Kobe, 2013.12.04-07
33. Mayumi Egawa, Kaori Mukai, Soichiro Yoshikawa, Misako Iki, Yohei Kawano, Yoshiyuki Minegishi, Hajime Karasuyama (すべて東京医科歯科大学): Ly-6C⁺CCR2⁺ monocytes differentiate to M2-type macrophages in a basophil IL-4-dependent manner and dampen IgE-mediated chronic allergic inflammation. The 41th JSI Symposium. Kobe, 2012.12.05-07
34. Ohta T, Yoshikawa S, Ishiwata K (慈恵医大), Horiguchi K, Li L, Kawano Y, Kanuka H, Watanabe N (慈恵医大), Minegishi Y, Karasuyama H. (慈恵医大以外はすべて東京医科歯科大学): CD4⁺ T cells are required for basophil migration to tick-feeding sites during secondary tick infestation. The 41th JSI annual meeting. Kobe 2012.12.05-07
35. Saito M, Karasuyama H, Minegishi Y. (すべて東京医科歯科大学): A molecular Mechanism underlying atopic dermatitis in hyper-IgE syndrome. 42nd annual meeting of Japanese society for Immunology, Dec 5-7, 2012, Kobe, Japan
36. 二宮(小畑)一茂、石渡賢治(慈恵医大)、筒井英充、渡邊直熙(慈恵医大)、太田伸生、嘉糠洋陸(慈恵医大)、烏山一(慈恵医大以外はすべて東京医科歯科大学): 消化管寄生線虫 *Nippostrongylus brasiliensis* の再感染防御における皮膚の役割 第73回東日本支部大会 東京 2013.10.12
37. 三宅健介、吉川宗一郎、大洞将嗣、烏山一(すべて東京医科歯科大学): STIM1 を介したストア作動性カルシウム流入は好塩基球の脱顆粒および炎症局所への浸潤に重要である 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京 2013.11.28-30
38. 出未隼人、河野洋平、吉川宗一郎、壹岐美紗子、烏山一(すべて東京医科歯科大学): 好塩基球トリプターゼ mMCP-11 は慢性皮膚アレルギー炎症における重要なエフェクター分子である 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京 2013.11.28-30
39. 出未隼人、河野洋平、吉川宗一郎、壹岐美紗子、烏山一(すべて東京医科歯科大学): 好塩基球トリプターゼ mMCP-11 は慢性皮膚アレルギー炎症における重要なエフェクター分子である 第37回日本分子生物学会年会 兵庫 2013.12.03-06
40. 二宮(小畑)一茂、石渡賢治(慈恵医大)、筒井英充、渡邊直熙(慈恵医大)、太田伸生、嘉糠洋陸(慈恵医大)、烏山一(慈恵医大以外はすべて東京医科歯科大学): 好塩基球によって誘導される M2 型マクロファージによる消化管寄生線虫 *Nippostrongylus brasiliensis* 感染防御応答 第83回日本寄生虫学会大会 愛媛 2014.03.28
41. 太田卓也、吉川宗一郎、石渡賢治(慈恵医大)、堀口華代、李麗華、嘉糠洋陸(慈恵医大)、渡邊直熙(慈恵医大)、河野洋平、烏山一(慈恵医大以外はすべて東京医科歯科大学): Mechanism underlying basophil infiltration to tick-feeding sites for protective immunity to tick re-infection 第83回日本寄生虫学会大会 愛媛 2014.03.28
42. 関丈典、下川原理江子、二宮(小畑)一茂、熊谷貴、荒井俊夫、山邊将史、赤尾信明、烏山一、太田伸生(すべて東京医科歯科大学): *Schistosoma mansoni* 感染マウスの腸管にお

