様　式　C－19、F－19－1、Z－19　（共通）

科研費
KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　３ 年　６ 月　７ 日現在

機関番号：１１３０１
研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）
研究期間：2016～2020
課題番号：１６Ｈ０６４９７

研究課題名（和文）金属・薬剤によるネオ・セルフの生成機構

研究課題名（英文）Generation mechanism of Neo-self by metal / chemical

研究代表者
小笠原　康悦（Kouetsu, Ogasawara）

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号：３０３２３６０３

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　69,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ネオ・セルフとしてハプテンによって修飾された抗原ペプチド-MHC複合体の分子メカニズムを調べた。そのために、金属などのハプテンと反応する T 細胞受容体を分析した。パラジウムを使用して、金属アレルギーマウスモデルを用いて金属アレルギー特異的T細胞受容体を特定した。さらに、細胞培養系により、抗原ペプチド-MHC 複合体が パラジウム溶液によって変化し、MHC の発現が一過性に低下することを見出した。 つまり、抗原ペプチド-MHC複合体の挙動がT細胞受容体のレパートリーの変化を誘導した。我々の発見は、抗原ペプチド-MHC複合体の挙動がネオ・セルフである可能性を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究では、金属がハプテンとして機能するだけでなく、抗原ペプチド-MHC 複合体が パラジウム溶液によって変化し、MHC の発現が一過性に低下することを見出した。 つまり、抗原ペプチド-MHC複合体の挙動がT細胞受容体のレパートリーの変化を誘導した。我々の発見は、MHCの挙動を変化させることで、MHCが新たな自己抗原を認識する機構であるネオ・セルフという現象を示す結果を得た。すなわち、ネオ・セルフという概念の実証を示したという学術的意義を持つ。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the molecular mechanism by which the antigen peptide-MHC complex modified by haptens as “neo-self”. To explore the mechanisms, we analyzed T cell receptors that react with haptens such as metal. We identified the metal allergy-specific T cell receptors in a mouse model of metal allergy using palladium (Pd). Furthermore, by in vitro cell culture system, we found that the antigen peptide-MHC complex was changed by Pd solution and the expression of MHC was transiently reduced. In other words, we found that the behavior of the antigen peptide-MHC complex induces changes in the repertoire of T cell receptors. Therefore, our findings suggest that the behavior of antigen peptide-MHC complex may be induce the neo-self.

研究分野：免疫学

キーワード：MHC

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

T 細胞は、通常 MHC に提示されたペプチドを認識することにより反応が起こることが知られているが、金属や薬剤などの分子はハプテンとして機能し、通常のペプチドとは異なった反応をとるとされている。しかし、ハプテンが引き起こす免疫反応の実態については十分理解されているとは言えない。小笠原らは独自の視点から、金属アレルギーの動物モデルの開発に成功している（*Nature* News 2007）。また、金属アレルギー動物モデルを用いた養子移入の実験により、金属アレルギーが T 細胞による疾患であることを証明した（Kawano et al. *Plos One* 2014）。

本領域のテーマである金属や薬物と結合した MHC が新たな自己抗原（ネオ・セルフ）を認識する機構を明らかにするためには、まず、10^{18} 通りもの多様性がある T 細胞受容体のレパートリー解析が必要である。申請者らは、TCR 遺伝子ファミリーを均一に増幅する技術をヒト、マウスにおいて確立した。また、次世代シーケンス技術を用いた大量の TCR 遺伝子解析技術も有しているため、網羅的 TCR 解析を行う上での大きなアドバンテージを持つ。本研究領域には、これまで培った MHC 研究をもとに ALL JAPAN 体制でゲノム科学者、構造免疫学者、分子免疫学者が参加している。そこで、研究領域内共同研究を推進していくこと網羅的 TCR 解析を手がかりに、MHC が新たな自己抗原（ネオ・セルフ）を認識する機構を明らかにすることができると考えられる。金属や薬剤などハプテンによるペプチド＋MHC 複合体の変化を解析する目的を達するための手段として、ペプチド＋MHC 複合体の変化によって影響を受ける最も特徴的なアウトプットが TCR のレパートリー変化である点に着目し、TCR のレパートリーの変化を捉えることによって、ネオ・セルフの実態解明を進めるという点が本研究の特色である。

