

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19456

研究課題名（和文）二種類の慢性感染症モデルを用いたT細胞疲弊の多様性と可逆性の分子機構に関する研究

研究課題名（英文）Studies on the molecular mechanisms underlying T-cell exhaustion using two chronic infection models

研究代表者

由井 克之（YUI, Katsuyuki）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・教授

研究者番号：90274638

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：マウスのマラリア原虫感染モデルを作成して二種類のマラリア原虫Plasmodium bergheiとP. chabaudiを各々感染させ、抗原特異的T細胞応答を比較検討した。感染急性期では、P. berghei感染で特異的CD4+T細胞数は多かったがTh1の比率は少なく、一方1型インターフェロン関連遺伝子発現が亢進していた。感染早期の自然免疫応答に伴う1型インターフェロン産生により、CD4+T細胞の応答と記憶細胞誘導が数的質的に影響されることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マラリアは、毎年2億人程の患者と50万人近い死者のある重要な感染症である。マラリアが赤血球に感染する時期に発症するが、抗体とCD4+T細胞が感染防御の主体である。その病型は様々で、無症状の感染から脳マラリアなどの死に至る重篤な感染まで幅広いが、その理由は十分に理解されていない。本研究では、マウスモデルを用い、マラリア原虫の種の違いにより、感染宿主に惹起されるCD4+T細胞の免疫応答と免疫記憶に違いがあることを明らかにした。今後のマラリアに対する新規治療薬の開発や、マラリアワクチン開発において重要な示唆を与える研究である。

研究成果の概要（英文）：We studied CD4+ T-cell responses using Plasmodium-specific T-cell receptor transgenic mouse, PbT-II. C57BL/6 mice were transferred with PbT-II CD4+ T cells, and infected with Plasmodium berghei or P. chabaudi. In acute phase, PbT-II cells in P. berghei-infected mice exhibited higher number, more Th1-biased phenotype, and higher levels of type I interferon-related gene expression when compared with those in P. chabaudi-infected mice. In memory phase, after anti-malaria drug treatment, the number of PbT-II cells were higher in P. berghei-infected mice. These features suggest difference in the quality and quantity of effector and memory CD4+ T cells induced in 2 models of Plasmodium parasite infection.

研究分野：感染免疫学

キーワード：マラリア T細胞 サイトカイン 感染防御 免疫記憶

1. 研究開始当初の背景

マラリアは、いまだに年間2億人以上の感染者と40万人以上の死者のいる重要な感染症である。マラリアの病態や免疫応答のメカニズムの理解に、マウスマラリアモデルの実験系が貢献してきた。マウスモデルのマラリア原虫は数種類存在するが、脳マラリアを惹起する強毒型マラリア原虫 *P. berghei* ANKA 株と、慢性感染を惹起する *P. chabaudi* 株は、赤内型感染（赤血球に感染するステージ）の代表的モデルである。両者の原虫により引き起こされる病態の違いは、原虫側の要因と宿主側の要因があると考えられるが、感染に伴う宿主免疫応答の差異については、十分に理解されていない。以前の研究から、*P. berghei* 感染治癒マウス群では再感染に対してT細胞は十分な二次応答を示さず再度脳マラリアを発症するが、*P. chabaudi* 感染治癒マウス群では再感染に対してT細胞が二次応答を示し、低い原虫血症を示すのみで治癒することが示唆されていた。即ち2種類の原虫株感染により誘導されるT細胞免疫応答に質的な差異があることが予測された。T細胞は、免疫応答の司令塔として感染や癌免疫において極めて重要な役割を担うことが知られている。慢性感染症や癌など、抗原排除が容易でない場合には、感染に伴う持続的な抗原刺激を受けてPD-1などの抑制性分子を発現し、サイトカイン産生低下などの疲弊状態に陥る。しかしながらマラリア原虫赤内型感染マウスでは、マラリア原虫抗原特異的CD4⁺T細胞は、感染初期からサイトカイン産生低下などの疲弊状態を示すことが知られている¹⁾。このような、活性化初期から惹起されるT細胞疲弊状態の仕組みは十分に理解されていない。

マラリア原虫特異的T細胞応答を調べるため、我々はメルボルン大学のDr. William R Heathらの作成したマラリア原虫抗原特異的T細胞受容体トランスジェニックマウスPbT-IIを用いて研究を行っている²⁾。このT細胞は、*P. berghei*と*P. chabaudi*の共通抗原(hsp90)エピトープを認識するため、この実験系ではPbT-II細胞を指標にして、異なる原虫株に対する免疫応答を評価することができる。

