

令和 3 年 6 月 19 日現在

機関番号：82603

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K18385

研究課題名(和文) 肺に長期間常在する記憶型Th17細胞に、肺内三次リンパ組織の共局在が必要か？

研究課題名(英文) Functional analysis and its application on lung-resident memory Th17 cells

研究代表者

上野 圭吾 (KEIGO, UENO)

国立感染症研究所・真菌部・主任研究官

研究者番号：10550220

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：病原性真菌Cryptococcus gattiiは健常人に感染する。ワクチンは市販されておらず、本菌に対する感染防御機構は不明であった。我々は樹状細胞(DC)ワクチンを開発し、DCワクチンが誘導する新規記憶型T細胞 Lung TRM17を特定した。LungTRM17は恐らく肺内の三次リンパ組織とは独立して維持されており、好中球や多核巨細胞の誘導を伴って感染の進展を抑えることを報告した。その後、好中球の分化機構やC. gattiiに対する殺菌機構も明らかにし、C. gattiiがこれらの免疫認識を回避する機構も報告した。これらの知見を応用して新たな経鼻ワクチンの開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで長寿命性記憶型Th17細胞は報告がなかった。一方で、本研究はLung TRM17の感染防御作用や分化機構を解明し、これまでにない重要な知見を発信した。この研究を契機に、新しいワクチン抗原の開発にも成功し(PLOS ONE, 2019)、新規経鼻ワクチンの開発に繋がった。この経鼻ワクチンは、樹状細胞の養子移入に頼らずに、肺常在性記憶型T細胞を誘導することができ、第一世代のDCワクチンよりも強力に感染を抑制できる。この特徴は、肺常在性記憶型T細胞の研究ツールとして、より簡便に利用できることを意味しており、臨床応用可能な実践的なワクチンとしての性能も兼ね備えていることを意味している。

研究成果の概要(英文)：The pathogenic fungus Cryptococcus gattii infects healthy individuals. No vaccine is commercially available, and the protective immunity against this fungus has remained unclear. We have developed a dendritic cell (DC) vaccine and reported new memory T cells, lung-resident memory Th17 cells (Lung TRM17) induced by the DC vaccine. We reported that LungTRM17 is probably maintained in the lung independently of tertiary lymphoid tissues, and upon reinfection, it suppresses the progression of infection with the induction of neutrophils and multinucleated giant cells (Mucosal Immunol, 2018). Subsequently, we clarified the differentiation mechanism of neutrophils and the bactericidal mechanism against C. gattii (Sci Rep, 2018; Med Mycol, 2019), and also reported the mechanism by which C. gattii evades these immune recognitions (Eur J Immunol, 2021). Applying these findings, a new intranasal vaccine was successfully developed (64th Annual Meeting of the Japanese Society for Medical Mycology).

研究分野：真菌学，免疫学

キーワード：クリプトコックス症 メモリーT細胞 好中球 ワクチン

1. 研究開始当初の背景

病原性真菌 *Cryptococcus gattii*は健康人に感染しクリプトコックス症を引き起こす。北米を中心に、*C. gattii*感染症の集団感染事例が報告されて、本感染症が新興感染症として認知されるようになったが、ワクチンは市販されていない。クリプトコックス症の従来の原因菌 *C. neoformans*に比べると*C. gattii*は優れた免疫回避機構を有している菌株が多く、感染の際には炎症を誘導しない。そのため、通常の感染実験で得られる知見はとてまもなく、これまでの研究では*C. gattii*に対する生体防御機構は殆ど不明であった。ワクチンの開発には、本菌の免疫回避機構を理解し、かつ感染に応答する獲得免疫の機構を解明する必要があった。

我々は、試験ワクチンとして独自に樹状細胞 (DC) ワクチンを開発し、このDCワクチンがマウス感染モデルにおいて、*C. gattii*の感染予後を有意に改善することを報告した (Ueno et al., *Infect Immun*, 2015)。その後の研究で、このDCワクチンが肺常在性記憶型Th17細胞 “Lung TRM17” を誘導することを見出し、DCワクチンの感染制御作用に必要な集団であることが推察された。

DCワクチンは、これまで報告されている試験ワクチンの中では最も感染制御効果が優れていたが、DCの養子移入を伴うことから臨床応用には大きな課題を残していた。またlung TRM17を解析するツールとしてもDCワクチンなどの既存ワクチンは改良の余地があり、簡便かつ強力にlung TRM17を誘導し感染予防効果を発揮する新たな経鼻ワクチンの開発が求められていた。

