

機関番号：32645

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20370049

研究課題名 (和文) IL-6/IL-12 関連サイトカインによる免疫制御

研究課題名 (英文) Immune regulation by the IL-6/IL-12 family cytokines

研究代表者

善本 隆之 (YOSHIMOTO TAKAYUKI)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：80202406

研究成果の概要 (和文) : IL-6/IL-12 関連サイトカイン IL-23、IL-27、IL-35 は、炎症性サイトカインやヘルパー T (Th) 分化誘導因子、エフェクター分子などとして、生体内の免疫反応の制御において重要な役割を担っている。本研究では、これらのサイトカインの産生機構や作用機序、種々の病態モデルにおける役割や治療応用、新しい会合分子の存在の可能性が明らかにされた。ゆえに、本研究の成果は、新規サイトカインの同定のみならず、癌や自己免疫病などの種々の疾病の治療応用にも繋がる可能性が期待される。

研究成果の概要 (英文) : The IL-6/IL-12 family cytokines play an important role in the regulation of immune responses as pro-inflammatory cytokines, inducers of helper T differentiation, and effector molecule. In the present study, we elucidated the molecular mechanisms whereby these cytokines are produced and exert their biological responses, the role in various disease models, and the possibility of clinical application of these cytokines and the identification of a novel composite molecule. Therefore, the present results will open up a novel avenue to the therapy of various diseases including cancer and autoimmune diseases as well as the identification of a new cytokine.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	6,700,000	2,010,000	8,710,000
2009 年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2010 年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
年度			
年度			
総計	15,900,000	4,770,000	20,670,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・機能生物化学

キーワード：IL-22、IL-23、IL-27、IL-35

1. 研究開始当初の背景

IL-6/IL-12 関連サイトカインは、マクロファージや樹状細胞(DC)より産生される 2 つのサブユニットからなるヘテロダイマーであるというユニークな特徴を有している。さらに、それらのサブユニットのいくつかは異なるサイトカインにより共有されている場合もある。IL-23 は、2000 年に Kastelein (DNAX)らにより同定され、p40 に対する抗体

や p40 遺伝子欠損マウスを用いて IL-12 が組織特異的な自己免疫病の発症に関与していると考えられていたことが、実は p40 を共有していた IL-23 によるものであった。その後、Cua (DNAX)らにより、IL-23 は IL-17 を産生する新しい炎症性の Th 細胞集団である Th17 細胞への分化や維持に重要であることが明らかになった。IL-27 は、2002 年に Kastelein により同定され、初期の Th1 分化誘導や炎

症性サイトカインの産生抑制に関与している。IL-35は、1997年にその複合分子の存在が報告されていたがその機能は不明のままであったが、最近、Treg細胞の増殖を誘導しTregの免疫抑制機能に関与しTh17分化を抑制する新しいサイトカインであることが報告された。申請者は、以前よりIL-12の免疫制御における役割等について解析し、最近は、IL-23およびIL-27の免疫制御における役割や、作用機序、シグナル伝達機構、生体防御における役割、治療効用の可能性について先駆的な研究を行ってきた（発表雑誌論文#5-8, 10, 14）。

2. 研究の目的

本研究では、以下に示すようにIL-6/IL-12関連サイトカインIL-23、IL-27、IL-35などの比較的新しいサイトカインや未知の複合分子p40/p28やEBI3/p19を用いて免疫反応の制御における役割とその作用機序を明らかにし、さらに、これらのサイトカインやその活性を阻害することにより生体内の免疫反応を人為的に制御し病気の予防や治療を目指すことを目的とする。

(1) IL-23R発現誘導の制御機構の解明

申請者らは、Th17分化誘導に重要なステップの1つであるナイーブCD4⁺T細胞でのIL-23R発現の誘導にはIL-6、IL-21、IL-23、TGF-β1が重要であることを見出しており、これらのサイトカインによる発現制御機構を明らかにする。

