

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590582

研究課題名(和文) 腸管粘膜固有層の自然免疫細胞群の解析

研究課題名(英文) Analysis of innate immune cells in small intestinal lamina propria

研究代表者

植松 智 (Uematsu, Satoshi)

東京大学・医科学研究所・特任教授

研究者番号：50379088

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、マウス小腸粘膜固有層のマクロファージにおけるTLRファミリーの発現、サイトカイン産生を明らかにした。また、腸管粘膜固有層の樹状細胞を標的として、腸管でIgAを誘導出来るワクチン開発の研究を行った。TLR3欠損マウスの解析から、TLR3が急性放射線腸障害の増悪因子であることを明らかにした。さらに、我々は、dbIGATAマウスを用いて、放射線腹部照射後の腸管の線維化において好酸球が必須の役割を果たすことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We examined expression of TLR family members and cytokine production in macrophage of small intestine lamina propria. We analyzed dendritic cells in small intestine lamina propria to develop a new vaccine which can induce mucosal IgA. We also clarified that TLR3 is an exacerbating factor for radiation-induced acute intestinal injury by using TLR3-deficient mice. We further clarified that eosinophils play essential roles for intestinal fibrosis after abdominal irradiation.

研究分野：免疫学

キーワード：粘膜免疫 自然免疫 Toll-like receptor

1. 研究開始当初の背景

腸管は食物の吸収や常在細菌叢との共生のため、免疫寛容を誘導して炎症などを抑制する一方で、侵入してくる病原体に対しては適切に認識を行い、免疫反応を誘導して排除を行う。しかし、腸管においてどのような細胞が病原体を認識するか、またいかにして免疫寛容を凌駕し免疫系を活性化させるかについては殆ど分かっていなかった。Toll-like receptor (TLR) は自然免疫系の重要な受容体ファミリー群の1つで、様々な病原体の構成成分を認識し全身の免疫応答の誘導を開始する。申請者は、上皮と筋層の間に存在し粘膜組織の実質である腸管粘膜固有層において病原細菌に対するTLRの感染防御機構について研究を行った。特に、細菌の鞭毛構成タンパク、フラジエリンを認識するTLR5に注目し解析を行った。他のTLRと異なり、TLR5は腸管で発現が高く、小腸粘膜固有層のCD11c⁺細胞で高い発現が認められた。CD11c⁺細胞は鞭毛を使って腸管に侵入してくる病原細菌を感知し、TLR5依存的に自然免疫応答を誘導することが明らかになった。一方、強毒菌の *Salmonella typhimurium* はCD11c⁺LPCに寄生し、TLR5の活性化を通じてCD11c⁺細胞を「キャリアー」として利用し全身に感染を広げていくことも明らかにした (Uematsu S, et al. *Nat Immunol.* 2006.)。次に、我々は、小腸粘膜固有層から自然免疫細胞を単離する技術を確認し、粘膜固有層の抗原提示細胞集団であるCD11c⁺細胞が樹状細胞マーカーであるCD11cとマクロファージマーカーであるCD11bの発現パターンによって4つのサブセット、2種類の樹状細胞 (CD11c^{high}CD11b^{low}とCD11c^{high}CD11b^{high})、CD11c^{int}CD11b^{int} マクロファージ、CD11c^{int}CD11b^{high} 好酸球の4つのサブセットからなることを報告した (Uematsu S, et al. *Nat Immunol.* 2008.)。CD11c^{high}CD11b^{high}の樹状細胞が特異的にTLR5を特異的に発現しており、TLR5依存的に腸管に侵入してくる病原細菌に対して自然免疫応答を誘導していることを明らかにした。この樹状細胞は、脾臓の樹状細胞と異なりビタミンA誘導体のレチノイン酸を産生する特殊な能力を持ち、粘膜固有層におけるIgA産生形質細胞の分化や、抗原特異的なCD4⁺ヘルパーTh1細胞とTh17細胞の分化をTLRの刺激依存的に誘導出来ることを明らかにした (Uematsu S, et al. *Nat Immunol.* 2008.)。最近、腸管粘膜固有層に存在するもう一つの樹状細胞であるCD11c^{high}CD11b^{low}サブセットを解析し、これらがCD8a陽性の樹状細胞であり、TLR3, 7, 9を発現しているTh1応答、抗原特異的IgG、細胞傷害性T細胞活性を誘導することを明らかにした (Uematsu S, et al. *J. Immunol.* 2011)。これまで腸管の細胞単離が非常に困難であったため、どのような細胞が免疫応答を開始し生体防御を誘導するかは分かっていなかった。しかも、腸管では免疫を抑制する細胞が存在すると考えられてきたので、小腸に病原体の侵入を認識して強力に自然免疫応答を誘導する樹状細胞が存在しているということは大きな驚きであった。そのため、腸管粘膜固有層に存在している2種類の樹状細胞の機能を網羅的に解析した業績は国内外で高く評価されている。

