

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K19148

研究課題名(和文) 自然免疫系を標的とした急性期・晩期放射線性消化管症候群の治療戦略の開発

研究課題名(英文) Development of prophylactic strategies for acute and chronic radiation-induced gastrointestinal syndrome by targeting the innate immune system

研究代表者

武村 直紀 (Takemura, Naoki)

大阪大学・薬学研究科・講師

研究者番号：50648699

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：消化管は放射線感受性が高く、癌治療で高線量の放射線に曝されると、急性期から晩期に渡って様々な障害が生じる(放射線性消化管症候群)。本研究では、当該疾患の病態形成に自然免疫が寄与するかを検証するとともに、同機構を標的とする薬剤の効果を評価した。結果として、晩期に起きる腸線維症について、好酸球が腸常在性の筋線維芽細胞を活性化して線維形成を促すメカニズムを明らかにし、好酸球除去抗体が有効な予防手段になることを示した。また、急性期に起きる口腔内粘膜炎では、Toll-like receptor 3 (TLR3)の活性化が潰瘍形成や炎症細胞浸潤の要因であり、TLR3阻害剤で症状を抑えられることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射線性消化管症候群のうち、腸線維症と口腔内粘膜炎はいずれも病態成立過程が十分に明らかとなっていないため、対症療法以外に手立てがなく、癌患者の生活の質を大きく低下させる問題となっている。本研究により、それぞれの疾患の病態成立過程において好酸球やTLR3を中心とした自然免疫機構が重要な役割を果たすことが明らかとなったことで、当該機構を標的とした新たな予防・治療戦略の開発が進むと期待される。また、同様の対処法は、耐容線量の増加や放射線治療期間の延長によって放射線療法のがん治療効果を向上させるという目的のためにも応用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Gastrointestinal syndrome is the most troublesome side effect of radiation therapy that occurs during the acute and chronic phases if the gastrointestinal tract is exposed to high doses of radiation for cancer treatment. In this project, we investigated the role of innate immunity in the pathogenesis of gastrointestinal syndrome. Consequentially, we elucidated the disease mechanisms of radiation-induced intestinal fibrosis (RIF), in which eosinophils play a critical role in activation of intestinal myofibroblasts to promote fibrogenesis, and proposed eosinophil-depleting agents as an effective prophylactic measure for the management of RIF. In addition, we also found that epithelial damage via the activation of Toll-like receptor 3 (TLR3) post-irradiation is a critical event for ulcer formation and subsequent leukocyte infiltration in radiation-induced oral mucositis (RIOM), and suggested TLR3 inhibitors as a potential preventive measure against RIOM.

研究分野：免疫学

キーワード：放射線性消化管症候群 自然免疫 放射線誘導性腸線維症 好酸球 放射線誘導性口腔内粘膜炎 TLR3

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

放射線は、その電離・励起能力によって生体細胞内の DNA を損傷させる。軽度の DNA 損傷は修復することができるが、それが不可能である場合には DNA が損傷したまま分裂するか、もしくは細胞死を誘導する。これらの影響が蓄積・拡大することによる身体機能の低下を放射線障害という。脾臓やリンパ節などの造血組織と同様に、消化管は放射線感受性が非常に高い臓器であり、放射線性消化管症候群と呼ばれる様々な放射線障害を起こす (gastrointestinal syndrome; GIS)。中でも小腸は特に感受性が高く、精巣・卵巣癌の腹膜播種や悪性腫瘍の全身リンパ節転移の治療において広範囲の腹部放射線照射が実施された場合には、治療目的外である小腸で重篤な障害がしばしば併発する。

小腸の粘膜は腸上皮幹細胞に由来する細胞群で構成される一層の上皮組織によって覆われているが、幹細胞を含めた上皮細胞が放射線によって死滅すると、上皮構造が破綻する。その結果、栄養吸収や物理的バリアなどの機能が失われ、吸収障害、下痢、出血に加えて、腸内細菌の組織内侵入に伴う感染症や敗血症といった急性期障害に陥る。さらに、急性期障害の後には、慢性炎症を伴う進行性の腸炎へと進行すると晩期障害に発展し、とくに照射して数カ月以降に表れる放射線性腸線維症 (radiation-induced intestinal fibrosis; RIF) は最も重篤な副作用として知られている。RIF により硬化した腸は狭窄、流通障害を引き起こし、深刻な場合には外科的除去が余儀なくされる。

