

令和 2 年 5 月 12 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09436

研究課題名(和文) 自然免疫によるB型肝炎ウイルス特異的T細胞応答の制御

研究課題名(英文) Regulation of Hepatitis B Virus-Specific T Cell Responses by Innate Immune Response

研究代表者

五十川 正記 (Isogawa, Masanori)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師

研究者番号：50723201

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、HBV特異的CD8+T細胞応答の誘導におけるI型インターフェロン(IFN)の役割を検討した。一過性HBV感染モデルにおいては、I型IFNはHBV導入早期の抗原量を抑制することにより、間接的にHBV特異的CD8+T細胞応答を減弱させることを明らかにした。一方で、持続性HBV感染モデルにおいては、肝臓内の抗原認識によりCD8+T細胞内のI型IFNシグナルが抑制されること、さらに、その活性化がT細胞の増殖と機能性の誘導に極めて重要であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全世界でおよそ2億5千万人がHBVに持続感染しており、肝細胞癌へと進行するリスクにさらされている。HBVの排除にはHBV特異的CD8+T細胞応答が必要不可欠である。I型IFNがHBV特異的CD8+T細胞に及ぼす影響はほとんど理解されておらず、本研究は学術的に極めて意義深い。さらに、T細胞内のI型IFNシグナルを活性化することでT細胞の増殖と機能性の誘導ができるという成果は、B型慢性肝炎に対する新たな治療法の確立に役立つと考えられ、その社会的意義も非常に大きい。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the role of type I interferon (IFN) in the induction of HBV-specific CD8 + T cell responses. In a transient HBV infection model, we showed that type I IFN indirectly attenuates HBV-specific CD8 + T cell response by suppressing the amount of antigen in the early stage of HBV transduction. On the other hand, in the persistent HBV infection model, we showed that antigen recognition in the liver suppresses the type I IFN signal in CD8 + T cells, and that its activation is extremely important for the induction of T cell proliferation and functionality

研究分野：肝炎ウイルス

キーワード：B型肝炎ウイルス CD8 + T細胞 自然免疫

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

B型肝炎ウイルス(HBV)は急性または慢性肝炎の原因となり、B型肝炎の多くは肝硬変、さらには肝細胞癌へと進行する。全世界でおよそ2億5千万人がHBVに持続感染しており、日本でもおよそ30万人がB型肝炎を患う。インターフェロンアルファ(IFN- α)は自然免疫を代表するサイトカインであるI型IFNに属し、B型肝炎治療に対する治療薬として長年使用されている。しかし、その治療効果は極めて限定的であり、時に重篤な副作用も認められる(Ganem D, et al. N Engl J Med. 2004)。したがって、IFN- α の治療効果を規定する因子の究明とともに、自然免疫系をターゲットとする新しい治療法の開発が望まれている。一方で、HBVの排除には感染細胞を選択的に破壊することの出来る獲得免疫、特にHBV特異的CD8+T細胞応答が必要不可欠である(Isogawa M, et al. Hepatol Res. 2015)。機能的なHBV特異的CD8+T細胞応答の誘導が、B型肝炎治療に重要と考えられているが、そのようなT細胞応答がどのような機序で誘導されるのかは明らかにされていない。これまで、I型IFN応答が、一過性および持続性HBV感染時の特異的CD8+T細胞応答に及ぼす影響は詳細に検討されていなかった。HBVはヒトとチンパンジーにしか感染せず、肝臓内におけるT細胞応答を解析することが極めて難しい。申請者は長年、様々なHBV感染マウスモデルを用いて、HBV特異的CD8+T細胞応答を解析してきた。本研究ではHBV特異的CD8+T細胞応答誘導におけるI型IFNの役割を、一過性HBV感染マウスモデルと持続性HBV感染マウスモデルを用いて検討した。

2. 研究の目的

目的1. HBV特異的CD8+T細胞応答の誘導におけるI型IFNの役割の検討。

ここではまず、(1)一過性HBV感染マウスモデルを用いて、I型IFNがHBV特異的CD8+T細胞応答に及ぼす影響を検討した。次に、(2)持続性HBV感染マウスモデルを用いて、HBV特異的CD8+T細胞内のI型IFNシグナルが、肝臓内でHBVを認識することでどのように変化するか解析した。

