

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 17 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21510067

研究課題名（和文）環境化学物質の T 細胞免疫応答攪乱による炎症性腸疾患増悪と大腸がん促進機構の解明

研究課題名（英文）Exacerbation of colitis and promotion of colitis associated cancer by environmental chemicals via modulation of T cell mediated immunity

研究代表者

加藤 琢磨（KATO TAKUMA）

三重大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：60224515

研究成果の概要（和文）：

本研究では、強力な酸化ストレス作用を有するトリブチル錫が潰瘍性大腸炎の発症・増悪、さらに炎症に起因する大腸がんの発生と進展に関与する可能性について検討を行った。大腸特異的発がん化学物質アゾキシメタンと大腸炎誘発剤デキストラン硫酸ナトリウム投与による潰瘍性大腸炎マウスモデルを用いて、トリブチル錫曝露により大腸炎の増悪に伴って大腸発がんが促進されることを見いだした。腫瘍の発生に先立って Th2 型サイトカインと Th2 型サイトカインによって発現誘導される活性化誘導シチジン脱アミノ酵素（AID）の発現が誘導されること、この発現がトリブチル錫曝露により増強されることを見いだした。一方、内因性抗酸化因子チオレドキシンを過剰発現させたトランスジェニックマウスでは、大腸炎が増悪される一方で大腸発がんが抑制されていた。我々は既にトリブチル錫が酸化ストレス作用を介して Th2 細胞分化を促進し Th2 型免疫を増強することを示している。従ってこれらの結果は、トリブチル錫曝露による炎症性大腸発がん促進作用に T 細胞免疫応答攪乱による AID 発現増強を介した癌原遺伝子や癌抑制遺伝子の突然変異誘導が寄与している機構を示唆している。

研究成果の概要（英文）：

In the present study, the possible involvement of a prominent environmental chemical, tributyltin, in the exacerbation of colon inflammation and promotion colitis associated colorectal cancer was examined. Using a mouse model of azoxymethane and dextrans sodium salt induced colitis and colitis associated cancer, we found that exposure of an environmentally relevant dose of tributyltin exacerbated colon inflammation and promoted induction of colon cancer. We also found that the expression Th2 cytokines and downstream activation-induced cytidine deaminase that is know as natural mutator were significantly enhanced by tributyltin exposure before tumor emergence. On the other hand, mouse overexpressing intrinsic anti-oxidant, thioredoxin, was protected from the induction of colon cancer. Previously, we have shown that tributyltin promote Th2 cell differentiation that results in the enhancement of Th2 immunity through oxidative stress. Collectively, these results suggest that modulation of Th immunity by tributyltin that leads to the enhancement of AID expression is involved in the exacerbation of colon inflammation and promotion of colitis associated colorectal cancer.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：環境学・放射線・化学物質影響科学

キーワード：環境化学物質、トリブチル錫、大腸炎症、大腸発がん、酸化ストレス、Th1/Th2

1. 研究開始当初の背景

潰瘍性大腸炎、クローン病ともに厚生労働省指定の特定疾患であり、約10万人の患者が存在する。近年、有病率・罹患率ともに上昇傾向がみられ、今後さらに患者数の増加が予想される。これら炎症性腸疾患の発症あるいは増悪の原因は明らかではないが、腸管粘膜局所の免疫監視機構の破綻により、腸内細菌叢に対する過剰免疫応答が、局所への炎症細胞の集積や活性化を招き、一連の炎症反応が誘導され組織破壊に至ると考えられている。腸内細菌叢に対する過剰免疫応答はTh1、Th2、Th17の不適切な誘導ないし過剰な活性化と、免疫応答を負に制御する制御性T細胞(Treg)の機能不全による制御機構の破綻に起因していることが示唆されている(J. Clin. Invest. 2007, 117:514-521)。また、本来適切に制御されている腸管免疫監視機構の制御不全に、食餌、ストレス、環境汚染物質などの環境因子が関与し、近年の疾患増多要因となっていることが推測されている(Autoimm. Rev. 2004, 3:394-400)。

