

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 28 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390023

研究課題名(和文) 樹状細胞の分化系列とレチノイン酸産生能のエピジェネティック制御の関係解明

研究課題名(英文) Epigenetic regulation of retinoic acid-producing capacity of dendritic cells depending on their lineages

研究代表者

岩田 誠 (IWATA, Makoto)

徳島文理大学・薬学部・教授

研究者番号：50160122

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円、(間接経費) 4,290,000円

研究成果の概要(和文)：腸関連組織には、レチノイン酸(RA)を産生して腸管免疫を制御する樹状細胞が存在する。そのRA産生を担う酵素ALDH1A2の遺伝子プロモーター領域はGCリッチで、TATA box近傍には、複数の動物種で塩基配列がよく保存された転写因子Sp1結合サイトとRA応答配列ハーフサイトがあった。Sp1とRA受容体/レチノイドX受容体が協調的にこれらのサイトに結合して、RAの存在下でプロモーター活性を増強した。Aldh1a2プロモーター活性化の樹状細胞サブセットによる違いには、この領域のDNAメチル化ではなく、Sp1やヒストンなどの脱アセチル化抑制によるエピジェネティック制御が関与することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Retinoic acid (RA)-producing dendritic cells (DC) are present in the gut-related tissue, and play important roles in the gut immunity. ALDH1A2 is the key enzyme for producing RA in these DC. The Aldh1a2 promoter region was GC-rich, and contained an Sp1-binding site and an RA response element (RARE) half-site near the TATA box. Among various animal species, the sequences of this region were well conserved. Sp1 and the RA receptor (RAR)/retinoid X receptor (RXR) heterodimer mutually enhanced their binding to these sites and cooperatively enhanced the promoter activity in the presence of RA. Accordingly, RA is an essential co-factor for inducing ALDH1A2 expression in DC. DNA methylation in the Aldh1a2 promoter region inhibited its activation. However, in normal DC subsets and other immune cells, the epigenetic regulation by Sp1 or histone acetylation but not DNA methylation appeared to participate in the regulation of RALDH2 gene expression.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：免疫学 ビタミンA レチノイン酸 樹状細胞 T細胞 DNAメチル化

1. 研究開始当初の背景

(1) 樹状細胞 (DC) は、ほとんどの組織に存在し、異物の侵入や組織内の変異を検出して、免疫反応を誘導、促進または抑制する。我々は、腸関連二次リンパ系器官には、ビタミン A をレチノイン酸 (RA) に変換する能力を持つ DC が存在し、T 細胞に抗原提示をする際に RA を与えることで、小腸組織への移入 (ホーミング) 特異性を与えることを発見した (Immunity 21:427, 2004)。B 細胞に対しても同様であった (Science 314:1157, 2006)。従って、外界と最大の表面積で接する小腸にリンパ球を配備するためには、ビタミン A が必須であること、そして、世界の栄養不良児を腸感染症による下痢から守るためには、ビタミン A 補給が欠かせないことが科学的に裏付けられた。さらに、RA は Foxp3⁺ 誘導型制御性 T 細胞の分化を促進し、炎症性 Th17 細胞の分化を抑制する。従って、DC による RA 産生の制御は、リンパ球の組織特異的配備に加え、免疫・炎症反応の制御、経口免疫寛容の成立・維持にも大きな役割を担う。

