

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2008～2010

課題番号：20249043

研究課題名(和文) C型肝炎における自然免疫の統合解析と新規免疫治療法の開発

研究課題名(英文) Immunological analysis and new immunotherapy of chronic hepatitis C

研究代表者

望月 圭 (MOCHIZUKI KIYOSHI)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：50467578

研究成果の概要(和文)：C型肝炎の免疫病態の統合的解析を行った。C型慢性肝炎ではミエロイド系樹状細胞やNK細胞のHCV認識機構が低下し、C型慢性肝炎に対するPegIFN- α /Ribavirin治療では早期のCTL誘導がウイルス排除に重要であった。また担癌状態では肝NKT細胞活性化が抑制されていること、C型肝細胞癌では制御性T細胞の誘導がおこりやすいことを示した。本研究結果は新たな免疫治療を開発する上で重要であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to analyze the immunological pathogenesis of chronic hepatitis C (CHC). The innate immune system recognizing hepatitis C virus (HCV) in myeloid dendritic cells was impaired in CHC patients. The IFN- α signaling in NK cells altered in CHC patients and this was associated with the outcome of the peg-IFN- α /ribavirin combination therapy. The early induction of HCV-specific CTL responses plays an important role in the eradication of HCV by this combination therapy. The impairment of activation of NKT cells could be occurred in tumor-bearing host and the generation of regulatory T cells could also be occurred in the presence of dendritic cells and HCC cells. These results might contribute to the development of future immunotherapy against CHC and HCC.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	12,400,000	3,720,000	16,120,000
2009年度	11,200,000	3,360,000	14,560,000
2010年度	12,700,000	3,810,000	16,510,000
年度			
年度			
総計	36,300,000	10,890,000	47,190,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：ウイルス肝炎、NK細胞、樹状細胞、ノックアウト、制御性T細胞

1. 研究開始当初の背景

(1)本邦の原発性肝細胞癌の約8割はC型肝炎ウイルス(HCV)感染を基盤とした肝硬変から発症する。肝癌の一次予防はC型慢性肝炎から肝硬変への進展を阻止することであり、そのためにはHCVの排除が必要である。現在HCVジェノタイプ1型かつ高ウイルス量の難治性C型慢性肝炎に対しては、ペグインターフェロン α (Peg-IFN α)とリバビリン併用48週療法が行われており、HCV排除が得られる著効率は約50%となっている。しかしな

がら残りの50%は依然として肝癌発症の高リスクグループであり、既存の抗ウイルス療法以外の新規治療法の開発が望まれる。また、C型肝炎から高率に発生する肝癌に対しては、ラジオ波焼灼術(RFA)などの局所治療の進歩により、その生命予後は改善しつつある。しかしC型肝炎は時間的にも空間的にも多発するため、治療後の再発肝癌を制御する有効な治療法はないのが現状である。

(2)HCVの排除には宿主免疫機構が重要な役割を果たしている。急性C型肝炎でのHCV

自然排除例では持続的かつ多数のエピトープを認識するHCV特異的CD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞が誘導されている。またC型慢性肝炎でのPeg-IFN/Ribavirin併用療法において著効が得られた症例ではTh1型のHCV特異的CD4⁺T細胞反応が活性化している。これらの結果から、HCV排除の免疫応答にはCD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞の獲得免疫系が関与していることが示されている。近年、獲得免疫系の効果的な発動、活性の維持には、DC、NK細胞、NKT細胞などの自然免疫系の活性化が重要であることが明らかになってきた。しかしHCV排除における自然免疫系の関与は不明なままである。HCV持続感染の阻止や抗ウイルス治療の治療効果向上のためには、自然免疫系の制御が重要なアプローチとなる。

(3)自然免疫系のDC、NK細胞、NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、獲得免疫系のT細胞は癌細胞の認識と排除に関与している。我々の検討により示されたC型肝炎患者におけるDC、NK細胞、NKT細胞の機能低下は、免疫監視機構の破綻と発癌の増加に関与している可能性がある。また種々の癌患者においては、免疫抑制作用を持つ制御性T細胞(Treg)が増加、活性化しており、炎症の亢進、発癌、難治化に寄与している可能性がある。ウイルス肝炎や肝癌による自然免疫系、獲得免疫系細胞の機能低下機序やTregの誘導機序を明らかにし、DCによる免疫細胞制御の方法を明らかにすることで、癌細胞監視機構の制御による発癌予防法を確立できる。

