

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04376

研究課題名（和文）免疫細胞のクロストークによる抑制性免疫応答制御機構の解明

研究課題名（英文）Clarification of immunoregulatory mechanisms by crosstalk of immune cells

研究代表者

永井 重徳（Nagai, Shigenori）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：50348801

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,900,000円

研究成果の概要（和文）：敗血症後に起こる免疫抑制反応がどのように起こるかを理解することが、二次感染を防ぐために重要である。本研究では、ザイモザン（zm）投与モデルを用いて、PD-1/PD-L1シグナル経路がこの免疫抑制反応への関与について調べた。すると、zm投与によってGr1+CD11b+のミエロイド細胞が増加するとともに、T細胞の機能が抑制され、これはPD-1/PD-L1経路阻害により抑制され、PD-1/PD-L1経路の重要性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症では、初期に免疫細胞の活性化によるサイトカインストームが起こるが、その後多くの症例において重度の免疫抑制がもたらされる。これが感染症を続発させる原因になるが、その病態生理は未だ不明である。これを解明することができれば、院内感染の原因ともなっているこの微生物感染症を減らすことができ、その治療ターゲットの候補としてPD-1/PD-L1が見つけたという点で、新たな治療法の開発が期待される。

研究成果の概要（英文）：It is important to clarify the mechanisms about the immune suppression after sepsis for prevention of secondary infection. In this study, we investigated the role of PD-1/PD-L1 on this immune suppression. We found the number and ration of Gr1+CD11b+ myeloid cells were increased but T cell function was suppressed in zymosan-treated WT mice but not in zymosan-treated PD-1/PD-L1 double knockout mice. These results suggest that PD-1/PD-L1 pathway negatively regulates immune suppression after sepsis.

研究分野：免疫学

キーワード：免疫麻痺

## 1. 研究開始当初の背景

炎症とは、宿主の生体防御に働く免疫細胞が感染体などの異物を排除するほか、がん細胞など内因性に生じるものに対して応答するために生じる。この炎症応答には様々な自然免疫系および獲得免疫系が関わるが、特に T 細胞はエフェクター細胞として炎症部位に浸潤し、炎症性サイトカインや(走化性因子である)ケモカインなどを産生して炎症反応を誘発する。これら炎症細胞による免疫応答により、微生物排除など一定の効果が現れ、その後に炎症を終息させる反応が起きることにより、生体の恒常性が保たれている。しかし時として、抗炎症性反応が不十分なために活性化エフェクター T 細胞の機能を十分に抑制できず、必要以上に炎症状態が継続すると、*Porphyromonas gingivalis* 感染による歯周病などの[A]慢性炎症疾患へと移行してしまう。またこれとは逆に、例えば *Candida albicans* 感染による口腔カンジダ症が原因で敗血症が起きたあと、この炎症応答を終息させようとするものの、必要以上に全身の免疫反応が抑制されてしまい、引き続いて別の微生物が感染した場合、その微生物に対する免疫応答が起こらない状態(これを[B]免疫麻痺と呼ぶ)に陥り、時として死に至ることがある。すなわち、免疫応答に引き続いて起こる免疫抑制反応が適切な場所・時間・強さで起こることが、生体の免疫学的恒常性に大変重要であると考えられる。

そこで粘膜組織での慢性炎症 [A] の制御機構を解明すべく、申請者はこれまでに、持続性細菌感染が引き起こす慢性炎症の1つである *Helicobacter pylori* (Hp) 感染性胃炎において、ヘルパー T (Th) 細胞が炎症の誘発に必須であることを見出した。Th 細胞は、いくつかの違ったサイトカインを産生する細胞に分類されるが、Hp 感染においてエフェクター Th 細胞として、IFN $\gamma$ を産生する Th1 細胞および IL-17 を産生する Th17 細胞、およびこれらエフェクター T 細胞の機能を抑制する制御性 T (regulatory T; Treg) 細胞が、感染約 6 週間後に胃粘膜固有層に浸潤していることを見出した。このうち胃粘膜固有層への Th17 細胞浸潤が、脂質リン酸化酵素 phosphoinositide 3-kinase (PI3K) 欠損マウスで減少していることを示した。PI3K は、タンパク質の翻訳・アポトーシス抑制など様々な細胞活動に重要な役割を果たす分子であり、免疫細胞の分化・機能にも影響を及ぼすことから、Th17 分化における PI3K の役割を調べたところ、PI3K-Akt-mTORC1 経路が、その下流にある p70<sup>SEK</sup> 分子を介し、Th17 分化を正に制御していることを明らかにした。