2. 研究の目的

本研究課題では、これまで機能を明らかにした CD11c^{hi}CD11b^{hi} 樹状細胞と CD11c^{hi}CD11b^{low} 樹状細胞に加えて、マウス小腸に存在する他の2つのサブセット、CD11c^{int}CD11b^{int} マクロファージと CD11c^{int}CD11b^{high} 好酸球の機能解析を行う。

個々のサブセットの機能だけでなく、サブセット間のクロストークも考慮し、マウスの腸管粘膜における免疫制御の仕組みを明らかにする。腸管から細胞を単離する方法は、マウスにおいても技術的に非常に困難であり、申請者のグループはその解析においては世界をリードしている。その技術を利用して未だ十分に解析がなされていないヒトの腸管粘膜固有層の自然免疫細胞群を解析する本研究計画は、非常に独創的であり他のグループの追従を許さない研究内容である。マウスの解析を通じて得られた知見をフィードバックすることによって、粘膜ワクチンや癌免疫療法やアレルギー治療など、患者さんにとって好ましい経口による新規免疫賦活化療法の開発につながっていくと考えられる。本研究計画から得られる結果は、将来臨床的に非常に大きな意義があると考えられる。

3. 研究の方法

腸管から細胞を単離する方法はこれまで技術的に非常に困難であった。申請者のグループは腸管粘膜固有層から自然免疫細胞群の単離に習熟しており、その解析においては世界をリードしてきた。本研究課題では、未だ解析がなされていない腸管粘膜固有層のレジデントマクロファージと好酸球の機能を解析する。

研究体制として、申請者と申請者のグループのポスドク1名、大学院生1名、学部学生1名で行われ、各サブセットの単離、解析を行う。

具体的に、以下の実験計画で解析を進めていく。

(平成24年度)

1. 腸管粘膜固有層のレジデントマクロファージの機能解析

腸管粘膜固有層の CD11c^{int}CD11b^{int} のマクロファージの機能を解析する。これまでの解析から、これらのマクロファージは非常に強い貪食能を持っている。しかしながら、CD11c^{hi}CD11b^{low} の樹状細胞や CD11c^{hi}CD11b^{hi} の樹状細胞と比べて腸管から所属リンパ節への移動があまり見られなかった。このことから、腸管局所における免疫応答に重要な細胞であることが推測される。このマクロファージにおけるTLRの発現や誘導される炎症性サイトカインの産生様式について、q-PCR、Bio-PLEXシステム、DNAマイクロアレイを用いて網羅的に検討を行う。また、獲得免疫の活性化に関して、CD4⁺ヘルパーT細胞応答や制御性T細胞の誘導に関わるか検討する。この時、コントロールとして、粘膜固有層に存在する他の2つの樹状細胞サブセットをコントロールに置き、機能の違いを比較する。さらに、病原細菌であるネズミチフス菌に対する免疫応答や、常在細菌を貪食させた時の自然免疫応答を解析し、腸管における感染防御やホメオスターシスの維持においてどのような役割を果たすか明らかにする。

(平成25年度以降)

1. 腸管粘膜固有層のレジデントマクロファージの機能解析

予定としては平成24年度中に解析を終了し、論文発表を行う。より興味深い知見が見いだされた場合は、25年度以降も詳細な解析を継続する。

2. 腸管粘膜固有層のCD11c^{int}CD11b^{hi}の好酸球の機能解析

腸管粘膜固有層の好酸球 (CD11c^{int}CD11b^{hi}) において、各種サイトカイン受容体の発現やTLRの発現をqPCRによって検討する。また、IL-4, IL-5, IL-13, IL-33といったTh2サイ