2. 研究の目的

本研究では、肝癌の発生母地となるHCVによる肝炎の免疫学的発症機序を解明し、特に自然免疫系の制御によるHCV排除方法、肝炎抑制方法を開発する。また前癌病変(肝硬変)患者、肝癌患者における免疫監視機構の破綻の機序を解明し、その回復による発癌抑制と再発抑制効果を目指した免疫細胞療法を開発することを目的とする。

1. 自然免疫系によるHCV感染感知機構の解明とその制御方法の開発

HCV感染において免疫系が発動するためには、ウイルスセンサー分子であるTLR、RIG-I、MDA-5がHCVを認識する必要がある。DC、NK、NKT細胞などの自然免疫細胞群でのウイルスセンサーの意義に関しては明らかではない。HCV感染者におけるウイルス感知系の自然免疫系での意義を明らかにするために、DC、NK細胞、NKT細胞におけるTLR/RIG-I/MDA-5の発現を解析する。また各リガンド添加やウイルス感染刺激によるI型IFNやサイトカインの発現を検討することで、各細胞における機能的意義とHCV認識機構を明らかにする。

2. HCVによる免疫干渉作用とPeg-IFN α /リバビリン治療における免疫反応性の分子機序の

解明

C型肝炎においては自然免疫系、獲得免疫系ともにHCVによる機能修飾を受けており、効果的なHCV排除の免疫応答が起こりにくくなっている。Peg-IFN α /リバビリン治療においてHCV陰性化時期と治療効果、再発率との関連が示されている。Peg-IFN α /リバビリン治療において、免疫反応性を評価できる細胞マーカーを同定する。

3. 癌細胞免疫監視機構としての自然免疫系細胞の機能制御方法の解析と肝癌再発予防を目指した癌免疫治療の開発

肝発癌抑制の観点からは、肝免疫監視細胞の機能低下機序を明らかにし、特に肝臓に豊富に存在するNK細胞、NKT細胞の活性化方法を確立することが必要である。これらの細胞群はDCを介した機能制御を受けているが、DCとの共培養系を用いた機能解析によりその機能制御機構を解明する。またNKT細胞の活性化リガンドである α -Galactosylceramide(α GalCer)を用いて、免疫監視細胞活性化をもたらすDC誘導メカニズムを解析する。またこれによる自然免疫、獲得免疫を統合的に活性化する癌免疫治療を確立する。DC機能低下を介した機序以外にも、T細胞自体の分化・成熟障害や免疫抑制作用を有するTregの関与による癌免疫抑制が想定されている。C型肝炎関連肝癌におけるTregの誘導機序を明らかにする。

3. 研究の方法

1. 自然免疫系によるHCV感染感知機構の解明とその制御方法の開発

C型肝炎患者及び健康成人よりミエロイドDC(MDC)を分離しTLRs、RIG-I、MDA5の発現をRealtime-PCR法で検討した。各種cytokineを非感染者MDCに添加しTLRsとRIG-Iの発現誘導を検討した。TLRsやRIG-Iの刺激によるcytokineの産生を検討した。

2. HCVによる免疫干渉作用とPeg-IFN α /リバビリン(PEG-IFN/RBV)治療における免疫反応性の分子機序の解明

I型高ウイルス量のC型肝炎患者と健康者を対象とし、末梢血単核球を単離した。CD56、CD3により免疫細胞を分画毎に区別し、IFN- α によって細胞内に伝達されるシグナルをphospho-STAT1(pSTAT1)、pSTAT4、STAT1の発現量でFACS解析にて評価した。IFN- α により誘導される遺伝子発現をReal-time PCR法にて評価した。PEG-IFN/RBV治療を受けたC型肝炎患者(16例)よりCD8陽性T細胞を採取し、IFN- γ ELISPOT法を用いてHCV特異的細胞傷害性T細胞(CTL)の誘導を評価した。

