

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	アレルギー疾患関連分子の発現制御機構とアレルギー治療・予防への応用
研究機関・部局・職名	東京理科大学 基礎工学部 生物工学科 教授
氏名	西山 千春

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	120,000,000	120,000,000	0	120,000,000	120,000,000	0	0
間接経費	36,000,000	36,000,000	0	36,000,000	36,000,000	0	0
合計	156,000,000	156,000,000	0	156,000,000	156,000,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	57,120	39,836,940	14,338,272	42,801,676	97,034,008
旅費	0	200,430	538,560	880,620	1,619,610
謝金・人件費等	0	4,663,617	9,511,943	4,794,852	18,970,412
その他	0	1,093,188	869,038	413,744	2,375,970
直接経費計	57,120	45,794,175	25,257,813	48,890,892	120,000,000
間接経費計	150,000	0	21,182,732	14,667,268	36,000,000
合計	207,120	45,794,175	46,440,545	63,558,160	156,000,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
Neon Transfection System Starter Pack	ライフテクノロジー ジャパン MPK5000S	1	992,250	992,250	2011/7/19	東京理科大学(順天堂大学より移管)
超高感度等温滴定型カロリメーター	GEヘルスケア ジャパン	1	22,942,500	22,942,500	2011/12/15	東京理科大学(順天堂大学より移管)
Nucleofector 2b Device	LONZA AAB-1001	1	992,250	992,250	2013/7/31	東京理科大学(順天堂大学より移管)
リアルタイムPCRシステム	ライフテクノロジー StepOnePlus-01VP020	1	3,761,100	3,761,100	2013/8/1	東京理科大学(順天堂大学より移管)
密閉式超音波細胞破碎装置	コスモバイオ UCD-300	1	1,505,175	1,505,175	2013/7/31	東京理科大学(順天堂大学より移管)
超低温槽	Thermo Forma 451L 100V 20A	1	1,669,500	1,669,500	2013/7/31	東京理科大学(順天堂大学より移管)
バイオクリーンベンチ傾斜型	日本エアテック BLB-1306	1	1,092,000	1,092,000	2013/11/6	東京理科大学
ダイレクトヒートCO2インキュベーター	Thermo Forma 310 184L	2	750,750	1,501,500	2013/11/8	東京理科大学
高性能フローサイトメーター	ミルテニー MACS Quant Analyzer	1	9,334,500	9,334,500	2014/2/17	東京理科大学
自動磁気細胞分離装置	autoMACS Pro Starting Kit	1	2,544,150	2,544,150	2014/2/17	東京理科大学

5. 研究成果の概要

アレルギーや自己免疫疾患の制御を目的とし、免疫担当細胞における遺伝子発現制御機構の解析を進めてきた。特に、樹状細胞において最も重要な共刺激分子CD80、CD86の発現が転写調節因子PU.1による直接的な転写活性化を受けていることを見出し、その知見からPU.1のノックダウンがマウスモデルにて接触性皮膚炎を改善する効果を持つことを示した(金田ら Blood 2011)。さらに、樹状細胞が抗原提示をする際に中心となる抗原提示のための分子MHC class IIの発現機構を解析し、PU.1が転写共役因子CIITAの最上流プロモーターに作用して転写活性化することにより間接的にMHC class II発現を引き起こすことを明らかにした(北村ら J Allergy Clin Immunol 2012)。引き続き樹状細胞のマーカー分子であるCD11cや二次リンパ組織への遊走に必須のCCR7、共刺激分子OX40LなどもPU.1制御下にあることを見出し、その機構を詳細に解析した(いずれも八代ら 投稿準備中)。これらの結果やマイクロアレイ解析からPU.1の抑制が過剰な免疫応答の制御に繋がることが示唆されており、生理的条件下でPU.1制御作用を持つ分子の探索を進めている。特定のサイトカインに相当する作用があることを観察しており、一方で化合物ライブラリーや食品微量成分、菌体成分などを対象にスクリーニングを行っている。引き続き、挙ってきた候補分子のPU.1抑制機構を解析している。また、アレルギー反応のエフェクター細胞であるマスト細胞・好塩基球がアレルゲンに応答する際に抗体と直接作用するIgE受容体の発現制御機構を解析した結果、PU.1、GATA1、GATA2が α サブユニットの、GATA2が β サブユニットの正の制御因子であることを示し、これらのノックダウンが受容体の発現抑制だけでなくプライマリーマスト細胞の活性化をも抑制することを確認した(稲毛ら J Immunol)。マスト細胞・好塩基球については、アレルゲン特異的なIgE抗体以外にも慢性炎症に関わる細胞活性化機構が知られてきていることから、その標的としてSCFの受容体であるc-kitやIL-33の受容体であるST2についても発現制御機構を解析した。c-kitについてはGATA2が他分子との相互作用を介して間接的に転写活性化を行うこと(前田ら J Immunol 2010)、ST2についてはGATA2が転写活性化因子として働き、一方GATA1が抑制的に作用していること、GATA1の発現レベルの差がIL-33受容体発現と逆相関にあることを見出し、これがマスト細胞と好塩基球の遺伝子発現プロファイルの差異をもたらす一つの機構である可能性を示した(馬場ら J Biol Chem 2012)。一方、転写調節因子について細胞特異的遺伝子発現の仕組みを解き明かすため構造-機能相関解析を進めている。現在までに全長PU.1やGATA1、GATA2の一部ドメインについて発現系構築、精製に成功しており、引き続き結晶化条件を検討している。共同研究として、樹状細胞を用いた遺伝子治療によりマウスモデルでの自己免疫疾患の改善に成功するといった成果もあり、治療応用に向けての基盤技術を確立しつつある。

課題番号	LS111
------	-------

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	アレルギー疾患関連分子の発現制御機構とアレルギー治療・予防への応用
	Research on regulatory mechanisms of allergy-related gene expression for development of treatment and prevention of allergic diseases.
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	東京理科大学 基礎工学部 生物工学科 教授
	Tokyo University of Science, Faculty of Industrial Science and Technology, Department of Biological Science and Technology, Professor
氏名 (下段英語表記)	西山 千春
	Chiharu Nishiyama

研究成果の概要

(和文):

免疫担当細胞の機能制御を目指し、以下に示す通り樹状細胞とマスト細胞・好塩基球における重要分子の発現制御機構を解析し、その知見を利用してマウス疾患モデルやヒト細胞での制御に成功した。

樹状細胞について、抗原提示に必須の MHC class II や共刺激分子 CD80 と CD86 の発現に転写調節因子 PU.1 が直接あるいは間接的に制御する詳細を明らかにし、PU.1 の抑制によりマウス皮膚炎モデルにて病態が改善することを示した。

マスト細胞・好塩基球の遺伝子発現解析から、IL-33 受容体である ST2 や SCF 受容体である c-kit の発現制御因子を特定し、また IgE 受容体の発現に関わる PU.1、GATA-1、GATA-2 の抑制により受容体発現量が低減し、アレルギー反応も抑えられることをヒト細胞を用いて明らかにした。

(英文):

We analyzed the gene expression mechanisms of important molecules expressed in dendritic cells and mast cells/basophils for the regulation of immune-related cells and succeeded in the

様式21

suppression of pathology of contact hypersensitivity in murine model and of allergic reactions of human mast cells as follows. We identified PU.1 as a transcription factor, which positively regulates the transcription of CD80 and CD86 via the direct interaction against cis-enhancing elements in the promoters. The introduction of PU.1 siRNA downregulated the expression of CD80 and CD86 in dendritic cells and the ointment containing PU.1 siRNA suppressed the contact hypersensitivity of murine model. We also revealed that PU.1 is involved in the expression of MHC class II, which is essential for antigen presentation, in dendritic cells in an indirect manner with the transactivation of the pI promoter for cofactor CIITA. By the analyses of gene expression mechanisms in mast cells/basophils, GATA2 was identified to be a transactivator for the ST2 promoter, whereas GATA1 was suppressive regulator. GATA2 was also positive transactivator for the c-kit promoter via the interaction with Sp1 on the promoter. It was also revealed that knockdown of PU.1, GATA-1, or GATA-2 downregulated the expression of FcεRI, resulting in the suppression of allergic reactions in human mast cell line, and human primary mast cells.

