

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：34408

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10474

研究課題名(和文)新規粘膜アジュバントを用いた経鼻ワクチンによる動脈硬化アテローム形成抑制能の検証

研究課題名(英文) Verification of inhibitory effect of atherogenesis on arteriosclerosis with a novel nasal adjuvant.

研究代表者

三宅 達郎 (Miyake, Tatsuro)

大阪歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：40200141

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、Flt3 ligand発現DNAプラスミドとCpG ODN 1826を併用したダブルDNAアジュバントとホスホリルコリンを抗原とする経鼻ワクチンを高脂血症モデルマウスに投与した時、抗原のみを投与したマウスと比較して粘膜部および全身系における抗原特異的免疫応答の有意な誘導、そしてその誘導抗体がT15 idiotypeである可能性が示され、さらに、大動脈部におけるアテローム形成抑制効果を認めた。また、脾臓および腹腔内の樹状細胞数、B-1a B細胞数の有意な増加、さらにそれら樹状細胞上のAPRILおよびBAFF分子、B-1a B細胞上のTACI分子の有意な発現が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2019年WHOの報告では、虚血性心疾患および脳卒中による死亡者数が第一、第二位を占め、これら炎症を伴う血管閉塞性慢性疾患は世界最大の死亡原因である。

これまで感染症予防が中心のワクチンは、近年ではアテローム性動脈硬化だけでなく糖尿病、アレルギーといった慢性炎症性疾患やNCDsの予防や治療にも応用され、我が国においても脂質異常を増悪させるタンパクに対するペプチドワクチン療法などが開発されているが、それらは従来通りの針による注射ワクチンである。本研究成果は、針不要の無痛型、そして針による二次感染や医療事故、医療廃棄物問題などを回避することを可能とする粘膜投与型ワクチン開発につながるものである。

研究成果の概要(英文)：When ApoE KO mice were given nasally with phosphorylcholine-KLH (PC-KLH) as an antigen and the nasal double DNA adjuvant (DDA), which consists of a DNA plasmid expressing Flt3 ligand and CpG ODN, PC-specific IgM in plasma and peritoneal fluids was induced as compared with mice administered PC-KLH alone. Additionally, these antibodies exhibited highly specific binding to the PC molecule, and dose-dependent binding to anti-T15 idiotype. Twelve weeks after the last immunization, the nasal DDA with PC-KLH resulted in a reduction of atherogenesis in the aortic arch of ApoE KO mice. The nasal DDA with PC-KLH resulted not only in significantly increased frequencies of CD11c+ DCs in the spleen and peritoneal cavity, but also significantly increased expression of APRIL and BAFF molecules by CD11c+ DCs. Also, the DDA system induced significantly increased numbers of B-1a B cells in the spleen and PEC, and increased expression of TACI molecules on B-1a B cells.

研究分野：口腔衛生学

キーワード：経鼻ワクチン ホスホリルコリン 粘膜アジュバント アテローム沈着抑制 樹状細胞 B-1a B細胞 APRIL/BAFF分子 TACI分子

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 21世紀に入り先進国で進む高齢化は、社会保障や介護問題など多くの問題を引き起こすことが予想されている。2019年WHOのファクトリーシートでは、虚血性心疾患および脳卒中による死者数が第一、第二位を占めており、これら炎症を伴う血管閉塞性慢性疾患は世界最大の死亡原因となっており、我が国においても、この数年、高血圧を除く心疾患や脳血管疾患が第二、四位を占めている状況である。

これまでワクチンは主に感染症予防のためのツールであったが、アテローム性動脈硬化(AS)や糖尿病、アレルギーといった慢性炎症性疾患やNCDsの予防や治療にも応用されるようになってきた。心疾患や脳血管疾患の主因はアテローム性の血管梗塞であるが、免疫力が低減した高齢者を含むすべての人にとって安全かつ痛みのない、すなわちストレスのないAS予防のための粘膜ワクチンの開発が必要と考える。

