

by specific induction of apoptosis in hepatic stellate cells. *J Hepatol*. 55:379-87. 2011.

Itoh S, Kimura N, Axtell RC, Velotta JB, Gong Y, Wang X, Kajiwara N, Nambu A, Shimura E, Adachi H, Iwakura Y, Saito H, Okumura K, Sudo K, Steinman L, Robbins RC, Nakae S, Fischbein MP. Interleukin-17 accelerates allograft rejection by suppressing regulatory T cell expansion. *Circulation*. 124(11 Suppl):S187-96, 2011.

Ushio H, Ueno T, Kojima Y, Komatsu M, Tanaka S, Yamamoto A, Ichimura Y, Ezaki J, Nishida K, Komazawa-Sakon S, Niyonsaba F, Ishii T, Yanagawa T, Kominami E, Ogawa H, Okumura K, and Nakano H. Crucial role for autophagy in degranulation of mast cells. *J Allergy Clin Immunol*, 127: 1267-76 e6, 2011

Suzuki K, Kaminuma O, Yang L, Takai T, Mori A, Umezue-Goto M, Ohtomo T, Ohmachi Y, Noda Y, Hirose S, Okumura K, Ogawa H, Takada K, Hirasawa M, Hiroi T, and Takaiwa F. Prevention of allergic asthma by vaccination with transgenic rice seed expressing mite allergen: induction of allergen-specific oral tolerance without bystander suppression. *Plant Biotechnol J*, 9:982-90, 2011

Potaczek D, Pieculewicz M, Mazur M, Branicka A, Nishiyama C, Okumura K, and Undas A. Very rare minor homozygous GG genotype of tissue factor +5466A>G mutation in a patient with two cryptogenic cerebrovascular ischemic events. *Int J Cardiology*, 147:e13-15, 2011

Potaczek D P, Nastalek M, Wajas-Pelc A, Okumura K, Undas A, and Nishiyama C. Naturally occurring *FCER1A* N222K mutation – its ethnicity-dependent distribution and a role in atopic dermatitis. *Mol Immunol*, 48:979-980, 2011.

Potaczek D P, Nastalek M, Okumura K, Wajas-Pelc A, Undas A, and Nishiyama C. An association of *TLR2*-16934A>T polymorphism and severity/phenotype of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 25:715-21, 2011

Nishida C, Tomita T, Nishiyama M, Suzuki R, Hara M, Itoh Y, Ogawa H, Okumura K, and Nishiyama C. B-transferase with Pro234Ser substitution acquires AB-transferase activity. *Biosci Biotechnol Biochem*, 75:1570-5, 2011

Nakano N, Nishiyama C, Yagita H, Koyanagi A,

Ogawa H, and Okumura K. Notch1-mediated signaling induces MHC class II expression through activation of class II transactivator promoter III in mast cells. *J Biol Chem*, 86:12042-12048, 2011

Le TA, Takai, T, Vu AT, Kinoshita H, Chen X, Ikeda S, Ogawa H, and Okumura K. Flagellin induces the expression of thymic stromal lymphopoietin in human keratinocytes via Toll-like receptor 5. *Int Arch Allergy Immunol*, 155:31-37, 2011

Kawasaki J, Ushio H, Kinoshita H, Fukai T, Niyonsaba F, Takai T, Ogawa H, Okumura K, and Ikeda S. Viral infection induces Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in human keratinocytes. *J Dermatol Sci*, 62: 131-4, 2011

Kanada S, Nishiyama C, Nakano N, Suzuki R, Maeda K, Hara M, Kitamura N, Ogawa H, and Okumura K. Critical role of transcription factor PU.1 in the expression of CD80 and CD86 on dendritic cells. *Blood*, 117:2211-2222, 2011

Ma J, Usui Y, Takeda K, Harada N, Yagita H, Okumura K, and Akiba H. TIM-1 signaling in B cells regulates antibody production. *Biochem Biophys Res Commun*, 406:223-8. 2011

Piao JH, 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*, 286:17879-88. 2011

Kawamoto T, Abe Y, Ito J, Makino F, Kojima Y, Usui Y, Ma J, Morimoto S, Yagita H, Okumura K, Takasaki Y, Akiba H. Anti-T cell immunoglobulin and mucin domain-2 monoclonal antibody exacerbates collagen-induced arthritis by stimulating B cells. *Arthritis Res Ther*, 22:R47, 2011

Takeda K, Nakayama M, Sakaki M, Hayakawa Y, Imawari M, Ogasawara K, Okumura K, and Smyth MJ: IFN-g production by lung NK cells is critical for the natural resistance to pulmonary metastasis of B16 melanoma in mice. *J Leukoc Biol*, 90:777-85, 2011

Ito J, Harada N, Nagashima O, Makino F, Usui Y, Yagita H, Okumura K, Dorscheid DR, Atsuta R, Akiba H, and Takahashi K. Wound-induced

- TGF- β 1 and TGF β 2 enhance airway epithelial repair via HB-EGF and TGF- α . *Biochem Biophys Res Commun*, 412:109-14, 2011
- Hoq MI, Niyonsaba F, Ushio H, Aung G, Okumura K, and Ogawa H. Human catestatin enhances migration and proliferation of normal human epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci*, 64:108-18, 2011
- Watanabe T, Kanamaru Y, Liu C, Suzuki Y, Tada N, Okumura K, Horikoshi S, and Tomino Y. Negative regulation of inflammatory responses by immunoglobulin A receptor (Fc α RI) inhibits the development of Toll-like receptor-9 signalling-accelerated glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol*, 166: 235-50, 2011
- Aung G, Niyonsaba F, Ushio H, Kajiwaru N, Saito H, Ikeda S, Ogawa H, and Okumura K. Catestatin, a neuroendocrine antimicrobial peptide, induces human mast cell migration, degranulation and production of cytokines and chemokines. *Immunology*, 132: 527-39, 2011
- Aung G, Niyonsaba F, Ushio H, Ikeda S, Okumura K, and Ogawa H. Elafin and secretory leukocyte protease inhibitor stimulate the production of cytokines and chemokines by human keratinocytes via MAPK/ERK and NF- κ B activation. *J Dermatol Sci*, 63: 128-131, 2011
- Aung G, Niyonsaba F, Ushio H, Hoq MI, Ikeda S, Ogawa H, and Okumura K. A neuroendocrine antimicrobial peptide, catestatin, stimulates interleukin-8 production from human keratinocytes via activation of mitogen-activated protein kinases. *J Dermatol Sci*, 61: 142-4, 2011
- Kawamura T, Ogawa Y, Shimoizato O, Ando T, Nakao A, Kobata T, Okumura K, Yagita H, Shimada S. CD70 is selectively expressed on Th1 but not on Th2 cells and is required for Th1-type immune responses. *J Invest Dermatol*. 131(6):1252-61, 2011.
- Takeda K, Nakayama M, Sakaki M, Hayakawa Y, Imawari M, Ogasawara K, Okumura K, Smyth MJ. IFN- γ production by lung NK cells is critical for the natural resistance to pulmonary metastasis of B16 melanoma in mice. *J Leukoc Biol*. 90(4):777-85, 2011.
- Vu AT, Chen X, Xie Y, Kamijo S, Ushio H, Kawasaki J, Hara M, Ikeda S, Okumura K, Ogawa H, Takai T. Extracellular double-stranded RNA induces TSLP via an endosomal acidification- and NF- κ B-dependent pathway in human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 131(11):2205-12, 2011.
- Potaczek DP, Kamijo M, Hara M, Okumura K, Undas A, Nishiyama C. A comparative search for human Fc ϵ RI α gene (FCER1A) 3'-UTR polymorphisms in Japanese and Polish populations. *Mol Biol Rep*. 2011 Jul 3.
- shihara M, Nishida C, Tashiro Y, Gritli I, Rosenkvist J, Koizumi M, Okaji Y, Yamamoto R, Yagita H, Okumura K, Nishikori M, Wanaka K, Tsuda Y, Okada Y, Nakauchi H, Heissig B, Hattori K. Plasmin inhibitor reduces T-cell lymphoid tumor growth by suppressing matrix metalloproteinase-9-dependent CD11b⁺/F4/80⁺ myeloid cell recruitment. *Leukemia*. 26(2):332-9, 2012
- Kojima Y, Nakayama M, Nishina T, Nakano H, Koyanagi M, Takeda K, Okumura K, Yagita H. Importin β 1 protein-mediated nuclear localization of death receptor 5 (DR5) limits DR5/tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced cell death of human tumor cells. *J Biol Chem*. 286(50):43383-93, 2011
- Kitamura N, Yokoyama H, Yashiro T, Nakano N, Nishiyama M, Kanada S, Fukai T, Hara M, Ikeda S, Ogawa H, Okumura K, Nishiyama C. Role of PU.1 in MHC class II expression through transcriptional regulation of class II transactivator p1 in dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Nov 21.
- Nishina T, Komazawa-Sakon S, Yanaka S, Piao X, Zheng DM, Piao JH, Kojima Y, Yamashina S, Sano E, Putoczki T, Doi T, Ueno T, Ezaki J, Ushio H, Ernst M, Tsumoto K, Okumura K, Nakano H. Interleukin-11 links oxidative stress and compensatory proliferation. *Sci Signal*. 5(207):ra5., 2012.
- Ritprajak P, Hashiguchi M, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Azuma M. Antibodies Against B7-DC with Differential Binding Properties Exert Opposite Effects. *Hybridoma (Larchmt)*. 31(1):40-7, 2012.
- Sugiyama M, Nakato G, Jinnohara T, Akiba H, Okumura K, Ohno H, Yoshida H. Expression pattern changes and function of RANKL during mouse lymph node microarchitecture development. *Int Immunol*. 2012 Feb 21.