2. 研究の目的

本研究では、Lung TRM17の分化維持機構・生体防御機構を解明することを目指した。さらにこの知見を応用して、DCの養子移入に頼らない次世代ワクチンの開発を試みた。

3. 研究の方法

3.1. DCワクチン

当方らの先行研究に従って調製し、C57BL/6Jマウスの尾静脈より2週間隔で合計2回投与した (Ueno et al., *Infect Immunol*, 2015)。

3.2. 感染実験

C. gattii R265株 (北米流行型高病原性株)を30°CのYPD培地にて1日振とう培養し感染実験に供した。菌体はリン酸緩衝生理食塩水 (PBS)にて洗浄し、 3×10^3 cellsの菌体懸濁液を麻酔下で経気道または経鼻投与した。一部の試験では、C57BL/6を背景とするIL-17A遺伝子欠損 (KO) マウスを用い (東京理科大学 生命科学研究所 岩倉 洋一郎 教授より分与)、血管循環性リンパ球を枯渇させるために感染3日前より免疫抑制剤FTY720を投与した。2.5 mg/L FTY720を含む飲水を自由飲水させ、さらに2-3日毎に 1mg/kg FTY720を腹腔投与した。

3.3. 病理組織学的解析

凍結切片における免疫組織化学的解析は、先行研究に倣った (Adachi et al., *J Exp Med*, 2015)。非感染肺は、OCTコンパウンドで包埋したブロックから厚さ8 μ mの切片を作製し、アセトン固定後に染色を行った。感染肺は、2% パラフォルムアルデヒド溶液で固定した後に包埋し、薄切片を作製した。パラフィン切片の解析は、東邦大学 病院病理学講座 渋谷和俊 教授のもとで実施された。

3.4. 好中球の解析

C57BL/6マウスの骨髓細胞を採取し、Histopaque-1077とHistopaque-1119 (Sigma)を用いて比重遠心法にて好中球を含む顆粒球画分を得た。血清は毎回実験当日に調製した。40%血清存在下で貪食応答や殺菌活性を評価し、一部の実験では、cytochalasin D (Wako), diphenyleneiodonium chloride (Sigma), sivelestat (Cayman Chemical), Halt™ Protease Inhibitor Cocktail (ThermoFisher Scientific), または4-(2-aminoethyl)benzenesulfonyl fluoride hydrochloride (AEBSF; Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.)を使って解析した。

3.5. 菌体抗原の免疫賦活性評価

合成グルコース培地 [0.67% (w/v) YNB with amino acids and ammonium sulfate (BD Difco), and 2% (w/v) dextrose]を菌体培養に用いた。菌体に対するC型レクチン受容体の結合性は、Fc融合可溶性受容体 dectin-1 Fcとdectrin-2 Fc (Enzo Life Science)を用いてフローサイトメトリーまたは蛍光顕微鏡で評価した。免疫賦活性の評価には、骨髓細胞をGM-CSF存在下で培養して得られる骨髓由来樹状細胞 BMDCsを使用した。BMDCsを各種菌体で刺激し、その後誘導される各種タンパク質のリン酸化・貪食活性・サイトカイン産生性を評価した。

3.6. 経鼻ワクチンの性能評価

熱処理死菌をワクチン抗原として、C57BL/6マウスを2週間間隔で3回免疫した。ワクチン完了1ヶ月後に、感染実験や各種免疫学的評価を行った。

4. 研究成果

4.1. Lung TRM17は細気管支と血管に隣接する肺間質に小型濾胞を形成して局在する

DCワクチン投与2-5ヶ月後に肺の凍結切片を作製し、CD4, B220, CD326, CD31抗体を用いた免疫組織化学的解析を行った。この結果、ワクチン投与群では、CD4陽性T細胞が、細気管支と血管に隣接する肺間質に小型濾胞を形成して局在していた (Ueno et al., Mucosal Immunol, 2018)。この局在はFTY720投与群でも同様であったことから、DCワクチンが誘導するLung TRM17の局在であると考えられた。この局在は、インフルエンザウイルス感染症後に誘導されるTh1型の肺常在性記憶型T細胞の局在と一致する (Turner et al., Mucosal Immunol, 2014)。