3. 癌細胞免疫監視機構としての自然免疫系細胞の機能制御方法の解析と肝癌再発予防を目指した癌免疫治療の開発

Colon26マウス大腸癌細胞の皮下担癌マウスと正常マウスにおいて、肝DC上のCD1d分

子の発現をFACS解析にて、血清中TGF- β 量をELISA法にて評価した。また各マウスにおいてColon26脾注による転移性肝癌を作成し、 α -GalCerの治療効果を評価した。肝リンパ球中のNK細胞の構成比率をフローサイトメトリーにて評価し、肝リンパ球のYAC-1細胞に対する細胞障害活性をクロムリリース法にて解析した。さらに担癌マウス及び皮下腫瘍を切除したマウスにおける血清中TGF- β 量と肝DCのCD1d分子の発現を検討した。

次にC型慢性肝炎(CH)、C型肝硬変(LC)、C型肝細胞癌(HCC)患者と健常成人(NV)を対象に、胸腺由来の natural T reg (CD4+CD25highFoxP3+)と末梢で誘導される Adaptive T reg のうち IL-10 産生性の Tr1 (CD4+CD25-CD127-FOXP3-) の頻度を解析した。HCC群においては、切除やRFA治療前後で細胞頻度の変動を解析した。各細胞を分取し、RealtimeRT-PCR法によって機能関連分子のprofileを解析した。さらにnaive CD4+T細胞とDC、肝癌細胞株との共培養を行い、Tr1誘導の系を樹立した。この系を用いて中和抗体、siRNAなどにより、分化や機能発現に関与する分子を同定した。

4. 研究成果

1.自然免疫系による HCV 感染感知機構の解明とその制御方法の開発

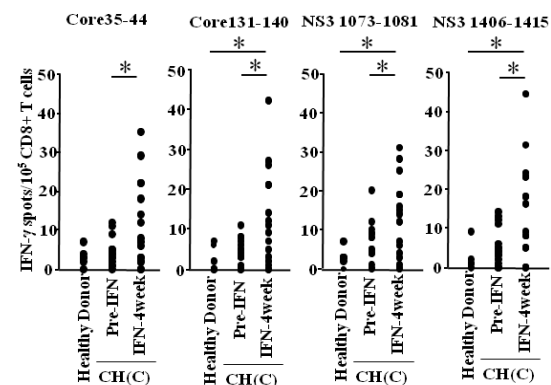
CH群ではMDCにおけるTLR2,4,7,8、RIG-Iの発現はHV群より有意に高値であったがTLR3、MDA5は差がなかった。RIG-IはIFN- α とPolyI:Cにて強く誘導されたが、TNF α やPGE2などの炎症cytokineやHCV蛋白では誘導されなかった。また各TLR/RIG-Iリガンド刺激MDCにおけるIFN- β 、TNF α の誘導はCH群で有意に低値であった。以上の結果よりHCV感染により自然免疫系のHCV認識機構が低下することが持続感染に寄与する可能性が示された。

2.HCVによる免疫干渉作用とPeg-IFN α /リバビリン治療における免疫反応性の分子機序の解明

C型肝炎患者(CHC)のNK細胞、NKT細胞、T細胞といった免疫エフェクター細胞におけるIFN- α により伝達されるシグナルや遺伝子発現について解析した。細胞内STAT1発現量は、NK細胞において健常成人(Healthy subject; HS)に比しCHCで有意に高かった。NKT細胞やT細胞においては有意差を認めなかった。NK細胞におけるIFN- α 刺激で誘導されるpSTATの程度は、HSに比しCHCでpSTAT1は有意に増強、pSTAT4は有意に減弱し、STAT1発現量とそれぞれ有意な正相関、逆相関関係を示した。NK細胞におけるIFN- α 刺激による誘導遺伝子発現は、HSに比しCHCで、pSTAT4シグナル下流のIfn-gが有意に減弱し、pSTAT1シグナル下流のSocs1が有意に増強し、Perforin、Granzyme-bは減弱傾向