山口 正雄

Suzukawa M, Yamaguchi M, Iikura M, Koketsu R, Komiya A, Nagase H, Nakae S, Matsumoto K, Saito H, Matsushima K, Yamamoto K, Ohta K. IL-33-induced activation of human basophils and eosinophils via ST2. *Inflammation and Regeneration* 2010; 30(3): 181-185.

Toda T, Yamaguchi M, Nakase Y, Sugimoto N, Suzukawa M, Nagase H, Ohta K. A case of anaphylactic reaction following Matsutake mushroom ingestion: Demonstration of histamine release reaction of basophils. *Allergol Int* 2010; 59(4): 417-419.

Suzukawa M, Nagase H, Ogahara I, Han K, Tashimo H, Shibui A, Koketsu R, Nakae S, Yamaguchi M, Ohta K. Leptin enhances survival and induces migration, degranulation and cytokine synthesis of human basophils. *J Immunol* 2011; 186(9): 5254-5260.

Han K, Suzukawa M, Yamaguchi M, Sugimoto N, Nakase Y, Toda T, Nagase H, Ohta K. The in vitro effects of advanced glycation end products on basophil functions. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155(suppl 1): 64-70.

Ohta K, Yamaguchi M, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Takahashi K, Nishimuta T, Morikawa A, Nishima S. Japanese guideline for adult asthma. *Allergol Int* 2011; 60(2): 115-145.

2. 学会発表

中江 進

Nakae S., "Role of IL-17 in allergic airway inflammation", St. Mary's Hospital, Catholic University of Korea. June 2, 2009.

Nakae S., "Role of IL-17 in allergic airway inflammation", Gachon University Gil Hospital. June 3, 2009.

Nakae S., "Role of IL-17 in allergic airway inflammation", Lee Gil Ya Cancer and Diabetes Institute, Gachon University of Medicine and Science. June 4, 2009.

Nakae S., "Role of IL-17 in allergic airway inflammation" Pohang University of Science & Technology. June 8, 2009.

Nakae S., "Role of IL-17 in allergic airway inflammation", Sungkyunkwan University, June 9,

2009

Nakae S., "Roles of IL-17 and IL-17F in the pathogenesis of allergic and autoimmune diseases" College of Medicine, Hanyang University. June 10, 2009

中江 進、「好中球性アレルギー疾患と IL-17」、シンポジウム、第五回 自己免疫疾患研究会 (東京)、平成 21 年 7 月 11 日

中江 進、「IL-17 とアレルギー」、特別講演、第 5 回 箱根カンファレンス (東京)、平成 21 年 8 月 22 日

中江 進、「IL-17 ファミリーサイトカインとアレルギー」、シンポジウム、第 12 回 Forum on Allergy in Nagoya (名古屋)、平成 21 年 10 月 10 日

中江 進、「非アトピー性ぜんそくモデルの作成と解析」、シンポジウム、平成 21 年度 (社) 日本実験動物学会維持会員懇談会 (東京)、平成 21 年 11 月 18 日

Nakae S., "Role of Th17 cells in Th2-type allergic airway inflammation", symposium, 2nd Symposium of the IMSUT&RCAS Global COE, Tokyo, March 2, 2010.

中江 進、「IL-17 ファミリーとアレルギー疾患」、特別講演、第 6 回京都臨床アレルギー研究会、京都大学 (京都)、平成 22 年 3 月 16 日

中江 進、「アレルギーにおける Th17 細胞とマスト細胞」、シンポジウム、第 130 年会日本薬学会 (岡山)、平成 22 年 3 月 28 日

中江 進、「肺および皮膚免疫における IL-17 の役割の解析」、第 12 回花王研究奨励賞受賞講演、(財) 花王芸術・科学財団 (東京)、平成 22 年 6 月 11 日

中江 進、「IL-33/マスト細胞」、シンポジウム、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)、平成 22 年 6 月 25 日

Nakae S., "Role of IL-17 in allergic airway inflammation", symposium, The 17th East Asia Joint Symposium on Biomedical Research, Taiwan, June 30, 2010.

中江 進、「皮膚炎におけるサイトカイン Up-to-date」、特別講演、第1回皮膚科最新医療研究会（名古屋）、平成22年10月15日

中江 進、「IL-33 とアレルギー」、特別講演、第19回関東アレルギークラブ（東京）、平成23年2月12日

中江 進、「アレルギー疾患におけるサイトカイン Up-to-date」、特別講演、第2回順天堂眼アレルギー研究会、順天堂大学（東京）、平成23年2月23日

中江 進、「非アトピー性喘息モデルの作成と解析」、東京大学医学部、平成23年3月30日

中江 進、「IL-17 とアレルギー」、東京医科歯科大学、平成23年6月27日

中江 進、「IL-17 と皮膚炎」、シンポジウム、第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会（山梨）、平成23年7月16日

中江 進、「接触性皮膚炎とサイトカイン Up-to-date」、シンポジウム、第10回日本化学工業協会 LRI 研究報告会（東京）、平成23年8月26日

中江 進、「IL-33 と炎症」、シンポジウム、第84回日本生化学会大会（京都）、平成23年9月21日

中江 進、「IL-33 と炎症応答」、シンポジウム、第87回発生工学・疾患モデル研究会（東京）、平成23年9月28日

Nakae S. “IL-17 family cytokines in allergy” Karolinska Institute (Sweden), Oct 20, 2011.

Nakae S. “IL-33 in allergy” Uppsala University (Sweden), Oct 21, 2011.

中江 進、「IL-33 とアレルギー」（シンポジウム）、第61回日本アレルギー学会秋季学術大会（東京）、平成23年11月10日

Nakae S. “Role of IL-33 in allergy”（シンポジウム）、第40回日本免疫学会学術集会（千葉）、平成23年11月29日

Nakae S. “Roles of IL-25 and IL-33 in allergic airway inflammation” 6th Chiba University G-COE Symposium, Chiba, Japan, Nov. 30, 2011.

Nakae S, “IL-33”, 22th World Allergy Congress, Mexico, Dec 5, 2011.

斎藤 博久

Saito H. Plenary Lecture: How to achieve primary prevention of asthma in childhood. 19th Congress of Interasma Japan/North Asia. Tokyo, Japan (K. Dobashi). Jul. 10-11, 2009.

Saito H. Comparison of molecule-targeted drugs and traditional medicines for treating allergic diseases. 12th International Symposium on Traditional Medicine. Toyama, Japan (Makoto Kadowaki). Nov. 26-27, 2009.

斎藤博久. 講演 アレルギー疾患関連遺伝子網羅的解析研究の成果. 第17回関東アレルギークラブ（東京）、平成21年3月7日.

斎藤博久. アレルギーはなぜおこるか? どうしたら防げるのか? 第40回大阪皮膚科医会（大阪）、平成21年6月13日.

斎藤博久. アレルギーはどうしたら予防できるのか? 第2回岐阜免疫・感染・川崎病研究会（岐阜）、平成21年7月16日.

斎藤博久. アレルギーはなぜおこるか? どうしたら防げるのか? 第25回多摩小児アレルギー臨床懇話会（東京）、平成21年9月26日.

斎藤博久. アレルギー疾患の発症予防・総論（食物アレルギー・アトピー性皮膚炎など）. シンポジウム5 「アレルギー疾患の発症予防はどこまで可能か」. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会（秋田）、平成21年10月29日.

Saito H. Yoji Iikura Memorial Lecture. Cells and Molecules Necessary to Acquire Non-Allergic Predisposition. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会（秋田）、平成21年10月29日.

Saito H. Results of National Genome Project on Allergy. Symposium 16: Genetics of Allergic Disorders. The APCAACI 2010 (The 8th Asia Pacific Congress of Allergy, Asthma and

Clinical Immunology) in conjunction with the APAPARI (Asia Pacific Association of Pediatric, Allergy, Respiriology and Immunology) Annual Meeting. Singapore (Chnk Hiok Hee). Nov. 6-9, 2010.

Saito H. Plenary Lecture: Role of IL-33 in Allergy and Inflammation. The 2010 Korean Academy of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (KAAACI) Autumn Congress. Muju, Korea (Hee-Bom Moon), Nov. 20, 2010.

Saito H. Invited Lecture: Role of environment and immunity in the development of childhood allergic diseases. WPAO (West Pacific Allergy Organization) Jinan Forum 2011. Jinan, Korea (Sang-Il Lee). Jan. 28-29, 2011.

Saito H. Invited Lecture: The mast cell and basophil transcriptome. EMBRN/COST International Mast Cell and Basophil Meeting. Southampton, UK (Andrew F Walls). Nov. 23-25, 2011.

Saito H. Intorduction. Breakfast Symposium: "Milk Induced Disorders". 22th World Allergy Organization Congress. Cancun, Mexico (Richard F. Lockey). Dec.4-8, 2011.