また、小腸以外の消化管で起きる放射線障害として、頭頸部癌の放射線治療で必発する口腔内粘膜炎 (radiation-induced oral mucositis; RIOM) が知られており、上皮機能が破綻して生じる有痛性の潰瘍が食事・飲水困難や感染症などを引き起こす。

近年における生活習慣の変化や寿命の延長による癌患者数の増加を背景に、放射線治療を受けて何らかの形で GIS を抱える患者の数は増加の一途を辿っており、臨床的に解決すべき重大な問題となっている。RIF と RIOM はいずれも癌患者の生活の質を大きく低下させる要因となっているものの、病態メカニズムの解明が十分に進んでおらず、対症療法以外に有効な予防・治療法は確立されていない。

2. 研究の目的

近年、特定の疾患では、自然免疫系による炎症応答が組織損傷を増悪させていることが明らかとなってきている。過去に申請者は、急性期 GIS の病態として良く知られる小腸粘膜上皮傷害の病態成立過程において Toll-like receptor 3 (TLR3) が極めて重要な役割を果たすこと、さらに TLR3 阻害剤が同病態の症状を効果的に抑制することを示した (文献 1)。このように、GIS は放射線による直接傷害が起因であるものの、その病態成立過程では自然免疫系によって誘導される炎症応答が極めて重要な役割を果たしており、その働きを阻害する薬剤は有効な予防・治療手段になると期待される。本研究では、RIF および RIOM のマウスモデルの解析を中心として、各々の疾患の病態成立過程において自然免疫系が果たす役割を分子・細胞レベルで明らかし、自然免疫系を標的とした新たな予防・治療戦略を創出することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) RIF の解析

RIF の病理学的特徴として、I 型コラーゲンを多量に含む細胞外マトリックスが粘膜下層を主として全周性に過剰沈着し、さらに粘膜下層への免疫細胞の浸潤や浮腫、筋層の肥厚などの炎症所見が認められる。マウスについても、BALB/c マウスに対して腹部以外を鉛遮蔽した状態で 12 Gy のガンマ線を単回照射したのち、3 か月間通常飼育することで、小腸にて同様の病態が誘導される。予備試験において、同処理を施したマウスの小腸線維化部には好酸球が過剰に流入していること、さらに好酸球欠損モデルである dbIGATA マウスでは線維化が強く抑えられることを観察したことから、RIF の成立において好酸球が重要役割を果たしていると考えられた。そこで本研究では、好酸球の線維化部への流入を誘導する機構、好酸球の活性化を誘導する機構、好酸球による線維化促進機構、好酸球を標的とした薬剤の治療効果について、組織学的手法、分子生物学的手法、細胞学的手法などを駆使して解析した。

(2) RIOM の解析

RIOM のモデルとして、BALB/c マウスの舌以外を鉛遮蔽した状態で 20 Gy の X 線を照射すると、10 日ほどで舌に粘膜炎 (潰瘍、炎症細胞浸潤) が生じる。予備試験において、マウス舌の上皮を構築する基底層の細胞が TLR3 を強く発現していること、さらに TLR3 欠損マウスでは放射線照射後に肉眼的に見られる粘膜炎の症状が有意に抑えられる様子を観察したことから、放射線による傷害を受けた口腔内では、TLR3 が基底細胞あるいはその周辺の組織を二次的に傷害し、上皮組織の破綻を増悪させていると考えられた。そこで本研究では、TLR3 が誘導する傷害の形態、TLR3 を標的とした薬剤の治療効果について、組織学的手法、分子生物学的手法、細胞学的手法を駆使して調べた。さらに並行して、放射線療法に併用される抗がん剤によって誘導される粘膜炎に対する TLR3 機能阻害の効果、また TLR3 以外の予防・治療標的候補の探索についても予備的に解析を進めた。

