

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 1日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(S)

研究期間：2007～2011

課題番号：19679003

研究課題名（和文） 自然免疫系の活性制御機構の解析

研究課題名（英文） Mechanism for regulation of innate immune responses

研究代表者

竹田 潔 (TAKEDA KIYOSHI)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20309446

研究成果の概要（和文）：生体防御を司る免疫系を獲得免疫系とともに構築する自然免疫系の活性を制御するメカニズムを、原虫感染と炎症性疾患をモデルに解析した。原虫感染のモデルでは、自然免疫系から獲得免疫系への Ca^{2+} を介した新たな橋渡し機構を明らかにした。炎症性疾患のモデルでは、特に炎症性腸疾患をモデルとして解析し、腸管に特有の自然免疫細胞による炎症誘導機構、炎症抑制機構を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We analyzed the mechanisms by which activity of innate immunity is regulated using two in vivo models, protozoan parasite infections and inflammatory diseases. In infectious models, we revealed a novel mechanism in which innate immunity induces Ca^{2+} -dependent activation of adaptive immunity. In inflammatory disease models, we used inflammatory bowel disease models, and revealed that unique subsets of intestinal innate immune myeloid cells regulate intestinal homeostasis through induction of inflammatory and anti-inflammatory responses.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	17,600,000	5,280,000	22,880,000
2008年度	17,000,000	5,100,000	22,100,000
2009年度	18,000,000	5,400,000	23,400,000
2010年度	18,000,000	5,400,000	23,400,000
2011年度	18,000,000	5,400,000	23,400,000
総計	88,600,000	26,580,000	115,180,000

研究分野：免疫学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：自然免疫、粘膜免疫、炎症性疾患

1. 研究開始当初の背景

病原体の生体内への侵入を感知し排除する生体防御の中心を担う免疫系は、自然免疫系と獲得免疫系の2種の免疫系から成り立っている。どちらの免疫系も、非自己を識別し、それを排除するシステムだが、20世紀までは、B細胞やT細胞が非自己を抗原として認識する獲得免疫系の抗原認識機構が詳細に解析されてきた。しかし、20世紀後半に Toll-like receptor (TLR)が発見され、主に遺伝子欠損マ

ウスを用いた TLR ファミリー各メンバーの機能解析から、自然免疫系に非自己そのものである病原微生物を特異的に認識するシステムが存在すること、さらに TLR を介したシグナル伝達機構の解析から自然免疫系の活性化機構の概要を申請者らは明らかにした。そして、自然免疫系の活性化が獲得免疫系の活性化をも制御していることも明らかにしてきた。さらに、自然免疫系の活性異常が、種々の免疫病態に関与しうることも国内外

の研究から明らかになりつつある。ウイルスや細菌由来の核酸を認識する TLR7 や TLR9 が、ときに自己の核酸成分と反応し、樹状細胞からの IFN- α 産生を誘導し、全身性エリテマトーデスを引き起こしたり、B 細胞からのリウマトイド因子の産生を促し関節リウマチを引き起こしうるなど示唆されている。申請者らは、自然免疫系細胞特異的に Stat3 と呼ばれるサイトカインシグナル伝達分子を欠損させたマウスの解析から、自然免疫系の活性を負に制御する IL-10 のシグナルが消失し、自然免疫系が恒常的に活性化されると、慢性炎症性腸疾患の発症を導くことを見出している。このように、自然免疫系は、病原微生物を認識することにより生体防御において重要であるばかりでなく、その活性制御の破綻が種々の炎症性疾患、免疫疾患の引き金になることが示されてきている。

2. 研究の目的

これまで獲得免疫系を中心に、免疫系の破綻から発症する種々の免疫疾患の病因・病態あるいは、感染防御機構が論じられてきた。しかし、その発症機構、治療法の確立に至っていない難治性免疫疾患がいくつも存在し、感染防御機構の完全な理解にも至っていない。これは、免疫応答のトリガーとなる自然免疫系に注目できず、結果として免疫応答を包括的に考慮することができていなかったためである可能性が考えられる。そこで、本研究では、活性化にいたる分子機構が明らかになってきた自然免疫系に注目し、その活性の人為的制御を実現するため、まず、自然免疫系の活性が感染症、免疫・炎症性疾患に個体レベルでどのような役割を果たしているかを明らかにする。特に、感染が成立するまさにその場としての宿主と病原微生物との直接的相互作用の実態、そして病原微生物に対する自然免疫系作動から獲得免疫系の活性化にいたる機構を個体レベルで明らかにし、免疫系の生体防御としての作用機序を包括的に理解する。これまでの解析から TLR を介した自然免疫系の活性化が獲得免疫系の誘導に極めて重要であることが示されている。しかし、TLR を介した自然免疫系の活性化が消失するマウスを用いた原虫や結核菌等の細胞内寄生性病原微生物の感染モデルでは、TLR を介した自然免疫系活性化の障害にも関わらず Th1 応答に代表される獲得免疫系の活性化が誘導される。このことは、TLR 非依存性の獲得免疫系誘導機構の存在を示唆している。これらの病原微生物の感染モデルを用いて、自然免疫系から獲得免疫系への作動機構、特に TLR 非依存性の新たな獲得免疫系の誘導機構を明らかにする。そしてこれらの個体レベルでの自然免疫系、獲得免疫系の作動機構を理解したうえで、自然免疫系の活性