Saito H. Pros. Debate Sympsiom: "Are Basophils Important in Allergy?". 22th World Allergy Organization Congress. Cancun, Mexico (Richard F. Lockey). Dec.4-8, 2011.

Saito H. Invited Lecture: Barrier tissue-derived molecules and allergic diseases. UK-Japan Workshop on Personalised Medicine. British Embassy Tokyo, Japan. Feb. 13-16, 2012.

奥村 康

奥村 康、「加齢と免疫-消化器疾患との関わり」、第12回日本高齢消化器病学会(東京)、平成21年7月11日。

奥村 康、「臓器移植と免疫寛容」第45回日本移植学会総会(東京)、平成21年9月18日。

奥村 康「環境因子とアレルギー疾患-特にアトピー性皮膚炎を中心に-」、日中医学交流会議(財団法人日中医学協会、社団法人日本医師会)(東京)平成21年10月7日。

奥村 康、「利口な免疫と馬鹿な免疫」第54回日本医真菌学会総会(東京)、平成22年10月16日。

奥村 康、「寛容誘導モデルとしての移植免疫」第61回日本アレルギー学会秋季学術大会(東京)、平成23年11月10日。

山口 正雄

鈴木真穂、大田 健、瀬瀬力也、川上綾子、山口正雄、山本一彦、木村美和子、二藤隆春、小宮明子 喉頭ファイバーで誘発されたアナフィラキシー症例の検討。第21回日本アレルギー学会春季臨床大会、岐阜、平成21年6月4~6日

瀬瀬力也、山口正雄、川上綾子、鈴木真穂、小宮明子、関谷 剛、飯倉元保、長瀬洋之、山田浩和、松本健治、斎藤博久、羅 智晴、山本一彦、大田 健 低濃度抗FCεRIα抗体によるヒト好塩基球・マスト細胞の活性化制御。第19回国際喘息学会日本北アジア部会、東京、平成21年7月10~11日

山口正雄、長瀬洋之、川畑仁人、神田浩子、瀬瀬力也、小宮明子、山本一彦、大田 健 自己免疫疾患に伴う著明な閉塞性呼吸機能障害:抗コリン薬吸入の持続的効果。第46回日本臨床生理学会総会、盛岡、平成21年10月22~23日

山口正雄 シンポジウム アレルギー疾患の治療最前線と将来展望 IgE抗体療法を含めた抗体療法。第59回日本アレルギー学会秋季学術大会、秋田、平成21年10月29~30日

山口正雄、鈴木真穂、瀬瀬力也、長瀬洋之、大田 健 臨床・研究のための技術・技能プラクティカルセミナー3 ヒト好塩基球の分離と機能評価の実際。第59回日本アレルギー学会秋季学術大会、秋田、平成21年10月29~30日

原 麻恵、長瀬洋之、小島康弘、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、鈴木直仁、工藤宏一郎、小林信之、大田 健 喘息治療ステップダウン成功予測因子としての呼気凝縮液/FeNOの検討。第59回日本アレルギー学会秋季学術大会、秋田、平成21年10月29~30日

山口正雄、瀬瀬力也、鈴木真穂、川上綾子、小

宮明子、山田浩和、長瀬洋之、山本一彦、大田健 病院スタッフを対象としたアナフィラキシー講習会：参加者アンケートの結果。第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会、秋田、平成 21 年 10 月 29～30 日

戸田貴子、長瀬洋之、鈴木真穂、原 麻恵、小島康弘、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、大田 健 Th17 系サイトカインが好酸球からのサイトカイン放出に及ぼす影響。第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会、秋田、平成 21 年 10 月 29～30 日

大田 健、山口正雄 シンポジウム IgE を介した即時型反応の意義 再考 抗 IgE 抗体療法により解明されたこと—小児への可能性も含めて—。第 46 回日本小児アレルギー学会、福岡、平成 21 年 12 月

戸田貴子、原 麻恵、小島康弘、竹澤智湖、山村浩一、鈴木真穂、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、中野純一、長瀬洋之、山口正雄、鈴木直仁、大田 健。マツタケによりアナフィラキシー症状を呈し、prick to prick test と好塩基球脱顆粒試験で陽性を示した 1 例。第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会。平成 22 年 5 月 8～9 日。

山口正雄。シンポジウム 3。気管支喘息の病態の新知見。新規生物学的治療の最前線。第 50 回日本呼吸器学会学術講演会。平成 22 年 4 月 23～25 日。

長瀬洋之、小島康弘、戸田貴子、原 麻恵、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、鈴木直仁、大田 健。帝京大学内科における非小細胞肺癌症例の治療成績。第 107 回日本内科学会総会・講演会。平成 22 年 4 月 9～11 日。

戸田貴子、長瀬洋之、原 麻恵、鈴木真穂、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、鈴木直仁、大田 健。呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) の疾患特異性の検証。第 20 回国際喘息学会日本・北アジア部会。平成 22 年 7 月 2～3 日。

戸田貴子、山口正雄、中瀬裕子、杉本直也、原麻恵、小島康弘、吉原久直、竹澤智湖、山村浩一、鈴木真穂、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、中野純一、長瀬洋之、鈴木直仁、大田 健。

マツタケによりアナフィラキシー症状を呈し、prick-to-prick test と好塩基球ヒスタミン遊離試験で陽性が確認された 1 例。第 41 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会。平成 22 年 7 月 16～17 日。

鈴木真穂、Han Kaiyu、山口正雄、杉本直也、中瀬裕子、戸田貴子、原 麻恵、小島康弘、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、長瀬洋之、鈴木直仁、大田 健。ミニワークショップ。Advanced glycation endproducts (AGEs) がヒト好塩基球に及ぼす作用の解析。第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会。平成 22 年 11 月 25～27 日。

長瀬洋之、戸田貴子、杉本直也、中瀬裕子、神山麻恵、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、鈴木直仁、大田 健。ミニワークショップ。JGL2009、GINA、EPR3 喘息コントロールテスト (ACT) における喘息コントロール評価の比較。第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会。平成 22 年 11 月 25～27 日。

戸田貴子、長瀬洋之、神山麻恵、中瀬裕子、杉本直也、鈴木真穂、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、中野純一、山口正雄、鈴木直仁、大田 健。非喘息性呼吸器疾患における呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定の意義。第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会。平成 22 年 11 月 25～27 日。

山口正雄、佐渡賢太、中瀬裕子、杉本直也、戸田貴子、原 麻恵、小島康弘、竹澤智湖、吉原久直、鈴木真穂、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、長瀬洋之、鈴木直仁、大田 健。手術開始時にアナフィラキシーショックを発症し、即時型皮膚反応検査を施行した一例。第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会。平成 22 年 11 月 25～27 日。

Yamaguchi M, Koketsu R, Suzukawa M, Kawakami A, Komiya A, Iikura M, Nagase H, Matsumoto K, Saito H, Ra C, Yamamoto K, Hirai K, Ohta K. Priming of human basophils by low levels of anti-FcεRI α-chain mAb. CIA Symposium (Collegium International Allergologicum 28th Symposium) April 25-30, 2010.

Koketsu R, Suzukawa M, Kawakami A, Komiya A, Iikura M, Nagase H, Matsumoto K, Saito H, Ra C,

Hirai K, Yamamoto K, Ohta K, Yamaguchi M. Priming of human basophils by low levels of anti-FcεRI α-chain mAb. 14th International Congress of Immunology, August 22-27, 2010 Kobe.

Nakase Y, Sugimoto N, Toda T, Kuramochi M, Tashimo H, Nagase H, Yamamoto A, Takeshita K, Yamaguchi M, Ohta K. A case of toxocariasis who presented abnormal tubular structures in lung fields. Joint Meeting combining The3rd meeting of the Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging and 5th International Workshop for Pulmonary Functional Imaging. January 28-30, 2011 Awaji Island, Japan.

Toda T, Yamaguchi M, Nakase Y, Sugimoto N, Suzukawa M, Kamiyama A, Yoshihara H, Kuramochi M, Tashimo H, Arai H, Nagase H, Ohta K. Matsutake Mushroom-induced anaphylactic reaction: The patient's nonreleasing basophils showed antigen-induced histamine release after 3-day treatment with IL-3. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) annual meeting-March 12 - 18, 2011.

Suzukawa M, Yamaguchi M, Han K, Toda T, Nagase H, Ohta K. The role of advanced glycation endproducts (AGEs) on basophil functions. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) annual meeting-March 12 - 18, 2011.

Nagase H, Toda T, Kamiyama A, Nakase Y, Sugimoto N, Yoshihara H, Kuramochi M, Tashimo H, Arai H, Yamaguchi M, Suzuki N, Ohta K. Usefulness of measuring the level of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in various respiratory diseases. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) annual meeting-March 12 - 18, 2011.

