

平成 21 年 5 月 12 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2006～2008

課題番号：18390393

研究課題名（和文） 膠細胞腫瘍内浸潤樹状細胞の脳特異的分化・成熟機序の解明

研究課題名（英文） Analysis of brain specific differentiation and maturation of tumor-infiltrating dendritic cells in glioma

研究代表者

齊尾 征直（SAIO MASANAO）

岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：40242721

研究成果の概要：

単球，マクロファージとともに広義に樹状細胞を含む概念である腫瘍内浸潤食細胞系（腫瘍内 MPC）は，その大半が単球マクロファージに分類され，表面抗原上樹状細胞に分類できる細胞は少ないことが分かった。また，最近報告されている骨髓球由来抑制細胞（MDSC）との異同についての検討では，腫瘍内 MPC が，強い T 細胞増殖抑制能（アポトーシス誘導能）があり，表面抗原でも CD11b 陽性 Gr-1 陽性という定義に当てはまるため，広義の MDSC の定義にも当てはまる可能性があったが，細かく細胞を検討した結果，7 割ほどは既にマクロファージへ分化しており，マクロファージとしての抗腫瘍活性も T 細胞抑制機能と同時に併せ持つことが分かった。他方，マクロファージへ分化していない単球の特性を維持している段階の腫瘍内 MPC には抗腫瘍免疫誘導作用があり，皮下にその細胞を樹状細胞ワクチンとして接種してから頭蓋内に腫瘍を接種すると生存日数が延長することが分かった。つまり，腫瘍内に浸潤して間もない単球分画には単球由来樹状細胞へと分化する能力があることが示唆された。ただし，皮下，頭蓋内，肝内で腫瘍内 MPC を検討した結果では，腫瘍の接種部位が異なっても腫瘍内 MPC の特徴は明らかな差異が見られなかったが，腫瘍の種類が違えば，差異がみられた。従って腫瘍の発育する環境というよりは，腫瘍から産生される因子による方が，腫瘍内 MPC の分化には強く影響することが分かった。そこで，腫瘍の微小環境を免疫治療によって変化させてみた場合，対照群では大きく腫瘍内 MPC の分化成熟に影響を及ぼしていなかった CD4 陽性細胞が，免疫治療モデルでは，腫瘍内浸潤 MPC の分化成熟に影響していることがわかった。さらに検討をすると，免疫治療モデルでは，腫瘍内浸潤 CD4 陽性 T 細胞の性格が，Th2 よりも Th1 優位になっているからであることが分かった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	7,800,000	2,340,000	10,140,000
2007年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2008年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	15,400,000	4,620,000	20,020,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：腫瘍内浸潤樹状細胞，マクロファージ，単球，骨髓球由来抑制細胞

1. 研究開始当初の背景

腫瘍内浸潤樹状細胞には頭蓋内と皮下で違いがあり、頭蓋内の腫瘍から得られた樹状細胞の方が臓器特異的 T リンパ球の誘導が得られるという報告が出された。(Calzascia T, *et al.*: Homing phenotypes of tumor-specific CD8 T cells are predetermined at the tumor site by crosspresenting APCs. *Immunity* 22: 175-184, 2005.) また、抗原提示細胞 (APC) は腫瘍内からリンパ節内に遊走してきて活性化することも知られており、腫瘍内浸潤抗原提示細胞の解析は当時から非常に注目される領域であった。

2. 研究の目的

上述のことから、脳内の腫瘍を T 細胞に認識させるためには、脳内の環境で抗原捕捉した APC でないと、脳内に浸潤する能力のある T 細胞は誘導できない可能性がある。従って、申請者は

「脳腫瘍内浸潤抗原提示細胞を用いれば、脳内に浸潤してゆく能力の高い活性化 T 細胞を誘導できるのではないか。」との着想のもと、マウス膠細胞腫瘍細胞株 GL261 を用いて、以下の点の検討を試みた。

