

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03705

研究課題名(和文)新規肺炎球菌ワクチンのNKT細胞を介する抗体産生誘導及び感染防御の持続機構の解明

研究課題名(英文)The mechanism of NKT cell-mediated persistent antibody production and host protection by a new pneumococcal vaccine

研究代表者

金城 雄樹(Kinjo, Yuki)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：20570831

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：肺炎球菌は肺炎や髄膜炎の主な原因菌である。特に問題になる小児および65歳以上の成人に対してワクチンが定期接種されている。現行ワクチンは有効であるものの、肺炎球菌は約100種類の血清型が存在するため、ワクチンに含まれない血清型による感染が問題になっている。

我々は幅広い感染防御効果をもたらす新たな肺炎球菌ワクチンの開発を目指し、新規肺炎球菌蛋白・糖脂質ワクチンによる抗体産生を介した感染防御効果を明らかにした。本研究では、本ワクチンによる感染防御効果に重要な役割を担うリンパ球の濾胞性ヘルパーNKT細胞の誘導およびその細胞を介した抗体産生細胞の誘導機構の一端を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺炎は本邦での主な死因であり、髄膜炎は小児でも致死性的または重篤な障害をもたらす。肺炎球菌はこれらの重症感染症をひきおこす主な原因菌である。そのため、有効性の高い新規ワクチンの開発は社会的に重要である。

我々は幅広い感染防御効果をもたらす肺炎球菌ワクチンの開発を目指し、新規肺炎球菌蛋白・糖脂質ワクチンによる抗体産生を介した感染防御効果を明らかにした。本ワクチンによる感染防御に重要な役割を担うリンパ球の濾胞性ヘルパーNKT細胞の誘導およびその細胞を介した抗体産生細胞の誘導機構の一端を明らかにした。本知見をもとに有効性に優れたワクチンの開発に繋がる可能性が期待され、学術的意義が高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Pneumococcus is a major cause of pneumonia and meningitis. The incidence of pneumococcal disease is prominent in children and adults with the age of 65 or older. Therefore, pneumococcal vaccines are used for the children and elderly as routine vaccinations in Japan. The pneumococcal vaccine is effective for the serotypes that are included in the vaccine. Because there are about 100 serotypes in Pneumococcus, pneumococcal diseases caused by non-vaccine serotypes are increasing.

To develop a new pneumococcal vaccine that provides broad protection to various serotypes of Pneumococcus, we have studied the protective effect of a new pneumococcal vaccine against pneumococcal infection. We have obtained the data to show that the new vaccine provides the protection against pneumococcal infection by inducing antigen-specific antibodies. Through the immunological analysis, we have elucidated a new mechanism of NKT cell-mediated induction of antibody-producing cells.

研究分野：感染免疫学・細菌学・ワクチン学

キーワード：肺炎球菌感染症 ワクチン 抗体 NKT 糖脂質

## 1. 研究開始当初の背景

肺炎は本邦における主な死因の一つであり、市中肺炎、医療介護関連肺炎および院内肺炎に分類される。肺炎球菌は市中肺炎および医療介護関連肺炎の起炎菌として最も頻度の高い細菌である。肺炎球菌は中耳炎や副鼻腔炎の主な起炎菌でもあり、時に髄膜炎や菌血症などの侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease, IPD) を引き起こす。IPD の罹患率は特に 5 歳未満の小児および 65 歳以上の成人で高い。

肺炎球菌はグラム陽性球菌で、二つの菌が並んで観察されることが多い (双球菌) という特徴がある。肺炎球菌は表層に莢膜を有しており、莢膜の構成成分であるポリサッカライドの構造の違いにより約 100 種類の血清型に分類される。莢膜は肺炎球菌にとって、食細胞による貪食に抵抗性を示すのに重要な病原因子である。その莢膜に対する抗体が産生されると、菌のオプソニン化により食細胞の貪食が促進されて感染防御効果をもたらす。但し、莢膜ポリサッカライドの構造に違いがあることから、その感染防御効果は血清型に依存する。そのため、現行の肺炎球菌ワクチンは主な血清型のポリサッカライドを抗原として用いている。

