

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：12102
研究種目：基盤研究(B) (一般)
研究期間：2017～2019
課題番号：17H04362
研究課題名(和文)アラジン-1を標的とした新規敗血症治療法の開発

研究課題名(英文)Development of targeted therapy against sepsis

研究代表者

本多 伸一郎 (Honda, Shin-ichiro)

筑波大学・生存ダイナミクス研究センター・客員研究員

研究者番号：60360640

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：敗血症の治療を行う上では病原体の排除を行いつつ過剰な炎症反応を回避するという緻密な制御が必要である。アラジン-1は細胞内領域のITIM配列を介した脱リン酸化酵素との会合により抑制性シグナルを伝達する免疫チェックポイント受容体である。盲腸結紮穿孔法による腹膜炎モデルではアラジン-1遺伝子が欠損すると生存率が有意に亢進した。アラジン-1はTLR4シグナルを抑制してIL-10産生を抑え、ノックアウトマウスでは抗炎症反応が亢進することで生存率が亢進することを見出した。抗アラジン-1抗体でアラジン-1の機能を阻害することにより敗血症を治療できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症の治療法は確立しておらず、新たな治療法を開発することが重要である。アラジン-1は免疫応答を制御する免疫チェックポイント分子の一つであるがアラジン-1遺伝子が欠損したマウスでは敗血症誘導後の生存率が亢進することを見出した。アラジン-1は炎症反応を抑制すると仮説を立てたが、予想外に、アラジン-1遺伝子が欠損すると腹腔マクロファージからIL-10産生が亢進し、炎症反応を抑制した。しかし、腹腔内の細菌量には変化がなかった。このことから、アラジン-1を治療標的とすることで、細菌の排除には影響せず炎症反応だけ抑制できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：It is important to establish the therapeutic strategy against sepsis by inhibiting hyperactivation of inflammation with controlling infection. An immunoinhibitory receptor, Allergin-1, is expressed on myeloid cells, transmit an inhibitory signal via ITIM sequence in its cytoplasmic region, and function as immune-checkpoint receptor. We found that Allergin-1-deficiency protects the mice from death by cecal ligation puncture (CLP)-induced sepsis. Further analyses demonstrated that Allergin-1-deficiency promotes IL-10 production by peritoneal macrophages via TLR4 signaling. These observations suggest that Allergin-1 may be a therapeutic targeting molecule in sepsis.

研究分野：免疫学

キーワード：敗血症 TLR4 IL-10 アラジン-1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

敗血症は病原体感染により引き起こされる全身性炎症反応症候群であるが、重症敗血症の死亡率は約 29 % と高く、アメリカにおける死者は年間 21 万人を超えるとされている (Dombrovskiy et al., *Crit. Care Med.*, 2007)。宿主免疫機構は Toll 様受容体 (TLR) に代表されるパターン認識受容体を介して細菌構成成分を感知して病原体の排除を行うが、重症敗血症ではしばしば炎症性サイトカイン産生が過剰に亢進して敗血症性ショックに陥る (Rittirsch et al., *Nat Rev Immunol.*, 2006)。すなわち敗血症の治療を行う上では病原体の排除を行いつつ過剰な炎症応答を回避するという緻密な制御が必要とされる。これまでも炎症性サイトカイン等を標的とした治療が試みられているものの著効例は少なく、新規分子基盤に基づく治療法が求められている。

自然免疫応答は感染防御の最前線を担う必須の生体防御機能であるが、感染に対する生体の炎症反応が制御不能に陥ると全身性炎症反応症候群を呈して敗血症を発症する。そのため、自然免疫応答の活性化制御機構を明らかにすることは、敗血症病態の分子機構の理解と人為的制御法の開発において重要な課題である。

申請者は、敗血症の病態の理解と新規治療法の開発を目的として、自然抗体を産生して自然免疫応答に働く境界領域 B 細胞 (Marginal zone B cells, MZB) が LPS に応答して産生する IL-6 が炎症の増幅に働き、敗血症ショックを誘因することを明らかにした。また、この IL-6 を抗 IL-6 受容体抗体で中和することで、敗血症ショックの生存率を改善させる治療効果を有することを報告した。さらに、TLR4 シグナルを負に制御する分子機構に、IgM/IgA 受容体である Fc α / μ (CD351) が働くことを明らかにした (Honda S et al, *Nat Commun.*, 2016)。敗血症の発症機序をさらに明らかにするため、敗血症における TLR4 シグナル制御分子の役割について検証した。