一方、マスター転写因子として Foxp3 を発現し、抗原特異的にエフェクター T 細胞の活性化を抑制する Treg 細胞は、その分化に TGF $\beta$ が必要であること、Th17 細胞の場合とは逆に PI3K 経路によってその分化が負に制御されることが報告されていた。すなわち PI3K 経路を抑制すれば Th17 が減少し Treg が増加して、総合的に炎症を抑制できると考えられた。しかし申請者らは最近、Treg 分化に必要な TGF $\beta$ シグナルが、Treg 分化を抑制する PI3K-Akt-Foxo1 経路を活性化するという、Treg 分化におけるネガティブフィードバック制御機構を発見した。すなわち、PI3K 活性を抑制しても、Th17 細胞と同時に Treg 分化も抑制されるため、PI3K を抑制しても Treg 細胞による慢性炎症抑制は困難であると推察した。

つまり慢性胃炎を抑えるには、Treg 細胞とは別に、抗炎症を担う細胞を誘導する必要があると思われた。そこで Th 細胞のうち、Hp 感染性胃炎で浸潤が見られず、抗炎症性サイトカインである IL-10 を主に産生し、免疫抑制に関与すると言われる Foxp3 陰性 I 型制御性 T (Type I regulatory T; Tr1) 細胞を候補として考えた。この Tr1 細胞の分化・機能制御についてはまだ不明な点が多かったことから、申請者は H26-28 基盤研究(B)において、Tr1 分化・機能制御における PI3K の役割を現在解析している。そしてこれまでのところ、IL-27 によって誘導される Tr1 細胞において、PI3K が下流分子である Akt-Foxo1 を介して Tr1 分化を正に制御することを見出し、免疫抑制における制御性細胞をコントロールすることが可能であることを示した。

一方で、免疫麻痺 [B]、すなわち敗血症などによる急性炎症ののちに起こる免疫抑制の病態生理は未だ不明である。そのメカニズム解明のため、免疫チェックポイント分子と称される抑制性共刺激分子による免疫抑制に注目している。その1つに PD-1 が挙げられるが、これは T 細胞に発現誘導され、そのリガンド分子である B7-H1 は炎症下において様々な組織細胞に誘導され、PD-1 を介した T 細胞応答制御、特に T 細胞機能抑制に関わっている。例えば、IFN $\gamma$ や IL-10 などのサイトカイン産生、アポトーシス、制御性 T 細胞誘導などが挙げられ、連携研究者の東らは、口腔粘膜における炎症や口腔ガンにおける PD-1/B7-H1 経路の役割を明らかにしている。したがって、免疫麻痺の発症にも PD-1/B7-H1 経路が重要な役割を果たすことが示唆される。

そこで上記[A]および[B]を踏まえ、本研究では感染の後に起こる免疫抑制制御機構について、PD-1/PD-L1 経路を軸に解明を試みるに至った。

## 2. 研究の目的

粘膜組織における微生物感染において、正の免疫応答に続いて起こる負の免疫応答(免疫抑制)が、適切な時期・強さで起こることが、免疫学的ホメオスタシスを保つために極めて重要であり、この免疫抑制がうまく作用しない時に、慢性炎症や過剰な免疫抑制による二次感染が起こると考えられる。そこで本研究では、正の免疫応答に続く免疫抑制機構について、特に骨髄由来抑制細胞 (MDSC)様の細胞に着目し、炎症性サイトカインの産生および T 細胞制御機構について、MDSC、DC および T 細胞との相互作用に留意しながら明らかにする。また、これら制御機構における免疫チェックポイント分子 PD-1/PD-L1 の役割を示す。