1. 執行金額 156,000,000円
(うち、直接経費 120,000,000円、間接経費 36,000,000円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

日本を含め、先進国においては今や人口の半分近くが何らかのアレルギー症状を持つと言われるほどアレルギー疾患の罹患率は高く、且つ増加の一途を辿っている。本課題では転写調節因子の機能解析に取り組み、その知見から細胞機能の制御法を提案し、アレルギー疾患・自己免疫疾患の新たな治療法開発に繋げることを目的とする。

(1) IgE受容体の発現・機能制御

白血球の一種であるマスト細胞や好塩基球はIgE受容体を発現してアレルゲン・IgE複合体に応じたアレルギー反応を引き起こす。現行のアレルギー治療薬の多くは、これらの細胞の活性化に関連する反応のいずれかのステップを標的としている。本研究では、I型アレルギー反応において中心的な役割を果たすマスト細胞・好塩基球の機能、特にFcεRI発現を制御するという既存のアレルギー治療薬とは異なるアプローチにより、アレルギー反応の抑制を目指す。

(2) 樹状細胞における転写調節因子の機能解析、マウスモデルでの評価

樹状細胞は生体内への病原体侵入を監視し、その抗原を取り込みT細胞に抗原提示することによってその後の免疫反応の方向性を左右するため、樹状細胞の制御は生体内の免疫バランス

に関わる。本課題では、樹状細胞において転写調節因子 PU.1 がマスターレギュレーターとして重要な機能を有する可能性に着目し、その制御下にある遺伝子発現の調節機構を詳細に解析する。これらの知見から、さらに、アレルギー・自己免疫疾患において樹状細胞機能制御や PU.1 発現調節が個体における病態改善に関わる可能性をマウスモデルで検討する。

(3) マスト細胞・好塩基球特異的遺伝子発現

慢性アレルギー炎症では、IgE 抗体以外の細胞活性化機構の関与も近年報告されていることから、そのような作用を持つ分子 IL-33 や SCF に対する受容体について、細胞特異的な転写調節の新たな仕組みを見出す。

(4) 遺伝子多型解析

IgE 受容体遺伝子の発現制御領域に多型があり、これがアレルギー感受性に関わる可能性を発見し報告してきたが、その一部は欧州の大規模 GWAS にてアレルギー素因であることが確認され民族を超えたアレルギー原因遺伝子多型の一つと考えられる。IgE 受容体発現レベルと遺伝子多型の相関について、IgE 受容体発現量が血清 IgE 値に影響を受けることを考慮し、成人より比較的 IgE 値が低い小児を対象に、アレルギー発症リスクや病態と遺伝子多型、末梢血の受容体発現量を統計学的に解析する。

(5) 腸内細菌や食品成分による細胞機能調節

食餌による生体の免疫バランス制御を目的に、腸内細菌由来成分や、微量食品成分が免疫担当細胞、特にマスト細胞や樹状細胞へ及ぼす作用を細胞レベルで検討する。

(6) 転写調節因子の構造機能相関解析

複数の転写調節因子の組み合わせにより細胞特異的に IgE 受容体の遺伝子発現を引き起こすことを見出してきている。これら転写調節因子群と遺伝子の相互作用点は、他の細胞や遺伝子への副作用の少ない抗アレルギー剤開発のターゲットとして期待されるが、その巧妙な組み合わせによる制御機構は未だに不明なままである。よって、関わる転写調節因子の立体構造を決定することにより、構造生物学的アプローチからこの謎を解き明かすことを目指す。

4. 研究計画・方法

(1) IgE受容体の発現・機能制御

IgE 受容体を発現するヒト細胞株と幹細胞から誘導したマスト細胞を用い、高効率の遺伝子導入システムを導入して IgE 受容体発現を制御する分子を同定した。 α サブユニットの発現に関わることを報告してきた各転写因子の寄与を確認すると共に、 β サブユニット遺伝子については細胞特異的転写因子同定のため一連のプロモーター解析を行った。同定された分子がアレルギー反応抑制の標的として有効であることをヒト細胞を用いて確認した。

(2) 樹状細胞における転写調節因子の機能解析、マウスモデルでの評価

マウス骨髄由来培養樹状細胞を用い、CD80、CD86 それぞれのプロモーター領域を特定し、プロモーターに作用する分子をレポーターアッセイ、ゲルシフトアッセイ、チップアッセイ、siRNAなどを組み合わせて解析した。同定された PU.1 をウィルスベクターを用いて幹細胞に強制発現させ、CD80、CD86 発現誘導を観察した。マウス接触性皮膚炎モデルに PU.1 siRNA を塗布し病態改善効果を検証した。

同様に、MHC class II 発現に PU.1 が必須であるとの仮説を立て、MHC class II のマスターレギュレーターであるコファクターCIITA について、複数あるプロモーターのうち樹状細胞で優位に稼働する最上流プロモーターに対する PU.1 の作用を調べるため一連のプロモーター解析を行った。

(3) マスト細胞・好塩基球特異的遺伝子発現

マウス骨髄由来培養マスト細胞と、ヒトマスト細胞株を用いて、SCF の受容体である c-kit、IL-33 受容体である ST2 遺伝子プロモーターに関わる転写調節因子を上記(2)に記した同様の手法を用いて解析を行った。

(4) 遺伝子多型解析

ヒト末梢血中の好塩基球と樹状細胞サブセットの表面分子に対する抗体を複数組み合わせ、各細胞と区別しながら IgE 受容体発現量を定量できるフローサイトメトリー法を確立し、アレルギー疾患患者と対照群を比較した。

(5) 腸内細菌や食品成分による細胞機能調節

マスト細胞、樹状細胞に腸内細菌、脂肪酸、vitamin 類、食品由来成分を添加し、細胞表面分子の発現を指標に各細胞への機能抑制作用を検討した。ヒト表皮角化細胞への脂溶性ビタミン添加によるアレルギー関連分子発現の検討も行った。

(6) 転写調節因子の構造機能相関解析

大腸菌を用いた転写調節因子の組換え体発現系構築のため、可溶化発現を目指して融合タンパク質や低温培養用ベクターなどを検討した。産生されたタンパク質の分離、精製条件を最適化し、結晶化条件を検討している。

5. 研究成果・波及効果

(1) IgE受容体の発現・機能制御

IgE 受容体発現に関して、転写調節因子 PU.1、GATA1、GATA2 が各サブユニット遺伝子発現制御領域に結合して直接転写活性化する仕組みを詳細に解析し、そのノックダウンにより IgE 受容体の発現が抑制され、さらに、細胞活性化によるアレルギー反応も抑制されることをヒトマスト細

胞を用いて示した。

(2) 樹状細胞における転写調節因子の機能解析、マウスモデルでの評価

① CD80、CD86 という樹状細胞の最も代表的な共刺激分子の発現制御因子としてPU.1 を同定し、この知見を利用してマウス皮膚炎モデルにて病態改善に成功した。

② 抗原提示そのものを担うMHC class IIについて、遺伝子発現のマスターレギュレーターである転写共役因子CIITAの最上流に位置するプロモーターpIに対して、PU.1 が直接結合して転写活性化を行っていること、PU.1 ノックダウンによりMHC class II発現とそれによるT細胞活性化能が著しく低下すること、及びその詳細な分子機構を明らかにした。

③ 現在、マーカー分子CD11cや他の共刺激分子、ケモカイン、ケモカイン受容体などについても解析が続いている。

④ 予想外の発見として、PU.1 のノックダウンと特定のサイトカインにより制御性の性質を獲得した樹状細胞に共通点を見出しており、PU.1 を標的にした生理的に意義のある免疫抑制法の開発に繋がるのが期待される。

(3) マスト細胞・好塩基球特異的遺伝子発現

① SCFに対する受容体でありマスト細胞のマーカー分子であるc-kitについて、GATA2 による転写活性化機構があることを発見した。

② 近年アレルギー関連サイトカインとして注目されているIL-33 の受容体、ST2/IL1RL1 の主要な発現細胞はマスト細胞と好塩基球である。解析の結果マスト細胞ではGATA2 が優位に結合してプロモーターを強く活性化し、一方、好塩基球ではGATA2 とGATA1 が結合し、ヒト末梢血好塩基球へのsiRNA導入実験からGATA2 が活性化因子、GATA1 が抑制的因子であることが確認され、ST2 プロモーター制御の仕組みが明らかになると共に、GATA1 の発現レベルがマスト細胞と好塩基球の相違を決定する一因である可能性を提案した。