(2) 我々は、腸の DC における RA 産生能が、主に酵素 retinal dehydrogenase 2 (RALDH2 ; 正式名 ALDH1A2) の発現に依存していることを発見した (Immunity 21:427, 2004; Int Immunol 21:361, 2009)。さらに、個々の DC における ALDH 活性を検定する方法を確立し、腸間膜リンパ節 (MLN) やパイエル板に存在する RA 産生 DC を同定した。RA 産生 DC は、成熟型の CD103⁺ conventional DC (cDC) であった。また、DC に ALDH1A2 発現を誘導する因子として、顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) が主要な役割を果たし、RA 自体や Toll 様受容体 (TLR) リガンド、IL-4 などが補助的に働くことを明らかにした (Int Immunol 21:361, 2009)。実際、これらの刺激は、骨髄細胞から FMS-like tyrosine kinase 3 ligand (Flt3L) で分化誘導した DC (BM-DC^{FL}) や脾臓 DC に ALDH1A2 発現を誘導した。特に前者においては、RA が必須補助因子であることを見出した。しかし、ALDH1A2 発現制御の分子機構はほとんど明らかでなかった。また、何故、特定の DC サブセットにのみ、ALDH1A2 が発現しているのかも不明だった。本研究では、これらの問題に取り組み、種々の免疫学的疾患に対して RA 産生 DC またはその制御を利用した新たな治療法や創薬の基盤を構築することを目指した。

2. 研究の目的

(1) マウスとヒトの各 DC サブセットまたはその前駆細胞が、GM-CSF に反応して ALDH1A2 を発現する能力を持つか明らかにする。また、ALDH1A2 発現誘導因子 GM-CSF の必要性を GM-CSF 遺伝子欠損マウスを用いて検証する。

(2) マウス *Aldh1a2* 遺伝子上流において、転写開始点を挟んで、GC に富む領域を多く含む

CpG アイランドが存在することを我々は見出した。*Aldh1a2* プロモーター活性の誘導制御にこの CpG に富む DNA のメチル化がどのような影響を及ぼすか明らかにする。

(3) CpG 配列に結合する転写因子 Sp1 とこれに作用する p38 MAP キナーゼ (MAPK) が *Aldh1a2* 遺伝子の転写活性化に寄与する可能性を見出したので、その分子機構を解明する。

(4) ヒト DC またはその前駆細胞から RA 産生 DC 誘導を試み、ALDH1A2 の mRNA 発現と、ALDEFLUOR 試薬による酵素活性を解析して、マウス DC の場合との異同を明らかにする。

(5) これらの解析を統合して、*Aldh1a2* プロモーターの活性化およびエピジェネティック制御と、DC 分化および DC 亜集団との関係を明らかにする。さらに、ALDH1A2 発現 DC を効率よく誘導できる条件を見出し、炎症性腸疾患など種々の免疫学的疾患の治療への応用のための基盤構築を目指す。

3. 研究の方法

(1) GM-CSF 欠損マウスの MLN-DC における *Aldh1a2* 発現およびその酵素活性を ALDEFLUOR 試薬を用いて検定する。

(2) 各分化系列の DC またはその前駆細胞を、末梢リンパ組織、血液、または骨髄から精製し、GM-CSF と RA などの刺激による *Aldh1a2* 発現誘導の有無を検定する。その他に T 細胞、マクロファージ、およびマクロファージ様細胞株などについても検討する。

(3) *Aldh1a2* プロモーター領域のメチル化状況を、バイサルファイト法を用いて解析する。一方、人工的にメチル化した *Aldh1a2* プロモーター・レポーターとメチル化していないもので、プロモーター活性の違いを検定する。

(4) 脱アセチル化阻害剤などを用いて、他のエピジェネティック制御の可能性を検討する。

(5) BM-DC^{FL} を用いて、転写因子 Sp1 と協調的に働く可能性のある p38 MAPK の *Aldh1a2* 転写活性化における役割を、阻害剤などを用いて検定する。さらに、COS-7 細胞などに *Aldh1a2* プロモーター・レポータープラスミドを導入して転写活性化の条件を解析する。

4. 研究成果

(1) *Aldh1a2* 発現誘導因子としての GM-CSF の役割: 我々は GM-CSF 受容体欠損マウスを用いて、GM-CSF が MLN-DC における ALDH1A2 発現に主要な役割を持つことを報告した。しかし、このマウスは受容体 common β 鎖を欠損しており、IL-5 受容体も欠いている。そこで、我々は新たに GM-CSF 欠損マウスについ