現在、小児および 65 歳以上成人に対して、それぞれ 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV13) および 23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; PPSV23) の定期接種が行われている。小児では、結合型ワクチンの導入により IPD 罹患率の一定の減少を認めており、本ワクチンは感染防御効果に優れたワクチンである。しかし、肺炎球菌の血清型は約 100 種類存在することから、近年 PCV13 に含まれない血清型による IPD の顕著な増加 (血清型置換) を認めている。そのような背景から、幅広い肺炎球菌感染症に対して高い予防効果を示すワクチンの開発が求められており、そのためには肺炎球菌感染の防御に重要な免疫機構の解明が重要である。

これまでに私達は肺炎球菌の感染防御にリンパ球の invariant natural killer T (iNKT) 細胞が重要な役割を担うことを明らかにした。また、iNKT 細胞が肺炎球菌の糖脂質抗原を認識することを見出すとともに、iNKT 細胞がその抗原認識を介して肺炎球菌感染防御に寄与することを明らかにした。この知見を活かして、新規肺炎球菌蛋白・糖脂質ワクチンによる肺炎球菌感染防御効果についてマウスモデルを用いて解析してきた。その結果、新規肺炎球菌蛋白・糖脂質ワクチンの接種により肺炎球菌に対する感染防御効果をもたらすこと、その感染防御効果は抗体産生を介していることを明らかにした。また、本ワクチンにより濾胞性ヘルパー-NKT 細胞という特徴的な細胞集団が誘導され、肺炎球菌感染防御に重要な IgG 抗体の産生誘導および持続をもたらすことを示唆する結果を得た。

## 2. 研究の目的

本研究では、新規肺炎球菌蛋白・糖脂質ワクチンによる抗原特異的 IgG 抗体の産生誘導および感染防御効果の持続機構の解明を目的として、本ワクチンの作用に重要な役割を担う濾胞性ヘルパー-NKT 細胞の分化機構について解析を行った。濾胞性ヘルパー-NKT 細胞の分化に重要なマスター因子について解析を行うとともに、濾胞性ヘルパー-NKT 細胞を介した B 細胞の IgG 抗体産生の誘導および持続機構を解析した。

## 3. 研究の方法

### 1. 濾胞性ヘルパー-NKT 細胞の分化に重要な因子に関する解析 :

新規肺炎球菌蛋白・糖脂質ワクチンによる肺炎球菌感染防御効果をもたらす免疫機構を明らかにするため、本ワクチンによって誘導される濾胞性ヘルパー-NKT 細胞の分化に重要なマスター因子について解析を行った。濾胞性ヘルパー-NKT 細胞の RNA シークエンス解析の結果をもとに選定した候補因子を NKT 細胞特異的に欠損したマウスを樹立して、濾胞性ヘルパー-NKT 細胞の誘導を解析した。

### 2. 濾胞性ヘルパー-NKT 細胞と関与する新たな細胞集団の解析 :

新規肺炎球菌蛋白・糖脂質ワクチン接種により抗原特異的胚中心 B 細胞が誘導され、濾胞性ヘルパー-NKT 細胞が重要な役割を担うことが示唆された。しかし、濾胞性ヘルパー-NKT 細胞がどのようにして、抗原特異的胚中心 B 細胞の誘導に寄与するのか明らかになっていなかった。そこ

で、肺炎球菌蛋白・糖脂質ワクチン接種後の濾胞性ヘルパーNKT細胞の誘導から抗原特異的胚中心B細胞の誘導までの免疫応答の解析を行った。

### 3. 新規細胞Aのフローサイトメトリーおよび透過型電子顕微鏡解析：

新規肺炎球菌蛋白・糖脂質ワクチン免疫後経時的に、新規細胞Aについてフローサイトメトリー解析を行った。また、新規細胞Aの特徴を明らかにするために、セルソーターを用いてその細胞を精製して、透過型電子顕微鏡を用いて解析した。