２．研究の目的

ハプテンはそれ自身では抗原性を発揮しないが、自己（セルフ）のペプチドを修飾することで、新たな自己抗原（ネオ・セルフ）となる。金属アレルギーは、T 細胞依存性の疾患であるとされているものの、ハプテン修飾によりどのようにして新たな自己抗原（ネオ・セルフ）として認識されているのか、その分子機構はよくわかっていない。本研究では、金属などハプテンに反応する T 細胞受容体を解析して、その情報をもとにハプテンによって修飾された抗原ペプチド- MHC 複合体が、T 細胞受容体にどのように認識されるかを明らかにすることを目的として研究を行った。この目的を達成するため、以下を当初の目標とした。

（１）金属・薬剤特異的 T 細胞受容体の決定

（２）金属・薬剤特異的 T 細胞受容体と MHC-ペプチド複合体との構造解析

３．研究の方法

１）実験動物

実験動物として、マウスを用いた。マウスは、C57BL/6 または、BALB/c マウスを野生型マウスとし、遺伝子改変マウスとして、B2M 欠損マウスは、MHC class I の発現のないマウス、I-Ab 欠損マウスは、MHC class II の発現のないマウスとして用い、どちらも C57BL/6 の遺伝的背景を持ったマウスを使用した。

２）金属アレルギー動物モデル

我々が開発したアレルギーモデルを用いて実験に供した（Sato et al. *Clin Exp Allergy* 2007, Iguchi et al. *Int Immunophamacol* 2016）。マウスに塩化パラジウム溶液とリポ多糖溶液を接種、10 日後に再度、塩化パラジウム溶液を接種することでアレルギーを誘導した。

３）養子移入による金属アレルギー動物モデル

金属アレルギーを発症したマウスをドナーとし、ドナーマウスよりリンパ球を採取する。このリンパ球をレシピエントマウスに接種、その後、塩化パラジウム溶液を接種してアレルギーの発症を観察した。また、マウスより骨髄を採取し、in vitro で骨髄細胞を M-CSF を加え抗原提示細胞を分化誘導する。この抗原提示細胞にパラジウム溶液を添加して 24 時間培養してパラジウム刺激抗原提示細胞とする。その後、パラジウム溶液を洗い流し、パラジウム刺激抗原提示細胞を回収して、レシピエントマウスに移植する。移植 10 日後に、レシピエントマウスに塩化パラジウム溶液を接種してアレルギーの発症を観察した。

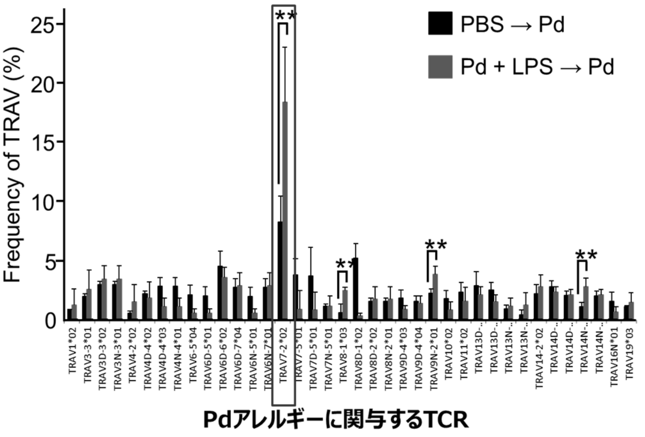
４）網羅的 T 細胞受容体解析

マウスより、T 細胞受容体解析を行う組織、例えば、所属リンパ節、脾臓からリンパ球を採取した。リンパ球から total RNA を抽出し cDNA 合成を行う。合成した cDNA をバイアスをかけずに特異的に増幅して次世代シークエンサーを用いてシークエンスを行う。目安として 1 サンプルあたり 1 万-3 万クローンのシークエンスを行った。これらシークエンスデータを遺伝子構造をもとに分類し、T 細胞受容体解析を行った。