これまでに我々は、海産物摂取によるヒトへの経口的曝露による健康被害が懸念されているトリブチル錫(TBT)とBenzophenone、p-Octylphenol等の環境化学物質が、抗原提示細胞のIL-12産生抑制とIL-10産生増強を介してTh2分化を促進すること、Th2型免疫応答を負に制御するTh1とTregに選択的にアポトーシスを誘導することをin vitro実験系を用いて明らかにした(Eur. J. Immunol. 2004, 34:1312-1321; Biochem. Pharmacol. 2008, 75:552-561)。また、in vitroで最も強くTh2分化を誘導するTBTを経口投与したマウスでは、脾臓や腸間膜リンパ節における酸化ストレス状態とTh2型免疫応答の増強に伴ってアレルギー性喘息が増悪されること、さらにこれらの環境化学物質によるin vivo、in vitro過剰Th2免疫応答は抗酸化剤によって抑制できることを明らかにした(Eur. J. Immunol. 2006, 36:1199-1209、一部投稿準備中)。更に重要な所見として、TBT投与によりアレルギー性喘息が増悪されたマウスの血清中に検出されるTBTとその代謝産物の濃度は7 nM前後であり、ヒト血清中で検出される濃度(〜120 nM)に比較しても低いことを見いだしている(加藤等、第57回日本アレルギー学会シンポジウム、2007)。これらの結果から、申請者等はヒトへの環境化学物質の極めて微量な曝露によって、抗原流入領域リンパ節が酸化ストレス状態に陥り、アレルギー特異的Th2分化促進

とTreg機能抑制を介してTh2型免疫の誘導とその増幅がおきやすい体質、アレルギー体質に移行させていることが近年のアレルギー疾患の蔓延と悪性化に関与している可能性を提唱してきていた。

この研究を基盤に、近年増加傾向にある炎症性腸疾患においても、環境化学物質によるTh2型免疫増強作用が関与している可能性を検討している。現在までに炎症性腸疾患モデルマウスを用いて、TBTの経口投与により体重および大腸の長さの減少、大腸組織の炎症性細胞の浸潤を指標に、炎症性腸疾患が増悪されていること、これらに伴って大腸組織ならびに腸管膜リンパ節細胞のIL-4 mRNA発現が、疾患誘発後期に有意に増強していることを見いだしていた。

2. 研究の目的

本研究は、環境化学物質曝露による炎症性腸疾患の発症・増悪のメカニズムの解明を目的とする。クローン病や潰瘍性大腸炎に代表される炎症性腸疾患は難治性であり、大腸癌を合併することの多い疾患である。その病因は不明であるが、腸管粘膜局所におけるTh1、Th2、Th17による過剰免疫応答が関与していることが明らかになりつつある。これまで申請者は、複数の環境化学物質が酸化ストレス作用を介してTh2分化を促進すると共に免疫応答を負に制御する制御性T細胞(Treg)にアポトーシスを誘導することで、アレルギーに対する過剰Th2免疫反応に起因するアレルギー疾患の誘発と増悪に関与していることを示してきた(Eur. J. Immunol. 2004, 34:1312-1321; Eur. J. Immunol. 2006, 36:1199-1209; Biochem. Pharmacol. 2008, 75:552-561)。本研究ではこれを基盤に、環境化学物質の、(1)Th2、Th17の機能増強を介した炎症促進、(2)Tregのアポトーシス誘導による免疫制御機構の破綻、による炎症性腸疾患の増悪機構を明らかにする。さらに慢性炎症に起因する発がんリスクを早期に評価できることを明らかにした変異誘発性ニトロ化塩基、8-nitroguanine (8-NG) (Cancer Sci. 2005, 96: 157-163)を用いて、(3)環境化学物質による炎症性腸疾患増悪から発がんに至る過程における早期発がんリスクの評価も合わせて行う。本研究では、抗酸化剤同時投与による環境化学物質の炎症性腸疾患増悪・発がん促進作用の阻害効果と抗原流入域リンパ節の酸化ストレス状態を評価しつつ研究を進める。これらにより、近年の炎症性腸疾