アラジン-1 は免疫グロブリンスーパーファミリーに属し、細胞内領域に Immunotyrosine-based inhibitory motif (ITIM) を有する受容体であり、これが肥満細胞に強く発現する他、樹状細胞、単球/マクロファージ、好中球に発現しており、肥満細胞上では高親和性 IgE 受容体 (Fc ϵ RI) のシグナルを抑制することで全身性および局所アナフィラキシーを抑制する「アレルギー抑制分子」であることを報告した (Hitomi et al, *Nat Immunol.*, 2010)。さらに、アラジン-1 は TLR2 シグナルを抑制し、皮膚炎を制御することを報告した (Tsurusaki et al, *Int Immunol.*, 2016)。しかし、感染症におけるアラジン-1 の機能については明らかではなかった。

1、アラジン-1 遺伝子欠損マウスは敗血症モデルで抵抗性を示す

申請者は敗血症における自然免疫応答の役割をさらに明らかにするため、自然免疫応答に働く骨髄系細胞に強く発現するアラジン-1 に着目し、敗血症におけるアラジン-1 の役割について検討した。敗血症モデルである盲腸結紮穿孔法 (cecal ligation and puncture, CLP) は細菌性腹膜炎モデルで盲腸内の細菌が全身性に拡散することで死に至る。アラジン-1 遺伝子欠損マウス (KO) を用いて CLP による敗血症モデルを検討したところ、野生型 (WT) と比較してアラジン-1 KO で生存率が有意に亢進する現象を見出した。

2、アラジン-1 は TLR4 シグナルを抑制する

申請者は TLR4 シグナルを制御する機構をさらに詳細に明らかにするため、アラジン-1 を強く発現する骨髄由来培養肥満細胞 (bone marrow-derived cultured mast cell: BMMC) を TLR4 リガンドである LPS で刺激し、炎症性サイトカイン産生を検討した。その結果、アラジン-1KO 由来 BMMC が野生型 (WT) 由来 BMMC と比較して IL-6、TNF- α および MCP-1 の産生が有意に亢進する現象を見出した。この結果から、アラジン-1 は TLR4 シグナルを抑制することが示唆された。

以上の予備実験結果から、申請者はアラジン-1 が TLR シグナルを負に制御することで炎症性サイトカイン産生を抑制し、細菌性感染に対する免疫応答の過剰な活性化を制御する生理的役割がある、と考えた。このことは、アラジン-1 シグナルを標的とした分子療法を開発することで、炎症応答を人為的に制御できる可能性を示している。

2. 研究の目的

本研究では、敗血症病態の分子機構と治療法を開発することを目的として、研究期間内に以下について明らかにする。

- (1) アラジン-1 が欠失することで敗血症モデルの生存率が亢進するメカニズムを明らかにする。
- (2) 病原体排除に寄与する細胞群の同定とその分子機構を明らかにする。
- (3) アラジン-1 による TLR4 シグナル抑制機構を解明する。
- (4) 盲腸結紮穿刺法 (CLP) 以外の敗血症モデルにおけるアラジン-1 の役割を明らかにする。
- (5) アラジン-1 を標的とした抗体療法を開発する。

3. 研究の方法

盲腸結紮穿刺法 (CLP) による腹膜炎の誘導 :

結紮する盲腸の大きさと穿孔の大きさによって重症度が調整可能な腹膜炎モデルである。野生型 (WT) およびアラジン-1 遺伝子欠損 (KO) マウスに様々な重症度の盲腸結紮後穿孔後腹膜炎を誘導し、血中、脾臓および腹腔内の炎症性サイトカイン産生、菌量を経時的に検討し、生存率を検討する。CLP の誘導は、4 週齢より同ケージで 4 週間以上飼育した 8~12 週齢雄の BALB/cAJcl 系統野生型及びアラジン-1KO マウスに 10 倍希釈したソムノペンチルを 10 μ l/g body weight 投与により麻酔を行った。その後腹部を切開し、盲腸を取り出して先端から 1.5 cm の長さでナイロン縫合糸 5-0 USP 50 cm (ケイセイ医科工業、日本) にて結紮後、先端をテルモ注射針 25 G (テルモ、日本) で 2 カ所穿刺を行った。その後再び盲腸を腹腔内に戻して針付き縫合糸ナイロン (ケイセイ医科工業、日本) で縫い合わせた後 1 ml PBS を経皮内投与し、1 時間 37 $^{\circ}$ C で HOT PLATE (アズワン株式会社、日本) を用いて加温した。生存率は 6 時間ごとに観察を行った。