を制御する分子機構を明らかにする。そして、これらの成果を自然免疫系の活性制御技術の開発につなげ、いまだ制御できない感染症の新たな治療法の考案、そして特に慢性炎症性腸疾患を一つの標的として難治性免疫疾患・炎症性疾患の病態解明、画期的治療法の確立に役立つ基盤を提供することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 細胞内寄生性病原体の感染モデルによる自然免疫系、獲得免疫系の活性化誘導機構の解析：TLR を介した自然免疫系の活性化が消失するマウスにトリパノゾーマ原虫を感染させ、その免疫応答の変化を解析し、自然免疫系活性化から獲得免疫系活性化にいたる分子機構を解析する。
(2) 自然免疫系細胞における TLR 依存性の遺伝子発現機構の解析：自然免疫系細胞での TLR 依存性の遺伝子の発現誘導機構を核内 I κ B 分子群による制御機構を中心に解析する。
(3) 自然免疫系の活性制御による炎症性疾患の制御技術の開発：自然免疫系の活性制御と炎症性疾患(特に、炎症性腸疾患)との関わりを解析する。

4. 研究成果

(1) Toll-like receptor (TLR)を介した自然免疫系の活性化が、Th1 応答を中心とした獲得免疫系の誘導に重要であることが明らかになっている。そこで、実際の個体レベルでの自然免疫系から獲得免疫系への橋渡し機構を解析した。トリパノゾーマ原虫 *Trypanosoma cruzi* を、TLR を介した自然免疫系の活性化の消失する MyD88/TRIF 二重欠損マウスに感染させると、感受性が極めて高くなるにもかかわらず、Th1 応答は正常に誘導された。また、MyD88/TRIF 二重欠損マウス由来の樹状細胞に *T. cruzi* を感染させても、樹状細胞の成熟が正常に誘導された。そこで、MyD88/TRIF 二重欠損樹状細胞に *T. cruzi* を感染させて、正常と同様に誘導されてくる遺伝子群を DNA マイクロアレイで解析した。その結果、IFN- γ および IFN- γ 誘導性遺伝子群が MyD88/TRIF 二重欠損樹状細胞でも、正常に誘導されてくることを見出した。そこで、MyD88/TRIF/IFN- γ R 3 重欠損マウスを作製した。このマウス由来の樹状細胞は、*T. cruzi* 感染による成熟がみられず、またマウスも *T. cruzi* 感染による Th1 誘導が極めて減弱していた。さらに、*T. cruzi* 感染により IFN- γ が誘導されるメカニズムを解析した。*T. cruzi* 感染では、細胞質内の Ca²⁺濃度が上昇することから、Ca²⁺シグナルで活性化される NFATc1 の活性化を解析したところ、MyD88/TRIF 二重欠損マウス由来の樹状細胞でも NFATc1 が活性化された。NFATc1 欠損樹状細胞では、T.

cruzi 感染による IFN- γ 産生、成熟に障害が認められた。以上の結果から、*T. cruzi* 感染では、TLR 非依存的に NFATc1 が活性化され、IFN- γ が誘導され、免疫応答が惹起されることが明らかになった。このように、トリパノソーマ原虫を用いた解析により、細胞内寄生性微生物による自然免疫系活性化から獲得免疫系活性化への Ca²⁺ を介した新規の誘導機構を明らかにした。