山口正雄、鈴川真穂、中瀬裕子、杉本直也、戸田貴子、神山麻恵、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、瀨瀬力也、川上綾子、小宮明子、飯倉元保、長瀬洋之、鈴木直仁、山本一彦、大田 健。薬物によるアナフィラキシー症例に対する、omalizumab を用いた IgE 関与証明の試み。第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会 (千葉)。2011 年 5 月 14 日。

山口正雄、長瀬洋之、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、一ノ瀬正和、足立 満、相澤久道、棟方 充、永田 眞、大田 健。気管支喘息患

者に対する効果的指導に影響する因子の解析およびコントロール評価法の検討。第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会 (千葉)。2011 年 5 月 14 日。

長瀬洋之、杉本直也、中瀬裕子、神山麻恵、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、鈴木直仁、山口正雄、大田 健。気道可逆性試験陰性症例における Imlulse Oscillometry (IOS)所見。第 21 回国際喘息学会日本・北アジア部会 (岐阜)。2011 年 7 月 1 日。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

中江 進
(審査中)

- (1) 制御性T細胞の製造方法 (特開 2010-004853)
- (2) Methods for screening for modulators of CCRL2 (出願番号: PCT/US2009/053769)

斎藤 博久
(審査中)

- (1) 制御性T細胞の製造方法 (特開 2010-004853)
- (2) アトピー素因判定マーカー、アレルギー性皮膚疾患素因判定マーカー及びそれらの使用方法 (特開 2010-207200)

奥村 康
(取得)

- (1) 肝炎治療剤 (米国特許 6068841)
- (2) Fas リガンドに特異的に反応するヒト型化免疫グロブリンもしくはその活性フラグメント並びに Fas リガンドに由来するヒト型化免疫グロブリンアポトーシス誘導領域 (豪国特許 725329)
- (3) Fas リガンドに特異的に反応するモノクローナル抗体及びその製造方法 (日本特許 3451092、英独仏特許 0874288、豪国特許 716731、米国特許 6946255)
- (4) 抗マウス TRAIL モノクローナル抗体 (日本特許 3585399)
- (5) TRAF5 ノックアウトマウス (日本特許 3730804)

(審査中)

- (1) TRAF ファミリー分子、その分子をコードするポリヌクレオチド及びその分子に対する

抗体

(米国出願 09/138277、欧州出願 97903599.5)

山口正雄

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
分担研究報告書

新しい制御性 T 細胞体外増幅法による喘息治療法の開発
分担研究項目：マスト細胞による Treg 細胞増幅誘導機構の解明

分担研究者：中江 進 東京大学医科学研究所フロンティア研究拠点 特任准教授

研究要旨：これまでに、IL-33 の存在下でマスト細胞と T 細胞を共培養することにより、Treg 細胞を選択的に増殖誘導できる系を確立した。その際、IL-33 の刺激によってマスト細胞から産生される液性因子とマスト細胞と T 細胞の細胞間相互作用が Treg 細胞の誘導に必要であることが明らかになっている。この系における Treg 細胞の誘導に必須な液性因子と細胞間相互作用にかかわる分子の同定を目的とした。その結果、IL-33 の存在下、マスト細胞と CD4⁺ T 細胞の共培養による Treg 細胞の誘導には、IL-33 刺激によるマスト細胞からの IL-2 と、CD86、4-1BBL、ICAM-1 を介したマスト細胞と T 細胞の細胞間相互作用が重要であることが示された。同時に、Treg 細胞を誘導する細胞間相互作用分子は単一ではなく複数の因子が同時並行的に関わる可能性も示唆された。

A. 研究目的

これまでに、IL-33 の存在下でマスト細胞と T 細胞を共培養することにより、Treg 細胞を選択的に増殖誘導できる系を確立した。この Treg 細胞の誘導には IL-33 の刺激によってマスト細胞から産生される液性因子とマスト細胞と T 細胞の細胞間相互作用が重要であることが明らかになっている。cell-free Treg 細胞増幅系の確立をめざすべく、本共培養系における Treg 細胞誘導機構の解明を行う。液性因子と細胞間相互作用に関わる分子の同定のために、IL-33 で刺激したマスト細胞のマイクロアレイ解析を GeneChip を用いて行った。また、候補となった液性因子と細胞間相互作用に関わる分子の中和抗体や遺伝子欠損マウスの細胞を利用し、本培養系における Treg 細胞の誘導における当該分子の関わりについて評価を行った。

B. 方法

マウス培養マスト細胞を樹立し、IL-33 刺激に加えて IgE モノマー刺激、LPS 刺激群を設定し、N=3、0、1、4 時間後に RNA を回収した。GeneChip 解析は、Agilent2100 Bioanalyzer による RNA の品質確認後、GeneChip® IVT Labeling Kit を用いて、GeneChip® プロブアレイのターゲットを調製した。T7 プロモータ配列を含むオリゴ DNA と逆転写酵素を使って cDNA を作製し、これを鋳型として使用し、in vitro 転写反応 (IVT) での増幅およびビオチン標識を行った。ビオチン標識 cRNA の量と品質は 260 と 280 nm の吸光度で測定により行い、これを

GeneChip に 45°C で 16 時間ハイブリダイズさせたのち、チップを洗浄し、Affimatrix GeneChip Fluidics Station 中で染色した。染色されたアレイは Affimatrix GeneChip Scanner 3000 でスキャンし、品質のチェックとデータ出力は Affimatrix GeneChip オペレーティングソフトウェア (GCOS) とクオリティレポーターで行った。

マウスおよびヒトマスト細胞とマウスおよびヒト CD4⁺T 細胞を IL-33 の存在下で共培養を行い、3-4 日後に CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 細胞の存在比をフローサイトメトリーにて解析を行った。この際、IL-33 受容体や IL-2 などの遺伝子欠損マウスのマスト細胞や T 細胞を利用した他、IL-33 以外に IgE や LPS などの刺激因子、細胞間相互作用に関わる副シグナル分子などに対する中和抗体等を添加し、Treg 細胞の誘導効率の評価を行った。

C. 結果

マウス培養マスト細胞の IL-33 刺激時の包括的遺伝子発現プロファイルを GeneChip により得た (n=3, 0H, 1H, 4H)。比較対照として、IgE モノマー刺激、LPS 刺激を行い、同様に包括的遺伝子発現プロファイルを得た。IL-33 刺激により IL-13 などの炎症性サイトカインの増加が認められた。IL-33 刺激特異的に発現上昇すると考えられる遺伝子の抽出を行ったところ、これまでの観察と一致して IL-2 の上昇を認めた。IL-33 刺激により 2 倍以上増加するプローブセットは 7333 個であった。細胞接着関連因子と

して多種類の遺伝子が抽出されたが、これまでのところ Treg 増幅関連因子は抽出できていない。

マスト細胞と T 細胞のどちらの IL-33 受容体および IL-2 が Treg 細胞の誘導に関わるのかを明確にするために、IL-33 の存在下で、野生型/遺伝子欠損マスト細胞と野生型/遺伝子欠損 T 細胞の共培養を行った結果、マスト細胞で IL-33 受容体発現を欠失すると Treg 細胞の誘導が起こらず、一方、T 細胞上の IL-33 受容体発現の欠失は Treg 細胞の誘導には影響しないことが明らかになった。IL-2 に関しては、IL-33 の作用によりマスト細胞から産生された IL-2 が T 細胞に作用した後、T 細胞自身から産生される IL-2 も Treg 細胞の誘導に必要であることが明らかになった。IL-10 欠損マウスや TGF- β 1 欠損マウスのマスト細胞を用いた場合は、Treg 細胞は正常に誘導され、マスト細胞から産生される IL-10 と TGF- β 1 は Treg 細胞の誘導には必須ではないことが分かった。マスト細胞の分化・活性化因子である IL-3 や SCF、IgE や LPS、その他、30 種類のサイトカインのうち、マウスではマスト細胞と T 細胞の共培養系で Treg 細胞を誘導できるものは IL-33 のみであり、その際、細胞間相互作用に関わる分子として、4-1BBL、ICAM-1 および CD86 が重要であることが明らかになった。ヒトの細胞においても、Treg 細胞の誘導に IL-2 が重要であることが明確になった。

D. 考察

IL-33 と同様に IgE や LPS の刺激もマスト細胞から IL-2 を誘導するものの、IL-33 とは異なりマスト細胞と T 細胞の共培養においては Treg 細胞の増殖を誘導できない。この違いをもたらす因子の同定が更なる Treg 細胞の誘導効率の向上に役立つものと思われる。

E. 結論

GeneChip 解析から IL-33 刺激によってマウス培養マスト細胞から IL-2 が産生されることが確認された。マウスの細胞培養系においては、遺伝子欠損マウス由来の細胞や中和抗体を利用することにより、IL-33 がマスト細胞上の IL-33 受容体を介してマスト細胞の活性化 (IL-2 産生および細胞間相互作用に関わる分子の発現亢進) を誘導し、マスト細胞由来の IL-2 が T 細胞に作用することで、Treg 細胞の増殖を促進しつつ、Treg 細胞上での細胞間相互作用に関わる分子の発現を促進する。その後、マスト細胞と Treg 細胞の細胞間相互作用により、Treg 細胞からも IL-2 が産生され、この T 細胞由来の IL-2 がさらに Treg

細胞自身の自己増殖促進に関わることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

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.* 2009 Jun;10(6):603-9.

Abe, Y., Ohtsuji, M., Ohtsuji, N., Lin, Q., Tsurui, H., Nakae, S., Shirai, T., Sudo, K. and Hirose, S. Ankylosing enthestis associated with up-regulated IFN- γ and IL-17 production in (BXSB x NZB) F1 male mice; a new mouse model. *Mod Rheumatol.* 2009;19(3):316-22.