４．研究成果

１）金属に反応する T 細胞受容体の特定

　我々が開発した遺伝子特異的非バイアス増幅法を用いて、マウス金属アレルギーモデルでパラジウムに反応する T 細胞受容体解析を行った。パラジウム溶液をマウスに免疫し、耳介あるいは足蹠に再度パラジウム溶液を接種することにより金属アレルギーを誘導した。金属アレルギーマウスよりリンパ球を単離して、total RNA を抽出、cDNA 合成を行った。T 細胞受容体は α 鎖、β 鎖があり、パラジウムを接種しない対照群では、TRAV11 の T 細胞受容体が優位であったが、パラジウム接種による金属アレルギー発症群では、TRAV7 の T 細胞受容体が有意に反応した。



　このT 細胞受容体が認識する MHC を調べるため、MHC class I の発現がないマウスとして B2m 欠損マウスを、class II の発現が欠損したマウスとして、I-Ab 欠損マウスを用いて検討した。金属アレルギーの発症を調べたところ、MHC class II 欠損マウスでは、金属アレルギーが発症した。それに対し、MHC class I の発現がない B2m 欠損マウスでは、金属アレルギーの発症は認められなかった。さらに、B2m 欠損マウスより、リンパ球を採取して T 細胞受容体解析を行ったところ、TRAV7 の T 細胞受容体の頻度の増加が認められなかった。

２）金属刺激抗原提示細胞の移植による金属アレルギーの発症

金属アレルギーにおける抗原提示の重要性を確認するため、金属刺激抗原提示細胞をレシピエントマウスに移入することで、アレルギーの発症が認められるか、金属に反応する T 細胞受容体が何であるかを検討した。in vitro で培養した抗原提示細胞にパラジウム溶液を添加して 24 時間培養することで、金属刺激抗原提示細胞を調製した。このパラジウム刺激抗原提示細胞をマウスに移植後、パラジウム溶液を接種することにより、金属アレルギーが発症することが判明した。さらに、この実験においても、金属に反応する T 細胞受容体は、TRAV7 であること、MHC class I に TRAV7 が反応していることが明らかになった。（Takeda et al. *Int. J. Mol. Sci* 2017）。このことにより、in vitro においてもハプテンである金属イオンの刺激で抗原提示細胞が機能することも判明した。

３）金属を認識する T 細胞受容体

パラジウムに反応する T 細胞受容体についてさらに詳細に解析した。T 細胞受容体は、V 領域、J 領域、C 領域と構造が分類されており、特に、抗原認識にかかわる部分は、V 領域と J 領域の間にある CDR3 と呼ばれる部分がある。まず、TRAV7 の T 細胞受容体の中で調べたところ、J 領域は TRAJ22 が最も頻度が高かった。そこで、TRAV7-TRAJ22 における CDR3 について詳細に解析を行った。CDR3 において、それぞれのマウスで共通のアミノ酸配列を認め、コンセンサス配列は、CAAxSGSWQLIF (アミノ酸配列、x は 2～3 アミノ酸)であることが判明した。このことより、金属のようなハプテンにおいても、特異的 T 細胞受容体が反応することが明らかになり、CDR3 部分も特徴があり、CDR3 のコンセンサス配列を決定することにも成功した（Takeda et al. *Int. J. Mol. Sci* 2017）。

	TRAV	CDR3			TRAJ
		3' V-region	N	5' J-region	
Mouse 1	TRAV7-2*02	CAAR	G	SGSWQLIF	TRAJ22*01
	TRAV7-2*02	CAA	T	SGSWQLIF	TRAJ22*01
	TRAV7-2*02	CA	AGA	SSGSWQLIF	TRAJ22*01
	TRAV7-2*02	CAAS	I	SGSWQLIF	TRAJ22*01
	TRAV7-2*02	CA	AA	SSGSWQLIF	TRAJ22*01
	TRAV7-2*02	CA	ARA	SSGSWQLIF	TRAJ22*01
Mouse 2	TRAV7-2*02	CAA	SHA	SSGSWQLIF	TRAJ22*01
	TRAV7-2*02	CA	AR	SSGSWQLIF	TRAJ22*01
	TRAV7-2*02	CAA	IA	SSGSWQLIF	TRAJ22*01
Mouse 3	TRAV7-2*02	CA	AR	SSGSWQLIF	TRAJ22*01
	TRAV7-2*02	CAA	KIP	GSWQLIF	TRAJ22*01
Mouse 4	TRAV7-2*02	CA	AA	SSGSWQLIF	TRAJ22*01