CLP 後腹腔内細胞数算定 :

CLP 後 2、4、8、20 時間目の野生型及びアラジン-1KO の腹腔洗浄液を Guava ViaCount 試薬 (Merck Millipore, MA) で染色し、Guava EasyCyte Mini Flow Cytometer (Merck Millipore, MA) を用いて全細胞数を測定した。また各細胞数は抗 B220-APC cy7 抗体、抗 Ly6G-PE 抗体、抗 CD11b-FITC 抗体、抗 Ly6C-Alexa700 抗体、抗 F4/80-Alexa647 抗体で染色し、BD LSR Fortessa (BD Biosciences) を用いて解析後に算定した。各細胞数の算定は全細胞数に生細胞中の各細胞分画を乗じて算定した。

腹腔内菌量測定 (Colony Forming Unit) :

CLP 後 2、4、8、20 時間目の野生型及びアラジン-1KO の腹腔洗浄液を PBS で 10 倍、100 倍希釈したものをパールコアブレインハートインフュージョンブイオン培地 (栄研化学、日本) を用いて 37 $^{\circ}$ C で 24 時間培養後にコロニー数を測定した。パールコアブレインハートインフュージョンブイオン培地 53 g は、1 L の Milli Q に加温して溶解し、オートクレーブ後に滅菌シャーレ (90 mm \times 15 mm) (ASAHI GLASS CO., LTD, 日本) に 20 ml ずつ分注してプレートを作製した。

BDTM Cytometric Bead Array (CBA) によるサイトカイン解析 :

CLP 後の血清、腹腔中のサイトカイン濃度は BDTM Cytometric Bead Array (CBA) 解析 (BD Biosciences) の CBA Flex Sets を用いて解析した。CLP 後の血清は Micro-Hematocrit Capillary Tubes (Life Technologies, CA) を用いて眼窩採血を行い、10000 rpm で 10 分間遠心後の上清を用いた。腹腔洗浄液は 1 ml の PBS で洗浄したものを 1500 rpm で 5 分間遠心後の上清を用いた。TNF (カタログ番号 558229)、IL-6 (カタログ番号 558301)、IL-10 (カタログ番号 558300)、IL-1 β (カタログ番号 560232)、CXCL1 (カタログ番号 558340) の各 Capture Beads (BD Biosciences) を 0.2 μ l ずつ混合した混合液 10 μ l とサンプル 10 μ l を混合した。そして、その混合液に PE Detection Reagent (BD Biosciences) を 10 μ l 加え、室温、遮光下で 1 時間反応させた。その後、150 μ l の Wash buffer を加えて 200 \times g で 5 分間遠心して上清を捨て、200 μ l の

Wash buffer に懸濁して BD LSR Fortessa (BD Biosciences)で測定した。解析ソフトは FCAP Array (BD Biosciences) を使用した。

4 . 研究成果

(1) CLP においてアラジン-1KO は WT と比較して生存率が有意に亢進する。

WT では 50 %生存率が 30 時間であったのに対し、アラジン-1KO は 60 時間と生存時間が約 2 倍に亢進するという結果が得られた。以上の結果よりアラジン-1 の欠損は敗血症に対する生体防御の作用があるということが示唆された。

(2)アラジン-1 は炎症細胞の遊走は制御しない。

CLP における生存率の亢進に関わる因子として、菌の排除および炎症に関わる。CLP モデルにおいて、アラジン-1KO が WT と比較して生存率が亢進した要因に、菌を排除する免疫細胞が多く遊走された可能性について検証するため、CLP 後の腹腔中の好中球及び炎症性単球数を比較検討した。CLP を行って 2, 4, 8, 20 時間後の腹腔洗浄液中の各細胞分画をフローサイトメトリー法にて解析した。WT とアラジン-1KO の双方で CLP 後に好中球および炎症性単球が遊走されたが、WT とアラジン-1KO で総細胞数、好中球数、炎症性単球数は有意な差は観察されなかった。以上の結果より Allergin-1 欠損により CLP 後の免疫細胞の遊走能は促進されないということが示唆された。

