

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：33703

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10128

研究課題名(和文) 口腔扁平上皮癌の悪性化に伴う間葉系および骨髄系間質細胞の免疫制御と調節因子の変化

研究課題名(英文) Immuno-modulatory effects and factors associated with mesenchymal and bone-marrow cells associated with the progression of Oral squamous cell carcinoma

研究代表者

近藤 信夫 (Kondoh, Nobuo)

朝日大学・歯学部・教授

研究者番号：40202072

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)：プロポリスが担癌マウス免疫系におよぼす作用を検討するのに先立ち、ブラジル産グリーンプロポリス(BGP)を用いて、抗CD3抗体刺激マウス脾細胞のサイトカイン産生におよぼす影響を検討した。その結果、BGPは刺激脾細胞の炎症性サイトカインの産生を抑制する一方、抑制性サイトカインをやや促進することや、IL-2産生を顕著に促進すること、これら制御にはBGPの主要成分であるartepillin Cが貢献していることを見出した。大変興味深いことに、中国産プロポリス(CP)もその主要成分(カフェインサンフェネチルエステル; CAPE)を介して同様の制御を、しかも異なる機構により行うことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、BGPの主成分であるartepillin Cのみならず、産地や含有成分が全く異なるCPの主要成分であるCAPEを介して、活性化脾細胞の、IFN- γ に代表される炎症性サイトカインを抑制するのに対して、抑制性サイトカイン(IL-10、IL-4)の産生をやや促進し、異なるメカニズムを介してIL-2産生を顕著に促進することを突き止め、これら異なるプロポリス成分に共通した、何らかの普遍的な免疫制御機構が存在することが示唆された。さらにその機構においてはIL-2が重要な役割を担うことが強く示唆されており、プロポリス成分の免疫制御研究に新知見をもたらす可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：We attempt to clarify immune modulatory effects of Brazilian green propolis (BGP) and the major component, artepillin C, upon the cytokine production of anti-CD3 antibody-stimulated mouse spleen cells. The production of IL-2 was markedly enhanced, while that of IL-4 and IL-10 was slightly elevated; by contrast, the production of inflammatory cytokines were significantly reduced. These effects were reproduced in the cells treated with artepillin C. The enhancement of the production of IL-2 by artepillin C was depending on TRPA1 Ca²⁺ channel. We also demonstrated that Chinese propolis (CP) and the major component, caffeic acid phenethyl ester (CAPE), can also similarly regulate cytokine productions upon stimulated spleen cells, though the mechanisms may be quite different for that of the artepillin C's.

研究分野：Cell biology, Biochemistry

キーワード：Brazilian green propolis artepillin C Chinese propolis CAPE spleen cells IL-2

1. 研究開始当初の背景

我々は当初、マウス口腔扁平上皮癌細胞 Sq-1979 により分泌される IL-1 の示す間葉系細胞を介した免疫抑制作用に対して、免疫調節機能を有するブラジル産プロポリス(BP)がどのような作用を及ぼすか検討を試みた。しかしながら、腫瘍に関するパラメーターは多く、さらに、間葉系細胞の免疫制御を促進する IL-1 との相互作用を検討したが、異なる細胞種を用いる実験系であることや、また BGP 自体も複数の因子を含有するため、再現性の高いデータが得られなかった。そこで、より機能的な実験系を構築するためには、まずは、正常な免疫系に対するプロポリスおよびその主要成分の作用について、単純な細胞系を用いて検討する必要性が生じた。

プロポリスはミツバチが植物から採取した新芽や樹液にハチ自身の分泌液を混合した樹脂状の物質である。その抽出物は抗炎症、抗寄生虫、抗真菌、抗腫瘍作用などの生物学的および薬理学的作用を有することから、民間治療薬として使用されてきた。一方、プロポリスは産地によって成分に違いがあり、ブラジル産グリーンプロポリス BGP の構成要素として、桂皮酸、p-クマル酸、アルテピリンC、カフェイン酸、フェルラ酸、およびそれらの誘導体を含むプレニル化フェニルプロパノイドなどが報告されている。また、BGP の免疫調節作用を用いた免疫障害に対する種々の治療モデルが考案されている。BGP は急性肺炎において抗炎症性サイトカインを誘導し炎症誘発を阻害することが報告されている。炎症性サイトカインの発現を抑制することにより、加齢に伴う歯肉炎等に対して粘膜修復を促進する、さらに BGP は骨髄由来抑制細胞や制御性 T (Treg) 細胞を誘導し、アレルギー性喘息を軽減し、慢性大腸炎やコラーゲン誘発関節炎が治癒することが知られている。また BGP とその主要成分の Art-C は、同種移植による活性 T リンパ球を阻害し、IL-2、IFN- γ 、IL-17 発現を抑制することも明らかにされている。