### 3. 研究の方法

#### (1) マウスモデルの作成

一次感染として真菌感染を想定し、真菌の成分であるザイモザンを投与することによる免疫抑制モデルを作成するため、野生型マウス(WT)にザイモザン 2 mg を Day 0 から 5 日連続で腹腔内投与した。

#### (2) 免疫細胞プロファイルの変化

ザイモザン投与による免疫細胞の影響をみるため、投与後 1, 2, 3 週間後のマウスから脾臓細胞を回収し、各免疫細胞の細胞数および割合をフローサイトメーターにて評価した。

#### (3) T 細胞機能評価

ザイモザン投与による T 細胞機能に対する影響をみるため、Day 21 のマウスから脾臓細胞を回収し、T 細胞を分離した。T 細胞増殖をみるため、Cell tracker で標識した細胞を抗 CD3 $\epsilon$ 抗体および抗 CD28 抗体で 3 日間刺激し、細胞分裂およびサイトカイン産生について評価した。

#### (4) 二次感染に対する応答

二次感染として大腸菌などグラム陰性細菌を考慮し、ザイモザン(zm)投与後に回復したマウスに LPS を腹腔内投与し、炎症性サイトカイン産生について評価した。

#### (5) Gr1<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>細胞機能評価

ザイモザン投与によるミエロイド細胞の性質を探るため、Day 21 のマウスから脾臓細胞を回収し、CD11b 陽性細胞を分離した。これを別の WT マウスに移入し、LPS 投与後のサイトカイン産生について評価した。

#### (6) PD-1/PD-L1 シグナルの関与について

免疫抑制モデルについて、PD-1/PD-L1 マウスを用いて同様の検討を行い、免疫抑制におけるこのシグナル経路の影響を調べた。

### 4. 研究成果

#### (1) マウスモデルの作成

ザイモザン投与 1 日後に著しい体重減少が起こり、そこから回復し Day 21 までに対照群 (PBS 投与群)と同程度になった。また、投与後 6-12 時間で血清中 IL-6 がピークとなったが、48 時間で消失しその後 Day 21 まで検出限界以下であった。

#### (2) 免疫細胞プロファイルの変化

ザイモザン投与により一過的にリンパ球が減少するが、一方で、Day 14 をピークとして Gr1<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>細胞の割合および細胞数が増加し、その後 Day 21 までに対照群と同程度に戻った。

#### (3) T 細胞機能評価

対照群に比べて、zm 投与群の T 細胞は増殖が抑制され、かつ IFN $\gamma$ 産生 CD8<sup>+</sup> T 細胞の割合や、培養上清中 IFN $\gamma$ の量が多かった。

#### (4) 二次感染に対する応答

LPS を腹腔内投与 6 時間後の血清中の炎症性サイトカイン産生について、IL-6 の濃度が zm 投与群で有意に抑制された。

#### (5) Gr1<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>細胞機能評価

zm 投与 WT から分離した細胞を移入した zm 未投与 WT に LPS を投与すると、血清中の IL-6 濃度を抑えることができた。

#### (6) PD-1/PD-L1 シグナルの関与について

PD-1/PD-L1 マウス(DKO)に zm を投与すると、T 細胞数の減少は起こらず Day 21 まで増加し続けた。また、Gr1<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>細胞の細胞数および割合は WT に比べて高く、Day 21 でも WT より有意に高かった。また、T 細胞機能に関して、zm 投与 DKO 群では対照 DKO 群と同程度の増殖能および IFN $\gamma$ 産生能を示した。さらに、zm 投与 DKO に LPS を投与すると、WT の場合に比べて、LPS 投与による IL-6 産生抑制が軽減された。