Nishida, K., Hasegawa, A., Nakae, S., Oboki, K., Saito, H., Yamasaki, S. and Hirano, T. Zinc transporter *Znt5/Slc30a5* is required for the mast cell-mediated delayed-type allergic reaction, but not the immediate-type reaction. *J Exp Med.* 2009 Jun 8;206(6):1351-64.

Takanashi, M., Oikawa, K., Sudo, K., Tanaka, M., Fujita, K., Ishikawa, A., Nakae, S., Kaspar, R.L., Matsuzaki, M., Kudo, M. and Kuroda, M. Therapeutic silencing of an endogenous gene by siRNA cream in an arthritis model mouse. *Gene Ther.* 2009 Aug;16(8):982-9.

Orihara, K., Morita, H., Yagami, A., Kajiwara, N., Nakae, S., Matsumoto, K., Nagasaki, H., Saito, Y., Saito, H. and Mastuda, A. T_H2 cytokines potently induce an orexigenic peptide, melanin-concentrating hormone, in human vascular endothelial cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Sep;124(3):612-4

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.* 2009 Dec 1;183(11):7523-30.

Ohno, T., Oboki, T., Kajiwara, N., Morii, E., Aozasa, K., Flavell, R.A., Okumura K., Saito, H. and Nakae, S. Caspase-1, caspase-8 and calpain are dispensable for IL-33 release by macrophages. *J Immunol.* 2009 Dec 15;183(12):7890-7.

Itoh, S., Nakae, S., Axtell, R.C., Velotta, J.B., Kimura, N., Kajiwara, 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.* 2010 Mar;30(2):235-40.
- Itoh, S., Nakae, S., Velotta, J.B., Kosuge, H., Connolly, A., Tsai, M., Adachi, H., Galli, S.J., Robbins, R.C. and Fischbein, M.P. The role of recipient mast cells in acute and chronic cardiac allograft rejection in C57BL/6-*Kit^{W-sh/W-sh}* mice. *J Heart Lung Transplant.* 2010 Apr;29(4):401-9.
- 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.* 2010 Apr 15;184(8):4414-22.
- Suzukawa, M., Yamaguchi, M., Iikura, M., Koketsu, R., Komiya, A., Nagase, H., Nakae, S., Matsumoto, K., Saito, H., Matsushima, K., Yamamoto, K. and Ohta, K. IL-33-induced activation of human basophils and eosinophils via ST2. *Inflammation and Regeneration*, 2010 May; 30, 181-185.
- Nambu, A. and Nakae, S. IL-1 and allergy. *Allergol Int.* 2010 Jun;59(2):125-35.
- Oboki, K., Ohno, T., Kajiwara, N., Saito, H. and Nakae, S. IL-33 and IL-33 receptors in host defense and diseases. *Allergol Int.* 2010 Jun;59(2):143-60.
- Kajiwara, N., Oboki, K., Ohno, T., Ishii, A., Sunnarborg, S.W., Okumura, K., Saito, H. and Nakae, S. Amphiregulin is not essential for ovalbumin-induced acute airway inflammation in mice. *Allergol Int.* 2010 Jun;59(2):207-11.
- Yagami, A., Kajiwara, N., Oboki, O., Ohno, N., Morita, H., Sunnarborg, S.W., Okumura, K., Ogawa, H., Saito, H. and Nakae, S. Amphiregulin is dispensable for induction of contact hypersensitivity. *Allergol Int.* 2010 Sep;59(3):277-84.
- Oh, I., Ozaki, K., Meguro, A., Kadowaki, M., Matsu, H., Hatanaka, K., 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.* 2010 Aug 1;185(3):1920-6.
- 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.* 2010 Aug 1;185(3):1887-93.
- Ishii, A., Oboki, K., Nambu, A., Morita, H., Ohno, T., Kajiwara, N., Arae, K., Sudo, H., Okumura, K., Saito, H. and Nakae, S. Development of IL-17-mediated delayed-type hypersensitivity is not affected by down-regulation of IL-25 expression. *Allergol Int.* 2010 Dec;59(4):399-408.
- Jin, S.-L.C., Goya, S., Nakae, S., Wang, D., Bruss, M., Umetsu, D. and Conti, M. Phosphodiesterase 4B is essential for Th2 cell function and development of airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Dec;126(6):1252-1259.
- Oboki, K., Ohno, T., Kajiwara, K., Arae, K., Morita, H., Ishii, A., Nambu, A., Abe, T., Kiyonari, H., Sudo, K., Okumura, K., Saito, H. and Nakae, S. IL-33 is a crucial amplifier of innate rather than acquired immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Oct 26;107(43):18581-6.
- Iwakura, Y., Ishigame, H., Saijo, S. and Nakae, S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity.* 2011 Feb 25;34(2):149-62.
- Ohno, T., Oboki, K., Morita, H., Kajiwara, N., Arae, K., Tanaka, S., Ikeda, M., Iikura, M., Akiyama, T., Inoue, J., Matsumoto, K., Sudo, K., Azuma, M., Okumura, K., Kamradt, T., Saito, H. and Nakae, S. Paracrine IL-33 stimulation enhances lipopolysaccharide-mediated macrophage activation. *PLoS One.* 2011 Apr 11;6(4):e18404
- Oboki, K., Nakae, S., Matsumoto, K. and Saito, H. IL-33 and airway inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011 April;3(2):81-88
- Suzukawa, M., Nagase, H., Ogahara, I., Han, K., Tashimo, H., Shibui, A., Koketsu, R., Nakae, S., Yamaguchi, M. and Ohta, K. Leptin enhances survival and induces migration, degranulation and cytokine synthesis of human basophils. *J Immunol.* 2011 May 1;186(9):5254-5260

- Meguro, A., Ozaki, K., Hatanaka, K., Oh, I., Sudo, K., Ohmori, T., Matsu, H., Tataru, R., Sato, K., Sakata, Y., Nakae, S., Leonard, W.J., Ozawa, K. Lack of IL-21 signal attenuates graft-versus-leukemia effect in the absence of CD8 T-cells. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Dec;46(12):1557-65.
- Shibui, A., Nambu, A., Shimura, E., Yamaguchi, S., Shiraishi, C., Sato, Y., Okumura, K., Sugano, S., Hozumi, N and Nakae, S. Alteration of immune responses by N-acetylglucosaminyltransferase V during allergic airway inflammation. *Allergol Int.* 2011 Sep;60(3):345-54.
- Arae, K., Oboki, K., Ohno, T, Hirata, M., Nakae, S., Taguchi, T., Saito, H. and Nakajima, T. Cimetidine Enhances Antigen-Specific IgE and Th2 Cytokine Production. *Allergol Int.* 2011 Sep;60(3):339-44.
- Kamanaka, M., Zenewicz, L.A., Huber, S., Gagliani, N., Rathinam, C., O'Connor W Jr., Wang, 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.* 2011 May 9;208(5):1027-40.
- Itoh, S., Kimura, N., Axtell, R.C., Velotta, J.B., Gong, Y., Wang, X., Kajiwara, 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.* 2011 Sep 13;124(11 Suppl):S187-96.
- Shibui, A., Doi, J., Tolba, M.E.M., Shiraishi, C., Sato, Y., Ishikawa, S., Watanabe, J., Nogami, S., Nakae, S., Sugano, S. and Hozumi, N. N-acetylglucosaminyltransferase V-deficiency increases susceptibility to murine malaria. *Exp Parasitol.* 2011 Nov;129(3):318-21
- Kimura, N., Itoh, S., Nakae, S., Axtell, R.C., Velotta, J.B., Bos, E.J., Merk, D.R., Gong, Y., Okamura, H., Nagamine, C.M., Adachi, H., Cruikshank, W.W., Kornfeld, H., Robbins, R.C. and Fischbein, M.P. Interleukin-16 deficiency suppresses the development of chronic rejection in murine cardiac transplantation model. *J Heart Lung Transplant.* 2011 Dec;30(12):1409-17
- Otsuka, A., Kubo, M., Honda, T., Egawa, G., Nakajima, S., Tanizaki, H., Kim, B., Matsuoka, S., Watanabe, T., Nakae, S., Miyachi, Y., and Kabashima, K. Requirement of interaction between mast cells and skin dendritic cells to establish contact hypersensitivity. *PLoS One.* 2011;6(9):e25538.
- 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 enhancement of tumor progression in murine intestine. *Immunobiology.* 2012 Jan;217(1):54-60.
- 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.* 2012 Feb 15;188(4):1809-18
- Bonilla WV, Fröhlich A, Senn K, Kallert S, Fernandez M, Johnson S, Kreutzfeldt M, Hegazy AN, Schrick C, Fallon PG, Klemenz R, Nakae S, Adler H, Merkler D, Löhning M, Pinschewer DD. The alarmin interleukin-33 drives protective antiviral CD8⁺ T cell responses. *Science* 2012 Feb; 335(6071):984-9.
2. 学会発表
- Nakae S., "Role of IL-17 in allergic airway inflammation", St. Mary's Hospital, Catholic University of Korea. June 2, 2009.
- Nakae S., "Role of IL-17 in allergic airway inflammation", Gachon University Gil Hospital. June 3, 2009.
- Nakae S., "Role of IL-17 in allergic airway inflammation", Lee Gil Ya Cancer and Diabetes Institute, Gachon University of Medicine and Science. June 4, 2009.
- Nakae S., "Role of IL-17 in allergic airway inflammation" Pohang University of Science & Technology. June 8, 2009.
- Nakae S., "Role of IL-17 in allergic airway inflammation", Sungkyunkwan University, June 9, 2009
- Nakae S., "Roles of IL-17 and IL-17F in the pathogenesis of allergic and autoimmune diseases" College of Medicine, Hanyang University. June 10,

