

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 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390130

研究課題名（和文） 細菌感染防御機構における自然 T リンパ球の役割

研究課題名（英文） The roles of innate T cells in bacterial infection

研究代表者

吉開 泰信 (YOSHIKAI YASUNOBU)

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号：90158402

研究成果の概要（和文）：

免疫していなくともでもあらかじめ記憶細胞の特徴を有し、感染防御の自然免疫として働く T リンパ球が生体内に存在する。これらのリンパ球は自然免疫 T リンパ球 (innate T cell) とよばれ、通常の T リンパ球 (conventional T cell) と区別される。自然免疫 T リンパ球のなかで V γ 6 陽性 $\gamma\delta$ 型 T 細胞が胎生早期の胸腺ですでに IL-17 産生能を獲得していること、その分化のマスター因子として Notch-1/HES1 経路が必須であること、またこの自然発生 IL-17 産生 $\gamma\delta$ 型 T 細胞の自然免疫としての *Mycobacterium bovis* (BCG) 感染防御機構での役割を明らかにした。自然免疫 T リンパ球に相当する自己反応性 CD44^{high} メモリー型 CD8⁺ T 細胞の分化、維持に IL-15 が重要であること、またこの CD8⁺ 細胞がリステリア (*Listeria monocytogenes*) 感染早期において自然免疫リンパ球として、エフェクター機能を発現する際にも、IL-15 による活性化が重要であることが明らかとなった。TNF ファミリーに属する CD30L はエフェクターおよびメモリー T 細胞の膜表面に発現されることから、自然免疫 T 細胞の機能分化や増殖促進、維持細胞にも関与していると考えられる。自然免疫 T リンパ球のなかで CD44^{high}CD4⁺T 細胞の一部に CD30L が発現しており、リステリア感染に対して、感染早期の γ インターフェロン (IFN- γ) の産生に CD30L/CD30 シグナルが重要であることを見いだした。さらに CD44^{high}CD4⁺T 細胞の IFN- γ の産生には IL-12p70 と IL-18 が by stander activation として必要であることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Innate T cells are defined as (1) cells that develop in the thymus under different signal pathways from conventional T cells, (2) cells that express an activated and/or memory T-cell phenotype and exhibit immediate effector functions. (3) cells that include $\gamma\delta$ T cells, memory phenotype (MP) CD44^{high} CD62L^{low} CD4⁺ and CD8⁺ T cells. Innate $\gamma\delta$ T cells already differentiate into interleukin (IL)-17-producing cells within the fetal thymus. HES1 plays a role in regulating differentiation of IL-17 producing $\gamma\delta$ T cells in thymus and “naturally occurring $\gamma\delta$ T cells” play a protective role in the lung at very early stage after systemic infection with *Mycobacterium bovis* BCG. We further found that IL-15KO mice are highly susceptible to *Listeria monocytogenes* and bystander proliferation of the innate CD8⁺ T cells induced by *L.monocytogenes* was impaired in the absence of IL-15. These results suggested that IL-15 plays an important role in the maintenance and functions of innate CD8⁺ T cells, which participate in innate host defense mechanisms. We also found that CD30LKO mice are highly susceptible to *L. monocytogenes* infection accompanied by a marked decrease in innate MP IFN- γ +CD4⁺ T cells at an early stage after infection. These findings suggested that a potential role of CD30L in activation of innate CD4⁺ T cells at an early stage after bacterial infection.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2010年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2011年度	2,100,000	630,000	2,730,000
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・細菌学（含真菌学）