③ IL-33 のデコイ受容体となる可溶化型ST2 の発現制御機構を解析し、可溶化型ST2 の発現を上昇させ膜結合型ST2 の発現を抑制する特定の条件を見出しており、現在、この機構を利用したアレルギー反応抑制効果を検証している。

(4) 遺伝子多型解析

FcεRI を発現するヒトの白血球を検出・分類する方法を確立した。これにより、好塩基球以外にも、サブセットの異なる樹状細胞に明確なFcεRI 発現を検出できた。小児アレルギーでの受容体発現レベルと遺伝子多型の相関を統計学的に解析し、これまで私たちが報告し欧州のGWASでも支持する報告がなされている多型について有意な相関を認め、検証することができた。

(5) 腸内細菌や食品成分による細胞機能調節

① IgE受容体発現を抑制する菌体成分について発現抑制の分子機構を解析し、少なくとも特定のサイトカイン産生を誘導することが抑制作用の一部を担っていることが示された。また、化合物ライブラリーからIgE受容体発現抑制物質の探索を進めた結果、複数の候補分子を見出している。これらについて抑制機構を解析すると同時に、より強い効果を示す類縁体化合物の探索も進めている。

② 上述の(2)を応用展開するため、PU.1の発現抑制や樹状細胞の機能抑制を引き起こす物質を化合物ライブラリーや天然物、食品由来微量成分などから探索するスクリーニング系を構築した。

(6) 転写調節因子の構造機能相関解析

PU.1、GATA-1、GATA-2の可溶性タンパク質としての発現に成功し、最も先行しているPU.1については結晶化条件検討に耐える質と量の組換え体タンパク質を得る条件の至適化に成功した。現在、結晶化条件検討を進めながらPU.1タンパク質の長期安定性向上を検討している。

6. 研究発表等

雑誌 論文 計 23 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 22 件</p> <p>1. Eisuke Inage[†], Kazumi Kasakura[†], Takuya Yashiro, Ryuyo Suzuki, Yosuke Baba, Nobuhiro Nakano, Mutsuko Hara, Atsushi Tanabe, Keisuke Oboki, Kenji Matsumoto, Hirohisa Saito, François Niyonsaba, Yoshikazu Ohtsuka, Hideoki Ogawa, Ko Okumura, Toshiaki Shimizu, and <u>Chiharu Nishiyama</u>*. Critical roles for PU.1, GATA1 and GATA2 in the expression of human FcεRI on mast cells: PU.1 and GATA1 transactivate <i>FCERIA</i>, and GATA2 transactivates <i>FCERIA</i> and <i>MS4A2</i>. <i>The Journal of Immunology</i> (2014) 192(8):3936-3946. ISSN: 0022-1767 (Print), 1550-6606 (Electronic) (http://www.jimmunol.org/content/192/8/3936.long)</p> <p>2. Yuki Nakamura, Nobuhiro Nakano, Kayoko Ishimaru, Mutsuko Hara, Takao Ikegami, Yu Tahara, Ryohei Katoh, Hideoki Ogawa, Ko Okumura, Shigenobu Shibata, <u>Chiharu Nishiyama</u>, and Atsuhito Nakao*. Circadian regulation of allergic reaction by the mast cell clock in mice. <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> (2013) 133(2):565-575.e12. ISSN:0091-6749 (Print), 1097-6825 (Electronic) (http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009167491301213X)</p> <p>3. Schendzielorz, G., Dippong, M., Grünberger, A., Kohlheyer, D., Yoshida, A., Binder, S., <u>Nishiyama, C.</u>, Nishiyama, M., Bott, M., Eggeling, L. Taking control over control: Use of product sensing in single cells to remove flux control at key enzymes in biosynthesis pathways. <i>American Chemical Society Synthetic Biology</i> Jul 15, (2013). ISSN: 2161-5063 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23829416)</p> <p>4. Takuya Ouchi, Takeo Tomita, Akira Horie, Ayako Yoshida, Kento Takahashi, Hiromi Nishida, Kerstin Lassak, Hikari Taka, Reiko Mineki, Tsutomu Fujimura, Saori Kosono, <u>Chiharu Nishiyama</u>, Ryoji Masui, Seiki Kuramitsu, Sonjo-Verena Albers, Tomohisa Kuzuyama, and Makoto Nishiyama*. Lysine and arginine biosyntheses mediated by a common carrier protein in <i>Sulfolobus</i>. <i>Nature Chemical Biology</i> (2013) 9(4): 277-283. ISSN: 1552-4450; EISSN: 1552-4469 (http://www.nature.com/nchembio/journal/v9/n4/full/nchembio.1200.html)</p> <p>5. Tomomitsu Hirota, Atsushi Takahashi, Michiaki Kubo, Tatsuhiko Tsunoda, Kaori Tomita, Masafumi Sakashita, Takechiyo Yamada, Shigeharu Fujieda, Shota Tanaka, Satoru Doi, Akihiko Miyatake, Tadao Enomoto, <u>Chiharu Nishiyama</u>, Nobuhiro Nakano, Keiko Maeda, Ko Okumura, Hideoki Ogawa, Shigaku Ikeda, Emiko Noguchi, Tohru Sakamoto, Nobuyuki Hizawa, Koji Ebe, Hidehisa Saeki, Takashi Sasaki, Tamotsu Ebihara, Masayuki Amagai, Satoshi Takeuchi, Masutaka Furue, and Mayumi Tamari*. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. <i>Nature Genetics</i> (2012) 44(11): 1222-1226. ISSN: 1061-4036; EISSN: 1546-1718 (http://www.nature.com/ng/journal/v44/n11/full/ng.2438.html)</p> <p>6. Ryusaku Matsuda, Takeshi Kezuka*, <u>Chiharu Nishiyama</u>, Yoshihiko Usui, Yoshimichi Matsunaga, Yoko Okunuki, Naoyuki Yamakawa, Hideoki Ogawa, Ko Okumura, and Hiroshi Goto. Interleukin-10 gene-transfected mature dendritic cells suppress murine experimental autoimmune optic</p>
---------------------------	---