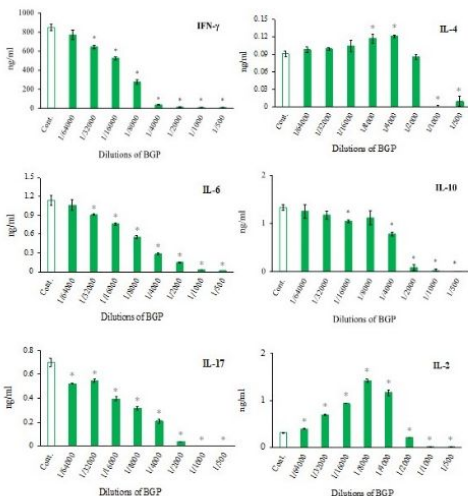
2. 研究の目的

プロポリスの成分が具体的にどのような機構を介して健常人やがん患者の免疫細胞を制御するのかその詳細は十分に検討されていない。本研究の目的は、BGP とその主成分である Art-C および中国産プロポリスとその主要成分 CAPE による抗 CD3 刺激 T リンパ球のサイトカイン産生に対する調節機構を明らかにするとともに、担癌動物の免疫系に対する投与効果について推測する。

3. 研究の方法

- 1) 試料、試薬; BGP および CP は、秋田屋本店(岐阜)より提供された。Art-C および CAPE (富士フィルム和光、東京)、ストア依存性カルシウムチャネル TRPA1 に対する特異的阻害剤 (HC030031, Sigma-Aldrich, St. Louis, MD, USA) およびカルシウムの細胞内への流入を促進させるカルシウムイオノフォア (A23187、富士フィルム和光) を使用した。High Performance Liquid Chromatography (HPLC)による BGP 中の Art-C の定量を行った。
- 2) 実験動物および脾細胞の調製; 24 週齢以上の雄 C3H/HeN マウスから脾臓を摘出し、*In vitro* において抗 CD3 抗体刺激で活性化して実験を行った。
- 3) ELISA 法によるサイトカインの検出と定量的 PCR; ELISA 法により、IFN- γ 、IL-6、IL-4、IL-10、および IL-2 の産生量を測定した。また脾細胞より RNA の抽出を行い、IL-2 および内部コントロールの RPS-5 発現を検討した。

4. 研究成果



*: $p < 0.05$

1) BGP およびその主要成分による抗 CD3 抗体刺激脾細胞のサイトカイン産生の調節

(1) BGP の刺激脾細胞の各サイトカイン産生に対する影響

さまざまな希釈倍率の BGP 存在下による、抗 CD3 抗体刺激脾細胞からのサイトカイン産生への影響の結果を図 1 に示す。

コントロール群と比較して、BGP 存在下で培養した刺激脾細胞からの IFN- γ 、IL-6 および IL-17 産生は、1/8000 希釈培地でそれぞれ 43%、51% および 56% に有意に減少した。同様の条件で、IL-10 産生は変化せず、IL-4 産生はわずかに、しかし有意に増加した。一方、IL-2 産生は 1/8000 希釈の BGP を含む培地でピークに達し、4 倍以上に増加した。これらのサイトカイン産生はすべて 1/1000 以下の希釈倍率の BGP 存在下で 顕著に減少した。