インフルエンザ感染モデルや喘息モデルで知られる肺常在性記憶型T細胞は、肺内のB細胞濾胞と共局在することが指摘されているが、DCワクチンが誘導するLung TRM17はB220陽性細胞の局在とは一致せず、B細胞濾胞は観察されなかった。このことは、Lung TRM17が誘導性気管支関連リンパ組織 (iBALT)とは独立して肺内で維持されている可能性を示唆している。

4.2. Lung TRM17は感染後に好中球と共局在し多核巨細胞を誘導する

研究開始当初、DCワクチン投与群では感染後にIL-17A依存的に好中球が誘導されることが明らかになっていた。そこでFTY720投与条件下で、感染14日目の肺内におけるT細胞と好中球の局在を調べた。その結果、菌体周囲に白血球が集積しており、その部位にT細胞と好中球が隣接して局在していることがわかった。IL-17A欠損マウスでは、T細胞の局在はわずかに認めたものの、野生型マウスに比べると少なく、好中球の集積は大幅に減少した。この結果は、DCワクチンで誘導されたLung TRM17が*C. gattii*の再感染に応答し、IL-17Aの産生を介して好中球を誘引している可能性を示唆している。

当方らの先行研究で、肉芽腫形成が*C. gattii*の感染制御に有効であることを示していた。そのため本研究では、Lung TRM17が肉芽腫形成に与える影響について調べた。FTY720投与下にて感染14日目の肺を採取してパラフィン切片を作製した。HE染色やPAS染色にて病理像を評価したところ、DCワクチン投与群では好中球の集積を認める炎症部位において多数の多核巨細胞を認めた。一方で、IL-17A欠損マウスでは、多核巨細胞の数は有意に減少した。多核巨細胞は、異物を封じ込めるためにマクロファージが融合して形成された多核になった細胞であり、肉芽腫において特徴的な病理像である。この結果は、Lung TRM17が肉芽腫形成に関与することを示唆している (Ueno et al., Mucosal Immunol, 2018)。

4.3. 好中球はオプソニン化依存的に*C. gattii*を貪食し殺菌する

先行研究では、好中球の増加はクリプトコックス症の病態悪化と相関する可能性が指摘されており、研究開始当初、好中球による*C. gattii*の殺菌機構は不明であった。DCワクチンによる病態改善作用は、好中球の集積と相関していたため、本研究では骨髄から採取した無刺激の好中球を材料に、好中球の*C. gattii*殺菌機構を解析した。好中球は、血清非存在下では*C. gattii*や*C. neoformans*を貪食できずに殺菌できなかった。一方で、新鮮血清40%存在下では、好中球は*C. gattii*及び*C. neoformans*を貪食し、培養三時間で半数以上の菌体を殺菌した。この殺菌機構は活性酸素種の産生には依存せずセリンプロテアーゼの活性が必要であった。これらの結果は、好中球は病態改善に寄与していることを示している (Ueno et al., Med Mycol, 2019)。

4.4. 合成グルコース培地で培養した*C. gattii*は免疫賦活性が増加する

クリプトコックス症ワクチンの先行研究では、弱毒株生ワクチンや死菌による不活化ワクチンが病態改善に有効であることが示されている (Ueno et al., Biol Pharm Bull, 2020)。DCワクチンの場合も*C. gattii*莢膜欠損株 CAP60Δをワクチン抗原として使用している。一方で、クリプトコックス属真菌の場合、他の病原性真菌に比べると菌体自体の免疫賦活性が弱く、CAP60Δの熱処理死菌をマウスに投与してもそれだけでは殆ど獲得免疫を誘導できないことが経験的に分かっていた。また *in vitro*の検証においても、dectin-1やdectin-2といった自然免疫受容体は野生型株及び莢膜欠損株に結合しないことが知られていた。これは、通常の培養で得られる*C. gattii*や*C. neoformans*は免疫賦活性が低いことを意味しており、ワクチン研究の課題でもあった。

本研究では、菌体の培養条件を検討している過程で、合成グルコース培地で培養した菌体には、莢膜の有無に関わらずdectin-1やdectin-2が結合することを見出した。これと相関するように、合成グルコース培地で培養した菌体は、樹状細胞に対する免疫賦活性が有意に高かった (Ueno et al., PLOS ONE, 2019)。この結果は、クリプトコックス属真菌が環境に応答して細胞壁の構成成分や局在を変化させることを意味しており、免疫回避機構の一端を担っている可能性が推察された。