患患者増多に環境化学物質の酸化ストレス作用を介した免疫修飾が関与していることを明らかにする。

3. 研究の方法

環境化学物質として、これまで申請者らが低濃度曝露において酸化ストレスを介してTh2型免疫増強と制御性T細胞(Treg)機能抑制により炎症増悪を引き起こすことを明らかにしたトリブチル錫(TBT)を用いる(Eur. J. Immunol. 2004. 34: 1312-1321, Eur. J. Immunol. 2006. 36: 1199-1209, Biochem. Pharmacol. 2008. 75:552-561)。TBTは木材保存剤、船底の防藻剤あるいは工場冷却水の防腐剤として使用されてきた物質であり、その生産と使用は全世界的に規制されているものの地球規模での環境汚染と海産物の摂取を通じてヒトへの汚染が現在も進行している。特に東シナ海、日本海において依然として高濃度のTBTが検出されており、本邦において影響の大きい環境汚染化学物質のひとつである。炎症性腸疾患モデルとして、dextran sulfate sodium (DSS) 投与による大腸炎誘発マウスを用いる。予備的実験から申請者等は、過剰Th2型免疫応答を誘導するTBT投与により、DSS誘発大腸炎が増悪されることを見いだしている。DSS誘発大腸炎は、従来Th1型免疫が主要な役割を果たすとされるとされてきたが、申請者等は既に大腸炎症誘発後期に腸間膜リンパ節細胞のサイトカイン産生パターンがTh1型からTh2型にシフトしていることを見いだしており、この結果は、近年の報告(Clin. Exp. Immunol. 1998. 114:385-391)とも一致している。そこで、DSS誘発大腸炎モデルマウスにTBTを経口投与による、Th2型免疫の増強とTreg機能不全を介する大腸炎増悪効果について検討する。さらに近年様々な炎症性疾患において、IL-17産生性のTh17が炎症の誘導・持続に重要な役割を果たすことが明らかにされていることから、本研究では環境化学物質による炎症性腸疾患増悪におけるTh17の役割についても検討を加える。発がんリスク検討は、マウスにAzoxymethane (AOM) 前投与・dextran sulfate sodium (DSS) 反復投与より大腸癌を誘発し、大腸組織の8-nitroguanine (8-NG)などの種々の発がんバイオマーカーの発現を経時的に解析することで検討を行う。これらに並行して、抗酸化剤としてTBTによるTh2型免疫増強作用を阻害しうる投与量を明らかにしているGlutathion-monoethyl ester (GSH-MEE)の同時投与による環境化学物質の炎症性腸疾患増悪・発がん促進作用の阻害効果と抗原流入域リンパ節の酸化ストレス状態を解析する。以上より、環境化学物質曝露による炎症性腸疾患の発症・増悪のメカニズムの解明と大腸炎増悪による発がんリス

クを評価する。

4. 研究成果

大腸特異的発がん化学物質アゾキシメタンと大腸炎誘発剤デキストラン硫酸ナトリウム投与による潰瘍性大腸炎マウスモデルを用いて、トリブチル錫曝露により大腸炎の増悪に伴って大腸発がんが促進されることを見いだした。腫瘍の発生に先立ってTh2型サイトカインとTh2型サイトカインによって発現誘導される活性化誘導シチジン脱アミノ酵素の発現が誘導されること、この発現がトリブチル錫曝露により増強されることを見いだした。活性化誘導シチジン脱アミノ酵素は癌原遺伝子や癌抑制遺伝子の突然変異を誘導する内因性ナチュラルキラー細胞として発がんに関与することが示されている。一方、内因性抗酸化因子チオレドキシンを過剰発現させたトランスジェニックマウスでは、大腸炎が増悪される一方で大腸発がんが抑制されていた。我々は既にトリブチル錫が酸化ストレス作用を介してTh2細胞分化を促進しTh2型免疫を増強することを示している。従ってこれらの結果は、トリブチル錫曝露による炎症性大腸炎がん促進作用にT細胞免疫応答攪乱による活性化誘導シチジン脱アミノ酵素発現増強を介した癌原遺伝子や癌抑制遺伝子の突然変異誘導が寄与している機構を示唆している。

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12件)

- ① Noguchi, T., T. Kato, L. Wang, Y. Maeda, H. Ikeda, E. Sato, A. Knuth, S. Gnjatic, G. Ritter, S. Sakaguchi, L. J. Old, H. Shiku, and H. Nishikawa. 2012. Intracellular Tumor-Associated Antigens Represent Effective Targets for Passive Immunotherapy. *Cancer Res* 72:1672-1682. 査読有
- ② Toda, M., L. Wang, S. Ogura, M. Torii, M. Kurachi, K. Kakimi, H. Nishikawa, K. Matsushima, H. Shiku, K. Kuribayashi, and T. Kato. 2011. UV irradiation of immunized mice induces type 1 regulatory T cells that suppress tumor antigen specific cytotoxic T lymphocyte responses. *Int J Cancer* 129:1126-1136. 査読有
- ③ Kato, T. 2011. Stat3-driven cancer-related inflammation as a key therapeutic target for cancer immunotherapy. *Immunotherapy* 3:587-590. 査読有