1) 「腫瘍の発育環境の与える抗原提示細胞の分化・成熟の違いの検討」

- 腫瘍の接種臓器の違いにより腫瘍内浸潤抗原提示細胞の表面抗原や性質に差異があるか。

2) 「抗原提示細胞の発育環境が T 細胞の活性化に及ぼす影響」

- 接種臓器の異なる腫瘍内から得られた抗原提示細胞は、T 細胞の活性化に差異を与えるか。

3) 「腫瘍内浸潤抗原提示細胞を用いた養子免疫療法・ワクチン療法の開発」

- 脳腫瘍内浸潤抗原提示細胞を用いた効率的な T 細胞活性化は治療法として成り立つか。

3. 研究の方法

腫瘍は当初の GL261 だけではなく、MCA38 大腸癌細胞株も用いた。

腫瘍を皮下あるいは頭蓋内に接種し、その後 14 日目以降に腫瘍を取り出し、腫瘍を酵素で分散させた後、磁気ビーズ法にて CD11b 陽性細胞や F4/80 陽性細胞、CD8T 細胞などを単離してフローサイトメトリーやマルチプル PCR、リアルタイム PCR、Western blotting、NO 産生アッセイ、CFSE dilution アッセイ、⁵¹Cr 遊離試験など様々な手法で検討した。

4. 研究成果

1) 腫瘍内浸潤 CD11b 陽性細胞の性格の検討

腫瘍内浸潤 CD11b 陽性細胞を単離し、その特徴を調べた。その結果以下のようなことが分かった。

腫瘍内浸潤単核食細胞 (腫瘍内浸潤 CD11b 陽性細胞) はどのような特徴があるか調べた。腫瘍内浸潤単核食細胞 (腫瘍内 MPC) はギムザ染色にて単球 / マクロファージの形態を示した。CD8T 細胞は PEC ではなく腫瘍内 MPC との共培養によって増殖が抑制された。さらに腫瘍内 MPC の表面抗原は CD11b+, CD11c+, Gr-1+, IL-4Ra+ で DC といより当時の MDSC の定義に則していることが分かった。よって腫瘍内 MPC は MDSC として捉える事ができた。

腫瘍内 MPC は単球の分類では炎症性単球なのか常在単球なのかを確認するためマルチプル PCR 法とフローサイトメトリーにて検討した。両方の方法にて CCR2+, CX3CR1+ であることが確認できたため、腫瘍内 MPC は炎症性単球由来の細胞であることが分かった。

MCA38 及び GL261 腫瘍内から採取した腫瘍内 MPC をリアルタイム PCR 法にてマクロファージの分類である M1 (古典的活性化), M2 (副活性化) に対するマーカーを調べた結果、腫瘍内 MPC は両方のマーカーを部分的に有していた。さらにフローサイトメトリーで M1 マーカーの CXCL10 と M2 マーカーの CD206 を同時に染色し解析したところ、腫瘍内 MPC では両方のマーカーが同一細胞に発現されている事が確認できた。よって腫瘍内 MPC は M1, M2 両方の特性を有している多面的な細胞であり、M2 型を特徴とする TAM には分類できない事が分かった。

リアルタイム PCR 法と ELISA 法により腹腔内滲出細胞と腫瘍内 MPC は TGF \cdot を強く発現していることがわかった。そこで TGF \cdot は腫瘍内 MPC にどのような作用をしているのか調べるため抗 TGF \cdot 抗体で TGF \cdot を抑制して 2 種類の腫瘍内 MPC を培養したところ NO がコントロールに比べて優位に増加した。さらにウエスタンブロッティングにおいても iNOS が増強し Arginase1 が減弱することが確認できた。よって TGF \cdot は腫瘍内 MPC を M2 型に誘導している因子の一つと言えた。