(2) これまで我々はマウスを用いることにより、従来の毒素型アジュバントと変わらない免疫応答を誘導し、安定的で持続的かつ安全なアジュバント効果を有する経鼻投与型の粘膜DNAアジュバントの開発研究を行ってきた。すなわち、造血幹細胞の増殖因子サイトカインFlt3 ligand(FL)を発現するDNAプラスミド(pFL)を経鼻ワクチンの単独アジュバントとしてニワトリアルブミン(OVA)抗原とともにマウス鼻腔に投与したとき、免疫誘導組織である鼻咽頭関連リンパ組織(NALT)や実効組織である顎下唾液腺や鼻粘膜固有層、脾臓や頸部リンパ節のCD8<sup>+</sup>樹状細胞(DC)が増殖、活性化されていた。さらに同部におけるCD4<sup>+</sup>T細胞を抗原刺激したとき、Th2型サイトカインが有意に産生され、抗原特異的抗体産生を有意に誘導することを報告した(引用文献)。さらに肺炎球菌の表層タンパクであるPspAを抗原に用い、経鼻ワクチン投与後のマウスに肺炎球菌を上気道感染させたとき、上気道から同菌を効率的に排除するとともに、IgAノックアウトマウスを用いた研究から、その菌排除にはIgA抗体が重要な役割を果たしていることを明らかとしてきた(引用文献)。また、肺炎球菌などの細胞壁に存在するホスホリルコリン(PC)を抗原として用いたとき、肺や鼻腔の洗浄液、また血漿中に安定した抗PC IgMおよびIgA抗体が誘導されることを見出し、その誘導された抗体がT15 idiotype抗体に対するモノクローナル抗体AB1-2と濃度依存的に結合したことから、その誘導抗体がアテローム形成の抑制作用および肺炎球菌感染時の菌排除作用を有するT15 idiotype抗体である可能性を報告してきた。すなわち、PC抗原とともに粘膜DNAアジュバントpFLをマウスに経鼻投与した時、マクロファージの酸化LDLの取り込みを阻害し、肺炎球菌感染防御効果を有するB1 B細胞由来のT15 idiotype抗体が粘膜部および全身系に誘導されていることを示唆してきた(引用文献)。さらに、pFLとTLR9のリガンドであるCpG ODN 1826を併用したダブルDNAアジュバント(DDA)をOVA抗原とともにBalb/cマウスに経鼻投与したとき、若齢マウスの粘膜部には抗原特異的IgA抗体が、全身系には抗原特異的IgGおよびIgA抗体が誘導された。さらに免疫応答が減弱した老齢マウスに対しても若齢マウスと差のない抗体が誘導され、その誘導抗体が半年以上も長期持続することを明らかにしてきた(引用文献)。また、DDAと歯周病菌の表層タンパクFimAを抗原とし老齢マウス(48週齢)に経鼻投与した時、唾液中抗原特異的IgA抗体の誘導が若齢Balb/cマウス(8週齢)と同レベルに認められた。さらにその唾液中抗原特異的IgA抗体は、実験的歯面モデルにおいて歯周病菌の初期付着抑制に大きく寄与していることが明らかとなった。(引用文献)。また、CD4<sup>+</sup>T細胞からのTh1/Th2サイトカインがバランス良く産生される事で、肺に効果的に誘導されたFimA特異的IgA抗体は、肺からの歯周病菌を排除することも明らかとし、FimAとDDAからなる経鼻ワクチンは、誤嚥性肺炎予防の可能性を示唆した(引用文献)。

### 2. 研究の目的

我々は、pFLとCpG ODNからなるDDAを用い、多くの病原細菌の細胞壁や細胞外膜に存在するPCを抗原として動脈硬化モデル(ApoE<sup>-/-</sup> K0)マウスに経鼻投与したとき、肺洗浄液および鼻腔洗浄液、血漿中にPC抗体が誘導されるものと予想し、その誘導された抗PC IgM抗体が、T15 idiotype抗体に対するモノクローナル抗体AB1-2と濃度依存的に結合するのであれば、動脈硬化症におけるアテロームの形成の抑制能を有し、肺炎球菌の排除効果をも有するT15 idiotype抗体であることの検証とその抗体産生のメカニズムを明らかにすることを本研究の目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) pFLとCpG ODNからなるDDAとPC-KLH抗原をApoE<sup>-/-</sup> K0マウス(6週齢マウス)に経鼻投与時の粘膜部および全身系におけるPC抗体の誘導