でも解析した。MLN-DC の *Aldh1a2* 発現とその酵素活性は、少なくとも特定病原体感染のない定常状態では、やはり顕著に低下しており、GM-CSF の役割が再確認できた。但し、我々は以前、IL-4 や IL-13 も *Aldh1a2* 発現を誘導するが、定常状態のマウス MLN-DC の *Aldh1a2* 発現には必須でないことも見出しており、Th2 誘導刺激などの特殊な条件下では GM-CSF の必要性が低下する可能性も考えられた。

(2) GM-CSF に対する cDC と plasmacytoid DC (pDC) の反応性の違い: BM-DC^{FL} を cDC と pDC に分画し、GM-CSF で刺激したところ、pDC では cDC に比べて遙かに低いレベルでしか *Aldh1a2* 発現が誘導されなかった。これは、in vivo で MLN の cDC と pDC で見られる *Aldh1a2* 発現の違いと相関していた。

(3) *Aldh1a2* プロモーターを包含する CpG アイランドと Sp1 の役割: マウス *Aldh1a2* 遺伝子の第 1 エクソンを含む 1,445 bp (-816 ~ +629) の領域は CpG アイランドを形成していた。*Aldh1a2* 遺伝子の -373 ~ +182 の領域は、転写因子 Sp1 の存在下でプロモーター活性を示した。その GC リッチ配列の一部を欠失した -154 ~ +182 の領域にも、より低いながらも有意の活性があった (図 1)。

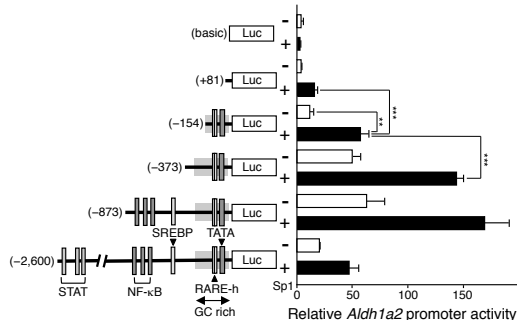


図 1 Sp1 による *Aldh1a2* プロモーター活性の促進

(4) *Aldh1a2* 発現誘導の分子機構: *Aldh1a2* 発現誘導の分子機構の解析を進めた。In vivo では、血液から小腸組織に移行してきた未熟 DC が、小腸組織の微小環境内で RA や GM-CSF などの刺激を受けて分化成熟していく過程で、*Aldh1a2* 発現を獲得してくると考えられた。

① *Aldh1a2* 発現に必要な Sp1 の機能発現に GM-CSF がいかなる寄与をするのか解析した。BM-DC^{FL} において、GM-CSF による ERK 経路と p38 MAPK 経路の活性化は Sp1 の核内移行と *Aldh1a2* 発現に必須だった。Sp1 は *Aldh1a2* 遺伝子上流の GC リッチな -161 ~ -119, -118 ~ -76, および -75 ~ -40 の領域それぞれに結合した。しかし、Sp1 による *Aldh1a2* プロモーター活性の促進には、特に -57 ~ -40 の領域が重要であることが判明した。

② 次に、RA の役割を解析した。小腸粘膜上皮細胞は ALDH1A1 を発現している。ALDH1A1 は、ALDH1A2 に比べるとレチノイン酸合成酵素としての活性は低いものの、ある程度の RA を小腸組織に提供できると考えられる。

Aldh1a2 遺伝子上流近傍には、完全な RA 応答配列 (RARE) は存在しなかったが、-49 ~ -44 の領域は RARE half-site と同定できた。さらに、ここに実際に RAR α と RXR α が協調的に結合して、RA の存在下、*Aldh1a2* 発現を促進することが判明した。

③ Sp1 と RAR/RXR の関係について解析した。Sp1 と RAR α /RXR α は、互いに協調的に -75 ~ -40 の領域に結合し、協調的に *Aldh1a2* プロモーター活性を促進した (図 2)。