4. 研究成果

(1) RIFの解析についての主な研究成果

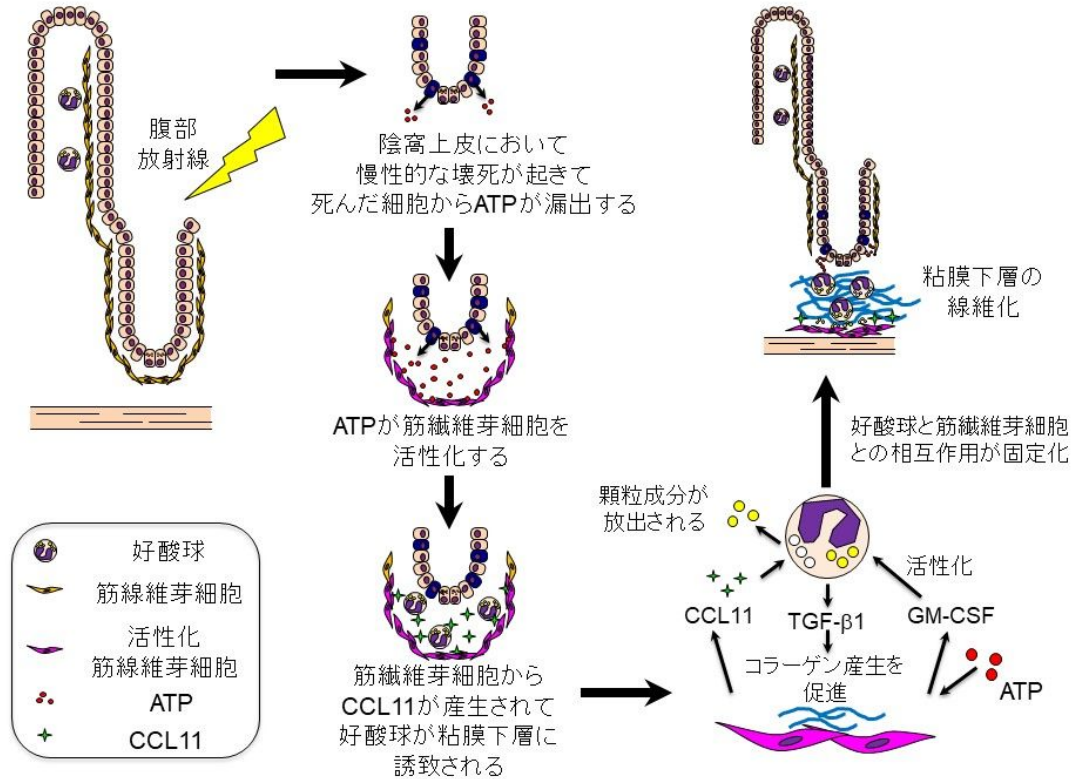


図1. RIFの病態機構 (武村直紀著 臨床免疫・アレルギー科 2018より抜粋・改変)

本研究で明らかにした RIF の病態成立メカニズムを図 1 に示した。腹部放射線照射によって小腸が傷害を受けると、慢性的に陰窩上皮で壊死が起きて、アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate ; ATP) が細胞外に漏出し、それによって近傍の筋繊維芽細胞が活性化してケモカイン CCL11 (C-C motif chemokine ligand 11、別名 eotaxin-1) を発現することで、粘膜下層に好酸球を誘致されることが分かった。ATP で活性化した筋繊維芽細胞はさらに GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) を産生することで好酸球を活性化し、活性化した好酸球は TGF- 1 (transforming growth factor- 1) を産生することで筋繊維芽細胞からのコラーゲン産生を促すことが分かった。さらに、好酸球は GM-CSF と CCL11 による共刺激を受けると脱顆粒することも確認され、放出された顆粒成分は炎症応答の慢性化や線維化を促していると予想された。このように、好酸球と筋繊維芽細胞は互いを活性化し合う正の相互作用関係を形成し、この状態が固定化・進行することで粘膜下層が線維化すると考えられた。また、好酸球の細胞表面に今日発現している Interleukin-5 受容体の鎖に対する特異的抗体を腹腔投与することで、循環血中の好酸球の 90% 以上、さらに小腸の好酸球の 80 ~ 90% を枯渇させた状態を誘導し、ひいては RIF の症状を顕著に抑えることができた。好酸球と筋繊維芽細胞との間に構築される相互作用関係に対して、その成立を防ぐ、あるいは固定化した状態を解消するような薬剤は、RIF の予防・治療手段になると期待される。以上と同内容の論文を Science Translational Medicine 誌にて発表し (文献 2)、さらに RIF の予防・治療法について特許出願した (出願番号 PCT/JP2018/001798)。

