

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06613

研究課題名(和文) ビフィズス菌を利用した固形がん選択的なDDSの効率と安全性の向上

研究課題名(英文) Improvement of efficiency and safety of solid-cancer selective DDS with Bifidobacterium

研究代表者

谷口 俊一郎 (Taniguchi, Shun'ichiro)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・特任教授

研究者番号：60117166

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：DDSに用いるビフィズス(B)菌の免疫応答を調べた。マウスBMDC(牛血清で培養)を用い免疫細胞活性化を評価した。B菌はIL-6及びIL-12p40をTLR2依存的に誘導したが、黄色ブドウ球菌や大腸菌と比べ極めて低値で、宿主血清存在下ではその誘導能が更に減弱した。担がんマウスにB菌静注投与すると血中サイトカイン量は対象群と差がなく、各種細胞数、細胞割合も変化せず全身性の炎症もなかった。以上のことから、B菌の免疫学的安全性が示唆されたものの、免疫反応を全く惹起しない訳ではないことがわかった。今後、B菌表面の化学修飾や遺伝子改変B菌の作製によってより免疫学的に安全なDDSツールを目指したい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん治療においては、抗体医薬を始めとする様々な分子標的薬の開発がなされ、飛躍的進歩を遂げている。しかし、従来と質の異なる副作用、がんの不均一性による耐性細胞の出現、高薬価などに対する対応策が必要である。これらの問題点を解決するために、がんの嫌気的環境に着目しビフィズス菌を用いて制がん剤を腫瘍局所で持続的産生する系を樹立し、前臨床試験を経て第1相臨床試験まで進んだ。現在までの結果からは、安全性が示唆されるが、その詳細な理由は未解明であり、感染免疫学的に興味深い。安全性をさらに担保するためには免疫的解析が重要であるが、本研究による分子免疫学的安全性の裏付けの進展は免疫学的、社会的に意義深いと思う。

研究成果の概要(英文)：We investigated the immune response of Bifidobacteria (B) used in DDS. Immune cell activation was evaluated using mouse BMDC (cultured with bovine serum). Bacterium B induced IL-6 and IL-12p40 in a TLR2-dependent manner, but the levels were extremely low compared to Staphylococcus aureus and E. coli, and the induction ability was further weakened in the presence of host serum. When B bacteria was administered intravenously to tumor-bearing mice, the amount of cytokines in the blood was the same as that of the control group, the number and proportion of various cells remained unchanged, and there was no systemic inflammation. From the above, the immunological safety of bacterium B was suggested, not meaning that it never induces an immune reaction at all. In the future, we would like to aim for a more reliable and immunologically safe DDS tool by chemically modifying the surface of B bacteria and creating genetically modified B bacteria.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：ビフィズス菌 固形がん DDS 免疫学的安全性 サイトカイン 炎症

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、がん治療は、抗体医薬をはじめとする様々な分子標的薬の開発とその成果によって、治療効果の改善が報告されている。しかしながら、がん治療においては、抗がん剤が無効な場合や耐性を獲得することで再発するという解決すべき問題もある。近年の死因別順位表をみても1位は悪性新生物(腫瘍)であり、今後さらに革新的ながん治療法や、新しい治療薬の開発が必要とされている。これまで、我々はがんの微小環境に注目し、固形がん治療のためにその嫌気的環境を標的とするビフィズス(B)菌をドラッグデリバリーシステム(DDS)ツールとして開発した。

最近、抗がん剤としてがん細胞の細胞表面膜蛋白質に対する抗体や免疫抑制系分子を標的とした免疫チェックポイント阻害剤など抗体医薬などが注目され、顕著な成果をあげている。その一方で、両者とも薬価が高額であり、後者は自己免疫疾患的な副反応が深刻となる場合も報告されている。これらの現在の医療で抱えている問題点を解決するために、がんの嫌気的環境に着目しビフィズス菌による抗体医薬の腫瘍局所での持続的発現・分泌系樹立を考えた。これまでの前臨床での観察では安全が確かめられているが、その詳細な理由は未解明であり、安全性をさらに担保するためには免疫学的解析が重要と考えている。B菌がヒトの常在細菌の1つという免疫寛容の視点から解析し、より安全な治療薬の樹立を目指す。