以上から、次のように考察できた。腫瘍内 MPC の表面抗原は CD11b+, CD11c+, Gr-1low,

IL-4R+,F4/80+で、T細胞抑制機能を有しており MDSC の定義に合致していたため、腫瘍内 MPC は MDSC と広い意味で分類できた。なお、最近の分類では腫瘍内の MDSC は、腫瘍に浸潤する前と異なり、Gr-1 の発現がなくても T 細胞抑制機能を有していれば MDSC と定義できると報告されている。我々の解析した細胞も Gr-1 の発現は低かったが、MDSC に分類することは問題ないと考えられた。一方、一般的に F4/80 は、マクロファージの表面抗原として用いられており、腫瘍内の CD11b+F4/80+細胞は、表面抗原だけでは MDSC なのか TAM なのか区別できない。よって、MDSC というためには T 細胞抑制機能の証明が必要で、他方 TAM というには M2 型に分化していることを示す必要がある。我々が解析した腫瘍内浸潤単核食細胞は T 細胞抑制機能を有し、M1,M2 両方の特性をもった多面的な細胞であったため、TAM とは言えず、MDSC と言えた。

なお、腫瘍内に浸潤する単球 / マクロファージを言い表す際、TAM の定義では M2 型に偏りすぎており、定義に当てはめられず、他方 MDSC の定義では、元来顆粒球系と単球系を包含するものであるため、定義が広すぎる。よって腫瘍内浸潤単核食細胞 (MPC) と言い表す方が今後は適当なのかもしれない。

つまり、腫瘍内には未熟樹状細胞と確実にいえる細胞は少なく、多くはマクロファージへ分化しているので、更なる詳細な検討が必要と考えられた。(以上発表論文 2)

2) 腫瘍内浸潤食細胞の臓器特異性の有無

免疫治療モデルを用いた。結果として、GL261 と MCA38 に同一の免疫治療を施し生存日数を検討したところ、GL261 は IL-2 単独治療が最も長期間生存し、MCA38 では IL-2 と TNF 阻害を併用した群が最も長期間生存した。

腫瘍内浸潤 CD8⁺ 細胞 (主にキラー T 細胞) と CD11b⁺ 細胞 (主に単核性食細胞系細胞、脳内ではマクロファージとマイクログリア: 以下食細胞と略す。) を回収し、腫瘍の重量と比較した。GL261 では、IL-2 単独群より TNF 阻害との併用群の方がキラー T 細胞及び食細胞のいずれも腫瘍重量あたりの浸潤数は増加した。併用群では、両細胞ともに浸潤しているものの機能が得られていない可能性があった。

GL261 では IL-2 と TNF 阻害の併用でかえって生存日数が延びにくかったことから、GL261 と MCA38 の試験管内での TNF や IFN \cdot に対する感受性を検討した。GL261 では、TNF 単独で細胞死が誘導されたが、MCA38 では、

IFN \cdot が共存して初めて明らかな細胞死がみられた。また、GL261 ではわずかだが IFN \cdot によって、TNF 受容体の発現が増強された。

腫瘍内浸潤食細胞の TNF が遊離型か細胞表面型かを検討した。遊離型は検出されなかったが、いずれの群由来の食細胞も細胞表面型の TNF が発現していた。

腫瘍内浸潤食細胞がマクロファージ主体かマイクログリア主体か捉えるために、腫瘍を脳内だけではなく、肝内や皮下にも接種し食細胞の分画を回収し比較検討した。食細胞の各種 mRNA の発現パターンは接種した腫瘍が同じであれば同じ傾向がみられたが、接種部位による差はみられなかった。つまり、脳内だけに限定された細胞ではなく、各臓器に共通の細胞が主体と思われた。

さらに脳内接種時の腫瘍内浸潤食細胞の由来を決定するために、マクロファージのマーカーである CD45 とマイクログリアのマーカーである CCR3 の発現を調べた。正常肝と正常脳内の Kupffer 細胞やマイクログリアを調べると CCR3 は強発現していた。腫瘍内浸潤食細胞は、皮下、肝、脳内のいずれから採取しても CCR3 陰性、CD45 陽性でありマクロファージのパターンであった。免疫染色では腫瘍内浸潤食細胞のごく一部に CCR3 が陽性となったが、IL-2 治療でマイクログリアの浸潤割合が変化せず、各種 mRNA の発現パターンにも影響を与えなかった。つまり、免疫治療の有無に関わらず、腫瘍内浸潤食細胞はマクロファージが大多数を占めることが判明した。