(2) RIOMの解析についての主な研究成果

野生型マウス ($Tlr3^{+/+}$) と比較して、TLR3 遺伝子欠損マウス ($Tlr3^{-/-}$) では、放射線照射後の舌において肉眼的に見られる粘膜炎の症状が抑えられており、さらにトルイジンブルー染色で強く染まる潰瘍部分の面積や、肉眼的に潰瘍が認められる日数も有意に少なかった (図 2 A - C)。また、粘膜炎に伴って起きる体重減少も $Tlr3^{-/-}$ マウスでは有意に抑えられていた (図 2 D)。舌の組織観察を行ったところ、 $Tlr3^{+/+}$ マウスでは上皮組織が崩壊して潰瘍が生じ、数多の炎症細胞が浸潤している様子が見られたが、 $Tlr3^{-/-}$ マ

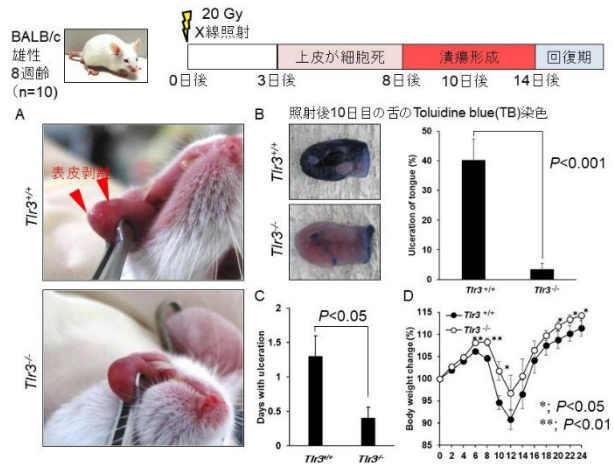


図2. $Tlr3^{-/-}$ マウスはRIOMに抵抗性を示す

ウスではそれらの症状は見られなかった(図3)。

さらに、野生型マウスに市販のTLR3阻害剤(CU CPT 4a)を投与したところ、RIOMの症状が肉眼的および組織学的に抑えられることが確認できた(図4)。

上記の解析に加えて、TLR3の合成リガンドであるPoly I:Cをマウスに投与すると、免疫組織化学染色でTLR3陽性となった上皮基底層にて細胞死が認められた。

以上の結果から、放射線照射を受けたマウスの舌では、基底細胞のTLR3が活性化して細胞死を起こすことで上皮形成機構に破綻が生じ、ひいては潰瘍の形成と同部分への炎症細胞浸潤が起きると予想された。当該メカニズムについて、TLR3を活性化する実際のリガンドの同定を含め、今後より詳細な解析が必要である。

上記の解析と並行して、放射線療法に併用される抗がん剤によって誘導される口腔内粘膜炎のマウスモデルを作成するため、フルオロウラシルを経時的に腹腔投与したが、顕著な潰瘍形成や炎症細胞浸潤を誘導するには至らなかった。ただし、小腸ではフルオロウラシルによって顕著な粘膜炎が起きており、その症状は *Tlr3*^{-/-}マウスで抑えられる傾向が見られた。今後は、フルオロウラシルの投与条件を最適化する、あるいは放射線と併用するなどして、口腔内に粘膜炎を強く誘導し、TLR3機能阻害が及ぼす影響を検証する必要がある。