2009

中江 進、「好中球性アレルギー疾患と IL-17」、シンポジウム、第五回 自己免疫疾患研究会(東京)、平成 21 年 7 月 11 日

中江 進、「IL-17 とアレルギー」、特別講演、第 5 回 箱根カンファレンス (東京)、平成 21 年 8 月 22 日

中江 進、「IL-17 ファミリーサイトカインとアレルギー」、シンポジウム、第 12 回 Forum on Allergy in Nagoya (名古屋)、平成 21 年 10 月 10 日

中江 進、「非アトピー性ぜんそくモデルの作成と解析」、シンポジウム、平成 21 年度 (社) 日本実験動物学会維持会員懇談会 (東京)、平成 21 年 11 月 18 日

Nakae S., "Role of Th17 cells in Th2-type allergic airway inflammation", symposium, 2nd Symposium of the IMSUT&RCAS Global COE, Tokyo, March 2, 2010.

中江 進、「IL-17 ファミリーとアレルギー疾患」、特別講演、第 6 回京都臨床アレルギー研究会、京都大学 (京都)、平成 22 年 3 月 16 日

中江 進、「アレルギーにおける Th17 細胞とマスト細胞」、シンポジウム、第 130 年会日本薬学会 (岡山)、平成 22 年 3 月 28 日

中江 進、「肺および皮膚免疫における IL-17 の役割の解析」、第 12 回花王研究奨励賞受賞講演、(財) 花王芸術・科学財団 (東京)、平成 22 年 6 月 11 日

中江 進、「IL-33/マスト細胞」、シンポジウム、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)、平成 22 年 6 月 25 日

Nakae S., "Role of IL-17 in allergic airway inflammation", symposium, The 17th East Asia Joint Symposium on Biomedical Research, Taiwan, June 30, 2010.

中江 進、「皮膚炎におけるサイトカイン Up-to-date」、特別講演、第 1 回皮膚科最新医療研究会 (名古屋)、平成 22 年 10 月 15 日

中江 進、「IL-33 とアレルギー」、特別講演、第 19 回関東アレルギークラブ (東京)、平成 23 年 2 月 12 日

中江 進、「アレルギー疾患におけるサイトカイン Up-to-date」、特別講演、第 2 回順天堂眼アレルギー研究会、順天堂大学 (東京)、平成 23 年 2 月 23 日

中江 進、「非アトピー性喘息モデルの作成と解析」、東京大学医学部、平成 23 年 3 月 30 日

中江 進、「IL-17 とアレルギー」、東京医科歯科大学、平成 23 年 6 月 27 日

中江 進、「IL-17 と皮膚炎」、シンポジウム、第 41 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 (山梨)、平成 23 年 7 月 16 日

中江 進、「接触性皮膚炎とサイトカイン Up-to-date」、シンポジウム、第 10 回日本化学工業協会 LRI 研究報告会 (東京)、平成 23 年 8 月 26 日

中江 進、「IL-33 と炎症」、シンポジウム、第 84 回日本生化学会大会 (京都)、平成 23 年 9 月 21 日

中江 進、「IL-33 と炎症応答」、シンポジウム、第 87 回発生工学・疾患モデル研究会 (東京)、平成 23 年 9 月 28 日

Nakae S. "IL-17 family cytokines in allergy" Karolinska Institute (Sweden), Oct 20, 2011.

Nakae S. "IL-33 in allergy" Uppsala University (Sweden), Oct 21, 2011.

中江 進、「IL-33 とアレルギー」(シンポジウム)、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (東京)、平成 23 年 11 月 10 日

Nakae S. "Role of IL-33 in allergy" (シンポジウム)、第 40 回日本免疫学会学術集会 (千葉)、平成 23 年 11 月 29 日

Nakae S. "Roles of IL-25 and IL-33 in allergic airway inflammation" 6th Chiba University G-COE Symposium, Chiba, Japan, Nov. 30, 2011.

Nakae S, "IL-33", 22th World Allergy Congress,
Mexico, Dec 5, 2011.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

(審査中)

(1) 制御性T細胞の製造方法 (特開

2010-004853)

(2) Methods for screening for modulators of
CCRL2 (出願番号 : PCT/US2009/053769)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
分担研究報告書

新しい制御性 T 細胞体外増幅法による喘息治療法の開発
分担研究項目：マスト細胞による Treg 細胞増幅誘導機構の解明

研究代表者：斎藤 博久 国立成育医療研究センター研究所 副研究所長

研究要旨：In vitro において、IL-33 の存在下でマスト細胞と T 細胞を共培養することにより、Treg 細胞が選択的に増殖誘導できる培養系を確立した。そこで、この方法により誘導した Treg 細胞をマウスに移入し、マウスの喘息様気道炎症及び過敏症の治療効果の検討を行うための喘息モデル 4 種の誘導系および解析系の確立を行った。また、in vitro の解析結果より、IL-33 による Treg 細胞の誘導には、IL-33 によってマスト細胞から産生される IL-2 が必須であることが明らかになっている。マウスに IL-33 を点鼻吸入することにより、肺に好酸球の強い浸潤を伴う気道炎症が惹起されるとともに、肺の所属リンパ節では、Treg 細胞の増加が認められる。そこで、In vivo においても、Treg 細胞の誘導に、IL-33 の刺激によってマスト細胞が産生する IL-2 の関与の有無について評価を行った。その結果、4 種類の喘息モデルを確立し、また、IL-33 欠損マウスの樹立およびその利用により、これら 4 種の喘息様気道炎症の誘導における IL-33 の重要性が明らかになった。また、IL-33 による Treg 細胞の誘導には、マスト細胞上の IL-33 受容体を介した IL-2 産生が重要であることが個体レベルでも明らかになり、Treg 細胞数のバランスと気道炎症の重症度の相関が明確に認められた。

A. 研究目的

動物喘息モデルでは Treg 導入によって炎症と気道過敏性を抑制でき（Immunity 2009.31.438）、抗原特異性は必須でないといわれる（J Immunol. 2009.183.1821）。我々が見出した IL-33 により活性化されたマスト細胞が抗原・TCR 刺激非依存的に Treg をポリクローナルに増幅する機構によって ex vivo で Treg を増幅し、マウス気道炎症モデル治療を試みる。マウス喘息モデルは抗原タンパクを水酸化アルミニウム (Alum) 等の adjuvant と共に免疫し、抗原吸入により気道炎症を惹起する方法が一般に用いられる。しかし、Alum 等の adjuvant が inflammasome を活性化することが明らかとなり（Nature 2008.453.1122）、adjuvant そのものの炎症誘導活性が無視できないため、adjuvant-free のマウス気道炎症モデル系、および評価系を構築する。

また、最近報告されたケース・コントロールがそれぞれ 1 万人規模の 2 例の大規模なゲノムワイド遺伝子連鎖研究報告により、IL-33 と IL-33 受容体（Nat Genet. 2009.41.342, N Engl J Med. 2010.363.1211）が喘息のエンドフェノタイプにかかわらず抽出されている。そこで IL-33 依存的な気道炎症モデルを作製し、そのモデルを対象として Treg 移入を試みる。

マウスに IL-33 を点鼻吸入すると、好酸球の浸潤を伴う気道炎症が誘導される。その際、肺の所属リンパ節では、Treg 細胞が増殖することが分か

っている。一方、マスト細胞欠損マウスでは、IL-33 吸入後、野生型マウスよりも、肺所属リンパ節での Treg 細胞が著明に少ないため、気道炎症が重症化する。したがって、肺胞洗浄液中の好酸球の数と肺所属リンパ節内の Treg 細胞数は逆相関関係にある。In vitro では、IL-33 の存在下でマスト細胞と T 細胞を共培養することにより、Treg 細胞が選択的に増殖誘導される。この際、IL-33 は T 細胞には作用せず、マスト細胞に作用してマスト細胞から IL-2 産生を誘導し、その IL-2 が Treg 細胞の増殖を促進することが明らかになっている。本研究では、この in vitro での知見が、in vivo でも再現されるかどうか検討を行う。

B. 研究方法

Adjuvant である alum の存在下（B 細胞、マスト細胞非依存的誘導法）および非存在下（B 細胞、マスト細胞依存的誘導法）で鶏卵白アルブミンを抗原として誘導する喘息様気道炎症、House dust mite 粗抽出物の吸入のみによる気道炎症誘導、IL-33 の点鼻吸入、およびシステインプロテアーゼである papain の点鼻吸入によるマウス気道炎症の誘導および解析系の確立を行った。肺胞洗浄液評価系として Sysmex 社 XT1800iV、細気管支の気道抵抗測定のため Buxco 社の侵襲的気道抵抗値測定を用いた。