- ④ Iwamura, K., T. Kato, Y. Miyahara, H. Naota, J. Mineno, H. Ikeda, and H. Shiku. 2011. siRNA-mediated silencing of PD-1 ligands enhances tumor-specific human T-cell effector functions. *Gene Ther* doi: 10.1038/gt.2011.185. 査読有り
- ⑤ Hori, T., T. Kaido, F. Oike, Y. Ogura, K. Ogawa, Y. Yonekawa, K. Hata, Y. Kawaguchi, M. Ueda, A. Mori, H. Segawa, K. Yurugi, Y. Takada, H. Egawa, A. Yoshizawa, T. Kato, K. Saito, L. Wang, M. Torii, F. Chen, A.-M.T. Baine, L.B. Gardner, and S. Uemoto. 2011. Thrombotic microangiopathy-like disorder after living-donor liver transplantation: A single-center experience in Japan. *World J Gastroenterol* 17:1848-1857. 査読有り
- ⑥ Wang, L., K. Saito, M. Toda, T. Hori, M. Torii, N. Ma, N. Katayama, H. Shiku, K. Kuribayashi, and T. Kato. 2010. UV irradiation after immunization induces type 1 regulatory T cells that suppress Th2-type immune responses via secretion of IL-10. *Immunobiology* 215:124-132. 査読有り
- ⑦ Uno, K., K. Okuno, T. Kato, S. Tada-Oikawa, N. Kan, H. Saotome, K. Yagi, and J. Hamuro. 2010. Pre-operative intracellular glutathione levels of peripheral monocytes as a biomarker to predict survival of colorectal cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 59:1457-1465. 査読有り
- ⑧ Torii, M., L. Wang, N. Ma, K. Saito, T. Hori, M. Sato-Ueshima, Y. Koyama, H. Nishikawa, N. Katayama, A. Mizoguchi, H. Shiku, J. Yodoi, K. Kuribayashi, and T. Kato. 2010. Thioredoxin suppresses airway inflammation independently of systemic Th1/Th2 immune modulation. *Eur J Immunol* 40:787-796. 査読有り
- ⑨ Tada-Oikawa, S., M. Murata, and T. Kato. 2010. [Preferential induction of apoptosis in regulatory T cells by tributyltin: possible involvement in the exacerbation of allergic diseases]. *Nippon Eiseigaku Zasshi* 65:530-535. 査読有り
- ⑩ Muraoka, D., T. Kato, L. Wang, Y. Maeda, T. Noguchi, N. Harada, K. Takeda, H. Yagita, P. Guillaume, I. Luescher, L. J. Old, H. Shiku, and H. Nishikawa. 2010. Peptide vaccine induces enhanced tumor growth associated with apoptosis induction in CD8+ T cells. *J Immunol* 185:3768-3776. 査読有り
- ⑪ Mitsui, J., H. Nishikawa, D. Muraoka, L. Wang, T. Noguchi, E. Sato, S. Kondo, J.P. Allison, S. Sakaguchi, L. J. Old, T. Kato, and H. Shiku. 2010. Two distinct mechanisms of augmented antitumor activity by modulation of immunostimulatory/inhibitory signals. *Clin Cancer Res* 16:2781-2791. 査読有り
- ⑫ Hori, T., J.H. Nguyen, X. Zhao, Y. Ogura, T. Hata, S. Yagi, F. Chen, A.-M.T. Baine, N. Ohashi, C.B. Eckman, A.R. Herdt, H. Egawa, Y. Takada, F. Oike, S. Sakamoto, M. Kasahara, K. Ogawa, K. Hata, T. Iida, Y. Yonekawa, L. Sibulesky, K. Kuribayashi, T. Kato, K. Saito, L. Wang, M. Torii, N. Sahara, N. Kamo, T. Sahara, M. Yasutomi, and S. Uemoto. 2010. Comprehensive and innovative techniques for liver transplantation in rats: a surgical guide. *World J Gastroenterol* 16:3120-3132. 査読有り

[学会発表] (計 26 件)