目的2. 肝細胞内の自然免疫経路の刺激によるHBV特異的CD8+T細胞応答の誘導。

(3)ここでは、持続性HBV感染マウスモデルを用いて、肝細胞内のRIG-Iシグナル経路を活性化することで、機能的なHBV特異的CD8+T細胞応答を誘導できるか検討した。

3. 研究の方法

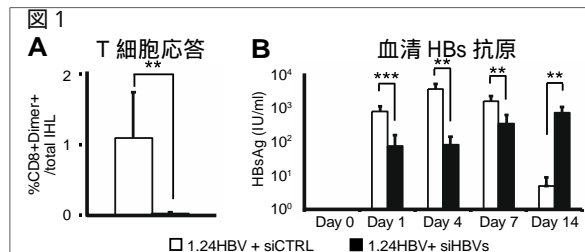
(1) HBV特異的CD8+T細胞応答の誘導におけるI型IFNの役割を一過性HBV感染マウスモデルと、持続性HBV感染マウスモデルを用いて検討した。ハイドロダイナミック・インジェクション法(HDI法)により、HBVをコードするプラスミドDNAをマウスの肝臓内に導入すると、HBV複製を一過性に肝臓内で誘導できる。申請者は、このモデルにおけるHBVの排除にはHBV特異的CD8+T細胞が必要であることを示している(Yang P, Isogawa M, et al. PNAS, 2010)。I型IFNシグナルがHBV特異的CD8+T細胞応答に及ぼす影響を検討するため、IFN- α / 受容体(IFN- α / R)を欠損するIFN- α / RKOマウスと野生型マウスにHBVプラスミドをHDI法で発現させ、HBV特異的CD8+T細胞応答と血清中HBV抗原量および肝臓内HBVmRNA発現量を測定した。IFNシグナルによる抗原量変化がHBV特異的CD8+T細胞応答に及ぼす影響を検討するため、HBV特異的なsmall interfering RNA(siHBV)も投与した。

(2) 次に、I型IFNシグナルが、持続性HBV感染時におけるI型IFNシグナルの役割を検討するため、肝臓内で活発にHBVを複製するHBVトランスジェニックマウス(HBV-Tgマウス)とHBV特異的T細胞受容体(TCR)を発現するトランスジェニックマウス(TCR-Tgマウス)を用いた。TCR-Tgマウスから単離したHBV特異的ナイーブCD8+T細胞を、HBV-Tgマウスに養子移入すると、HBV特異的ナイーブCD8+T細胞は肝臓内で速やかに活性化され増殖するが、このようなHBV特異的CD8+T細胞は、サイトカイン産生能や細胞傷害能などの抗ウイルス機能を獲得せず、免疫寛容状態となることを報告している(Isogawa M, et al. PLOS Pathogen 2013)。肝臓内でHBVを認識することで誘導される免疫寛容におけるI型IFNシグナルの役割を明らかにするため、免疫寛容状態にあるT細胞(Tolerant T cell)内のIFN誘導遺伝子群(ISG: interferon stimulated genes)の発現を解析した。コントロールとして、まだ抗原を認識していないナイーブT細胞(Naïve T cell)と、HBV特異的ナイーブT細胞を養子移入した野生型マウスの樹状細胞を活性化し、抗原刺激を与えることで誘導した機能的なT細胞(Effector T cell)内のISGも解析した。

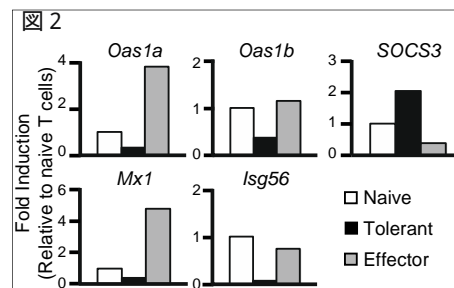
(3) 最後に、肝細胞が持つ自然免疫経路を刺激することで、機能的なHBV特異的CD8+T細胞応答が誘導できるか検討した。Poly I:Cは合成二本鎖RNAであり、細胞外ではToll like receptor (TLR)3に結合するが、細胞内ではRIG-I like receptor (RLR)のRIG-IもしくはMDA-5に対するリガンドとなる。肝細胞上にはTLR3は発現していないと考えられているが、RIG-Iは肝細胞を含むすべての細胞で発現している。そこで、脂質ナノ粒子ベースのin vivo核酸導入試薬(invivofectamine: IVF)で覆ったPoly I:C(Poly I:C-IVF)を投与することでRIG-I経路を活性化し、肝臓内のI型IFN誘導を検討した。次に、HBV特異的ナイーブCD8+T細胞を養子移入したHBV-TgマウスにPoly I:C-IVFで刺激することで、肝臓での抗原認識によって誘導されるHBV特異的CD8+T細胞の免疫寛容を打破できるか検討した。

