

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04257

研究課題名(和文) 自然免疫機構を標的とした新規放射線性消化管症候群の治療法の開発

研究課題名(英文) Development of a new therapeutic method for radiation-induced gastrointestinal syndrome targeting the innate immune system

研究代表者

植松 智 (Uematsu, Satoshi)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：50379088

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：放射線誘導性腸線維症(RIF)は、腹部放射線療法後の深刻な合併症です。腹部照射は、好酸球の過剰な蓄積を伴う腸管線維症を誘発した。好酸球除去は、この線維症を改善した。照射は細胞外ATPを上昇させ、粘膜下の筋線維芽細胞にCCL11およびGM-CSFの発現を誘導した。GM-CSFで活性化した好酸球由来のTGF- $\beta$ 1は、筋線維芽細胞によるコラーゲン発現を促進した。新しく開発されたIL-5受容体抗体による治療は、腸の好酸球を枯渇させ、放射線誘発性の粘膜下線維症を効果的に抑制した。以上のことから、我々は好酸球をRIFの病因であることをつきとめ、好酸球を標的とするRIFの新しい治療戦略を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

消化管は放射線に対する感受性が非常に高く、癌の放射線治療において高線量の放射線に被曝すると、急性期から晩期に渡って多彩な障害が引き起こされ、効果的な予防・治療法の確立が強く求められている。特に、晩期の腸管の線維化は患者のQOLを著しく低下させるが、治療法がなかった。今回、好酸球による病態形成を明らかにし、好酸球除去抗体が有効な治療法となることをマウスで示したことは非常に大きな成果である。この抗体のヒトアナログは既に重症気管支喘息で、実用化されている。今後、RIFの新しい治療法が確立するのもそう遠くないと考える。学術的だけでなく、社会的にも重要な成果を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：Radiation-induced intestinal fibrosis (RIF) is a serious complication after abdominal radiotherapy. Abdominal irradiation induced fibrosis of the submucosa associated with the excessive accumulation of eosinophils. Eosinophil-deficiency markedly ameliorated submucosal fibrosis post-irradiation. Irradiation elevated extracellular adenosine triphosphate levels, which in turned induced CCL11 and GM-CSF expression by submucosal pericryptal  $\alpha$ -SMA+ cells that attracted and activated eosinophils, respectively. TGF- $\beta$ 1 from GM-CSF-stimulated eosinophils promoted collagen expression by  $\alpha$ -SMA+ cells. Treatment with a newly developed IL-5 receptor  $\alpha$ -targeting antibody, analogous to the human agent benralizumab, depleted intestinal eosinophils and suppressed radiation-induced submucosal fibrosis effectively. Collectively, we identified eosinophils as a crucial factor in the pathogenesis of RIF and showed a new therapeutic strategy for RIF targeting on eosinophils.

研究分野：免疫学

キーワード：放射線誘導性腸線維症 好酸球 抗体療法

## 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、様々な放射線障害を起こす (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発展し、狭窄、流通障害、線維化などの難治性の晩期障害を引き起こす場合がある。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。

### 2. 研究の目的

様々な内的、外的なストレスによって臓器障害が誘導され、疾病状態が形成される過程において、免疫応答は欠くことの出来ないものである。免疫応答は自然免疫と獲得免疫に大別される。20 世紀の終わりまで自然免疫は病原体などの異物を貪食するだけの非特異的応答と考えられてきたが、近年の TLR の発見および機能解析を通じて、自然免疫の新たな役割が分かってきた (Akira S, et al., Cell 124:783;2006)。TLR をはじめとする自然免疫受容体は、細菌やウイルスなどの微生物由来の成分によって活性化され、病原体の侵入を感知する。リガンドを認識した自然免疫受容体は炎症性サイトカインや 1 型インターフェロンなどを誘導して感染初期の生体防御を行うとともに、獲得免疫の誘導を促して炎症応答を増幅する。