キーワード：感染免疫

1. 研究開始当初の背景

病原微生物の侵入に対する感染防御機構は、感染初期に働くあらかじめ備わった自然免疫と感染後期から働く獲得免疫に分類される。自然免疫はあらかじめ備わっていて、感染後迅速に働く免疫機構でそれ自身は持続する免疫にはつながらない。補体、好中球、マクロファージ/樹状細胞などで担われる。一方、獲得免疫は抗原特異的リンパ球によって誘導されるが、クローン増殖によってエフェクター細胞に分化する必要があるために機能発現までに感染後数日かかる。記憶細胞への変化によって持続性の免疫機構を担うことができることが特徴である。この獲得免疫の中心的役割を担っているのがTリンパ球であり、ヘルパーT(Th)細胞とキラーT(Tc)細胞に大別され、Th細胞はその産生サイトカインプロファイルからTh1タイプ、Th2タイプ、Th17タイプさらにTregタイプに細分される。最近、免疫していなくともでもあらかじめ記憶細胞の特徴を有し、感染早期に自然免疫として働くTリンパ球が生体内に存在することが明らかになった。これらのリンパ球は自然免疫Tリンパ球 (innate T cell) とよばれ、通常のTリンパ球(conventional T cell)と区別されるようになった。自然免疫T細胞は、胸腺で特異的な分化経路を有し、heat shock protein(HSP), CD1, H2M3 (マウス)などの多型性のないMHC様分子に提示された自己のミトコンドリアと細菌に共通する糖脂質やペプチドを認識し、また増殖因子としてインターロイキン 15(IL-15)を利用し、メモリー型のフェノタイプを示す。ことなどが共通した特徴である。一部の $\gamma\delta$ 型T細胞やNKT細胞、MHCクラスII拘束性CD8T細胞などがこのT細胞に相当すると考えられる。

我々は、 $\gamma\delta$ 型T細胞、NKCD4T細胞、およびメモリーCD8T細胞が感染早期の防御機構に重要であることを *Escherichia coli* *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium*

bovis (BCG)のマウスの細菌感染症モデルにおいて、明らかにしてきた。

2. 研究の目的

(1) 細菌感染での自然免疫 $\gamma\delta$ 型T細胞の役割

感染後に活性化される $\gamma\delta$ 型T細胞の機能分化を決定する制御因子として抗原とサイトカインに焦点をしばって明らかにする。CD25⁺CD122⁻ $\gamma\delta$ 型T細胞, CD25-CD122⁺ $\gamma\delta$ 型T細胞が選択的に減少しているノックアウト(KO)を用いて、細菌感染症におけるその機能を検討する。

(2) 細菌感染での自然免疫 CD8⁺T細胞の役割

雄抗原(HY antigen)特異的 CD8⁺T細胞は雄においても negative selection を逃れて末梢にメモリー型として存在する。この CD8⁺T細胞は自然免疫T細胞に属すると推定している。クロノタイプ抗体で解析することで HY 特異的 CD8⁺T細胞の自然免疫リンパ球としての役割を明らかにする。

(3) 細菌感染での自然免疫 CD4⁺T細胞の役割

NKT細胞以外の自然免疫 CD4⁺T細胞の存在をリステリア感染早期に抗原非特異的に活性化される CD4⁺T細胞を見いだした。TNFファミリーのCD30Lを発現していることが予備実験であきらかとなった。CD30Lノックアウトマウスを用いて感染早期の自然免疫 CD4⁺T細胞の役割を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 細菌感染での自然免疫 $\gamma\delta$ 型T細胞の役割

$\gamma\delta$ 型T細胞の活性化にTCR非依存性でサイトカインによる bystander 効果か、TCRを介する反応か、また $\gamma\delta$ 型T細胞に発現している Toll-like receptor(TLR)を介する反応かを明らかにするために、naïve マウスの γ