### 4. 抗原特異的胚中心B細胞の抗原受容体のレパトア解析：

糖脂質をアジュバントとして用いている本ワクチンと他のアジュバントを用いているワクチンによる抗体産生の違いの有無を明らかにするために、抗原特異的胚中心B細胞をセルソーターにて精製し、抗原受容体のレパトア解析を行った。

### 5. 胚中心B細胞の誘導における新規細胞Aの役割の解析：

胚中心B細胞の誘導において新規細胞Aが役割を担うかどうか明らかにするため、マウスから新規細胞Aをセルソーターにて精製し、*in vitro*胚中心B細胞誘導系を用いて、新規細胞Aの作用の有無について解析を行った。

## 4. 研究成果

### 1. 濾胞性ヘルパーNKT細胞の分化に重要な因子に関する解析：

濾胞性ヘルパーNKT細胞の分化に重要な役割を担う可能性のある候補因子をNKT細胞特異的に欠損したマウスとコントロールマウスに、肺炎球菌蛋白・糖脂質ワクチンを免疫し、リンパ節での濾胞性ヘルパーNKT細胞分化および胚中心B細胞の誘導についてフローサイトメトリー解析を行った。その結果、NKT細胞特異的にその因子を欠損したマウスでは、濾胞性ヘルパーNKT細胞の分化が障害されたことより、濾胞性ヘルパーNKT細胞の分化に重要なマスター因子であると考えられた。

また、この遺伝子欠損マウスでは肺炎球菌蛋白・糖脂質ワクチンの免疫による胚中心B細胞の誘導が障害されたことから、濾胞性ヘルパーNKT細胞が本ワクチンによる胚中心B細胞の誘導に重要であることを確認することができた。

### 2. 濾胞性ヘルパーNKT細胞と関与する新たな細胞集団の解析：

新規肺炎球菌蛋白・糖脂質ワクチン接種による抗原特異的胚中心B細胞の誘導機構を明らかにするために、肺炎球菌蛋白・糖脂質ワクチン接種後の濾胞性ヘルパーNKT細胞の誘導から抗原特異的胚中心B細胞の誘導までの免疫応答の解析を行った。その結果、濾胞性ヘルパーNKT細胞と相互作用する可能性のある新たな細胞Aを同定した。

### 3. 新規細胞Aのフローサイトメトリーおよび透過型電子顕微鏡解析：

新規肺炎球菌蛋白・糖脂質ワクチン接種後経時的に新規細胞Aについてフローサイトメトリー解析を行った。その結果、新規細胞Aの細胞表面の発現分子などの特徴を明らかにすることができた。本ワクチン免疫後に濾胞性ヘルパーNKT細胞の増加が先行し、その後に新規細胞Aの増加を認めること、また、濾胞性ヘルパーNKT細胞と新規細胞Aが相互作用することを示唆する結果を得た。さらに、セルソーターを用いて新規細胞Aを精製し、透過型電子顕微鏡を用いて解析することにより、その細胞の大きさやミトコンドリアの発達などの細胞内の特徴を明らかにした。

### 4. 抗原特異的胚中心B細胞の抗原受容体のレパトア解析：

糖脂質をアジュバントとして用いている当該ワクチンと他のアジュバントを用いているワクチンによる免疫応答の違いを明らかにするために、抗原特異的胚中心B細胞の抗原受容体のレパトア解析を行った。その結果、本ワクチン免疫群では対照群と比較して、胚中心B細胞の抗原受容体のレパトアに違いが認められた。

### 5. 胚中心B細胞の誘導における新規細胞Aの役割の解析：

胚中心B細胞の誘導における新規細胞Aの関与について明らかにするため、*in vitro*胚中

心 B 細胞誘導系においてマウスから精製した新規細胞 A の共培養の有無の違いを検討したところ、新規細胞 A が胚中心 B 細胞の増殖および IgG 抗体産生誘導を増強することが明らかになった。

