

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25450190

研究課題名(和文) レチノイン酸産生能を有する腸型樹状細胞の機能制御に基づく粘膜免疫強化法の研究

研究課題名(英文) Approaches to enhancement of mucosal immunity based on control of gut-type dendritic cells with retinoic acid-producing capacity

研究代表者

中妻 彩 (NAKATSUMA, Aya)

徳島文理大学・薬学部・助教

研究者番号：30446075

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)：ビタミンAの代謝産物であるレチノイン酸の存在下では、GM-CSFによってレチノイン酸産生酵素RALDH2とCD103を発現する樹状細胞(DC)が誘導された。それに続くintegrin α 1シグナルによって、炎症性サイトカイン産生能を誘導することなく、DCの活性化とRALDH2発現が増強された。このDCは小腸指向性Foxp3+誘導型制御性T細胞を誘導し、デキストラン硫酸ナトリウム誘発性大腸炎モデルマウスの症状を軽減した。しかし、ビタミンA欠乏下では、腸上皮細胞のTNF- α 産生が増加することによってDCによる炎症性T細胞誘導が亢進し、アレルギー炎症反応が惹起されることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：GM-CSF induced retinal dehydrogenase 2 (RALDH2) and CD103 expression in bone marrow-derived dendritic cells (DCs) in the presence of retinoic acid, an active vitamin A metabolite. Subsequent activation of integrin α 1 signaling enhanced DC maturation and RALDH2 expression without inducing inflammatory cytokines. The RALDH2+CD103+ DCs efficiently induced gut-tropic Foxp3+ inducible regulatory T cells and alleviated dextran sulfate sodium-induced murine colitis. Vitamin A deficiency directed intestinal epithelial cells to produce TNF- α that enhanced an ability of DCs to induce inflammatory T cells. These results suggest that retinoic acid inhibits allergic responses to oral antigens by preventing intestinal DCs from inducing inflammatory T cells.

研究分野：免疫学

キーワード：ビタミンA レチノイン酸 粘膜免疫 樹状細胞 T細胞 免疫寛容 アレルギー 炎症

1. 研究開始当初の背景

腸管粘膜の樹状細胞(DC)は、病原微生物抗原をT細胞に提示し、感染防御などの免疫応答を発動させる一方で、食物、腸内共生細菌、生理的にアポトーシスを起こした自己の細胞など、生体にとって無害な抗原に対しては免疫応答を起こさないよう、免疫寛容状態の確立に貢献している。当グループは、小腸とその所属リンパ系組織に分布するレチナル脱水素酵素2陽性(RALDH2⁺)DCがビタミンA(VA)からレチノイン酸を産生し、T細胞やIgA抗体産生細胞に小腸へのホーミング特異性を刷り込むことを発見した(Immunity 21:527,2004、Science 314:1157,2006)。この発表以降、免疫系におけるVAの重要性が世界的に認知されて急速に研究が進み、2007年にMucidaらによって、レチノイン酸はFoxp3⁺誘導型制御性T細胞(iTreg)の分化を促進し、炎症誘導性Th17細胞の分化を抑制することが見出された。つまり、レチノイン酸産生能を有するRALDH2⁺DCは、リンパ球の組織特異性ホーミングと機能分化の方向性を制御し、免疫寛容誘導を担う中心的な存在の一つであることが示唆された。

そこで当グループでは、DCのRALDH2発現を誘導する腸組織環境因子の探索を行い、GM-CSFが生理的必須因子であることと、GM-CSFによるRALDH2発現誘導にはレチノイン酸自体も必須補助因子として関与していることを見出した(Int.Immunol.21:361,2009)。この時、蛍光基質を用いてフローサイトメトリー解析を行うことにより、個々の細胞レベルでRALDH2酵素活性を簡便に測定する手法を確立し、現在は国内外のDC研究で広く活用されている。

さらに当グループは、VA欠乏飼料摂取マウスでは、経口投与した抗原に対するT細胞の応答化や抗体産生の抑制が見られないどころか、むしろ免疫応答が著しく亢進し、経口免疫寛容が破綻することを見出した。