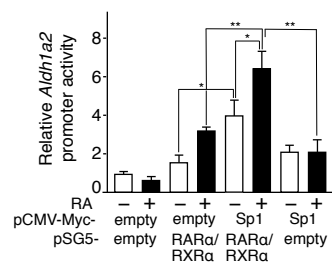


図 2 RA-RAR α /RXR α と Sp1 の協調作用

Aldh1a2 遺伝子上流の TATA box 近傍に存在する RARE half-site と Sp1 結合部位とその上流の CAAT box 配列を含む 50 bp 程度の領域の塩基配列は、マウス、ラット、ヒト、ウシ、ニワトリ、そしてゼブラフィッシュなど、高等動物で種を越えて良く保存されていた。

(5) ヒト DC における ALDH1A2 発現誘導と GM-CSF および RA の役割: ヒト DC についても、in vitro で RA 産生能を持つ DC の分化誘導条件を見出した。①ヒト DC では、末梢血 myeloid DC (mDC) の特定のサブセット (CD1c⁺ mDC) のみが、GM-CSF の存在下で活性型ビタミン D である 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ (VD3) の刺激によって、ALDH1A2 を高発現した。しかし、マウスでは VD3 は同様な効果を示さなかった。②この ALDH1A2 発現には、マウスの場合と同様、GM-CSF と RA、そして p38 MAPK の活性化が必須であった。③ヒト ALDH1A2^{high} mDC は、マウスの場合と同様、RA 依存性に T 細胞上に小腸ホーミング受容体の $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンと CCR9 の発現を誘導した。

(6) DNA メチル化による *Aldh1a2* プロモーター活性の制御: マウス *Aldh1a2* 遺伝子の -373 ~ +182 の領域をメチル化すると、Sp1 の結合にはほとんど影響が見られなかったが、Sp1 によるプロモーター活性促進効果は抑制された。また、マクロファージ様細胞株である RAW264 では、この領域の CpG 配列のメチル化の割合が高く、GM-CSF と TLR4 リガンドであるリポ多糖 (LPS) の刺激で *Aldh1a2* を発現しなかった。しかし、DNA メチル化阻害剤である 5-aza-2'-deoxycytidine と培養して脱メチル化を促進した後は、これらの刺激によって *Aldh1a2* を発現した。従って、この領域の DNA メチル化は *Aldh1a2* 発現を負に制御することが判明した。

そこで、GM-CSF 刺激によって *Aldh1a2* 発現を示す cDC と、発現の低い pDC において、

Aldh1a2 プロモーターのメチル化の程度に差があるかどうか解析した。しかし、予想に反してどちらの場合も、ほとんどメチル化されていないことが判明した。さらに我々は、GM-CSF 刺激で *Aldh1a2* を発現する脾臓 DC、*Aldh1a2* を発現しない正常腹腔マクロファージやナイーブ CD4⁺T 細胞においても、この領域がほとんどメチル化されていないことを見出した。従って、これらの正常免疫細胞においては、DNA メチル化以外のエピジェネティック発現制御機構の存在が示唆された。

(7) DNA メチル化に代わるエピジェネティックな制御の可能性： ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤 mithramycin A が、マウス BM-DC^{FL} において、RA と GM-CSF による *Aldh1a2* 発現を強く抑制した。Mithramycin A は Sp1 の CpG 配列への結合を抑制することでも知られている。これらのことより、ヒストンや Sp1 などの脱アセチル化の制御が、*Aldh1a2* 発現誘導のエピジェネティックな制御に関与している可能性が考えられた。

以上より、DC の RA 産生能は、ALDH1A2 の遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化、およびタンパク質のアセチル化/脱アセチル化によって制御されるが、正常の免疫細胞では、後者が関与する可能性が見出された。一方、RA 産生能の誘導には、種を越えて RA と GM-CSF が、RAR/RXR および MAPK-Sp1 を介して、ALDH1A2⁺ DC の分化誘導に関与することが示唆された (図 3)。さらに、Sp1 結合部位に隣接した CAAT box 配列に結合する転写因子群 NF-Y は、Sp1 や HDAC と相互作用することが報告されており、やはりプロモーター活性の制御に関与する可能性が考えられる。