ける好塩基球の役割 第 83 回日本寄生虫学会大会 愛媛 2014.03.28

43. 田中謙成、出来隼人、鳥山 一(すべて東京医科歯科大学):好塩基球トリプターゼ mMCP-11 は慢性皮膚アレルギー炎症における重要なエフェクター分子である 第 26 回アレルギー学会春季臨床大会 京都 2014.05.9-11
44. 三宅健介、吉川宗一郎、矢作雄人、鳥山 一(すべて東京医科歯科大学):GM-CSF によって誘導した骨髄由来好塩基球は抗原提示能を有する 第 26 回アレルギー学会春季臨床大会 京都 2014.05.9-11
45. 鳥山 一:生体内での好塩基球の役割解明とアレルギー治療への応用 CREST「免疫機構」第三回公開シンポジウム 東京 2014.10.08
46. Ohta, T., Yoshikawa, S., Okayama, N., Ishiwata, K. (慈恵医大), Yamaji, K. (慈恵医大), Horiguchi, K., Li Lihua, Kawano, Y., Yamanishi, Y., Kanuka, H. (慈恵医大), Watanabe, N. (慈恵医大), Karasuyama, H. (慈恵医大以外はすべて東京医科歯科大学): IL-3 induces the expression of G-protein-coupled receptors on basophil, leading to their infiltration to tick-feeding site. The 43th Annual Meeting of JSI, Chiba. 2014. 12.10-12.
47. Miyake, K. Nagao, T., Yahagi, Y., Numazaki, T., Yoshikawa, S., Yamanishi, Y., Karasuyama, H. (すべて東京医科歯科大学): GM-CSF-elicited basophils have increased capacity for antigen presentation. The 43th Annual Meeting of JSI, Chiba, 2014. 12.10-12.
48. Horiguchi, K., Yoshikawa, S., Li, L., Ohta, T., Gero, M., Yamanishi, Y., Karasuyama, H. (すべて東京医科歯科大学): Establishment of a novel fluorogenic indicator for mast cell degranulation. The 43th Annual Meeting of JSI, Chiba, 2014. 12.10-12.
49. Tanaka, K., Iki, M., Deki H., Sato, S., Yoshikawa, S., Yamashini, Y., Karasuyama, H. (すべて東京医科歯科大学): Basophil-derived mouse mast cell protease 11 contributes to the development of IgE-mediated chronic allergic inflammation via COX-2. The 43th Annual Meeting of JSI, Chiba, 2014. 12.10-12.
50. Yoshikawa, S., Ohora, M., Miyake, K., Li, L., Horiguchi, K., Ohta, T., Adachi, T., Yamanishi, Y., Karasuyama, H. (すべて東京医科歯科大学): Molecular mechanism underlying Ca²⁺ influx due to IgE/antigen stimulation in basophils. The 43th Annual Meeting of JSI, Chiba. 2014, 12.10-12.

〈国際〉

1. William Anyan K, Kumagai, T., Obata, K., Shimogawara, R., Kwansa-Bentum, B., K.wabena M Bosompem., Karasuyama, H., and Ohta, N. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Basophils play a possible immunoregulatory role during *Schistosoma mansoni* infection in mice. 58th Annual Meeting of American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Washington DC. USA. 2009.11.18-22.
2. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Newly discovered roles for basophils in allergy and parasitic infections. US-Japan Joint Symposium: Adaptive and innate immune responses to neglected tropical diseases conference. San Diego, USA. 2010.01.10-11.
3. Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Novel roles for basophils in allergy and immunity. International Congress of Immunology 2010. Kobe, 2010.08.26.
4. Obata, K., Yoshikawa, S., Ishiwata, K. (Jikei Univ.), Koga, S., Wada, T., Kawano, Y., Minegishi, Y., Watanabe, N. (Jikei Univ.), Ohta, N., Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Basophils contribute to the acquired protective immunity to helminth infection. International Congress of Immunology 2010, Kobe, 2010.08.22-27.