(1)VA欠乏マウスの腸間膜リンパ節(MLN)DCは、RALDH2活性が有意に低下しており、炎症性サイトカイン産生能が亢進している。

(2)そのため、Foxp3⁺iTreg誘導能が低下し、Th17細胞や、IL-13とTNF- α を高産生する炎症性T細胞の分化誘導能が亢進している。

(3)これらのT細胞は、小腸ホーミング受容体ではなく、炎症部位や皮膚へのホーミング受容体の発現が誘導されている。

(4)正常マウスのMLN-DCもレチノイン酸シグナルを制御することによって炎症性T細胞誘導能が惹起される。

(5)IL-13遺伝子欠損マウスではVA欠乏による経口抗原に対する抗体産生の亢進が起こらない。

以上の予備的な実験結果からも、VAとその代謝産物であるレチノイン酸は、腸のDCの機能も制御し、腸管粘膜における免疫寛容の

誘導に極めて重要であることが示唆される。

2. 研究の目的

アレルギー性疾患、自己免疫性疾患、炎症性疾患は、本来は免疫寛容が成立あるいは反応が終息すべき抗原に対して過剰な免疫応答を起こす疾患で、近年、罹患者が増加している。本研究では、RALDH2⁺腸型DCの分化誘導系を構築し、VA欠乏による炎症誘導の分子メカニズムを解明、さらにはアレルギー発症への関与を検証する。「VAが欠乏すると、MLN-DCはなぜ炎症性になるのか?」「これらのMLN-DCによって分化誘導された炎症性T細胞は、アレルギー発症の一因となるのか?」について明らかにし、前述の疾患発症メカニズムの解明と、DC機能制御に基づく発症予防や治療応用へと展開するための基盤構築を目指す。

3. 研究の方法

(1)骨髄由来DC(BM-DC)の培養と解析

マウスの骨髄細胞をF1t3L存在下で7日間培養してBM-DCを分化誘導した。10 ng/ml GM-CSF+10 nMレチノイン酸受容体アゴニスト(Am80)を添加して2日間培養後、1 μ g/ml Toll様受容体(TLR)2リガンド(Pam3CSK4)を添加、もしくは5 μ g/ml E-cadherin-Fcキメラ組換えタンパク質(R&D systems)または10 μ g/ml抗integrin 1抗体(クローン:KMI6)を固相化したプレートで一晩刺激した。プロッキング抗体や阻害剤は、刺激開始の15分前に添加した。また、BM-DCを50 ng/ml TNF- α 、または100 ng/ml IL-33で2日間刺激した。BM-DCのRALDH2酵素活性は、ALDEFUOR(StemCell)で反応後、他の細胞表面分子の発現と同時にFACSaria(BD Biosciences)で解析した。また、real-time PCR (Applied Biosystems)を用いてmRNA発現解析を行った。

(2)DCとCD4⁺T細胞の共培養

OT-1/Rag2-KOマウスの二次リンパ系組織からCD4⁺ナイーブT細胞を単離し、1 μ M卵白アルブミン(OVA)ペプチドで2時間前処理したDCと5日間共培養した。Foxp3⁺iTregの誘導には、2 ng/ml TGF- β を添加した。PE-Cy7標識抗CD4抗体およびPE標識抗integrin 4/7抗体または抗CCR9抗体で細胞表面を染色後、APC mouse/rat Foxp3 staining sets(eBioscience)で細胞内を染色した。また、共培養後のT細胞を50 ng/ml PMAおよび750 ng/ml イオノマイシンで5時間再刺激し(最後の2時間に3 μ M モネンシンを添加)、細胞表面分子を染色後、細胞内サイトカインを染色した。これらのT細胞をFACS Calibur(BD Biosciences)で解析した。一方、共培養後のT細胞を抗CD3抗体と抗CD28抗体を固相化したプレートで3日間再刺激し、IFN- γ (BD Biosciences)およびIL-17A(BioLegend)のELISAキットを用いて、培養上清中のサイトカインを定量した。

(3)モデルマウスの作製と解析

マウスは SPF 条件下で飼育し、すべての動物実験は徳島文理大学動物実験委員会の承認を得て、文部科学省のガイドラインに沿った方法で実施した。

大腸炎モデルマウスの作製と解析

8-9 週齢の C57BL/6 雄マウスに 2% デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を含む飲料水を与え、4 日後から通常の飲料水を与えた。1 × 10⁶ 個の BM-DC または PBS のみを 0 日目と 2 日目に腹腔内投与し、体重を毎日測定した。

