

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 11 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K11658

研究課題名(和文) 化学物質の呼吸器アレルギー感受性を評価する新しい動物実験代替法の開発

研究課題名(英文) Development of a novel alternative to animal testing for the evaluation of respiratory allergic sensitizing potential of chemicals

研究代表者

溝口 出 (Mizoguchi, Izuru)

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：00569527

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：最近、我々は、ヒト気道上皮細胞株と末梢血単球由来未成熟樹状細胞(DC)、線維芽細胞株の3種類の細胞を用いて、気道上皮組織を模倣した新しい3次元DC共培養系を構築し、2型ヘルパーCD4+T細胞分化誘導に重要な副刺激分子OX40 ligandのmRNA発現増強を指標に、呼吸器と皮膚感受性化学物質の識別が可能であることを見出した。本研究では、さらにそこへ、ナイーブCD4+T細胞を加えて、感受性の有害性発現経路のKey event 4であるT細胞を指標にした新しい2ステップの3次元DC/T共培養系を開発し、この系を用いてT細胞でのIL-4発現増強を指標に両者の識別が可能である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化学物質の感受性試験法には、近年、動物を使わない代替法の開発が急務となっている。感受性化学物質には、呼吸器と皮膚感受性の2種類あり、両者に対して講ずるべき危機管理対策のレベルが全く異なるにも関わらず、既存のin vitro感受性評価法では、両者を見分けることができない。また、これまでに、感受性の有害性発現経路のKey event 4のT細胞を指標にした代替試験法は開発されていない。本研究により、T細胞でのIL-4発現を指標に呼吸器と皮膚感受性を識別する樹状細胞とT細胞の3次元共培養系の開発の可能性が示唆され、さらに汎用性の高い系ができれば、産業界への影響は多大でその社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：Recently, we established a new 3-dimensional (3D) dendritic cell (DC) coculture system consisting of human airway epithelial cell line, immature DCs derived from human peripheral monocytes, and lung fibroblast cell line. This coculture system was shown to successfully discriminate respiratory sensitizers from skin sensitizers using 6 representative chemical sensitizers by more enhanced mRNA expression of key costimulatory molecule OX40 ligand, which is important for Th2 differentiation, in DCs. Herein, we have further established a new 2-step 3D DC/T coculture system by introducing T cells in the DC coculture system, in which IL-4 expression in T cells, that are the Key event 4 in the adverse outcome pathway of sensitization, can be used as a marker to discriminate these sensitizers. To increase the versatility, we are also trying to generate DC progenitor cell lines and T cell lines to apply for it.

研究分野：免疫毒性

キーワード：感受性評価法 動物実験代替法 呼吸器感受性 皮膚感受性 Th2反応

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

化学物質の感作性試験法には、これまでにモルモットやマウスなどの動物を用いた優れた方法があるが、近年、動物実験に対する 3R の原則が国際的な流れにより、化学物質の安全性試験においても動物を使わない代替法の開発が急務となっている。皮膚感作性試験の動物代替法としては、これまでに、ヒト単球由来細胞株 THP-1 細胞の表面に発現される CD86 および CD54 を指標とする方法 (h-CLAT) や、IL-8 のプロモーター領域をルシフェラーゼ遺伝子の上流に入れた遺伝子を導入した THP-1 細胞を用い IL-8 の発現量をルシフェラーゼの発光量で調べる方法 (IL-8 Luc Assay)、Keap1/Nfr2 経路を検出するルシフェラーゼのレポーター遺伝子を導入したヒト角化細胞株 HaCaT 細胞を用いる方法 (KeratinoSens 法) などが開発されている。アレルギー疾患には大きく分けて、呼吸器アレルギーと皮膚アレルギーの 2 種類ある。前者は、吸入によるアレルギー性の喘息や鼻炎など、I 型アレルギーを主体とする反応であり、後者は、皮膚との接触によるアレルギー性接触皮膚炎を起こす、いわゆる IV 型アレルギーである。皮膚感作性化学物質には、基本的にはビニル手袋を装着すれば良いが、呼吸器感作性化学物質に対しては、防毒マスクのみならず、全ての皮膚を露出しないように手袋だけでなく全身を覆う防毒スーツの装着、さらには、空気の流れを厳重に管理した密閉した空間も必要と考えられている。ところが、このように、両者の化学物質に対して講ずるべき危機管理対策のレベルが全く異なるにも関わらず、既知の感作性試験方法では、両者を見分けることができず、さらに、呼吸器感作性に特異的な試験法も未だに確立されていないため、両者の感作性を識別することができる新しい *in vitro* 評価法の開発が社会的にも国際的にも強く望まれている(1)。さらに、これら既知の代替法は、それぞれ単独では、従来の動物を用いる GPMT 法や LLNA 法などの試験法を代替することは不可能であるとされた。そのため、有害性発現経路 (AOP) に基づいた複数の方法の組み合わせ (IATA) によるより厳密な評価が必要とされている。また、これら既知の代替法は、皮膚および呼吸器感作性の AOP の Key event (KE) 1~3 に相当する初期の機序を反映した方法であり、生体内でのアレルギー発症に一番近い T 細胞の KE4 を反映した方法の方がより確度が高いと考えられるにもかかわらず、これまでに、T 細胞の活性化や分化誘導を指標にした代替法は、未だ確立されていない(2)。