そこで、PbT-II細胞を受け身移入したマウスに*P. berghei*あるいは*P. chabaudi*を感染させた後、抗マラリア薬投与により治癒させ、PbT-II細胞の応答を評価したところ、両者ともPbT-II細胞は疲弊状態になった。しかしながら、これらのマウスに*P. berghei*感染を行ったところ、両者の間でPbT-II細胞の増殖能に違いが見られた。このような背景から、PbT-II細胞は、*P. berghei*感染後の治療群では回復可能な疲弊状態、*P. chabaudi*感染後の治療群では回復不能な疲弊状態になると仮説をたてた。

2. 研究の目的

本研究は、2種類の異なるマラリア原虫*P. berghei*株と*P. chabaudi*株の赤内型感染実験モデルを導入し、T細胞疲弊の新しい実験系を樹立すること、この系を用いてT細胞疲弊の鍵を握る新たな分子を同定することを目的とした。

3. 研究の方法

- (1) PbT-II は、*P. berghei* と *P. chabaudi* に共通なマラリア原虫抗原 hsp90 エピトープを認識する MHC-II 拘束性 T 細胞受容体 (TCR) トランスジェニックマウスである²⁾。PbT-II 細胞を C57BL/6 マウスに受け身移入し、*P. berghei* 又は *P. chabaudi* を感染させ、感染に伴う T 細胞活性化について解析する感染モデルを樹立する。PbT-II 細胞 (CD45.1⁺) と C57BL/6 マウス (CD45.2⁺) の細胞は、抗 CD45.1/CD45.2 抗体による染色で区別した³⁾。
- (2) CD4⁺T 細胞の活性化は、細胞表面分子および転写因子を特異抗体により染色しフローサイトメトリーを用いて解析した。転写因子の発現は、市販のキットを用いて細胞を固定、膜に穴を開けてから、抗体を用いて細胞内染色を行った。サイトカイン産生は、PbT-II 抗原ペプチドで刺激した場合と PMA と ionomycin で刺激した場合について、細胞内染色を行い、フローサイトメトリー解析により実施した³⁾。
- (3) 遺伝発現解析は、C57BL/6 マウスに受け身移入した PbT-II 細胞を用いて行った。*P. berghei* 感染と *P. chabaudi* 感染 7 日目のマウス各 3 匹から、CD11a^{hi}CD49d^{hi} PbT-II 細胞と CD11a^{hi}CD49d^{lo} PbT-II 細胞をソーティングにより精製し、RNA を抽出、マイクロアレイにより全遺伝子発現の網羅的解析を行った。コントロールは、非感染マウスの CD11a^{lo}CD49d^{lo} PbT-II 細胞をソーティングして用いた。Th1 型の CD11a^{hi}CD49d^{hi} 細胞と、Tfh 細胞を含む CD11a^{hi}CD49d^{lo} 細胞に分けて解析した。データは、Volcano plot、gene ontology analysis、gene set enrichment analysis (GSEA) など、種々ソフトウェアを用いて解析した³⁾。
- (4) I 型インターフェロン (IFN) の影響を解析するため、抗インターフェロン (IFN) 受容体抗体をマウスに投与して I 型 IFN のシグナルを *in vivo* で遮断し、*P. berghei* 感染と *P. chabaudi* 感染実験を行った。コントロール群は、ラット IgG を用いた。
- (5) マラリア原虫感染の免疫記憶を調べるため、PbT-II 細胞を C57BL/6 マウスに受け身移入して *P. berghei* 又は *P. chabaudi* を感染させた後、抗マラリア薬 Chloroquine の腹腔内注射と Sulfadiazine の経口投与を併用して治療した。抗マラリア薬投与後、原虫血症は速やかに低下した。感染 4 週間後、脾臓 PbT-II 細胞の細胞表面分子、転写因子、サイトカイン産生の解析を行った⁴⁾。
- (6) 上記の PbT-II 移入、感染治癒マウスに *P. berghei* 感染実験を行い、マラリア原虫感染に対する二次免疫応答を解析した。原虫血症、脾臓 T 細胞の細胞表面分子、転写因子、サイトカイン産生の解析を行った。PbT-II 細胞数は、脾臓細胞数に PbT-II 細胞の比率をかけて計算した⁴⁾。