VA 欠乏マウスの作製

マウスを交配した後、妊娠した雌マウスに胎齢 2 週目から VA 欠乏飼料 (オリエンタル酵母工業) を給餌し始めた。出産の後、離乳した仔マウスをさらに 11 週齢になるまで同じ飼料で飼育し、VA 欠乏マウスとして使用した。コントロールマウスは、VA 欠乏飼料に 5000 U/kg VA アセテートを添加した飼料 (オリエンタル酵母工業) で飼育して作製した。

炎症部位へのホーミングアッセイ

VA 欠乏マウスまたはコントロールマウスの MLN-DC で刺激した CD4⁺ T 細胞を、CMFDA 緑色蛍光色素または SNARF-1 赤色蛍光色素 (Life Technologies) で標識して同数ずつ混合し、遅延型過敏反応の一つである接触性皮膚炎を耳介に誘導したマウスに静注した。接触性皮膚炎モデルマウスは、0.5% ジニトロフルオロベンゼン (DNFB) を腹部に 50 μl 塗布し、5 日後に 0.3% DNFB を両耳に 20 μl 塗布して作製し、翌日にホーミングアッセイに使用した。CD4⁺ T 細胞を静注して 16 時間後、接触性皮膚炎モデルマウスの MLN と両耳に移入した CMFDA⁺ 細胞 と SNARF-1⁺ 細胞の割合を FACSCalibur で解析した。

耳介腫脹試験 (即時型アレルギー反応)

VA 欠乏マウスとコントロールマウスに、10 mg OVA または生理食塩水を 1 日おきに計 5 回胃内投与した。最後の胃内投与から 7 日後と 21 日後に、0.1 mg OVA と 2 mg Imject Alum (Thermo Fisher Scientific) の混合液を腹腔内投与した。さらに 7 日後、左耳に 10 μg OVA、右耳に PBS を皮内投与し、1.5、3、6、24 時間後に耳介の厚さを測定した。

(4)結腸組織の解析

VA 欠乏マウスとコントロールマウスから結腸を採取して、凍結切片を作製した。TNF- α 、IL-33、TSLP または E-cadherin を染色し、共焦点レーザー顕微鏡 (Olympus) を用いて観察した。また、結腸から上皮細胞を単離して、real-time PCR を用いて mRNA の発現を解析した。

4. 研究成果

(1)BM-DC を用いた「腸型 DC」の分化誘導

小腸とその所属リンパ系組織に分布する RALDH2⁺ DC は、一般的に integrin E (CD103) を発現していることが知られている。また、CD40、CD86、MHC クラス 分子などの T 細胞活性化分子は高発現しているが、炎症性サイトカイン産生能は低い。そこで、BM-DC を用いて、これらの表現型を併せ持つ「腸型 DC」の誘導方法の確立を試みた。当グループでは、RALDH2 発現誘導で最も重要な生理的必須因子は GM-CSF であり、レチノイン酸自体も必須補助因子として関与していることを見出している (Int. Immunol. 21:361, 2009)。しかし、BM-DC を GM-CSF + Am80 で 24 時間反応して誘導された RALDH2⁺ DC は、腸の RALDH2⁺ DC と異なり、CD103 の陽性率は低かった。そこで、反応時間を 48、72 時間と長くしたところ、RALDH2⁺CD103⁺ DC の割合が増加した。TGF- β をさらに添加することによって、CD103⁺ DC の割合は顕著に増加したが、RALDH2 発現は逆に減弱する傾向にあった。BM-DC の場合、MLN-DC のレベルまで RALDH2 を高発現させるためには、TLR などの成熟・活性化シグナルをさらに加える必要である。しかし、GM-CSF + Am80 と同時に TLR リガンドを作用させると、IL-6 や TNF- α などの炎症性サイトカインの産生が誘導されてしまい、さらには、RALDH2⁺ DC の特徴である CD103 の発現が低下し、免疫抑制性の「腸型 DC」をミミックすることができなかった。生体内では、骨髄で分化した未熟な DC は、腸管粘膜に移動した後、環境中の様々な因子の影響を受けながら抗原を捕捉し成熟する。その後、MLN へと移動し、T 細胞に抗原提示をする。このような DC の動態を考慮し、GM-CSF + Am80 の作用時間と TLR リガンドを加えるタイミングを検討した。GM-CSF + Am80 を 2 日間処理後に TLR リガンドで一晩刺激することによって、CD103 発現レベルを下げることなく、RALDH2 を高発現した DC が得られたが、炎症性サイトカインの産生能は高いままだった。