トカインで刺激をして、炎症性メディエーターや組織傷害性分子の誘導をRT-PCR, ELISA, DNA microarrayによって網羅的に解析を行う。MHC class IIと共刺激分子の発現を検討し、抗原提示能があるかも解析を行う。またこの好酸球のin vivoでの役割も検討する。GATA-1は未熟な骨髄系の前駆細胞から赤芽球、巨核球、好酸球への分化に必須の転写因子である。GATA-1欠損マウスは重篤な貧血のために胎生致死であるが、GATA-1の発現を正にオートレギュレーションするエンハンサーのGATA結合領域 (dbIGATA) を欠損させたマウス dbIGATAマウスでは、貧血の表現型はなく好酸球が特異的に消失している (Dyer KD, J Immunol 179:1693, 2007)。我々は、dbIGATAマウスをジャクソンから購入しており、解析の結果、腸管粘膜固有層の樹状細胞が完全に消失していることを確認している。dbIGATAマウスを用いて、腸管寄生虫感染モデルや食物アレルギーモデルで解析を行い、腸管粘膜固有層における好酸球の感染防御及びアレルギー疾患におけるエフェクター機能を検討する。

4. 研究成果

平成24年度は、粘膜アジュバント標的の細胞として、マウス小腸粘膜固有層の自然免疫細胞の解析を行った。CD4とCX3CR1を発現するマクロファージはTLR4, 7, 9を発現しており、これらのリガンドに反応して、抑制性のサイトカインであるIL-10を産生し、IL-6やIL-12といった炎症性サイトカインを産生しなかった。また、TLRリガンドで刺激を行っても、T cellの増殖能は低かった。また、TLR3欠損マウスにおいてガンマ線誘導性の腸炎に抵抗性を示す事が分かった。ガンマ線照射後、急性放射線腸障害の主症状である下痢や体重減少が、TLR3欠損マウスでは顕著に軽かった。野生型では、10 Gyの照射で著明な絨毛障害が認められたが、TLR3欠損マウスでは絨毛構造が保たれていることが分かった。このため、急性の死亡を免れていることが明らかになった。

平成25年度は、粘膜ワクチンの開発を目指して研究を開始した。CD11c^{high}CD11b^{high}樹状細胞では血中の単球が腸管粘膜固有層に入り最終分化を遂げる。最終分化には、GM-CSFが必須のサイトカインであることが明らかになっている。脾臓の一般的な樹状細胞をGM-CSFで刺激するとIgAの産生に必須のレチノイン酸合成酵素を発現するようになることを見出した。GM-CSFで活性化した樹状細胞では、抗原特異的なIgAが誘導される事が分かった。このように一般的な樹状細胞をサイトカインで処理することにより、粘膜型樹状細胞に変換でき、IgA誘導能を付加できるという重要な知見を得た。

また、TLR3欠損マウスを用いて、線誘導性の腸炎の発症機構を引き続き解析を行った。線照射後、陰窩では顕著な細胞死が起こり、死細胞から漏出したRNAがTLR3を活性化し広範な細胞死を誘導し、上皮構造が破綻する事により致死性になる事が分かった。TLR3の阻害剤は顕著に放射線による腸障害を改善することが出来た。これらの結果をNature Communicationsに発表を行った。

平成26年度は、dbIGATAマウスを用いて、放射線腹部照射後の腸管線維化のメカニズムを研究した。好酸球は放射線誘導性の粘膜下の線維化に必須の役割を果たすことを明らかにした。

次に、TLR3阻害剤の溶解試験、毒性試験、安定性試験を行った。結果、TLR3阻害剤は非

常に溶解性がよく、毒性は低く、安定であることが分かった。TLR3を標的とした急性放射線腸障害の治療薬の開発を進めている。

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25件)