4 . 研究成果

- (1) C57BL/6 マウスに PbT-II 移入後、*P. berghei* と *P. chabaudi* に感染させ、感染 7 日目に脾臓 CD4⁺T 細胞のフローサイトメトリー解析を行った。*P. berghei* 感染マウスの PbT-II 細胞は、*P. chabaudi* 感染マウスより CD4⁺ T 細胞内の比率は高かった。しかし *P. chabaudi* 感染の CD4⁺T 細胞は絶対数が多いため、PbT-II 細胞の絶対数は *P. berghei* 感染マウスが *P. chabaudi* 感染より少なかった。細胞表面マーカー及び転写因子発現解析では、*P. berghei* 感染マウスの PbT-II 細胞は、CD11a^{hi}CD49d^{hi} 細胞と T-bet^{hi}Tcf1^{lo} 細胞の比率が *P. chabaudi* 感

染マウスより低く、Th1 細胞の低下を示していた。一方、Ly6C^{lo} 細胞の比率及び T-bet^{hi}Tcf1^{lo} 細胞中の Ly6C^{lo} 細胞の比率は低かった。この細胞は、記憶前駆細胞であることが示唆されており、*P. berghei* 感染マウスでは記憶 CD4⁺ T 細胞の誘導が低い可能性を示していた。

- (2) *P. berghei* 感染と *P. chabaudi* 感染マウスの 7 日目の原虫血症を比べると、*P. berghei* 感染ではマウス間のばらつきは小さく数%であった。一方 *P. chabaudi* 感染マウスでは、数%から 50%近くまで大きくばらついていていた。しかしながら、T 細胞分化と原虫血症レベルの間に相関関係はなく、感染 7 日目の CD4⁺T 細胞分画は、原虫血症レベルに関わらず一定の値を示した。
- (3) PbT-II 細胞のサイトカイン産生は、PMA と ionomycin で刺激した場合には *P. berghei* と *P. chabaudi* 感染マウス間で差は認められなかった。PbT-II ペプチド刺激をした場合には、IFN- γ 産生は *P. berghei* 感染マウスの方が低く、Th1 分化の低下という結果と一致していた。
- (4) *P. berghei* 感染と *P. chabaudi* 感染マウスの CD11a^{hi}CD49d^{hi} PbT-II 細胞と CD11a^{hi}CD49d^{lo} PbT-II 細胞について、遺伝子発現の網羅的解析を行った。CD11a^{hi}CD49d^{hi} PbT-II 細胞は Th1 型、CD11a^{hi}CD49d^{lo} PbT-II 細胞は Tfh 型の遺伝子発現を示した。さらに、CD11a^{hi}CD49d^{hi} PbT-II 細胞の中で比較したところ、*P. chabaudi* 感染マウスに比べて *P. berghei* 感染マウスで自然免疫関連遺伝子、特に I 型インターフェロン関連遺伝子の発現が高かった。同様に、CD11a^{hi}CD49d^{lo} PbT-II 細胞の中でも、I 型インターフェロン関連遺伝子発現の違いが *P. berghei* 感染と *P. chabaudi* 感染マウス PbT-II 細胞の間で顕著であった。
- (5) *P. berghei* 感染と *P. chabaudi* 感染 5 日目マウス脾臓組織内のサイトカイン量を、ELISA 法にて調べた。IFN- γ レベルは、*P. berghei* 感染マウスで有意に高かった。一方 IFN- β の値には差異は認められなかった。
- (6) マラリア原虫感染マウス CD4⁺T 細胞活性化における I 型 IFN の役割を解明するため、I 型 IFN 受容体のブロック実験を行った。*P. berghei* 感染の抗 IFN 受容体抗体投与群では、コントロール群に比べて PbT-II 細胞数が上昇し、T-bet^{hi}Tcf1^{lo}PbT-II 細胞中の Ly6C^{lo} 細胞の比率が高まった。I 型 IFN により、特異的 CD4⁺T 細胞の増殖が促進されること、記憶細胞の分化が抑制されることが示唆された。一方 *P. chabaudi* 感染マウスでは、PbT-II 細胞数の有意な上昇は見られず、T-bet^{hi}Tcf1^{lo}PbT-II 細胞中の Ly6C^{lo} 細胞の比率は上昇していたが、その程度は低かった。以上のことから、これら二種類のマラリア原虫感染において、CD4⁺T 細胞の増殖・分化における I 型 IFN の影響の違いがあることが示唆された。この結果は、トランスクリプトーム解析で得られた結果と一致し、*P. berghei* 感染マウスでは、I 型 IFN の強い影響により T 細胞の機能分化が修飾されることが明らかになった。
- (7) マラリア原虫感染薬剤治療を行ったマウスでは、感染 4 週間後の PbT-II 細胞数は、*P. berghei* 感染マウスの方が *P. berghei* の感染マウスより多かった。細胞表面分子や転写因子発現には、両者間で有意な差は認められなかった。これらのマウスに *P. berghei* 再感染実験を行ったところ、感染 7 日後の PbT-II 細胞の数および発現分子に両者間で差は認めなかった。*P. chabaudi* 感染治癒マウスでは、PbT-II 細胞数が少なかったにもかかわらず、再感染後 *P. berghei* 感染治癒マウスと同数になったことから、記憶 PbT-II 細胞の増殖能力は高いことが示唆された。