<p>neuritis. <i>Investigative Ophthalmology Visual Science</i> (2012) 53(11):7235-7245. ISSN: 1552-5783 (http://www.iovs.org/content/53/11/7235.long)</p> <p>7.Mutsuko Hara[†], Hokuto Yokoyama[†], Kanako Fukuyama, Nao Kitamura, Naomi Shimokawa, Keiko Maeda, Shunsuke Kanada, Tomonobu Ito, Yoshihiko Usui, Hideoki Ogawa, Ko Okumura, Makoto Nishiyama, and <u>Chiharu Nishiyama*</u>.</p> <p>Transcriptional regulation of the mouse CD11c promoter by AP-1 complex with JunD and Fra2 in dendritic cells. <i>Molecular Immunology</i> (2013) 53(3):295-301. (†; contribute equal first author) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22990073)</p> <p>8.Yosuke Baba[†], Keiko Maeda[†], Takuya Yashiro[†], Eisuke Inage, Kazumi Kasakura, Ryuyo Suzuki, Francois Niyonsaba, Mutsuko Hara, Atsushi Tanabe, Hideoki Ogawa, Ko Okumura, Yoshikazu Ohtsuka, Toshiaki Shimizu, and <u>Chiharu Nishiyama*</u>.</p> <p>GATA2 is critical transactivator for human <i>IL1RL1/ST2</i> promoter in mast cells/basophils: Opposing roles for GATA2 and GATA1 in human <i>IL1RL1/ST2</i> gene expression. <i>The Journal of Biological Chemistry</i> (2012) 287(39):32689-32696. Print ISSN: 0021-9258; Online ISSN: 1083-351X (†; contribute equal first author) (http://www.jbc.org/content/287/39/32689.long)</p> <p>9.Ryusaku Matsuda, Takeshi Kezuka*, <u>Chiharu Nishiyama</u>, Yoshihiko Usui, Yoshimichi Matsunaga, Yoko Okunuki, Naoyuki Yamakawa, Hideoki Ogawa, Ko Okumura, and Hiroshi Goto.</p> <p>Suppression of the murine experimental autoimmune optic neuritis by mature dendritic cells transfected with calcitonin gene-related peptide gene. <i>Investigative Ophthalmology Visual Science</i> (2012) 53(9):5475-5485. ISSN: 1552-5783 (http://www.iovs.org/content/53/9/5475.long)</p> <p>10.Yosuke Baba, Keiko Maeda, Takuya Yashiro, Eisuke Inage, Francois Niyonsaba, Mutsuko Hara, Ryuyo Suzuki, Yoshikazu Ohtsuka, Toshiaki Shimizu, Hideoki Ogawa, Ko Okumura, and <u>Chiharu Nishiyama*</u>.</p> <p>Involvement of PU.1 in mast cell/basophil-specific function of the human <i>IL1RL1/ST2</i> promoter. <i>Allergology International</i> (2012) 61(3):461-467. ISSN: 1323-8930 (http://ai.jsaweb.jp/fulltext/061030461/061030461_index.html)</p> <p>11.Anetta Undas*, Daniel P. Potaczek, <u>Chiharu Nishiyama</u>, and Ko Okumura.</p> <p>Nonsevere allergic asthma is associated with elevated plasma protein C and protein S. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> (2012) 107(5):1000-1002. ISSN: 0340-6245 (http://www.schattauer.de/de/magazine/uebersicht/zeitschriften-a-z/thrombosis-and-haemostasis/contents/archive/issue/1539/manuscript/17382.html)</p> <p>12.Maya Kamijo, <u>Chiharu Nishiyama*</u>, Atsushi Takagi, Nobuhiro Nakano, Mutsuko Hara, Shigaku Ikeda, Ko Okumura, and Hideoki Ogawa.</p> <p>Cyclooxygenase-2 inhibition restores UVB-induced downregulation of ATP2A2/SERCA2 in keratinocytes. <i>British Journal of Dermatology</i> (2012) 166(5):1017-1022. ISSN: 0007-0963 (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2011.10789.x/abstract)</p> <p>13.Daniel P. Potaczek, Maya Kamijo, Mutsuko Hara, Ko Okumura, Anetta Undas, and <u>Chiharu Nishiyama*</u>.</p>

A comparative search for human FcεRI gene (*FCERIA*) 3'-UTR polymorphisms in Japanese and Polish populations. *Molecular Biology Reports* (2012) 39(4):3747-3753. ISSN: 0301-4851
<http://www.springerlink.com/content/811560323043162q/?MUD=MP>

14.Nao Kitamura, Hokuto Yokoyama, Takuya Yashiro, Nobuhiro Nakano, Makoto Nishiyama, Shunsuke Kanada, Tatsuo Fukai, Mutsuko Hara, Shigaku Ikeda, Hideoki Ogawa, Ko Okumura, and Chiharu Nishiyama*.
 Role of PU.1 in MHC class II expression via transcriptional regulation of class II transactivator pI in dendritic cells. *Journal of Allergy Clinical Immunology* (2012) 129(3):814-824.e6. ISSN: 0091-6749
[http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(11\)01651-4/abstract](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(11)01651-4/abstract)

15.Chiyomi Nishida, Takeo Tomita, Makoto Nishiyama, Ryuyo Suzuki, Mutsuko Hara, Yukio Itoh, Hideoki Ogawa, Ko Okumura, and Chiharu Nishiyama*.
 B-transferase with Pro234Ser substitution acquires AB-transferase activity. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* (2011) 75(8):1570-1575. ONLINE ISSN: 1347-6947 PRINT ISSN: 0916-8451
https://www.jstage.jst.go.jp/article/bbb/75/8/75_110276/_article

16.Daniel P. Potaczek, Nastalek, M., Ko Okumura, Wojas-Pelc, A., Anetta Undas, and Chiharu Nishiyama*.
 An association of *TLR2*-16934A>T polymorphism and severity/phenotype of atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (2011) 25(6):715-721. ISSN 0926-9959
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-3083.2010.03812.x/abstract>

17.Nobuhiro Nakano*, Chiharu Nishiyama, Hideo Yagita, Akemi Koyanagi, Hideoki Ogawa, Ko Okumura.
 Notch1-mediated signaling induces MHC class II expression through the activation of class II transactivator promoter III in mast cells. *Journal of Biological Chemistry* (2011) 286(14):12042-12048. ISSN 0021-9258
<http://www.jbc.org/content/286/14/12042.long>

18.Daniel P Potaczek, Magdalena Nastalek, Anna Wajas-Pelc, Ko Okumura, Anetta Undas, Chiharu Nishiyama*.
 Naturally occurring *FCERIA* N222K mutation – its ethnicity-dependent distribution and a role in atopic dermatitis. *Molecular Immunology* (2011) 48(8):979-980. ISSN 0161-5890
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21216468>

19.Nobuhiro Nakano*, Chiharu Nishiyama, Hideo Yagita, Akemi Koyanagi, Hideoki Ogawa, Ko Okumura.
 Notch1-mediated signaling induces MHC class II expression through the activation of class II transactivator promoter III in mast cells. *Journal of Biological Chemistry* (2011) 286(14):12042-12048. ISSN 0021-9258
<http://www.jbc.org/content/286/14/12042.long>

20.Shunsuke Kanada†, Chiharu Nishiyama†*, Nobuhiro Nakano, Ryuyo Suzuki, Keiko Maeda, Mutsuko Hara, Nao Kitamura, Hideoki Ogawa, Ko Okumura.
 Critical role of transcription factor PU.1 in the expression of CD80 and CD86 on dendritic cells. (2011) *Blood* 117(7):2211-2222. ISSN 0006-4971
<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/117/7/2211.long>

	<p>21. Daniel P Potaczek, Magdalena Nastalek, Anna Wajjas-Pelc, Ko Okumura, Anetta Undas, Chiharu Nishiyama*. Naturally occurring <i>FCERIA</i> N222K mutation – its ethnicity-dependent distribution and a role in atopic dermatitis. <i>Molecular Immunology</i> (2011) 48(8):979-980. ISSN 0161-5890 (http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T9R-51WV6JR-2&_user=945924&_coverDate=04%2F30%2F2011&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000048999&_version=1&_urlVersion=0&_userid=945924&md5=1b68f6f084fabd0f88691899f9f9be0ff&searchtype=a)</p> <p>22. Daniel P Potaczek, Pieculewicz, M., Mazur, M., Branicka, A., Chiharu Nishiyama, Ko Okumura, Anetta Undas*. Very rare minor homozygous GG genotype of tissue factor +5466A>G mutation in a patient with two cryptogenic cerebrovascular ischemic events. <i>International Journal of Cardiology</i> (2011) 147(1):e13-15. ISSN 0167-5273 (http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T16-4VJVVRN-1&_user=945924&_coverDate=02%2F17%2F2011&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000048999&_version=1&_urlVersion=0&_userid=945924&md5=606c937021bdfea99dff1f6dcc063f97&searchtype=a)</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 1 件</p> <p>Kazumi Kasakura, Kyoko Takahashi*, Tomoko Ito, Akira Hosono, Yoshika Momose, Kikuji Ito, Chiharu Nishiyama, and Shuichi Kaminogawa Commensal bacteria directly suppress in vitro degranulation of mast cells in a MyD88-independent manner. <i>Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry</i> in press. (2014)</p>
<p>会議 発表 計 66 件</p>	<p>専門家向け 計 53 件</p> <p>1. 中野信浩、西山千春、奥村 康、小川秀興 「粘膜型マスト細胞分化における Notch シグナルと IL-3 シグナルの協調作用」 明治大学、東京、2014 年 3 月 27 日～30 日 (2014 年 3 月 30 日)、日本農芸化学会 2014 年度大会、口頭発表</p> <p>2. 八代拓也、奥村康、西山千春 「樹状細胞における OX40L 発現制御機構の解析」 明治大学、東京、2014 年 3 月 27 日～30 日 (2014 年 3 月 28 日)、日本農芸化学会 2014 年度大会、口頭発表</p> <p>3. 笠倉 和巳、八代 拓也、奥村 康、西山千春 「GATA2 によるマスト細胞の ST2 遺伝子発現制御機構」</p>