5. Ishikawa, R., Tsujimura, Y., Obata, K., Kawano, Y., Minegishi, Y., Karasuyama H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Importance of the polyclonality of antibody for efficient induction of IgG-mediated systemic anaphylaxis. International Congress of Immunology 2010. Kobe, 2010.08.24
6. Saito, M., Minegishi, Y., Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): The generation of induced Treg (iTreg) but not naturally occurring Treg (nTreg) is impaired in the hyper IgE syndrome. International Congress of Immunology 2010. Kobe, 2010.08.24.
7. Yoshikawa, S., Wada, T., Obata, K., Mukai, K., Egawa, M., Shitara, H., Taya, C., Kawano, Y., Minegishi, Y., Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Dynamics of basophils in immune and allergic responses: in vivo imaging analysis using basophil-specific GFP mice. International Congress of Immunology 2010. Kobe, 2010.08.26.
8. Wada, T., Obata, K., Ishiwata, K. (Jikei Univ.), Yoshikawa, S., Minegishi, Y., Watanabe, N. (Jikei Univ.), Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): A crucial role for basophils in antibody-mediated, acquired protective immunity to ticks. International Congress of Immunology 2010. Kobe, 2010.08.27.
9. Saito, M. (Tokushima Univ.), Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.), and Minegishi, Y. (Tokushima Univ.): A molecular mechanism underlying atopic dermatitis in hyper IgE syndrome. 15th Biennial meeting of the European Society for Immunodeficiencies. 2012.10.03-06, Florence, Italy.
10. Kawano, Y., Huchida, R. (RIKEN), Wang, J. (RIKEN), Yoshikawa, S., Kitamura, D (Tokyo Univ. of Science), Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): A novel mechanism for the autonomous termination of ore-B cell receptor expression via induction of lysosomal-associated protein transmembrane 5. The 15th International Congress of Immunology. Milan, Italy, 2013.08.26
11. Yoshikawa, S., Ohta, T., Ishiwata, K. (Jikei Univ.), Horiguchi, K., Li, L., Kawano, Y., Kanuka, H. (Jikei Univ.), Watanabe, N. (Jikei Univ.), Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): A mechanism of the skin-infiltration of basophils that is essential for the acquired protective immunity to tick infestation: The 15th International Congress of Immunology. 2013.08.22-27
12. Obata-Ninomiya, K., Ttsutsui, H., Ishiwata, K. (Jikei Univ.), Watanabe, N. (Jikei Univ.), Kanuka, H. (Jikei Univ.), Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Basophils contribute to the Th2-type protective immunity against re-infection with intestinal helminthes, The 15th International Congress of Immunology. Milan, Italy, 2013.08.22-27
13. Li, L., Yoshikawa, S., Horiguchi, K., Ohta, T., Deki, H., Kawano, Y., Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Intravenous injection of particulate antigens larger than the intracellular gap of endothelial cells can induce mast cell-mediated systemic anaphylaxis. The 15th International Congress of Immunology. Milan, Italy, 2013.08.23
14. Ohta, T., Yoshikawa, S., Ishiwata, K. (Jikei Univ.), I Horiguchi, K., Li, L., Kawano, Y., Kanuka, H., Watanabe, N. (Jikei Univ.), Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): IgE-armed basophils and their skin infiltration are essential for acquired tick resistance. The 15th International Congress of Immunology. Milan, Italy, 2013.08.22-27
15. Deki, H., Kawano, Y., Yoshikawa, S., Iki, M., Egawa, M., Ohta, T., Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Basophil-derived mouse mast cell protease 11 is involved in the development of IgE-mediated chronic allergic inflammation:, The 15th International Congress of Immunology. Milan, Italy, 2013.08.22-27.
16. Yoshikawa, S., Oh-hora, M., Miyake, K., Li, L., Ohta, T., Adachi, T., Horiguchi, K., Kawano, Y., Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): STIM1-mediated store operated Ca²⁺ entry is essential for basophil recruitment in IgE-mediated chronic allergic inflammation. The 42th Annual Meeting of JSI, Chiba, 2013.12.11-13

17. Obata, K., Tsutsui, H., Ishiwata, K. (Jikei Univ.), Kanuka, H. (Jikei Univ.), Watanabe, N. (Jikei Univ.), Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Basophil-elicited arginase-1⁺ M2-type macrophages play a pivotal role in acquired protection against helminthic infection. The 42th Annual Meeting of JSI, Chiba, 2013.12.11-13
18. Ohta, T., Yoshikawa, S., Ishiwata, K. (Jikei Univ.), Horiguchi, K., Li, L., Kawano, Y., Kanuka, H. (Jikei Univ.), Watanabe, N. (Jikei Univ.), Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): CD4⁺T cell-derived IL-3 is essential for basophil recruitment to tick-feeding sites during re-infestation. The 42th Annual Meeting of JSI, Chiba, 2013.12.11-13
19. Deki, H., Kawano, Y., Yoshikawa, S., Iki, M., Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): Basophil-derived mouse mast cell protease 11 is a key effector molecule in the development of IgE-mediated chronic allergic inflammation. The 42th Annual Meeting of JSI, Chiba. 2013.12.11-13.