野生型マウス、マスト細胞欠損マウス、野生型マウス、IL-33 受容体欠損マウスおよび IL-2 欠損マウスのマスト細胞を移入したマスト細胞欠損

マウス(野生型マスト細胞 → マスト細胞欠損マウス、IL-33 受容体マスト細胞 → マスト細胞欠損マウス、および、IL-2 欠損マスト細胞 → マスト細胞欠損マウス)に、一日一回、三日間連続、IL-33 あるいは生理食塩水を吸入させた。四日目に肺胞洗浄液中の好酸球数を血球計測装置にて、肺の所属リンパ節内の Treg 細胞の割合をフローサイトメトリーにて評価を行った。

C. 結果

Adjuvant である alum の存在下(B細胞、マスト細胞非依存的誘導法)および非存在下(B細胞、マスト細胞依存的誘導法)で鶏卵白アルブミンを抗原として誘導する喘息様気道炎症、House dust mite 粗抽出物の吸入のみによる気道炎症誘導、IL-33 の点鼻吸入、およびシステインプロテアーゼである papain の点鼻吸入によるマウス気道炎症の誘導および解析系を確立した。また、作製した IL-33 欠損マウスでは、鶏卵白アルブミン、House dust mite 粗抽出物および papain による喘息様気道炎症が強く抑制され、これら気道炎症の誘導に IL-33 が深く関与していることが初めて明らかになった。

IL-33 吸入後、野生型マウスに比べて、マスト細胞欠損マウスでは、肺胞洗浄液中の好酸球数が増強し、肺所属リンパ節内の Foxp3⁺ Treg 細胞の割合が少なかった。肺胞洗浄液中の好酸球数と肺所属リンパ節内の Foxp3⁺ Treg 細胞の割合は、「野生型マスト細胞 → マスト細胞欠損マウス」では野生型マウスと同等であった。一方、「IL-33 受容体マスト細胞 → マスト細胞欠損マウス」と「IL-2 欠損マスト細胞 → マスト細胞欠損マウス」では、マスト細胞欠損マウスと同様に、野生型マウスに比べて、肺胞洗浄液中の好酸球数が増強し、肺所属リンパ節内の Foxp3⁺ Treg 細胞の割合が少なかった。

D. 考察

IL-33 が喘息のエンドフェノタイプに関わらず見出される喘息関連遺伝子として注目を集めている。上記の papain 吸入による好酸球性気道炎症は IL-33 依存的であることを我々は見出した。さらに、OVA を抗原とする汎用喘息モデルでの観察結果から、IL-33 は気道病態生理学的にも重要な働きを有すると考えられた。

IL-33 によって刺激されたマスト細胞が産生する IL-2 が Treg 細胞の増殖を誘導することが in vitro だけでなく in vivo でも明らかになった。したがって、IL-33 は好酸球の浸潤を伴う気道炎症を誘導する一方で、マスト細胞を介した Treg 細

胞を誘導することにより、気道炎症を抑制する働きも有すると言える。IL-33 による炎症誘導と抗炎症性作用のうち、抗炎症性作用を優先的に作動させるような仕組みを同定することにより、気道炎症の抑制効果が得られる可能性がある。

E. 結論

喘息のエンドフェノタイプによらない喘息関連遺伝子 IL-33 が植物アレルゲン papain の吸入による気道炎症に必須であることが判明した。また、In vivo において、IL-33 は、マスト細胞からの IL-2 産生を促進し、Treg 細胞の増殖を誘導し、その Treg 細胞を介して気道炎症の抑制に関与することが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Okayama Y, Okumura S, Sagara H, Yuki K, Sasaki T, Watanabe N, Fueki M, Sugiyama K, Takeda K, Fukuda T, Saito H, Ra C.

FcεRI-mediated thymic stromal lymphopoietin production by IL-4-primed human mast cells. *Eur Respir J* 2009 Aug;34(2):425-435.

Nagumo H, Abe J, Kano H, Taki S, Yamazaki K, Yamazaki T, Kobayashi N, Koike K, Sugane K, Saito H, Agematsu K. Distinct response in maintenance of human naive and memory B cells via IL-21 receptor and TCL1/Akt pathways. *Cell Immunol* 2009;256(1-2):56-63.

Imada Y, Fujimoto M, Hirata K, Hirota T, Suzuki Y, Saito H, Matsumoto K, Akazawa A, Katsunuma T, Yoshihara S, Ebisawa M, Shibasaki M, Arinami T, Tamari M, Noguchi E. Large scale genotyping study for asthma in the Japanese population. *BMC Res Notes* 2009 Mar 31;2(1):54.

Morisawa Y, Kitamura A, Ujihara T, Zushi N, Kuzume K, Shimanouchi Y, Tamura S, Wakiguchi H, Saito H, Matsumoto K. Effect of heat treatment and enzymatic digestion on the B cell epitopes of cow's milk proteins. *Clin Exp Allergy* 2009 Jun;39(6):918-925.

Sugiura K, Muro Y, Futamura K, Matsumoto K, Hashimoto N, Nishizawa Y, Nagasaka T, Saito H, Tomita Y, Usukura J. The Unfolded Protein Response Is Activated in Differentiating Epidermal Keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2009 Sep;129(9):2126-2135.

Horie M, Sekiya I, Muneta T, Ichinose S, Matsumoto K, Saito H, Murakami T, Kobayashi E.

Intraarticular injected synovial stem cells differentiate into meniscal cells directly and promote meniscal regeneration without mobilization to distant organs in rat massive meniscal defect. *Stem Cells* 2009 Apr 6;27(4):878-887.

Takahashi N, Matsumoto K, Saito H, Nanki T, Miyasaka N, Kobata T, Azuma M, Lee SK, Mizutani S, Morio T. Impaired CD4 and CD8 T-cell effector function and decreased memory T-cell population in ICOS-deficient patients. *J Immunol* 2009 May 1;182(9):5515-5527.

Matsumoto K, Fukuda S, Nakamura Y, Saito H. Amphiregulin production by human eosinophil. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149(suppl 1):39-44.

Kato A, Chustz RT, Ogasawara T, Kulka M, Saito H, Schleimer RP, Matsumoto K. Dexamethasone and FK506 inhibit distinct subsets of chemokines in human mast cells after cross-linking of FcεRI. *J Immunol* 2009 Jun 1;182(11): 7233-7243.

Nishida K, Hasegawa A, Nakae S, Oboki K, Saito H, Yamasaki S, Hirano T. Zinc transporter *Znt5/Slc30a5* is required for the mast cell-mediated delayed-type allergic reaction, but not the immediate-type reaction. *J Exp Med* 2009 Jun 8;206(6):1351-1364.

Orihara K, Morita H, Yagami A, Kajiwara N, Nakae S, Matsumoto K, Nagasaki H, Saito Y, Saito H, Matsuda A. TH2 cytokines potently induce an appetite-stimulating peptide, melanin-concentrating hormone, in human vascular endothelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Sep; 124(3):612-614.

Makino H, Toyoda M, Matsumoto K, Saito H, Nishino K, Fukawatase Y, Machida M, Akutsu H, Uyama T, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Fujino T, Ishikawa Y, Nakamura T, Umezawa A*. Mesenchymal to embryonic incomplete transition of human cells by chimeric OCT4/3 (POU5F1) with physiological co-activator EWS. *Exp Cell Res* 2009 Oct 1;315(16):2727-2740.

Kashiwakura JI, Kawakami Y, Yuki K, Zajonc DM, Hasegawa S, Tomimori Y, Caplan B, Saito H, Furue M, Oettgen HC, Okayama Y, Kawakami T. Polyclonal IgE Induces Mast Cell Survival and Cytokine Production. *Allergol Int* 2009 Sep;58(3):411-419.

Takahashi H, Toyoda M, Birumachi JI, Horie A, Uyama T, Miyado K, Matsumoto K, Saito H, Umezawa A. Shortening of human cell life span by induction of p16ink4a through the platelet-derived growth factor receptor beta. *J Cell Physiol* 2009 Nov;221(2):335-342.

Fukagawa K, Okada N, Fujishima H, Nakajima T, Takano Y, Tanaka M, Dogru M, Satake Y, Tsubota K, Saito H. Corneal and conjunctival fibroblasts are major sources of eosinophil-recruiting chemokines. *Allergol Int* 2009 Dec;58(4):499-508.

Enomoto Y, Orihara K, Takamasu T, Matsuda A, Gon Y, Saito H, Ra C, Okayama Y. Tissue remodeling induced by hypersecreted epidermal growth factor and amphiregulin in the airway following an acute asthma attack. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Nov; 124(5):913-920. e1-7.

Ohno T, Oboki K, Kajiwara N, Morii E, Aozasa K, Flavell RA, Okumura K, Saito H, Nakae S. Caspase-1, caspase-8 and calpain are dispensable for IL-33 release by macrophages. *J Immunol* 2009 Dec 1; 183(11):7890-7897.

Tsubota A, Matsumoto K, Mogushi K, Nariai K, Namiki Y, Hoshina S, Hano H, Tanaka H, Saito H, Tada N. IQGAP1 and vimentin are key regulator genes in naturally occurring hepatotumorigenesis induced by oxidative stress. *Carcinogenesis* 2010 Mar;31(3):504-511.