以上より、以下のようなことが考えられた。すなわち、腫瘍内浸潤マクロファージ (TAM) は腫瘍内の免疫担当細胞の中で最も多数を占め、腫瘍の浸潤、増殖、血管新生、転移形成、免疫抑制などに広く関わっているが、マクロファージの働きには二面性があり、親腫瘍性と抗腫瘍性の性格がある。今回の結果から少なくとも GL261 では TAM が細胞表面の TNF を介して腫瘍を細胞死させる抗腫瘍性の性格があると思われたが、TNF に感受性のない MCA38 では、TNF 阻害と IL-2 と併用した群の方が生存日数が長く、腫瘍の性格を事前に把握して免疫治療を施すべきであることが 2 つの腫瘍モデルを比較することで明らかとなった。

また、食細胞の各種 mRNA の発現パターンは腫瘍の接種場所の違いより、むしろ腫瘍自体の違いに大きく影響され、さらに腫瘍内浸潤食細胞は出生前から臓器に定住しているマイクログリアではなく、炎症などで局所に浸潤するマクロファージが大半を占めることがわかった。ラットの報告ではマイクログリアとマクロファージの腫瘍内浸潤数はほぼ半数ずつであるといわれているが、

我々のマウス系では、ヒトの例と同様マクロファージを主体とすることが明らかとなった。(以上発表論文3)

3) 腫瘍内での食細胞の成熟過程の検討

免疫治療モデルで検討した。以下のことが分かった。

皮下腫瘍径の検討: sTNFRII群の腫瘍径は対照群と差がなかったが、IL-2 群および共導入群は腫瘍増殖が抑制され、特に共導入群では全例の腫瘍が退縮した。全ての遺伝子導入群において腫瘍内浸潤 CD11b⁺ 細胞は CD11b⁺CD11c⁺Gr-1⁺IL-4R⁺ という MDSCs としての表現型を有しており、CD8⁺T細胞と共培養するとT細胞の増殖を抑制した。また各群の腫瘍内浸潤CD11b⁺細胞の成熟割合 (Ly6C陰性が成熟、Ly-6C陽性が未熟とし、成熟分画の比率を算定)は腫瘍径と正の相関を示しているように思われた。

NO産生量と細胞死について: 腫瘍内浸潤 CD11b⁺細胞をIFN γ 存在下で 24 あるいは 48 時間間培養すると、細胞の成熟割合が高いほどNO産生が強く誘導された。他方、未熟な細胞が多いほど培養後に細胞が死ぬ率が高く、特に共導入群由来CD11b⁺細胞は、培養5時間目で既にアポトーシスする細胞があることが分かった。

共培養群由来CD11b⁺細胞の解析: *gld*マウスに共導入群腫瘍を接種し、腫瘍内浸潤 CD11b⁺細胞の細胞死の割合を検討すると、通常マウスの場合より有意に細胞死が抑制され、IFN γ 刺激後のNO産生量も増えたが、完全には細胞死は抑えられなかった。

他の細胞死寄与因子の検討: 各群由来の腫瘍内浸潤CD11b⁺細胞を食細胞の生存や増殖にかかわるGM-CSF, M-CSF及びそれらの受容体について解析した結果、共導入群由来の細胞はM-CSF受容体の発現量が低く、逆にM-CSFの発現量が多いことがわかった。またTNF受容体をノックアウトしたマウスにIL-2 群の腫瘍を接種すると、腫瘍内浸潤CD11b⁺細胞のM-CSF受容体は消失した。つまり共導入群でのCD11b⁺細胞の細胞死にはM-CSF受容体の発現抑制が関わっている可能性が示唆された。

腫瘍内浸潤CD11b⁺細胞の成熟におけるT細胞関与の検討: 腫瘍内浸潤CD4⁺T細胞 (CD4⁺TILs)を各腫瘍群から回収し、サイトカインの発現パターンを解析すると、共導入群由来のCD4⁺TILsはIFN γ の発現量が多く、逆にIL-13発現量は少なく、Th1 型を示した。また、抗CD4抗体を用いてマウスCD4T細胞を除去したマウスでは、共導入群の腫瘍内浸潤CD11b⁺細胞の成熟がさらに抑制された。また、*gld*マウス由来抗