肺炎球菌は市中肺炎および医療・介護関連肺炎の起炎菌として最も頻度が高く、髄膜炎の起炎菌としても重要である。現行の肺炎球菌ポリサッカライドワクチンは有効性が高いものの、肺炎球菌の血清型が約 100 種類存在することから、ワクチンに含まれない血清型による IPD の増加が問題となっており、幅広い感染防御効果をもたらすワクチンの開発が求められている。私達は幅広い肺炎球菌に対して感染防御効果をもたらす新規ワクチンの開発を目指し、ほとんど全ての肺炎球菌株で発現を認める肺炎球菌表層蛋白質を抗原とし、糖脂質をアジュバントに用いた新しいワクチンによる免疫応答の解析を行ってきた。肺炎球菌蛋白・糖脂質ワクチンは、抗原特異的 IgG 抗体の産生および感染防御効果の長期持続をもたらすことを明らかにし、免疫後早期に誘導される CXCR5+ PD-1+ 濾胞性ヘルパーNKT 細胞が胚中心 B 細胞の増殖に重要であることを見出した。本研究での解析にて、ある因子を NKT 細胞特異的に欠損させたマウスでは濾胞性ヘルパーNKT 細胞の分化が障害されたことから、濾胞性ヘルパーNKT 細胞の分化に必要なマスター因子を見出すことができた。また、肺炎球菌蛋白・糖脂質ワクチン接種後の濾胞性ヘルパーNKT 細胞の誘導から抗原特異的胚中心 B 細胞の誘導までの免疫応答の解析から、濾胞性ヘルパーNKT 細胞と相互作用する新規細胞 A を同定した。さらに、新規細胞 A は胚中心 B 細胞の誘導および IgG 抗体産生を増強する作用をもたらすことが示唆された。