2. 研究の目的

これまでの前臨床試験で、げっ歯類、中型動物、霊長類にビフィズス菌を繰り返し反復静注した場合でも、アレルギーなどの顕著な副反応や敗血症などで誘導される炎症性サイトカインの産生は観察されなかった(Taniguchi 他. *Cancer Sci.*, 2010)。しかしながら、宿主免疫応答との相互作用を証明できる分子機構は明らかになっていない。ビフィズス菌を腫瘍特異的 DDS として利用することから、本来の共生組織である大腸ではなく、静脈内や腫瘍内に投与する。生体異所への投与は、菌体成分による敗血症や繰り返し投与によるアレルギー性炎症が危惧される。そこで本研究課題ではビフィズス菌由来の成分の同定と宿主免疫応答の分子機構について解析し、ゲノム編集や細菌表面分子の化学修飾などの手法により、より免疫学的に安全な菌の作成を試みる。

主に以下の点について、解析を行った

(1) ビフィズス菌(B菌)に対する宿主免疫応答の分子機構の解明

ビフィズス菌の株による違いを明らかにするために、

Bifidobacterium longum ATCC 55813 株

Bifidobacterium longum JCM 105A 株

の2種類の菌株を用いた。

マウス骨髄由来樹状細胞やマクロファージ細胞株を用いて、ビフィズス菌で発現が高い細胞表面抗原や分泌タンパク質による炎症性サイトカイン産生や mRNA の発現やタンパク質産生量について解析する。宿主免疫システムが細菌を認識するには Toll 様受容体 (toll-like receptor; TLR) が重要と考えられるため、TLR2 や TLR4 遺伝子欠損マウスの骨髄から、樹状細胞やマクロファージを分化誘導し、B 菌体や B 菌培養上清で刺激後のサイトカイン産生を調べることで、菌体や分泌タンパク質による免疫応答について明らかにする。また、in vivo でのビフィズス菌投与後の生体防御反応として、血清中のサイトカイン産生やメラノーマの皮下移植後のリンパ球の浸潤などについても評価する。

腸内細菌叢を形成する B 菌は、外来の病原性細菌に比べ、宿主免疫刺激能は弱いことが想定される。しかしながら、その分子機構については明らかになっていない。B 菌を抗腫瘍分子の DDS として用いる場合、その投与経路は本来菌が存在する腸管への投与ではなく、静脈注射など異所性に投与する必要がある。その際、宿主免疫細胞が B 菌もしくは B 菌由来成分を認識することが考えられる。宿主抗体が認識する B 菌抗原や自然免疫活性化分子について検討をおこなう。

(2) ビフィズス菌の細胞表面の修飾による生体反応・治療効果への影響

細胞を使用した複数の治療法が臨床で使用され始めている。細菌を用いた DDS においても細胞工学的手法が重要であり、in vitro や in vivo での細菌の増殖と免疫回避能の獲得は生体材料にかかっている。グラム陽性菌である B 菌の菌体表面には、外膜はなく比較的厚いペプチドグリカン層とタンパク質などの分子が発現していると考えられている。特徴的な構造(分子パターン)を見分けるセンサー(受容体)として TLR があり、細菌由来リガンドが結合することで、免疫細胞の活性化やサイトカイン産生が起こる。ポリエチレングリコール(PEG)等は、一般に生物学的不活性な非免疫原性化学物質として認識されており、組み込まれたタンパク質の水溶性を大幅に向上させることができる。菌体を PEG で修飾することで、菌体に対する宿主免疫応答の変化や細菌の増殖について検討した。

(3) 遺伝子発現安定性の高いビフィズス菌株の作成

一般的には、トランスフォーメーション後、薬剤存在下で発現プラスミドは安定して維持できるが、非選択圧下での長期間の保持は困難である。治療薬として用いる場合は、安定した菌株の取得が必須であることから、B 菌が持つ制限酵素や DNA 組換え酵素の変異体などを作成するための条件を検討する必要がある。

3. 研究の方法

がんの嫌氣的微小環境を標的としたピフィズス菌 (B 菌) を用いた DDS の有用性と安全性向上のために必要な技術の構築と宿主免疫に対する分子機構の解析のために以下の研究を行った。

(1) ピフィズス菌に対する宿主免疫応答の分子機構の解明

B. longum ATCC 55813 株と JCM 105A 株の 2 種類のピフィズス菌株を使用し、それぞれの増殖速度を吸光度系で培養液の OD600 を測定することにより検討した。

B 菌は腸内細菌叢を形成する常在細菌を抗腫瘍治療薬の DDS として体内投与を考えている。宿主側の免疫反応と安全性の確保が重要な課題である。ピフィズス菌が免疫細胞に及ぼす影響を調べるため、マウス骨髄由来樹状細胞 (BMDC) を用いて *in vitro* において検討を行った。BMDC と ATCC 55813 株、JCM 105A 株を 24 時間共培養し、培養上清中のサイトカイン産生を ELISA で測定した。B 菌は偏性嫌気性菌であることから、正常酸素分圧では比較的死滅しやすい。死菌での免疫応答の変化についても検証した。

