

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390088

研究課題名(和文) 制御性T細胞を制御する自然免疫シグナルの研究

研究課題名(英文) The role of innate immune signals in controlling regulatory T cells

研究代表者

山崎 小百合 (Sayuri, Yamazaki)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70567255

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,200,000円、(間接経費) 4,560,000円

研究成果の概要(和文)：制御性T細胞を利用した免疫抑制療法が自己免疫、移植片拒絶、アレルギーの治療に期待される。有効な制御性T細胞療法の開発のためには、制御性T細胞が最適に生体内で生存し機能するシグナル、制御性T細胞を特異的に増殖するシグナルの開発が重要である。本研究では、制御性T細胞を使用した治療のため、樹状細胞を最適に活性化する自然免疫シグナルを研究した。その結果、TLR2シグナルが生体内で制御性T細胞の生存と抑制機能を活性化する事、口腔由来樹状細胞が制御性T細胞を特異的に誘導できる事が判明した。さらに、皮膚のCD4+T細胞の約60%に制御性T細胞を特異的に増殖する樹状細胞活性化刺激を見出し研究中である。

研究成果の概要(英文)：We showed regulatory T cells that suppress important immune responses are expanded or induced by antigen presenting dendritic cells. Regulatory T cell is a promising therapy for autoimmunity, graft rejection and allergy. To develop an effective regulatory-T cell therapy, we studied following s. 1) What kinds of innate signals keep regulatory T cell survive long in vivo? 2) To suppress only unwanted responses, are there any innate signals that expand regulatory T cells specifically? We have found that TLR 2 signals that activate dendritic cells maintain regulatory T cell survival and function in vivo. We also found that dendritic cells from oral cavity induce regulatory T cells specifically. And, we are currently investigating a dendritic-cell activating signal that expands regulatory T cell up to about 60% of CD4+T cells in the skin.

研究分野：実験病理

科研費の分科・細目：細胞

キーワード：制御性T細胞 樹状細胞 Foxp3 toll like receptor 口腔 皮膚

## 1. 研究開始当初の背景

制御性細胞は、末梢の CD4<sup>+</sup>リンパ球の 5-10% を占める自己免疫反応を抑制する亜集団として発見された。制御性 T 細胞は CD25(IL-2 レセプター-α鎖) と転写因子 Foxp3 を発現する。申請者は、制御性 T 細胞が癌に対する免疫も抑制している事 (Shimizu J, Yamazaki S, Sakaguchi S. *J Immunol* 1999)、制御性細胞の抑制を解除する GITR の操作にて有効な抗腫瘍免疫が誘導できる事を世界に先駆けて報告した (Yamazaki S et al. *Nature Immunol* 2002; Ko K, Yamazaki S et al. *J Exp Med* 2005)。現在では、制御性 T 細胞は自己免疫と癌免疫に加え、移植免疫、感染症に対する免疫、アレルギー、動脈硬化やメタボリックシンドロームを含む慢性炎症をも抑制する事が明らかになっている。

さらに、研究代表者は、米国ロックフェラー大学 Ralph Steinman 教授とともに、樹状細胞で抗原特異的な制御性 T 細胞が増殖誘導できる事を示してきた。Steinman 教授は樹状細胞を発見した功績で 2011 年にノーベル医学賞を受賞した。

樹状細胞はプロフェッショナルな抗原提示細胞であり、ナイーブな T 細胞を活性化させる能力がある。樹状細胞の特徴は 1) タンパク抗原をプロセスし MHC への抗原提示する能力がある事、2) 抗原を獲得するために適した体の表面や各種臓器に存在する事、3) 刺激を受けて活性化し未熟な状態から成熟な状態へ変化する事、4) 異なる機能と表現型を持つ様々なサブセットに区別される事、の 4 つがあげられる。つまり、樹状細胞は均一な細胞集団ではなく、異なる刺激で異なって活性化され、異なった免疫誘導をもたらす。樹状細胞の活性化は、サブセットや刺激の種類のみでなく、樹状細胞の存在場所による可能性も示唆されている。例えば、腸管においては特定の樹状細胞サブセットに働いて制御性 T 細胞の誘導に働く事が報告された (Coombes et al, *J Exp Med* 2007; Sun et al, *J Exp Med* 2007)。