Matsumoto Y, Imai Y, Sugita Y, Tanaka T, Tsujimoto G, Saito H, Oshida T. CCDC132 is highly expressed in atopic dermatitis T cells. *Mol Med Rep* 2010; 3(1): 83-87.

Itoh S, Nakae S, Axtell RC, Velotta JB, Kimura N, Kajiwara N, Iwakura Y, Saito H, Adachi H, Steinman L, Robbins RC, Fischbein MP. IL-17 contributes to the development of chronic rejection in a murine heart transplant model. *J Clin Immunol* 2010 Mar;30(2):235-240.

Kawamichi Y, Cui CH, Toyoda M, Makino H, Horie A, Takahashi Y, Matsumoto K, Saito H, Ohta H, Saito K, Umezawa A. Cells of extraembryonic mesodermal origin confer human dystrophin in the Mdx model of duchenne muscular dystrophy. *J Cell Physiol* 2010 Jun;223(3):695-702.

- Futamura K, Orihara K, Hashimoto N, Morita H, Fukuda S, Sagara H, Matsumoto K, Tomita Y, Saito H, Matsuda A. 2-adrenoceptor agonists enhance cytokine-induced release of thymic stromal lymphopoietin by lung tissue cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2010 Jul;152(4):353-361.
- Niyonsaba F, Ushio H, Hara M, Yokoi H, Tominaga M, Takamori K, Kajiwara N, Saito H, Nagaoka I, Ogawa H, Okumura K. Antimicrobial peptides human β -defensins and cathelicidin LL-37 induce the secretion of a pruritogenic cytokine IL-31 by human mast cells. *J Immunol* 2010 Apr 1;184(7):3526-3534.
- Kajiwara N, Sasaki T, Cruse G, Bradding P, Ohmori K, Saito H, Ra C, Okayama Y. Activation of human lung mast cells through platelet activating factor receptor. *J Allergy Clin Immunol* 2010 May;125(5):1137-1145.e6.
- Kajiwara N, Oboki K, Ohno T, Ishii A, Sunnarborg SW, Okumura K, Saito H, Nakae S. Amphiregulin is not essential for ovalbumin-induced acute airway inflammation in mice. *Allergol Int* 2010 Jun;59(2):207-211.
- Matsumoto K, Terakawa M, Fukuda S, Saito H. Analysis of signal transduction pathways involved in anti-CD30 mAb-induced human eosinophil apoptosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152 Suppl 1:2-8.
- Yagami A, Kajiwara N, Oboki K, Ohno T, Morita H, Sunnarborg SW, Okumura K, Ogawa H, Saito H, Nakae S. Amphiregulin is not essential for induction of contact hypersensitivity. *Allergol Int* 2010 Sep;59(3):277-284.
- Fukuie T, Nomura I, Horimukai K, Futamura M, Narita M, Ohzeki T, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. Proactive treatment appears to decrease serum IgE levels in patients with severe atopic dermatitis. *Brit J Dermatol* 2010 Nov;163(5):1127-1129.
- Takeichi T, Sugiura K, Muro Y, Matsumoto K, Ogawa Y, Futamura K, Kaminuma O, Hashimoto N, Shimoyama Y, Saito H, Tomita Y. Overexpression of LEDGF/DFS70 induces IL-6 via p38 activation in HaCaT cells, similar to that seen in the psoriatic condition. *J Invest Dermatol* 2010 Dec;130(12):2760-2767.
- Ishii A, Oboki K, Nambu A, Morita H, Ohno T, Kajiwara N, Arae K, Sudo H, Okumura K, Saito H, Nakae S. Development of IL-17-mediated delayed-type hypersensitivity is not affected by down-regulation of IL-25 expression. *Allergol Int* 2010 Dec;59(4):399-408.
- Yagami A, Orihara K, Morita H, Futamura K, Hashimoto N, Matsumoto K, Saito H, Matsuda A. IL-33 mediates inflammatory responses in human lung tissue cells. *J Immunol* 2010 Nov 15;185(10):5743-5750.
- Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, Arae K, Morita H, Ishii A, Abe T, Kiyonari H, Matsumoto K, Sudo K, Okumura K, Saito H, Nakae S. IL-33 is a crucial amplifier for innate rather than acquired immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 Oct 26;107(43):18581-18586.
- Miyamoto T, Muneta T, Tabuchi T, Matsumoto K, Saito H, Tsuji K, Sekiya I. Intradiscal transplantation of synovial mesenchymal stem cells prevents intervertebral disc degeneration through suppression of matrix metalloproteinase-related genes in nucleus pulposus cells in rabbits. *Arthritis Res Ther* 2010 Nov 5;12(6):R206.
- Ebihara T, Azuma M, Oshiumi H, Kasamatsu J, Iwabuchi K, Matsumoto K, Saito H, Taniguchi T, Matsumoto M, Seya T. Identification of INAM, a polyI:C-inducible membrane protein, that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation. *J Exp Med* 2010 Nov 22;207(12):2675-2687.
- Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Suzuki Y, Yoshihara S, Adachi M, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakajima T, Mathias RA, Rafaels N, Barnes KC, Himes BE, Duan QL, Tantisira KG, Weiss ST, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M. TSLP promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011 Jun;44(6):787-93.
- Yamada Y, Matsumoto K, Hashimoto N, Saikusa M, Homma T, Yoshihara S, Saito H. Effect of Th1/Th2 cytokine pretreatment on RSV-induced gene expression in airway epithelial cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2011 Feb;154(3):184-194.

Aung G, Niyonsaba F, Ushio H, Kajiwara N, Saito H, Ikeda S, Ogawa H, Okumura K. Catestatin, a neuroendocrine antimicrobial peptide, induces human mast cell migration, degranulation and production of cytokines and chemokines. *Immunology* 2011 Apr;132(4):527-539.

Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, Ohtsuka Y, Shoda T, Terada A, Takamasu T, Arai K, Ito Y, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Cluster analysis reveals four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Mar; 127(3): 685-688.e8.

Ohno T, Oboki K, Morita H, Kajiwara N, Arae K, Tanaka S, Ikeda M, Iikura M, Akiyama T, Inoue J, Matsumoto K, Sudo K, Azuma M, Okumura K, Kamradt T, Saito H, Nakae S. Paracrine IL-33 Stimulation Enhances Lipopolysaccharide-Mediated Macrophage Activation. *PLoS One* 2011 Apr 11;6(4):e18404.

Ebata R, Abe J, Yasukawa K, Hamada H, Higashi K, Suwazono Y, Saito H, Terai M, Kohno Y. Increased Production of Vascular Endothelial Growth Factor-D and Lymphangiogenesis in Acute Kawasaki Disease. *Circ J* 2011 May 25;75(6):1455-62.

Arae, K., Oboki, K., Ohno, T, Hirata, M., Nakae, S., Taguchi, T., Saito, H. and Nakajima, T. Cimetidine Enhances Antigen-Specific IgE and Th2 Cytokine Production. *Allergol Int.* 2011 Sep;60(3):339-44.

Iikura K, Katsunuma T, Saika S, Saito S, Ichinohe S, Ida H, Saito H, Matsumoto K. Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155 Suppl 1:27-33.

Matsumoto K, Fukuda S, Hashimoto N, Saito H. Human eosinophils produce and release a novel chemokine, CCL23, in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155 Suppl 1:34-9.

Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW,

Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Fumio Yamashita F, Asada T, Iwai N, Tomoike H, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K. Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. *PLoS Genet* 2011; 7(7): e1002170.

Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Ebisawa M, Tamura G, Nagai A, Nishima S, Fukuda T, Morikawa A, Okamoto Y, Kohno Y, Saito H, Takenaka H, Grouse L, Bousquet J. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. *Allergy* 2011 Oct;66(10):1287-1295.

Itoh S, Kimura N, Axtell RC, Velotta JB, Gong Y, Wang X, Kajiwara N, Nambu A, Shimura E, Adachi H, Iwakura Y, Saito H, Okumura K, Sudo K, Steinman L, Robbins RC, Nakae S, Fischbein MP. Interleukin-17 accelerates allograft rejection by suppressing regulatory T cell expansion. *Circulation* 2011 Sep 13;124(11 Suppl):S187-96.

Saito H. Essentials for starting a pediatric clinical study (2): Role of environment and immunity in the development of childhood allergic and immunologic disorders. *J Toxicol Sc.* 2009;34 Suppl 2:SP313-319.

Saito H. Mast cell-specific genes as new drug targets. In "Allergy Frontiers: Future Perspectives" (p.323) ed. by Pawankar R, Holgate ST and Rosenwasser L. Springer, Tokyo, 2010: 179-190.

Suzukawa M, Yamaguchi M, Iikura M, Koketsu R, Komiya A, Nagase H, Nakae S, Matsumoto K, Saito H, Matsushima K, Yamamoto K, Ohta K. IL-33-induced activation of human basophils and eosinophils. *Inflammation and Regeneration* 2010 May; 30(5):181-185.

Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, Saito H, Nakae S. IL-33 and IL-33 Receptors in Host Defense and Diseases. *Allergol Int* 2010 Jun;59(2):143-160.

Toyoda M, Hamatani T, Okada H, Matsumoto K, Saito H, Umezawa A. Defining Cell Identity by Comprehensive Gene Expression Profiling. *Curr Med Chem* 2010;17(28):3245-3252.