また、マウス口腔内の上皮細胞を *in vitro* 培養し、所属研究室が保有する化合物の中から新たに口腔内粘膜炎を防ぎうる薬剤をスクリーニングしたところ、いくつかの候補化合物を同定することができた。今後、化合物の標的となる分子、ならびにRIOMの病態成立過程における標的分子の役割について解析が必要である。

<引用文献>

1. Takemura N, et al. Blockade of TLR3 protects mice from lethal radiation-induced gastrointestinal syndrome. *Nat Commun* 2014;5:3492.
2. Takemura N, et al. Eosinophil depletion suppresses radiation-induced small intestinal fibrosis. *Sci Transl Med* 2018;10:429.

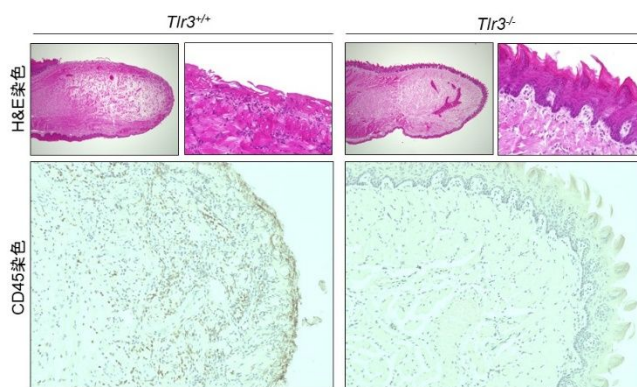


図3. 放射線照射10日後の *Tlr3*^{+/+}および *Tlr3*^{-/-}マウスの舌上皮組織像

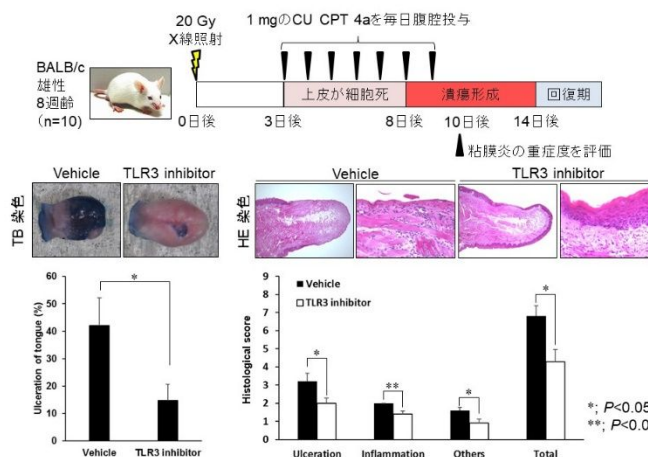


図4. TLR3阻害剤はRIOMを顕著に抑える

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Ouchi Y, Patil A, Tamura Y, Nishimasu H, Negishi A, Paul SK, Takemura N, Satoh T, Kimura Y, Kurachi M, Nureki O, Nakai K, Kiyono H, Uematsu S.	4. 巻 30
2. 論文標題 Generation of tumor antigen-specific murine CD8+ T cells with enhanced anti-tumor activity via highly efficient CRISPR/Cas9 genome editing	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 141 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy006	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 Usui Y, Kimura Y, Satoh T, Takemura N, Ouchi Y, Ohmiya H, Kobayashi K, Suzuki H, Koyama S, Hagiwara S, Tanaka H, Imoto S, Eberl G, Asami Y, Fujimoto K, Uematsu S.	4. 巻 30
2. 論文標題 Effects of long-term intake of a yogurt fermented with <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> 2038 and <i>Streptococcus thermophilus</i> 1131 on mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 319 ~ 331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy035	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 Maruyama K, Takayama Y, Sugisawa E, Yamanoi Y, Yokawa T, Kondo T, Ishibashi KI, Sahoo BR, Takemura N, Mori Y, Kanemaru H, Kumagai Y, Martino MM, Yoshioka Y, Nishijo H, Tanaka H, Sasaki A, Ohno N, Iwakura Y, Moriyama Y, Nomura M, Akira S, Tominaga M.	4. 巻 6
2. 論文標題 The ATP Transporter VNUT Mediates Induction of Dectin-1-Triggered Candida Nociception	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 306 ~ 318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2018.08.007	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 該当する