導入群腫瘍内浸潤CD11b⁺細胞は、IL-4、IL-13、あるいはGM-CSF存在下で培養すると成熟した。

以上より、以下のように考察することができた。すなわち、腫瘍内に浸潤したCD11b⁺陽性細胞はMDSCsとしての細胞表面の表現型や機能を備えていたが、腫瘍内のCD11b⁺細胞の大半は歴史的に今まで腫瘍随伴マクロファージ(TAM)と呼ばれてきたため、腫瘍内浸潤CD11b⁺細胞をMDSCと言い換えることはMDSCの定義の過大解釈の可能性がある。他方我々の解析で共導入群由来のCD11b⁺細胞は他群由来の細胞と大きく性格が異なるため、マクロファージというより、活性化単球の状態にあると言った方が妥当な細胞が多く含まれると思われた。従って、現時点では腫瘍内浸潤単核食細胞(MPC)と表現するのが妥当と思われた。

今回の研究で共導入群腫瘍内浸潤MPCの成熟が抑制されていたのは、IL-2 と可溶性TNFII型受容体の共導入により腫瘍環境が改変され、多数腫瘍内にCD4⁺TILの浸潤が誘導されたと同時にそのThバランスがTh1 優位に偏向したためと思われる。つまり通常、腫瘍内浸潤未熟MPCはCD4⁺TILsからのGM-CSF、IL-13、IL-4の供給を受けることで成熟していくが、Th1 に偏向した状態になるとCD4⁺TILsからのIL-13 およびIL-4の供給が減少しMPCの成熟が抑制されたのではないかと考えられた。(以上発表論文2)

4) 腫瘍内浸潤樹状細胞はどの程度あるといえるかの検討

上述の結果から、腫瘍内には表面抗原上、樹状細胞に明確に分類される細胞は多くは含まれていない可能性が強いことが示唆されたが、それをさらに確かめるために、以下の検討を行った。研究の進捗に応じて複数回の学会発表を行い、最終的に現在、論文投稿準備中である。以下に内容の抜粋を記す。

腫瘍内の単球・マクロファージ系とDCの区別をDCの分類に従って行いその解析を行った。その結果、

腫瘍内の CD11b⁺細胞, CD11c⁺細胞, PDCA-1⁺細胞のいずれもサイトカインやケモカイン、それらの受容体の発現パターンは酷似し、CD11b⁺CD8⁺細胞や CD11b⁺CD4⁺細胞, B220⁺PDCA-1⁺細胞はいずれも2%未満であった。

F4/80+Ly6c⁻細胞は殺腫瘍効果が40%で、Ly6c⁺細胞は25%であり、両細胞のDC関連情報伝達分子の発現は少なく、パターンも類似していた。DCは形質細胞様DCと通常型DC(CD4⁺, CD8⁺, 両陰性など)に分けられるが、腫瘍内にはいずれの細胞の浸潤も非常に少なく、大半は炎症性単球とそれが成熟したマクロファ

ージであると考えられた。

5) 腫瘍内浸潤樹状細胞を捉えるための方法の検討と免疫治療系の検討

腫瘍内浸潤食細胞内には少数しか樹状細胞はないが、それをどのようにして純化するかを検討したもので、比重遠心により、低比重に分画されるものに抗原提示能のある細胞が多く含まれることが分かり、解析をして、最終的に、平成21年5月の病理学会総会で大学院生の白によって発表した。現在、論文投稿準備中である。内容の抜粋を記す。

上記4)の結果から腫瘍内のF4/80陽性細胞の中から抗腫瘍免疫応答能の強い細胞を精製する試みを行った。その結果、腫瘍内のF4/80+細胞もF4/80-CD11c+細胞もMHCクラスII陽性であったが、各分画を各 1×10^6 個を2回免疫しても非免疫群と比べ腫瘍の増殖抑制はみられなかった。(対照群でいずれも $p=0.1234, p=0.1001$)他方F4/80+細胞の比重遠心で最も軽い分画から得られた細胞は全F4/80+細胞の5%以下であったが、それを皮下に 2×10^5 個で2回免疫すると腫瘍は全例(5匹)で完全に退縮した。【結論】通常腫瘍内浸潤単核食細胞は免疫を抑制する分画と言われ、本結果でも腫瘍内のF4/80+細胞の大半は単球・マクロファージ系であり、抗腫瘍能の誘導はみられないが、F4/80+細胞の一部の低比重分画には抗腫瘍