実験群マウスにはPC-KLH 50 μgとともにpFL 50 μgとCpG ODN 10 μg、対照群マウスにはPC-KLH 50 μgのみを週1回、計4回連続経鼻投与し、最終投与後7日目における血漿および腹腔内滲出液、鼻腔洗浄液中のPC特異的抗体価をELISA法により測定する。また脾臓、腹腔そして鼻咽腔関連リンパ組織(NALT)からのPC特異的抗体産生細胞数をELISPOT法により測定する。

(2) DDA により誘導された抗体と抗 T15 idiotype ポリクローナル抗体(AB1-2)との結合  
96穴プレートに10 µg/mL AB1-2 (PBS溶液)をコーティングし、最終投与後7日目における血漿および腹腔内滲出液、鼻腔洗浄液の段階希釈液を調整し、誘導抗体との結合実験を行う。AP-標識 goat 抗mouse IgM および IgA抗体により、結合判定を行う。

(3) DDA と PC 抗原による経鼻ワクチン投与 ApoE KO マウスにおける動脈硬化抑制能の検証  
最終免疫 12 週間後の ApoE KO マウスの大動脈部の組織切片を作成し、O1 Red-0 および HE 染色によりアテロームの沈着および壊死細胞を鏡検する。

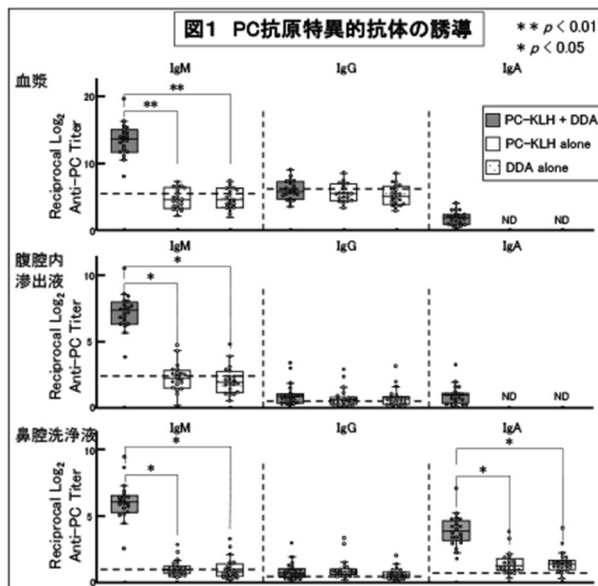
(4) 最終投与 7 日後の脾臓、腹腔および NALT に誘導される CD11c<sup>+</sup>樹状細胞のポピュレーションの検討とその CD11c<sup>+</sup>樹状細胞上の APRIL 分子、BAFF 分子の発現解析  
脾臓、腹腔およびNALTから単核球細胞を分取し、1.0 x 10<sup>6</sup>個の細胞をBrilliant Violet (BV) 421標識抗CD11cモノクローナル抗体により染色を行い、フローサイトメトリー法によりCD11c<sup>+</sup>樹状細胞のポピュレーションを検討する。さらに、phycoerythrin (PE) 標識抗APRILおよびBAFF/BLysモノクローナル抗体とも染色し、APRILおよびBAFF分子発現を検討する。

(5) 最終投与 7 日後の脾臓、腹腔および NALT に誘導される B-1a B 細胞のポピュレーションとその B-1a B 細胞細胞上の BCMA 分子、TACI 分子、BAFF-R 分子の発現解析  
脾臓、腹腔およびNALTから単核球細胞を分取し、1.0 x 10<sup>6</sup>個の細胞をfluorescein isothiocyanate (FITC) 標識抗CD23抗体およびBV標識抗B220モノクローナル抗体、allophycocyanin(APC)標識抗CD5モノクローナル抗体より染色を行い、フローサイトメトリー法によりB-1a B細胞のポピュレーションを検討する。