腸上皮細胞は DC の機能分化に影響を与える最も重要な細胞の一つであることが知られている。そこで、腸上皮細胞が発現する分子の中で、腸の RALDH2⁺ DC に特徴的な CD103 のリガンドである E-cadherin を用いて検証を行った。その結果、GM-CSF + Am80 で 2 日間処理後に E-cadherin で一晩刺激することによって、BM-DC の活性化は促進され、RALDH2 酵素活性や CD86 発現が増強されることを見出した。この DC は、炎症性サイトカインの産生能が低く、さらに、integrin α 4 β 7 や CCR9 を発現した小腸指向性 Foxp3⁺ iTreg の誘導能は高く、Th1 細胞や Th17 細胞などの炎症性 T 細胞の誘導能は低かった。E-cadherin と同じタイミングで TLR リガンドを作用させた RALDH2⁺ DC によって、小腸指向性 Th1/Th17 を誘導することにも成功した。

ブロッキング抗体を用いた検証により、E-cadherin は BM-DC 上の CD103 ではなく、integrin α 1 β 1 (CD49a/CD29) との結合を

介して、DCの活性化とRALDH2発現を増強することを見出した。抗 integrin 1 抗体クローンであるKMI6は、E-cadherinと同様に、炎症性サイトカイン産生を誘導することなくBM-DCの活性化とRALDH2発現を増強した。さらにBM-DCだけではなく、マウスの脾臓から単離したDC前駆細胞を用いた場合も、GM-CSF + Am80 で処理後、E-cadherin またはKMI6 で活性化することによって、RALDH2⁺CD103⁺免疫抑制性DCを誘導することに成功した。しかし、マウスの腸やリンパ系組織から単離したDCは integrin 1 の発現が低く、これらの組織内でDCの活性化に関与する integrin 鎖を同定することはできなかった。また、阻害剤を用いた検証により、E-cadherin によるBM-DCの活性化には、integrin からのシグナル伝達経路であるFAK/PI3K/Akt 経路とMEK/ERKの活性化が関与しており、NF- κ Bは関与していないことが示唆された。NF- κ Bは炎症性サイトカイン産生の鍵となる転写因子であり、このDCが炎症性サイトカインを産生しないという結果と一致した。

BM-DCを用いて分化誘導したRALDH2⁺CD103⁺免疫抑制性DCあるいは免疫応答性DCによって、マウス個体の中で炎症を制御できるかどうかを検証した。これらのDCをDSS誘発性大腸炎モデルマウスに移入したところ、E-cadherin 処理DC移入群は症状が軽減して回復が早かったのに対し、TLR2リガンド(Pam3CDK4)処理DC移入群は症状が悪化し、さらには生存率が低下した(図1)。

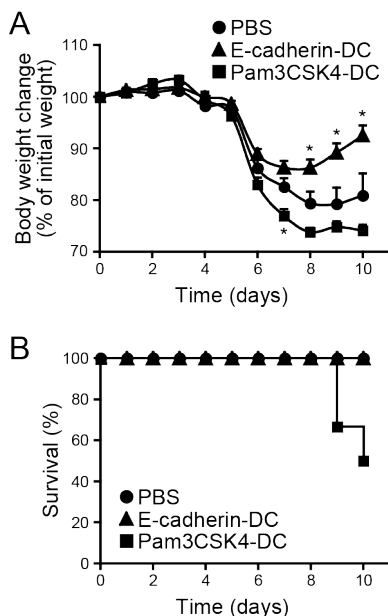


図1. 「腸型DC」による大腸炎の制御

(2)VA欠乏によるアレルギー反応の検証

当グループは、VA欠乏マウスに抗原を経口投与した後、同一抗原を免疫することで、経口抗原特異的炎症性T細胞の誘導や、IgG1抗

体およびIgE抗体産生が顕著に亢進し、経口免疫寛容が破綻することを見出している。また、レチノイン酸シグナルを受けずに成熟・活性化したMLN-DCは、炎症部位や皮膚へのホーミング受容体を持つ炎症性T細胞を誘導する能力が亢進する。つまり、腸管粘膜で誘導された炎症性T細胞が、皮膚などの腸以外の組織で過剰な免疫応答を起し、アレルギー性疾患を発症する一因となる可能性が考えられる。そこで、VA欠乏マウスのMLN-DCで活性化した炎症性T細胞を、DNFBを抗原とした接触性皮膚炎モデルマウスに移入したところ、皮膚の炎症局所へ有意に蓄積することが認められた。また、経口免疫寛容が破綻したVA欠乏マウスの耳介に同一抗原を投与したところ、6時間後をピークとする耳介の腫脹が観察され、即時型アレルギー反応が惹起されることが示された(図2)。