<p>明治大学、東京、2014年3月27日～30日(2014年3月28日)、日本農芸化学会2014年度大会、口頭発表</p> <p>4.長谷部文人、富田武郎、高ひかり、藤村務、<u>西山千春</u>、葛山智久、西山真 「アミノ酸キャリアタンパク質を介して生合成される新規アミノ酸とその代謝産物の同定」 明治大学、東京、2014年3月27日～30日(2014年3月28日)、日本農芸化学会2014年度大会、口頭発表</p> <p>5.KAMACHI Fumitaka, HARADA Norihiro, <u>NISHIYAMA Chiharu</u>, IZAWA Kumi, KITAURA Jiro, OKUMURA Ko, MIYAKE Sachiko, AKIBA Hisaya “Soluble form of TIM-4 regulates mast cell activation by binding to LMIR5 and TIM-3.” 第42回 日本免疫学会学術集会、2013年12月11日～2013年12月13日、幕張メッセ、千葉市、口頭発表</p> <p>6.笠倉 和巳、八代 拓也、奥村 康、<u>西山 千春</u> 「マスト細胞における分泌型 ST2 の発現制御」 神戸、2013年12月3日～6日(2013年12月4日)、日本分子生物学会、ポスター発表</p> <p>7.八代拓也、田辺篤、原むつ子、奥村康、<u>西山千春</u> 「PU.1 は CCR7 の発現を調節することで樹状細胞の移行を制御する」 神戸、2013年12月3日～6日(2013年12月3日)、日本分子生物学会、ポスター発表</p> <p>8.中野信浩、<u>西山千春</u>、奥村 康、小川秀興 「Notch シグナルは IL-3 存在下において粘膜型マスト細胞の分化を促進する」 ホテルニューオータニ、東京、2013年11月28日～30日(2013年11月28日)、第63回日本アレルギー学会秋季学術大会、口頭発表</p> <p>9.Takuya Yashiro, Mutsuko Hara, Ko Okumura, <u>Chiharu Nishiyama</u> “PU.1 regulates CCR7 expression in dendritic cells.” MiCo - Milano Congressi, Milan, Italy, 22 Aug 2013 - 27 Aug 2013(26 Aug 2013)、15th International Congress of Immunology (ICI)、ポスター発表</p> <p>10.Fumitaka Kamachi, Mutsuko Hara, Nobuhiro Harada, Y. Katsura, Yuko Kojima, Kumi Izawa, <u>Chiharu Nishiyama</u>, Ko Okumura, Hisaya Akiba “Anti-TIM-4 mAb ameliorates allergic lung inflammation by inhibition TIM-4-mediated mast cell stimulation.” MiCo - Milano Congressi, Milan, Italy, 22 Aug 2013 - 27 Aug 2013, 15th International Congress of Immunology (ICI)、ポスター発表</p> <p>11.Nobuhiro Nakano, <u>Chiharu Nishiyama</u>, Hideo Yagita, Ko Okumura, Hideoki Ogawa “Notch1 signaling confers antigen-presenting functions on mast cells.” MiCo - Milano Congressi, Milan, Italy, 22 Aug 2013 - 27 Aug 2013(23 Aug 2013)、15th International Congress of Immunology (ICI)、ポスター発表</p> <p>12.<u>Chiharu Nishiyama</u>, Eisuke Inage, Kazumi Kasakura, Taokuya Yashiro, Mutsuko Hara, Hirohisa Saito, Toshiaki Shimizu, Hideo Ogawa, Ko Okumura</p>

<p>“Involvement of transcription factors PU.1, GATA1 and GATA2 in the expression and function of human FcεRI on mast cells.”</p> <p>MiCo – Milano Congressi, Milan, Italy, 22 Aug 2013 – 27 Aug 2013 (23 Aug 2013)、15th International Congress of Immunology (ICI)、ポスター発表</p> <p>13.中野信浩、<u>西山千春</u>、奥村康、小川秀興</p> <p>「粘膜型マスト細胞の分化・成熟における Notch シグナルの役割」、仙台(東北大学川内北キャンパス)、2013年3月24日～26日(2013年3月26日)、日本農芸化学会(日本農芸化学会2013年度大会)、口頭発表</p> <p>14.八代拓也、原むつ子、小川秀興、奥村康、<u>西山千春</u></p> <p>「樹状細胞において PU.1 は CCR7 の発現を制御する」、仙台(東北大学川内北キャンパス)、2013年3月24日～26日(2013年3月26日)、日本農芸化学会(日本農芸化学会2013年度大会)、口頭発表</p> <p>15.長谷部文人、富田武郎、高ひかり、藤村務、<u>西山千春</u>、葛山智久、西山真</p> <p>「放線菌におけるアミノ酸キャリアタンパク質を介した二次代謝産物合成」、仙台(東北大学川内北キャンパス)、2013年3月24日～26日(2013年3月26日)、日本農芸化学会(日本農芸化学会2013年度大会)、口頭発表</p> <p>16.笠倉和己、稲毛英介、鈴木竜洋、八代拓也、馬場洋介、原むつ子、大塚宜一、清水俊明、大保木啓介、松本健治、斎藤博久、小川秀興、奥村康、<u>西山千春</u></p> <p>「ヒト FcεRI 発現制御における転写因子の直接的な役割」、仙台、2013年3月24日～26日(2013年3月25日)、日本農芸化学会(日本農芸化学会2013年度大会)、口頭発表</p> <p>17.Nobuhiro Nakano, <u>Chiharu Nishiyama</u>, Ko Okumura, Hideoki Ogawa</p> <p>“Notch signaling augments mast cell cytokine production by direct and indirect mechanisms.”、那覇(パシフィックホテル沖縄)、2012年12月7日～9日(12月7日)、日本研究皮膚科学会(第37回年次学術大会・総会)、ポスター発表</p> <p>18.Kazumi Kasakura, Mutsuko Hara, Hideoki Ogawa, Ko Okumura, <u>Chiharu Nishiyama</u></p> <p>“Suppression of FcεRI expression on mast cells by bacterial component.”、神戸(神戸国際会議場)、2012年12月5日～7日(12月6日)、日本免疫学会(第41回日本免疫学会総会学術集会)、ポスター・口頭発表</p> <p>19.Eisuke Inage, <u>Chiharu Nishiyama</u>, Ryuyo Suzuki, Kazumi Kasakura, Takuya Yashiro, Yosuke Baba, Mutsuko Hara, Yoshikazu Ohtsuka, Hideoki Ogawa, Ko Okumura, Toshiaki Shimizu</p> <p>“RNA interference of transcription factors suppresses expression of human FcεRI.”、神戸(神戸国際会議場)、2012年12月5日～7日(12月6日)、日本免疫学会(第41回日本免疫学会総会学術集会)、ポスター・口頭発表</p> <p>20.八代拓也、小川秀興、奥村康、<u>西山千春</u></p> <p>「マスト細胞における GATA3 の機能解析」、大阪(大阪国際会議場)、2012年11月29日～12月1日(2012年12月1日)、日本アレルギー学会(第62回日本アレルギー学会秋季学術大会)、口頭発表</p> <p>21.前田啓子、馬場洋介、八代拓也、稲毛英介、鈴木竜洋、Niyonsaba Francois、原むつ子、小川秀興、</p>
--