以上の結果より、肺炎球菌蛋白・糖脂質ワクチン免疫後早期に濾胞性ヘルパーNKT 細胞が誘導され、抗原特異的胚中心 B 細胞の誘導および IgG 抗体産生の誘導をもたらすこと、また新規細胞 A が濾胞性ヘルパーNKT 細胞と相互作用することにより、胚中心 B 細胞の誘導に寄与する可能性が示唆された。本研究にて新規細胞 A の存在を見出したのは学術的意義が大きいと考えられる。しかし、新規細胞 A の機能についてはまだ不明な点が多い。濾胞性ヘルパーNKT 細胞による新規細胞 A を介した胚中心 B 細胞の誘導をもたらす免疫応答について、さらなる詳細な解析が必要である。また、糖脂質を用いた本ワクチンは他のアジュバントを用いた場合と比較して、胚中心 B 細胞の抗原受容体のレパトアに違いをもたらすことが示唆された。今後の詳細な解析により、本ワクチンによって産生が誘導され、肺炎球菌感染防御効果をもたらす抗体の機能や特徴を明らかにすることは、今後のワクチン開発において重要な知見が得られるものと考えられる。まだ多くの未解明のことがあるものの、濾胞性ヘルパーNKT 細胞を介した抗体産生の増強および持続機構が解明されることで、幅広い感染防御効果をもたらす有効性の高い肺炎球菌ワクチンの開発に繋がる可能性が期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Morino S, Kitagami E, Nakayama H, Koizumi Y, Tanaka-Taya K, Kinjo Y, Oishi K	4. 巻 38
2. 論文標題 Seroepidemiological analysis of anti-pneumococcal surface protein A (PspA) immunoglobulin G by clades in Japanese population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 7479-7484
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.vaccine.2020.09.068	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 Hoshina T, Aonuma H, Ote M, Sakurai T, Saiki E, Kinjo Y, Kondo K, Okabe M, Kanuka H	4. 巻 40
2. 論文標題 Intensive diagnostic management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in academic settings in Japan: challenge and future	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Inflamm. Regen.	6. 最初と最後の頁 38
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s41232-020-00147-2	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 Sugimoto S, Yamanaka K, Niwa T, Terasawa Y, Kinjo Y, Mizunoe Y, Ogura T	4. 巻 433
2. 論文標題 Hierarchical Model for the Role of J-Domain Proteins in Distinct Cellular Functions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Mol. Biol.	6. 最初と最後の頁 166750
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jmb.2020.166750	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 Chang B, Kinjo Y, Morita M, Tamura K, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Ohnishi M, Suga S, Oishi K, and the Adult IPD Study Group	4. 巻 11
2. 論文標題 Distribution and variation of serotypes and pneumococcal surface protein A	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front. Cell. Infect. Microbiol.	6. 最初と最後の頁 617573
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcimb.2021.617573	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 Abe M, Nakamura S, Kinjo Y, Masuyama Y, Mitsuyama J, Kaku M, Miyazaki Y.	4. 巻 74
2. 論文標題 Efficacy of T-2307, a novel arylamidine, against ocular complications of disseminated candidiasis in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Antimicrob Chemother	6. 最初と最後の頁 1327-1332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jac/dkz020.	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 Lopes AA, Yoshii Y, Yamada S, Nagakura M, Kinjo Y, Mizunoe Y, Okuda K.	4. 巻 63
2. 論文標題 Roles of lytic transglycosylases in biofilm formation and $\beta$ -lactam resistance in methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Antimicrob Agents Chemother	6. 最初と最後の頁 e01277-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.01277-19	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 Ueno K, Yanagihara N, Otani Y, Shimizu K, Kinjo Y, Miyazaki Y.	4. 巻 57
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 Med Mycol	6. 最初と最後の頁 1046-1054
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 林崎浩史, 上井康寛, 桑野和善, 金城雄樹	4. 巻 39
2. 論文標題 肺炎球菌性肺炎の病態について	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 呼吸器内科	6. 最初と最後の頁 483-8
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 Kanno T, Nakajima T, Yokoyama S, Asou HK, Sasamoto S, Kanii Y, Hayashizaki K, Ouchi Y, Onodera T, Takahashi Y, Ikeda K, Hasegawa Y, Kinjo Y, Ohara O, Nakayama T, Endo Y	4. 巻 4
2. 論文標題 SCD2-mediated monounsaturated fatty acid metabolism regulates cGAS-STING-dependent type I IFN responses in CD4+ T cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02310-y	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 Yamaguchi M, Kinjo Y, Nizet V.	4. 巻 11
2. 論文標題 Editorial: Host-Pathogen Interactions During Pneumococcal Infection.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Cell Infect Microbiol	6. 最初と最後の頁 752959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2021.752959	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 Kanno T, Nakajima T, Kawashima Y, Yokoyama S, Asou HK, Sasamoto S, Hayashizaki K, Kinjo Y, Ohara O, Nakayama T, Endo Y	4. 巻 37
2. 論文標題 Acsbg1-dependent mitochondrial fitness is a metabolic checkpoint for tissue Treg cell homeostasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 109921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109921	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 Abe M, Kinjo Y, Sadamoto S, Shinozaki M, Nagi M, Shibuya K, Miyazaki Y.	4. 巻 16
2. 論文標題 -galactosylceramide-stimulated invariant natural killer T-cells play a protective role in murine vulvovaginal candidiasis by Candida albicans.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0259306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0259306	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 Dekio I, Okuda KI, Nishida M, Hamada-Tsutsumi S, Suzuki T, Kinoshita S, Tamura H, Ohnuma K, Murakami Y, Kinjo Y, Asahina A.	4. 巻 9
2. 論文標題 Common features and intra-species variation of Cutibacterium modestum strains, and emended description of the species	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 2343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms9112343	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 Chang B, Tamura K, Fujikura H, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Serizawa Y, Shimbashi R, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Oishi K; Adult IPD Study Group	4. 巻 12
2. 論文標題 Pneumococcal meningitis in adults in 2014-2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 3066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-06950-w.	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 -