4.5. 新規経鼻ワクチンは肺常在性記憶型T細胞を誘導し感染予後を改善する

肺常在性記憶型T細胞の誘導には、経鼻ワクチンが有効であることが知られている (Christensen et al., Mucosal Immunol, 2017)。*C. gattii*感染症に有効なワクチンとしても、経鼻ワクチンが指摘されているが、適切なワクチン抗原やアジュバントに関する情報は不足していた (Ueno et al., Biol Pharm Bull, 2020)。本研究では、Ueno et al., PLOS ONE, 2019の知見に基づき、合成グルコース培地で培養した菌株VacXが、新規経鼻ワクチンの抗原として利用可能か検証し、適切なアジュバントも探索した。

VacXを用いた経鼻ワクチンは、DCワクチンと同様に肺常在性記憶型T細胞を誘導した。これと相関するように、VacXワクチン投与群では、*C. gattii*感染後の生存率や肺内菌数を有意に改善した。アジュバントとして用いるTLRリガンドの種類によってワクチンによる感染防御作用が増強する場合と減弱する場合があり、適切なアジュバントが必要であることも明らかになった。この経鼻ワクチンは、従来のDCワクチンに比べると、特別な技術を必要とせず簡便かつ大量に調製することができる。VacX新規経鼻ワクチンが第二世代の試験ワクチンとして十分な性能を有しており、当該研究分野の今後の発展に大きく貢献できると考えられた (上野ら、第64回 日本医真菌学会総会, 2020)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Ueno Keigo, Yanagihara Nao, Shimizu Kiminori, Miyazaki Yoshitsugu	4. 巻 43
2. 論文標題 Vaccines and Protective Immune Memory against Cryptococcosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 230～239
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b19-00841	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 -
1. 著者名 Ueno Keigo, Otani Yoshiko, Yanagihara Nao, Nakamura Takumi, Shimizu Kiminori, Yamagoe Satoshi, Miyazaki Yoshitsugu	4. 巻 14
2. 論文標題 Cryptococcus gattii alters immunostimulatory potential in response to the environment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0220989
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0220989	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 -
1. 著者名 Takatsuka Shogo, Inukai Tatsuya, Kawakubo Shun, Umeyama Takashi, Abe Masahiro, Ueno Keigo, Hoshino Yasutaka, Kinjo Yuki, Miyazaki Yoshitsugu, Yamagoe Satoshi	4. 巻 60
2. 論文標題 Identification of a Novel Variant Form of <i>Aspergillus fumigatus</i> CaIC and Generation of Anti-CaIC Monoclonal Antibodies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Mycology Journal	6. 最初と最後の頁 11～16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3314/mmj.18-00013	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 Ueno Keigo, Yanagihara Nao, Otani Yoshiko, Shimizu Kiminori, Kinjo Yuki, Miyazaki Yoshitsugu	4. 巻 online
2. 論文標題 Neutrophil-mediated antifungal activity against highly virulent <i>Cryptococcus gattii</i> strain R265	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Mycology	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/mmy/myy153	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 Ueno Keigo, Urai Makoto, Izawa Kumi, Otani Yoshiko, Yanagihara Nao, Kataoka Michiyo, Takatsuka Shogo, Abe Masahiro, Hasegawa Hideki, Shimizu Kiminori, Kitamura Toshio, Kitaura Jiro, Miyazaki Yoshitsugu, Kinjo Yuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Mouse L1MR3/CD300f is a negative regulator of the antimicrobial activity of neutrophils	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-35699-4	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 -

1. 著者名 Ueno Keigo, Urai Makoto, Sadamoto Sota, Shinozaki Minoru, Takatsuka Shogo, Abe Masahiro, Otani Yoshiko, Yanagihara Nao, Shimizu Kiminori, Iwakura Yoichiro, Shibuya Kazutoshi, Miyazaki Yoshitsugu, Kinjo Yuki	4. 巻 12
2. 論文標題 A dendritic cell-based systemic vaccine induces long-lived lung-resident memory Th17 cells and ameliorates pulmonary mycosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 265 ~ 276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-018-0094-4	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 Abe Masahiro, Kinjo Yuki, Ueno Keigo, Takatsuka Shogo, Nakamura Shigeki, Ogura Sho, Kimura Muneyoshi, Araoka Hideki, Sadamoto Sota, Shinozaki Minoru, Shibuya Kazutoshi, Yoneyama Akiko, Kaku Mitsuo, Miyazaki Yoshitsugu	4. 巻 9
2. 論文標題 Differences in Ocular Complications Between Candida albicans and Non-albicans Candida Infection Analyzed by Epidemiology and a Mouse Ocular Candidiasis Model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2018.02477	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 -