(2) Art-C の刺激脾細胞のサイトカイン産生に対する影響

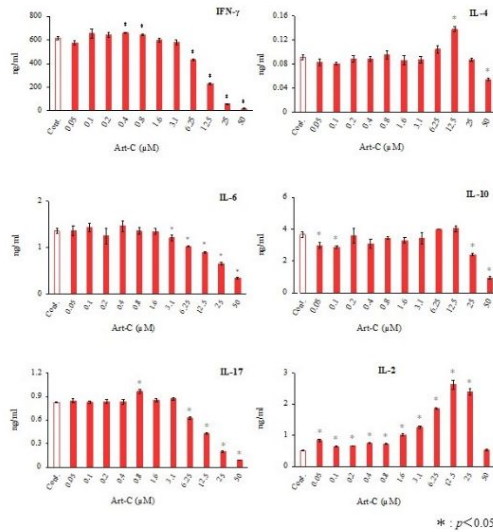


図2に刺激脾細胞のサイトカイン産生に対する影響をBGPの主成分として知られるArt-Cを用いた結果を示す。

HPLCの結果から、BGPエタノール抽出物中のArt-Cの含有量は、1/8000希釈液において約9.58 μMと予想された。Art-C存在下における刺激脾細胞のサイトカイン産生を比較すると、コントロール群に比べIFN-γ、IL-6およびIL-17産生は、1/8000希釈のBGPに相当する範囲(6.25-12.5 μM)を含む培地で70-63%、70-33%および76-48%へと有意に減少した。同様の条件で、IL-10産生は殆ど変化せず、IL-4産生は12.5 μMで有意に増加した。一方、12.5 μMのArt-Cを含む培地においてIL-2の産生は5倍以上に有意に増加しピークを示した。

(3) 刺激脾細胞サイトカイン産生に対するBGPとArt-Cの影響の比較

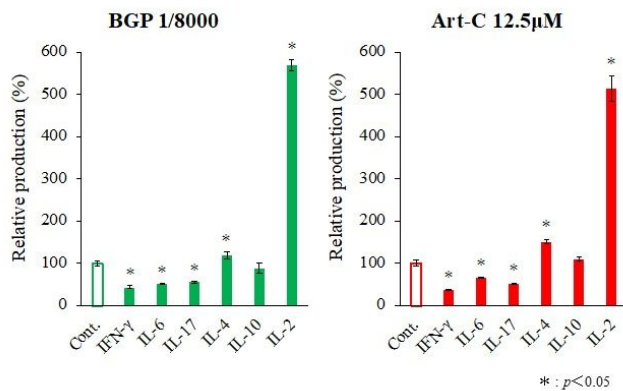


図3にBGP(左図)とArt-C(右図)の抗CD3刺激脾細胞からのサイトカイン産生をコントロール(Art-C非添加)に対する相対レベルで比較した結果を示す。

IL-2でピーク値を示したBGPの1/8000希釈液および12.5 μMのArt-C存在下における刺激脾細胞のサイトカイン産生の変化を比較すると、刺激脾細胞の各サイトカインの発現に対して、BGPの成分であるArt-CはBGPとほぼ同様の傾向を示すことが分かった。