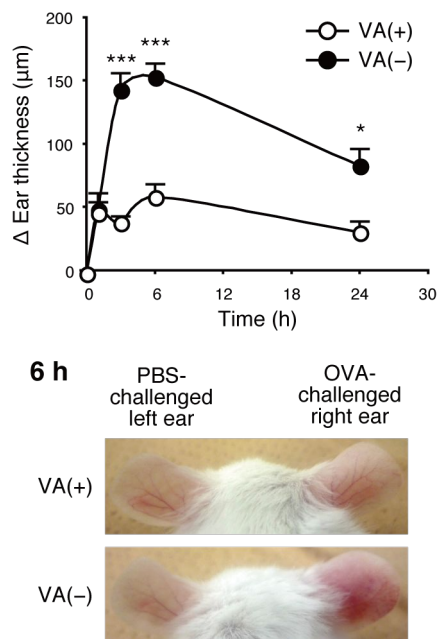


図2.VA欠乏マウスの即時型アレルギー反応

(3)DCの分化を制御する腸上皮細胞の機能発現とレチノイン酸の役割

レチノイン酸は腸管粘膜上皮の代謝回転を促進し、タイトジャンクション分子の発現を誘導することが報告されており、VA欠乏状態では、腸上皮細胞の機能悪化によってDCが炎症性へと変容する可能性は多いに考えられる。当グループは、VA欠乏マウスのMLN-DCは、Th17細胞とIL-13高産生性炎症性T細胞を誘導する能力が亢進することを見出している。特に遺伝子欠損マウスの解析から、IL-13が経口免疫寛容の破綻に重要であることが示唆されている。一般的にIL-13高産生性炎症性T細胞には、炎症性Th2細胞とsuper Th1細胞が報告されており、それぞれを誘導するDCの分化には、上皮細胞が産生するTSLP、IL-33またはIL-18の関与が報告

されている。そこで、これらの因子や、その他の炎症性メディエーターについて腸組織の免疫組織染色や real-time PCR を行った。その結果、VA 欠乏マウスの近位結腸上皮細胞で TNF- α が有意に高発現していることを見出した。IL-33 発現は VA 欠乏によって大きな変動は認められなかったが、VA 欠乏マウスの腸組織はコントロールマウスと比較して脆弱になっていたため、組織破壊によって放出される IL-33 も増加している可能性が考えられた。当グループでは、IL-13 高産生炎症性 T 細胞の誘導には、VA 欠乏マウスの MLN-DC が高発現している IL-6 や OX40L が重要な役割を担っていることも見出している。そこで、TNF- α または IL-33 で BM-DC を処理したところ、IL-6 や OX40L の発現が誘導され、IL-13 高産生炎症性 T 細胞の誘導能が惹起された。TNF- α または IL-33 と同時にレチノイン酸を添加したところ、TNF- α による IL-6 産生誘導を除いて、それ以外の誘導能に対して抑制効果が示された。

以上の結果より、VA の代謝産物であるレチノイン酸の存在下では、GM-CSF によって RALDH2 $^{+}$ CD103 $^{+}$ DC が誘導され、それに続いて受ける integrin α 1 活性化刺激によって、小腸指向性 Foxp3 $^{+}$ iTreg を誘導する能力が賦与された。また、integrin α 1 の代わりに TLR 刺激を受けることによって、この DC は小腸指向性 Th1/Th17 誘導能が賦与された。正常な腸管環境下では、RALDH2 $^{+}$ CD103 $^{+}$ 免疫抑制性 DC は、食物や腸内共生細菌などの生体にとって無害な抗原に対して免疫応答を起ささないよう免疫寛容状態の確立に貢献し、一方、RALDH2 $^{+}$ CD103 $^{+}$ 免疫応答性 DC は、病原微生物に対する感染防御などの発動に貢献していると考えられる。しかし、レチノイン酸シグナルが低下した環境下では、腸上皮細胞が産生する TNF- α や IL-33 によって、DC が IL-6 や OX40L などの炎症性メディエーターを過剰に産生するようになり、その結果、炎症性 T 細胞による炎症反応が亢進し、アレルギー炎症反応が惹起されることが示唆された。現在においても、世界の発展途上地域では、栄養不良の乳幼児が感染症による持続性の下痢で死亡する症例が多い。VA の補給はこの下痢症状を改善し、多くの乳幼児の命を救っている。おそらく、VA によって腸管環境が改善され、リンパ球の分化と配備が正常化し、腸管免疫機能を向上させたのではないかと考えられる。しかし、飽食の時代へと変わった現代日本の食生活では、VA 不足に陥る危険性はほとんどないといわれている。VA は体内では作られないため、食事からの摂取に依存しており、小腸で吸収されて肝臓で貯蔵された後、必要に応じて血管系で全身に運搬されて、代謝酵素を持つ細胞によって利用される。しかし、これらのステップに関わる小腸、肝臓、血管などが器質的または機能的な障害を受けることによって、VA の運搬・代謝に異常を