微生物由来の Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) を認識する自然免疫の活性化レセプターである Toll like receptor などの様々な Pattern recognition receptors を発現し、これらのレセプターを介した刺激にて活性化し、異なる機能を示す。活性化した樹状細胞は、刺激に応じて異なるサイトカインなどを発現し、異なった免疫応答を誘導する。樹状細胞は自然免疫と獲得免疫をリンクする重要な細胞である。樹状細胞にて生体にとって好ましい方向にナイーブ T 細胞を活性化させる自然免疫シグナルの研究が重要である。

制御性 T 細胞を利用した新しい免疫抑制

療法が自己免疫疾患、移植片拒絶、アレルギーなどに期待される。実際に米国においては 1 型糖尿病や骨髄移植に対して制御性 T 細胞療法の臨床試験が開始されている。しかし、生体内に移入した制御性 T 細胞がどの程度生存し、どのような場合に長期に生存し、生体にとって好ましくない免疫反応を抑制できるか、は不明である。将来の有効な制御性 T 細胞療法の開発のためには、どのような刺激にて制御性 T 細胞が最適に生体内で生存し機能でき、生体にとって好ましくない反応のみを抑制することができる方法を明らかにする必要がある。

## 2. 研究の目的

上述のように、樹状細胞は制御性 T 細胞の増殖誘導に重要な役割を果たしている事を研究代表者はこれまでに示してきた。

樹状細胞はサブセットや存在場所により均一でない事、刺激の種類に応じて異なって活性化する事を考慮し、制御性 T 細胞が長期に機能を維持する方法、制御性 T 細胞を特異的に増殖する方法を開発するために、樹状細胞を最適に活性化させる自然免疫シグナルを研究する事を目的とした。具体的には下記の 2 項目を研究目的とした。

### (1) 制御性 T 細胞が長期に生存し機能できる樹状細胞活性化自然免疫シグナルの解明

抗原特異的な制御性 T 細胞を生体内に移入すれば病態に応じた抗原特異的な免疫抑制が可能になる。例えば、研究代表者はアロ抗原を提示する樹状細胞で制御性 T 細胞を刺激する事で、アロ抗原特異的に試験管内における混合白血球反応 (MLR) および、graft versus host diseases (GVHD) をアロ抗原特異的に抑制できる事を示した (Yamazaki S et al, *PNAS* 2006)。ヒトにおいて抗原特異的な免疫抑制の実現の為に、生体内に移入した制御性 T 細胞が長期に渡って生存し機能する必要がある。従って、制御性 T 細胞が長期に生存し機能できる樹状細胞活性化シグナルを解明する事を目的とした。

TLR2 リガンドの *S.aureus* 由来の pam2 lipopeptides を候補としていたため、Pam2 lipopeptides で刺激した樹状細胞による抗原特異的な制御性 T 細胞の増殖誘導能、誘導された制御性 T 細胞の抑制能と機能の解析を行う事を目的とした。最適条件の樹状細胞と自然免疫シグナルにて誘導した移植抗原特異的な制御性 T 細胞を使用して、移植片対宿主反応 (GVHD) のマウスを用いて生体内の抑制能、または抗腫瘍免疫の誘導の抑制能まで検討する事を目的とした。

### (2) 制御性 T 細胞を特異的に増殖する樹状細胞活性化自然免疫シグナルの解明

樹状細胞が生体内の局所において制御性 T 細胞を増殖誘導している機構を明らかにする為に、様々な場所の樹状細胞の制御性 T 細胞の増殖誘導能について検討し、樹状細胞の自然免疫活性化シグナルの役割について検討する。

近年、腸管における樹状細胞サブセットが制御性 T 細胞の誘導に重要な役割を果たしている事が報告されている。腸管と続く、口腔においても機械的刺激や食物などの抗原刺激、常在菌による刺激が持続しており、同様の免疫寛容メカニズムが働いている可能性が示唆された。同様に、皮膚においても常在菌が存在しており、外界からの刺激に対して免疫寛容が働いていると考えられた。従って、マウス口腔由来の樹状細胞、皮膚の樹状細胞が制御性 T 細胞の増殖を誘導能力、その際の樹状細胞における自然免疫シグナルの役割の解析を目的とした。具体的には下記を行った。

- A) 口腔内自然免疫シグナルの解析と制御性 T 細胞増殖誘導の関与
- B) 特異的に制御性 T 細胞を増殖誘導する口腔樹状細胞サブセットの探索
- C) 皮膚における制御性 T 細胞の誘導と樹状細胞の役割の解析