- 1) Maruyama K, Fukasaka M, Uematsu S, Takeuchi O, Kondo T, Saitoh T, Martino M, Akira S. 5-azacytidine-induced protein 2 (AZI2) regulates bone mass by fine-tuning osteoclast survival. *J Biol Chem*. 2015 Feb 17. pii: jbc.M114.631374. [Epub ahead of print]
- 2) Atif SM, Lee SJ, Li LX, Uematsu S, Akira S, Gorjestani S, Lin X, Schweighoffer E, Tybulewicz VL, McSorley SJ.
- 3) Rapid CD4+ T-cell responses to bacterial flagellin require dendritic cell expression of Syk and CARD9. *Eur J Immunol*. 2014 Nov 27. doi: 10.1002/eji.201444744.
- 4) Goto Y, Obata T, Kunisawa J, Sato S, Ivanov II, Lamichhane A, Takeyama N, Kamioka M, Sakamoto M, Matsuki T, Setoyama H, Imaoka A, Uematsu S, Akira S, Domino SE, Kulig P, Becher B, Renaud JC, Sasakawa C, Umesaki Y, Benno Y, Kiyono H. Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. *Science*. 2014 Sep 12;345(6202):1254009. doi:10.1126/science.1254009.
- 5) Reynolds LA, Harcus Y, Smith KA, Webb LM, Hewitson JP, Ross EA, Brown S, Uematsu S, Akira S, Gray D, Gray M, MacDonald AS, Cunningham AF, Maizels RM. MyD88 Signaling Inhibits Protective Immunity to the Gastrointestinal Helminth Parasite *Heligmosomoides polygyrus*. *J Immunol*. 2014 Sep 15;193(6):2984-93. doi: 10.4049/jimmunol.1401056.
- 6) Takemura N, Kawasaki T, Kunisawa J, Sato S, Lamichhane A, Kobiyama K, Aoshi T, Ito J, Mizuguchi K, Karuppachamy T, Matsunaga K, Miyatake S, Mori N, Tsujimura T, Satoh T, Kumagai Y, Kawai T, Standley DM, Ishii KJ, Kiyono H, Akira S, Uematsu S. Blockade of TLR3 protects mice from lethal radiation-induced gastrointestinal syndrome. *Nat Commun*. 2014 Mar 18;5:3492. doi: 10.1038/ncomms4492.
- 7) Schülke S, Wolfheimer S, Gadermaier G, Wangorsch A, Siebeneicher S, Briza P, Spreitzer I, Schiller D, Loeschner B, Uematsu S, Ryffel B, Akira S, Waibler Z, Vieths S, Toda M, Scheurer S. Prevention of Intestinal Allergy in Mice by rflaA:Ova Is Associated with Enforced Antigen Processing and TLR5-Dependent IL-10 Secretion by mDC. *PLoS One*. 2014 Feb 7;9(2):e87822.
- 8) Atif SM, Uematsu S, Akira S, McSorley SJ. CD103-CD11b+ dendritic cells regulate the sensitivity of CD4 T-cell responses to bacterial flagellin. *Mucosal Immunol*. 2014 Jan;7(1):68-77.