<p>奥村康、大塚宜一、清水俊明、<u>西山千春</u></p> <p>「ヒトマスト細胞、好塩基球における ST2 遺伝子の発現調節」、大阪(大阪国際会議場)、2012 年 11 月 29 日～12 月 1 日(2012 年 12 月 1 日)、日本アレルギー学会(第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会)、口頭発表</p> <p>22.石山健太郎、<u>西山千春</u>、八代拓也、田村直人、奥村康、小川秀興、高崎芳成</p> <p>「破骨細胞における転写調節因子 PU.1 の役割と TGF-β 刺激の影響」、大阪(大阪国際会議場)、2012 年 11 月 29 日～12 月 1 日(2012 年 12 月 1 日)、日本アレルギー学会(第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会)、口頭発表</p> <p>23.中野信浩、<u>西山千春</u>、八木田秀雄、奥村康、小川秀興</p> <p>「Notch シグナルによって成熟が誘導された粘膜型マスト細胞の形質と機能」、大阪(大阪国際会議場)、2012 年 11 月 29 日～12 月 1 日(2012 年 11 月 29 日)、日本アレルギー学会(第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会)、口頭発表</p> <p>24.北村奈緒、<u>西山千春</u>、八代拓也、中野信浩、原むつ子、金田俊介、奥村康、小川秀興、池田志学</p> <p>“Role of PU.1 in MHC class II expression through transcriptional regulation of class II transactivator pI in dendritic cells.”、長野(ホテルメトロポリタン長野)、2012 年 11 月 3 日、第 26 回表皮細胞研究会、ポスター・口頭発表</p> <p>25.石山健太郎、<u>西山千春</u>、八代拓也、田村直人、高崎芳成</p> <p>「破骨細胞分化における転写調節因子 PU.1 と TGF-β シグナルの影響」、東京(京王プラザホテル)、2012 年 9 月 27 日～29 日(2012 年 9 月 28 日)、日本臨床免疫学会(第 40 回日本臨床免疫学会)、ポスター発表</p> <p>26.Nao Kitamura, <u>Chiharu Nishiyama</u>, Takuya Yashiro, Nobuhiro Nakano, Shunsuke Kanada, Mutsuko Hara, Tatsuo Fukai, Hideoki Ogawa, Ko Okumura, Shigaku Ikeda</p> <p>“A role of transcription factor PU.1 in the gene expression of dendritic cells”、イタリア ヴェニス、2012 年 9 月 19～22 日、42nd annual ESDR meeting 2012、ポスター発表</p> <p>27.馬場洋介、<u>西山千春</u>、稲毛英介、前田啓子、Niyonsaba Francois、八代拓也、原むつ子、鈴木竜洋、大塚宜一、小川秀興、奥村康、清水俊明</p> <p>「GATA2 は肥満細胞・好塩基球におけるヒト IL1RL1/ST2 プロモーターの重要な転写調節因子である」、大阪(大阪国際会議場)、2012 年 9 月 15 日～16 日(2012 年 9 月 15 日)、第 49 回日本小児アレルギー学会、口頭発表</p> <p>28.稲毛英介、<u>西山千春</u>、鈴木竜洋、馬場洋介、大塚宜一、奥村康、小川秀興、清水俊明</p> <p>「ヒト FcεRI 受容体発現調節」、大阪(大阪国際会議場)、2012 年 9 月 15 日～16 日(2012 年 9 月 15 日)、第 49 回日本小児アレルギー学会、口頭発表</p> <p>29.松田隆作、毛塚剛司、臼井嘉彦、奥貴陽子、松永芳径、山川直之、後藤浩、<u>西山千春</u></p> <p>「CGRP 遺伝子導入樹状細胞による実験的自己免疫視神経炎抑制のメカニズム解析」、横浜(パシフィコ横浜)、2012 年 7 月 14 日～16 日(2012 年 7 月 15 日)、2012 年眼炎症学会、口頭発表</p> <p>30.Ryusaku Matsuda, Takeshi Kezuka, Chiharu Nishiyama, Yoshihiko Usui, Yoshimichi Matsunaga, Yoko</p>

<p>Okunuki, Naoyuki Yamakawa, Hiroshi Goto “Interleukin-10 gene transfected regulatory dendritic cells suppress murine experimental autoimmune optic neuritis.”、フロリダ州フォートローダーデール、2012年5月6日～10日(2012年5月9日)、ARVO 国際眼科学会、ポスター発表</p> <p>31.石山健太郎、<u>西山千春</u>、頭山尚子、田村直人、高崎芳成 「破骨細胞分化における TGF-βシグナルと転写調節因子 PU.1」、東京(グランドプリンスホテル新高輪)、2012年4月26日～28日(2012年4月26日)、日本リウマチ学会(第56回日本リウマチ学会)、ポスター発表</p> <p>32.松田隆作、<u>西山千春</u>、臼井嘉彦、松永芳径、山川直之、毛塚剛司、後藤浩 「IL-10 遺伝子導入樹状細胞による実験的自己免疫視神経炎症抑制メカニズムの解析」、東京(東京国際フォーラム)、2012年4月5日～8日(2012年4月7日)、日本眼科学会、口頭発表</p> <p>33. 中野信浩、<u>西山千春</u>、小川秀興、奥村康 「マスト細胞のIL-4産生がNotchシグナルによって増強されるメカニズムの解析」、京都(京都女子大学)、2012年3月22日～26日(2012年3月23日発表)、日本農芸化学会(日本農芸化学会2012年度大会)、口頭発表</p> <p>34. 八代拓也、小川秀興、奥村康、<u>西山千春</u> 「PU.1によるTh2サイトカイン発現抑止機構の解析」、京都(京都女子大学)、2012年3月22日～26日(2012年3月23日発表・2C27p07)、日本農芸化学会(日本農芸化学会2012年度大会)、口頭発表</p> <p>35. <u>西山千春</u>、北村奈緒、八代拓也、吉田彩子、横山北斗、中野信浩、原むつ子、金田俊介、小川秀興、西山真、奥村康 「転写調節因子PU.1によるMHC class II発現調節機構」、京都(京都女子大学)、2012年3月22日～26日(2012年3月23日発表・2C27p06)、日本農芸化学会(日本農芸化学会2012年度大会)、口頭発表</p> <p>36. Nobuhiro Nakano, <u>Chiharu Nishiyama</u>, Ko Okumura, Shigaku Ikeda, Hideoki Ogawa. “Antigen-presenting cell function induced in mast cells by Notch1-mediated signaling.” 京都(国立京都国際会館)、2011年12月9日～11日(2011年12月9日発表)、日本研究皮膚科学会(The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology)、ポスター発表</p> <p>37. Nao Kitamura, <u>Chiharu Nishiyama</u>, et al. “Role of PU.1 in MHC class II and CD11c expression in dendritic cells.” 京都(国立京都国際会館)、2011年12月9日～11日、日本研究皮膚科学会(The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology)、ポスター発表</p> <p>38. Maya Kamijo, <u>Chiharu Nishiyama</u>, et al. “Cyclooxygenase-2 inhibition restores UVB-induced downregulation of ATP2A2/SERCA2 in keratinocytes.” 京都(国立京都国際会館)、2011年12月9日～11日、日本研究皮膚科学会(The 36th</p>
--

<p>Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology)、ポスター発表</p> <p>39. Nobuhiro Nakano, <u>Chiharu Nishiyama</u>, Hideo Yagita, Ko Okumura.</p> <p>“Tescalcin contributes to maturation of mucosal-type mast cells.” 千葉 (幕張メッセ)、2011年11月27日～29日 (2011年11月29日発表)、日本免疫学会 (第40回日本免疫学会学術集会)、ポスター発表</p> <p>40. 松田隆作、<u>西山千春</u>、臼井嘉彦、松永芳径、山川直之、毛塚剛司、後藤浩</p> <p>「IL-10遺伝子導入樹状細胞による実験的自己免疫視神経炎の抑制」、神戸、2011年11月25日～27日、神経眼科学会</p> <p>41. <u>西山千春</u></p> <p>「FcεRI の遺伝子発現とアレルギーに関わる転写調節因子の働き」、東京 (グランドプリンスホテル新高輪)、2011年11月10日～12日 (2011年11月12日発表)、日本アレルギー学会 (第61回日本アレルギー学会秋季学術大会)、口頭発表 (教育講演)</p> <p>42. 中野信浩、<u>西山千春</u>、八木田秀雄、小川秀興、奥村 康.</p> <p>「マスト細胞のIL-4産生がNotchシグナルによって増強される機序の解析」、東京 (グランドプリンスホテル新高輪)、2011年11月10日～12日 (2011年11月12日発表)、日本アレルギー学会 (第61回日本アレルギー学会秋季学術大会)、口頭 (ミニシンポジウム)</p> <p>43. 八代拓也、小川秀興、奥村康、<u>西山千春</u></p> <p>「樹状細胞における Th2 サイトカイン産生抑止機構の解析」、東京 (グランドプリンスホテル新高輪)、2011年11月10日～12日 (2011年11月12日発表・MS21-4)、日本アレルギー学会 (第61回日本アレルギー学会秋季学術大会)、口頭 (ミニシンポジウム)</p> <p>44. 鈴木竜洋、<u>西山千春</u>、原むつ子、大塚宜一、清水俊明、奥村康</p> <p>「小児アレルギー疾患の末梢血好塩基球及び樹状細胞における高親和性IgE受容体 (FcεRI) 発現の検討 (第2報)」、東京 (グランドプリンスホテル新高輪)、2011年11月10日～12日、日本アレルギー学会 (第61回日本アレルギー学会秋季学術大会)、口頭 (一般)</p> <p>45. 稲毛英介、鈴木竜洋、前田啓子、原むつ子、馬場洋介、大塚宜一、清水俊明、<u>西山千春</u></p> <p>「TSLP 遺伝子の一塩基多型が遺伝子機能に及ぼす作用の検討」、東京 (グランドプリンスホテル新高輪)、2011年11月10日～12日 (2011年11月12日発表)、日本アレルギー学会 (第61回日本アレルギー学会秋季学術大会)、口頭 (ミニシンポジウム)</p> <p>46. 北村奈緒、<u>西山千春</u>、中野信浩、八代拓也、原むつ子、深井達夫、金田俊介、奥村康、小川秀興、池田志孝</p> <p>「樹状細胞の MHC class II、CD11c 発現における転写調節因子 PU.1 の役割」、東京 (グランドプリンスホテル新高輪)、2011年11月10日～12日 (2011年11月12日発表)、日本アレルギー学会 (第61回日本アレルギー学会秋季学術大会)、口頭 (ミニシンポジウム)</p> <p>47. 馬場洋介、<u>西山千春</u>、前田啓子、鈴木竜洋、奥村康、大塚宜一、清水俊明</p> <p>「IL-33 受容体のマスト細胞・好塩基球特異的発現制御機構の解明」、東京 (グランドプリンスホテル新高輪)、2011年11月10日～12日 (2011年11月12日発表)、日本アレルギー学会 (第61</p>