結語

二種類のマラリア原虫 *P. berghei* と *P. chabaudi* の赤内型感染モデルにおいて、感染急性期の CD4⁺T 細胞応答に違いがあり、*P. berghei* 感染の方が Th1 応答は高かった。一方で免疫記憶前駆細胞になる Ly6C^{lo} 細胞の比率は低かった。この時期に脾臓内 I 型 IFN の値は *P. berghei* 感染の方が高く、その影響が T 細胞分化にも顕著に観察された。感染初期の自然免疫応答がマラリア原虫の種類によって異なり、そのことが、その後誘導される適応免疫の量と質に大きな影響を及ぼすことが明らかになった。

一方、感染治癒後の記憶期では、*P. berghei* 感染の方が記憶 T 細胞の数は多かったものの、記憶 T 細胞の発現分子に *P. chabaudi* 感染マウスとの差異は認められなかった。しかしながら二次応答においては、*P. chabaudi* 感染マウスの記憶細胞の方が応答は良好であった。この点は、研究開始前の予備実験の結果と一致していた。両者の疲弊状態の差異については、明快な違いを明らかにすることはできなかった。さらに研究の継続が必要である。

引用文献

- 1) Yui, K. and Inoue, S. I. 2020. Host-pathogen interaction in the tissue environment during *Plasmodium* blood-stage infection. *Parasite Immunol*:e12763.
- 2) Fernandez-Ruiz, D., Lau, L. S., Ghazanfari, N. et al. 2017. Development of a novel CD4⁺ TCR transgenic line that reveals a dominant role for CD8⁺ dendritic cells and CD40 signaling in the generation of helper and CTL responses to blood-stage malaria. *J Immunol* 199:4165.
- 3) Jian, J. Y., Inoue, S. I., Bayarsaikhan, G., Miyakoda, M., Kimura, D., Kimura, K., Nozaki, E., Sakurai, T., Fernandez-Ruiz, D., Heath, W. R., and Yui, K. 2021. CD49d marks Th1 and Tfh-like antigen-specific CD4⁺ T cells during *Plasmodium chabaudi* infection. *Int Immunol*. Online ahead of print.
- 4) Nakamae, S., Kimura, D., Miyakoda, M., Sukhbaatar, O., Inoue, S. I., and Yui, K. 2019. Role of IL-10 in inhibiting protective immune responses against infection with heterologous *Plasmodium* parasites. *Parasitol Int* 70:5.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Sukhbaatar Odsuren, Kimura Daisuke, Miyakoda Mana, Nakamae Sayuri, Kimura Kazumi, Hara Hiromitsu, Yoshida Hiroki, Inoue Shin-Ichi, Yui Katsuyuki	4. 巻 74
2. 論文標題 Activation and IL-10 production of specific CD4+ T cells are regulated by IL-27 during chronic infection with Plasmodium chabaudi	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parasitology International	6. 最初と最後の頁 101994 ~ 101994
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2019.101994	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 Akbari Masoud, Kimura Kazumi, Bayarsaikhan Ganchimeg, Kimura Daisuke, Miyakoda Mana, Juriasingani Smriti, Yuda Masao, Amino Rogerio, Yui Katsuyuki	4. 巻 86
2. 論文標題 Nonspecific CD8+ T Cells and Dendritic Cells/Macrophages Participate in Formation of CD8+ T Cell-Mediated Clusters against Malaria Liver-Stage Infection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Infection and Immunity	6. 最初と最後の頁 e00717 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/IAI.00717-17	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 Miyakoda Mana, Honma Kiri, Kimura Daisuke, Akbari Masoud, Kimura Kazumi, Matsuyama Toshifumi, Yui Katsuyuki	4. 巻 48
2. 論文標題 Differential requirements for IRF4 in the clonal expansion and homeostatic proliferation of naive and memory murine CD8+ T cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1319 ~ 1328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eji.201747120	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 Holz Lauren E., Prier Julia E., Freestone David, Steiner Thiago M., English Kieran, Johnson Darryl N., Mollard Vanessa, Cozijnsen Anton, Davey Gayle M., Godfrey Dale I., Yui Katsuyuki, Mackay Laura K., Lahoud Mireille H., Caminschi Irina, McFadden Geoffrey I., Bertolino Patrick, Fernandez-Ruiz Daniel, Heath William R.	4. 巻 25
2. 論文標題 CD8+ T Cell Activation Leads to Constitutive Formation of Liver Tissue-Resident Memory T Cells that Seed a Large and Flexible Niche in the Liver	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 68 ~ 79.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.08.094	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 Miyakoda Mana, Bayarsaikhan Ganchimeg, Kimura Daisuke, Akbari Masoud, Uono Heiichiro, Yui Katsuyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Metformin Promotes the Protection of Mice Infected With Plasmodium yoelii Independently of T Cell Expansion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 2942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.02942	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 Nakamae Sayuri, Kimura Daisuke, Miyakoda Mana, Sukhbaatar Odsuren, Inoue Shin-Ichi, Yui Katsuyuki	4. 巻 70