#### 4. 研究成果 (引用文献)

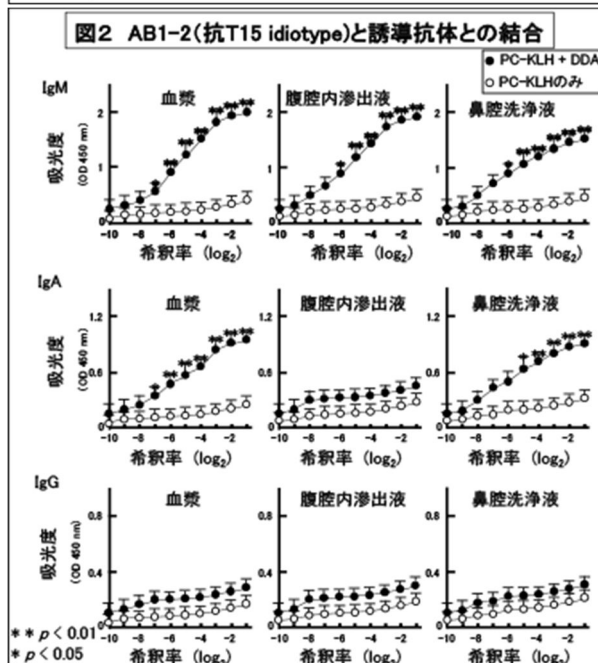
(1) ApoE KOマウスにおけるDDAとPC-KLH抗原経鼻投与時の粘膜部および全身系PC抗体の誘導 (図1)

DDA と PC-KLH 抗原を ApoE KO マウスに経鼻投与した時、PC-KLH 抗原のみ投与(対照)群と比較して、血漿、腹腔滲出液に PC 特異的 IgM 抗体、鼻腔洗浄液中に PC 特異的 IgM および IgA 抗体の有意な誘導が認められた(図1)。脾臓、腹腔、鼻咽腔関連リンパ組織(NALT)においても同様のサブタイプ抗原特異的抗体産生細胞数が有意に誘導されていることが認められた。



(2) DDA による誘導抗体と抗 T15 idiotype ポリクローナル抗体(AB1-2)との結合 (図2)

DDA と PC-KLH 抗原を ApoE KO マウスに経鼻投与した時、対照群と比較して、血漿中および腹腔滲出液中、鼻腔洗浄液中 IgM 抗体と AB1-2 との濃度依存的な結合が認められた。また、鼻腔洗浄液中 IgA 抗体についても同様の結果が認められた。



(3) DDA と PC 抗原経鼻投与後における ApoE KO マウス大動脈部アテロームの形成抑制 (図3)

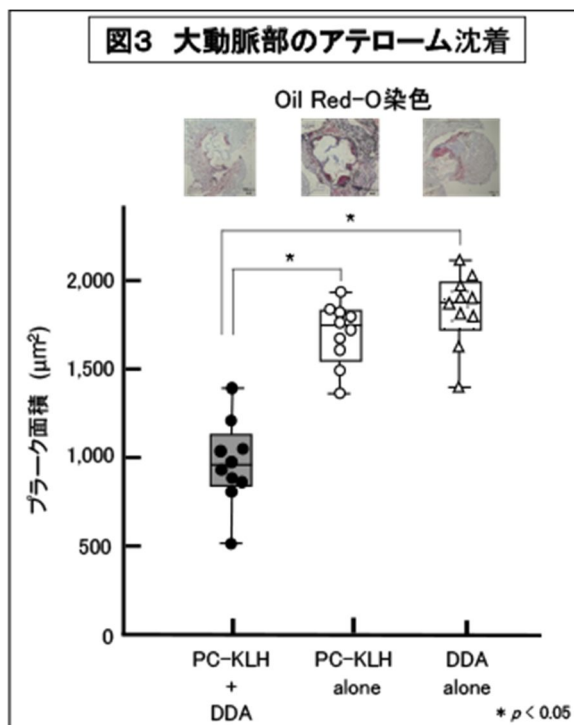
最終免疫から 12 週間後、本経鼻ワクチンを投与したマウスの大動脈部におけるアテローム沈着の減少が認められた(図3)。また、壊死組織の減少も認めることができた。

(4)脾臓、腹腔および NALT 誘導 CD11c<sup>+</sup>樹状細胞のポピュレーションとその CD11c<sup>+</sup>樹状細胞上の APRIL 分子、BAFF 分子発現