免疫能を非常に強く誘導する分画があり、未熟な単球分画に単球由来樹状細胞としての機能がある可能性が示唆された。低比重分画には抗原提示能を示す細胞が多く含まれている可能性があり意義深い。現在更なる細胞機能解析や表面抗原の解析中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 4件)

1. Nonaka, K., Saio, M., Suwa, T., Frey, A. B., Umemura, N., Imai, H., Ouyang, G. F., Osada, S., Balazs, M., Adany, R., Kawaguchi, Y., Yoshida, K., and Takami, T.: Skewing the Th cell phenotype toward Th1 alters the maturation of tumor-infiltrating mononuclear phagocytes. *J Leukoc Biol*, 84: 679-688, (2008). (査読あり)
2. Umemura, N., Saio, M., Suwa, T., Kito, Y., Bai, J., Nonaka, K., Ouyang, G. F., Okada, M., Balazs, M., Adany, R., Shibata, T., and Takami, T.: Tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells are pleiotropic-inflamed

monocytes/macrophages that bear M1- and M2-type characteristics. *J Leukoc Biol*, 83: 1136-1144, (2008). (査読あり)

3. Nakagawa, J., Saio, M., Tamakawa, N., Suwa, T., Frey, A. B., Nonaka, K., Umemura, N., Imai, H., Ouyang, G. F., Ohe, N., Yano, H., Yoshimura, S., Iwama, T., and Takami, T.: TNF expressed by tumor-associated macrophages, but not microglia, can eliminate glioma. *Int J Oncol*, 30: 803-811, (2007). (査読あり)
4. Imai, H., Saio, M., Nonaka, K., Suwa, T., Umemura, N., Ouyang, G. F., Nakagawa, J., Tomita, H., Osada, S., Sugiyama, Y., Adachi, Y., and Takami, T.: Depletion of CD4+CD25+ regulatory T cells enhances interleukin-2-induced antitumor immunity in a mouse model of colon adenocarcinoma. *Cancer Sci*, 98: 416-423, (2007). (査読あり)

(学会発表)(計 16件)

1. 鬼頭勇輔, 齊尾征直, 白俊丞, 包麗紅, 高見剛: 腫瘍由来因子だけでは骨髄球系細胞をMDSCへ分化させることはできない。第98回日本病理学会総会, 京都, (2009年5月3日)。
2. 白俊丞, 齊尾征直, 鬼頭勇輔, 包麗紅, 高見剛: 腫瘍内浸潤単核食細胞の大半には腫瘍免疫誘導能は無いが、低比重分画に強い免疫誘導能がある。第98回日本病理学会総会, 京都, (2009年5月3日)。
3. 齊尾征直, 鬼頭勇輔, 白俊丞, 包麗紅, 高見剛: 腫瘍内浸潤単核食細胞系は炎症性単球とマクロファージ主体で樹状細胞にはほとんど分類されない。第98回日本病理学会総会, 京都, (2009年5月3日)。
4. Umemura, N., Saio, M., Nonaka, K., Suwa, T., Shibata, T., and Takami, T.: The main source of TGF- β in the tumor microenvironment are the tumor-infiltrating CD11b+ cells. 41th Annual meeting of the Society for Leukocyte Biology, Denver, USA, (2008年11月7日)。
5. Kito, Y., Saio, M., Umemura, N., and Takami, T.: Tumor-derived factor alone could not induce myeloid-derived suppressor cell phenotype. 41th Annual meeting of the Society for Leukocyte Biology, Denver, USA, (2008年11月6日)。
6. Saio, M., Bai, J., Umemura, N., Nonaka, K., Okada, M., Kito, Y., Suwa, T., Ohe, N., and Takami, T.: Tumor-infiltrating mononuclear phagocytes are not immature myeloid cells