以上の結果より、PD-1/PD-L1 シグナルは zm 投与による免疫抑制効果に関与することが示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 1件）

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kashima Y, Nishii N, Tachinami H, Furusawa E, Nagai S, Harada H, *Azuma M.  | 4. 巻<br>526           |
| 2. 論文標題<br>Orthotopic tongue squamous cell carcinoma (SCC) model exhibiting a different tumor-infiltrating T-cell status with margin-restricted CD8+ T cells and regulatory T cell-dominance, compared to skin SCC. | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Biochem Biophys Res Commun.   | 6. 最初と最後の頁<br>218-224 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bbrc.2020.03.022.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Yang Y, *Nagai S, Kang S, Xia Y, Kawano Y, Miyake K, Karasuyama H, Azuma M.   | 4. 巻<br>印刷中           |
| 2. 論文標題<br>Tolerogenic properties of CD206+ macrophages appeared in the sublingual mucosa after repeated antigen-painting.  | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Int Immunol.  | 6. 最初と最後の頁<br>x-x     |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/intimm/dxaa014.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Fujii M, *Kawashima N, Tazawa K, Hashimoto K, Nara K, Noda S, Nagai S, Okiji T.   | 4. 巻<br>53            |
| 2. 論文標題<br>Hypoxia-inducible factor 1a promotes interleukin 1b and tumor necrosis factor a expression in lipopolysaccharide-stimulated human dental pulp cells.   | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Int Endod J.  | 6. 最初と最後の頁<br>636-646 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/iej.13264.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Nakagawa D, Nakamura M, Nagai S, *Aizawa M.   | 4. 巻<br>31            |
| 2. 論文標題<br>Fabrications of boron-containing apatite ceramics via ultrasonic spray-pyrolysis route and their responses to immunocytes.   | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>J Mater Sci Mater Med.  | 6. 最初と最後の頁<br>20-20   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s10856-020-6358-z   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Fujii M, *Kawashima N, Tazawa K, Hashimoto K, Nara K, Orikasa S, Noda S, Kuramoto M, Nagai S, Okiji T.                                | 4. 巻<br>522           |
| 2. 論文標題<br>HIF1<alpha> inhibits LPS-mediated induction of IL-6 synthesis via SOCS3-dependent CEBP<beta> suppression in human dental pulp cells. | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Biochem Biophys Res Commun.   | 6. 最初と最後の頁<br>308-314 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bbrc.2019.11.032.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Xia Y, Ohno T, Nishii N, Bhingare A, Tachinami H, Kashima Y, Nagai S, Saito H, Nakae S, *Azuma M.                                       | 4. 巻<br>518           |
| 2. 論文標題<br>Endogenous IL-33 exerts CD8+ T cell antitumor responses overcoming pro-tumor effects by regulatory T cells in a colon carcinoma model. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Biochem Biophys Res Commun.   | 6. 最初と最後の頁<br>331-336 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bbrc.2019.08.058.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Furusawa E, Ohno T, Nagai S, Noda T, Komiyama T, Kobayashi K, Hamamoto H, Miyashin M, Yokozeki H, *Azuma M.                 | 4. 巻<br>139             |
| 2. 論文標題<br>Silencing of PD-L2/B7-DC by Topical Application of Small Interfering RNA inhibits Elicitation of Contact Hypersensitivity. | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>J Invest Dermatol.  | 6. 最初と最後の頁<br>2164-2173 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jid.2019.02.037.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Kagami S, Kizukuri R, Nagai S, *Aizawa M.  | 4. 巻<br>26          |