4. 研究成果

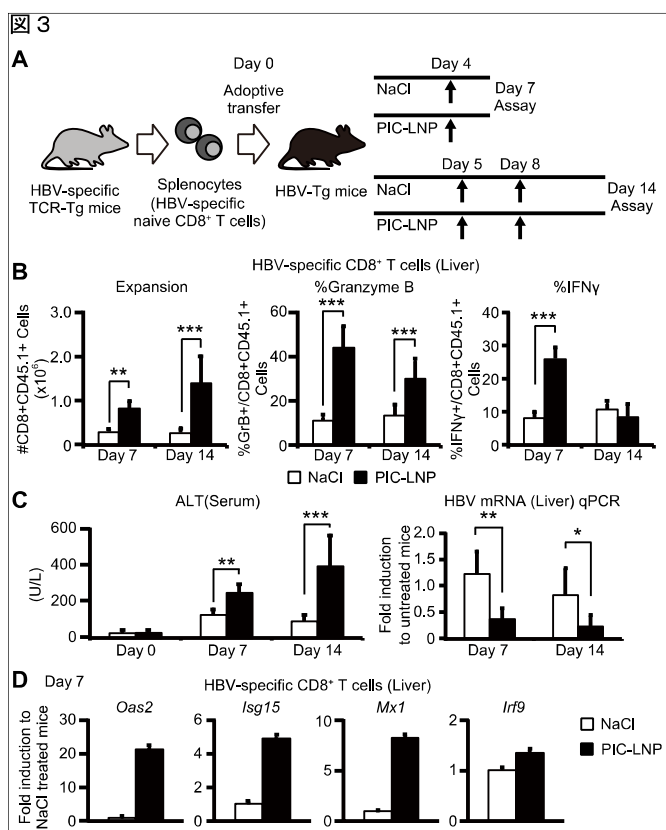
(1) 一過性 HBV 感染モデルにおいては、HBV 特異的 CD8+T 細胞応答は野生型マウスよりも IFN- / RKO マウスでより強く誘導された。予想に反して、HBV は野生型マウスよりも、IFN- / RKO マウスにおいて早期に排除された。以上の結果は、I 型 IFN は、一過性 HBV 感染モデルにおいては、HBV 特異的 CD8+T 細胞応答に対して抑制的に働くことを示唆している。興味深いことに、HBV 特異的 CD8+T 細胞応答の違いは HBV 導入早期における HBV 発現量と関連していた。すなわち、HBV 導入早期における抗原量は、野生型マウスよりも IFN- / RKO マウスで高かった (data not shown)。I 型 IFN が HBV 特異的 CD8+T 細胞応答を抑制するメカニズムが、HBV 導入早期の抗原量に依存するか検討するため、IFN- / RKO マウスに HBV を導入すると同時に、HBV に特異的な siRNA およびコントロール siRNA を投与し、その後の HBV 特異的 CD8+T 細胞応答と HBV 発現を解析した。興味深いことに、HBV に特異的な siRNA を投与した群ではコントロール siRNA を投与した群に比較して、HBV 特異的 CD8+T 細胞応答は明らかに減弱し、HBV の排除が遅れた (図 1)。以上の結果から、I 型 IFN は一過性 HBV 感染モデルにおいて HBV 導入早期の抗原量を抑制することにより、間接的に HBV 特異的 CD8+T 細胞応答を減弱させることが示唆された。これまで、I 型 IFN シグナルは HBV 特異的 T 細胞を促進すると考えられていたため、これらの結果は予想とは全く異なるものであった。以上の成果は、2018 年に J.Virol に報告した (Kawashima K, Isogawa M, et al. J. Virol, 2018)。