さらに、他の細胞内寄生性原虫 *Toxoplasma gondii* による自然免疫応答の回避機構を解析した。*T. gondii* は大きく 3 つのタイプに分けられるが、I, III 型に比べて II 型原虫の感染は、マクロファージからの炎症性サイトカインの産生が強く誘導されることが知られていた。我々は、I 型 *T. gondii* 由来のキナーゼ ROP16 が、自然免疫系の活性抑制に関与する Stat3 と会合し、リン酸化を誘導し、Stat3 の標的遺伝子を活性化することを見出した。キナーゼ活性のない ROP16 変異体は Stat3 の活性化能がなく、TLR 刺激によるサイトカイン産生能の抑制も認められなかった。また II 型原虫由来の ROP16 には Stat3 活性化能がないことも見出した。I, II 型原虫の ROP16 のアミノ酸には多型性が存在し、中でも 503 番目のアミノ酸の相違が Stat3 活性化能を規定していることも見出した。以上のことから、I 型 *T. gondii* の ROP16 が Stat3 と会合し活性化を誘導することにより、自然免疫応答を抑制することを明らかにした。

T. gondii の ROP16 のファミリーのキナーゼ ROP18 も、I 型原虫の病原因子として同定されている。実際、ROP18 欠損トキソプラズマ原虫を作製すると、マウスに対する病原性が著しく減弱した。そこで、ROP18 の病原性発揮メカニズムを解析した。酵母ツーハイブリッド法により、ROP18 に会合する宿主因子として ATF6 β を同定した。ROP18 は ATF6 β タンパク質のプロテアゾームを介した分解をキナーゼ活性依存性に誘導した。ATF6 β 欠損マウスを作製し、ROP18 欠損トキソプラズマ原虫を感染させたところ、極めて感受性が高いことが明らかになった。以上のことから、ROP18 は、ATF6 β を分解することにより、ATF6 β 依存的な免疫応答を抑制することが明らかになった。

(2) TLR 刺激による NF- κ B 依存性の遺伝子発現には早期誘導型と遅期誘導型があることを発見している。この分子機構を解析した。その結果、早期誘導型遺伝子プロモーターは、クロマチン構造が常に開いた状況にあり、その結果転写制御因子がアクセスし易く、遺伝子発現が早期に誘導されることが明らかになった。一方、遅期誘導型遺伝子プロモーターは、クロマチン構造が閉じており、TLR 刺激によって構造変換を受け、転写制御因子がアクセスすること、TLR 誘導性遺伝子産物

I κ B ζ が遅期誘導型遺伝子プロモーターのクロマチン構造変換に関与していることを明らかにし、TLR を介した自然免疫活性化制御機構の一端を明らかにした。

(3) 以上の結果を踏まえて、さらに自然免疫系の活性制御による炎症性疾患の制御技術の開発に向けて、自然免疫系の活性異常で発症することを明らかにしていた炎症性腸疾患をモデルに、腸管における自然免疫系細胞の機能を解析した。その結果、腸管粘膜固有層には他の免疫組織には存在しない特有の自然免疫系細胞サブセットが存在していて、その中で CD70^{high}CD11b⁺CD11c⁺ 樹状細胞が、腸管炎症の発症と深くかかわる Th17 細胞の分化を司っていることを見出した。さらにこの腸管特有の CD70^{high}CD11b⁺CD11c⁺ 樹状細胞による Th17 細胞分化誘導機構を解析した結果、腸内細菌由来のアデノシン 3 リン酸 (ATP) が、樹状細胞に作用し、IL-6 産生、TGF- β 活性化を誘導し、腸管粘膜固有層で Th17 細胞の分化を誘導していることを明らかにした。

腸管に特有の CD70^{high} 樹状細胞が含まれる CD11b⁺CD11c⁺ 細胞群をさらに詳細に解析すると、CX3CR1 の発現レベルにより三つのサブセットに分けられることが明らかになった。その中で CX3CR1^{high}CD11b⁺CD11c⁺ 細胞が、直接 T 細胞の増殖を抑制する機能を有していること、個体レベルで、免疫不全 (SCID) マウスにナイーブ T 細胞を移入することにより発症する T 細胞依存性腸管炎症を、腸管局所での T 細胞増殖を抑制することにより抑制していることを見出し、制御性ミエロイド (Mreg) 細胞と名付けた。Mreg 細胞の遺伝子発現を網羅的に解析すると、IL-10 誘導性の遺伝子が多数高発現していたため、IL-10 欠損マウスの Mreg 細胞の機能を解析した。IL-10 欠損マウス由来の Mreg 細胞は、T 細胞増殖抑制能が障害されていた。また IL-10 のシグナルに必須の Stat3 遺伝子自然免疫細胞特異的欠損マウス由来の Mreg 細胞も T 細胞増殖抑制能が障害されていた。さらに、免疫不全 (Rag2 欠損) マウスにナイーブ T 細胞を移入することにより発症する T 細胞依存性腸管炎症を、Stat3 欠損 Mreg 細胞は抑制できなかった。以上の結果から、IL-10/Stat3 シグナルが Mreg 細胞の機能を制御していることが明らかになった。また、Mreg 細胞は、T 細胞と会合することにより増殖を抑制するが、そのメカニズムとして、第 1 段階で、高発現する ICAM-1, VCAM-1 の接着分子により樹状細胞より極めて優先的に T 細胞と会合すること、第 2 段階で、IL-10/Stat3 シグナルにより、MHC class II は高発現しているにも関わらず CD80/CD86 の発現が抑制された結果、副刺激分子を介したシグナルが伝達されず T 細胞が活性化されないことにより、T 細胞応答を抑えていることを明らかにした。このように、腸管において T 細胞応答を直接制御することにより腸管