③ ポスター発表 (国内会議 1件、国際会議 4件)

〈国内〉

1. 烏山 一、峯岸克行:新たなアレルギー発症機構の解明とその制御 CREST 領域シンポジウム 東京 2010.10.27

〈国際〉

1. Egawa, M., Kawano, Y., Minegishi, Y., Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): The investigation of cutaneous basophil hypersensitivity in mice. International Congress of Immunology 2010. Kobe, 2010.08.24.
2. Kojima, T., Kawano, Y., Minegishi, Y., Karasuyama H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): A novel CD200R ligand that is selectively expressed in the small intestine. International Congress of Immunology 2010. Kobe, 2010.08.26.
3. Kawano, Y., Ouchida, R. (RIKEN), O-Wang, J. (RIKEN), Yoshikawa, S., Yamamoto, M., Kitamura, D. (Tokyo Univ. of Science), Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.): A novel mechanism for the autonomous termination of pre-B cell receptor expression through BLNK-mediated induction of Laptm5. International Congress of Immunology 2010. Kobe, 2010.08.24.
4. Saito, M. (Tokushima Univ.), Karasuyama, H. (Tokyo Medical and Dental Univ.), and Minegishi, Y. (Tokushima Univ.): A molecular mechanism underlying atopic dermatitis in hyper-IgE syndrome. American Academy of Allergy Asthma Immunology, San Diego, USA, 2014.02.28-03.04

(4)受賞・報道等

①受賞

・烏山 一 2014.04.15

平成 26 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞(研究部門)受賞

・峯岸克行 2011.04.30

Asian Society for Pediatric Research Special Award

・二宮(小畑)一茂 2014.03.28

日本寄生虫学会 奨励賞

②マスコミ(新聞・TV等)報道(プレス発表をした場合にはその概要もお書き下さい。)

1. 2010 年発表の *J. Clin. Invest.*論文

・JST・東京医科歯科大学共同プレス発表(2010年7月22日)
「病原体の運び屋である吸血ダニに対する生体防御の仕組みを解明—悪玉細胞と思われていた好塩基球がダニ防御に活躍—」

・日本産業新聞(2010年8月3日)

「吸血ダニ 好塩基球が症状軽減 東京医歯大 感染症予防に道」

・新チューリッヒ新聞(Neue Zürcher Zeitung、スイス、2010年8月18日)

「Resistent gegen Zecken durch Antikörper」

・日経バイオ Website(2010年7月27日)

「東京医科歯科大など、好塩基球がダニを攻撃していることを発見」

・JST ニュース9月号(2010年9月1日)に研究成果掲載

「悪玉細胞と思われていた「好塩基球」がダニ防御に活躍！吸血ダニに対する生体防御の仕組みを解明

・JST サイエンスニュースで研究成果を映像発信

「体と守る意外な存在「好塩基球」 吸血ダニに対する耐性に寄与」

・J. Clin. Invest.に掲載された論文の紹介記事

1. Science Online News (2010.07.26): Obscure immune cells thwart ticks.

2. British Society for Immunology (2010.07.28): The Secret life of basophils.

3. Commentary in J. Clin. Invest. (August 2010 issue): Mice that “conditionally” lack basophils, at last.

4. Research Highlights in Nat. Rev. Immunol. (September 2010 issue): Ticked off basophils end banquet.

5. Research Highlights in Nat. Immunol. (October 2010 issue): Basophils tackle ticks.

6. News in J. Allerg Clin. Immunol. (October 2010 issue): The multitalented basophil.

2. 2013年発表の Immunity 論文

・JST・東京医科歯科大学共同プレス発表(2013年2月22日)

「アレルギーを抑える新たな仕組みを発見～アレルギーの火付け役を火消し役に変換」



・毎日新聞掲載 2013. 02. 22

「アレルギー火付け役が火消し、東京医科歯科大チーム解明、新たな治療法に道」

・北國新聞掲載 2013. 02. 22

「火消し役の細胞、火消し役に。アトピー治療開発へ期待」

・北陸中日新聞 2013. 02. 22

「アレルギー炎症抑制仕組み解明、アトピー治療糸口に」

・日経産業新聞 2013. 02. 22

「炎症鎮める仕組み解明。東京医科歯科大 アレルギーで」

・日刊工業新聞 2013. 02. 22

「アレルギー性炎症の鎮静化。白血球「好塩基球」が関与」

・その他、共同通信配信で多数の新聞社の Web 記事として掲載された。

- ・特筆すべき論文として、Immunity 掲載論文が F1000Prime に選出された。
- ・JST News 2013 年3月号に研究成果紹介記事が掲載された。
「悪玉の好塩基球が実は善玉細胞だった！」
- ・雑誌ニュートン 2013 年5月号(3月発売)に研究成果紹介記事が掲載された。
「慢性アレルギーをおさえるしくみを発見」
- ・ライフサイエンス 新着レビューに研究成果紹介記事が掲載された。
「アレルギー性皮膚炎症部位に浸潤した炎症性単球は、好塩基球が産生する IL-4 によって M2 型の表現型を獲得し、炎症の抑制に働く」