1. 著者名 武村 直紀, 植松 智	4. 巻 70
2. 論文標題 放射線誘導性腸線維症に対する好酸球除去を介した新規予防戦略	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 168 ~ 174
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 Ouchi Y, Patil A, Tamura Y, Nishimasu H, Negishi A, Paul SK, Takemura N, Satoh T, Kimura Y, Kurachi M, Nureki O, Nakai K, Kiyono H, Uematsu S.	4. 巻 30
2. 論文標題 Generation of tumor antigen-specific murine CD8+ T cells with enhanced anti-tumor activity via highly efficient CRISPR/Cas9 genome editing. International immunology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 141-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy006.	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 該当する

1. 著者名 Takemura N, Kurashima Y, Mori Y, Okada K, Ogino T, Osawa H, Matsuno H, Aayam L, Kaneto S, Park EJ, Sato S, Matsunaga K, Tamura Y, Ouchi Y, Kumagai Y, Kobayashi D, Suzuki Y, Yoshioka Y, Nishimura J, Mori M, Ishii KJ, Rothenberg ME, Kiyono H, Akira S, Uematsu S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Eosinophil depletion suppresses radiation-induced small intestinal fibrosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Science Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scitranslmed.aan0333.	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 Takahashi Y, Sato S, Kurashima Y, Yamamoto T, Kurokawa S, Yuki Y, Takemura N, Uematsu S, Lai CY, Otsu M, Matsuno H, Osawa H, Mizushima T, Nishimura J, Hayashi M, Yamaguchi T, Kiyono H.	4. 巻 10
2. 論文標題 A Refined Culture System for Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Intestinal Epithelial Organoids.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 314-328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2017.11.004.	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 Koyanagi N, Imai T, Shindo K, Sato A, Fujii W, Ichinohe T, Takemura N, Kakuta S, Uematsu S, Kiyono H, Maruzuru Y, Arii J, Kato A, Kawaguchi Y.	4. 巻 127
2. 論文標題 Y. Herpes simplex virus-1 evasion of CD8+ T cell accumulation contributes to viral encephalitis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 3784-3795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI92931.	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 Maruyama K, Takemura N, Martino MM, Kondo T, Akira S.	4. 巻 122
2. 論文標題 Netrins as prophylactic targets in skeletal diseases: A double-edged sword?	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pharmacological Research	6. 最初と最後の頁 46-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phrs.2017.05.011.	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 Maruyama K, Takayama Y, Kondo T, Ishibashi KI, Sahoo BR, Kanemaru H, Kumagai Y, Martino MM, Tanaka H, Ohno N, Iwakura Y, Takemura N, Tominaga M, Akira S.	4. 巻 19
2. 論文標題 Nociceptors Boost the Resolution of Fungal Osteoinflammation via the TRP Channel-CGRP-Jdp2 Axis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 :2730-2742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.06.002.	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 該当する