- 9) Cording S, Fleissner D, Heimesaat MM, Bereswill S, Loddenkemper C, **Uematsu S**, Akira S, Hamann A, Huehn J. Commensal microbiota drive proliferation of conventional and Foxp3+ regulatory CD4+ T cells in mesenteric lymph nodes and Peyer's patches. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2013 Mar;3(1):1-10. Epub 2013 Mar 13.
- 10) Sugita K, Ikenouchi-Sugita A, Nakayama Y, Yoshioka H, Nomura T, Sakabe J, Nakahigashi K, Kuroda E, **Uematsu S**, Nakamura J, Akira S, Nakamura M, Narumiya S, Miyachi Y, Tokura Y, Kabashima K. Prostaglandin E2 is critical for the development of niacin-deficiency-induced photosensitivity via ROS production. *Sci Rep*. 2013 Oct 17;3:2973. doi: 10.1038/srep02973.
- 11) Ogino T, Nishimura J, Barman S, Kayama H, **Uematsu S**, Okuzaki D, Osawa H, Haraguchi N, Uemura M, Hata T, Takemasa I, Mizushima T, Yamamoto H, Takeda K, Doki Y, Mori M. Increased Th17-Inducing Activity of CD14+ CD163low Myeloid Cells in Intestinal Lamina Propria of Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2013 Aug 29. doi:pil: S0016-5085(13)01269-9. 10.1053/j.gastro.2013.08.049. [Epub ahead of print]
- 12) Maruyama K, **Uematsu S**, Kondo T, Takeuchi O, Martino MM, Kawasaki T, Akira S. Strawberry notch homologue 2 regulates osteoclast fusion by enhancing the expression of DC-STAMP. *J Exp Med*. 210(10):1947-60, 2013.
- 13) Nguyen TC, Hong SH, Sin JI, Vu HV, Jeong K, Cho KO, **Uematsu S**, Akira S, Lee SE, Rhee JH. Flagellin enhances tumor-specific CD8+ T cell immune responses through TLR5 stimulation in a therapeutic cancer vaccine model. *Vaccine*. 20;31(37):3879-87, 2013.
- 14) Kawashima T, Kosaka A, Yan H, Guo Z, Uchiyama R, Fukui R, Kaneko D, Kumagai Y, You DJ, Carreras J, **Uematsu S**, Jang MH, Takeuchi O, Kaisho T, Akira S, Miyake K, Tsutsui H, Saito T, Nishimura I, Tsuji NM. Double-Stranded RNA of Intestinal Commensal but Not Pathogenic Bacteria Triggers Production of Protective Interferon- γ . *Immunity*. 38(6):1187-97, 2013.
- 15) Fukasaka M, Ori D, Kawagoe T, **Uematsu S**, Maruyama K, Okazaki T, Kozaki T, Imamura T, Tartey S, Mino T, Satoh T, Akira S, Takeuchi O. Critical Role of AZI2 in GM-CSF-Induced Dendritic Cell Differentiation. *J Immunol*. 190(11):5702-11, 2013.
- 16) Kaiko GE, Loh Z, Spann K, Lynch JP, Lalwani A, Zheng Z, Davidson S, **Uematsu S**, Akira S, Hayball J, Diener KR, Baines KJ, Simpson JL, Foster PS, Phipps S. Toll-like receptor 7 gene deficiency and early-life Pneumovirus infection interact to predispose toward the development of asthma-like pathology in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 131(5):1331-1339, 2013.
- 17) Akitake Y, Nakatani Y, Kamei D, Hosokawa M, Akatsu H, **Uematsu S**, Akira S, Kudo I, Hara S, Takahashi M. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is induced in Alzheimer's disease and its deletion mitigates Alzheimer's disease-like pathology in a mouse model. *J Neurosci Res*. 91(7):909-19, 2013.
- 18) Fujiwara N, Porcellini SA, Naka T, Yano I, Maeda S, Kuwata H, Akira S, **Uematsu S**, Takii T, Ogura H, Kobayashi K. Bacterial sphingophospholipids containing non-hydroxy fatty acid activate murine macrophages via Toll-like receptor 4 and stimulate bacterial clearance. *Biochim Biophys Acta*. 1831(6):1177-1184, 2013.
- 19) Takeuchi C, Matsumoto Y, Kohyama K, **Uematsu S**, Akira S, Yamagata K, Takemiya T. Microsomal prostaglandin E synthase-1 aggravates inflammation and demyelination in a mouse model of multiple sclerosis. *Neurochem Int*. 62(3):271-80, 2013.
- 20) Flores-Langarica A, Marshall JL, Hitchcock J, Cook C, Jobanputra J, Bobat S, Ross EA, Coughlan RE, Henderson IR, **Uematsu S**, Akira S, Cunningham AF. Systemic Flagellin Immunization Stimulates Mucosal CD103+ Dendritic Cells and Drives Foxp3+ Regulatory T Cell and IgA Responses in the Mesenteric Lymph Node. *J Immunol*. 189(12):5745-54, 2012.
- 21) Shibata T, Takemura N, Motoi Y, Goto Y, Karuppuchamy T, Izawa K, Li X, Akashi-Takamura S, Tanimura N, Kunisawa J, Kiyono H, Akira S, Kitamura T, Kitaura J, **Uematsu S**, Miyake K. PRAT4A-dependent expression of cell surface TLR5 on neutrophils, classical monocytes and dendritic cells. *Int Immunol*. 189(12):5745-54, 2012.
- 22) Kreutz M, Giquel B, Hu Q, Abuknesha R, **Uematsu S**, Akira S, Nestle FO, Diebold SS. Antibody-antigen-adjuvant conjugates enable co-delivery of antigen and adjuvant to dendritic cells in cis but only have partial targeting specificity. *PLoS One*. 7(7):e40208, 2012.
- 23) Kuroki Y, Sasaki Y, Kamei D, Akitake Y, Takahashi M, **Uematsu S**, Akira S, Nakatani Y, Kudo I, Hara S. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 protects neuronal cells from cytotoxic effects of β -amyloid peptide fragment 31-35. *Biochem Biophys Res Commun*. 424(3):409-13, 2012.
- 24) Chucair-Elliott AJ, Elliott MH, Wang J, Moiseyev GP, Ma JX, Politi LE, Rotstein NP, Akira S, **Uematsu S**, Ash JD. Leukemia Inhibitory Factor Coordinates the Down-regulation of the Visual Cycle in the Retina and Retinal-pigmented Epithelium. *J Biol*

- Chem.* 287(29):24092-102, 2012.
- 25) Yoshioka W, Aida-Yasuoka K, Fujisawa N, Kawaguchi T, Ohsako S, Hara S, Uematsu S, Akira S, Tohyama C. Critical role of microsomal prostaglandin E synthase-1 in the hydronephrosis caused by lactational exposure to dioxin in mice. *Toxicol Sci.* 127(2):547-54, 2012.