(4) Art-Cの刺激脾細胞のIL-2産生に対する影響

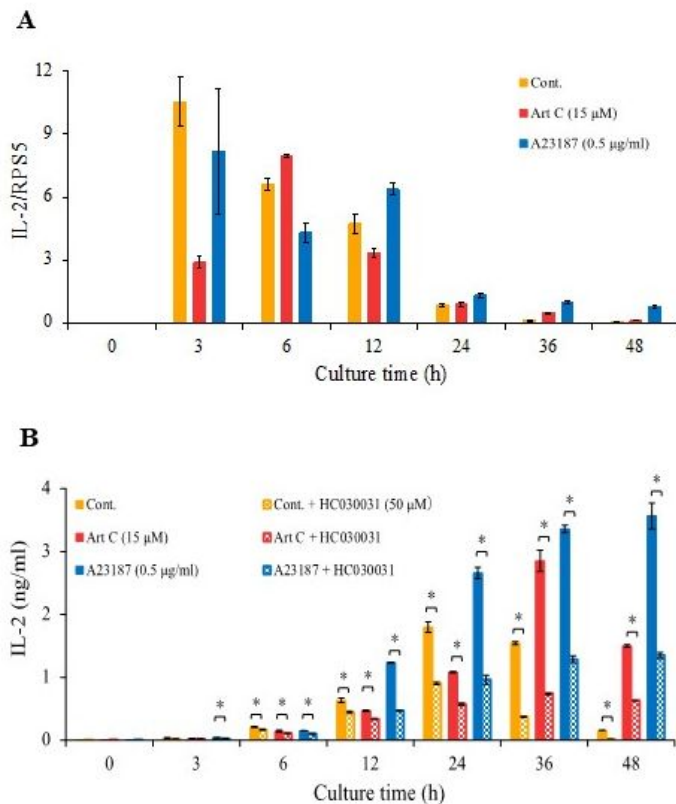


図4AにIL-2 mRNA発現に対するArt-Cの影響を示す。IL-2 mRNAの発現を経時的に観察すると、刺激後3時間で最も上昇し、6-12時間で徐々に減少し、24時間後には顕著に低下した。一方、Art-C存在下では、発現は3時間後から上昇し、6時間後にコントロール群の発現と同様のレベルでピークに達し、24時間後には顕著に減少した。これに対してA23187存在下では、6時間後にコントロール群と同様のレベルに上昇し、そのレベルは12時間まで維持され、24時間後には顕著に低下した。

図4BにIL-2産生に対するArt-Cの影響を示す。コントロール群のIL-2産生は、刺激6時間後から上昇を開始し、24時間でピークに達し、48時間後には開始時と

* : p < 0.05

同レベルにまで顕著に減少した。Art-C 存在下では、同様に刺激 6 時間後から上昇を開始し、In vitro で 36 時間でコントロール群よりも高いレベルのピークに達し、48 時間後でもピーク時の半分以上の産生を維持していた。A23187 存在下では、刺激 6 時間後から上昇し、36 時間に Art-C 存在下と同様のレベルに達し、48 時間後も高いレベルを維持していた。これら刺激脾細胞を TRPA1 Ca²⁺チャネルの特異的阻害剤である HC030031 で処理すると、図 4B に示すように、IL-2 産生は Art-C 存在下でも有意に抑制され、36 時間後のレベルは 26 %にまで低下し、ピークは完全に消失した。コントロール群および A23187 処理細胞における IL-2 産生も HC030031 処理によって有意に抑制された。

以上の事実から、抗 CD3 刺激 T リンパ球のサイトカイン産生に対する BGP と主成分である Art-C の免疫調節効果を比較し、サイトカイン産生の調節機構を検討し以下の結論を得た。

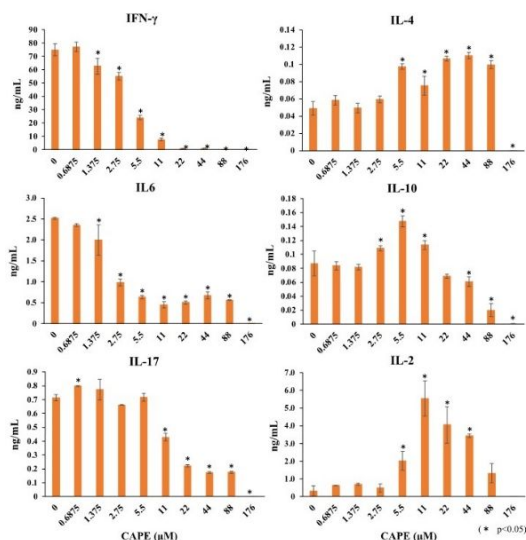
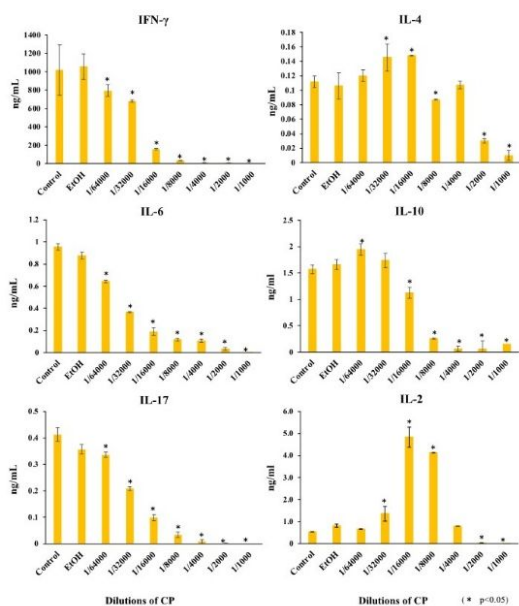
1. Art-C は、BGP による脾細胞の免疫反応制御において中心的役割を担っている可能性が示された。
2. Art-C は刺激脾細胞の TRPA1 チャネルからの Ca²⁺流入を介して IL-2 産生を促進することが示唆された。
3. Art-C による刺激脾細胞の IL-2 産生促進には、mRNA レベルよりも、タンパク産生または分泌レベルでの特異的な調節機構が関与することが示唆された。