δ 型 T 細胞を腹腔滲出細胞からソーテングしてサイトカイン応答 (IL-6, TGF β , IL-23, IL-12, TGF β , IL-10), 抗 $\gamma\delta$ TCR 刺激、各種 TLR リガンド (Lipid A lipoprotein, polyIC, CpG) さらにサイトカインに対する中和抗体存在下で刺激してサイトカインを調べる。単一の $V\gamma 6/V\delta 1$ TCR および $V\gamma 5/V\delta 1$ TCR をもつ $\gamma\delta$ 型 T 細胞のソースとして、正常マウスの腹腔内 $V\gamma 6/V\delta 1\gamma\delta$ 型 T 細胞および表皮から回収した $V\gamma 5/V\delta 1\gamma\delta$ T 細胞または腹腔内 $V\gamma 6/V\delta 1\gamma\delta$ 型 T 細胞をマウス T 細胞由来腫瘍株 B5147 と細胞融合させることにより取得した $\gamma\delta$ TCR 発現ハイブリドーマを用いる。評価系は正常マウスの腹腔内 $V\gamma 6/V\delta 1\gamma\delta$ 型 T 細胞は IL-17, MP-1, IFN γ 産生をサイトカイン細胞内染色法および ELISA 法で、 $\gamma\delta$ TCR 発現ハイブリドーマは TCR 刺激産生される IL-2 を IL-2 依存性マウス T 細胞由来腫瘍株 CIL-2 の増殖を 3H チミジン取り込み法により測定する。 $V\gamma 6/V\delta 1$ TCR をもつ $\gamma\delta$ 型 T 細胞の IL-17 の産生にはサイトカイン刺激のみならず、TLR 4 リガンドである LPS 刺激した抗原提示細胞が必要であることを見出している。抗原提示細胞として LPS 刺激マクロファージ細胞株 (RAW264.7) でも同様に IL-17 産生が誘導され、細胞間接触が必須であること、IL-23 単独では IL-17 が産生されるか確認する。

(2) 細菌感染での自然免疫 CD8⁺T 細胞の役割

雄抗原 (HY antigen) 特異的 CD8⁺T 細胞は雄においても negative selection を逃れて末梢にメモリー型として存在する。雄の HY specific TCR トランスジェニックマウスからメモリー型 HY 特異的 CD8⁺T 細胞を、雌の HY specific TCR トランスジェニックマウスからナイーブ型 HY 特異的 CD8⁺T 細胞を単離して、雄のマウスに移入してクロノタイプ抗体で動態、分裂能、リステリア感染防御能を解析することで、HY 特異的 CD8⁺T 細胞の自然記憶リンパ球としての役割を明らかにする。HY TCR Tg マウスに IL-15KO あるいは IL-15Tg マウスを交配したもの (HY TCR Tg x IL-15KO, HY TCR Tg x IL-15Tg) を用いて、HY 抗原特異的 T 細胞の各種分子の発現、HY 抗原特異的 T 細胞の抗原刺激に対する反応性、HY 抗原特異的 T 細胞の各種サイトカイン刺激に対する反応性。成熟末梢 HY 抗原特異的 T 細胞の増殖維持へ及ぼす IL-15 の生体内での作用、HY TCR Tg マウスの胎生期胸腺器官培養ことを目的とする。IL-15Tg マウスとの交配、あるいは培養中への IL-15 の添加が HY 抗原特異的 T 細胞の分化に及ぼす影響について検討する。

(3) 細菌感染での自然免疫 CD4⁺T 細胞の役割

CD80L および CD80KO マウスのナイーブ

CD4⁺T 細胞を単離し、抗 CD8/CD28 抗体のクロスリンク刺激でのサイトカイン産生への影響を調べる。IFN γ 産生 Th1 細胞、IL-4 産生 Th2 細胞、IL-17 産生型 T 型細胞、IL-10 産生 Treg 細胞の機能分化条件のもと (IL-12, IL-4, TGF β , IL-6, IL-10, 及び IL-23) で培養して T 細胞機能分化における CD80L/CD80 の役割を調べる。CD80 KO マウスの Th 細胞培養に immobilized CD80L 抗体刺激や CD80L トランスフェクタントを加えて、サイトカイン産生の影響を調べる。CD80KO マウスを用いて感染早期の自然免疫 CD4⁺T 細胞の役割を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 細菌感染での自然免疫 $\gamma\delta$ 型 T 細胞の役割