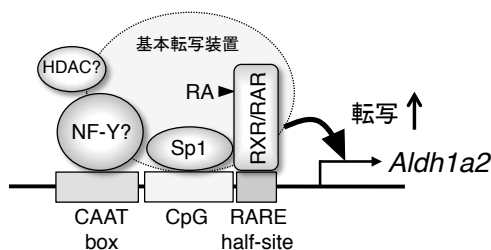


図 3 *Aldh1a2* 転写活性化誘導モデル

また、ヒト DC とマウス DC で VD3 に対する反応性の違いが見出され、両者の解析を併せて進めていく必要性を改めて示唆した。

MLN で高い ALDH1A2 活性を示す DC は成熟型である。マウス BM-DC^{FL} では、RA と GM-CSF による基礎刺激に加え、LPS などによる活性化・成熟誘導刺激が ALDH1A2 発現を増強する。しかし、同時に炎症性サイトカイン産生も誘導した。我々は、炎症性サイトカインを誘導しない活性化・成熟誘導刺激を探索し、その候補を見出している。今後、これらの刺激が、マウスおよびヒトで免疫抑制性の RA 高産生 DC を効率良く誘導する系の構築に寄与する可能性がある。これらの DC は、炎症性免疫

学的疾患などに対する新たな治療や創薬への利用が期待でき、本研究の成果はその必須の基盤を提供するものと考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

① Ohoka Y, Yokota-Nakatsuma A, Maeda N, Takeuchi H, and Iwata M: Retinoic acid and GM-CSF coordinately induce retinal dehydrogenase 2 (RALDH2) expression through cooperation between the RAR/RXR complex and Sp1 in dendritic cells. *PLoS ONE* 9(5): e96512, (2014). DOI: 10.1371/journal.pone.0096512.

② Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, Ohoka Y, Kato C, Song SY, Hoshino T, Yagita H, Ohteki T, and Iwata M: Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13-producing inflammatory Th2 cells. *Mucosal Immunol*, 2013 Nov 13. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1038/mi.2013.96.

③ Takeuchi H, Yokota-Nakatsuma A, Ohoka Y, Kagechika H, Kato C, Song SY, and Iwata M: Retinoid X receptor agonists modulate Foxp3⁺ regulatory T cell and Th17 cell differentiation with differential dependence on retinoic acid receptor activation. *J Immunol* 191(7): 3725-3733 (2013). DOI: 10.4049/jimmunol.1300032.

④ Sato T, Kitawaki T, Fujita H, Iwata M, Iyoda T, Inaba K, Ohteki T, Hasegawa S, Kawada K, Sakai Y, Ikeuchi H, Nakase H, Niwa A, Takaori-Kondo A, and Kadowaki N: Human CD1c⁺ myeloid dendritic cells acquire a high level of retinoic acid-producing capacity in response to vitamin D₃. *J Immunol* 191(6): 3152-3160 (2013). DOI: 10.4049/jimmunol.1203517.

⑤ Fujita H, Kitawaki T, Sato T, Maeda T, Kamihira S, Takaori-Kondo A, Kadowaki N: The tyrosine kinase inhibitor dasatinib suppresses cytokine production by plasmacytoid dendritic cells by targeting endosomal transport of CpG DNA. *Eur J Immunol* 43(1): 93-103 (2013). DOI: 10.1002/eji.201242699.

⑥ Kitawaki T, Kadowaki N, Fukunaga K, Kasai Y, Maekawa T, Ohmori K, Kondo T, Maekawa R, Takahara M, Nieda M, Kuzushima K, Ishikawa T, Uchiyama T: A phase I/IIa clinical trial of immunotherapy for elderly patients with acute myeloid leukemia using dendritic cells co-pulsed with WT1 peptide and zoledronate. *Br J Haematol* 153: 796-799 (2011). DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08490.x.