ところが、本来は生体防御の機能を果たす自然免疫系が、炎症を不要に誘導して自己組織の損傷を増悪させる場合があることが明らかとなりつつある (Takeuchi O and Akira S, Cell 140:805; 2010)。とりわけ注目されるのが、微生物感染とはおおよそ無関係の組織損傷においても、傷害を受けた細胞から漏出した自己成分によって自然免疫系が活性化し、炎症を惹起しているという点にある。申請者は、小腸の急性期 GIS が発症する過程では、放射線による傷害で死滅した細胞から漏出した RNA が TLR3 を活性化してさらに上皮細胞死を誘発していることを見出し、さらに TLR3 阻害剤が急性期小腸 GIS を強く抑えることを報告した (Takemura N, et al. Nat Commun. 2014;5:3492)。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が極めて重要な役割を担っており、その薬理的阻害が有効な予防・治療手段になると期待される。申請者は晩期小腸線維症および急性期口腔内粘膜炎のモデルを用いて解析し、いずれの病態においても自然免疫系が重要な役割を果たしているという予備的知見を得ている。本研究課題では、これらの GIS で自然免疫系が果たす役割を分子・細胞レベルで明らかし、新たな戦略を構築する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 晩期小腸線維症

マウスの腹部以外を鉛遮蔽した状態で 12 Gy のガンマ線を照射すると、3 か月ほどで小腸の粘膜下層が線維化する。申請者は、線維化部に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の dbIGATA マウスで線維化が極めて軽度であるという予備的知見を得ており、放射線誘導性小腸線維症の成立において好酸球が重要役割を果たすと考えている。そこで本研究課題では、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解析する。

#### (2) 急性期口腔内粘膜炎

マウスの舌以外を鉛遮蔽した状態で 20 Gy のガンマ線を照射すると、2 週間ほどで舌の表層に潰瘍が生じる。申請者はその症状が TLR3 欠損マウスで有意に軽度である予備的知見を得ている。本研究課題では TLR3 が誘導する傷害の形態、TLR3 が誘導する下流の情報伝達機構、TLR3 阻害剤の効果について解析する。

### 4. 研究成果

小腸の線維症に関して、その治療を目的として病因の解析を進めた。まず、マウス腹部への放射線照射は、小腸の粘膜下組織に好酸球を過剰に蓄積させて RIF を引き起こすことを示した。一方、好酸球欠損マウスでは、放射線照射後の RIF は顕著に抑制されることから好酸球の寄与が示唆された。照射による慢性的陰窩細胞死は、細胞外アデノシン三リン酸の遊離を促し、粘膜下組織の筋線維芽細胞を活性化して CCL11 を発現させ、CCL11 が好酸球を遊走させることが分かった。活性化筋線維芽細胞は、同時に GM-CSF も産生し、好酸球は GM-CSF で活性化されて、TGF- $\beta$  を産生して、筋線維芽細胞による線維化を促進した。治療モデルとして、マウスの腸内好酸球をマウス IL-5 受容体抗体による処置により枯渇させたところ、RIF を非常に顕著かつ効果的に抑制された。以上のことから、我々は好酸球を RIF の病因として同定するのみならず、好酸球を標的とすることが RIF の新しい治療戦略となることを示した。この様に、腸管線維化の機構を明らかにしただけでなく、その病態生理を標的とした新規治療法の立案まで解析