(2) IL-27の免疫抑制機構の解明

IL-27は、ナイーブCD4⁺T細胞からプライマリーのサイトカイン産生、後期のTh1分化、Th2、Th17分化を抑制するので、その作用機序には複数の機構が関与していると考えられる。そこで、サイトカイン産生抑制におけるSOCS3の関与、Th分化制御におけるIL-10の関与さらにIL-10とIFN-γを共に産生するTh1細胞の関与、Th17分化抑制におけるSmad7の関与の可能性について検討する。さらに、IL-27は細胞増殖の誘導と抑制作用の両方を有しているので、その分子機構についても検討する。

(3) IL-35に関する解析

IL-35は、一番最近同定されたサイトカインで、IL-27EBI3とIL-12p35から構成されるので、IL-27やIL-12との類似性を考慮しながらIL-35Rやそのシグナル伝達分子の同定、その作用や作用機序について明らかにする。

(4) IL-27の会合分子の同定

IL-27はEBI3とp28の複合分子であるが、その他の分子との会合の可能性と、機能的なへ

テロダイマーIL-27の産生機構について解析する。

(5) 新しい機能的複合分子の探索

未知の複合分子p40/p28などの機能とこれらの分子の存在の有無について明らかにする。

(6) 治療応用への可能性の検討

これらのサイトカインの治療応用への可能性について、種々の疾患マウスモデルを用いて検討する。

3. 研究の方法

IL-23、IL-27、IL-35や新規会合候補分子の組換えDNAの末端にFLAGなどのタグをつけた組換え発現ベクターを構築し、培養細胞に高発現させて精製した組換え精製蛋白を用いて検討を行う。その他、各種中和抗体、siRNA、さらに、種々の遺伝子欠損マウスやトランスジェニックマウスとマウス疾患モデルを用いて、発現制御機構や作用機序、会合分子の同定、治療効果の検討を行った。

4. 研究成果

(1) IL-23R発現誘導の制御機構の解明

Th17分化誘導には、現在IL-6+TGF-β刺激が重要で、IL-23は分化したTh17細胞の増殖や維持に重要であると考えられている。我々は、IL-6+IL-23刺激で、ナイーブCD4⁺T細胞でのIL-23R発現がSTAT3依存的に誘導され、Th17分化を誘導することを見出した（発表雑誌論文#11）。しかし、この分化はTGF-βに対する中和抗体で抑制されることより、内在性のTGF-βが必要であることがわかった。すなわち、このことは、例えば、感染などによってIL-6やIL-23が容易に産生された際、TGF-βの産生が十分でない時でも、Th17分化を誘導することが可能であることを示唆している。

(2) IL-27の免疫抑制機構の解明

① IL-27の免疫抑制機構

IL-27がIL-17などの炎症性サイトカイン産生を阻害する機構を検討した。我々は、以前にIL-27がSOCS3発現を誘導しIL-2産生抑制に関与している可能性を見出したので、T細胞特異的SOCS3遺伝子欠損マウス由来のCD4⁺T細胞を用いて検討したところ、IL-27によるIL-17産生抑制には、SOCS3の関与が低く、既に報告のあるIL-10遺伝子欠損マウス由来の細胞を用いて検討しても、IL-17産生抑制は殆どキャンセルされなかった。次に、T細胞受容体とCD28を介した刺激による破骨形成に重要なReceptor activator ofNF-κB ligand (RANKL)発現をIL-27が強く抑制することを見出した（発表雑誌論文

#3)。そこで、その作用機序について種々の遺伝子欠損マウスを用いて検討したところ、STAT1 と STAT3 共に部分的に IL-27 による抑制効果に重要であったが、IL-10 は必要ではなかった。IL-27 が抑制効果を示す作用機序については、さらなる検討が必要である。

② IL-27 と TGF- β による Tr1 細胞分化誘導

2007 年に Weiner (ハーバード大) らにより IL-27 が TGF- β と協調して IL-10 を産生する制御性 T (Tr1) 細胞を分化誘導することが報告された。そこで、我々は、既知の IL-10 で刺激する方法やデキサメタゾンとビタミン D3 で刺激する方法等と比較検討した。その結果、IL-27 と TGF- β 1 で刺激するのが一番効率よく IL-10 産生細胞を分化誘導し、*in vitro* および *in vivo* において制御活性を有している Tr1 を分化・増幅させ、この細胞は、Treg 細胞が発現する転写因子 Foxp3 発現は低く、IL-10 の他に IFN- γ も産生していることを明らかにした。さらに、この細胞を、喘息モデルマウスに細胞移入すると、喘息の発症を軽減することも示された。この方法により増やした Tr1 細胞を用いた細胞療法への応用が期待される (論文投稿準備中)。