(2) 持続性 HBV 感染モデルにおいては、全く異なる結果が得られた。肝臓内で抗原認識することで誘導された Tolerant T cell では、Naïve T cell および Effector T cell に比較して、ISG の発現が顕著に減少していることが明らかになった (図 2)。さらに、この ISG 発現の抑制が、I 型 IFN シグナル経路のどの点で起こっているかを検討するため、Naïve、Tolerant、Effector HBV 特異的 CD8+T 細胞を単離し、IFN- 刺激後のリン酸化 STAT-1 の発現を比較した。その結果、Tolerant T cell ではリン酸化 STAT-1 の発現が減弱していることが明らかとなった (data not shown)。他のウイルス感染モデルでは、IFN-I シグナルが T 細胞の増殖と機能分化に必須であることはよく知られているが、抗原認識が I 型 IFN シグナルに及ぼす影響はほとんど検討されていなかった。本研究から、肝臓内抗原認識によって引き起こされる IFN-I シグナル抑制が、HBV 特異的 T 細胞の免疫寛容誘導に大きな役割を果たしていることを示唆する極めて独創的な成果が得られた。



(3) 最後に、肝細胞内の自然免疫系を活性化することで、HBV 特異的 CD8+T 細胞の免疫寛容を打破できるか検討した。Poly I:C-IVF を投与したマウスの肝臓内では、ISG15 や OAS と行った ISG が非常に強く誘導されていた (data not shown)。さらに図 3A で示すように、HBV-Tg マウスに HBV 特異的 CD8+T 細胞を養子移入し、Poly I:C-IVF を投与したところ、生理食塩水 (NaCl) を投与したコントロール群に比較して、HBV 特異的 CD8+T 細胞は活発に増殖し、IFN_γ 産生能や細胞傷害能といった機能性の誘導も認められた (図 3B)。また、Poly I:C-IVF を投与したマウスでは、これら機能的な HBV 特異的 CD8+T 細胞の増殖に伴



い、肝障害の誘導が認められた(図 3C:Left)。さらに重要なことに、Poly I:C-IVF を投与した HBV-Tg マウスでは、HBVmRNA 発現が強く抑制されていた(図 3C:right)。興味深いことに、これら T 細胞の機能性の誘導は、CD8+T 細胞内の ISG の誘導と関連していた(図 3D)。IFN- γ 受容体を欠損する HBV 特異的 CD8+T 細胞を養子移入した際には、Poly I:C-IVF を投与しても、これらの変化は認められなかったため (data not shown)、Poly I:C-IVF による HBV 特異的 CD8+T 細胞の機能性の誘導には、T 細胞内の I 型 IFN シグナルの活性化が必要であることが明らかとなった。これらの成果を、数多くの国内および国際学会で報告した。現在、論文として投稿中である。

以上から、持続性 HBV 感染下の肝臓内抗原認識により、HBV 特異的 CD8+T 細胞内の I 型 IFN シグナルが抑制されること、肝細胞内の自然免疫系を活性化することにより、I 型 IFN シグナル依存性に、HBV 特異的 CD8+T 細胞の機能性を誘導できることが明らかとなった。

今後は、肝臓内抗原認識によって T 細胞内の I 型 IFN シグナルが抑制されるメカニズムを明らかにする。これらの研究成果から、T 細胞内の I 型 IFN シグナルの活性化をターゲットとした、新しい B 型慢性肝炎に対する治療法が確立されることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Whitacre DC, Peters CJ, Sureau C, Nio K, Li F, Su L, Jones JE, Isogawa M, Sallberg M, Frelin L, Peterson DL, Milich DR	4. 巻 16
2. 論文標題 Designing a therapeutic hepatitis B vaccine to circumvent immune tolerance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Vaccines & Immunotherapeutics	6. 最初と最後の頁 251 ~ 268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21645515.2019.1689745	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Inoue Jun, Ninomiya Masashi, Umetsu Teruyuki, Nakamura Takuya, Kogure Takayuki, Kakazu Eiji, Iwata Tomoaki, Takai Satoshi, Sano Akitoshi, Fukuda Mitsunori, Watashi Koichi, Isogawa Masanori, Tanaka Yasuhito, Shimosegawa Tooru, McNiven Mark A., Masamune Atsushi	4. 巻 93
2. 論文標題 Small Interfering RNA Screening for the Small GTPase Rab Proteins Identifies Rab5B as a Major Regulator of Hepatitis B Virus Production	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 00621-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00621-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawashima Keigo, Isogawa Masanori, Hamada-Tsutsumi Susumu, Baudi Ian, Saito Satoru, Nakajima Atsushi, Tanaka Yasuhito	4. 巻 92
2. 論文標題 Type I Interferon Signaling Prevents Hepatitis B Virus-Specific T Cell Responses by Reducing Antigen Expression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 01099-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01099-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masanori Isogawa, Yasuhiro Murata, Keigo Kawashima & Yasuhito Tanaka	4. 巻 Vol.13 (12)
2. 論文標題 How are HBV-specific CD8+ T-cell responses induced?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Future Virology	6. 最初と最後の頁 825-827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murata Yasuhiro, Kawashima Keigo, Sheikh Knvul, Tanaka Yasuhito, Isogawa Masanori	4. 巻 92 (21)
2. 論文標題 Intrahepatic Cross-Presentation and Hepatocellular Antigen Presentation Play Distinct Roles in the Induction of HBV-Specific CD8+ T Cell Responses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 00920-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00920-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hayashi Sanae, Khan Anis, Simons Brenna C., Homan Chriss, Matsui Takeshi, Ogawa Kenji, Kawashima Keigo, Murakami Shuko, Takahashi Satoru, Isogawa Masanori, Ikee Kazuho, Mizokami Masashi, McMahon Brian J., Tanaka Yasuhito	4. 巻 69 (1)
2. 論文標題 An Association Between Core Mutations in Hepatitis B Virus Genotype F1b and Hepatocellular Carcinoma in Alaskan Native People	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 19-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.30111	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 五十川正記, 田中靖人	4. 巻 44(7)
2. 論文標題 B型肝炎に対する免疫治療の展望	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 344-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 五十川正記, 田中靖人	4. 巻 268(4)
2. 論文標題 Functional cureをめざすB型肝炎治療の近未来	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 282-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 五十川正記, 田中靖人	4. 巻 35
2. 論文標題 なぜHBV排除は困難なのか	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mebio	6. 最初と最後の頁 4-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 17件)