BCG 腹腔内感染において感染 7 日目をピークとして IL-17 産生 $\gamma\delta$ 型 T 細胞が増加する事を見いだした。さらに膀胱癌に対する BCG 療法の抗腫瘍効果において、この IL-17 産生 $\gamma\delta$ 型 T 細胞が重要であることを明らかにした。BCG を膀胱内に投与すると 1 日目から膀胱粘膜に好中球が浸潤してきた。BCG の 1 週間毎の繰り返し投与によって好中球のさらなる増加が認められた。次に膀胱粘膜での IL-17 の産生を ELISA で調べたところ、IL-17 の産生が BCG 投与 1 日目から検出されるようになり、5 日まで継続された。好中球浸潤における IL-17 の重要性を確かめるために、IL-17 KO マウスに BCG を膀胱内に投与して好中球の浸潤を調べると、IL-17KO マウスで有意に好中球の浸潤が低下していた。このことから BCG の膀胱接種により産生される IL-17 が好中球浸潤に重要な役割を担っていることが明らかになった。次に IL-17 産生細胞を細胞内サイトカイン FACS で解析した。BCG を 1 週間毎 3 回投与して 22 日の膀胱粘膜浸潤細胞を PM1CN で刺激して調べたところ、IL-17 産生細胞の大部分が $\gamma\delta$ 型 T 細胞であった。さらに C δ KO マウスに BCG を接種したところ、IL-17 の産生と好中球の浸潤が著しく低下した。一方、抗 CD4 抗体処理マウスや抗 NK1.1 抗体処理マウスでは BCG 接種後の IL-17 産生と好中球浸潤が減少しなかったことから、BCG 接種による IL-17 産生と好中球浸潤は IL-17 産生 $\gamma\delta$ 型 T 細胞が重要であることが明らかとなった。次に MB49 膀胱腫瘍を接種して、1, 8, 15, 22 日目に BCG を膀胱内に投与すると生存日数が有意に延長した。抗 G1 抗体ではその延長がなくなり、IL-17KO マウスでも BCG による生存延長が認められなかった。C δ KO マウスでも BCG の抗腫瘍効果が認められなかった。以上の結果から BCG の抗膀胱腫瘍効果は IL-17 産生 $\gamma\delta$ 型 T 細胞によって担われることが明らかとなった。

胎児胸腺ではすでに $\gamma\delta$ 型T細胞がIL-17産生能を有していた。IL-17産生 $\gamma\delta$ 型T細胞 clone を作製し網羅的解析を行った結果、Notch シグナルのターゲット分子のひとつであるHES1の発現がIL-17産生 $\gamma\delta$ 型T細胞 clone 特異的に高かった。IL-17産生 $\gamma\delta$ 型T細胞は特異的にHES1およびNotch1を発現していた。HES1欠損マウスではIL-17産生 $\gamma\delta$ 型T細胞分化が著しく低下し、HES1の過剰発現により $\gamma\delta$ 型T細胞からのIL-17産生が誘導された。