きたし、局所的にレチノイン酸濃度が低下する可能性が考えられる。つまり、VA を必要量摂取していたとしても、レチノイン酸を有効に生成して利用することができず、VA 欠乏状態と同様の免疫学的異常が起こり得るのではないだろうか。現代社会で問題となっている生活習慣病やストレスは、アレルギーの発症リスク因子であると同時に、これらの臓器の慢性炎症化と機能低下を招き、炎症性腸疾患、肝炎、動脈硬化性疾患、ガンなどの発症とも密接に関わっている。ここには、レチノイン酸のシグナルバランスの乱れが潜んでおり、レチノイン酸欠乏下で成熟・活性化する炎症性 DC と、それによって誘導される炎症性 T 細胞が、疾患の発症・増悪と関与している可能性が考えられる。

GM-CSF + Am80(レチノイン酸)で処理した後、与える活性化シグナルを変えることによって、目的の機能(免疫制御性または免疫応答性)を有した T 細胞を腸管へ効率良くホーミングさせることのできる DC を作り分けることに成功した。本研究で構築した「腸型 DC」の分化誘導系は、過剰な免疫応答の制御を目的とした機能性食品や医薬品の開発や、「腸型 DC」の強化や人為的制御を目的とした DC 免疫療法などの開発に技術提供できるものと考えている。

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5件)

Okayasu I, Hana K, Nemoto N, Yoshida T, Saegusa M, Yokota-Nakatsuma A, Song SY, and Iwata M. Vitamin A inhibits development of dextran sulfate sodium-induced colitis and colon cancer in a mouse model. *BioMed Res Int*. 2016, Article ID 4874809. (査読有)

DOI:10.1155/2016/4874809.

Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, Ohoka Y, Kato C, Song SY, Hoshiao T, Yagita H, Ohteki T, and Iwata M. Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13-producing inflammatory Th2 cells. *Mucosal Immunol*. 2014, 7(4):786-801. (査読有)

DOI:10.1038/mi.2013.96.

Ohoka Y, Yokota-Nakatsuma A, Maeda N, Takeuchi H, and Iwata M. Retinoic acid and GM-CSF coordinately induce retinal dehydrogenase 2 (RALDH2) expression through cooperation between the RAR/RXR complex and Sp1 in dendritic cells. *PLoS One*. 2014, 9(5):e96512. (査読有)

DOI: 10.1371/journal.pone.0096512.

中妻 彩, 岩田 誠. ビタミンAによる炎症誘導性樹状細胞の制御. 炎症と免疫. 2014,

22(4):295-299. (査読無、依頼により執筆)
Takeuchi H, Yokota-Nakatsuma A, Ohoka Y, Kagechika H, Kato C, Song SY, and Iwata M. Retinoid X receptor agonists modulate Foxp3⁺ regulatory T cell and Th17 cell differentiation with differential dependence on retinoic acid receptor activation. J Immunol. 2013, 191(7):3725-3733. (査読有)
DOI: 10.4049/jimmunol.1300032.