③ STAT1 と STAT3 の役割

IL-27 の機能発現における STAT1 と STAT3 の役割についてそれぞれの遺伝子欠損マウスを用いて調べた。その結果、マウスメラノーマ B16F10 細胞において、STAT1 シグナルは WSX-1 を介して、さらに部分的に IRF-1 の発現誘導依存的に、細胞増殖の抑制や MHC クラス I 発現の誘導に関与していることが明らかになった (発表雑誌論文#15)。一方、STAT3 のシグナルは gp130 を介して、細胞周期に関与する c-Myc や Pim-1 発現を増強し、細胞増殖の誘導に関与していることが明らかになった (発表雑誌論文#17)。

(3) IL-35 に関する解析

IL-35 は、我々も試みているが、世界でも組換え精製蛋白の調製が未だ確立できていない。培養上清中に問題なく発現されるが、精製すると不安定になり、現在さらに検討中である。そこで、B16F10 を植えたマウスでの IL-35 発現を調べると、EBI3 が顕著にまた p35 発現の上昇がみられた。さらに、EBI3 遺伝子欠損マウスでの皮下に接種した B16F10 の腫瘍増殖が、増大することがわかった。つまり、腫瘍により IL-35 発現が増強され、抗腫瘍免疫を抑制している可能性が示唆され、現在さらに検討を行っている。

(4) IL-27 の会合分子の同定

IL-27 の会合分子を捜している中、我々は p28 サブユニット分子中に、他の分子との会

合に関与する可能性の高いロイシンジック一様の配列と、その隣にグルタミン酸(Glu) が 10 残基連続する領域が存在することを見出した。そこで、これらの領域に会合する分子を探索したところ、これらの領域を介し p28 自身が、ジスルフィド(S-S)結合ではなく非共有結合によりホモダイマーになることを見出した。p28 は、IL-27 活性や gp130 を介したシグナルを阻害する活性があると報告されているが、p28 ホモダイマーは、脾臓細胞より IFN- γ 産生を増強する刺激誘導性の活性を有していることを見出し、現在さらに検討を行っている。

(5) 新しい機能的複合分子の探索

我々は、IL-23p19 に会合する新しい分子を探索中、p19 発現が活性化した T 細胞中で誘導され、上清に p19 蛋白が放出されることを見出した。T 細胞では、活性化されても p40 発現は誘導されず、さらに、p19 は単独では細胞上清中に放出されないと考えられているため、p19 が他の分子 X と会合しヘテロダイマー (p19/X) となって細胞上清中に放出された可能性が高いと考えている。そこで、Cua より分与された p19 遺伝子欠損マウスを用いて解析したところ、p19 遺伝子欠損マウスでは、IFN- γ 産生が増強していることを見出した。現在、この会合分子 X の同定と、その作用機序について検討中である。

(6) 治療応用への可能性の検討

① 関節炎と破骨形成の抑制

我々は、以前に IL-27 が破骨形成の抑制することを見出したが、今回さらにその作用機序や治療効果を検討した。その結果、IL-27 は、T 細胞受容体と CD28 を介した刺激により T 細胞上に発現誘導される RANKL 発現や可溶性 (s) RANKL 産生を STAT3 に部分的に依存して強く抑制することを見出した (発表雑誌論文#3)。さらに、タイプ II 型コラーゲンで免疫し誘導するコラーゲン誘導関節炎 (CIA) を発症後、IL-27 を発現するアデノウイルスを関節内に投与することにより IL-17 や IL-6 などの炎症性サイトカイン産生を抑制し関節炎を軽減させることが可能であることも明らかにした (発表雑誌論文#2)。