をすることができ、その成果は論文として報告することができた (Sci Transl Med. 2018;10(429). )。

急性期口腔内粘膜炎に関しては、TLR3 欠損マウスにおいて顕著に症状が軽減した。また、TLR3 の阻害剤においても同様の効果が認められた。TLR3 を標的とすることによって急性期口腔内粘膜炎を治療できることが分かった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 2. Lee EY, Zhang X, Miyamoto J, Kimura I, Taknaka T, Furusawa K, Jomori T, Fujimoto K, Uematsu S, Miki T.	4. 巻 239(3)
2. 論文標題 Gut carbohydrate inhibits GIP secretion via a microbiota/SCFA/FFAR3 pathway.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Endocrinol.	6. 最初と最後の頁 267-276.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1530/JOE-18-0241.	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 Flores-Langarica A, Cook C, Muller Luda K, Persson EK, Marshall JL, Beristain-Covarrubias N, Yam-Puc JC, Dahlgren M, Persson JJ, Uematsu S, Akira S, Henderson IR, Lindbom BJ, Agace W, Cunningham AF.	4. 巻 9
2. 論文標題 Intestinal CD103(+)CD11b(+)cDC2 Conventional Dendritic Cells Are Required for Primary CD4(+) T and B Cell Responses to Soluble Flagellin.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 2409
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.3389/fimmu.2018.02409.	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 4. Komine O, Yamashita H, Fujimori-Tonou N, Koike M, Jin S, Moriwaki Y, Endo F, Watanabe S, Uematsu S, Akira S, Uchiyama Y, Takahashi R, Misawa H, Yamanaka K.	4. 巻 25(12)
2. 論文標題 Innate immune adaptor TRIF deficiency accelerates disease progression of ALS mice with accumulation of aberrantly activated astrocytes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Death Differ.	6. 最初と最後の頁 2130-2146
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1038/s41418-018-0098-3.	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 5. Yamamoto T, Endo Y, Onodera A, Hirahara K, Asou HK, Nakajima T, Kanno T, Ouchi Y, Uematsu S, Nishimasu H, Nureki O, Tumes DJ, Shimojo N, Nakayama T.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 DUSP10 constrains innate IL-33-mediated cytokine production in ST2(hi) memory-type pathogenic Th2 cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 4231
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi:10.1038/s41467-018-06468-8.	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 6.Nishizawa N, Ito Y, Eshima K, Ohkubo H, Kojo K, Inoue T, Raouf J, Jakobsson PJ, Uematsu S, Akira S, Narumiya S, Watanabe M, Majima M.	4. 巻 69(1)
2. 論文標題 Inhibition of microsomal prostaglandin E synthase-1 facilitates liver repair after hepatic injury in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hepatol.	6. 最初と最後の頁 110-120.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.jhep.2018.02.009.	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 7.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(7)
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 Int Immunol.	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) doi: 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 8.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(4)
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 Int Immunol.	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) doi: 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 -