| 2. 論文標題<br>Responses of Immune Cells to Hydroxyapatite Ceramics Loaded with Immunostimulators. | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>J Soc Inorg Mater Jpn.   | 6. 最初と最後の頁<br>74-81 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Tachinami H, Nishii N, Xia Y, Kashima Y, Ohno T, Nagai S, Li L, Lau W, Tomihara K, Noguchi M, *Azuma M.   | 4. 巻<br>91          |
| 2. 論文標題<br>Differences in tumor-recruiting myeloid cells in murine squamous cell carcinoma influence the efficacy of immunotherapy combined with a TLR7 agonist and PD-L1 blockade. | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>Oral Oncol.   | 6. 最初と最後の頁<br>21-28 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.02.014.   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する        |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Nishii N, Tachinami H, Kondo Y, Xia Y, Kashima Y, Ohno T, Nagai S, Li L, Lau W, Harada H, Azuma M.  | 4. 巻<br>9                 |
| 2. 論文標題<br>Systemic administration of a TLR7 agonist attenuates regulatory T cells by dendritic cell modification and overcomes resistance to PD-L1 blockade therapy. | 5. 発行年<br>2018年           |
| 3. 雑誌名<br>Oncotarget  | 6. 最初と最後の頁<br>13301-13312 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.18632/oncotarget.24327   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Nadya NA, Tezuka H, Ohteki T, Matsuda S, Azuma M, Nagai S.  | 4. 巻<br>152           |
| 2. 論文標題<br>PI3K-Akt pathway enhances the differentiation of interleukin-27-induced type 1 regulatory T cells. | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Immunology  | 6. 最初と最後の頁<br>507-516 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/imm.12789   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 11件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yue Yang, Shigenori Nagai, Miyuki Azuma  |
| 2. 発表標題<br>Identification of a unique macrophage subset induced by repeated antigen painting in sublingual mucosa to regulate T cell tolerance. |
| 3. 学会等名<br>第47回日本免疫学会総会・学術集会  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Emi Furusawa, Tatsukuni Ohno, Shigenori Nagai, Takuya Komiyama, Katsunori Kobayashi, Hidetoshi Hamamoto, Michiyo Miyashin, Hiroo Yokozeke, Miyuki Azuma. |
| 2. 発表標題<br>One of PD-1 ligand, PD-L2 induced on Langerhans cells augments cutaneous T cell-mediated immune responses.   |
| 3. 学会等名<br>第47回日本免疫学会総会・学術集会  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Nagai S, Adiba-Nadya N, Tezuka H, Ohteki T, Matsuda S, Azuma M.                                    |
| 2. 発表標題<br>PI3K-Akt pathway enhances the differentiation of interleukin 27-induced type 1 regulatory T cells. |
| 3. 学会等名<br>17th International Congress of Immunology. (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Yang Y, Nagai S, Azuma M.   |
| 2. 発表標題<br>Repeated antigen painting induces tolerogenic cells in sublingual mucosa. |
| 3. 学会等名<br>17th International Congress of Immunology. (国際学会)                         |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Azuma M, Tachinami H, Nishii N, Xia Y, Kashima Y, Nagai S, Li L, Tomihara K, Noguchi M.  |
| 2. 発表標題<br>Differences of tumor-recruiting myeloid cells in murine squamous cell carcinoma influence the efficacy of immunotherapy combined with a TLR7 agonist and PD-L1 blockade. |
| 3. 学会等名<br>17th International Congress of Immunology. (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Azuma M, Furusawa E, Nagai S, Yokozeki H.  |