を認めた。NK細胞感受性細胞であるK562細胞との共培養によるNK細胞の脱顆粒機能は、HSにおいてはIFN- α により有意に増強したが、CHCにおいては有意な増強が認められなかった。またインターフェロン治療が行われた症例においては、治療前NK細胞内STAT1発現量と治療開始後のIFN誘導遺伝子発現量が逆相関関係を示した。さらに、治療前NK細胞内STAT1発現量が比較的高い症例においては、治療開始後8週目の血中HCV-RNAが残存する傾向を、比較的低い症例においては、消失する傾向を認めた。ウイルス排除に重要な役割を果たすNK細胞においてシグナル伝達や誘導遺伝子発現を含めたIFN- α 反応性が、CHCでは変化していることが明らかになり、治療効果との関連も示唆された。

C型慢性肝炎に対するPEG-IFN/RBV治療におけるHCV特異的細胞傷害性T細胞(CTL)免疫反応と治療効果の関連をIFN- γ ELISPOT法を用いて検討した。HCVコア蛋白由来ペプチドあるいはNS3蛋白由来ペプチド特異的CTLの頻度は、PEG-IFN/RBV治療前の患者群と健常成人群の間には差がなかった。患者群のHCVコア蛋白あるいはNS3蛋白由来ペプチド特異的CTLの頻度は、いずれもPEG-IFN/RBV治療開始後4週間で有意に上昇した。(下図参照、文献3より改変)



患者群をSVR群とnon-SVR群の2群に分けてHCVコア蛋白あるいはNS3蛋白由来ペプチド特異的CTLの頻度を比較すると、治療前のCTLの頻度は2群間に差はなかったが、SVR患者群においては、HCVコア蛋白あるいはNS3蛋白由来ペプチド特異的CTLの頻度は治療前に比して治療開始4週後に有意に増大していたが、non-SVR患者群では、治療開始後のCTL頻度の有意な増大は認められなかった。C型慢性肝炎におけるPEG-IFN/RBV治療では、治療開始後早期のHCV特異的CTLの誘導がHCVのウイルス排除に重要であることが明らかとなった。

3. 癌細胞免疫監視機構としての自然免疫系細胞の機能制御方法の開発

肝 DC 上の CD1d 分子の発現は、正常マウスに比して担癌マウスでは有意に低下していた。 α -GalCer 投与により肝 NK 細胞の構成比率は、正常マウスでは有意に増加するのに対し、担癌マウスでは変化がなかった。肝リンパ球の NK 活性は、正常マウスでは高かったが、担癌マウスでは低かった。正常マウスにおいては α -GalCer による治療により Colon26 細胞の転移性肝腫瘍を肉眼的に全く認めず、 α -GalCer にて治療を受けたマウスの肝重量は、vehicle にて治療を受けたマウスの肝重量に比べて有意に低かった。一方担癌マウスにおいては、 α -GalCer による治療でも肝全体に転移性肝腫瘍の形成を認め、 α -GalCer にて治療を受けたマウスの肝重量は、vehicle 投与を受けたマウスの肝重量と同等であった。DC 上の CD1d 分子の発現を抑制するサイトカインである TGF- β は、Colon26 細胞培養上清中に多量に産生されていた。また血清中 TGF- β 量は、正常マウスに比して担癌マウスで有意に高かった。Colon26 皮下腫瘍を切除すると、血清中 TGF- β 量は有意に減少し、肝 DC 上の CD1d 分子の発現低下は回復した。皮下腫瘍担癌マウスでは、肝 DC 上 CD1d 分子の発現低下を認め、 α -GalCer による肝先天免疫活性化が減弱していたが、皮下腫瘍切除により肝 DC 上の CD1d 分子の発現は回復した。以上の結果は、肝先天免疫を標的とした α -GalCer による肝癌再発抑制には、原発腫瘍のコントロールが重要であることが示唆された。

C 型肝炎における Tr1 の解析では、HCC 群では、末梢血 Tr1 頻度は NV、CH、LC 群に比し高値であった。肝癌組織中の Tr1、は末梢血より高頻度であり、癌組織への集積性が認められた。HCC 群において、切除や RFA で治療した症例では、Tr1 頻度が低下し、肝内再発に伴って再上昇を認めた。Tr1 では LAG-3、IL-21、c-Maf などが高発現であり、機能関連分子として重要であった。DC と肝癌細胞株との共培養で、naive CD4+T 細胞から Tr1 が誘導され、PD-L1、HLA-G、IL-T4 の masking やノックダウンによって分化は抑制された。C 型肝炎においては Tr1 の免疫抑制性細胞群が増加しており、発癌や治療後再発と密接に関連していた。肝癌による各細胞の分化や機能発現に PD-L1/PD-1、HLA-G/IL-T4 経路が関与しており、治療標的としての有用性が示唆された。以上の結果は C 型肝炎に対する DC ワクチンを構築するには Tr1 の誘導を抑制するメカニズムを考慮した上で作成していく必要性を示唆する結果であった。