2. 論文標題 Role of IL-10 in inhibiting protective immune responses against infection with heterologous Plasmodium parasites	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Parasitology International	6. 最初と最後の頁 5~15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2019.01.003	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 K. Yui, S. Inoue	4. 巻 43
2. 論文標題 Host-pathogen interaction in the tissue environment during Plasmodium blood-stage infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Parasite Immunol	6. 最初と最後の頁 e12763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pim.12763	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10件(うち招待講演 5件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Ntita Mbaya, Shin-Ichi Inoue, Ganchimeg Bayarsaikhan, Jiun-Yu Jian, Kazumi Kimura, Daisuke Kimura, Mana Miyakoda, Daniel Fernandez-Ruiz, R. William Heath, Katsuyuki Yui,
2. 発表標題 Differences in memory CD4+ T cells developed after infection with Plasmodium berghei ANKA and Plasmodium chabaudi chabaudi
3. 学会等名 第18回あわじ感染と免疫国際フォーラム(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Yui
2. 発表標題 Regulation of T-cell immune responses in malaria: From mice to humans
3. 学会等名 2019 RITM malaria and parasitic NTDs stakeholder ' forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 J-Y Jian, S-I Inoue, G Bayarsaikhan, M Miyakoda, D Kimura, D Fernandez-Ruiz, WR. Heath, K Yui
2. 発表標題 Two subpopulations of malaria antigen-specific CD4+ T cells during infection with Plasmodium chabaudi
3. 学会等名 第48回日本免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K Yui, O Sukhbaatar, M Miyakoda, D Kimura, G Bayarsaikhan, S Tsogtsaikhan, H Hara, H Yoshida, D Kimura
2. 発表標題 Regulation of the immune responses by IL-27 producing regulatory T cells (Tr27 cells) during infection
3. 学会等名 6th International Conference; current advances in Microbiology and Immunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Yui
2. 発表標題 Regulation of T cell immune responses and its application towards the innovation in immune therapy
3. 学会等名 6th International Conference; current advances in Microbiology and Immunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Yui
2. 発表標題 Regulation of protective immune responses by IL-27 during malaria infection,
3. 学会等名 14th International Congress of Parasitology (ICOPA2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中前早百合、木村大輔、都田真奈、Sukhbaatar Odsuren、井上信一、由井克之
2. 発表標題 異種のマラリア原虫感染に対する保護免疫応答のIL-10による抑制
3. 学会等名 第88回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 簡君宇、井上信一、都田真奈、木村一美、Daniel Fernandez-Ruiz, William Heath、由井克之
2. 発表標題 Activation steps of malaria antigen-specific CD4+ T cells during infection with Plasmodium chabaudi
3. 学会等名 第88回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mbaya Ntita、井上信一、G Bayarsaikhan、簡君宇、木村一美、木村大輔、都田真奈、Daniel Fernandez-Ruiz, William Heath、由井克之
2. 発表標題 Differences in memory CD4+ T cells developed after infection with Plasmodium berghei ANKA and Plasmodium chabaudi chabaudi
3. 学会等名 第88回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Yui
2. 発表標題 CD4+ T cell immune responses and memory during malaria
3. 学会等名 The recent advances in Immunology International Conference 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻 免疫学分野 http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/mmi/im/</p>

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
研究分担者	都田 真奈 (MIYAKODA Mana) (30398151)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授 (17301)	2019年3月25日まで
研究分担者	井上 信一 (INOUE Shin-Ichi) (20466030)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授 (17301)	2019年3月25日から

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			
オーストラリア	メルボルン大学			