ホメオスターシスを維持する新規自然免疫担当細胞を同定した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 46 件) 全て査読有り

- (1) Kayama, H., Ueda, Y., Sawa, Y., Jeon, S. G., Ma, J. S., Okumura, R., Kubo, A., Ishii, M., Okazaki, T., Murakami, M., Yamamoto, M., Yagita, H. and Takeda, K.: Intestinal CX₃C chemokine receptor 1^{high} (CX₃CR1^{high}) myeloid cells prevent T cell-dependent colitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 109, 5010-5015 (2012).
- (2) Yamamoto, M. and Takeda, K. Inhibition of ATF6 β -dependent host adaptive immune response by a Toxoplasma virulence factor ROP18. *Virulence* 3, 77-80 (2012).
- (3) Yamamoto, M., Ma, J. S., Mueller, C., Kamiyama, N., Saiga, H., Kubo, E., Kimura, T., Okamoto, T., Okuyama, M., Kayama, H., Nagamune, K., Takashima, S., Matsuura, Y., Soldati-Farve, D. and Takeda, K.: ATF6 β is a host cellular target of the *Toxoplasma gondii* virulence factor ROP18. *J. Exp. Med.* 208, 1533-1546 (2011).
- (4) Atarashi, K., Tanoue, T., Shima, T., Imaoka, A., Kuwahara, T., Momose, Y., Cheng, G., Yamasaki, S., Saito, T., Ohba, Y., Taniguchi, T., Takeda, K., Hori, S., Ivanov, I.I., Umesaki, Y., Itoh, K., and Honda, K.: Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science* 331, 337-341 (2011).
- (5) Ueda, Y., Kayama, H., Jeon, S.-G., Kusu, T., Isaka, Y., Rakugi, H., Yamamoto, M. and Takeda, K.: Commensal microbiota induce LPS hyporesponsiveness in colonic macrophages via the production of IL-10. *Int. Immunol.* 22, 953-962 (2010).
- (6) Kayama, H. and Takeda, K.: The innate immune response to *Trypanosoma cruzi* infection. *Microbes Infect.* 12, 511-517 (2010).
- (7) Okuyama, M., Kayama, H., Atarashi, K., Saiga, H., Kimura, T., Waisman, A., Yamamoto, M., and Takeda, K.: A novel inducible dendritic cell ablation model in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 397, 559-563 (2010).
- (8) Yamamoto, M., Standley, D.M., Takashima, S., Saiga, H., Okuyama, M., Kayama, H., Kubo, E., Ito, H., Takaura, M., Matsuda, T., Soldati-Farve, D., and Takeda, K.: A single polymorphic amino acid on *Toxoplasma gondii* kinase ROP16 determines the direct and strain-specific activation of Stat3. *J. Exp. Med.* 206, 2747-2760 (2009).
- (9) Takeda, K.: The lipid A receptor. *Lipid A in cancer therapy* 53-58, (2009).
- (10) Ivanov, I. I., Atarashi, K., Manel, N., Brodie, E. L., Shima, T., Karaoz, U., Wei, D., Goldfarb, K. C., Santee, C. A., Lynch, S. V., Tanoue, T., Imaoka, A., Itoh, K., Takeda, K., Umesaki, Y., Honda, K., Littman, D. R.: Induction of Intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 139, 485-498 (2009).
- (11) Kayama, H., Koga, R., Atarashi, K., Mak, T. W., Takayanagi, H., Honda, K., Yamamoto, M. and Takeda, K.: NFATc1 mediates Toll-like receptor-independent innate immune responses during *Trypanosoma cruzi* infection. *PLoS Pathogens* 5, e1000514 (2009).
- (12) Yamasaki, S., Matsumoto, M., Takeuchi, O., Matsuzawa, T., Ishikawa, E., Sakuma, M., Takeno, H., Uno, J., Hirabayashi, J., Mikami, Y., Takeda, K., Akira, S., and Saito, T.: C-type lectin Mincle is an activating receptor for pathogenic fungus, *Malassezia*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 106, 1897-902 (2009).
- (13) Morishita, H., Saito, F., Kayama, H., Atarashi, K., Kuwata, H., Yamamoto, M., and Takeda, K.: Fra-1 negatively regulates lipopolysaccharide-mediated inflammatory responses. *Int. Immunol.* 21, 457-465 (2009).
- (14) Honda, K., and Takeda, K.: Regulatory mechanisms of immune responses to intestinal bacteria. *Mucosal Immunol.* 2, 187-196 (2009).
- (15) Saiga, H., Nishimura, J., Kuwata, H., Okuyama, M., Matsumoto, S., Sato, S., Matsumoto, M., Akira, S., Yoshikai, Y., Honda, K., Yamamoto, M. and Takeda, K.: Lipocalin 2-dependent inhibition of mycobacterial growth in alveolar epithelium. *J. Immunol.* 181, 8521-8527 (2008).
- (16) Atarashi, K., Nishimura, J., Shima, T., Umesaki, Y., Yamamoto, M., Onoue, M., Yagita, H., Ishii, N., Evans, R., Honda, K., and Takeda, K.: ATP drives lamina propria TH17 cell differentiation. *Nature* 455, 808-812 (2008).
- (17) Yamamoto, M., and Takeda, K.: Role of nuclear I κ B proteins in the regulation of host immune responses. *J. Infect. Chemother.* 14, 265-269 (2008).
- (18) Saito, F., Kuwata, H., Oike, E., Koike, M., Uchiyama, Y., Honda, K., and Takeda, K.: Inefficient phagosome maturation in infant macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 375, 113-118 (2008).