Consensus flame of CDR3

４）金属に反応する T 細胞のサイトカイン産生

金属アレルギー動物モデルを用いて、パラジウム接種群および対照群よりリンパ球を採取して、in vitro においてパラジウム添加による T 細胞の反応性を検討した。パラジウム溶液を培養液に加えると金属イオンによる細胞毒性のため困難を極めたが、金属濃度や培養条件を検討することにより、パラジウム添加による IFN-gamma の産生を観察することができた。

５）金属溶液を加えることによる抗原提示の変化

金属に反応する T 細胞受容体を決定することが出来たが、次に、ネオ・セルフとして認識される機構について、MHC と T 細胞受容体との関係とその挙動を免疫学的・生化学的解析手法を用いて研究を進めた。in vitro 細胞培養系において、卵白アルブミンのペプチドを抗原として提示させておき、パラジウム溶液を添加した。卵白アルブミンペプチド＋MHC を認識する蛍光標識抗体を用いてフローサイトメトリーにて蛍光強度を測定したところ、パラジウム溶液を加えることにより、この抗体の蛍光強度が減弱することが判明した。このことは、パラジウム溶液によりペプチド自体が変化あるいは、MHC が変化している可能性が考えられた。具体的には、ペプチドにパラジウムイオンが結合したために、ペプチドに変化が起こった可能性、

MHC にパラジウムイオンが結合して MHC が変化した可能性が考えられた。

６）金属溶液を加えることによる MHC の発現変化

パラジウム溶液を加えることにより、ペプチドと MHC の複合体に何らかの変化が起こることが明らかとなったため、まず、MHC の発現の変化を観察した。その結果、抗原提示細胞にパラジウム溶液を加えると MHC class I の発現が一過性に低下することが判明した。このMHC の発現低下は、H-2K でも H-2D でも起こっていた。さらに、発現低下後に MHC に発現は完全ではないものの回復した。加えて、パラジウム溶液を加える前後で MHC＋抗原ペプチドに対して、反応する T 細胞受容体について解析を行ったところ、T 細胞受容体のレパートリーは異なっていた。つまり、パラジウムによって、抗原ペプチド-MHC 複合体が一過性に発現低下し再発現することが、反応する T 細胞受容体のレパートリー変化を誘導していることを示した結果であった。このことは、金属などハプテンによる免疫反応の実態は、抗原ペプチド-MHC 複合体の一過性の発現低下と再発現によるものが原因の１つであり、ネオ・セルフの本態である可能性が考えられた。当初は、特異的 T 細胞受容体と MHC-ペプチド複合体との構造変化がネオ・セルフを誘導していると推測し研究を行う予定であったが、研究の過程で立体構造よりもむしろ、抗原ペプチド-MHC 複合体の一過性の発現低下と再発現という、MHC の動的変化がネオ・セルフを誘導している可能性を発見することができ、当初の目的をほぼ達することができた。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計14件（うち査読付論文　8件／うち国際共著　1件／うちオープンアクセス　4件）

１．著者名 Kosuge Masato、Furusawa-Nishii Emi、Ito Koyu、Saito Yoshiro、Ogasawara Kouetsu	４．巻 10
２．論文標題 Point mutation bias in SARS-CoV-2 variants results in increased ability to stimulate inflammatory responses	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Scientific Reports	６．最初と最後の頁 17766
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-74843-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Inamori Koji、Togashi Yosuke、Fukuoka Shota、Akagi Kiwamu、Ogasawara Kouetsu、Irie Takuma、Motooka Daisuke、Kobayashi Yoichi、Sugiyama Daisuke、Kojima Motohiro、Shiiya Norihiko、Nakamura Shota、Maruyama Shoichi、Suzuki Yutaka、Ito Masaaki、Nishikawa Hiroyoshi	４．巻 8
２．論文標題 Importance of lymph node immune responses in MSI-H/dMMR colorectal cancer	５．発行年 2021年
３．雑誌名 JCI Insight	６．最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/jci.insight.137365	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Sitalaksmi Ratri Maya、Ito Koyu、Ogasawara Kouetsu、Suto Yoshiko、Itabashi Madoka、Ueda Kyosuke、Hirasawa Noriyasu、Narushima Takayuki、Hendrijantini Nike、Kresnoadi Utari、Sasaki Keiichi	４．巻 52
２．論文標題 COX-2 induces T cell accumulation and IFN-γ production during the development of chromium allergy	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Autoimmunity	６．最初と最後の頁 228～234
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/08916934.2019.1662404	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 該当する