| 2. 発表標題<br>Silencing of PD-L2 by topical application of small interfering RNA inhibits elicitation of contact hypersensitivity. |
| 3. 学会等名<br>17th International Congress of Immunology. (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Daiki Nakagawa, Sanae Kagami, Shigenori Nagai, and Mamoru Aizawa.   |
| 2. 発表標題<br>Fabrication of boron-containing apatite ceramics by reaction sintering process and their cellular responses to immunocytes. |
| 3. 学会等名<br>The 19th Asian BioCeramics Symposium (ABC2019). (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>中川 大輝, 加々見 早苗, 永井 重徳, 相澤 守.              |
| 2. 発表標題<br>反応焼結法により作製したホウ素含有アパタイトセラミックスと免疫細胞との相互作用. |
| 3. 学会等名<br>第41回日本バイオマテリアル学会大会.                      |
| 4. 発表年<br>2019年                                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Daiki Nakagawa, Sanae Kagami, Shigenori Nagai, and Mamoru Aizawa.   |
| 2. 発表標題<br>Fabrication of boron-containing apatite ceramics with well-controlled chemical composition by reaction sintering method and their cellular response to immunocytes. |
| 3. 学会等名<br>The 13th Pacific Rim Conference of Ceramic Societies (PACRIM13). (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yang Yue, 永井 重徳, 東 みゆき   |
| 2. 発表標題<br>Immunosuppressive status of CD206hi cells appeared in sublingual mucosa. |
| 3. 学会等名<br>第60回歯科基礎医学会学術大会  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>上野 太郎, 木造 理萌子, 山田 清貴, 永井 重徳, 相澤 守.         |
| 2. 発表標題<br>イノシトールリン酸を表面修飾した水酸アパタイトセラミックスの作製とその免疫細胞応答. |
| 3. 学会等名<br>第22回生体関連セラミックス討論会.                         |
| 4. 発表年<br>2018年                                       |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>D. Nakagawa, R. Kizukuri, S. Kagami, S. Nagai and M. Aizawa.   |
| 2. 発表標題<br>Fabrication of boron-containing apatite ceramics by reaction sintering method and their cellular responses of immunocytes. |
| 3. 学会等名<br>The 18th Asian Bioceramics Symposium. (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>加々見 早苗, 木造 理萌子, 永井 重徳, 相澤 守.    |
| 2. 発表標題<br>免疫賦活担持水酸アパタイトセラミックスの作製と免疫細胞応答性. |
| 3. 学会等名<br>第40回日本バイオマテリアル学会大会.             |
| 4. 発表年<br>2018年                            |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>中川 大輝, 木造 理萌子, 加々見 早苗, 永井 重徳, 相澤 守.    |
| 2. 発表標題<br>反応焼結法によるホウ素含有アパタイトセラミックスの作製とその免疫細胞応答性. |
| 3. 学会等名<br>第27回無機リン化学討論会.                         |
| 4. 発表年<br>2018年                                   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>S. Kagami, R. Kizukuri, S. Nagai, and M. Aizawa.  |
| 2. 発表標題<br>Responses of Immune Cells to Hydroxyapatite Ceramics Loaded with Immunostimulators.             |
| 3. 学会等名<br>30th Symposium and Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine. (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>立浪 秀剛, 西井 直人, 永井 重徳, 加島 義久, 富原 圭, 野口 誠, 東 みゆき       |
| 2. 発表標題<br>2つのマウス扁平上皮癌モデルの癌微小環境におけるミエロイド系細胞の相違とTLR7アゴニストの投与効果. |
| 3. 学会等名<br>第77回日本癌学会学術総会                                       |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>夏 玉龍, 西井 直人, 永井 重徳, 東 みゆき, 大野 建州 |
| 2. 発表標題<br>抗腫瘍応答における内因性および腫瘍内投与IL-33の機能評価.  |
| 3. 学会等名<br>第77回日本癌学会学術総会                    |
| 4. 発表年<br>2018年                             |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yue Yang, Shigenori Nagai, Miyuki Azuma.               |
| 2. 発表標題<br>Involvement of CD206+ cells in oral mucosal tolerance. |
| 3. 学会等名<br>第47回日本免疫学会総会・学術集会.                                     |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Worawalun HIRUNWIDCHAYARAT, Emi FURUSAWA, Tatsukuni OHNO, Shigenori NAGAI, Miyuki AZUMA.                                     |