2. 2013 年発表の J. Exp. Med.論文

- ・JST・東京医科歯科大学共同プレス発表(2013 年 10 月 30 日)
「消化管寄生虫に対する生体防御の新たな仕組みを解明～お腹の虫を皮膚で退治する～」
- ・日経産業新聞掲載 2013.11.01
「寄生虫防ぐ白血球特定 東京医科歯科大学 ワクチン開発に道」
- ・特筆すべき論文として、J. Exp. Med.掲載論文が F1000Prime に選出された。
- ・アレルギー専門国際誌 JACI の「Beyond Our Pages」において、J. Exp. Med.掲載論文が特筆すべき論文として紹介された。

(5)成果展開事例

①社会還元的な展開活動

- ・本研究成果をインターネット
<http://immune-regulation.org>
<http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/dmm/index.html>
で公開し、一般に情報を提供している。

§ 5 研究期間中の活動

5. 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
2011年10月 21日	東京都生物教育研究会 研修会	東京医科歯 科大学	40人	生物学担当高校教諭を対象とした「最新の免疫アレルギー学と免疫分野の高校教育現場での指導法」に関する研修講師を務めた。
2012年12月 25日	クリニカル・サミット「光で とらえる生命現象:生命 原理の解明と難病の診 断・治療への応用」	東京医科歯 科大学	120人	学内外の研究者と企業の機器開発担当者の連携を深めるための講演会
2013年1月 24-25日	“Immune system development, deviation, and regulation” 徳島大学国際シンポジ ウム	徳島大学	100人	徳島大学の一般公開の国際シンポジウム『免疫系の発達と異常、その制御』
2013年10月 20日	『ゲノムとアレルギーの 不思議な関係』	徳島大学	100人	NPO 法人ゲノム徳島の一般公開の講演会
2014年2月 13-14日	“Immune system development, deviation, and regulation” 徳島大学眉山免疫シン ポジウム	徳島大学	100人	徳島大学の一般公開の国際シンポジウム『免疫系の発達と異常、その制御』
2014年2月 24日	東京免疫フォーラム	東京大学医 科学研究所 講堂	150人	学術交流
2015年2月 25日	東京免疫フォーラム	東京大学医 科学研究所 講堂	150人	学術交流

§6 最後に

JST から多大な研究支援をいただいたおかげで、当初の計画に沿った研究成果を挙げただけではなく、上述のようにいくつもの研究が派生し、予想外の研究展開も成し遂げることができた。

本研究において、好塩基球が慢性アレルギー炎症をひきおこす「悪玉細胞」として機能する一方で、本来は「善玉細胞」として寄生虫感染に対する生体防御に極めて重要な役割を果たすことをつきとめた。「善玉」「悪玉」という観点からは一見相反する現象を見ているようであるが、「好塩基球を介する IgE 依存性慢性皮膚アレルギー炎症反応」は、本来無害なはずのアレルゲンを寄生虫と誤認識した錯誤的生体防御反応であると解釈することもできる。いずれの場合も、強い好酸球浸潤など Th2 型免疫応答が誘導されることからみても、アレルギー反応と寄生虫に対する生体防御反応は表裏一体の関係にあり、好塩基球は共通の分子メカニズムによって両反応に寄与しているものと考えられる。事実、本研究において、好塩基球の産生するサイトカイン IL-4 によって分化誘導された M2 マクロファージがアレルギー炎症の制御と寄生虫に対する耐性発揮の両方に関与することが明らかとなった。日本を含む先進諸国では人口の3割近くがアレルギー疾患に罹患し、一方、開発途上国ではいまだに多くの寄生虫感染症が蔓延している。本研究をさらに発展させていくことで、新たな抗アレルギー薬の開発ならびに寄生虫に対するワクチンの開発が促進されるものと期待している。

アレルギーと免疫不全、骨異常が同居する難病である高 IgE 症候群の病態形成メカニズムの解析はこれまで困難を極めたが、本研究で疾患モデルマウスの樹立に成功したことで、高 IgE 血症ならびにアトピー性皮膚炎の病態を分子レベルで明らかにすることが可能となった。新規責任遺伝子の同定と相まって、高 IgE 症候群の早期診断と早期治療への応用研究を進めるとともに、より一般的なアトピー性皮膚炎の治療法・予防法にまで応用できるのではなかと期待している。

【烏山グループ】



【峯岸グループ】