1. 著者名 Eri T, Kawahata K, Kanzaki T, Imamura M, Michishita K, Akahira L, Bannai E, Yoshikawa N, Kimura Y, Satoh T, Uematsu S, Tanaka H, Yamamoto K.	4. 巻 26;7
2. 論文標題 Intestinal microbiota link lymphopenia to murine autoimmunity via PD-1+CXCR5-/dim B-helper T cell induction.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 46037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/srep46037.	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 Koyanagi N, Imai T, Shindo K, Sato A, Fujii W, Ichinohe T, Takemura N, Kakuta S, Uematsu S, Kiyono H, Maruzuru Y, Arie J, Kato A, Kawaguchi Y.	4. 巻 127(10)
2. 論文標題 Herpes simplex virus-1 evasion of CD8+ T cell accumulation contributes to viral encephalitis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Clin Invest.	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) doi: 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 Kurashima Y, Yamamoto D, Nelson S, Uematsu S, Ernst PB, Nakayama T, Kiyono H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Mucosal Mesenchymal Cells: Secondary Barrier and Peripheral Educator for the Gut Immune System.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 1787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3389/fimmu.2017.01787.	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 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(1)
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) doi: 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 Nishizawa N, Ito Y, Eshima K, Ohkubo H, Kojo K, Inoue T, Raouf J, Jakobsson PJ, Uematsu S, Akira S, Narumiya S, Watanabe M, Majima M.	4. 巻 S0168-8278(18)
2. 論文標題 Inhibition of microsomal prostaglandin E synthase-1 facilitates liver repair after hepatic injury in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hepatol.	6. 最初と最後の頁 30126-0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.jhep.2018.02.009.	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 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 21
2. 論文標題 Eosinophil depletion suppresses radiation-induced small intestinal fibrosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Transl Med.	6. 最初と最後の頁 10(429)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 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 Komine O, Yamashita H, Fujimori-Tonou N, Koike M, Jin S, Moriwaki Y, Endo F, Watanabe S, Uematsu S, Akira S, Uchiyama Y, Takahashi R, Misawa H, Yamanaka K.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Innate immune adaptor TRIF deficiency accelerates disease progression of ALS mice with accumulation of aberrantly activated astrocytes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Death Differ.	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) doi: 10.1038/s41418-018-0098-3.	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20件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Satoshi Uematsu
2. 発表標題 Eosinophil depletion is a potential therapeutic strategy for radiation-induced fibrosis in small intestine
3. 学会等名 18th WORLD CONGRESS OF BASIC AND CLINICAL PHARMACOLOGY (WCP2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 植松智
2. 発表標題 好酸球と筋線維芽細胞の相互作用は、放射線誘導性線維症に必須の役割を果たす
3. 学会等名 第42回日本リンパ学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤本康介、井元清哉、植松智
2. 発表標題 腸内ウイルス叢のデータベース構築と新規腸内ウイルスの探索
3. 学会等名 第4回日本骨免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 植松智
2. 発表標題 強力に全身免疫と粘膜免疫を誘導する革新的な粘膜ワクチンの開発
3. 学会等名 BIO Tech2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 植松智
2. 発表標題 腸内ウイルス叢の解析について
3. 学会等名 第83回日本インターフェロンサイトカイン学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤本康介、植松智
2. 発表標題 腸内細菌叢と加齢
3. 学会等名 第15回DIA日本年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 藤本康介、植松智
2. 発表標題 腸管におけるウイルス叢の解析
3. 学会等名 第49回日本消化吸収学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kosuke Fujimoto, Satoshi Uematsu
2. 発表標題 Innovative prime-boost vaccine method strongly induces both systemic and mucosal immunity
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 植松智
2. 発表標題 腸内微生物叢解析の最前線
3. 学会等名 第49回日本小児消化管機能研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

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.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 植松智
2. 発表標題 腸管樹状細胞と粘膜ワクチンの開発
3. 学会等名 第41回日本リンパ学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 植松智
2. 発表標題 腸管微生物叢解析の最前線
3. 学会等名 第24回日本遺伝子診療学会大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 植松智
2. 発表標題 Intestinal dendritic cell and mucosal vaccine development
3. 学会等名 第16回淡路島感染症免疫フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Uematsu
2. 発表標題 Role of innate immunity in acute and chronic small intestinal radiation injury
3. 学会等名 The 1st International Workshop on Radiation-induced Stem Cell Injury and Regeneration（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kosuke Fujimoto, Naoki Takemura, Satoshi Uematsu
2. 発表標題 Innovative prime-boost vaccine method strongly induces both systemic and mucosal immunity
3. 学会等名 The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and 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 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 Kosuke Fujimoto, Satoshi Uematsu
2. 発表標題 Gut microorganisms in healthy Japanese subjects
3. 学会等名 第46回日本免疫学会総会・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 curdIan strongly induces both systemic and mucosal immunity
3. 学会等名 第46回日本免疫学会総会・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, Satoshi Uematsu
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（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 藤本 康介, 植松 智	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 5
3. 書名 医学のあゆみ 3.【自然免疫の最前線】 内因性リガンドによる自然免疫系の活性化 腸管バリア機構と自然免疫	

1. 著者名 藤本康介, 植松智	4. 発行年 2018年
2. 出版社 フジメディカル出版	5. 総ページ数 5
3. 書名 『糖尿病の最新治療』6.腸内細菌からみて」	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----