② 癌の治療応用

我々は、IL-27 の抗腫瘍効果を最初に報告して以来、その作用機序や抗腫瘍効果の有効性について検討している (発表雑誌論文#5-8, 10, 14)。IL-27 は、抗腫瘍機構の 1 つとして NK 細胞を介して抗腫瘍効果を示すが、精製した NK 細胞に対する直接の作用は弱いことが報告されている。そこで、マウス扁平上皮癌細胞株 SCCVII を用いて NK 細胞の関与を詳細に調べたところ、IL-27 は直接 NK 細胞

の SCCVII 腫瘍に対する細胞傷害活性を増強する能力は低かったものの、そこへ SCCVII 腫瘍を植えたマウスの血清を加えると SCCVII 腫瘍に対する細胞傷害活性が誘導されることがわかった (発表雑誌論文#13)。我々は、以前に IL-27 が直接 B 細胞に作用して IgG2a へのクラススイッチを増強することも報告しているが、以上の結果より IL-27 が NK 細胞を介した抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC) により抗腫瘍効果を示すことが明らかになった。

その他、IL-27 は前述のように直接メラノーマに作用し細胞増殖を抑制すること (発表雑誌論文#15) や、メラノーマの他に上述の扁平上皮癌や肝細胞癌 (発表雑誌論文#12) にも IL-27 が抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。

③ 造血幹細胞の増殖・分化制御

IL-27 を血中に高濃度産生しているトランスジェニックマウス (Tg) マウスを樹立し解析したところ、約 2 倍の脾臓の増大や脾臓における髓外造血と巨核球の増加が、さらに骨髄においても巨核球の増加が見られた (発表雑誌論文#18)。脾臓では、全細胞の増加と、B 細胞を除く他の細胞の数の増加が見られたが、細胞の割合ではミエロイド系細胞と CD41 陽性細胞が増加し、逆に B 細胞の割合が減少していた。骨髄では、全細胞数の若干の減少し、ミエロイド細胞と CD41 陽性細胞では細胞数と割合とも増加し、各分化ステージの B 細胞の細胞数と割合ではいずれも減少していた。次に、野生型マウス骨髄より精製した造血幹細胞 CD34⁺KSL (CD34⁺c-Kit⁺/Sca-1⁺/Lin) 細胞を用いて *in vitro* での IL-27 の効果について検討した。その結果、IL-27 は、SCF と共に CD34⁺KSL 細胞の細胞増殖を誘導し、細胞表面マーカーは CD34⁺KSL とほとんど変わらないが自己増幅能はほとんど消失した細胞や、ミエロイド系に若干分化した未成熟な細胞を増やしていることが明らかになった。

④ IL-23 による自己免疫性肝炎の抑制

コンカナバリン A (Con A) 投与で誘導されるヒト自己免疫性肝炎モデルを用いて、肝臓での炎症誘導における Notch シグナルと IL-23 の役割について検討を行った。初めに、Notch シグナルを介した刺激による T 細胞で発現誘導される分子をマイクロアレイを用いて網羅的に探索したところ、その 1 つの分子として肝臓保護作用を有する IL-22 が芳香族炭化水素受容体 (AHR) を介して発現が強く誘導されることを見出した。そこで、Con A 肝炎モデルを用いて、Notch シグナル伝達に必須の転写因子 Rb1 遺伝子の T 細胞特異的欠損マウスを用いて検討したところ、Notch シ

グナルは、AHR さらにその下流の IL-22 産生誘導を介して肝障害からの肝臓の保護に作用していることを明らかにした (発表雑誌論文#4)。さらに、IL-22 産生誘導作用を有する IL-23 の肝炎誘導における役割を p19 遺伝子欠損マウスを用いて検討したところ、内在性の IL-23 を欠損すると肝障害が増悪化し、IL-22 蛋白投与で回復が見られたが、IL-23 蛋白投与は IL-22 のみならず炎症性のサイトカイン IL-17 産生も誘導し、肝障害の保護効果は弱かった (論文 Revise 中)。