### 2. 研究の目的

近年、種々の Scaffold を用いて生体内を模倣した細胞の立体性や細胞間のコミュニケーションをより忠実に反映した 3 次元培養系が、盛んに検討されている。そこで、我々は、最近、市販 (Reinnervate 社) のポリスチレン性の多孔質 Alvetex® Scaffold を用いて、気道上皮細胞株 BEAS-2B とヒト末梢血単球由来未成熟 DC、繊維芽細胞株 MRC-5 を個別の Scaffold 内で培養後、3 層を重ね合わせることで 3 次元 DC 共培養系の構築が可能であることを見出した(3)。そして、代表的な 3 種類ずつの呼吸器と皮膚感作性化学物質を用いて、Th2 分化誘導に特異的に関与する分子 OX40 ligand (OX40L) の発現を指標に、これらの感作性化学物質を見分けることのできることを明らかにした(3)。この時、刺激 24 時間内では、免疫組織学的解析より、DC の他の層への移動は殆ど見られず、Scaffold 内に留まっていることがわかった(3)。さらに、3 次元 DC 単独培養系では、呼吸器感作性化学物質刺激による OX40L の選択的発現増強は見られず、共培養系の重要性、すなわち、上皮細胞によるバリアー機能や免疫調節機能の重要性が示唆された(3)。それ故、本研究では、この 3 次元 DC 共培養系で感作性化学物質で刺激 24 時間後、DC の Scaffold だけ取り出し、それを新たに 24 穴プレートの底に入れ、ナイーブ CD4<sup>+</sup>T 細胞を加えた新しい 2 ステップの 3 次元 DC/T 共培養系を構築し、T 細胞を指標に *in vitro* での汎用性の高い評価系の開発を目的とした。T 細胞を指標にできれば、Th2 分化の強力な分化誘導因子でかつエフェクター分子でもある IL-4 発現を指標にできる可能性があるため、この点も明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 3 次元 DC/T 共培養系の構築

市販 (Reinnervate 社) のポリスチレン性の多孔質 Alvetex® Scaffold でできている、いわゆるトランスウェルのインサートに、気道上皮細胞株 BEAS-2B と、ヒト健常人ボランティアの末梢血より AutoMACS Pro で精製した CD14<sup>+</sup>単球を GM-CSF と IL-4 で分化誘導した未成熟 DC、繊維芽細胞株 MRC-5 を、それぞれ別々に 1 日培養後、3 層を重ね合わせることで 3 次元 DC 共培養系を構築した。次に、その一番上から DMSO に溶解し培地で薄めた感作性化学物質を加え 30 分ほどしてから培地で満たし、9 時間後、まん中の DC の層を取り出し、RNA を抽出し、リアルタイム RT-PCR による発現解析を行った。また、9~24 時間後に DC の Scaffold だけを取り出し新しい 24 穴プレートの底に敷き、その上にヒト健常人ボランティアの末梢血より AutoMACS Pro で精製したアロジェニックなナイーブ CD4<sup>+</sup>T 細胞を加え、経時的に、全細胞より RNA を抽出し、リアルタイム RT-PCR による発現解析を行った。

#### (2) DC 前駆細胞株の作製

ヒト健常人ボランティアの末梢血より AutoMACS Pro で精製した CD14<sup>+</sup>単球に細胞生存や周期に関わる遺伝子 (c-MYC、BCL-2、BMI1) をレトロウイルスベクターを用いて遺伝子導入し、GM-CSF と M-CSF で培養し、2、3 週間培養を続けると増殖性の高い末梢血単球由来 DC 前駆細胞株を得た(4)。