１．著者名 小笠原康悦	４．巻 26
２．論文標題 金属アレルギー研究の最前線	５．発行年 2019年
３．雑誌名 東北矯正歯科学会雑誌	６．最初と最後の頁 印刷中
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 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 Onodera Ryo、Asakawa Sanki、Segawa Ryosuke、Mizuno Natsumi、Ogasawara Kouetsu、Hiratsuka Masahiro、Hirasawa Noriyasu	４．巻 8
２．論文標題 Zinc ions have a potential to attenuate both Ni ion uptake and Ni ion-induced inflammation	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Scientific Reports	６．最初と最後の頁 1～11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-21014-8	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 Asakawa Sanki、Onodera Ryo、Kasai Koji、Kishimoto Yu、Sato Taiki、Segawa Ryosuke、Mizuno Natsumi、Ogasawara Kouetsu、Moriya Takahiro、Hiratsuka Masahiro、Hirasawa Noriyasu	４．巻 395
２．論文標題 Nickel ions bind to HSP90β and enhance HIF-1α-mediated IL-8 expression	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Toxicology	６．最初と最後の頁 45～53
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tox.2018.01.006	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 Takeda Yuri、Suto Yoshiko、Ito Koyu、Hashimoto Wataru、Nishiya Tadashi、Ueda Kyosuke、Narushima Takayuki、Takahashi Tetsu、Ogasawara Kouetsu	４．巻 18
２．論文標題 TRAV7-2*02 Expressing CD8+ T Cells Are Responsible for Palladium Allergy	５．発行年 2017年
３．雑誌名 Int J Mol Sci.	６．最初と最後の頁 1162～1162
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms18061162	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 Gokcekaya Ozkan、Ueda Kyosuke、Ogasawara Kouetsu、Kanetaka Hiroyasu、Narushima Takayuki	４．巻 75
２．論文標題 In vitro evaluation of Ag-containing calcium phosphates: Effectiveness of Ag-incorporated β-tricalcium phosphate	５．発行年 2017年
３．雑誌名 Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.	６．最初と最後の頁 926～933
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.msec.2017.02.059	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 Ito K, Nakajima A, Fukushima Y, Suzuki K, Sakamoto K, Hamazaki Y, Ogasawara K, Minato N, Hattori M	４．巻 12(3)
２．論文標題 The potential role of Osteopontin in the maintenance of commensal bacteria homeostasis in the intestine.	５．発行年 2017年
３．雑誌名 PLoS One.	６．最初と最後の頁 e0173629
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0173629.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

１．著者名 Kawakami T, Ito K, Matsuda Y, Noda M, Sakurada A, Hoshikawa Y, Okada Y, Ogasawara K.	４．巻 印刷中
２．論文標題 Cytotoxicity of natural killer cells activated through NKG2D contributes to the development of bronchiolitis obliterans in a murine heterotopic tracheal transplant model.	５．発行年 2017年
３．雑誌名 Am J Transplant.	６．最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ajt.14257.	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 Takeda K, Nakayama M, Hayakawa Y, Kojima Y, Ikeda H, Imai N, Ogasawara K, Okumura K, Thomas DM, Smyth MJ	４．巻 8
２．論文標題 IFN-γ is required for cytotoxic T cell-dependent cancer genome immunoediting.	５．発行年 2017年
３．雑誌名 Nat Commun.	６．最初と最後の頁 14607
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/ncomms14607.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