1. 著者名 Kinjo Yuki, Takatsuka Shogo, Kitano Naoki, Kawakubo Shun, Abe Masahiro, Ueno Keigo, Miyazaki Yoshitsugu	4. 巻 9
2. 論文標題 Functions of CD1d-Restricted Invariant Natural Killer T Cells in Antimicrobial Immunity and Potential Applications for Infection Control	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.01266	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 -

1. 著者名 Ueno K, Urai M, Takatsuka S, Abe M, Miyazaki Y, Kinjo Y	4. 巻 1625
2. 論文標題 Immunization with Antigen-Pulsed Dendritic Cells Against Highly Virulent <i>Cryptococcus gattii</i> Infection: Analysis of Cytokine-Producing T Cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Methods in molecular biology, Vaccines for Invasive Fungal Infections	6. 最初と最後の頁 327-339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-7104-6_22	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 Izawa K, Maehara A, Isobe M, Yasuda Y, Urai M, Hoshino Y, Ueno K, Matsukawa T, Takahashi M, Kaitani A, Shiba E, Takamori A, Uchida S, Uchida K, Maeda K, Nakano N, Yamanishi Y, Oki T, Voehringer D, Roers A, Nakae S, Ishikawa J, Kinjo Y, Shimizu T, Ogawa H, Okumura K, Kitamura T, Kitaura J	4. 巻 7
2. 論文標題 Disrupting ceramide-CD300f interaction prevents septic peritonitis by stimulating neutrophil recruitment.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-04647-z	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 -

1. 著者名 Ikeda-Dantsuji Y, Nakamura S, Ohno H, Inukai T, Nagi M, Ueno K, Umeyama T, Kinjo Y, Yamagoe S, Shibuya K, Miyazaki Y	4. 巻 56
2. 論文標題 Intraspecies variation in the efficacy of adjunctive recombinant interferon- therapy against cryptococcal meningoencephalitis in mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Medical mycology	6. 最初と最後の頁 382-386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mmy/myx063	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 Ueno Keigo, Otani Yoshiko, Yanagihara Nao, Urai Makoto, Nagamori Akiko, Sato Fukushima Miyuki, Shimizu Kiminori, Saito Noriko, Miyazaki Yoshitsugu	4. 巻 x
2. 論文標題 <i>Cryptococcus gattii</i> evades CD11b mediated fungal recognition by coating itself with capsular polysaccharides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 x
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eji.202049042	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 -