(3)アラジン-1 は細菌のクリアランスの制御には関わらない。

次に、CLP 後の腹腔内菌量の測定を行った。CLP 後 2, 4, 8, 20 時間目の腹腔中の菌量は BHI 寒天培地を用いて測定した。その結果、ナイーブのマウスと比較して CLP 後の腹腔内の菌量は増加していることが確認された。しかし WT とアラジン-1KO で腹腔内菌量は同等であった。以上の結果より Allergin-1 欠損による菌の排除能は促進されないということが示唆された。

(4)アラジン-1 の欠損により炎症応答が抑制される。

CLP 後の菌の排除能において WT とアラジン-1KO は同程度であった。CLP における死亡率は炎症性サイトカインの産生量とも相関する。そこで次に CLP による炎症応答を比較検討するため、CLP 後 2, 4, 8, 20 時間目の血中サイトカインおよびケモカイン濃度を BD™ Cytometric Bead Array (CBA)を用いて測定を行った。CLP 後 2 および 4 時間目の IL-6, TNF, IL-1 β , CXCL1 の濃度は WT とアラジン-1KO で同等であったが、CLP 後 4 時間目のアラジン-1KO で抗炎症性サイトカインである IL-10 の濃度が WT と比較して有意に上昇していた。また CLP 後 8, 20 時間目の血中 IL-6, TNF, CXCL1 の濃度は WT とアラジン-1KO で同等であったが、IL-1 β の濃度がアラジン-1KO で WT と比較して減少傾向を示した。以上の結果よりアラジン-1 の欠損により CLP 後早期の抗炎症反応が促進し、CLP 後後期の炎症が抑制されることが示唆された。

(5) ナーブマウスの腹腔内のマクロファージにおいてアラジン-1 は高い発現を示したため、次に LPS 刺激による腹腔マクロファージの IL-10 の産生を比較した。アラジン-1KO 由来の腹腔マクロファージにおいて WT 由来の腹腔マクロファージと比較して IL-10 産生が有意に上昇していた。またマウスアラジン-1Fc のマクロファージに対する結合も確認されたことから、アラジン-1 のリガンドの存在が示唆された。以上の結果より *in vitro* においてアラジン-1 の欠損によってマクロファージによる IL-10 産生が増加することが示唆された。また、アラジン-1 は TLR4 シグナルを抑制する機能を有することが示唆された。

(6) アラジン-1 の TLR4 シグナル抑制機構を明らかにするため、野生型またはアラジン-1KO 由来骨髄由来培養マクロファージ (Bone marrow-derived cultured macrophage, BMM) を TLR4 リガンドである LPS で刺激後、アラジン-1 を免疫沈降して会合分子を生化学的に解析したところ、アラジン-1 は脱リン酸化酵素 SHP-1 と会合し、LPS 刺激後 15 分でアラジン-1 のチロシン残基と SHP-1 のリン酸化を検出した。さらに TLR4 シグナル下流の分子について生化学的に解析したところ、KO の BMM で IRAK1 が減少しており、p38, Erk, Jnk およ

び Syk のリン酸化が KO で亢進していた。このことから、LPS 刺激によりアラジン-1 がリン酸化して SHP-1 との会合および SHP-1 のリン酸化が亢進する。これにより、MyD88 シグナル経路の活性化が制御される可能性が示唆された。