#### 4. 研究成果

##### (1) 3次元 DC/T 共培養系を用いた呼吸器と皮膚感作性の識別

健常人ボランティアの末梢血 CD14<sup>+</sup>単球由来未成熟 DC とその DC を供給ボランティアとは異なるボランティア由来のアロジェニックナイーブ CD4<sup>+</sup>T 細胞に、まず、代表的な皮膚と呼吸器感作性化学物質として Oxazolone (OXA) と Ortho-phthaldialdehyde (OPA) を、それぞれ加えて、2 日、5 日、7 日後と経時的に RNA を回収し、リアルタイム RT-PCR による mRNA レベルでの発現解析を行った。その結果、2 日後には、アロジェニックな反応のため、T 細胞を加えただけで、T 細胞の活性化マーカー CD69 や Th1 細胞分化マーカー IFN- $\gamma$  の発現増強が見られた。そして、そこへ皮膚感作性化学物質 OXA を加えると、IFN- $\gamma$  発現がさらに増強された。一方、呼吸器感作性化学物質 OPA を加えても、IFN- $\gamma$  発現増強は弱かった。5 日後になると、IFN- $\gamma$  発現は共に低下し、反対に呼吸器感作性化学物質 OPA 刺激により IL-4 発現が上昇したが、OXA ではそれほど上がりが見られなかった。7 日後になると、IFN- $\gamma$  と IL-4 共に、発現が低下してきた。以上の結果は、この 3 次元 DC/T 共培養系で T 細胞での IL-4 発現増強の違いで、皮膚と呼吸器感作性化学物質を識別できる可能性を示唆している。

そこで、次に、刺激 2 日後のサンプルを用いて、種々の Th 分化に関わる転写因子の発現をリアルタイム RT-PCR で調べた。先程と同様に IFN- $\gamma$  やさらに IL-2 発現増強が、アロジェニック細胞を加えただけで見られたが、さらに、Th2 分化誘導に重要で IL-4 発現誘導に重要な転写 GATA-3 の発現増強が、OPA の刺激で見られた。以上の結果は、OPA 刺激で IL-4 発現が増強される結果を支持する結果である。さらに、複数の代表的感作性化学物質を用いて刺激し同様に比較検討した。皮膚感作性化学物質として Formaldehyde (FA) を呼吸器感作性化学物質として Hexamethylene-1,6-diisocyanate (HDI) を用いて同様に 3 次元 DC/T 共培養系を用いて T 細胞を刺激 5 日後にリアルタイム RT-PCR により遺伝子発現解析を行った。CD69 発現上昇は同定であったが、上述と同様に、呼吸器感作性化学物質の HDI で IL-4 発現増強が見られたが、この場合は、IFN- $\gamma$  の発現増強も見られた。さらに、皮膚感作性化学物質として 2,4-Dinitrochlorobenzene (DNCB) を呼吸器感作性化学物質として Trimellitic anhydride (TMA) を用いると、同様に、CD69 発現上昇は同程度であったが、TMA 刺激で IL-4 発現の増強が見られた。

以上の結果より、末梢血由来のプライマリー単球や CD4<sup>+</sup>T 細胞を用いると、T 細胞での IL-4 発現増強を指標に皮膚と呼吸器感作性化学物質を識別できることが示唆された。

##### (2) DC 前駆細胞株の性質

次に、汎用性を高めるために、末梢血由来のプライマリー単球や CD4<sup>+</sup>T 細胞の代わりに細胞株を用いることを検討した。iPS 細胞由来の DC 前駆細胞にも、同様に細胞生存や周期に関わる遺伝子を遺伝子導入し、iPS 由来 DC 前駆細胞株も作製したが、結局、単球由来の DC 前駆細胞株の方が安定した結果が得られたので、後者を用いることにした。まず、単球由来の DC 前駆細胞株を、GM-CSF と IL-4 で 3 日間培養し未成熟 DC 前駆細胞に分化誘導し、その後、LPS や OK-432 など刺激すると、プライマリーの単球と同様に、DC の成熟化マーカーである共刺激分子 CD86 や CD80、MHC クラス II の発現増強が見られ、DC が成熟化されることがわかった。

##### (3) DC 前駆細胞株由来 DC を用いた 3 次元 DC 共培養系による呼吸器と皮膚感作性の識別

そこで、次に、この単球由来 DC 前駆細胞株を GM-CSF と IL-4 で刺激し分化誘導した未成熟 DC 前駆細胞を、まず 3 次元 DC 共培養系に用いてみた。代表的な皮膚と呼吸器感作性化学物質として OXA と OPA を用いて、刺激 9 時間後にリアルタイム RT-PCR により mRNA 発現を調べると、プライマリー単球由来未成熟 DC を用いた時と同様に、共刺激分子である CD86 の発現増強には差がなかったが、OPA 刺激により OX40L 発現増強が見られた。この結果は、この DC 前駆細胞株を用いることにより、汎用性の高い 3 次元 DC 共培養系や、さらには 3 次元 DC/T 共培養系の測定系ができる可能性を示唆している。