2) CP およびその主要成分 CAPE による抗 CD3 抗体刺激脾細胞のサイトカイン産生の調節

(1) CP の刺激脾細胞の各サイトカイン産生に対する影響

さまざまな希釈倍率の CP 存在下による、抗 CD3 抗体刺激脾細胞からのサイトカイン産生への影響の結果を図 5 に示す。

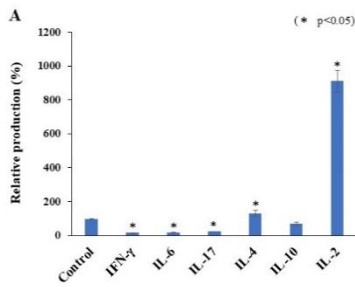
コントロール群と比較して、BGP 存在下で培養した刺激脾細胞からの IFN- γ 、IL-6 および IL-17 産生は、1/64000 希釈培地以上の濃度で有意に減少した。同様の条件で、IL-10、IL-4 産生はわずかに、しかし有意に増加した。一方、IL-2 産生は CP の上昇に伴って上昇し 1/16000 希釈の CP を含む培地で、コントロールの 10 倍程度のピークに達した。これらのサイトカイン産生はすべて 1/8000 以下の希釈倍率の CP 存在下で 顕著に減少した。



(2) CAPE の刺激脾細胞のサイトカイン産生に対する影響

図 6 に刺激脾細胞のサイトカイン産生に対する影響を CP の主成分として知られる CAPE を用いた結果を示す。

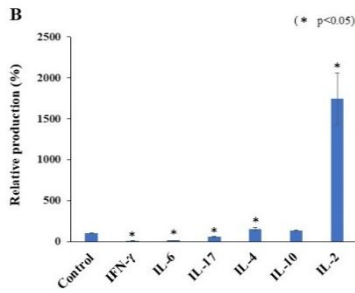
CAPE 存在下における刺激脾細胞のサイトカイン産生を比較すると、11 μ M の CAPE 存在下でコントロール群に比べ IFN- γ 、IL-6 および IL-17 産生は、13%、20%、65%に減少した。同様の条件で、IL-4 は 5.5-88 μ M の CAPE 存在下で上昇し、IL-10 産生も 2.75-11 μ M の CAPE 存在下で上昇した。一方、11 μ M の CAPE 存在下において IL-2 の産生は 15 倍に増加しピークを示した。



(3) 刺激脾細胞サイトカイン産生に対するCPとCAPEの影響の比較

図7にCP(左図)とCAPE(右図)の抗CD3刺激脾細胞からのサイトカイン産生をコントロール(Art-C非添加)に対する相対レベルで比較した結果を示す。

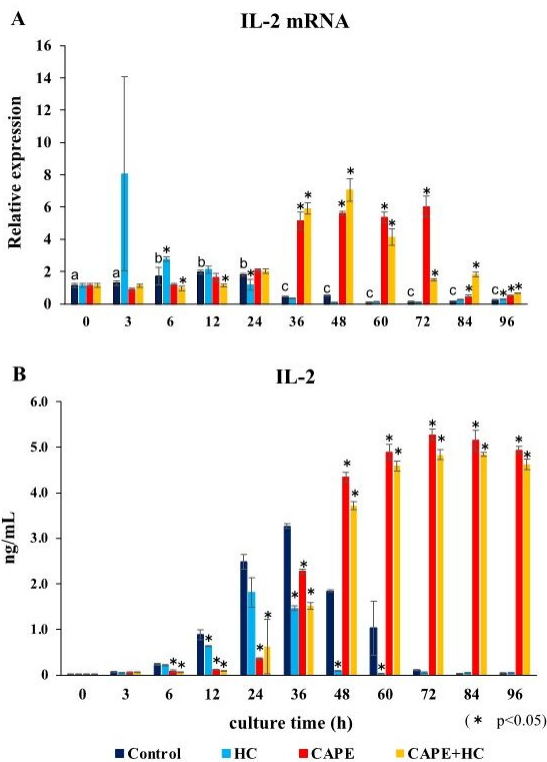
IL-2でピーク値を示したCPの1/16000希釈液および11 μ MのCAPE存在下における刺激脾細胞のサイトカイン産生の変化を比較すると、刺激脾細胞の各サイトカインの発現に対して、CPの成分であるCAPEはCPとほぼ同様の傾向を示すことが分かった。