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 金城雄樹, 明田幸宏, 大石和徳
2. 発表標題 次世代肺炎球菌ワクチン. シンポジウム21「肺炎球菌ワクチン戦略を考えるー多糖体ワクチンと蛋白結合型ワクチンの特徴と使い分けー」
3. 学会等名 第94回日本感染症学会総会・学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金城雄樹, 明田幸宏, 大石和徳
2. 発表標題 肺炎球菌蛋白ワクチンによるインフルエンザ続発性肺炎球菌感染防御. シンポジウム26「インフルエンザと肺炎球菌感染症 なぜ重症化するのか, どうやって防ぐか」
3. 学会等名 第94回日本感染症学会総会・学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 杉本真也, 金城雄樹
2. 発表標題 細胞外小胞を介した大腸菌の生体防御機構
3. 学会等名 第31回日本生体防御学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林崎浩史, 高塚翔吾, 川久保 俊, 竹山春子, 川上和義, 大石和徳, 宮崎義継, 金城雄樹
2. 発表標題 新規肺炎球菌ワクチンの免疫学的作用機序の解析
3. 学会等名 第31回日本生体防御学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥田賢一, 金城雄樹
2. 発表標題 トランスグリコシラーゼ遺伝子の欠損はmecA非依存的にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌のβ-ラクタム感性化を誘導する
3. 学会等名 第69回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉本真也, 金城雄樹
2. 発表標題 バイオフィーム感染症の制圧に向けた基礎研究と応用展開. シンポジウム「人工物感染における保存的治療」
3. 学会等名 第69回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金城雄樹, 宮崎義継
2. 発表標題 ワクチンによる免疫応答の基礎的解説. ミニシンポジウム「ワクチンを科学する」
3. 学会等名 第69回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 千葉明生, 金城雄樹
2. 発表標題 細胞外RNAは黄色ブドウ球菌のバイオフィルムの構成成分である
3. 学会等名 第69回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 花輪 和, 米本圭吾, 千葉明生, 斎藤充, 丸毛啓史, 杉本真也, 金城雄樹
2. 発表標題 細胞壁アンカータンパク質SasGはAドメインとLPXTGモチーフを介して黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成を促進する
3. 学会等名 第137回成医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 千葉明生, 馬場有夢, 杉本真也, 金城雄樹
2. 発表標題 黄色ブドウ球菌のバイオフィルムにおける細胞外RNAの性状
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉本真也、山中邦俊、丹羽達也、寺澤友梨香、水之江義充、小椋 光、金城雄樹
2. 発表標題 大腸菌のバイオフィルム形成と高温適応におけるJDPの機能的ヒエラルキー
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金城雄樹
2. 発表標題 細菌学研究・感染免疫研究の知見に基づくワクチン開発
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金城雄樹
2. 発表標題 糖脂質は肺炎球菌感染に対するワクチンの防御効果を誘導する（シンポジウム）
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金城雄樹，大石和徳
2. 発表標題 肺炎球菌感染症とワクチン（ベーシックレクチャー）
3. 学会等名 第67回日本化学療法学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林崎浩史, 高塚翔吾, 川久保俊, 竹山春子, 川上和義, 大石和徳, 宮崎義継, 金城雄樹
2. 発表標題 糖脂質アジュバントを用いた肺炎球菌ワクチンの抗体産生誘導及び感染防御機構の解明
3. 学会等名 第30回日本生体防御学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川久保俊, 高塚翔吾, 林崎浩史, 竹山春子, 大石和徳, 宮崎義継, 金城雄樹
2. 発表標題 ナチュラルキラーT細胞の活性化を介した肺炎球菌蛋白ワクチンの免疫学的解析
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 金城雄樹
2. 発表標題 肺炎球菌蛋白ワクチンによる免疫応答の解析(ワークショップ)
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 大石和徳, 常 彬, 大西 真, 金城雄樹
2. 発表標題 わが国における12F血清型による成人侵襲性肺炎球菌感染症の臨床像
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金城雄樹
2. 発表標題 糖脂質は肺炎球菌感染に対するワクチンの防御効果を誘導する（シンポジウム）
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金城雄樹, 大石和徳
2. 発表標題 肺炎球菌感染症とワクチン（ベーシックレクチャー）
3. 学会等名 第67回日本化学療法学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林崎浩史, 高塚翔吾, 川久保俊, 竹山春子, 川上和義, 大石和徳, 宮崎義継, 金城雄樹
2. 発表標題 糖脂質アジュバントを用いた肺炎球菌ワクチンの抗体産生誘導及び感染防御機構の解明
3. 学会等名 第30回日本生体防御学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金城雄樹, 常 彬, 大西 真, 大石和徳