<p>回日本アレルギー学会秋季学術大会)、口頭 (ミニシンポジウム)</p> <p>48. 松田隆作、<u>西山千春</u>、毛塚剛司、後藤浩 「CGRP 遺伝子導入免疫抑制細胞による実験的自己免疫性視神経炎の抑制」、東京 (グランドプリンスホテル新高輪)、2011 年 11 月 10 日～12 日 (2011 年 11 月 12 日発表)、日本アレルギー学会 (第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会)、口頭 (ミニシンポジウム)</p> <p>49. 上條麻弥、<u>西山千春</u>、中野信浩、奥村康、小川秀興、池田志幸 「vitamin D が TSLP の発現動態に与える影響」、東京 (グランドプリンスホテル新高輪)、2011 年 11 月 10 日～12 日、日本アレルギー学会 (第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会)、口頭 (一般)</p> <p>50. 鈴木竜洋、<u>西山千春</u>、原むつ子、大塚宜一、下高原昭廣、加藤善史、山高篤行、奥村康、清水俊明 「小児アレルギー疾患における末梢血好塩基球および樹状細胞の高親和性 IgE 受容体 (FcεRI) 発現の検討 (第 2 報)」、福岡、2011 年 10 月 28～30 日、第 48 回 日本小児アレルギー学会、ポスター発表</p> <p>51. 馬場洋介、<u>西山千春</u>、前田啓子、鈴木竜洋、小川秀興、奥村康、大塚宜一、清水俊明 Th2 免疫応答に重要なサイトカイン IL-33 受容体のマスト細胞・好塩基球特異的発現制御機構解明、福岡、2011 年 10 月 28～30 日、第 48 回 日本小児アレルギー学会、ポスター発表</p> <p>52. <u>西山千春</u>、金田俊介、中野信浩、鈴木竜洋、原むつ子、小川秀興、奥村康 「転写調節因子 PU.1 による樹状細胞遺伝子発現制御機構と自己免疫疾患治療応用」、2011 年 3 月 26 日 (震災のため発表なしで学会成立) 日本農芸化学会 2011 年度 (平成 23 年度) 大会</p> <p>53. 中野信浩、<u>西山千春</u>、八木田秀雄、小川秀興、奥村康 「Notch シグナルによるマスト細胞の IL-4 産生能の増強」、2011 年 3 月 26 日 (震災のため発表なしで学会成立) 日本農芸化学会 2011 年度 (平成 23 年度) 大会</p> <p>一般向け 計 13 件</p> <p>1. <u>西山千春</u> 「免疫担当細胞の機能を制御する転写調節因子」、第 7 回レドックス・ライフィノベーションシンポジウム、2014 年 3 月 6 日、東京大学大学院農学生命科学研究科フードサイエンス棟、100 名</p> <p>2. <u>西山千春</u> 「アレルギー疾患関連分子の発現制御機構とアレルギー治療・予防への応用」最先端研究開発支援プログラム FIRST EXPO 2014、2014 年 2 月 28 日、ベルサール新宿グランド、ポスター発表</p> <p>3. <u>西山千春</u> 「アレルギーが起こる仕組みと遺伝子」、2013 年 5 月 27 日、山梨大学医学部、免疫学講座特別講義</p>
--

	<p>4. <u>西山千春</u> 母・妻・研究者、2013年3月27日、第20回記念農芸化学会フロンティアシンポジウム</p> <p>5. <u>西山千春</u> 免疫担当細胞の遺伝子転写調節、2013年3月28日、第20回記念農芸化学会フロンティアシンポジウム</p> <p>6. <u>西山千春</u> アレルギー反応を制御する転写調節因子の機能、2012年11月19日、東京理科大学基礎工学部生物工学科公開セミナー</p> <p>7. <u>西山千春</u> アレルギーが起こる仕組みと遺伝子、2012年6月11日、山梨大学医学部、免疫学講座特別講義</p> <p>8. <u>西山千春</u> アレルギー疾患関連分子の発現制御機構とアレルギー治療・予防への応用、2012年6月11日、山梨大学医学部、免疫学講座セミナー</p> <p>9. <u>西山千春</u> Topics of Allergy Research in Juntendo、2011年9月27日、Charité Universitätsmedizin Berlin-Juntendo University joint symposium (ドイツ-日本国交150周年 第2回シャリテ医科大学-順天堂大学ジョイント・シンポジウム)</p> <p>10. <u>西山千春</u> アレルギーに関わる遺伝子発現と転写調節因子の機能、東京(山の上ホテル)、2011年9月14日、第3回順天堂眼アレルギー研究会</p> <p>11. <u>西山千春</u> アレルギーが起こる仕組みと遺伝子、2011年6月13日、山梨大学医学部、免疫学講座特別講義</p> <p>12. <u>西山千春</u> アレルギー疾患関連分子の発現制御機構とアレルギー治療・予防への応用、2011年6月13日、山梨大学医学部、免疫学講座セミナー</p> <p>13. <u>西山千春</u> 転写調節因子 PU.1 による樹状細胞遺伝子発現制御機構、2011年6月4日、東京(コクヨホール、品川)。第7回麒麟塾(血液学若手勉強会)</p>
<p>図書 計 4 件</p>	<p>1. <u>西山千春</u> 分子腎臓病学実験操作法「遺伝子発現の解析-レポーターアッセイ」、2013年出版、中外医学社、総ページ数 238 ページ</p> <p>2. <u>西山千春</u> 分子腎臓病学実験操作法「遺伝子発現の解析-ゲルシフトアッセイ」、2013年出版、中外医学社、総ページ数 238 ページ</p>