⑦ Kitawaki T, Kadowaki N, Fukunaga K, Kasai Y, Maekawa T, Ohmori K, Itoh T,

Shimizu A, Kuzushima K, Kondo T, Ishikawa T, Uchiyama T. Cross-priming of CD8⁺ T cells in vivo by dendritic cells pulsed with autologous apoptotic leukemic cells in immunotherapy for elderly patients with acute myeloid leukemia. *Exp Hematol* 39: 424-433 (2011). DOI: 10.1016/j.exphem.2011.01.001.

⑧ 岩田誠: レチノイン酸による Treg の分化と機能の制御. *医学のあゆみ* 246(10): 857-863 (2013). URL: <https://www.ishiyaku.co.jp/magazines/ayumi/AyumiArticleDetail.aspx?BC=924610&C=13083>

⑨ 中妻彩: 樹状細胞のレチノイン酸産生誘導の機序. *臨床免疫・アレルギー科*. 59(3): 392-397 (2013). URL: <http://www.kahyo.com/item/M201303-593>

⑩ 岩田誠: リンパ球ホーミングからみた炎症性腸疾患. *G.I. Research (Journal of Gastrointestinal Research)* 20(6): 493-497 (2012). URL: http://www.sentan.com/cgi-bin/db_n.cgi?mode=view_backno&no=916

⑪ 中妻彩: 樹状細胞へのビタミン A の作用と分化誘導される T 細胞. *臨床免疫・アレルギー科*. 57(1): 8-13 (2012). URL: <http://www.kahyo.com/item/M201201-571>.

⑫ 岩田誠: 小腸特異的リンパ球ホーミング. *SurgeryFrontier*. 18(4): 402-405 (2011). URL: http://www.m-review.co.jp/magazine/detail/J18_18_04

⑬ 岩田誠: リンパ球トラフィッキングの組織指向性を決める分子機構. *リンパ学* 34(2): 112-116 (2011). URL: http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-lseiri/jsl/journal/content/s/34_2.html

⑭ 岩田誠: 組織特異的リンパ球ホーミング. *炎症と免疫*. 19(5): 444-449 (2011). URL: http://www.sentan.com/cgi-bin/db_n.cgi?mode=view_backno&no=809

⑮ 横田彩: 腸管におけるレチノイン酸産生樹状細胞とリンパ球の動態. *臨床免疫・アレルギー科* 55(4): 454-459 (2011). URL: <http://www.kahyo.com/item/M201104-554>

[学会発表] (計 30 件)

① 中妻彩, 岩田誠「ビタミン A による腸管免疫応答制御」日本農芸化学会 2014 年大会, 川崎, 2014. 3. 20. (招待講演)

② 中妻彩, 岩田誠「ビタミン A 欠乏は IL-13 産生炎症性 T 細胞を誘導し, 食物抗原に対するアレルギー反応のリスクを増加させる」日本薬学会 第 134 年会, 熊本, 2014. 3. 28

③ Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, Ohoka Y, Ohteki T, and Iwata M.: Vitamin A prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13-producing

inflammatory Th2 cells. 第 42 回 日本免疫学会学術集会, 幕張, 2013. 12. 12.

④ Ohoka Y, Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, and Iwata M.: Involvement of the transcription factors Sp1, RAR α /RXR α , and c-Rel in the regulation of RALDH2 expression in dendritic cells. 第 42 回 日本免疫学会学術集会, 幕張, 2013. 12. 12.

⑤ Takeuchi H, Yokota-Nakatsuma A, Ohoka Y, Kagechika H, Song S-Y, and Iwata M.: Characterization of the role of retinoid X receptor signaling in the differentiation of Th17. 第 42 回 日本免疫学会学術集会, 幕張, 2013. 12. 12.