- ① Kato, T. Food contaminants that modulate immune responses leading to exacerbation of allergic diseases. Opening ceremony and international symposium for Research Institute of Life and Pharmaceutical Sciences on "Recent Applications of Natural Product and Drug Discovery in Life and Pharmaceutical Sciences". Sunchon, Korea, October 27, 2011.
- ② 加藤琢磨. IL-17 の発がん促進とがん免疫監視作用 第 20 回日本癌病態治療研究会 ワークショップ 3「腫瘍に対する免疫応答とその制御」 2011 年 6 月 17 日. 東京.
- ③ 岩村康一、加藤琢磨、宮原慶裕、直田浩明、峰野純一郎、岡本幸子、池田浩明、竹迫一任、珠玖洋. ヒト腫瘍抗原特異的 T 細胞への PD-L1/PD-L2 siRNA 導入による T 細胞機能の増強. 第 15 回日本がん免疫学会総会. 2011 年 6 月 30-7 月 1 日. 大阪.
- ④ 及川 (多田) 佐枝子、川西正祐、村田真理子、加藤琢磨. 食品汚染物質トリブチルスズによる Th2 型免疫応答誘導を介したアレルギー性疾患増悪作用. 第 100 回 日本食品衛生学会学術講演会. 2010 年 9 月 17 日. 熊本.

- ⑤ Maeda Y, Kato, T, Wang L, Muraoka D, Sato E, Wolchok JD, Old LJ, Shiku H, Nishikawa H. Effects of corticosteroids on tumor immunity induced by anti-CTLA-4 mAb therapy in a mouse model. American Association for Cancer Research 101st Annual meeting, April 22, 2010, Washington, DC, USA.
- ⑥ Kato T, Nishikawa H, Wang L, Mitsui J, Maeda Y, Shiku H. Distinct roles of IL-17A in inflammation-induced tumor development and tumor immunosurveillance. American Association for Cancer Research 101st Annual meeting, April 21, 2010, Washington, DC, USA.
- ⑦ Muraoka D, Nishikawa H, Kato T, Wang L, Maeda Y, Harada N, Noguchi T, Kawakami Y, Shiku H. Peptide vaccine induces apoptosis of antigen-specific CD8⁺ T cells. American Association for Cancer Research 101st Annual meeting, April 20, 2010, Washington, DC, USA.
- ⑧ Noguchi T, Kato T, Muraoka D, Ikeda H, Kondo S, Ritter G, Old LJ, Shiku H, Nishikawa H. An innovative treatment modality of antibody therapy against intracellular tumor antigens. American Association for Cancer Research 101st Annual meeting, April 19, 2010, Washington, DC, USA.
- ⑨ 前田優香、西川博嘉、王立楠、村岡大輔、佐藤永一、加藤琢磨、坂口志文、珠玖洋. 抗 CTLA-4 抗体とがんワクチンの併用療法はステロイド抵抗性の完全な腫瘍の拒絶を誘発する. 第 14 回日本がん免疫学会総会. 2010 年 8 月 24 日. 神戸.
- ⑩ 加藤琢磨、西川博嘉、王立楠、鳥井美江、三井潤、前田優香、珠玖洋. Distinct roles of IL-17A in inflammation-induced tumor development and tumor immunosurveillance. 14th International Congress of Immunology. August 27, 2010, Kobe, Japan.
- ⑪ 加藤琢磨、西川博嘉、王立楠、鳥井美江、三井潤、前田優香、珠玖洋. IL-17 の発がん促進と免疫監視作用. 第 14 回日本がん免疫学会総会. 2010 年 7 月 22 日. 熊本.
- ⑫ Torii, M., Wang, L., Saito, K., Hori, T., Sato-Ueshima, M., Koyama, Y., Nishikawa, H., Katayama, N., Mizoguchi, A., Shiku, H., Yodoi, J., Kuribayashi, K., and Kato, T.
- Thioredoxin suppresses airway inflammation independently of systemic Th1/Th2 immune modulation. **Highest Award in Asthma Basic Mechanism** in XXIX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, June 8, 2010. London, UK.
- ⑬ 加藤琢磨、西川博嘉、王立楠、三井潤、前田優香、珠玖洋. メチルコラントレン誘発化学発がんにおける IL-17A の二面的役割. 第 75 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会. 2009 年 6 月 27 日. 京都.
- ⑭ 鳥井美江、王立楠、馬寧、斎藤佳菜子、堀智英、溝口明、珠玖洋、淀井淳二、栗林景容、加藤琢磨. Thioredoxin suppresses airway inflammation independently of systemic Th1/Th2 immune modulation. 第 39 回日本免疫学会総会. 2009 年 12 月 4 日. 大阪.
- ⑮ 加藤琢磨、西川博嘉、王立楠、三井潤、前田優香、珠玖洋. Distinct roles of IL-17A in inflammation-induced tumor development and tumor immunosurveillance. 第 39 回日本免疫学会総会. 2009 年 12 月 4 日. 大阪.
- ⑯ 前田優香、西川博嘉、王立楠、村岡大輔、佐藤永一、加藤琢磨、坂口志文、珠玖洋. Steroids rescue for autoimmune diseases induced after anti-CTLA-4 therapy breaks equilibrium state of anti-tumor responses. 第 39 回日本免疫学会総会. 2009 年 12 月 4 日. 大阪.
- ⑰ 王立楠、西川博嘉、三井潤、村岡大輔、前田優香、佐藤永一、近藤哲、加藤琢磨、珠玖洋. Augmentation of immune responses by molecules of immuno-modulators provides outstanding anti-tumor capacity. 第 39 回日本免疫学会総会. 2009 年 12 月 4 日. 大阪.
- ⑱ 村岡大輔、西川博嘉、王立楠、前田優香、加藤琢磨、珠玖洋. Peptide vaccine elicits enhanced tumor growth associated with apoptosis of tumor antigen-specific CD8⁺ T cells. 第 39 回日本免疫学会総会. 2009 年 12 月 4 日. 大阪.
- ⑲ 加藤琢磨、西川博嘉、王立楠、三井潤、村岡大輔、前田優香、佐藤永一、近藤哲、珠玖洋. メチルコラントレン誘発化学発がんにおける IL-17A の二面的役割. 第 68 回日本癌学会総会. 2009 年 10 月 3 日. 横浜.
- ⑳ 王立楠、西川博嘉、三井潤、森和子、村岡大輔、前田優香、佐藤永一、近藤哲、