- nor immature dendritic cells rather MHC class II+ mature phenotype with immunosuppressive property. 41th Annual meeting of the Society for Leukocyte Biology, Denver, USA, (2008年11月6日).
7. Saio, M., Okada, M., Bai, J., Kito, Y., Nonaka, K., Umemura, N., Suwa, T., Ohe, N., and Takami, T.: Tumor-infiltrating mononuclear phagocytes mature into macrophages and few are categorized into conventional or plasmacytoid dendritic cells. The 10th International Symposium on Dendritic cells, Kobe, Japan, (2008年10月3日).
 8. Umemura, N., Saio, M., Nonaka, K., Suwa, T., Shibata, T., and Takami, T.: Tumor-infiltrating CD11b+cells have function of myeloid derived suppressor cells. The 10th International Symposium on Dendritic cells, Kobe, Japan, (2008年10月3日).
 9. Nonaka, K., Saio, M., Umemura, N., Takahashi, T., Osada, S., Yoshida, K., and Takami, T.: IL-2 and soluble from TNF-receptor type II inhibits maturation of tumor-infiltrating mononuclear phagocytes in vivo. The 10th International Symposium on Dendritic cells, Kobe, Japan, (2008年10月2日).
 10. 野中健一, 齊尾征直, 高橋孝夫, 山口和也, 長田真二, 川口順敬, 吉田和弘: 腫瘍内浸潤単核食細胞の成熟におけるヘルパーT細胞の役割の検討. 第29回癌免疫外科研究会, 東京, (2008年6月20日).
 11. 鬼頭勇輔, 諏訪達彦, 白俊丞, 包麗紅, 齊尾征直, 高見剛: 骨髓球由来抑制細胞の分化に關与する腫瘍由来因子の検討. 第97回日本病理学会総会, 金沢, (2008年5月16日).
 12. 諏訪達彦, 齊尾征直, 鬼頭勇輔, 包麗紅, 白俊丞, 高見剛: 腫瘍内浸潤骨髓球由来抑制細胞に対するサイトカイン療法の影響. 第97回日本病理学会総会, 金沢, (2008年5月16日).
 13. 齊尾征直, 諏訪達彦, 鬼頭勇輔, 白俊丞, 包麗紅, 高見剛: 腫瘍内浸潤骨髓球由来抑制細胞の単球系分画と腫瘍随伴マクロファージの差異に關する検討. 第97回日本病理学会総会, 金沢, (2008年5月16日).
 14. Nonaka, K., Saio, M., Umemura, N., Frey, A., Ouyang, G., Suwa, T., Takahashi, T., Yoshida, K., and Takami, T.: Helper T cell affects the maturation of tumor-infiltrating

myeloid derived suppressor cells in vivo. AACR 99th Annual Meeting, San Diego, USA, (2008年4月13日).

15. Saio, M., Suwa, T., Nonaka, K., Umemura, N., Okada, M., Kito, Y., Bai, J., Ouyang, G., Bao, L., Hara, A., and Takami, T.: Tumor-infiltrating immature myeloid cells do not mature into conventional or plasmacytoid dendritic cells but rather mature toward monocyte/macrophage at the tumor site. AACR 99th Annual Meeting, San Diego, USA, (2008年4月13日).
16. Umemura, N., Saio, M., Nonaka, K., Suwa, T., Shibata, T., and Takami, T.: Tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells are pleiotropic inflamed monocytes. AACR 99th Annual Meeting, San Diego, USA, (2008年4月13日).

(その他)

6. 研究組織

(1)研究代表者

齊尾 征直 (SAIO MASANAO)

岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号:40242721

(2)研究分担者

高見剛 (TAKAMI TSUYOSHI)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号:70136943

大江 直行 (OHE NAOYUKI)

岐阜大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号:60362159

(3)連携研究者

海外協力研究者

Alan B. Frey

米国ニューヨーク大学細胞生物学講座准教授

Roza Adany

ハンガリーデブレツェン大学予防医学講座教授

Margit Balazs

ハンガリーデブレツェン大学予防医学講座教授