DDA と PC-KLH 抗原経鼻投与後 7 日目の ApoE KO マウスにおける脾臓および腹腔、NALCD11c<sup>+</sup> 樹状細胞の全単核球細胞数に対する割合（中央値）が対照群よりも約 3～5 倍の有意な増加、またその CD11c 陽性樹状細胞上の APRIL 分子および BAFF 分子発現についても有意な上昇が認められた。

**(5)脾臓、腹腔および NALT 誘導 B-1a B 細胞のポピュレーションとその B-1a B 細胞細胞上の BCMA 分子、TAC1 分子、BAFF-R 分子発現**

上記（4）と同様に、DDA と PC-KLH 抗原経鼻投与後 7 日目の ApoE KO マウスにおける脾臓および腹腔、NALTB-1a B 細胞の全単核球細胞数に対する割合（中央値）が対照群よりも約 2～6 倍の有意な増加、そしてその B-1a B 細胞上の TAC1 分子の発現についても有意な上昇が認められた。



**得られた成果の国内外における位置づけとインパクト**

NCDs のひとつである AS に対する予防ワクチンは、コレステリルエステル転送タンパクや LDL、apoB-100、PC といった様々な自己抗原を用いた注射ワクチン開発が研究途上であるが、我われの粘膜アジュバント(DDA)を用いた経鼻ワクチンは、これまでも開発研究例がほとんどない針不要の粘膜ワクチンであり、術者を選ばず、また使用後のシリンジや針といった医療廃棄物を産出することのない、SDGs に準じたものである。わが国や世界的に進行する高齢社会における「健康寿命の延伸」に大きく貢献するのみならず、地球環境にも貢献できると考える。

**今後の展望**

DDA と PC-KLH 抗原からなる本経鼻ワクチンの抗体産生メカニズムについて、さらなる細胞生物学的検討を実験動物を用いることで行い、最終的にヒトに応用可能な「体と地球に優しい AS 予防および治療経鼻ワクチンへの実現」を目指したい。

**<引用文献>**

Kataoka K., McGhee J. R., Kobayashi R., Fujihashi K., Shizukuishi S., Fujihashi K. *J. Immunol.*, 2004, Nasal Flt3 ligand cDNA elicits CD11c<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> dendritic cells for enhanced mucosal immunity. 172: 3612-3619.

Kataoka K., Fujihashi K. *Expert Rev., Vaccines* 2009, Dendritic cell-targeting DNA-based mucosal adjuvants for the development of mucosal vaccines. 8(9): 1183-1193.

Oma K., Jizi Z., Ezoe H., Akeda Y., Koyama S., Ishii J. K., Kataoka K., Oishi K. *Vaccine*, 2009, Intranasal immunization with a mixture of PspA and a Toll-like receptor agonist induces specific antibodies and enhances bacterial clearance in the airways of mice. 27: 3181-3188.

Fukuyama Y., King J. D., Kataoka K., Kobayashi R., Gilbert R. S., Oishi K., Hollingshead S. K., Briles D. E., Fujihashi K. *J. Immunol.*, 2010, Secretory-IgA antibodies play an important role in the immunity to *Streptococcus pneumoniae*. 185(5): 1755-1762.

Fukuyama Y., King J. D., Kataoka K., Kobayashi R., Gilbert R. S., Hollingshead S. K., Briles D. E., Fujihashi K. *J. Immunol.*, 2011, A combination of Flt3 ligand cDNA and CpG oligodeoxynucleotide as nasal adjuvant elicits protective secretory-IgA immunity to *Streptococcus pneumoniae* in aged mice. 186(5): 2454-2461.

Kataoka K., Fujihashi K. Oma K., Fukuyama Y., Hollingshead S. K., Sekine S., Kawabata S., Ito H.-O., Briles D. E., Oishi K. *Infect. Immun.*, 11, Nasal dendritic cell targeting flt3 ligand as a safe adjuvant elicits effective protection against fatal pneumococcal pneumoniae. 79(7): 2819-2828.

Baatarjav T., Kataoka K., Gilbert R. S., Terao Y., Fukui M., Goto M., Kawabata S., Yamamoto M., Fujihashi K., Ito H.-O. *Vaccine*, 2011, Mucosal immune features to phosphorylcholine by nasal Flt3 ligand cDNA-based vaccination. 29(34): 5747-5757.