- 加藤琢磨、珠玖洋. 免疫共刺激分子刺激による質的・量的免疫応答活性化による抗腫瘍免疫応答の増強. 第68回日本癌学会総会. 2009年10月3日. 横浜.
- 21 村岡大輔、西川博嘉、王立楠、前田優香、加藤琢磨、珠玖洋. プチドワクチンによる抗原特異的CD8陽性T細胞のアポトーシス. 第68回日本癌学会総会. 2009年10月3日. 横浜.
- 22 西川博嘉、三井潤、王立楠、森和子、村岡大輔、山根真妃子、前田優香、加藤琢磨、珠玖洋. ペプチドワクチンによる抗原特異的CD8陽性T細胞のアポトーシス. 第68回日本癌学会総会. 2009年10月3日. 横浜.
- 23 Noguchi T, Kato T, Muraoka D, Kondo S, Ritter G, Old LJ, Shiku H, Nishikawa H. Inhibitory Effect of Steroids on anti-CTLA-4 mAb-Induced anti-tumor Response. *Cancer Immunology & Immunotherapy*. September 30 -October 2, 2009, New York, USA.
- 24 Maeda Y, Kato T, Wang L, Muraoka D, Sato E, Old LJ, Shiku H, Nishikawa H. Inhibitory Effect of Steroids on anti-CTLA-4 mAb-Induced anti-tumor Response. *Cancer Immunology & Immunotherapy*. September 30 -October 2, 2009, New York, USA.
- 25 Kato, T. Environmental factors that affect human health and diseases. The BK21 Developmental Center of Anti-infective Organic Compounds of the Sunchon National University Workshop on Immunological Diseases, Suchon, Korea, August 21-22, 2009.
- 26 西川博嘉、三井潤、王立楠、森和子、村岡大輔、山根真妃子、前田優香、加藤琢磨、珠玖洋. Co-stimulatory moleculeの複合刺激による抗腫瘍免疫応答の増強. 第13回日本がん免疫学会. 2009年6月24-25日. 小倉.

[図書] (計1件)

- ① Kato, T., and L. Wang. 2011. UV-induce immune suppression that promotes skin cancer development and progression. *In: Skin Cancer - Risk Factors, Prevention and Therapy, Edited by La Porta, C. INTEC, ISBN 979-953-307-092-5. 2011, 27-52.*

[産業財産権]
○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 琢磨 (KATO TAKUMA)
三重大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：60224515

(2) 研究分担者 ()

研究者番号：

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：