また、正常マウスやメラノーマを皮下移植したマウスを用いて、B 菌を静注した場合の血清中のサイトカイン産生量、免疫細胞の活性化と細胞数の変化、担癌モデルマウスでは、腫瘍組織内への免疫細胞の浸潤についても検討を行った。

(2) ピフィズス菌の細胞表面の修飾による生体反応・治療効果への影響

親水性(EO)/疎水性(PO)比に特性が依存する表面活性物質 PEG を用いて、様々な濃度で B 菌をコーティングして、細菌の増殖、および 樹状細胞、マクロファージなどの抗原提示細胞に対する刺激を行った。これによって細胞表面のコーティングによる免疫回避能や、安全性の向上につながるかについて検討した。

(3) 遺伝子発現安定性の高いピフィズス菌株の作成

B 菌発現系の構築において、発現プラスミドの非選択圧下で保持の安定性について検証する。遺伝子保持の不安定な菌株については、B 菌の有する制限酵素や DNA 組換え酵素などを相同組換えでノックアウトしてみるなど、プラスミドの安定性増強の工夫を行なう。または相同組換えでゲノム DNA 内に発現ベクターをノックインし、その無選択圧条件下でその安定性、発現能などを明らかにする。

4. 研究成果

(1) ピフィズス菌に対する宿主免疫応答の分子機構の解明

MRS 液体培地における菌体の増殖について調べたところ、*B. longum* ATCC 55813 株と JCM 105A 株が OD600 = 1.36 を超え、定常期に入る前の時間はそれぞれ 16 時間と 12 時間であった。したがって、JCM 105A 株の方が ATCC 55813 株より増殖速度が速いことが示された。また、マウス骨髄由来のマクロファージや樹状細胞などの自然免疫細胞を用いて免疫細胞活性化について評価した。その結果、ATCC 55813 株、JCM 105A 株ともに BMDC において菌数依存的に炎症性サイトカインである IL-6 及び IL-12p40 の産生を誘導した。TLR2 遺伝子欠損 (Tlr2^{-/-}) マウスから作製した BMDC を ATCC 55813 株または JCM 105A 株と共培養し、24 時間後の培養上清中サイトカインを ELISA により測定した。その結果、Tlr2^{-/-} BMDC ではピフィズス菌によるサイトカイン産生が消失した。この結果から、ATCC 55813 株、JCM 105A 株ともに TLR2 を介してサイトカインの産生を誘導すると考えられる。生体内でピフィズス菌が死滅した後も免疫細胞を活性化させるかを調べるため、ピフィズス菌死菌を用いて *in vitro* において検討を行った。その結果、どちらのピフィズス菌株においても紫外線照射処理菌体、好気処理菌体ではサイトカイン産生が減弱した。この結果から、ピフィズス菌のサイトカイン産生誘導には、菌が生きていることが重要であることが明らかとなった。10⁶ ~ 10⁷ CFU/ml の刺激で大腸菌などのグラム陰性菌に比べ、B 菌菌体による樹状細胞やマクロファージからの炎症性サイトカイン (IL-6, IL-12p40) 産生は、1/10 程度に減少していた。黄色ブドウ球菌や大腸菌と比較して、明らかに自然免疫細胞に対する免疫賦活作用は弱いことが示された。しかし、B 菌は全く免疫反応を惹起しないわけではない。

ピフィズス菌を *in vivo* 静注投与で免疫細胞を活性化することを確認するために、静注後 6 時間 ~ 24 時間の血清中の IL-6, IL-12p40 を測定した。投与 6 時間後に一過性の IL-12p40 が検出されたが、24 時間後にはコントロールマウスと同程度の産生量に減少した。また、IL-6 は投与 6 時間後では検出できず、24 時間後に極少ない産生量であった。興味深いことに JCM 105A 株で ATCC 55813 株の 3 倍の IL-12p40 を産生 (10 ng/ml) していたことから、生体内での B 菌の増殖・生存や免疫活性化能が異なる可能性がある。

ピフィズス菌が担がんマウスに及ぼす影響について調べた。C57BL/6 マウスにメラノーマ細胞を皮下投与し担がんマウスを作製した。メラノーマを皮下投与した 8 日後に実験に使用した。生