	<p>3.西山千春 アレルギーの臨床 2012年9月号「アレルギー研究の最近の話題(特集「アレルギー研究の最先端」総論)」、2012年出版、北隆館、総ページ数98ページ</p> <p>4.西山千春 アレルギーの臨床 2012年9月号「マスト細胞、樹状細胞を制御する転写調節因子～GATA1、GATA2、FOG1の機能」、2012年出版、北隆館、総ページ数98ページ</p>
<p>産業 財産 権出 願・取 得状 況</p> <p>計0 件</p>	<p>(取得済み)計0件</p> <p>(出願中)計0件</p>
<p>Web ページ (URL)</p>	<p>東京理科大学 基礎工学部 生物工学科 西山研究室 研究室紹介、 http://www.rs.tus.ac.jp/chinishi/index.html</p> <p>東京理科大学公式ページ 西山千春(教員プロフィール)、 http://www.tus.ac.jp/fac_grad/p/index.php?6821</p> <p>東京理科大学ホームページ ニュース&イベント、「アレルギー反応を起こす細胞の遺伝子調節の仕組みを発見:本学基礎工学部生物工学科西山千春教授らのグループが、アレルギーを起こす白血球の遺伝子を調べ、アレルギー反応を抑えることに成功しました。」、 http://www.tus.ac.jp/news/news.php?20140410130209</p> <p>「最先端・次世代研究開発支援プログラム～アレルギー疾患関連分子の発現制御機構とアレルギー治療・予防への応用」 トップページ、http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/lab/saisentan/index.html 新着情報、http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/lab/saisentan/news.html 研究組織、http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/lab/saisentan/organization.html 研究概要、http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/lab/saisentan/outline.html 研究業績、http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/lab/saisentan/publications.html 学外活動風景(高等学校特別授業など)、 http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/lab/saisentan/activities.html 「経歴」、http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/lab/atopy_center/keireki_nishiyama.html</p>
<p>国民 との 科学・ 技術 対話 の実</p>	<p>「アレルギー・免疫の分子生物学的基礎から応用に向けて」(最先端・次世代研究開発支援プログラム第3回シンポジウム)、2013年11月30日、順天堂大学、50名、本課題の当該年度1年間の研究成果と、今後の展望について講演。</p> <p>研究室訪問、2013年11月15日、東京理科大学葛飾キャンパス、20名、不動岡高校生徒の来訪を受け、</p>

<p>施 状 況</p>	<p>研究室所属の学生や研究員が研究室内を案内し、研究内容について説明。</p> <p>「研究の魅力・理系のすゝめ（女性研究者としての生き方）」、2013年10月4日、福島県立会津学鳳中高等学校、中学生全校生300名、「SSH講演会(中学校)」にて自身の中学高校時代の様子や東京大学時代の学生生活を紹介し、高校の生物学の教科書と対比させながら、大学や大学院で学ぶ免疫学・アレルギー学・遺伝学や、現在進行中の研究の一端を紹介。</p> <p>「気になる身近な病気、アレルギーについて～体を守る免疫の仕組みからアレルギーを考える～」(かつしか区民大学オータムオープンカレッジ)、2013年9月29日、東京理科大学葛飾キャンパス、200名、葛飾区教育委員会事務局生涯学習課が東京理科大学と共同で開催している講演会にて、葛飾区民向け広報やちらしを見て申し込まれた地域住民の方々を対象にアレルギーが起こる仕組みや治療法に関する科学的な背景を説明。</p> <p>「免疫ふしぎ未来2012」(お台場・未来館)、2013年8月11日、日本免疫学会アウトリーチ活動の一環であるイベントに実行委員として参加。来場者1500名。免疫学をわかりやすく紹介するパネルや展示物の説明など。</p> <p>オープンキャンパス、2013年8月7日、東京理科大学葛飾キャンパス、来場者は学科展示パネル会場のみで600名、免疫学の基礎から現在の研究内容までをポスターやパネルで展示し、研究室所属の学生らが来場者に説明。他に、個別に研究室を訪れて来た高校生に研究内容なども説明。</p> <p>「転写調節因子を介したマスト細胞・樹状細胞の機能制御(最先端・次世代研究開発支援プログラム 第2回シンポジウム)、2012年12月21日、順天堂大学、50名、本課題の当該年度1年間の研究成果と、今後の展望について講演。</p> <p>「理系のすゝめ」、2012年12月19日、福島県立会津学鳳中高等学校中学3年生と高校1、2年生(SSH選択者)、120名、「SSH理系女子講演会」にて自身の中学高校時代の様子や東京大学時代の学生生活を紹介し、高校の生物学の教科書と対比させながら、大学や大学院で学ぶ免疫学・アレルギー学・遺伝学や、現在進行中の研究の一端を紹介。</p> <p>「からだを守る免疫の仕組みからアレルギーを考える」、2012年10月17日、都民、200名、東京都医学総合研究所・平成24年度第5回都民講座にて、アレルギーが起こる仕組みや治療法に関する科学的な背景を説明。</p> <p>「どうしてアレルギーになるのでしょうか?～アレルギーの科学と不思議」、2012年8月25日、順天堂大学、高等学校生と保護者、400名、オープンキャンパスにてアレルギーの基礎やアレルギー治療・予防を目指す研究の内容、医学部大学院での研究生生活の様子を紹介。</p> <p>「免疫ふしぎ未来2012」(お台場・未来館)、2012年8月19日、日本免疫学会アウトリーチ活動の一環であるイベントに実行委員として参加。来場者1500名。免疫学をわかりやすく紹介するパネルや展示物の説明など。</p> <p>「気になる身近な病気・アレルギーについて」、2012年2月25日、順天堂大学医学部附属練馬病院、練馬区民、60名、順天堂大学医学部附属練馬病院・練馬区教育委員会共催の区民健康医学講座にて、アレルギーが起こる仕組みや治療法に関する科学的な背景を説明。</p> <p>「『免疫』『遺伝子』をキーワードに:アレルギーが起こる仕組みと遺伝子」、2011年12月21日、福島県立</p>
----------------------	--

	<p>安積高等学校、安積高等学校 1、2 年生、60 名、医学・生物学に興味を持ち進路希望の安積高等学校の生徒を対象とした「安積セミナー～医の道を選ぶ～医学科の授業を受ける」にて、大学における遺伝学、医学部での免疫学・アレルギー学を、高校の生物学 I、II の内容と照らし合わせながら説明すると共に、大学院での研究から見出された最新の知見まで紹介。</p> <p>「アレルギーが起こる仕組みと遺伝子」、2011 年 11 月 29 日、福島県立安積黎明高等学校、安積黎明高等学校 2 年生、30 名、「進路講演会」にて生物系への進路を希望する生徒を対象として、高校の生物学の教科書と対比させながら、大学や大学院で学ぶ免疫学・アレルギー学・遺伝学や、現在進行中の研究の一端を紹介。</p> <p>「アレルギー関連遺伝子の発現制御(最先端・次世代研究開発支援プログラム キックオフシンポジウム～疾患治療に向けた新・開発研究～)」、2011 年 10 月 15 日、順天堂大学、50 名、本課題の背景となるこれまでの研究成果と、今後の展望について講演。</p> <p>「どうしてアレルギーになるのでしょうか?～アレルギーの科学と不思議」、2011 年 8 月 20 日、順天堂大学、高等学校生と保護者、800 名(400 名 x2 回)、オープンキャンパスにてアレルギーの基礎やアレルギー治療・予防を目指す研究の内容、医学部大学院での研究生活の様子を紹介。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載計 1 件</p>	<p>1.「花粉症はなぜ起こる?」中日こどもウィークリー新聞「ワクワク未来教室」、2014 年 3 月 29 日</p>
<p>その他</p>	<p>第 3 回サイエンス・インカレ(文部科学省主催:2014 年 3 月 1、2 日、幕張メッセ国際会議場)にて、審査員を担当。</p> <p>JSI Newsletter (日本免疫学会会報)、2014 年春号、「新しい研究室を開くにあたって」のコーナーに「研究も教育も!しっかりと楽しめて」と題して「東京理科大学 基礎工学部 生物工学科 西山千春研究室」紹介記事を掲載。</p> <p>第 2 回サイエンス・インカレ(文部科学省主催:2013 年 2 月 2、3 日、幕張メッセ国際会議場)にて、審査員を担当。</p> <p>第 1 回サイエンス・インカレ(文部科学省主催:2012 年 2 月 18-19 日)にて、審査員を担当。</p>

7. その他特記事項

2013 年 9 月 1 日付けで東京理科大学基礎工学部生物工学科教授に就任。新研究室は 2013 年 4 月より発足しており、学部生への講義や実習、研究指導などの業務が発生していたため、順天堂大学准教授の身分で東京理科大学の非常勤講師を兼任する形で両大学での研究・教育などに従事した。順天堂大学では 2013 年 9 月 1 日より非常勤講師、2014 年 4 月 1 日より客員教授。

様式21

大学院生・北村奈緒さんが、順天堂大学 3 年次ポスター発表において最優秀ポスター賞を受賞し、また、その研究成果 (Kitamura N, et al. *Journal of Allergy Clinical Immunology*, 2012) が評価され大学院卒業時の総代を務めた。