1. 発表者名 Baudi I, Isogawa M, Kawashima K, Tanaka Y
2. 発表標題 Potential role of unfolded protein responses in IFN-mediated liver injury during HBV infection
3. 学会等名 The 70th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawashima K, Isogawa M, Onishi M, Tanaka Y
2. 発表標題 OX40 signaling activation selectively differentiates CD8 T cells recognizing HBV antigens in the liver
3. 学会等名 2019 International HBV Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河島圭吾, 五十川正記, 大西雅也, 田中靖人
2. 発表標題 肝臓内インターフェロニンシグナル活性化によるHBV排除の試み
3. 学会等名 第29回抗ウイルス療法学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawashima K, Isogawa M, Saito S, Nakajima A, Tanaka Y
2. 発表標題 The role of intrahepatic type I interferon signaling in HBV-specific T cell responses
3. 学会等名 APASL Single Topic Conference in Tokyo “Liver Immunology and Genetics” (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Isogawa M
2. 発表標題 The impact of hepatic antigen presentation on HBV-specific CD8 T cell responses.
3. 学会等名 APASL Single Topic Conference in Tokyo “Liver Immunology and Genetics” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawashima K, Isogawa M, Tsutsumi S, Saito S, Nakajima A, Tanaka Y
2. 発表標題 Type I interferon signaling prevents hepatitis B virus-specific T cell responses by reducing antigen expression
3. 学会等名 Taiwan-Japan-Korea HBV Research Symposium 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hayashi S, Khan A, Simons BC, Homan C, Matsui T, Ogawa K, Kawashima K, Murakami S, Takahashi S, Isogawa M, Ikeo K, Mizokami M, McMahon BJ, Tanaka Y
2. 発表標題 A Novel Association Between Core Mutations in Hepatitis B Virus Genotype F1b and HCC in Alaskan Native People
3. 学会等名 APASL Single Topic Conference on HCC (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林佐奈衣, 鎌田伸好, 熊本浩樹, 村上周子, 尾曲克己, 五十川正記, 前田賢次, 満屋裕明, 田中靖人
2. 発表標題 ヒト肝細胞キメラマウスを用いた長期CFCP投与による抗HBV効果 ~ cccDNAは低下するか? ~
3. 学会等名 第28回抗ウイルス療法学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河島圭吾, 五十川正記, 田中靖人
2. 発表標題 HBV排除における肝臓内インターフェロニングナル誘導の重要性
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hayashi S, Ito K, Isogawa M, Tanaka Y, Kawashima K
2. 発表標題 Highly accurate quantification of intrahepatic Hepatitis B virus cccDNA by droplet digital PCR
3. 学会等名 The 2018 International HBV Meeting The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kawashima K, Isogawa M, Saito S, Nakajima A, Tanaka Y
2. 発表標題 Activation of type I interferon signaling is required for the induction of functional HBV-specific CD8 T cells
3. 学会等名 The 2018 International HBV Meeting The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Huang LR, Chen YJ, Hsu SC, Hsu DW, Pong CY, Su YC, Knolle P, Isogawa M
2. 発表標題 Akt signaling triggers expansion of intrahepatic effector CD8+ T cells and drives protective immunity against persistent HBV infection
3. 学会等名 The 2018 International HBV Meeting The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Isogawa M
2. 発表標題 Critical role of hepatic antigen presentation in the expansion of hepatitis B virus-specific CD8+ T cells