### 3. 研究の方法

#### (1) 制御性 T 細胞が長期に生存し機能できる樹状細胞活性化自然免疫シグナルの解明

TLR2 リガンドの *S.aureus* 由来 pam2 lipopeptides (Azuma et al. *PLoSOne* 2010) が制御性 T 細胞の抑制に有利な環境を作っているという予備データを得ていたため、pam2 lipopeptides を中心に解析した。

##### A) Pam2 lipopeptides による樹状細胞活性化の解析

Pam2 lipopeptides は二つの Palmitoyl 基に結合するアミノ酸配列の構造をもち、アミノ酸の配列により異なる活性化機能を持つ (Azuma et al. *PlosOne* 2010)。19 種類の異なるアミノ酸配列の Pam2 lipopeptides の樹状細胞活性化能力を、IL-6 と IL12-p40 の産生、CD80, CD86, MHC class II の上昇などによりスクリーニングした。さらに、試験管内における NK 細胞の活性化能を IFN- $\gamma$  の産生にてスクリーニングし、もっとも樹状細胞を強く活性化する Pam2 lipopeptides として、Pam2 CSK4 を含む 4 種類を選択した。これらの Pam2 lipopeptides を使用し、試験管内にて C57BL6 マウスの骨髄由来樹状細胞、脾臓樹状細胞を刺激し、サイトカインの産生、制御性 T 細胞の誘導に重要な retinoic acid dehydrogenase の産生を real time PCR や培養上清の ELISA、CBA assay で行った。さらに、Pam2 lipopeptides にて活性化される樹状細胞の表面マーカーを Flow cytometer で検討した。

生体内における Pam2 lipopeptides による樹状細胞活性化を解析するため、C57BL6 マウスに Pam2 CSK4 を i.p. または s.c. 投与し、樹状細胞を脾臓より採取し、活性化マーカーを検討した。この際に、制御性 T 細胞の数も Foxp3 の染色にて Flow cytometer で検討した。

Pam2 lipopeptides による活性化シグナルの経路を解析するため、Myd88/TRIF double knockout mice、TLR2 knockout mice も使用した。

##### B) Pam2 lipopeptides で活性化した樹状細胞で増殖した制御性 T 細胞による GVHD 抑制能の検討

Pam2 lipopeptides と樹状細胞で誘導した制御性 T 細胞の GVHD の抑制能を検討する。Sublethal irradiated C57BL6 マウスに MHC 完全ミスマッチの BALB/c マウスの CD25<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup> responder T 細胞を移入する事で GVHD を誘導する (Yamazaki S et al, *PNAS* 2006)。制御性 T 細胞は、BALB/c マウスの CD4<sup>+</sup>T 細胞を C57BL6 マウスの樹状細胞で培養した MLR に Pam2 lipopeptides を添加した事で誘導される制御性 T 細胞をソートして使用する。この際、制御性 T 細胞は CD25<sup>high</sup>CD4<sup>+</sup> としてソートする事で 95% 以上の純度で Foxp3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> 制御性 T 細胞をソートする事ができる (Yamazaki S et al, *Blood* 2007)。

##### C) Pam2 lipopeptides で誘導した制御性 T 細胞による抗腫瘍免疫の抑制の解析

Day 0 にマウスメラノーマ B16D8 株を C57BL の背部に接種した。もっとも樹状細胞を強く活性化する Pam2 lipopeptides として、Pam2 CSK4 を含む 4 種類を選択し、s.c. または i.p. 投与を週 2 回 day 0 より行い、腫瘍の成長を週 2 回計測した。Pam2 lipopeptides で誘導される制御性 T 細胞を除去するため、腫瘍接種前に anti-CD25 mAb (PC61) を i.p. 投与した。

#### (2) 制御性 T 細胞を特異的に増殖する樹状細胞活性化自然免疫シグナルの解明

##### A) 口腔内自然免疫シグナルの解析と制御性 T 細胞増殖誘導の関与

口腔由来所属リンパ節、コントロールの他部位のリンパ節、脾臓などの制御性 T 細胞を Foxp3, CD4, ROR- $\gamma$ t 抗体にて染色し、Flow cytometer で解析した。自然免疫シグナルの関与を検討するため、TLR シグナルを完全にブロックする Myd88/TRIF のダブルノックアウトマウスを使用した。

##### B) 特異的に制御性 T 細胞を増殖誘導する口腔樹状細胞サブセットの探索

腸管では CD103<sup>+</sup> の樹状細胞が制御性 T 細胞を誘導する事が判明している。腸管と同様の樹状細胞サブセットが制御性 T 細胞を口腔でも誘導している可能性を検討するため CD103, MHC II, CD11c, CD8, B220 などの抗体で口腔由来樹状細胞を Flow

cytometer で解析した。免疫組織学的に口腔粘膜、口腔所属リンパ節の解析も confocal microscopy で行った。

#### C) 皮膚における制御性 T 細胞の誘導と樹状細胞の役割の解析

口腔粘膜と連続している皮膚においても、常在菌や外界からの機会的刺激、外来抗原などの暴露に常にさらされている。皮膚における制御性 T 細胞と自然免疫シグナルの解析のため、皮膚における制御性 T 細胞の解析を Flow cytometer と confocal microscopy にてセットアップした。さらに、皮膚における制御性 T 細胞を増殖誘導する経路を探索した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 制御性 T 細胞が長期に生存し機能できる樹状細胞活性化自然免疫シグナルの解明

###### A) Pam2 lipopeptides による樹状細胞活性化の解析

マウス制御性 T 細胞 (Treg) を CD25<sup>high</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞として採取し allogeneic の樹状細胞 (DC) + IL-2 で培養し、各種 TLR リガンドの作用を検討した。既に allogeneic DC を刺激して Treg の増殖を誘導すると知られている TLR4 リガンドである LPS に比し、TLR2/6 のリガンドである S.aureus 由来のリポペプチド誘導体 Pam2-lipopeptides は Treg の増殖を強く誘導した。

- Pam2-lipopeptides により刺激されたマウス脾臓由来樹状細胞から、制御性 T 細胞に関わる因子の発現を検討した結果、IL-10 と RALDH2 の mRNA が高発現していたが、TGF- $\beta$  は高発現していなかった。
- Pam2-lipopeptides で刺激した DC から TLR2 依存的に IL-10 が産生された。
- Pam2-lipopeptide を投与したマウスの脾臓とリンパ節において、TLR2 と IL-10 依存的に CD4<sup>+</sup>細胞に対する Foxp3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性 T 細胞の占める割合が増加した。

###### B) Pam2 lipopeptides で活性化した樹状細胞で増殖した制御性 T 細胞による GVHD 抑制能の検討

エフェクターとして C57B6 マウス由来 CD25-CD4<sup>+</sup>T 細胞を sublethally に irradiate した BALB/c マウスに移入する事で GVHD を誘導し、Pam2 lipopeptides で刺激した BALB/cDC で誘導された移植抗原特異的 C57B6 由来 Treg を同時に移入した。しかし、GVHD の誘導条件が良好でなく、Treg による抑制は観察できなかった。そのため、下記の腫瘍免疫抑制のモデルで検討することにした。

###### C) Pam2 lipopeptides で誘導した制御性 T 細胞による抗腫瘍免疫の抑制の解析

4 種類の Pam2 lipopeptides を投与しても B16D8メラノーマは拒絶されず、かえって

腫瘍の増大が認められた。Pam2 lipopeptides が制御性 T 細胞の増殖、機能の亢進をもたらしている可能性を検討するため、anti-CD25 mAb を前投与してから、B16D8メラノーマを接種し、Pam2 lipopeptides を投与したところ、Pam2 lipopeptides のみ投与したマウスに比べ、腫瘍の成長速度は減退した。Pam2-lipopeptide を投与したマウスより採取した制御性 T 細胞は、対照群と比較しても免疫抑制活性を維持していた。さらに、Pam2 lipopeptides を投与すると 3 日目で制御性 T 細胞が増殖する事が判明し、この増殖は IL-10 中和抗体の投与にて阻害された。

以上より、Pam2 lipopeptides は生体内投与にて IL-10 の産生を樹状細胞から促し、制御性 T 細胞の増殖に働き、有効な腫瘍免疫の誘導を抑制していると考えられた。

##### (2) 制御性 T 細胞を特異的に増殖する樹状細胞活性化自然免疫シグナルの解明

###### A) 口腔内自然免疫シグナルの解析と制御性 T 細胞増殖誘導の関与

口腔からの慢性の刺激がある口腔所属リンパ節では脾臓や腋窩、ソケイのリンパ節に比べ、制御性 T 細胞の割合が高い事が判明した。Myd88/TRIF ダブルノックアウトマウスの口腔所属リンパ節では、制御性 T 細胞の割合は野生型マウスと差が認められなかった。従って、口腔所属リンパ節における制御性 T 細胞の誘導には、TLR シグナルの関与はないと考えられた。一方、口腔所属リンパ節における ROR- $\gamma$ t + CD4<sup>+</sup>Th17 細胞の割合は、Myd88/TRIF 依存的に腋窩、ソケイのリンパ節に比べ高かった。B) 特異的に制御性 T 細胞を増殖誘導する口腔樹状細胞サブセットの探索

口腔所属リンパ節の CD11<sup>+</sup>樹状細胞はソケイや腋窩のリンパ節の CD11<sup>+</sup>樹状細胞に比べ、試験管内で高い制御性 T 細胞の誘導能力を示していた。この際、TCR レセプターを刺激する抗原が必要であった。c 口腔所属リンパ節においては、腸管に認められる CD103<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>樹状細胞の増加は認められなかった。Plasmacytoid 樹状細胞にも差が認められなかった。CD8-CD11c<sup>+</sup>樹状細胞サブセットが腋窩リンパ節に比べ多く、CD8-CD11c<sup>+</sup>樹状細胞サブセットの制御性 T 細胞の誘導の可能性が示唆された。

また、IL-10、RALDH2、TGF- $\beta$  の mRNA の発現は、口腔所属リンパ節の樹状細胞は、腋窩リンパ節と同程度しか認められなかった。

###### C) 皮膚における制御性 T 細胞の誘導と樹状細胞の役割の解析

皮膚における制御性 T 細胞の誘導を Flow cytometer、cofocal microscopy にて解析した。マウスの正常の皮膚においては、CD4 の約 20% が Foxp3<sup>+</sup>の制御性 T 細胞であった。ある刺激を皮膚に与えると、皮膚の

CD4 の約 50-60%に制御性 T 細胞を増殖する事ができる事、この際、MHC classII high の樹状細胞が重要である可能性がある事が判明した (Yamazaki et al, submitted)。この際に、関与する自然免疫シグナルを現在検討中である。

#### 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 9 件)

(英文)

1. Neubert K, Lehmann C, Heger L, Baranska A, Staedtler A, Buchholz V, Yamazaki S, Heidkamp G, Eissing N, Zebroski H, Nussenzweig M, Nimmerjahn F, Dudziak D. Antigen delivery to CD11c<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> dendritic cells induces protective immune response against experimental melanoma in mice in vivo  
*J Immunol* 2014 in press  
(査読あり) 10.4049/jimmunol.1300975
2. Yamazaki S#, Morita A. Dendritic cells in the periphery control antigen-specific Natural and Induced regulatory T cells  
*Frontier Immunol* 2013; 4: article 151, 1-13. #Corresponding author  
(査読あり) 10.3389/fimmu.2013.00151.
3. Furuhashi T, Saito C, Torii K, Nishida E, Yamazaki S, Morita A. Photo(chemo)therapy reduces circulating Th17 cells and restores circulating regulatory T cells in psoriasis  
*PLoSOne* 2013;8: e54895. 1-9.  
(査読あり) 10.1371/journal.pone.0054895.
4. Yamazaki S#, Maruyama A, Okada K, Matsumoto M, Morita A, Seiya T. Dendritic cells from oral cavity induce Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells upon antigen stimulation  
*PLoSOne* 2012; 7: e51665. 1-10.  
#Corresponding author  
(査読あり) 10.1371/journal.pone.0051665.
5. Yamazaki S#, Okada K, Maruyama A, Matsumoto M, Yagita H, Seiya T. TLR2-dependent induction of IL-10 and Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells prevents effective anti-tumor immunity induced by Pam2 lipopeptides in vivo  
*PLoSOne* 2011;6:e18833. 1-10.  
#Corresponding author  
(査読あり) 10.1371/journal.pone.0018833.
6. Sawahata R, Shime H, Yamazaki S, Inoue N, Akazawa T, Fujimoto Y,

Fukase K, Matsumoto M, Seiya T. Failure of mycoplasma lipoprotein MALP-2 to induce NK cell activation through dendritic cell TLR2  
*Microbes Infect* 2011;13:350-358.

(査読あり) 10.1016/j.micinf.2010.12.003.  
(和文)

7. 山崎小百合、森田明理  
自己免疫疾患と制御性 T 細胞  
接触皮膚炎  
*Medical Practice* 2014;臨時増刊号:243-245

(査読なし、招待執筆)

8. 山崎小百合、森田明理  
自己免疫疾患と制御性 T 細胞  
*医学のあゆみ* 2013;246:887-892

(査読なし、招待執筆)

9. 山崎小百合  
医師として研究をつづけ臨床応用を目指せ～ノーベル賞を受賞したボスからのメッセージ  
*日本皮膚科学会雑誌*  
2013;123:2449-2451

(査読なし、招待執筆)

[学会発表](計 15 件)

1. Yamazaki S, Nishioka A, Kasuya S, Taguchi O, Morita A  
Homeostasis of thymus-derived Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells is controlled by ultraviolet B exposure in the skin  
Society for Investigative Dermatology 2014  
Albuquerque, USA May 7-10, 2014
2. 山崎小百合  
リンパ球の働き、特に制御性 T 細胞について  
第 113 回日本皮膚科学会総会  
京都 2014.5.31
3. 山崎小百合、西岡明子、粕谷沙織、田口修、森田明理  
皮膚における制御性 T 細胞のホメオスタシスの研究  
第 113 回日本皮膚科学会総会  
京都 2014.5.31
4. Yamazaki S, Morita A  
Antigen-presenting dendritic cells maintain immunological tolerance in the oral cavity by inducing Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells  
International Investigative Dermatology 2013  
Edinburgh, UK, May7-10, 2013
5. 山崎小百合  
医師として研究をつづけ臨床応用を目指せ～ノーベル賞を受賞したボスからのメッセージ

第 112 回日本皮膚科学会総会  
横浜 2013.6.14

6. **Yamazaki S.**  
The role of dendritic cells in regulation of antigen specific Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells  
岐阜大学大学院医学研究科皮膚科学セミナー  
岐阜 2013.3.12
7. **山崎小百合**  
免疫反応の制御で皮膚疾患の治療を目指す～制御性T細胞により誘導された制御性T細胞の利用  
第 262 回日本皮膚科学会東海地方会平成 24 年度生涯教育講演会  
名古屋 2012.12.2
8. **山崎小百合**  
免疫反応の制御で皮膚疾患の治療を目指す～制御性T細胞により誘導された制御性T細胞の利用  
星薬科大学 2012.11.11 認定薬剤師講演会
9. **Yamazaki S**  
The role of dendritic cells in regulation of antigen specific Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells.  
Master in Advance Biotechnology for Health and Life Science  
Laboratory of Immunology and Biotherapy, Department of Human Pathology, University of Messina, Italy, March 23-24, 2012
10. **Yamazaki S**  
The role of dendritic cells in regulation of antigen specific Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells  
獨協医科大学解剖学免疫学合同第 10 回樹状細胞免疫学セミナー 栃木 2012.1.25
11. **Yamazaki S**  
The role of dendritic cells in regulation of antigen specific Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells  
北里大学医学部免疫学  
第 1 回免疫学セミナー  
相模原 2012.2.15
12. **Yamazaki S, Okada K, Maruyama A, Matsumoto M, Yagita H, Seya T.**  
TLR2-dependent induction of IL-10 and Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells prevents effective anti-tumor immunity induced by Pam2 lipopeptides *in vivo*

第 40 回日本免疫学会総会  
幕張 2011.11.27-29 ワークショップ

13. **Yamazaki S**  
The role of dendritic cells to control antigen specific Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells  
埼玉医科大学膠原病内科  
2011.1.21
14. **Yamazaki S**  
TLR2-dependent induction of IL-10 and Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells prevents effective anti-tumor immunity induced by Pam2 lipopeptides *in vivo*  
東京医科歯科大学第 2 回上の野山リサーチカンファランス 東京  
2011.8.6
15. **Yamazaki S**  
The role of dendritic cells to control antigen specific Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells  
山梨大学第 11 回山梨皮膚科セミナー  
甲府 2011.11.30

〔図書〕(計 0 件)  
〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/derma.dir/index.htm>

6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
山崎 小百合 (Sayuri Yamazaki)  
(名古屋市立大学大学院医学研究科加齢環境皮膚科学)  
研究者番号: 70567255
  - (2) 研究分担者  
なし  
研究者番号:
  - (3) 連携研究者  
瀬谷 司 (Tsukasa Seya)  
(北海道大学大学院医学研究科免疫学)  
研究者番号: 10301805