(4) CAPEの刺激脾細胞のIL-2産生に対する影響

図8AにIL-2 mRNA発現に対するCAPEの影響を示す。IL-2 mRNAの発現を経時的に観察すると、刺激後3時間で最も上昇し、6-12時間で徐々に減少し、24時間後には顕著に低下した。一方、CAPE存在下では、発現は6時間後から上昇し、24時間後にコントロール群の発現と同様のレベルでピークに達し、24時間後には顕著に減少した。これに対してA23187存在下では、6時間後にコントロール群と同様のレベルに上昇し、そのレベルは12時間まで維持され、24時間後には顕著に低下した。CAPE存在下では、IL-2 mRNAは24時間後から上昇し36から72時間の間、コントロールの3倍以上のレベルを維持した。HC030031存在下においてもIL-2 mRNAレベルは低下を示さなかった。

図8BにIL-2産生に対するCAPEの影響を示す。コントロール群のIL-2産生は、刺激12時間後から上昇を開始し、36時間でピークに達し、72時間後には開始時と同レベルにまで顕著に減少した。HC030031存在下では、IL-2産生は36、48時間後において有意に低下した。CAPE存在下では、同様に刺激6時間後から上昇を開始し、In vitroで36時間でコントロール群よりも高いレベルのピークに達し、48時間後でもピーク時の半分以上の産生を維持していた。A23187存在下では、刺激36時間後から上昇し、72時間にはコントロールよりも高いピークに達し96時間後も高いレベルを維持していた。これら刺激脾細胞をTRPA1 Ca²⁺チャネルの特異的阻害剤であるHC030031で処理しても、十分な抑制は引き起こされなかった。



以上の事実から、抗CD3刺激Tリンパ球のサイトカイン産生に対するCPと主成分であるCAPEの免疫調節効果を比較し、サイトカイン産生の調節機構を検討し以下の結論を得た。

1. CAPEは、CPによる脾細胞の免疫反応制御において中心的役割を担っている可能性が示された。
2. CAPEは、刺激脾細胞のIL-2 mRNA発現を促進し、IL-2産生を促進することが示された。
3. CAPEによるIL-2産生の促進には、TRPA1チャネルを介さない機構が機能していることが示唆された。

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 0件）

1. 著者名 Matsunami A, Mizuno-Kamiya M, Kawaki H, Takayama E, Ueno K, Ando M, Morimoto- Ito H, Muramatsu Y, Sumitomo S, Kondoh N.	4. 巻 63
2. 論文標題 1. Augmented secretion of IL-1 from mouse oral squamous cell carcinoma (OSCC) vcells caused by serum deprivation and hypoxia promotes immune suppressive activity of mesenchymal stromal cells,	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Oral Biosci	6. 最初と最後の頁 284-291
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.job.2021.06.001.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Ishigure H, Kawaki H, Shintani K, Ueno K, Mizuno-Kamiya M, Takayama E, Hotta M, Kondoh N, Nikaido T.	4. 巻 40
2. 論文標題 Effects of multi-components released from S-PRG filler on the activities of human dental pulp-derived stem cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dent Mater J	6. 最初と最後の頁 1329-1337
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4012/dmj.2020-390.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Hayashi Y, Kawaki H, Horii M, Tanaka M, Hasegawa T, Shintani K, Kondoh N, Yoshida T, Kawano S, Tamaki Y.	4. 巻 Article ID: 2020-086
2. 論文標題 Evaluation of the material properties and biocompatibility of gypsum-containing calcium silicate cements.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dental Materials Journal	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4012/dmj.2020-086	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Mizuno H, Takayama E, Satoh A, Into T, Adachi M, Ekuni D, Yashiro K, Mizuno-Kamiya M, Nagayama M, Saku S, Tomofuji T, Doi Y, Murakami Y, Kondoh N, Morita M.	4. 巻 20
2. 論文標題 Horseradish peroxidase interacts with the cell wall peptidoglycans on oral bacteria.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Exp Ther Med.	6. 最初と最後の頁 2822-2827
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/etm.2020.9016.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Tsuruta H, Mizuno-Kamiya M, Takahashi M, Ando M, Ikeno K, Ueno K, Takayama E, Kawaki H, Nakamura G, Nikaido T, Fujita H, Kondoh N.	4. 巻 64
2. 論文標題 Enhanced production of IL-2 from anti-CD3 antibody-stimulated mouse spleen cells by artepillin C, a major component of Brazilian green propolis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Oral Biosci.	6. 最初と最後の頁 366-375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2022.05.007.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Kajiura K, Umemura N, Ohkoshi E, Ohta T, Kondoh N, Kawano S.	4. 巻 62
2. 論文標題 Shikonin induces odontoblastic differentiation of dental pulp stem cells via AKT-mTOR signaling in the presence of CD44.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Connect Tissue Res.	6. 最初と最後の頁 689-697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03008207.2020.1865937.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Kondoh N, Mizuno-Kamiya M.	4. 巻 14
2. 論文標題 The Role of Immune Modulatory Cytokines in the Tumor Microenvironments of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 2884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14122884.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Kondoh N, Matsunami A, Mizuno-Kamiya M, Ando M, Umemura N, Takayama E, Kawaki H, Ueno K, Muramatsu Y, Morimoto-Ito H and Sumitomo S
2. 発表標題 Augmented secretion of IL-1 from mouse oral squamous cell carcinoma (OSCC) cells caused by the serum deprivation and hypoxia promotes immune-suppressive activity of mesenchymal stromal cells.
3. 学会等名 AACR Annual meeting 2021 (Web) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鶴田はねみ、神谷 真子、池野久美子、上野 恭平、梅村 直己、高山 英次、川木 晴美、中村源次郎、二階堂 徹、近藤 信夫