[招待講演](計1件)

中妻(横田) 彩. ビタミン A による腸管免疫応答制御. 日本農芸化学会 2014 年大会シンポジウム. 2014 年 3 月 30 日. 明治大学 大学生田キャンパス (神奈川県)

[学会発表](計13件)

Ohoka Y, Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, and Iwata M. GM-CSF provides distinct signal pathways, including β -catenin and c-Rel activation, contributing to RALDH2 expression in dendritic cells. 第 44 回日本免疫学会学術集会. 2015 年 11 月 19 日. 札幌コンベンションセンター (北海道)

中妻 彩, 亀井 進太郎, 松山 盛和, 岩澤 春奈, 小海途 里奈, 竹内 一, 大岡 嘉治, 岩田 誠. E-cadherin は腸管指向性制御性 T 細胞の誘導能を有する抗炎症性樹状細胞の分化を促進する. 日本薬学会第 135 年会. 2015 年 3 月 28 日. デザイン・クリエイティブセンター神戸 (兵庫県)

Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, Ohoka Y, and Iwata M. E-cadherin enhances the expression of retinal dehydrogenase 2 in dendritic cells and confers the ability to induce gut-tropic regulatory T cells. 第 43 回日本免疫学会学術集会. 2014 年 12 月 12 日. 国立京都国際会館 (京都府)

Ohoka Y, Yokota-Nakatsuma A, Maeda N, Takeuchi H, and Iwata M. Cooperation between Sp1 and the RAR/RXR complex is involved in the regulation of RALDH2 expression in dendritic cells. 第 87 回日本生化学会大会. 2014 年 10 月 17 日. 国立京都国際会館 (京都府)

中妻 彩, 岩田 誠. レチノイン酸産生能を有し腸管指向性制御性 T 細胞を誘導する CD103 陽性樹状細胞の分化誘導系の構築. 日本食品免疫学会第 10 回学術大会. 2014 年 10 月 17 日. 東京大学伊藤謝恩ホール (東京都)

大岡 嘉治, 中妻 彩, 竹内 一, 岩田 誠. 樹状細胞におけるレチノイン酸合成酵素 RALDH2 の遺伝子発現誘導機構の解析. 第 13 回四国免疫フォーラム. 2014 年 6 月 21 日. 徳島大学 (徳島県)

中妻 彩, 岩田 誠. ビタミン A 欠乏は IL-13

産生炎症性 T 細胞を誘導し、食物抗原に対するアレルギー反応のリスクを増加させる. 日本薬学会第 134 年会. 2014 年 3 月 28 日. 熊本市総合体育館 (熊本県)

Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, Ohoka Y, Ohteki T, and Iwata M. Vitamin A prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13 producing inflammatory Th2 cells. 第 42 回日本免疫学会学術集会. 2013 年 12 月 12 日. 幕張メッセ (千葉県)

Takeuchi H, Yokota-Nakatsuma A, Ohoka Y, Kagechika H, and Iwata M. Characterization of the role of retinoid X receptor signaling in the differentiation of Th17. 第 42 回日本免疫学会学術集会. 2013 年 12 月 12 日. 幕張メッセ (千葉県)

Ohoka Y, Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, and Iwata M. Involvement of the transcription factors Sp1, RAR/RXR, and c-Rel in the regulation of RALDH2 expression in dendritic cells. 第 42 回日本免疫学会学術集会. 2013 年 12 月 12 日. 幕張メッセ (千葉県)

中妻 彩, 岩田 誠. ビタミン A 欠乏マウスの腸間膜リンパ節樹状細胞による IL-13 高産生炎症性 T 細胞の分化誘導と経口免疫寛容誘導の検討. 第 9 回日本食品免疫学会学術大会. 2013 年 10 月 17 日. 東京大学伊藤謝恩ホール (東京都)

竹内 一, 中妻 彩, 大岡 嘉治, 影近 弘之, 宋 時栄, 岩田 誠. 制御性 T 細胞分化における RXR シグナルの影響. 第 24 回日本レチノイド研究会学術集会. 2013 年 8 月 30 日. 星薬科大学百年記念館 (東京都)

中妻 彩, 近藤 弘子, 夢田 光, 竹内 一, 大岡 嘉治, 加藤 千恵子, 宋 時栄, 岩田 誠. ビタミン A 欠乏マウスの腸間膜リンパ節樹状細胞による IL-13 高産生炎症性 T 細胞の分化誘導メカニズムの検討. 第 12 回四国免疫フォーラム. 2013 年 6 月 22 日. 徳島文理大学香川キャンパス (香川県)

[その他]

受賞

第 9 回日本食品免疫学会学術大会ポスター賞. 2013 年 10 月 18 日.

ホームページ等

徳島文理大学 香川薬学部 生体防御学講座
<http://kp.bunri-u.ac.jp/kph05/gyoseki.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中妻 彩 (NAKATSUMA AYA)

徳島文理大学・香川薬学部・助教

研究者番号: 30446075