[学会発表](計 12 件)

- 1) 植松 智. 自然免疫受容体と腸管免疫応答. 第 101 回日本病理学会総会(京王プラザホテル) 2012 年 4 月 26 日. 特別講演.
- 2) 植松 智. 腸管粘膜固有層の自然免疫細胞群の機能解析. 第 21 回内毒素・LPS 研究会(東京大学医学部) 2012 年 6 月 23 日. 口演.
- 3) 植松 智. 腸管粘膜固有層の自然免疫細胞群の機能解析. 第 155 回日本獣医学会学術集会日本比較薬理学・毒性学会(東京大学駒場キャンパス)2013 年 3 月 29 日. 教育講演.
- 4) 植松 智. 粘膜アジュバント標的細胞. 第 23 回感染研シンポジウム(国立感染症研究所 共用第一会議室)2013 年 5 月 21 日. 口演.
- 5) 植松 智, 武村直紀, 審良静男. TLR3/dsRNA complex inhibitor protects mice from lethal radiation-induced gastrointestinal syndrome. 第 12 回淡路島感染症免疫フォーラム(淡路夢舞台国際会議場) 2013 年 9 月 12 日. 口頭発表(シンポジウム).
- 6) Satoshi Uematsu. TLR3 as an Exacerbating Factor for Radiation-induced Gastrointestinal Syndrome. 15th INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY. Aug 23; Milan, Italy. Poster presentation.
- 7) Satoshi Uematsu. Blockade of TLR3 protects mice from lethal radiation-induced gastrointestinal syndrome. Annual meeting of French Society for Immunology 2013. Nov 6; Paris, France. Speaker in Symposium.
- 8) Satoshi Uematsu. Blockade of TLR3 protects mice from lethal radiation-induced gastrointestinal syndrome. The 2nd Symposium of International Immunological Memory and Vaccine Forum. Aug 24; San Diego, USA.
- 9) Satoshi Uematsu. Innate immune responses in radiation-induced intestinal injury. Novo Nordisk Innovation Summit. Oct 1; Tokyo, Japan.
- 10) Satoshi Uematsu, Kouta Matsunaga and Naoki Takemura. Resident myofibroblasts and eosinophils mediate radiation-induced intestinal fibrosis The 1st International Symposium on Mucosal Immunity and Vaccine Development 2014. Oct 20; Tokyo, Japan.
- 11) Satoshi Uematsu. Innate immune responses in radiation-induced intestinal injury. The 1st Symposium of Max Planck-The University of Tokyo

Center for Integrative Inflammolgy. Dec 18; Berlin, Germany.

- 12) Satoshi Uematsu, Naoki Takemura. Resident myofibroblasts and eosinophils mediate radiation-induced intestinal fibrosis. The 13th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Sep 24; Nara, Japan.

[図書](計 件)

- 1) 武村 直紀, 植松 智. TLR3 を介した放射線誘導性腸上皮傷害機構. *Isotope News* [No.727] 2014 年; 11 月号: 2-8 頁.
- 2) 武村 直紀, 植松 智. 放射線誘導性腸上皮傷害における増悪因子としての TLR3 の役割. *日本インターフェロン・サイトカイン学会ニュースレター* 2014 年; 38 号: 19-30 頁.
- 3) 武村 直紀, 植松 智. 急性放射線性消化管症候群における Toll 様受容体の役割. *放射線生物研究* 2015 年; 1 号: 84-97 頁.

[産業財産権]
出願状況(計 1 件)

名称: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING RADIATION-INDUCED GASTROINTESTINAL SYNDROME
発明者: Satoshi Uematsu, Naoki Takemura, Shizuo Akira
権利者:
種類: U.S. Patent
番号: 61/859,814
出願年月日: 2013 年 07 月 30 日
国内外の別: 国外

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

2015 年 6 月、植松智が、米国トムソン・ロイター社が発表した "Highly Cited Researchers" に選ばれました。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植松 智 (UEMATSU, Satoshi)
東京大学・医科学研究所・特任教授
研究者番号: 50379088

(2) 研究分担者

なし()

研究者番号:

(3) 連携研究者

なし()

研究者番号:

