

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293400

研究課題名(和文) 粘膜細菌感染における Foxp3陰性 IL-10産生制御性T細胞の分化・機能の解析

研究課題名(英文) Differentiation and function of Foxp3-negative IL-10-producing regulatory T cells on mucosal bacterial infection

研究代表者

永井 重徳 (Nagai, Shigenori)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授

研究者番号：50348801

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：制御性T(Treg)細胞のマスター転写因子Foxp3を発現せず、抑制性サイトカインIL-10を産生するI型制御性T(Tr1)細胞は、細菌感染による慢性炎症を抑制すると考えられたため、その分化制御について解析した。IL-27を用いてin vitroにおいてTr1を分化する際に、脂質リン酸化酵素の1種であるPI3Kを阻害するとTr1分化が抑制され、反対に増強すると分化が促進されることから、PI3KシグナルがTr1分化を正に制御していることが示された。

研究成果の概要(英文)：Since Foxp3-negative, IL-10-producing regulatory T (Tr1) cells are quite important for the suppression of chronic inflammation, I tried to investigate the regulatory mechanisms of Tr1 differentiation. When I added the inhibitor of PI3K, a kind of lipid kinases, in Tr1 differentiation by IL-27, I was able to suppress Tr1 differentiation. In contrast, Tr1 differentiation was enhanced when the PI3K pathway was augmented. These results suggest that PI3K pathway positively regulates the differentiation of IL-27-induced Tr1 cells.

研究分野：免疫学

キーワード：IL-10 ヘルパーT細胞

1. 研究開始当初の背景

慢性炎症は、本来宿主の生体防御に働く免疫細胞が、何らかの理由で持続的・長期的に自己の組織を侵襲することにより引き起こされる。この慢性炎症には、様々な自然免疫系および獲得免疫系が関わるが、特にヘルパーT(Th)細胞は炎症部位に浸潤し、炎症性サイトカインや(走化性因子である)ケモカインなどを産生して炎症反応を誘発するため、このTh細胞の働きを制御できれば、慢性炎症の治療に役立つことが容易に想像される。

Th細胞にはいくつかの違った役割を持つ細胞に分類され、Th1細胞は細胞性免疫に、Th2細胞は液性免疫に関わっている。また、TGFβの豊富な粘膜組織においては、(マウスでは)IL-6 & TGFβによって分化しIL-17を産生するTh17細胞も存在し、粘膜組織に存在する細胞外寄生細菌に対する生体防御に働く。逆に、これらエフェクターTh細胞の機能を抑制するTh細胞もまた生体内に存在し(あるいは誘導され)過剰な免疫応答を抑えるように働いている。この中には、マスター転写因子としてFoxp3を発現し、抑制性サイトカインであるTGFβを主に産生する制御性T細胞(regulatory T cell; Treg)が良く知られているが、その他にも、Foxp3を発現せず抑制性サイトカインであるIL-10を主に産生する1型制御性T細胞(type 1 regulatory T; Tr1)が挙げられる。

申請者はこれまでに、脂質リン酸化酵素であるphosphoinositide 3-kinase (PI3K)欠損マウスへのHp感染において、炎症部位に浸潤するTh17細胞の割合が対照群に比べて減少することから、PI3Kが*in vivo*においてTh17の分化を正に制御することを明らかにした。PI3KがTh17分化を正に制御する分子機構として、下流に存在するmTOR complex 1 (mTORC1)を介して少なくとも2通りの経路があることを明らかにした(*Cell Rep* (2012))。申請者が着目しているPI3K-mTORC1経路の役割に関して、一方で、IL-10を主に産生するTr1細胞の分化について、PI3K-mTORC1経路がどのように関わるかについての報告はない。Tr1分化における分子機構の解明は、慢性炎症抑制の観点からも重要であるため、PI3K-mTORC1経路によるTr1分化における分子機構の解明を試みるに至った。

2. 研究の目的

粘膜組織における細菌感染による慢性炎症の誘発・持続には、ヘルパーT(Th)細胞が重要な役割を果たし、特にTh1やTh17細胞などの炎症性細胞が病態の悪化に関わっている。一方でこれら炎症性細胞に対し、炎症を抑制するTh細胞も誘導され、行き過ぎた炎症性細胞の活動を抑制し、炎症反応を終息さ

せるよう働く。粘膜組織における炎症抑制には、抑制性サイトカインであるIL-10が深く関わっていることから、本研究ではIL-10を産生するFoxp3陰性Th細胞(Tr1細胞)の分化制御機構を明らかにし、粘膜組織に慢性炎症を引き起こす細菌感染動物モデルを用いて、Tr1細胞の機能増強による慢性炎症抑制効果を*in vivo*において検討し、慢性炎症に対する新たな治療法の確立を目指すことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) *in vitro*におけるTr1分化の検討

脾臓細胞からCD25⁺CD4⁺T細胞を分離し、IL-27存在下で抗CD3抗体および抗CD28抗体で刺激して3日間培養し、Tr1細胞を誘導した。ここにPI3K阻害剤を加えてTr1分化に及ぼす影響について以下のように調べた。

Tr1分化度を、IL-10を指標にFACSにて解析した。

PI3K経路の関与について、タンパク質を抽出してウェスタンブロットにより、関連分子のリン酸化を調べた。

Tr1関連遺伝子発現について、RNAを抽出後にcDNAを作製してRT-PCRによる検討を行った。

(2) *in vivo*におけるTr1分化の検討

IL-10-Venus x Foxp3-hCD2/CD52マウスに抗CD3ε抗体を腹腔内投与することによりTr1細胞を*in vivo*で分化させることができる。PI3K阻害剤をさらに加えた場合に、抗体投与3日後において脾臓(spl)、腸間膜リンパ節(mLN)、小腸粘膜固有層(SILP)、パイエル板(PP)に存在するTr1分化の影響を調べた。

4. 研究成果

(1) *in vitro*におけるTr1分化の検討

Tr1分化時にPI3K阻害剤を添加することにより、Tr1分化を抑制することが明らかになった。この抑制効果は濃度依存的であり、かつ分化初期に添加することにより効果的に分化を抑制することができた。また、逆にPI3Kの下流にあるAktを、4-hydroxytamoxifen添加により活性化することのできる細胞を用いてTr1分化を行ったところ、分化が促進した。以上の結果から、PI3K-Akt経路はTr1分化を促進することが示された。

PI3K経路の下流でどの分子が活性化されているかをリン酸化を指標に調べた。その結果、AktのSer473のリン酸化およびFoxo1のSer256が阻害剤によって阻害されていることが示された。これらの結果から、PI3Kの下流で、Akt-Foxo1経路がTr1分化時に活性化されることが明らかになった。

Tr1細胞の分化に必要な転写因子として知られるAhrやc-Mafの発現は、予想に反してPI3K阻害により上昇することが示された。また、これにより産生制御されTr1分化の維持に必要なサイトカインIL-21の遺伝子発現に

についても、同様に阻害剤により上昇した。しかしながら、オートクリン様式で作用するのに必要な Tr1 細胞上の IL-21 受容体(IL-21R)の発現が、阻害剤により減少することを見出した。すなわち、PI3K は IL-21R 発現を増強することにより、Tr1 分化を促進することが明らかになった。

(2) *in vivo*における Tr1 分化の検討

抗 CD3 ϵ 抗体を投与することによって、Tr1 細胞すなわち Venus (Foxp3)⁺hCD2(IL-10)⁺細胞が spl, mLN SILP, PP のいずれにおいても誘導された。PI3K 阻害剤投与により、全てにおいて Tr1 分化が抑制された。興味深いことに、Treg 細胞すなわち Venus⁺hCD2⁺細胞の割合は阻害剤によって影響を受けなかった。すなわち、Tr1 細胞産生 IL-10 のみが PI3K によって制御されていることが示された。

以上の結果から、PI3K-Akt 経路は Foxo1 を介して IL-21R の発現を制御し、Tr1 分化を促進するように働くことが示された。なお、これらの成果については、現在英語論文としてまとめ投稿中である。

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 53 件)(全て査読有り)

- 1: Matsui-Hasumi A, Sato Y他(Yoshimura A, 10人中6番目) . E3 ubiquitin ligases SIAH1/2 regulate hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1)-mediated Th17 cell differentiation. *Int Immunol*. 2017 Mar 1;29(3):133-143. doi: 10.1093/intimm/dxx014.
- 2: Komai K, Shichita T, Ito M, Kanamori M, Chikuma S, Yoshimura A. Role of scavenger receptors as damage-associated molecular pattern receptors in Toll-like receptor activation. *Int Immunol*. 2017 Feb 1;29(2):59-70. doi: 10.1093/intimm/dxx010.
- 3: Ohno T, Kondo Y, Zhang C, Kang S, Azuma M. Immune Checkpoint Molecule, VISTA Regulates T-Cell-Mediated Skin Inflammatory Responses. *J Invest Dermatol*. 2017 Jan 16. pii: S0022-202X(17)30012-X. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.049.
- 4: Kurebayashi Y, Baba Y, Minowa A, Nadya NA, Azuma M, Yoshimura A, Koyasu S, Nagai S. TGF- β -induced Phosphorylation of Akt and Foxo Transcription Factors Negatively Regulates the Differentiation of Induced Regulatory T Cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Nov 4;480(1):114-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.09.153.
- 5: Kanamori M, Nakatsukasa H, Okada M, Lu Q, Yoshimura A. Induced Regulatory T Cells: Their Development, Stability, and Applications.

Trends Immunol. 2016 Nov;37(11):803-811. doi: 10.1016/j.it.2016.08.012.

- 6: Morita M, Yoshida S他(Yoshimura A, 21人中15番目) . Smad4 is required to inhibit osteoclastogenesis and maintain bone mass. *Sci Rep*. 2016 Oct 12;6:35221. doi: 10.1038/srep35221.
- 7: Zhou Q, Anderson C, Hanus J, Zhao F, Ma J, Yoshimura A, Wang S. Strand and Cell Type-specific Function of microRNA-126 in Angiogenesis. *Mol Ther*. 2016 Oct;24(10):1823-1835. doi: 10.1038/mt.2016.108.
- 8: Yeganeh M, Gui Y他(Yoshimura A, 10人中7番目) . Suppressor of cytokine signaling 1-dependent regulation of the expression and oncogenic functions of p21(CIP1/WAF1) in the liver. *Oncogene*. 2016 Aug 11;35(32):4200-11. doi: 10.1038/onc.2015.485.
- 9: Akiyama M, Yasuoka H他(Yoshimura A, 12人中11番目) . Induced Regulatory T Cells: Their Development, Stability, and Applications. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jul 13;18:167. doi: 10.1186/s13075-016-1064-4.
- 10: Wu H, Huang X他(Yoshimura A, 11人中10番目) . Induced Regulatory T Cells: Their Development, Stability, and Applications. *Sci Rep*. 2016 Jun 21;6:28065. doi: 10.1038/srep28065.
- 11: Masamoto Y, Arai S他(Yoshimura A, 10人中8番目) . Adiponectin Enhances Antibacterial Activity of Hematopoietic Cells by Suppressing Bone Marrow Inflammation. *Immunity*. 2016 Jun 21;44(6):1422-33. doi: 10.1016/j.immuni.2016.05.010.
- 12: Tando T, Hirayama A他(Yoshimura A, 17人中15番目) . High-mobility group box 1 is an important mediator of microglial activation induced by cortical spreading depression. *J Biol Chem*. 2016 Jun 3;291(23):12184-94. doi: 10.1074/jbc.M115.680579.
- 13: Nishikawa A, Suzuki K他(Yoshimura A, 12人中11番目) . Strand and Cell Type-specific Function of microRNA-126 in Angiogenesis. *Arthritis Res Ther*. 2016 May 14;18(1):106. doi: 10.1186/s13075-016-1006-1.
- 14: Takizawa T, Shibata M他(Yoshimura A, 10人中9番目) . High-mobility group box 1 is an important mediator of microglial activation induced by cortical spreading depression. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017

- Mar;37(3):890-901. doi:
10.1177/0271678X16647398.
- 15: Shiono Y, Ishii K 他 (Nagai S, 12 人中 3 番目). Delayed *Propionibacterium acnes* surgical site infections occur only in the presence of an implant. *Sci Rep*. 2016 Sep 12;6:32758. doi: 10.1038/srep32758.
- 16: Yamazumi Y, Sasaki O 他 (Nagai S, 15 人中 7 番目). The RNA-binding protein Mex-3B is required for IL-33 induction in the development of allergic airway inflammation. *Cell Rep*. 2016 Aug 30;16(9):2456-2471. (DOI: 10.1016/j.celrep.2016.07.062).
- 17: Sekiya T, Nakatsukasa H, Lu Q, Yoshimura A. Roles of transcription factors and epigenetic modifications in differentiation and maintenance of regulatory T cells. *Microbes Infect*. 2016 Jun;18(6):378-86. doi: 10.1016/j.micinf.2016.02.004.
- 18: Wu H, Zhao M, Yoshimura A, Chang C, Lu Q. Critical Link Between Epigenetics and Transcription Factors in the Induction of Autoimmunity: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Jun;50(3):333-44. doi: 10.1007/s12016-016-8534-y.
- 19: Kondo Y, Ohno T, Nishii N, Harada K, Yagita H, Azuma M. Differential contribution of three immune checkpoint (VISTA, CTLA-4, PD-1) pathways to antitumor responses against squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2016 Jun;57:54-60. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.04.005.
- 20: Vo M, Holz LE 他(Azuma M, 10人中7番目). Effector T cell function rather than survival determines extent and duration of hepatitis in mice. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1327-38. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.040.
- 21: Sakaguchi R, Chikuma S, Shichita T, Morita R, Sekiya T, Ouyang W, Ueda T, Seki H, Morisaki H, Yoshimura A. Innate-like function of memory Th17 cells for enhancing endotoxin-induced acute lung inflammation through IL-22. *Int Immunol*. 2016 May;28(5):233-43. doi: 10.1093/intimm/dxv070.
- 22: Akiyama M, Suzuki K, Kassai Y, Miyazaki T, Morita R, Yoshimura A, Takeuchi T. Resolution of elevated circulating regulatory T cells by corticosteroids in patients with IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *Int J Rheum Dis*. 2016 Apr;19(4):430-2. doi: 10.1111/1756-185X.12725.
- 23: Funao H, Nagai S, 他 10 人. A novel hydroxyapatite film coated with ionic silver via inositol hexaphosphate chelation prevents implant-associated infection. *Sci Rep*. 2016 Mar 17;6:23238. (DOI: 10.1038/srep23238).
- 24: Murota A, Suzuki K 他(Yoshimura A, 10人中 9番目). Serum proteomic analysis identifies interleukin 16 as a biomarker for clinical response during early treatment of rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2016 Feb;78:87-93. doi: 10.1016/j.cyto.2015.12.002.
- 25: Hirata Y, Brems H, Suzuki M, Kanamori M, Okada M, Morita R, Llano-Rivas I, Ose T, Messiaen L, Legius E, Yoshimura A. Interaction between a Domain of the Negative Regulator of the Ras-ERK Pathway, SPRED1 Protein, and the GTPase-activating Protein-related Domain of Neurofibromin Is Implicated in Legius Syndrome and Neurofibromatosis Type 1. *J Biol Chem*. 2016 Feb 12;291(7):3124-34. doi: 10.1074/jbc.M115.703710.
- 26: Sekiya T, Yoshimura A. A novel In Vitro Th Differentiation Protocol. *Methods Mol Biol*. 2016;1344:183-91. doi: 10.1007/978-1-4939-2966-5_10.
- 27: Asakawa M, Yoshida H, Sakai R, Saeki K, Okada M, Kanamori M, Kotani H, Wei X, Yoshimura A. A novel JAK-STAT inhibitor, 2-[(3-Carbamoyl-2-thienyl)amino]-2-oxoethyl(2,6-dichlorophenyl)acetate, suppresses helper T cell differentiation in vitro and collagen-induced arthritis in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Dec 25;468(4):766-73. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.11.030.
- 28: Ooi JD, Li M 他 (Azuma M, 7 人中 5 番目). Programmed death 1 and its ligands do not limit experimental foreign antigen-induced immune complex glomerulonephritis. *Nephrology (Carlton)*. 2015 Dec;20(12):892-8. doi: 10.1111/nep.12532.
- 29: Gui Y, Yeganeh M 他(Yoshimura A, 10人中 7 番目). Regulation of MET receptor tyrosine kinase signaling by suppressor of cytokine signaling 1 in hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2015 Nov 12;34(46):5718-28. doi: 10.1038/onc.2015.20.
- 30: Okumura A, Rasmussen AL 他(Yoshimura A, 9人中 5 番目). Suppressor of Cytokine Signaling 3 Is an Inducible Host Factor That Regulates Virus Egress during Ebola Virus Infection. *J Virol*. 2015 Oct;89(20):10399-406. doi: 10.1128/JVI.01736-15.
- 31: Ogawa R, Suzuki Y 他(Yoshimura A, 10人中 6 番目). Distinct effects of endogenous interleukin-23 on eosinophilic airway

- inflammation in response to different antigens. *Allergol Int.* 2015 Sep;64 Suppl:S24-9. doi: 10.1016/j.alit.2015.04.005.
- 32: Sekiya T, Kondo T, Shichita T, Morita R, Ichinose H, Yoshimura A. Suppression of Th2 and Tfh immune reactions by Nr4a receptors in mature T reg cells. *J Exp Med.* 2015 Sep 21;212(10):1623-40. doi: 10.1084/jem.20142088.
- 33: Liu Y, Liao J他(Yoshimura A, 8人中7番目). Increased expression of TLR2 in CD4(+) T cells from SLE patients enhances immune reactivity and promotes IL-17 expression through histone modifications. *Eur J Immunol.* 2015 Sep;45(9):2683-93. doi: 10.1002/eji.201445219.
- 34: Akiyama M, Suzuki K他(Yoshimura A, 12人中11番目). Number of Circulating Follicular Helper 2 T Cells Correlates With IgG4 and Interleukin-4 Levels and Plasmablast Numbers in IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Sep;67(9):2476-81. doi: 10.1002/art.39209.
- 35: Suzuki M, Morita R, Hirata Y, Shichita T, Yoshimura A. Spred1, a Suppressor of the Ras-ERK Pathway, Negatively Regulates Expansion and Function of Group 2 Innate Lymphoid Cells. *J Immunol.* 2015 Aug 1;195(3):1273-81. doi: 10.4049/jimmunol.1500531.
- 36: Morita H, Arae K他(Azuma M, 29人中20番目). Effector T cell function rather than survival determines extent and duration of hepatitis in mice. *Immunity.* 2015 Jul 21;43(1):175-86. doi: 10.1016/j.immuni.2015.06.021.
- 37: Kashiwagi I, Morita R, Schichita T, Komai K, Saeki K, Matsumoto M, Takeda K, Nomura M, Hayashi A, Kanai T, Yoshimura A. Smad2 and Smad3 Inversely Regulate TGF- β Autoinduction in Clostridium butyricum-Activated Dendritic Cells. *Immunity.* 2015 Jul 21;43(1):65-79. doi: 10.1016/j.immuni.2015.06.010.
- 38: Sekine Y, Togi S他(Yoshimura A, 8人中6番目). STAP-2 Protein Expression in B16F10 Melanoma Cells Positively Regulates Protein Levels of Tyrosinase, Which Determines Organs to Infiltrate in the Body. *J Biol Chem.* 2015 Jul 10;290(28):17462-73. doi: 10.1074/jbc.M115.658575.
- 39: Takeshita M, Suzuki K他(Yoshimura A, 10人中9番目). Polarization diversity of human CD4+ stem cell memory T cells. *Clin Immunol.* 2015 Jul;159(1):107-17. doi: 10.1016/j.clim.2015.04.010.
- 40: Ito M, Shichita T他(Yoshimura A, 7人中6番目). Bruton's tyrosine kinase is essential for NLRP3 inflammasome activation and contributes to ischaemic brain injury. *Nat Commun.* 2015 Jun 10;6:7360. doi: 10.1038/ncomms8360.
- 41: Taniguchi K, Wu LW他(Yoshimura A, 18人中15番目). A gp130-Src-YAP module links inflammation to epithelial regeneration. *Nature.* 2015 Mar 5;519(7541):57-62. doi: 10.1038/nature14228.
- 42: Ritprajak P, Azuma M. Intrinsic and extrinsic control of expression of the immunoregulatory molecule PD-L1 in epithelial cells and squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2015 Mar;51(3):221-8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.11.014.
- 43: Okamoto S, Fujiwara H他(Yoshimura A, 10人中8番目). Anti-IL-12/23 p40 antibody attenuates experimental chronic graft-versus-host disease via suppression of IFN- γ /IL-17-producing cells. *J Immunol.* 2015 Feb 1;194(3):1357-63. doi: 10.4049/jimmunol.1400973.
- 44: Morita R, Suzuki M, Kasahara H, Shimizu N, Shichita T, Sekiya T, Kimura A, Sasaki K, Yasukawa H, Yoshimura A. ETS transcription factor ETV2 directly converts human fibroblasts into functional endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Jan 6;112(1):160-5. doi: 10.1073/pnas.1413234112.
- 45: Okada M, Matsuzawa A, Yoshimura A, Ichijo H. The lysosome rupture-activated TAK1-JNK pathway regulates NLRP3 inflammasome activation. *J Biol Chem.* 2014 Nov 21;289(47):32926-36. doi: 10.1074/jbc.M114.579961.
- 46: Xu Y, Ito T他(Yoshimura A, 10人中9番目). Spred-2 deficiency exacerbates lipopolysaccharide-induced acute lung inflammation in mice. *PLoS One.* 2014 Oct 2;9(9):e108914. doi: 10.1371/journal.pone.0108914.
- 47: Asai-Tajiri Y, Matsumoto K他(Azuma M, 10人中8番目). Small interfering RNA against CD86 during allergen challenge blocks experimental allergic asthma. *Respir Res.* 2014 Oct 27;15:132. doi: 10.1186/s12931-014-0132-z.
- 48: Yoshioka K, Ishii K他(Nagai S, 13人中4番目). A novel model of soft-tissue infection using bioluminescence imaging allows noninvasive, real-time monitoring of bacterial growth. *PLoS*

One. 2014 Sep 3;9(9):e106367. (DOI: 10.1371/journal.pone.0106367).

- 49: Zhang C, Ohno T, Kang S, Takai T, Azuma M. Repeated antigen painting and sublingual immunotherapy in mice convert sublingual dendritic cell subsets. *Vaccine*. 2014 Sep 29;32(43):5669-76. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.08.013.
- 50: Fujiwara H, Maeda Y他 (Azuma M, 12人中10番目) . Programmed death-1 pathway in host tissues ameliorates Th17/Th1-mediated experimental chronic graft-versus-host disease. *J Immunol*. 2014 Sep 1;193(5):2565-73. doi: 10.4049/jimmunol.1400954.
- 51: Takahashi R, Yoshimura A. SOCS1 and regulation of regulatory T cells plasticity. *J Immunol Res*. 2014;2014:943149. doi: 10.1155/2014/943149.
- 52: Fukaya T, Someya K, Hibino S, Okada M, Yamane H, Taniguchi K, Yoshimura A. Loss of Sprout4 in T cells ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice by negatively regulating IL-1 β receptor expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 May 9;447(3):471-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.04.012.
- 53: Sunthamala N, Pientong C, Ohno T, Zhang C, Bhingare A, Kondo Y, Azuma M, Ekalaksananan T. HPV16 E2 protein promotes innate immunity by modulating immunosuppressive status. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Apr 18;446(4):977-82. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.03.042.
- 〔学会発表〕(計 6件)
1. Niken Adiba Nadaya, Azuma Miyuki, Nagai Shigenori. Regulation of IL-10 production from IL-27-induced Tr1 cells by PI3K-Akt pathway. 第45回日本免疫学会 2016.12.5-7 沖縄コンベンションセンター , 沖縄県宜野湾市 .
2. Nagai S, Kurebayashi Y, Baba Y, Minowa A, Azuma M, Yoshimura A, Koyasu S. Phosphorylation of Akt and Foxos induced by TGF- β negatively regulates the differentiation of induced regulatory T cells. ICI 2016, 2016.8.21-26. Melbourne, Australia
3. Nagai S, Kurebayashi Y, Baba Y, Minowa A, Azuma M, Yoshimura A, Koyasu S. Phosphorylation of Akt and Foxos induced by TGF- β negatively controls the differentiation of induced regulatory T cells. Keystone Symposia, 2015.1.13-18, Vancouver, Canada.
4. Niken AN, Azuma M, Nagai S. Pole of PI3K in Tr1 cells differentiation. 第44回日本免疫

学会、2015.11.18-20、札幌コンベンションセンター , 北海道札幌市.

5. Nagai S, KurebayashiY, Azuma M, Yoshimura A, Koyasu S. Phosphorylation of Akt and Foxos induced by TGF- β negatively controls the differentiation of Induced Regulatory T Cells. 第43回日本免疫学会 2014.12.10-12, 国立京都国際会館, 京都府京都市 .
6. 永井 重徳, 紅林 泰, 東 みゆき, 吉村 昭彦, 小安 重夫. TGF- β による Akt および Foxo のリン酸化は iTreg 分化を負に制御する. 第 37 回日本分子生物学会年会, 2014.11.25-27, パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市 .

〔図書〕(計 1件)

- 1: 永井重徳 . 獲得免疫と自己免疫疾患 . パイオマテリアル - 生体材料 - , 33(2): 130-3, 2015 .

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1件)

名称 : 細胞培養基材、細胞培養基材の製造方法、細胞培養方法、及び細胞培養装置
発明者 : 相澤守, 中村まり子, 山田清貴, 永井重徳
権利者 : 相澤守, 中村まり子, 山田清貴
種類 : 特許権
番号 : 特願 2014-192763
出願年月日 : 2014/9/22
国内外の別 : 国内

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

永井 重徳 (NAGAI, Shigenori)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授
研究者番号 : 50348801

(2)研究分担者

東 みゆき (AZUMA, Miyuki)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号 : 90255654

(3)連携研究者

吉村 昭彦 (YOSHIMURA, Akihiko)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号 : 90182815

(4)研究協力者

なし ()