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 20 件)

1. Oze T, Kanto T(23 番目), Takehara T(25 番目)他 23 名 Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy. *J Hepatol*(査読有) 54: 604-611, 2011
2. Tatsumi T, Takehara T, Kanto T(7 番目)他 6 名 α -galactosylceramide activates antitumor immunity against liver tumor. *Hepatol Res*(査読有) 41: 160-169, 2011
3. Tatsumi T, Takehara T, Kanto T(6 番目)他 5 名 Hepatitis C virus-specific CD8+ T cell frequencies are associated with the responses of pegylated interferon- α and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Res*(査読有) 41: 30-38, 2011
4. Shimizu S, Takehara T他 11 名 The let7 family of microRNAs inhibits Bcl-xL expression and potentiates sorafenib-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*(査読有) 52: 698-704, 2010
5. Sakamori R, Takehara T, Kanto T(7 番目)他 6 名 STAT3 signaling within hepatocyte is required for anemia of inflammation in vivo. *J Gastroenterol*(査読有) 45: 244-248, 2010
6. Kodama T, Takehara T 他 11 名 Thrombocytopenia exacerbates cholestasis-induced liver fibrosis in mice. *Gastroenterology*(査読有) 138: 2487-2498, 2010
7. Kohga K, Takehara T他 5 名 Sorafenib inhibits the shedding of MICA on hepatocellular carcinoma cell by downregulating ADAM9. *Hepatology*(査読有) 51: 1264-1273, 2010
8. Miyagi T, Takehara T, Kanto T(9 番目)他 7 名 Altered interferon- α -signaling in natural killer cells from patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*(査読有) 53: 424-430, 2010
9. Imai Y, Takehara T(12 番目)他 12 名 Reduced risk of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited to sustained virological responders. *J Viral Hepat*(査読有) 16:844-852, 2009
10. Itose I, Kanto T, Takehara T(11 番目)他 10 名 Enhanced ability of regulatory T cells in chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransferase levels than those with active hepatitis. *J Viral Hepat*(査読有) 16:844-852,2009
11. Sasakawa A, Takehara T(3 番目)他 8 名 Activated liver dendritic cells generate strong acquired immunity in

- alpha-galactosylceramide treatment. J Hepatol(査読有) 50:1155-1162, 2009
12. Hikita H, Takehara T, Kanto T(10番目)他12名 Mcl-1 and Bcl-xL cooperatively maintain integrity of hepatocytes in developing and adult murine liver. Hepatology(査読有) 50:1009-1013,2009
 13. Kohga K, Takehara T, Kanto T(7番目)他6名 Anti-cancer chemotherapy inhibits MICA ectodomain shedding by downregulating ADAM10 expression in hepatocellular carcinoma. Cancer Res(査読有) 69:8050-8057, 2009
 14. Hikita H, Takehara T, Kanto T(11番目)他11名 BH3-only protein Bid participates in the Bcl-2 network in healthy liver cells. Hepatology(査読有) 50:1972-1980, 2009
 15. Uemura A, Takehara T他7名 Natural Killer cell is a major producer of interferon γ that is critical for the IL-12-induced anti-tumor effect in mice. Cancer Immunol Immunother(査読有) 59:453-463, 2009
 16. Miyazaki M, Kanto T, Takehara T(10番目)他9名 Impaired cytokine response in myeloid dendritic cells in chronic hepatitis C virus infection regardless of enhanced expression of Toll-like receptors and retinoic acid inducible gene-I. J Med Virol(査読有)80:980-988, 2008
 17. Tanaka H, Takehara T(13番目)他15名 Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. Ann Intern Med(査読有) 148:820-826, 2008
 18. Hiramatsu N, Takehara T(4番目), 他15名 Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res(査読有) 38:52-59, 2008
 19. Tatsumi T, Takehara T,他9名 Decreased expressions of CD1d molecule on liver dendritic cells in subcutaneous tumor bearing mice. J Hepatol(査読有) 49:779-786, 2008
 20. Kohga K, Takehara T, Kanto T(7番目)他8名 Serum levels of soluble major histocompatibility complex (MHC) class I-related chain A in patients with chronic liver diseases and changes during transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. Cancer Sci(査読有) 99:1643-1649, 2008
- [学会発表] (計 28 件)
1. Hikita H, Takehara T, Kanto T(11番目)他11名 ABT-737, a bad mimetic Bcl-xL inhibitor enhances the anti-tumor effect of sorafenib against hepatocellular carcinoma. 第61回 AASLD 2010年10月29日-11月2日ボストン
 2. Kakita N, Kanto T, Takehara T(10番目)他10名 Distinctive roles of IL-10-producing type 1 regulatory T cells (Tr1) in the pathogenesis of hepatitis C virus-infected hepatocellular carcinoma. 第61回 AASLD 2010年10月29日-11月2日ボストン
 3. 甲賀啓介、異智秀、竹原徹郎「肝細胞癌におけるADAMファミリーによる先天免疫応答制御機構の解析」第52回日本消化器病学会大会 2010年10月13-16日神奈川県
 4. 松原徳周、考藤達哉、林紀夫「微小肝細胞癌における TIE2-expressing monocytes(TEM)の biomarkerとしての意義」第14回日本肝臓学会大会 2010年10月13,14日神奈川県
 5. 垣田成庸、考藤達哉、林紀夫「C型肝細胞癌におけるIL-10産生性制御性T細胞(Tr1)の誘導機序解明」第14回日本肝臓学会大会 2010年10月13,14日神奈川県
 6. 宮崎昌典、考藤達哉、竹原徹郎(9番目)他9名「C型慢性肝疾患患者におけるミエロイド樹状細胞のI型、III型IFN産生能の低下—IL-29とIL-28Aの検討」第46回日本肝臓学会総会 2010年5月27,28日山形県
 7. 垣田成庸、考藤達哉、竹原徹郎(11番目)他11名「C型肝細胞癌における制御性T細胞の誘導機序解明」第46回日本肝臓学会総会 2010年5月27,28日山形県
 8. Kakita N, Kanto T, Takehara T(12番目)他11名 Feasibility of IL-10 producing regulatory type 1 cells for the monitoring of viable hepatocellular carcinoma through local ablation therapy. 第60回 AASLD 2009年10月30日-11月3日ボストン
 9. Miyazaki M, Kanto T, Takehara T(10番目)他9名 Myeloid dendritic cells as a therapeutic target for immune restoration by HCV NS3 protease inhibitor in chronic hepatitis C patients. 第60回 AASLD 2009年10月30日-11月3日ボストン
 10. Miyagi T, Takehara T 他5名 Interferon- α -signaling in natural killer cells is impaired in chronic hepatitis C virus infection. 第60回 AASLD 2009年10月30日-11月3日ボストン
 11. Kanto T, Takehara T(13番目)他13名 Dynamics of plasmacytoid dendritic cells as a predictor of relapse regardless of virological response in pegylated interferon- α and ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients. 第60回 AASLD 2009

- 年 10 月 30 日-11 月 3 日ボストン
12. 宮崎昌典、考藤達哉、竹原徹郎(9 番目)他 8 名「HCVプロテアーゼ阻害剤によるミエロイド樹状細胞の機能回復効果」第 13 回日本肝臓学会大会 2009 年 10 月 14-16 日京都府
 13. 考藤達哉(他 2 名)「C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の免疫学的作用機序」第 45 回日本肝臓学会総会 2009 年 6 月 4-5 日兵庫県
 14. 垣田成庸、考藤達哉、竹原徹郎(11 番目)他 10 名「C型肝細胞癌の治療・再発過程における制御性T細胞サブセットの意義」第 45 回日本肝臓学会総会 2009 年 6 月 4-5 日兵庫県
 15. 甲賀啓介、竹原徹郎他 13 名「肝細胞癌におけるNK活性化レセプターリガンド MICA分泌(sheddong)の分子機構」第 45 回日本肝臓学会総会 2009 年 6 月 4-5 日兵庫県
 16. Itose I, Kanto T, Takehara T(10 番目)他 9 名 Dynamic changes of regulatory T cell subsets in patients with chronic HCV infection in relation to the degree of liver inflammation. 第 59 回AASLD 2008 年 10 月 31 日-11 月 4 日 サンフランシスコ
 17. Kakita N, Kanto T, Takehara T(10 番目)他 9 名 Natural regulatory T cells as biomarker for the assessment of hepatocellular carcinoma in local ablation therapy. 第 59 回AASLD 2008 年 10 月 31 日-11 月 4 日 サンフランシスコ
 18. Sasakawa A, Takehara T(3 番目)他 13 名 Activated liver dendritic cells are more immunogenic than spleen dendritic cells after α -galcer treatment. 第 59 回AASLD 2008 年 10 月 31 日-11 月 4 日サンフランシスコ
 19. 宮城琢也、竹原徹郎、林 紀夫「C型肝炎に対するインターフェロン治療における免疫細胞内シグナル伝達解析による治療効果予測の可能性」第 12 回日本肝臓学会大会 2008 年 10 月 1-2 日東京都
 20. 垣田成庸、考藤達哉、竹原徹郎(9 番目)、他 9 名「C型肝細胞癌患者における制御性T細胞の意義」第 44 回日本肝臓学会 2008 年 6 月 5-6 日 愛媛県
 21. 異 智秀、竹原徹郎、考藤達哉(14 番目)、(他 12 名)「皮下腫瘍担癌マウスにおける肝樹状細胞上CD1d分子発現低下による肝先天免疫の抑制」第 44 回日本肝臓学会 2008 年 6 月 5-6 日 愛媛県
 22. 植村彰夫、竹原徹郎、考藤達哉(12 番目)、他 11 名「IL-12 遺伝子による肝臓NK細胞の活性化および転移性肝腫瘍の治療効果にはリンパ球からのIFN γ 産生が重要である」第 44 回日本肝臓学会 2008 年 6 月 5-6 日 愛媛県
 23. 小瀬嗣子、竹原徹郎(3 番目)、他 18 名「難治性C型肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin長期投与の有用性について—他施設(OLF)共同研究—」第 44 回日本肝臓学会 2008 年 6 月 5-6 日 愛媛県
 24. 糸瀬一陽、考藤達哉、竹原徹郎(9 番目)、他 8 名「HCV陽性PNALT患者における制御性T細胞サブセットの意義」第 44 回日本肝臓学会 2008 年 6 月 5-6 日 愛媛県
 25. 宮竹秀希、考藤達哉、竹原徹郎(9 番目)、他 8 名「C型慢性肝炎におけるIL-7の意義—樹状細胞を介したTh2 反応誘導効果」第 44 回日本肝臓学会 2008 年 6 月 5-6 日 愛媛県
 26. 笹川 哲、竹原徹郎(3 番目)、考藤達哉(13 番目)、他 11 名「肝先天免疫活性化による肝樹状細胞活性化機構の解析」第 44 回日本肝臓学会 2008 年 6 月 5-6 日 愛媛県
 27. 竹原徹郎、甲賀啓介、林 紀夫「NK細胞による肝癌認識機構の分子機序の解析と新規治療法の探索」第 94 回日本消化器病学会 2008 年 5 月 8-10 日 福岡県
 28. 平松直樹、竹原徹郎、林 紀夫「高齢者C型肝炎に対するPeg-IFN/Ribavirin併用療法」第 94 回日本消化器病学会 2008 年 5 月 8-10 日 福岡県
- [その他]
ホームページ等
<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/gh/data/relations/study.html>
6. 研究組織
- (1)研究代表者
望月 圭 (MOCHIZUKI KIYOSHI)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：50467578
(研究期間平成 22 年 4 月 1 日～平成 22 年 12 月 31 日)
林 紀夫(HAYASHI NORIO)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：00144478
(研究期間平成 20 年 4 月 1 日～平成 22 年 3 月 31 日)
- (2)研究分担者
竹原 徹郎(TAKEHARA TETSUO)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：70335355
考藤 達哉(KANTO TATSUYA)
大阪大学・医学系研究科・寄附講座
准教授
研究者番号：80372613