⑥ 岩田誠「ビタミン A が左右する免疫」第 9 回 日本食品免疫学会学術大会, 東京, 2013. 10. 18. (日本食品免疫学会賞受賞講演)

⑦ 中妻彩, 岩田誠「ビタミン A 欠乏マウスの腸間膜リンパ節樹状細胞による IL-13 高産生炎症性 T 細胞の分化誘導と経口免疫寛容誘導の検討」第 9 回 日本食品免疫学会, 東京, 2013. 10. 17.

⑧ 竹内一, 中妻彩, 大岡嘉治, 影近弘之, 宋時榮, 岩田誠「制御性 T 細胞分化における RXR シグナルの影響」第 24 回 日本レチノイド研究会, 東京, 2013. 8. 30.

⑨ 佐藤貴之, 北脇年雄, 藤田晴之, 岩田誠, 伊豫田智典, 稲葉カヨ, 樗木俊聡, 長谷川傑, 河田健二, 坂井義治, 池内浩基, 高折晃史, 門脇則光: ビタミン D 刺激によってレチノイン酸を高産生するヒト樹状細胞の同定, 第 17 回 日本がん免疫学会総会, 宇部, 2013. 7. 4

⑩ 中妻彩, 近藤弘子, 冨田光, 竹内一, 大岡嘉治, 加藤千恵子, 宋時榮, 岩田誠「ビタミン A 欠乏マウスの腸間膜リンパ節樹状細胞による IL-13 高産生炎症性 T 細胞の分化誘導メカニズムの検討」第 12 回 四国免疫フォーラム, 徳島文理大学, 香川, 2013. 6. 22.

⑪ 岩田誠「ビタミン A による食品免疫制御とその破綻」第 6 回 食品免疫学会シンポジウム, 東京大学弥生講堂, 東京, 2013. 6. 21. (招待講演)

⑫ 岩田誠「腸と免疫」第 43 回 日本薬学図書館協議会 近畿・中四国・九州地区協議会, 徳島文理大学香川キャンパス図書館, 香川, 2013. 5. 17. (招待講演)

⑬ 岩田誠「レチノイン酸産生樹状細胞による免疫反応の制御」第 9 回 金沢大学消化器外科カンファレンス, 金沢大学付属病院, 石川, 2013. 4. 22. (招待講演)

⑭ 中妻彩, 竹内一, 大岡嘉治, 加藤千恵子, 宋時榮, 岩田誠「腸間膜リンパ節樹状細胞による IL-13 高産生炎症性 T 細胞の分化誘導能に与えるレチノイン酸の抑制効果」日本薬学会 第 133 年会, 横浜, 2013. 3. 30.

⑮ Sato T, Kitawaki T, Fujita H, Iyoda T, Inaba K, Iwata M, Ohteki T, Takaori-Kondo A, Kadowaki N.: Identification of human dendritic cells producing a high level of retinoic acid. 第 41 回 日本免疫学会学術

集会, 神戸, 2012. 12. 7.

⑯ Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, Ohoka Y, Ohteki T, Iwata M.: Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from generating inflammatory T cells. 第 41 回 日本免疫学会学術集会, 神戸, 2012. 12. 7.

⑰ Takeuchi H, Yokota-Nakatsuma A, Ohoka Y, Kagechika H, Iwata M.: Amplification of retinoic acid-dependent induction of Foxp3⁺ regulatory T cell differentiation by retinoid X receptor agonists and organotins 第 41 回 日本免疫学会学術集会, 神戸, 2012. 12. 6.

⑱ Ohoka Y, Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, Iwata M.: DNA methylation of a CpG island and SP1 binding regulate murine RALDH2 gene expression 第 41 回 日本免疫学会学術集会, 神戸, 2012. 12. 6.

⑲ Sato T, Kitawaki T, Fujita H, Iyoda T, Inaba K, Takaori-Kondo A, Kadowaki N. Vitamin D3 induce human CD1c⁺ myeloid dendritic cells to produce a high level of retinoic acid. 第 74 回 日本血液学会学術集会, 京都, 2012. 10. 19-21.