理食塩水または ATCC 55813 株、JCM 105A 株を静脈内投与し、7 日後に腫瘍重量及び大きさの測定、血清の回収、腫瘍の単離を行った。ピフィズス菌投与により、腫瘍重量及び大きさに有意な差は見られなかった。さらに血中サイトカインもコントロールと差はなく、各種細胞数、細胞割合も変化しなかったことから全身性の炎症も引き起こさないと考えられた。

実際、動物を用いた投与試験では、複数回反復投与で、少量ながら B 菌に対する抗体が検出された。ピフィズス菌を超音波などで粉碎した抗原を用いた場合に最も多くの IgG 抗体ができた。その一方で、熱処理、もしくは UV 照射によって死滅させた死菌（菌体の大きさなどの構造は変化なし）を用いた場合は、ピフィズス菌を認識する IgG の量は顕著に減少していた。

(2) ピフィズス菌の細胞表面の修飾による生体反応・治療効果への影響

通常の細胞で使用している ウシ胎児血清(FBS) とは異なり、マウス血清存在下で(1)と同様の免疫応答を調べた。予備的な実験では IL-6 の産生量が減弱する傾向があった。血清中の分子が B 菌による免疫活性化作用を減弱させた可能性がある。そこで B 菌の表面を科学的にコーティングすることによって、免疫賦活作用が減弱するかについて検討した。様々な濃度で PEG をコーティングしたところ、高濃度では菌の増殖に影響がでた。菌体の増殖に影響がない濃度でコーティングした場合では、免疫賦活作用に影響はなかったことから、今回の結果では、PEG による菌体表面の修飾では、DDS としての利点は得られなかった。今後、他の化学修飾や遺伝子改変 B 菌を作製することでより安全な B 菌の作製を目指す。

(3) 安定 B 菌株の作成

プラスミドベクターを用いた遺伝子組換え B 菌を治療応用した場合には、抗菌剤のない非選択圧下では、安定して維持できない場合がある。DDS として将来臨床応用を考えた場合、安定した発現菌株の樹立と短期間で作出が重要であると考えている。そこで我々は、発現ベクタープラスミドが除去されるメカニズムとして、制限酵素などの B 菌の生体防御系を考えた。制限酵素欠損菌を樹立した場合、プラスミドの保持効果が上昇したが、不十分であった。また、近年のゲノム編集方法を用いて、発現遺伝子を B 菌のゲノムに挿入することを試みた。CRISPR/Cas9 システムによって、導入することができる。現在、エレクトロポレーションを用いて遺伝子を導入し欠損株の作出の条件を検討している。

将来、臨床試験を行う場合を考慮して、プラスミドによる安定株とゲノムに挿入型の菌体のだちらがよりよいか検証と検討を行っていく。

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 6 件)

Kadoya H, Hirano A, Umeno R, Kajimoto E, Iwakura T, Kondo M, Wada Y, Kidokoro K, Kishi S, Nagasu H, Sasaki T, Taniguchi S, Takahashi M, Kashihara N.; Activation of the inflammasome drives peritoneal deterioration in a mouse model of peritoneal fibrosis. *FASEB J*. 査読あり, 2023, 37(9):e23129. doi: 10.1096/fj.202201777RRR.

Kitano T, Togawa K, Takemori J, Motoki Y, Kishida K, Itoh S, Takamoto M, Taki S, Hida S.; Interleukin-3-dependent potentiation of IgE responsiveness in mouse basophils. *Genes Cells*. 査読あり, 2023, 28(3):226-236. doi: 10.1111/gtc.13007.

Ogata A, Hayashi K, Kitano T, Onozaki K, Itoh S, Hida S.; Staphylococcal - hemolysins induce IL-4 production in murine basophils. *Biochem Biophys Res Commun*. 査読あり, 2022, 632:107-112. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.09.070.

Taniguchi S.; In situ delivery and production system (Idps) of anti-cancer molecules with gene-engineered bifidobacterium. *J. Pers. Med.* (Review), 2021, 11(6):566. doi: 10.3390/jpm11060566.

Shioya K, Matsumura T, Seki Y, Shimizu H, Nakamura T, Taniguchi S.; Potentiated antitumor effects of APS001F/5-FC combined with anti-PD-1 antibody in a CT26 syngeneic mouse model. *Biosci Biotechnol Biochem*. 査読あり, 2021, 85(2):324-331. doi: 10.1093/bbb/zbaa057.