1. 著者名 Takemura N, Uematsu S	4. 巻 1422
2. 論文標題 Isolation and Functional Analysis of Lamina Propria Dendritic Cells from the Mouse Small Intestine.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 181-188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-3603-8_17.	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 Maruzuru Y, Koyanagi N, Takemura N, Uematsu S, Matsubara D, Suzuki Y, Arii J, Kato A, Kawaguchi Y.	4. 巻 90
2. 論文標題 p53 Is a Host Cell Regulator during Herpes Simplex Encephalitis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Virol.	6. 最初と最後の頁 6738-6745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00846-16.	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 Maruyama K, Kawasaki T, Hamaguchi M, Hashimoto M, Furu M, Ito H, Fujii T, Takemura N, Karuppuchamy T, Kondo T, Kawasaki T, Fukasaka M, Misawa T, Saitoh T, Suzuki Y, Martino MM, Kumagai Y, Akira S.	4. 巻 291
2. 論文標題 Bone-protective Functions of Netrin 1 Protein.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 23854-23868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M116.738518	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 Kuroda E, Ozasa K, Temizoz B, Ohata K, Koo CX, Kanuma T, Kusakabe T, Kobari S, Horie M, Morimoto Y, Nakajima S, Kabashima K, Ziegler SF, Iwakura Y, Ise W, Kuroski T, Nagatake T, Kunisawa J, Takemura N, Uematsu S, Hayashi M, Aoshi T, Kobiyama K, Coban C, Ishii KJ.	4. 巻 45
2. 論文標題 Inhaled Fine Particles Induce Alveolar Macrophage Death and Interleukin-1 Release to Promote Inducible Bronchus-Associated Lymphoid Tissue Formation.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Immunity.	6. 最初と最後の頁 1299-1310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2016.11.010	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 武村 直紀, 植松 智.	4. 巻 66
2. 論文標題 Toll様受容体を標的とした急性放射線性消化管症候群の新たな予防戦略	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 267-273
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 武村 直紀, 植松 智	4. 巻 34
2. 論文標題 放射線誘導性細胞死が引き起こす臓器障害に対する自然免疫学的治療戦略	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 実験医学増刊号	6. 最初と最後の頁 110-115
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9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Naoki Takemura, Satoshi Uematsu.
2. 発表標題 A new prime-boost vaccine method to strongly induce both systemic and mucosal immunity.
3. 学会等名 Korea-Japan joint meeting on mucosal immunology. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naoki Takemura, Satoshi Uematsu.
2. 発表標題 Blockade of TLR3 protects mice from lethal radiation-induced gastrointestinal syndrome.
3. 学会等名 5th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naoki Takemura, Satoshi Uematsu.
2. 発表標題 Prime-boost vaccination with CpG ODN and curdlan strongly induces both systemic and mucosal immunity.
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naoki Takemura, Satoshi Uematsu.
2. 発表標題 Prime-boost vaccination with CpG ODN and curdlan strongly induces both systemic and mucosal immunity
3. 学会等名 第11回次世代アジュバント研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naoki Takemura.
2. 発表標題 Intestinal dendritic cell and mucosal vaccine development.
3. 学会等名 第11回次世代アジュバント研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naoki Takemura, Satoshi Uematsu.
2. 発表標題 Development of a new vaccine strategy to induce antigen-specific immune responses in intestine.
3. 学会等名 マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 武村 直紀、植松 智
2. 発表標題 放射線性小腸繊維症は上皮細胞死を起因とする好酸性炎症によって誘導される
3. 学会等名 第25回日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Naoki Takemura, Satoshi Uematsu.
2. 発表標題 Immunization with GM-CSF-induced RALDH2-expressing dendritic cells induce antigen-specific IgA and Th responses in intestine.
3. 学会等名 第45回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Naoki Takemura, Satoshi Uematsu.
2. 発表標題 Combination adjuvant containing TLR and Dectin-1 agonists strongly induces mucosal and systemic immunity.
3. 学会等名 第10回次世代アジュバント研究会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 武村 直紀, 植松 智	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1172
3. 書名 標準生理学 第9版	

1. 著者名 武村 直紀, 植松 智	4. 発行年 2017年
2. 出版社 シーエムシー	5. 総ページ数 355
3. 書名 次世代アジュバント開発のためのメカニズム解明と安全性評価	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 放射線障害の治療又は予防剤ならびに治療又は治療方法	発明者 植松智、武村直紀、 森聖寿、岡田和樹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/001798	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 ワクチン用アジュバント、ワクチン組成物、及び免疫誘導方法	発明者 植松智、武村直紀	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2016/067403	出願年 2016年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 放射線障害の治療方法	発明者 発明者植松智、武村 直紀、岡田和樹、森 聖寿	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-10542	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

千葉大学大学院医学研究院・医学部 粘膜免疫学研究室HP
<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/mucosa/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
--	---------------------------	-----------------------	----