(7) 本研究成果の意義と今後の展開

IL-6/IL-12 関連サイトカイン IL-23、IL-27、IL-35 は、炎症性サイトカインや Th 分化制御、エフェクター分子として、生体内の免疫制御において重要な役割を担っている。今回、これらのサイトカインの産生機構や作用機序、種々の病態における役割や治療応用の可能性が明らかになった。さらに、新しい会合分子の可能性も示唆された。本研究は、ゲノム解析により遺伝子が全て同定された後も、それぞれの分子の組み合わせによって新たな会合分子が存在する可能性を示唆する結果であり、このことは、さらに新規サイトカインの同定のみならず、癌や自己免疫病などの種々の疾患の治療応用に繋がる可能性が期待される。

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 18 件)

1. Kuramoto, T., Fujii, R., Nagai, H., Belladonna, M.L., Yoshimoto, T., Kohjimoto, Y., Inagaki, T. and Hara, I. IL-23 gene therapy for mouse bladder tumor cell lines. *BJU Int.*, in press.
2. Pickens, S.R., Volin, M.V., Mandelin II, A.M., Matsui, M., Yoshimoto, T. and Shahrara, S. Local expression of IL-27 ameliorates collagen induced arthritis. *Arthritis Rheum.*, in press.
3. Kamiya, S., Okumura, M., Chiba, Y., Nakamura, C., Fukawa, T., Nimura, N., Mizuguchi, J., Wada, S. and Yoshimoto, T. IL-27 suppresses RANKL expression in CD4⁺ T cells in part through STAT3. *Immunol. Let.*, in press.
4. Alam, M.S., Maekawa, Y., Kitamura, A., Tanigaki, K., Yoshimoto, T., Kishiara, K. and Yasutomo, K. Notch signaling drives IL-22 secretion in CD4⁺ T cells by stimulating the aryl hydrocarbon receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107: 5943-5948, 2010.
5. Xu, M., Mizoguchi, I., Morishima, N., Chiba,