Taniguchi K, ayashi D, Yasuda N, Nakayama M, Yazawa K, Ogawa S, Miyatake Y, Suda

S, Tomita H, Tokuda M, Itoh S, Maeyama J, Ohara N, Yamamoto S, Hida S, Onozaki K, Takii T.; Comparative Study of the Susceptibility to Oxidative Stress between Two Types of Mycobacterium bovis BCG Tokyo 172. *mSphere* 査読あり, 2021, 6(2):e00111-21.

doi: 10.1128/mSphere.00111-21.

〔学会発表〕(計 2 件)

伊藤佑真, 槇内菜々, 藤岡直人, 向井中玲菜, 古小路隼也, 伊藤佐生智, 谷口俊一郎, 肥田重明

ビフィズス菌への自然免疫応答の解析と治療応用

日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2022 2022年11月6日 (静岡)

槇内菜々, 伊藤佑真, 伊藤佐生智, 小川勇, 谷口俊一郎, 肥田重明

ビフィズス菌を用いた新規 DDS における安全性の検討

日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2023, 2023年11月 (名古屋)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷口 俊一郎 (TANIGUCHI Shun' ichiro)

信州大学・医学部・特任教授

研究者番号: 6 0 1 1 7 1 6 6

(2) 研究分担者

肥田 重明 (HIDA Shigeaki)

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号: 1 0 3 4 5 7 6 2

(3) 連携研究者

なし

研究者番号:

(4) 研究協力者

なし

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kitano Takuma, Togawa Kaho, Takemori Juri, Motoki Yuya, Kishida Keitaroh, Itoh Saotomo, Takamoto Masaya, Taki Shinsuke, Hida Shigeaki	4. 巻 28
2. 論文標題 Interleukin 3 dependent potentiation of IgE responsiveness in mouse basophils	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 226 ~ 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.13007	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 Ogata Ayana, Hayashi Kazuhito, Kitano Takuma, Onozaki Kikuo, Itoh Saotomo, Hida Shigeaki	4. 巻 632
2. 論文標題 Staphylococcal -hemolysins induce IL-4 production in murine basophils	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 107 ~ 112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.09.070	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 Kim Gwangdong, Itoh Saotomo, Ito Yuma, Ohya Susumu, Hida Shigeaki	4. 巻 27
2. 論文標題 Identification of responsible amino acid residues in staphylococcal superantigen like 12 for the activation of mast cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 559 ~ 567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12973	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 Shioya K, Matsumura T, Seki Y, Shimizu H, Nakamura T, Taniguchi S.	4. 巻 85
2. 論文標題 Potentiated antitumor effects of APS001F/5-FC combined with anti-PD-1 antibody in a CT26 syngeneic mouse model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem.	6. 最初と最後の頁 324-331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbba057	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 Wada Y, Umeno R, Nagasu H, Kondo M, Tokuyama A, Kadoya H, Kidokoro K, Taniguchi S, Takahashi M, Sasaki T, Kashiwara N.	4. 巻 22
2. 論文標題 Accelerates Impairment of Mitochondrial Function in Ageing Kidneys via Inflammasome Activation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 9269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22179269	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 Taniguchi S.	4. 巻 11
2. 論文標題 In Situ Delivery and Production System (iDPS) of Anti- Cancer Molecules with Gene-Engineered Bifidobacterium.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Pers Med.	6. 最初と最後の頁 566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm11060566	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 Taniguchi Keiichi, Hayashi Daisukeb, Yasuda Naomi, Nakayama Mao, Yazawa Kaori, Ogawa Shouta, Miyatake Yuji, Suda Saki, Tomita Haruka, Tokud Mikia, Itoh Saotomo, Maeyama Jun-ichi, Ohara Naoya, Yamamoto Saburo, Hida Shigeaki, Onozaki Kikuo, Takii Takemasa	4. 巻 6
2. 論文標題 Comparative Study of the Susceptibility to Oxidative Stress between Two Types of Mycobacterium bovis BCG Tokyo 172	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 mSphere	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) 10.1128/mSphere.00111-21	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 Uehara Ikuno, Kajita Mitsuko, Tanimura Atsukoa, Hida Shigeaki, Onda Munehiko, Naito Zenya, Taki Shinsuke, Tanaka Nobuyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 2-Deoxy-d-glucose induces deglycosylation of proinflammatory cytokine receptors and strongly reduces immunological responses in mouse models of inflammation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmacology Research and Perspectives	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prp2.940	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 伊藤佑真、楨内菜々、藤岡直人、向井中玲菜、古小路隼也、伊藤佐生智、谷口俊一郎、肥田重明
2. 発表標題 ビフィズス菌への自然免疫応答の解析と治療応用
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2022
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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 分担者	肥田 重明 (Hida Shigeaki) (10345762)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・教授 (23903)	

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
---------	---------