2. 発表標題 ブラジル産プロポリスによる抗 CD3 刺激脾細胞の IL-2 産生促進作用の解析
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 萌、神谷 真子、川木 晴美、池野久美子、高山 英次、中村源次郎、梅村 直己、上野 恭平、村松 泰徳、近藤 信夫
2. 発表標題 Artepillin C および PPAR- 阻害, GW9662 による抗 CD3 抗体刺激マウス脾臓細胞のサイトカイン産生の修復
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 巽 勇介、川木 晴美、上野 恭平、新谷 耕平、梅村 直己、神谷 真子、高山 英次、堀田 正人、二階堂 徹、近藤 信夫
2. 発表標題 陰イオン交換により作製した異なるホウ素濃度の S-PRG フィラー抽出液のヒト歯髄由来幹細胞への影響
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神谷 真子、高山 英次、川木 晴美、梅村 直己、上野 恭平、高橋 萌、智原 栄一、村松 泰徳、近藤 信夫
2. 発表標題 マウス刺激脾細胞の IL-10 産生におよぼすミダゾラムの効果
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安藤 恵、神谷 真子、池野久美子、上野 恭平、梅村 直己、高山 英次、川木 晴美、中村源次郎、近藤 信夫
2. 発表標題 中国産プロポリスによる抗 CD3 刺激脾細胞のサイトカイン産生の調節
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶浦 久仁洋, 梅村 直己, 上野 恭平, 川木 晴美, 高山 英次, 河野 哲, 近藤 信夫
2. 発表標題 Shikonin はCD44 存在下でAKT-mTOR を介して歯髄幹細胞を象牙芽細胞へと分化誘導する
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上野 恭平, 川木 晴美, 巽 勇介, 新谷 耕平, 梅村 直己, 神谷 真子, 高山 英次, 堀田 正人, 二階堂 徹, 近藤 信夫
2. 発表標題 イオン交換材を用いた改変型S-PRG フィラー抽出液の評価
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新谷 耕平, 川木 晴美, 上野 恭平, 鶴田 はねみ, 神谷 真子, 池野 久美子, 中村 源次郎, 玉置 幸道, 堀田 正人, 近藤 信夫
2. 発表標題 ヒト骨髄由来幹細胞に対するブラジル産グリーンプロポリスのエタノール抽出液の作用
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松並 晃弘, 神谷 真子, 安藤 恵, 池野 久美子, 梅村 直己, 川木 晴美, 高山 英次, 村松 泰徳, 中村 源次郎, 近藤 信夫
2. 発表標題 ブラジル産プロポリス (BP) によるマウス活性化T リンパ球および口腔扁平上皮癌細胞Sq-1979 の免疫制御因子の調節
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安藤 恵, 松並 晃弘, 神谷 真子, 池野 久美子, 上野 恭平, 梅村 直己, 川木 晴美, 高山 英次, 中村 源次, 近藤 信夫
2. 発表標題 腫瘍微小環境における間質細胞の免疫抑制作用に対するブラジル産プロポリス (BP) の作用
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神谷 真子, 松並 晃弘, 安藤 恵, 上野 恭平, 梅村 直己, 川木 晴美, 高山 英次, 村松 泰徳, 智原 栄一, 近藤 信夫
2. 発表標題 癌組織における免疫抑制環境の形成におよぼすミダゾラムの影響
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上野 恭平, 川木 晴美, 巽 勇介, 新谷 耕平, 梅村 直己, 神谷 真子, 高山 英次, 堀田 正人, 二階堂 徹, 近藤 信夫
2. 発表標題 ゼオライトを用いた改変型S-PRGフィラー抽出液の調製と評価
3. 学会等名 第5回S-PRGフィラー研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kondoh N, Kamiya M, Tsuruta H, Takahashi M, Ikeno K, Ueno K, Umemura N, Takayama E, Kawaki H, Nakamura G, Nikaido T, Muramatsu Y
2. 発表標題 Enhanced production of IL-2 from anti CD3 antibody-stimulated mouse spleen cells by artemillin C, a major component of Brazilian green propolis.
3. 学会等名 AACR Annual meeting 2022 (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安藤 恵、神谷真子、池野久美子、上野恭平、梅村直樹、高山英次、川木晴美、中村源次郎、近藤信夫
2. 発表標題 カフェイン酸フェネチルエステル (CAPE) による抗CD3抗体刺激マウス脾細胞のサイトカイン産生調節機構
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会 (徳島)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋 萌、神谷真子、池野久美子、上野恭平、梅村直樹、高山英次、川木晴美、中村源次郎、村松泰徳、近藤信夫
2. 発表標題 Artemillin CおよびCaffeic acid phenethyl ester (CAPE)によるIL-2産生促進作用の比較
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会 (徳島)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神谷真子,高山英次,川木晴美,梅村直己,上野恭平,高橋萌,智原栄一,村松泰徳,近藤信夫
2. 発表標題 マウス刺激脾細胞のインターロイキン-2産生におよぼすミダゾラムの効果
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 荒井俊哉、池尾 隆、加藤靖正、古株彰一郎、近藤信夫、自見英治郎、鈴木直人、半田慶介、他	4. 発行年 2023年
2. 出版社 学建書院	5. 総ページ数 390
3. 書名 スタンダード生化学、口腔生化学	

〔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	村松 泰徳 (Muramatsu Yasunori) (30247556)	朝日大学・歯学部・教授 (33703)	
研究分担者	住友 伸一郎 (Sumitomo Shinichiro) (50216496)	朝日大学・歯学部・教授 (33703)	
研究分担者	光藤 健司 (Mitsudo Kensi) (70303641)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	
研究分担者	川木 晴美 (Kawaki Harumi) (70513670)	朝日大学・歯学部・教授 (33703)	
研究分担者	高山 英次 (Takayama Eiji) (70533446)	朝日大学・歯学部・准教授 (33703)	

6. 研究組織（つづき）

	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	神谷 真子 (Kamiya-Mizuno Masako) (80181907)	朝日大学・経営学部・教授 (33703)	
研究分担者	梅村 直己 (Umemura Naoki) (80609107)	朝日大学・歯学部・講師 (33703)	

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