- Y., Mizuguchi, J. and Yoshimoto, T. Regulation of antitumor immune responses by the IL-12 family cytokines, IL-12, IL-23 and IL-27. *Clin. Dev. Immunol.*, in press.
6. Morishima, N., Mizoguchi, I., Okumura, M., Chiba, Y., Xu, M., Shimizu, M., Matsui, M., Mizuguchi, J. and Yoshimoto, T. A pivotal role for interleukin-27 in CD8⁺ T cell functions and generation of cytotoxic T lymphocytes. *J. Biomed. Biotech.*, in press.
 7. Nagai, H., Oniki, S., Fujiwara, S., Yoshimoto, T. and Nishigori, C. Anti-melanoma immunotherapy: Clinical and preclinical applications of IL-12 family members. *Immunotherapy* 5: 697-709, 2010.
 8. Nagai, H., Oniki, S., Fujiwara, S., Xu, M., Mizoguchi, I., Yoshimoto, T. and Nishigori, C. Antitumor activities of interleukin-27 on melanoma. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* 10: 41-46, 2010.
 9. Tanaka, S., Yoshimoto, T., Naka, T., Nishida, K., Murakami, M., Hirano, T., Nakae, S., Iwakura, Y., Cua D., and Kubo, M. Natural occurring IL-17 producing T cells regulate the initial phase of neutrophil mediated airway responses. *J. Immunol.* 183: 7523-7530, 2009.
 10. Yoshimoto, T., Morishima, N., Okumura, M., Chiba, Y., Xu, M. and Mizuguchi, J. Interleukins and cancer immunotherapy. *Immunotherapy* 1: 825-844, 2009.
 11. Morishima, N., Mizoguchi, I., Takeda, K., Mizuguchi, J. and Yoshimoto, T. TGF- β is necessary for induction of IL-23R and Th17 differentiation by IL-6 and IL-23. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 286: 105-110, 2009.
 12. Hu, P., Hu, H.D., Chen, M., Peng, M.L., Tang, L., Tang, K.F., Matsui, M., Belladonna, M.L., Yoshimoto, T., Zhang, D.Z., Xiang, R. and Ren, H. Expression of Interlukins-23 and 27 leads to successful gene therapy of hepatocellular carcinoma. *Mol. Immunol.* 46: 1654-1662, 2009.
 13. Matsui, M., Kishida, T., Nakano, H., Yoshimoto, K., Shin-Ya, M., Shimada, T., Nakai, S., Imanishi, J., Yoshimoto, T., Hisa, Y. and Mazda, O. IL-27 activates natural killer (NK) cells and suppresses NK-resistant head and neck squamous cell carcinoma through inducing antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Cancer Res.* 69: 2523-2530, 2009.
 14. Yoshimoto, T., Morishima, N., Okumura, M., Chiba, Y., Onishi, K., Mizoguchi, I. and Mizuguchi, J. Interleukin-27: biological properties and application to immunotherapy of cancer. *Trend. Cancer Res.* 4: 93-103, 2008.
 15. Yoshimoto, T., Morishima, N., Mizoguchi, I., Oniki, S., Nagai, H., Oka, M., Nishigori, C. and Mizuguchi, J. Anti-proliferative activity of IL-27 on melanoma. *J. Immunol.* 180: 6527-6535, 2008.
 16. Kosaka, H., Yoshimoto, T., Yoshimoto, T., Fujimoto, J. and Nakanishi, K. IFN- γ is a therapeutic target molecule for prevention of postoperative adhesion formation. *Nat. Med.* 14: 437-441, 2008.
 17. Owaki, T., Asakawa, M., Morishima, N., Mizoguchi, I., Takeda, K., Fukai, F., Mizuguchi, J. and Yoshimoto, T. STAT3 is indispensable to IL-27-mediated cell proliferation but not to IL-27-induced Th1 differentiation and suppression of proinflammatory cytokine production. *J. Immunol.* 180: 2903-2911, 2008.
 18. Seita, J., Asakawa, M., Oeohara, J., Takayanagi, S., Morita, Y., Watanabe, N., Fujita, K., Kudo, M., Mizuguchi, J., Ema, H., Nakauchi, H. and Yoshimoto, T. Interleukin-27 directly induces differentiation in hematopoietic stem cells. *Blood* 111: 1903-1912, 2008.
- [学会発表] (計 21 件)
1. 善本隆之：IL-6/IL-12 関連ヘテロダイマー サイトカインによる免疫制御と治療応用、第 1 回東京医科大学・東京薬科大学生命科学部合同シンポジウム(2011)1 月 29 日、東京
 2. 善本隆之：サイトカインによる免疫制御、第 34 回東京医科大学・医科学フォーラム (2011)2 月 22 日、東京
 3. Shimizu, M., Mizuguchi, J. and Yoshimoto, T. Antitumor activity of IL-27 by augmentation of histocompatibility antigens. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, Aug. 22-27, 2010.
 4. Morishima, N., Xu, M., Mizoguchi, I., Chiba, Y., Yasutomo, K., Mizuguchi, J. and Yoshimoto, T. IL-27 induces rapid up-regulation of Notch1 expression critical for IL-10 production in CD4⁺ T cells. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, Aug. 22-27, 2010.
 5. Xu, M., Morishima, N., Mizoguchi, I., Chiba, Y., Fujita, K., Kuroda, M., Cua, D.J., Yasutomo, K., Mizuguchi, J. and Yoshimoto, T. A protective role for IL-23 in acute hepatitis model by inducing IL-22 production. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, Aug. 22-27, 2010.
 6. 清水本武、佐藤真友美、小倉潔、武田康隆、