- (19) Kayama, H., Ramirez-Carrozzi, V. R., Yamamoto, M., Mizutani, T., Kuwata, H., Iba, H., Matsumoto, M., Honda, K., Smale, S. T., and Takeda, K.: Class-specific regulation of pro-inflammatory genes by MyD88 pathways and I κ B ζ . *J. Biol. Chem.* 283, 12468-12477 (2008).
- (20) Nishimura, J., Saiga, H., Sato, S., Okuyama, M., Kayama, H., Kuwata, H., Matsumoto, S., Nishida, T., Sawa, Y., Akira, S., Yoshikai, Y., Yamamoto, M., and Takeda, K.: Potent antimycobacterial activity of mouse secretory leukocyte protease inhibitor. *J. Immunol.* 180, 4032-4039 (2008).
- (21) Takeda, K., Yamamoto, M., Honda, K.: Assessing the response of cells to TLR stimulation. Signaling by Toll-like receptors, 1-21 (2008).
- (22) Yamamoto, M., Uematsu, S., Okamoto, T., Matsuura, Y., Sato, S., Kumar, H., Satoh, T., Saitoh, T., Takeda, K., Ishii, K. J., Takeuchi, O., Kawai, T., and Akira, S.: Enhanced TLR-mediated NF-IL6 dependent gene expression by Trib1 deficiency. *J. Exp. Med.* 204, 2233-2239 (2007).
- [学会発表] (計 45 件)
- (1) Kiyoshi Takeda, Hisako Kayama, Regulatory Mechanisms of Immune Responses to Intestinal Bacteria. Keystone Symposium. Mar 4-8, 2012. Keystone, USA
- (2) Kiyoshi Takeda, Regulation of gut homeostasis by microbiota and innate immunity. The 4th Symposium of Immunological Self., Jan 27-28, 2012, Kyoto
- (3) Kiyoshi Takeda, Regulation of gut homeostasis by microbiota and innate immunity. Joint Symposium of CRCID, IFRc & IBB. Dec 19-20, 2011, Seoul, Korea
- (4) Kiyoshi Takeda, Hisako Kayama, A unique subset of intestinal myeloid cells suppress T cell-dependent intestinal inflammation. 第 40 回日本免疫学会学術集会 (シンポジウム) 2011 年 11 月 27-29 日、千葉
- (5) Kiyoshi Takeda, Regulation of intestinal homeostasis by innate immunity. 日本食品免疫学会第 7 回学術大会、2011 年 10 月 18-19 日、東京
- (6) 竹田 潔 自然免疫と炎症性疾患 第 48 回日本眼感染症学会、2011 年 7 月 8-10 日、京都
- (7) Kiyoshi Takeda, Regulation of intestinal homeostasis by innate immunity. The NZ Australian Society for Immunology Branch Meeting 2011, June 30-July1, 2011. Wellington New Zealand
- (8) Kiyoshi Takeda, Regulation of intestinal homeostasis by innate immunity. ESF-JSPS Frontier Science Conference for Young Researchers, March 1-6, 2011, Hulshout, The Netherlands
- (9) Kiyoshi Takeda, Innate immune responses at the intestinal mucosa. Annual Meeting of The Society for Leukocyte Biology & The International Endotoxin and Innate Immunity Society, October 7-9, 2010, Vancouver, Canada
- (10) Kiyoshi Takeda, Hisako Kayama, Regulation of innate immune responses at the intestinal mucosa. 14th International Congress of Immunology, August 22-27, 2010, Kobe, Japan