| 2. 発表標題<br>Site-specific regulation of oral mucosa-recruiting CD8+ T cells -Comparison of contact allergy between skin and oral mucosa- |
| 3. 学会等名<br>第46回日本免疫学会総会・学術集会  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>1. Shigenori Nagai, Niken Adiba Nadya, Hiroyuki Tezuka, Toshiaki Ohteki, Satoshi Matsuda, Miyuki Azuma. |
| 2. 発表標題<br>PI3K-Akt pathway enhances type 1 regulatory T cell differentiation induced by IL-27.                    |
| 3. 学会等名<br>第46回日本免疫学会総会・学術集会   |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Shigenori Nagai, Niken Adiba Nadya, Hiroyuki Tezuka, Toshiaki Ohteki, Satoshi Matsuda, Miyuki Azuma. |
| 2. 発表標題<br>PI3K-Akt pathway enhances Tr1 differentiation induced by IL-27.                                      |
| 3. 学会等名<br>The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society (Cytokines 2017) (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Taro Ueno, Rihoko Kizukuri, Kiyotaka Yamada, Shigenori Nagai, and Mamoru Aizawa.                         |
| 2. 発表標題<br>Effect of surface roughness on immune cells of hydroxyapatite ceramics modified with inositol phosphate. |
| 3. 学会等名<br>17th Asian BioCeramics Symposium 2017.   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Rihoko Kizukuri, Kiyotaka Yamada, Michiyo Honda, Shigenori Nagai and Mamoru Aizawa.             |
| 2. 発表標題<br>Development of Immunoceramics in the CaO-P2O5-SiO2-B2O3 System and their Cellular Responses.    |
| 3. 学会等名<br>29th Symposium and Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine. (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Sanae Kagami, Rihoko Kizukuri, Shigenori Nagai, and Mamoru Aizawa.   |
| 2. 発表標題<br>reparation of Hydroxyapatite Ceramics Loaded with Various Immunostimulators and Their Responses to Immune Cells. |
| 3. 学会等名<br>The 15th International Conference on Advanced Materials. (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>上野 太郎, 木造 理萌子, 山田 清貴, 永井 重徳, 相澤 守.     |
| 2. 発表標題<br>イノシトールリン酸を表面修飾した水酸アパタイトセラミックスの免疫細胞応答性. |
| 3. 学会等名<br>第26回無機リン化学討論会.                         |
| 4. 発表年<br>2017年                                   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>金 キン, 永井 重徳, 東 みゆき .         |
| 2. 発表標題<br>上皮系細胞におけるB7-H1発現に関わるシグナル探索 . |
| 3. 学会等名<br>第59回歯科基礎医学会学術大会              |
| 4. 発表年<br>2017年                         |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Nadya Niken Adiba, 東 みゆき, 永井 重徳 .                  |
| 2. 発表標題<br>PI3K-Akt経路はIL-27誘導Tr1細胞分化を増強する . 第59回歯科基礎医学会学術大会 , |
| 3. 学会等名<br>第59回歯科基礎医学会学術大会                                    |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Hirunwidchayarat Worawalun, 古澤 慧美, Kang Siwen, 大野 建州, 永井 重徳, 東 みゆき . |
| 2. 発表標題<br>口腔接触アレルギーにおける粘膜局所でのCD8+ T細胞の不活化 .                                    |
| 3. 学会等名<br>第59回歯科基礎医学会学術大会  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

|  |
|--|
| <p>東京医科歯科大学 分子免疫学分野<br/> <a href="http://www.tmd.ac.jp/mim/">http://www.tmd.ac.jp/mim/</a><br/>         東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 分子免疫学分野<br/> <a href="http://www.tmd.ac.jp/mim/index.html">http://www.tmd.ac.jp/mim/index.html</a></p> |
|--|

## 6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                          | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                       | 備考 |
|-------|--|---|----|
| 連携研究者 | 東 みゆき<br><br>(Azuma Miyuki)<br><br>(90255654)      | 東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授<br><br><br><br>(12602) |    |
| 連携研究者 | 吉村 昭彦<br><br>(Yoshimura Akihiko)<br><br>(90182815) | 慶應義塾大学・医学部・教授<br><br><br><br>(32612)        |    |