(7) アラジン-1 に対する抗体が敗血症を治療できるか検討するため、抗アラジン-1 抗体 (クローン : TX83、TX98、TX106、EX36) を敗血症誘導する前後に投与して検証したが、これらのクローンのうち、生存率の亢進に関わる抗体は観察されなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miki Haruka, Tahara-Hanaoka Satoko, Almeida Mariana Silva, Hitomi Kaori, Shibagaki Shohei, Kanemaru Kazumasa, Lin Yu-Hsien, Iwata Kanako, Miyake Shota, Shibayama Shiro, Sumida Takayuki, Shibuya Kazuko, Shibuya Akira	4. 巻 204
2. 論文標題 Allergin-1 Immunoreceptor Suppresses House Dust Mite-Induced Allergic Airway Inflammation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 753-762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1900180	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagayama Hasegawa Yuko, Honda Shin ichiro, Shibuya Akira, Shibuya Kazuko	4. 巻 29 Nov
2. 論文標題 Expression and function of DNAM 1 on human B lineage cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cytometry Part B: Clinical Cytometry	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cyto.b.21859	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanemaru Kazumasa, Noguchi Emiko, Tahara-Hanaoka Satoko, Mizuno Seiya, Tateno Hiroaki, Denda-Nagai Kaori, Irimura Tatsuro, Matsuda Hiroshi, Sugiyama Fumihito, Takahashi Satoru, Shibuya Kazuko, Shibuya Akira	4. 巻 4
2. 論文標題 Clec10a regulates mite-induced dermatitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Immunology	6. 最初と最後の頁 eaax6908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciimmunol.aax6908	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lin Yu-Hsien, Tahara-Hanaoka Satoko, Nagai Kei, Yoshikawa Soichiro, Kubo Masato, Shibayama Shiro, Karasuyama Hajime, Shibuya Akira	4. 巻 32
2. 論文標題 Selective suppression of oral allergen-induced anaphylaxis by Allergin-1 on basophils in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 213 ~ 219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz075	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 柴垣翔平、田原聡子、渋谷彰	4. 巻 71
2. 論文標題 マスト細胞上のアラジン-1はヤケヒョウダニによるマウス気道過敏症を抑制する.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科.	6. 最初と最後の頁 583-589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iizuka Akira, Segawa Seiji, Kondo Yuya, Kaneko Shunta, Yokosawa Masahiro, Furuyama Kotona, Miki Haruka, Tahara Hanaoka Satoko, Shibuya Akira, Tsuboi Hiroto, Goto Daisuke, Matsumoto Isao, Shibayama Shiro, Sumida Takayuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Allergy inhibitory receptor 1 inhibits autoantibody production via upregulation of apoptotic debris clearance by macrophages	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 2071-2078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1756-185X.13381	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Y, Matsuzaka T, Tahara-Hanaoka S, Shibuya K, Shimano H, Nakahashi-Oda C, Shibuya A	4. 巻 5
2. 論文標題 Elovl6 regulates mechanical damage-induced keratinocyte death and skin inflammation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Death and Diseases	6. 最初と最後の頁 1181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-018-1226-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hitomi K, Tahara-Hanaoka S, Miki H, Iwata K, Shibayama S, Kubo M, Shibuya A	4. 巻 30
2. 論文標題 Allergin-1 on mast cells suppresses house dust mite-induced airway hyperresponsiveness in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 429-434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato K, Honda S, Shibuya A, Shibuya K	4. 巻 200
2. 論文標題 Cutting Edge: Identification of Marginal Reticular Cells as Phagocytes of Apoptotic B Cells in Germinal Centers.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Immunol	6. 最初と最後の頁 3691-3696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701293	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibagaki Shohei, Tahara-Hanaoka Satoko, Hiroyama Takashi, Nakamura Yukio, Shibuya Akira	4. 巻 29
2. 論文標題 Long-term survival of the mouse ES cell-derived mast cell, MEDMC-BRC6, in mast cell-deficient KitW-sh/W-sh mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 235 ~ 242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxx022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Lin Y, Tahara-Hanaoka S, Yoshikawa S, Shibayama S, Karasuyama H, and Shibuya A.
2. 発表標題 Selective suppression of oral allergen-induced anaphylaxis by Allergin-1.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金丸和正、田原聡子、高橋智、渋谷和子、渋谷彰
2. 発表標題 Clec 10a regulated mite-induced dermatitis.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田原 聡子、三木 春香、人見 香織、Almeida Mariana、柴垣 翔平、金丸 和正、岩田 佳奈子、柴山 史朗、住田 孝之、渋谷 和子、渋谷 彰
2. 発表標題 Allergin-1 immunoreceptor suppresses house dust mite-induced allergic Th2 responses
3. 学会等名 第83回日本インターフェロン・サイトカイン学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tahara-Hanaoka S, Miki H, Hitomi K, Almeida MS, Iwata K, Kanemaru K, Shibayama S, Kubo M, Sumida T, Shibuya A
2. 発表標題 Inhibition of house dust mite-induced Th2 responses by Allergin-1 immunoreceptor on dendritic cells.
3. 学会等名 第46回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tahara-Hanaoka S, Miki H, Hitomi K, Almeida MS, Iwata K, Kanemaru K, Shibayama S, Kubo M, Sumida T, Shibuya A
2. 発表標題 Inhibition of house dust mite-induced Th2 responses by Allergin-1 immunoreceptor on dendritic cells.
3. 学会等名 The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society. (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

筑波大学 免疫学研究室
<http://immuno-tsukuba.com/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	田原 聡子 (Tahara-Hanaoka Satoko) (20360589)	筑波大学・生存ダイナミクス研究センター・講師 (12102)	