Fukuyama Y., Tokuhara D., Sekine S., Kataoka K., Markham J. D., Irwin A. R., Moon G. H., Tokuhara Y., Fujihashi K., Davydova J., Yamamoto M., Gilbert R. S., Fujihashi K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012, Notch-ligand expression by NALT dendritic cells regulates mucosal Th-1 and Th-2 type responses. 3;418(1): 6-11.

Fukuyama Y., Tokuhara D., Kataoka K., Gilbert R. S., McGhee J. R., Yuki Y., Kiyono H., Fujihashi K. *Expert Rev. Vaccines*, 2012, Novel vaccine development strategies for inducing mucosal immunity. 11(3): 367-379.

Kataoka K., Fukuyama Y., Briles D. E., Miyake T., Fujihashi K. 2017, Dendritic cell-targeting DNA-based nasal adjuvants for protective mucosal immunity to *Streptococcus pneumoniae*. *Microbiol. Immunol.*, 61(6): 195-205.

Kobuchi K., Kataoka K., Taguchi Y., Miyake T., Umeda M. *BMC Oral Health*, 2019, Nasal double DNA adjuvant induces salivary FimA-specific secretory IgA antibodies in young and aging mice and blocks *Porphyromonas gingivalis* binding to a salivary protein. *BMC Oral Health*, 19: 188-196.

Kataoka K., Kawabata S., Koyanagi K., Hashimoto Y., Miyake T., Fujihashi T. 2021, Respiratory FimA-specific secretory IgA antibodies upregulated by DC-targeting nasal double DNA adjuvant are essential for elimination of *Porphyromonas gingivalis*. *Front. Immunol.*, 12: 634923

Yoshimatsu H., Kataoka K., Fujihashi K., Miyake T., Ono Y. *Vaccine*, 2022, A nasal double DNA adjuvant system induces atheroprotective IgM antibodies via dendritic cell-B-1a B cell interactions. *Vaccine* 40(8): 1116-1127.