- 水口純一郎、善本隆之：IL-27の抗腫瘍作用におけるマクロファージの役割、第69回日本癌学会学術総会(2010)9月22-24日、大阪
7. [Yoshimoto, T.](#), Morishima, N., Onishi, K., [Torii, M.](#), Kato, T. and [Mizuguchi, J.](#) Potent immune regulatory activity of IL-10⁺IFN- γ ⁺ Tr1 cells induced and expanded by IL-27 and TGF β 1. Keystone Symposia on Regulatory T Cells. Keystone, Colorado, Mar. 1-6, 2009.
 8. [Ishifune, C.](#), [Maekawa, Y.](#), [Yoshimoto, T.](#) and [Yasutomo, K.](#) Plasmacytoid dendritic cells are crucial for Th17 differentiation. The 96th Annual Meeting of The American Association of Immunologists. Seattle, Washington, May 8-12, 2009.
 9. 松井雅裕、岸田綱郎、中野 宏、吉本公一郎、新屋政春、島田剛敏、中井 茂、今西二郎、善本隆之、久 育男、松田 修:IL-27はNK細胞を活性化しADCCを介してNK抵抗性頭頸部扁平上皮癌を抑制する、第72回日本インターフェロン・サイトカイン学会(2009)6月26,27日、京都
 10. [Kamiya, S.](#), [Okumura, M.](#), [Chiba, Y.](#), [Fukawa, T.](#), [Nakamura, C.](#), [Nimura, N.](#), [Mizuguchi, J.](#), [Yoshimoto, T.](#) and [Wada, S.](#) IL-27 suppresses RANKL expression in CD4⁺ T cells partly through STAT3. ASBMR 31st Annual Meeting. Denver, Colorado, Sep. 11-15, 2009.
 11. 清水本武、佐藤真友美、小倉潔、武田康隆、水口純一郎、善本隆之：IL-27による組織適合抗原の発現上昇と抗腫瘍機構の解析、第68回日本癌学会学術総会(2009)10月1-3日、横浜
 12. [Chiba, Y.](#), [Mizoguchi, I.](#), [Mizuguchi, J.](#) and [Yoshimoto, T.](#) Regulation of Th cell differentiation by IL-23p19 produced by activated CD4⁺ T cells. 第39回日本免疫学会総会(2009)12月2-4日、大阪
 13. 清水本武、水口純一郎、善本隆之：IL-27による組織適合抗原と抗腫瘍作用の増強、第39回日本免疫学会総会(2009)12月2-4日、大阪
 14. 松井雅裕、岸田綱郎、中野 宏、吉本公一郎、新屋政春、島田剛敏、中井 茂、今西二郎、善本隆之、久 育男、松田 修:IL-27はNK細胞を活性化しADCCを介してNK抵抗性頭頸部扁平上皮癌を抑制する、第39回日本免疫学会総会(2009)12月2-4日、大阪
 15. 高山俊輔、大野悟史、磯田明宏、守屋修、林秀徳、岩倉洋一郎、善本隆之、赤塚俊隆、松井政則:IL-12/IL-17 axisによるウイルス感染防御における増強機構の解析、日本薬学会第128年会(2008)3月28-30日、仙台
 16. 清水本武、佐藤真友美、小倉潔、西藤泰昌、武田康隆、水口純一郎、善本隆之：IL-27による抗腫瘍機構の解析、第67回日本癌学会学術総会(2008)10月28-30日、名古屋
 17. 森嶋紀子、鳥井美江、加藤琢磨、水口純一郎、善本隆之：IL-27とTGF- β 1刺激による効果的なIL-10産生Tr1細胞の誘導と増幅、第38回日本免疫学会総会(2008)12月1-3日、京都
 18. 大保木啓介、大野建州、梶原直樹、須藤カツ子、善本隆之、須藤 一、奥村康、小川秀興、齋藤博久、中江 進：IL-33で刺激されたマスト細胞は制御性T細胞の増幅を介して炎症抑性能を発揮する、第38回日本免疫学会総会(2008)12月1-3日、京都
 19. 清水本武、水口純一郎、善本隆之：IL-27によるメラノーマに対するin vivo抗腫瘍機構の解析、第38回日本免疫学会総会(2008)12月1-3日、京都
 20. [Ishifune, C.](#), [Maekawa, Y.](#), [Yoshimoto, T.](#), [Yasutomo, K.](#) Plasmacytoid dendritic cells are crucial for Th17 differentiation. 第38回日本免疫学会総会(2008)12月1-3日、京都
 21. [Chiba, Y.](#), [Kamiya, S.](#), [Mizuguchi, J.](#) and [Yoshimoto, T.](#) Inhibition of RANKL expression in CD4⁺ T cells by IL-27 partially through STAT3 dependent mechanism. 第38回日本免疫学会総会(2008)12月1-3日、京都
- [その他]
ホームページ
http://www.tokyo-med.ac.jp/d-idrc/nannkenn_top.html
6. 研究組織
 - (1)研究代表者
善本 隆之 (YSOHIMOTO TAKAYUKI)
東京医科大学・医学部・教授
研究者番号：80202406