⑳ 中妻彩, 岩田誠「腸間膜リンパ節樹状細胞の炎症性 T 細胞分化誘導に与えるレチノイン酸の抑制効果」日本食品免疫学会 第 8 回学術大会, 東京, 2012. 10. 15.

㉑ 門脇則光: 小胞機能を標的とした樹状細胞の機能制御。ワークショップ「アジュバント関連の基礎研究の最前線」、第 16 回 日本がん免疫学会総会、札幌、2012. 7. 26-28. (招待講演)

㉒ 中妻彩, 竹内一, 大岡嘉治, 岩田誠「ビタミン A 欠乏による炎症誘導型腸管樹状細胞の分化誘導と経口免疫寛容の破綻」第 11 回 四国免疫フォーラム, 高知, 2012. 6. 9.

㉓ 岩田誠「免疫を左右するビタミン A の役割」ifia/HFEE JAPAN 2012 (第 17 回国際食品素材/添加物会議および第 10 回ヘルスフードエキスポ, 東京, 2012. 5. 24. (招待講演))

㉔ Iwata M.: The role of retinoic acid signals in immune functions. International Symposium “New Horizons in The Immune System” - A Strategic Project for Innovative Research, University of Tokushima, Tokushima, Japan, 2012. 2. 10. (招待講演)

㉕ 竹内一, 横田彩, 大岡嘉治, 岩田誠「制御性 T 細胞分化における RXR シグナルの影響」第 40 回 日本免疫学会学術集会, 千葉, 2011. 11. 29.

㉖ 横田彩, 竹内一, 大岡嘉治, 岩田誠「ビタミン A 欠乏によって腸間膜リンパ節樹状細胞の性質は変化し傾向免疫寛容が破綻する」第 40 回 日本免疫学会学術集会, 千葉, 2011. 11. 28.

㉗ 大岡嘉治, 横田彩, 竹内一, 岩田誠「樹状細胞に RALDH2 遺伝子発現を誘導する

GM-CSF/TLR シグナルには転写因子 Sp1 が関与する」第 40 回 日本免疫学会学術集会, 千葉, 2011. 11. 27.

㉘ 横田彩, 岩田誠「ビタミン A 欠乏による炎症誘導型腸管樹状細胞の分化誘導と経口免疫寛容の破綻」第 50 回 日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 高松, 2011. 11. 12.

㉙ 横田彩, 岩田誠「ビタミン A 欠乏が腸管樹状細胞の機能発現に与える影響」日本食品免疫学会 2011 年度大会, 東京, 2011. 10. 18.

㉚ 岩田誠「リンパ球トラフィッキングの組織指向性を決める分子機構」第 35 回 日本リンパ学会総会, 東京ステーションコンファレンス, 東京, 2011. 6. 3. (招待講演)

[図書] (計 1 件)

① Iwata M, and Yokota A.: Retinoic acid production by intestinal dendritic cells. In Vitamins & Hormones, Volume 86, “Vitamins and The Immune System” Chapter Six, G. Litwack, ed. Elsevier, p.127-152 (2011).

[その他] (計 1 件)

ホームページ:

<http://kp.bunri-u.ac.jp/kph05/kenkyu.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩田 誠 (IWATA, Makoto)
徳島文理大学・香川薬学部・教授
研究者番号: 50160122

(2) 研究分担者

宋 時栄 (SONG, Si-Young)
徳島文理大学・神経科学研究所・教授
研究者番号: 00399693

門脇 則光 (KADOWAKI, Norimitsu)
京都大学大学院・医学系研究科・准教授
研究者番号: 60324620

(3) 連携研究者

大岡 嘉治 (OHOKA, Yoshiharu)
徳島文理大学・香川薬学部・准教授
研究者番号: 60303971

竹内 一 (TAKEUCHI, Hajime)
徳島文理大学・香川薬学部・准教授
研究者番号: 00421298

中妻 彩 (YOKOTA-NAKATSUMA, Aya)
徳島文理大学・香川薬学部・助教
研究者番号: 30446075