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 Yoshimatsu Hideki, Kataoka Kosuke, Fujihashi Kohtaro, Miyake Tatsuro, Ono Yoshiaki	4. 巻 40
2. 論文標題 A nasal double DNA adjuvant system induces atheroprotective IgM antibodies via dendritic cell-B-1a B cell interactions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 1116 ~ 1127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2022.01.027	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 片岡宏介	4. 巻 56
2. 論文標題 ダブルDNAアジュバントシステムによる唾液分泌型IgA抗体誘導と抗免疫老化	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 神奈川歯学	6. 最初と最後の頁 141-143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Kataoka Kosuke, Kawabata Shigetada, Koyanagi Kayo, Hashimoto Yoshiya, Miyake Tatsuro, Fujihashi Kohtaro	4. 巻 12
2. 論文標題 Respiratory FimA-Specific Secretory IgA Antibodies Upregulated by DC-Targeting Nasal Double DNA Adjuvant Are Essential for Elimination of Porphyromonas gingivalis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 e634923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.634923	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 上根 昌子、太田 謙司、三宅 達郎、河村 佳穂里、加納 慶太、松井 正格、小柳 圭代、土居 貴士、片岡 宏介、神 光一郎、井上 直敏	4. 巻 70
2. 論文標題 レセプト・特定健診情報を用いた就労者の医科、歯科の受診割合と医療費に関する疫学研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 口腔衛生学会雑誌	6. 最初と最後の頁 94 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5834/jdh.70.2_94	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 Kobuchi Kenjiro, Kataoka Kosuke, Taguchi Yoichiro, Miyake Tatsuro, Umeda Makoto	4. 巻 19
2. 論文標題 Nasal double DNA adjuvant induces salivary FimA-specific secretory IgA antibodies in young and aging mice and blocks Porphyromonas gingivalis binding to a salivary protein	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	6. 最初と最後の頁 188 ~ 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12903-019-0886-2	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 金山愛加、笹部倫代、山本眸、片岡宏介、吉松英樹、小柳圭代、南部隆之、沖永敏則、小野圭昭、河村佳穂里、土居貴士、三宅達郎	4. 巻 82
2. 論文標題 ヒト口腔内細菌および真菌に対する歯木ニーム抽出液の抗菌効果	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 歯科医学	6. 最初と最後の頁 72 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 加納加納慶太、河村佳穂里、土居貴士、小柳圭代、松井正格、福原隆久、神光一郎、片岡宏介、三宅達郎	4. 巻 83
2. 論文標題 骨吸収抑制剤薬関連顎骨壊死の治療法と治療成績に関する検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 歯科医学	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 加納慶太、上根昌子、土居貴士、福原隆久、神光一郎、片岡宏介、三宅達郎	4. 巻 82
2. 論文標題 歯科口腔外科における各種感染症の検出に関する検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 歯科医学	6. 最初と最後の頁 6 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉松英樹、片岡宏介、藤橋浩太郎、三宅達郎、小野圭昭
2. 発表標題 A nasal double DNA adjuvant system induces atheroprotective IgM antibodies via dendritic cell-B-1a B cell interactions.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会 総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉松英樹、片岡宏介、小柳圭代、李前穎、河村佳穂里、土居貴士、小野圭昭、三宅達郎
2. 発表標題 DNAアジュバントとホスホリルコリン抗原の経鼻投与は脾臓・腹腔内樹状細胞-B1細胞間相互作用を増強する
3. 学会等名 第70回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土居貴士、河村佳穂里、片岡宏介、小柳圭代、松井正格、楊世傑、李前穎、黄哲麒、北山貴也、加納慶太、福原隆久、三宅達郎
2. 発表標題 ICDASによる乳歯咬合面の初期う蝕活動性評価法の検討
3. 学会等名 第70回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉松英樹、片岡宏介、小柳圭代、小淵健二郎、河村佳穂里、土居貴士、神光一郎、小野圭昭、三宅達郎
2. 発表標題 新規ダブルDNAアジュバントとPC抗原の経鼻投与はT15 idioTypeを誘導し血漿コレステロール値の上昇を抑制する
3. 学会等名 第69回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 吉松英樹、片岡宏介、小柳圭代、小野圭昭、三宅達郎
2. 発表標題 粘膜アジュバントとホスホリルコリン 抗原の経鼻投与は腹腔内樹状細胞 およびB1細胞の相互作用を増強する
3. 学会等名 第31回近畿・中国・四国口腔衛生学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片岡宏介、三宅達郎、藤橋浩太郎
2. 発表標題 Systemic and mucosal immune responses to phosphorylcholine (PC) by nasal Flt3 ligand plasmid and CpG ODN as a mucosal DNA adjuvant in ApoE knockout mice
3. 学会等名 第48回日本免疫学会 総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉松英樹、片岡宏介、小柳圭代、三宅達郎、小野圭昭
2. 発表標題 CpGオリゴデオキシヌクレオチドとFlt3 ligand発現DNAプラスミドからなる粘膜アジュバントのホスホリルコリン抗原に対する免疫応答性-動脈硬化予防経鼻ワクチンの開発に向けて-
3. 学会等名 第36回日本障害者歯科学会総会および学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 川端 重忠、小松澤 均、大原 直也、寺尾 豊	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 332
3. 書名 口腔微生物学・免疫学 第5版	

1. 著者名 荒川浩久、尾崎哲則、三宅達郎、荒川勇喜、有川量崇、上根昌子、岡 仁、片岡宏介、川村和章、後藤田宏也、神 光一郎、宋 文群、田口千恵子、玉置 洋、筒井昭仁、土居貴士、日野出大輔、松尾忠行、森田 学、戸田 真司	4. 発行年 2022年
2. 出版社 学建書院	5. 総ページ数 225
3. 書名 歯科衛生士テキスト 口腔衛生学 第4版	

〔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	片岡 宏介  (Kataoka Kosuke)  (50283792)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・教授   (16101)	2021年3月より大阪歯科大学准教授より徳島大学教授に異動。
研究分担者	土居 貴士  (Doi Takashi)  (20388375)	大阪歯科大学・歯学部・講師   (34408)	

	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
研究協力者	吉松 英樹  (Yoshimatsu Hideki)		
研究協力者	小柳 圭代  (Koyanagi Kayo)		

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