3. 学会等名 2018 US-Japan Hepatitis Panel Meeting, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 五十川正記, 村田泰洋, 田中靖人
2. 発表標題 HBV特異的CD8+T細胞応答誘導における肝細胞の役割
3. 学会等名 第32回肝類洞壁細胞研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kawashima K, Isogawa M, Tanaka Y
2. 発表標題 Reduction of Hepatitis B Virus (HBV) Gene Expression in the Liver Induces Functional HBV-specific CD8 T Cell Responses without Liver Disease
3. 学会等名 5th JAPAN-TAIWAN-KOREA HBV Research Symposium 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Isogawa M, Kawashima K, Tanaka Y
2. 発表標題 Intrahepatic Stimulation of RIG-I Like Receptors (RLR) Induces HBV-Specific Cytotoxic T Cell Responses and Suppresses HBV Gene Expression
3. 学会等名 5th JAPAN-TAIWAN-KOREA HBV Research Symposium 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河島圭吾, 五十川正記, 田中靖人
2. 発表標題 I型インターフェロニンシグナルは肝臓内HBV特異的CD8+T細胞応答を阻害する
3. 学会等名 第103回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林佐奈衣, 鎌田伸好, 熊本浩樹, 村上周子, 尾曲克己, 五十川正記, 前田賢次, 満屋裕明, 田中靖人
2. 発表標題 Entecavirよりも持続的かつ強力に抗HBV活性を有する新規核酸アナログCFCPの同定
3. 学会等名 第27回抗ウイルス療法学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河島圭吾, 五十川正記, 田中靖人
2. 発表標題 肝臓内RIG-I Like Receptors (RLR)刺激による効率的なHBV抑制
3. 学会等名 第27回抗ウイルス療法学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河島圭吾, 五十川正記, 田中靖人
2. 発表標題 肝臓内HBV特異的CD8+T細胞応答はI型インターフェロングナルにより制御される
3. 学会等名 第53回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 五十川正記, 河島圭吾, 田中靖人
2. 発表標題 I型インターフェロンはHBV Large S 抗原を蓄積した肝細胞の細胞死を誘導する
3. 学会等名 第53回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawashima K, Isogawa M, Tsutsumi S, Saito S, Nakajima A, Tanaka Y
2. 発表標題 Type I interferon signaling prevents hepatitis B virus-specific T cell responses
3. 学会等名 The 2017 International HBV Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Baudi I, Isogawa M, Kawashima K, Tanaka Y
2. 発表標題 Type 1 Interferon Signaling Induces Cell Death in Hepatocytes That Accumulate the Large Hepatitis B Surface Antigen
3. 学会等名 The 2017 International HBV Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Baudi I, Isogawa M, Kawashima K, Tanaka Y
2. 発表標題 Accumulation of the Large Hepatitis B Surface Antigen Predisposes Hepatocytes to IFN Mediated Cell Death
3. 学会等名 The 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawashima K, Isogawa M, Hamada-Tsutsumi S, Saito S, Tanaka Y
2. 発表標題 Hepatitis B Virus-specific T Cell Responses Are Regulated by Type I Interferon Signaling and Correlated with Intrahepatic Antigen Expression
3. 学会等名 The 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Isogawa M, Baudi I, Kawashima K, Tanaka Y
2. 発表標題 Hepatocytes Retaining the Large Hepatitis B Surface Antigen (LHBs) are Susceptible to the Cytotoxic Effect of Type I Interferons
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 五十川正記, 河島圭吾, 田中靖人
2. 発表標題 肝臓内RIG-I Like Receptors (RLR) 刺激によるB型肝炎ウイルス (HBV) 特異的CD8+T細胞応答の誘導,
3. 学会等名 第42回日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	田中靖人 (Yasuhito Tanaka) (90336694)	名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授 (23903)	