- (11) Kiyoshi Takeda, Regulation of innate immune responses at the, intestinal mucosa. Host-Pathogen interactions in generalized bacterial infection. May 31-June 3, 2010, Greifswald, Germany
- (12) Kiyoshi Takeda, Regulation of intestinal homeostasis by innate immunity. 第 83 回日本細菌学会総会、2010.3.27-29、横浜
- (13) 竹田 潔 腸管粘膜に特有の自然免疫系細胞の機能 (ランチョンセミナー) 第 39 回日本免疫学会学術集会、2009.12.2-4、大阪
- (14) 竹田 潔 自然免疫系の活性制御と免疫疾患 (特別講演) 第 51 回日本小児血液学会 2009.11.27-29、東京
- (15) Kiyoshi Takeda, Innate immune responses at the intestinal mucosa. The 2009 Fall Conference of the Korean Association of Immunologists, 2009.11.9-10, Seoul, Korea
- (16) Kiyoshi Takeda, Innate immune responses at the intestinal mucosa. The first CSI/JSI/KAI Join Symposium on Immunology, 2009.11.7-8, Shanghai, China
- (17) 竹田 潔 トリパノソーマ原虫に対する自然免疫応答機構 第 20 回日本生体防御学会学術総会 2009.7.25-26、東京
- (18) Kiyoshi Takeda Commensal bacteria-derived ATP mediates development of intestinal Th17 cells. RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2009 2009.7.9-10、横浜
- (19) Kiyoshi Takeda, Hisako Kayama, Masahiro Yamamoto NFAT is responsible for TLR-independent innate immune responses to a protozoan parasite. 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 2008.12.9-12、神戸
- (20) Kiyoshi Takeda, Koji Atarashi, Kenya Honda: A mechanism for development of intestinal Th17 cells causing intestinal inflammation. The 7th Sino-Japan Joint Conference for Cancer Research. 2008.12.7-10, Guangzhou, China
- (21) Kiyoshi Takeda, Koji Atarashi, Kenya Honda, Commensal bacteria-derived ATP mediates Th17 cell development in the intestinal lamina propria (Symposium) 第 37 回

- 日本免疫学会学術集会、2008.12.1-3,京都
- (22) 竹田潔 自然免疫系と炎症性腸疾患 第29回日本炎症・再生医学会、2008.7.9、東京
- (23) Kiyoshi Takeda, Regulatory mechanisms of innate immune responses. The Kick-off Symposium on the MEXT Priority Research for Immunological Self, 2008.2.28, Kyoto
- (24) Kiyoshi Takeda, Regulation of innate immune responses. The 9th International Colloquium on Paratuberculosis, 2007. 10.29, Tsukuba, Japan
- (25) Kiyoshi Takeda, Regulation of inflammatory responses by nuclear IκB proteins. 8th International Society of Exercise and Immunology Symposium, 2007.10.25, Sendai, Japan
- (26) 竹田潔 自然免疫シグナルの制御機構 第28回日本炎症・再生医学会、2007.8.2、東京

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称：T細胞活性化を抑制する腸粘膜特有のミエロイド細胞およびその利用
発明者：香山尚子、竹田潔
権利者：大阪大学、科学技術振興機構
種類：特許
番号：特願 2009-241034
出願年月日：2009年10月20日
国内外の別：国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/ongene/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹田潔 (TAKEDA KIYOSHI)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：20309446

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：