１．著者名 Sonofuchi K, Hagiwara Y, Koizumi Y, Chiba A, Kawano M, Nakayama M, Ogasawara K, Yabe Y, Itoi E.	４．巻 34(9)
２．論文標題 Quantitative in vivo biocompatibility of new ultralow-nickel cobalt-chromium-molybdenum alloys.	５．発行年 2016年
３．雑誌名 J Orthop Res.	６．最初と最後の頁 1505-1513
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jor.23150	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 小笠原康悦	4．巻 25
2．論文標題 マウスモデルを用いた歯科金属アレルギーの分子機構	5．発行年 2017年
3．雑誌名 炎症と免疫	6．最初と最後の頁 11-16
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 小笠原康悦	4．巻 25
2．論文標題 金属と炎症	5．発行年 2017年
3．雑誌名 炎症と免疫	6．最初と最後の頁 1-3
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 －

〔学会発表〕　計8件（うち招待講演　1件／うち国際学会　4件）

1．発表者名 小笠原康悦
2．発表標題 金属アレルギー研究の最前線
3．学会等名 東北矯正歯科学会（招待講演）
4．発表年 2018年

1．発表者名 Yuri Takeda, Kouetsu Ogasawara, Tetsu Takahashi
2．発表標題 TRAV7-2*02-expressing CD8+ T cells are responsible for Palladium allergy
3．学会等名 The 57th Congress of Korean Association of Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgeons（国際学会）
4．発表年 2018年

１．発表者名
Kouetsu Ogasawara

２．発表標題
Identification of the pathogenic T cells in metal allergy

３．学会等名
The 1st International Symposium on NEO-SELF（国際学会）

４．発表年
2018年

１．発表者名
Koyu ITO, Yuri Takeda, Yoshiko Suto, Madoka Itabashi, Kouetsu Ogasawara

２．発表標題
Analysis on metal-responsive T cells in Palladium Allergy

３．学会等名
The 1st International Symposium on NEO-SELF（国際学会）

４．発表年
2018年

１．発表者名
武田裕利、須藤佳子、佐藤直毅、樋口繁仁、高橋哲、伊藤甲雄、小笠原康悦

２．発表標題
金属アレルギーを引き起こすT細胞の特定

３．学会等名
第71回　日本細菌学会東北支部総会

４．発表年
2017年

１．発表者名
Takatoshi Ueda, Shota Sado, Kyosuke Ueda, Koyu Ito, Kouetsu Ogasawara, Takayuki Mokudai, Hiroyasu Kanetaka, Yoshimi Niwano, Takayuki Narushima

２．発表標題
Antibacterial property of visible-light active TiO2 layers formed on Ti-Au alloys by thermal oxidation

３．学会等名
28th European Conference on Biomaterials, Athens, Greece（国際学会）

４．発表年
2017年

1．発表者名 上田　恭介，Ozkan GOKCEKAYA，伊藤　甲雄，小笠原　康悦，金高　弘恭，中野　貴由，成島　尚之
2．発表標題 Ag 含有リン酸カルシウム焼結体の溶解性および抗菌性評価
3．学会等名 一般社団法人 粉体粉末冶金協会．平 成 29 年 度 秋 季 大 会．（第120回講演大会）
4．発表年 2017年

1．発表者名 上田 恭介 、井上 紅花 、伊藤 甲雄、　小笠原 康悦 、成島 尚之
2．発表標題 NbとAgを添加した非晶質リン酸カルシウム膜の溶解性と 抗菌性
3．学会等名 公益社団法人　日本金属学会 2018年春期（第162回）講演大会
4．発表年 2018年

〔図書〕　計0件

〔出願〕　計0件

〔取得〕　計3件

産業財産権の名称	発明者	権利者
Gene-specific unbiased amplification method	Ogasawara K	同左
産業財産権の種類、番号	**取得年**	**国内・外国の別**
特許、EP3263716	2020年	外国

産業財産権の名称	発明者	権利者
Gene-specific unbiased amplification method	Ogasawara K	同左
産業財産権の種類、番号	**取得年**	**国内・外国の別**
特許、US10829809	2020年	外国

産業財産権の名称	発明者	権利者
遺伝子特異的非バイアス増幅法	Ogasawara K	同左
産業財産権の種類、番号	**取得年**	**国内・外国の別**
特許、6793956	2020年	国内

〔その他〕

－

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
研究協力者	伊藤　甲雄 (Ito Koyu)	東北大学・加齢医学研究所・助教 (11301)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関