#### 【参考文献】

1. C. M. North et al., Developing a framework for assessing chemical respiratory sensitization: A workshop report. *Regul Toxicol Pharmacol* **80**, 295-309 (2016).
2. E. van Vliet et al., State-of-the-art and new options to assess T cell activation by skin sensitizers: Cosmetics Europe Workshop. *ALTEX* **35**, 179-192 (2018).
3. I. Mizoguchi et al., Prediction of Chemical Respiratory and Contact Sensitizers by OX40L Expression in Dendritic Cells Using a Novel 3D Coculture System. *Front Immunol* **8**, 929 (2017).
4. M. Haruta et al., Generation of a large number of functional dendritic cells from human monocytes expanded by forced expression of cMYC plus BMI1. *Hum Immunol* **74**, 1400-1408 (2013).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Hasegawa H, Mizoguchi I, Orii N, Inoue S, Katahira Y, Yoneto T, Mingli X, Miyazaki T, Yoshimoto T.  | 4. 巻<br>11(1)           |
| 2. 論文標題<br>IL-23p19 and CD5 antigen-like form a possible heterodimeric cytokine and contribute to experimental autoimmune encephalomyelitis development.                                  | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Sci Rep.  | 6. 最初と最後の頁<br>5266      |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41598-021-84624-9   | 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>-               |
| 1. 著者名<br>Yamanaka G, Takamatsu T, Morichi S, Yamazaki T, Mizoguchi I, Ohno K, Watanabe Y, Ishida Y, Oana S, Suzuki S, Kashiwagi Y, Takata F, Sakuma H, Yoshimoto T, Kato M, Kawashima H. | 4. 巻<br>352             |
| 2. 論文標題<br>Interleukin-1 in peripheral monocytes is associated with seizure frequency in pediatric drug-resistant epilepsy.   | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>J Neuroimmunol.   | 6. 最初と最後の頁<br>577475    |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.jneuroim.2021.577475   | 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>-               |
| 1. 著者名<br>Ito T, Sugiura K, Hamotosegawa A, Ouchi W, Yoshimoto T, Mizoguchi I, Inaba T, Hamada K, Eriguchi M, Koyama Y.   | 4. 巻<br>13(1)           |
| 2. 論文標題<br>Microbial antigen-presenting extracellular vesicles derived from genetically modified tumor cells promote antitumor activity of dendritic cells.                               | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Pharmaceutics.  | 6. 最初と最後の頁<br>57        |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3390/pharmaceutics13010057  | 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>-               |
| 1. 著者名<br>Mizoguchi I, Ohashi M, Hasegawa H, Chiba Y, Orii N, Inoue S, Kawana C, Xu M, Sudo K, Fujita K, Kuroda M, Hashimoto S, Matsushima K, Yoshimoto T.                                | 4. 巻<br>130(11)         |
| 2. 論文標題<br>EBV-induced gene 3 augments IL-23R protein expression through a chaperone calnexin.  | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>J Clin Invest.  | 6. 最初と最後の頁<br>6124-6140 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1172/JCI122732  | 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>-               |

|  |                        |
|--|------------------------|
| 1. 著者名<br>Orii N, Mizoguchi I, Chiba Y, Hasegawa H, Ohashi M, Xu M, Nagai T, Ochiai M, Mochizuki Y, Owaki T, Yoshimoto T.  | 4. 巻<br>7(5)           |
| 2. 論文標題<br>Protective effects against tumors and infection by IL-27 through promotion of expansion and differentiation of hematopoietic stem cells into myeloid progenitors. | 5. 発行年<br>2018年        |
| 3. 雑誌名<br>Oncoimmunology   | 6. 最初と最後の頁<br>e1421892 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/2162402X.2017.1421892  | 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>Chiba Y, Mizoguchi I, Hasegawa H, Ohashi M, Orii N, Nagai T, Sugahara M, Miyamoto Y, Xu M, Owaki T, Yoshimoto T. | 4. 巻<br>75(8)           |
| 2. 論文標題<br>Regulation of myelopoiesis by proinflammatory cytokines in infectious diseases.                                 | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Cell. Mol. Life Sci.   | 6. 最初と最後の頁<br>1363-1376 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00018-017-2724-5  | 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>Chiba Y, Mizoguchi I, Furusawa J, Hasegawa H, Ohashi M, Xu M, Owaki T, Yoshimoto T.                                      | 4. 巻<br>78(1)         |
| 2. 論文標題<br>Interleukin-27 exerts its antitumor effects by promoting differentiation of hematopoietic stem cells to M1 macrophages. | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Cancer Res.  | 6. 最初と最後の頁<br>182-194 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1158/0008-5472.CAN-17-0960  | 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>-             |