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 上野 圭吾, 柳原 尚, 清水 公德, 山越 智, 宮崎 義継
2. 発表標題 クリプトコックス症に対する新規経鼻ワクチンの開発とその作用機構: 免疫賦活性に優れたワクチン株の作製
3. 学会等名 第93回 日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Keigo Ueno
2. 発表標題 Development of the novel intranasal vaccine against the highly virulent pulmonary mycoses
3. 学会等名 The 8th Global Network Forum on Infection and Immunity
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上野 圭吾, 柳原 尚, 清水 公德, 山越 智, 宮崎 義継
2. 発表標題 高病原性クリプトコックス症に対する新規経鼻ワクチン 免疫賦活作用を増強したワクチン株の作製
3. 学会等名 第63回 日本医真菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上野 圭吾, 大谷 淑子, 柳原 尚, 山越 智, 宮崎 義継
2. 発表標題 Cryptococcus gattiiの病原性に荚膜は必要か?: 環境適応と免疫回避機構における荚膜合成の意義
3. 学会等名 真菌症フォーラム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keigo Ueno
2. 発表標題 A dendritic cell based systemic vaccine induces long lived lung resident memory Th17 cells and ameliorates pulmonary cryptococcosis.
3. 学会等名 7th Global Network Forum on Infection and Immunity (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上野 圭吾, 大谷 淑子, 柳原 尚, 清水 公德, 定本 聡太, 篠崎 稔, 澁谷 和俊, 金城 雄樹, 宮崎 義継
2. 発表標題 <i>Cryptococcus gattii</i>によるクリプトコックス症 基礎研究における最新の話題
3. 学会等名 第62回 日本医真菌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上野 圭吾, 定本 聡太, 篠崎 稔, 大谷 淑子, 柳原 尚, 阿部 雅広, 清水 公德, 澁谷 和俊, 宮崎 義継, 金城 雄樹
2. 発表標題 高病原性クリプトコックス症に対するワクチンとその感染制御作用
3. 学会等名 第62回 日本医真菌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大谷 淑子, 上野 圭吾, 柳原 尚, 清水 公德, 宮崎 義継, 金城 雄樹
2. 発表標題 病原性真菌<i>Cryptococcus gattii</i>の莢膜多糖による抗原被覆作用
3. 学会等名 第62回 日本医真菌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳原 尚, 上野 圭吾, 大谷 淑子, 清水 公德, 宮崎 義継, 金城 雄樹
2. 発表標題 好中球による高病原性真菌<i>Cryptococcus gattii</i>に対する殺菌機構
3. 学会等名 第62回 日本医真菌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上野 圭吾, 浦井 誠, 定本 聡太, 篠崎 稔, 大谷 淑子, 柳原 尚, 高塚 翔吾, 阿部 雅広, 林崎 浩史, 清水 公德, 澁谷 和俊, 宮崎 義継, 金城 雄樹
2. 発表標題 高病原性クリプトコックス症に対する樹状細胞ワクチン (肺常在性記憶型Th17細胞による感染制御機構について)
3. 学会等名 第29回 日本生体防御学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上野 圭吾, 金城 雄樹, 宮崎 義継
2. 発表標題 病原性真菌<i>Cryptococcus gattii</i>の自然免疫回避機構: 莢膜多糖による抗原被覆作用について
3. 学会等名 第92回 日本感染症学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上野 圭吾, 金城 雄樹, 浦井 誠, 宮崎 義継
2. 発表標題 クリプトコックスの莢膜欠損株は何故病原性が低いのか?: 環境適応と免疫回避機構における莢膜合成の意義
3. 学会等名 第91回 日本感染症学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上野 圭吾, 金城 雄樹, 浦井 誠, 高塚 翔吾, 阿部 雅広, 大谷 淑子, 定本 聡太, 篠崎 稔, 澁谷 和俊, 宮崎 義継
2. 発表標題 高病原性クリプトコックス症に対する生体防御機構: 肺常在性記憶型Th17細胞の役割について
3. 学会等名 第23回 真菌症フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上野 圭吾, 浦井 誠, 定本 聡太, 篠崎 稔, 大谷 淑子, 高塚 翔吾, 阿部 雅広, 清水 公德, 澁谷 和俊, 宮崎 義継, 金城 雄樹
2. 発表標題 肺常在性記憶型Th17細胞による難治性肺真菌症の感染制御 (高病原性クリプトコックス症をモデルとして)
3. 学会等名 第28回 日本生体防御学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上野 圭吾, 金城 雄樹, 定本 聡太, 篠崎 稔, 阿部 雅広, 澁谷 和俊, 宮崎 義継
2. 発表標題 肺常在性記憶型Th17細胞は、高病原性肺クリプトコックス症を制御する
3. 学会等名 第61回 日本医真菌学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Keigo Ueno, Shogo Takatsuka and Yuki Kinjo
2. 発表標題 Dendritic cell-based vaccination induces lung resident memory Th17 cells that ameliorate pulmonary infection with highly virulent <i>Cryptococcus gattii</i>
3. 学会等名 第46回 日本免疫学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大谷 淑子, 上野 圭吾, 柳原 尚, 浦井 誠, 清水 公德, 宮崎 義継, 金城 雄樹
2. 発表標題 病原性真菌Cryptococcus gattii の新規感染機構: 莢膜多糖による抗原被覆作用につ
3. 学会等名 第91回 日本細菌学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上野 圭吾, 柳原 尚, 大谷 淑子, 清水 公德, 宮崎 義継, 金城 雄樹
2. 発表標題 好中球は高病原性真菌Cryptococcus gattii の増殖を抑制するか?
3. 学会等名 第91回 日本細菌学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上野 圭吾, 宮崎 義継
2. 発表標題 高病原性クリプトコックス症に対するワクチン開発とその生体防御機構について
3. 学会等名 第64回 日本医真菌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上野 圭吾, 山越 智, 宮崎 義継
2. 発表標題 肺常在性記憶型T細胞による高病原性クリプトコックス症の制御
3. 学会等名 第94回 日本感染症学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------