2. 発表標題 成人侵襲性肺炎球菌症例由来菌株の血清型及びPspA型の解析
3. 学会等名 第68回日本感染症学会東日本地方会学術集・第66回日本化学療法学会東日本支部総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashizaki K, Takatsuka S, Kawakubo S, Kami Y, Takahashi Y, Kawakami K, Kubo M, Kinjo
2. 発表標題 The protein and glycolipid vaccine induce long-term protection against pneumococcal infection through differentiation of follicular helper NKT cells.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金城雄樹
2. 発表標題 肺炎球菌ワクチンの基礎研究(シンポジウム)
3. 学会等名 第95回日本感染症学会学術講演会・第69回日本化学療法学会学術総会合同会議(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林崎浩史, 金城雄樹
2. 発表標題 NKT細胞介在性ワクチンによって誘導される特異的抗体のQualityの解析
3. 学会等名 第30回Kyoto T cell conference (KTCC)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金城雄樹, 大石和徳
2. 発表標題 ウィズコロナ時代の呼吸器感染症マネージメントにおけるワクチンの重要性と総括(シンポジウム)
3. 学会等名 第70回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第68回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chang B, Kinjo Y, Oishi K, the Adult IPD study group.
2. 発表標題 Distribution and variation of serotypes and pneumococcal surface protein A clades of Streptococcus pneumoniae strains isolated from adult patients with invasive pneumococcal disease in Japan
3. 学会等名 The third Asian pneumococcal symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hayashizaki K, Akeda Y, Chang B, Kawakami K, Oishi K, Kinjo Y
2. 発表標題 Pneumococcal surface protein A and glycolipid vaccine augments generation of long-lived plasma cells that produce antigen-specific IgG
3. 学会等名 The third Asian pneumococcal symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kamii Y, Hayashizaki K, Kanno T, Endo Y, Takahashi Y, Kinjo Y
2. 発表標題 Gr-1+ cells influence on the differentiation of follicular helper Natural killer T cells
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hayashizaki K, Takatsuka S, Kamii Y, Tsuiji M, Kubo M, Takahashi Y, Kinjo Y
2. 発表標題 NKT-mediated vaccine induces affinity maturation of BCR and supply antibody dependent protection against Streptococcus pneumoniae
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林崎浩史, 上井康寛, 菅野俊生, 遠藤裕介, 金城雄樹
2. 発表標題 糖脂質アジュバントで誘導される濾胞性ヘルパーNKT細胞の分化機構の解明
3. 学会等名 第6回糖鎖免疫研究会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 金城 雄樹	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 690
3. 書名 グラム陽性偏性嫌気性球菌・アクチノミセス属(放線菌属)・敗血症の病態・標準微生物学 第14版(神谷 茂 監修、錫谷 達夫・松本 哲哉 編集)	

1. 著者名 林崎浩史, 金城雄樹	4. 発行年 2021年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 496
3. 書名 食品免疫学事典・第4章: 免疫の病気 4-3. 呼吸器細菌感染症・日本食品免疫学会編.	

1. 著者名 金城雄樹	4. 発行年 2021年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 496
3. 書名 食品免疫学事典・第4章: 免疫の病気 4-5. 腸管細菌感染症・日本食品免疫学会編.	

〔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
研究分担者	林崎 浩史  (Hayashizaki Koji)  (50779907)	東京慈恵会医科大学・医学部・助教    (32651)	
研究分担者	高橋 宜聖  (Takahashi Yoshimasa)  (60311403)	国立感染症研究所・治療薬・ワクチン開発研究センター・センター長    (82603)	
研究分担者	高塚 翔吾  (Takatsuka Shogo)  (90609398)	国立感染症研究所・真菌部・研究員    (82603)	

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