〔学会発表〕 計11件(うち招待講演 2件/うち国際学会 0件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>善本隆之                        |
| 2. 発表標題<br>免疫系on-chipへの期待              |
| 3. 学会等名<br>シンポジウム 細胞アッセイ技術の現状と将来(招待講演) |
| 4. 発表年<br>2021年                        |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>溝口 出、川名千晶、長谷川英哲、折井直子、井上楨也、村上史浩、米戸敏彦、徐 明利、善本隆之 |
| 2. 発表標題<br>アレルギー感作性を評価する新規動物実験代替法の開発                     |
| 3. 学会等名<br>東京医科大学記念館ポスター発表懇談会                            |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>溝口 出、長谷川英哲、折井直子、米戸敏彦、徐 明利、大脇敏之、善本隆之 |
| 2. 発表標題<br>アレルギー感作性を in vitro で評価する動物実験代替法の開発  |
| 3. 学会等名<br>東京医科大学記念館ポスター発表懇談会                  |
| 4. 発表年<br>2019年                                |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>溝口 出、川名千晶、井上楨也、折井直子、長谷川英哲、米戸敏彦、徐 明利、善本隆之                 |
| 2. 発表標題<br>ヒトT細胞の活性化・分化誘導(Key event 4)を指標に感作性・アレルギー誘発性を評価する新規代替法の開発 |
| 3. 学会等名<br>2019年日化協LRI研究報告会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>溝口 出、川名千晶、井上楨也、折井直子、長谷川英哲、米戸敏彦、徐 明利、善本隆之                 |
| 2. 発表標題<br>ヒトT細胞の活性化・分化誘導(Key event 4)を指標に感作性・アレルギー誘発性を評価する新規代替法の開発 |
| 3. 学会等名<br>第184回東京医科大学医学会総会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>溝口 出、川名千晶、井上楨也、折井直子、長谷川英哲、米戸敏彦、徐 明利、善本隆之 |
| 2. 発表標題<br>アレルギー感作性・誘発性を評価する新規動物実験代替法の開発            |
| 3. 学会等名<br>第8回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム                    |
| 4. 発表年<br>2019年                                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>溝口 出、川名千晶、井上楨也、折井直子、長谷川英哲、米戸敏彦、徐 明利、善本隆之 |
| 2. 発表標題<br>化学物質のアレルギー感作性・誘発性を評価する新規動物実験代替法の開発       |
| 3. 学会等名<br>第32回日本動物実験代替法学会                          |
| 4. 発表年<br>2019年                                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Mizoguchi I, Inoue S, Orii N, Hasegawa H, Xu X, Yoshimoto T.   |
| 2. 発表標題<br>Development of a novel alternative method for evaluation of sensitizing potential and allergenicity by measuring human T cell activation and differentiation in vitro. |
| 3. 学会等名<br>第48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>善本隆之、大橋美緒、長谷川英哲、折井直子、徐明利、大脇敏之、溝口 出 |
| 2. 発表標題<br>新しい3次元共培養系を用いた呼吸器感作性代替法の開発         |
| 3. 学会等名<br>第45回日本毒性学会学術年会（招待講演）               |
| 4. 発表年<br>2018年                               |

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>溝口 出、折井直子、長谷川英哲、善本隆之      |
| 2. 発表標題<br>化学物質の呼吸器感作性in vitro評価法の開発 |
| 3. 学会等名<br>第6期LRI研究報告会               |
| 4. 発表年<br>2018年                      |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yoshimoto, T., Hasegawa, H., Naoko, O., Xu, M., and Mizoguchi, I.  |
| 2. 発表標題<br>Prediction of chemical respiratory sensitizers by OX40L expression in dendritic cells using a new 3D co-culture system.                  |
| 3. 学会等名<br>The 4th International Conference on Toxicity Testing Alternatives & Translational Toxicology and the 2nd Asian Congress on Alternatives. |
| 4. 発表年<br>2018年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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 |
|-------------------|---|----------------------------------|----|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 善本 隆之<br><br>(Yoshimoto Takayuki)<br><br>(80202406) | 東京医科大学・医学部・教授<br><br><br>(32645) |    |

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 |
|---------|---------|