(2) 細菌感染での自然免疫CD8⁺T細胞の役割

HY TCR Tg マウスの自己抗原特異的CD8⁺T細胞の分化、維持および機能制御におけるIL-15の関与について検討した。HY TCR Tg マウスをIL-15遺伝子欠損(IL-15KO)マウスと交配し、雄抗原特異的CD8⁺T細胞の解析を行った。雄抗原特異的CD8⁺T細胞はTCRクロノタイプ抗体で検出し(T3.70+CD8⁺)、雌マウスのT3.70+CD8⁺細胞は外来抗原特異的CD8⁺T細胞として対照に用いた。生体内での細胞維持、分裂の解析はT3.70+CD8⁺細胞をCFSEでラベルした後に、野生型(WT)、IL-15KOマウスへ移入することで行った。雌マウスのT3.70+CD8⁺細胞数にはIL-15欠損による変化が見られなかったが、雄IL-15KOマウスではT3.70+CD8⁺細胞数が著明に減少していた。このIL-15欠損による自己反応性CD8⁺T細胞の減少には、末梢での恒常的細胞分裂低下、アポトーシスの亢進が関与していた。またIL-15KOマウスでは雄T3.70+CD8⁺細胞のIFN γ 産生能、細胞傷害活性などエフェクター機能が低下していた。雄T3.70+CD8⁺細胞を同系雄マウスに移入と同時にリステリア菌を感染させると、激しい細胞分裂とともにIFN γ 産生が誘導された。しかし宿主をIL-15KOマウスにした場合、IFN γ 産生はみられたが、細胞分裂は著明に抑制された。正常マウスのメモリー型CD8⁺T細胞と同様に、HY TCR Tg マウスの自己抗原特異的T細胞の分化、維持、エフェクター機能獲得にもIL-15が関与することが明らかになった。またこれらが*in vivo*において自然免疫リンパ球として、エフェクター機能を発現する際にも、IL-15による活性化が重要な役割を果たすことが明らかとなった。

(3) 細菌感染での自然免疫CD4⁺T細胞の役割

CBOLKOマウスが、リステリアの腹腔内感染に対して、野生型に比し生存率が低下することを示した。感染後3日目における菌量は、野生型に比べCBOLKOマウスでは腹腔内、肝臓、脾臓で有意に多かった。感染3日の腹腔内のIFN γ はCBOLKOマウスで有意に低下し

ていたが、IL12p40及びTNF α に野生型と差を認めなかった。感染3日目の腹腔内ではIFN γ +CD44⁺CD4⁺T細胞数がCBOLKOマウスで有意に低かった。野生型マウスに抗CD4抗体を投与してCD4⁺T細胞を欠損させてリステリアを感染すると感染3日目の腹腔内のIFN γ が低下して菌数が増加した。腹腔内に存在するメモリー型CD44⁺CD4⁺T細胞(MPCD4⁺T細胞)は*in vitro*においてリステリア抗原には反応しなかったがIL-12、IL-18に反応してIFN γ を産生した。CBOLKOマウスでは、野生型に比べ、IL-12、IL-18の反応性が有意に低下していた。さらに、アゴニストである抗CD30抗体をCBOLKOマウスに投与すると、リステリア感染に対する防御能が改善し、一方で可溶性CD30-Igを野生型に投与してCBOLKOからのシグナルを阻害すると防御能が低下することが分かった。CBOLKO/CD30のシグナル伝達はリステリア感染において、自然免疫CD4⁺T細胞を介した防御機構に重要な役割を果たしていると考えられる。

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 22件)

1. Dejima T., Shibata K., Yamada H., Hara H., Iwakura Y., Naito S. and Yoshikai Y. A protective role of naturally occurring IL-17A-producing $\gamma\delta$ T cells in the lung at the early stage of systemic candidiasis in mice. *Infect. Immun.* 79:4503-10. 2011
2. Fuchiwaki T., Sun X., Yamada H., Shibata K., Muta H., Podack E.R. Kawauchi H and Yoshikai Y. CD30 ligand is a target for a novel biological therapy against allergic rhinitis. *Eur.J.Immunol.* 41:2947-54. 2011
3. Umeda K., Sun X. Guo Y., Yamada H., Shibata K. and Yoshikai Y. Innate memory phenotype CD4⁺ T cells play a role in early protection against infection with *Listeria monocytogenes* in a CD30L-dependent manner. *Micrbiol. Immunol.* 55:645-56, 2011
4. Musikacharoen T, Bandow K, Kakimoto K, Kusuyama J, Ohnishi T, Yoshikai Y., Matsuguchi T. Functional involvement of DUSP16, a JNK-specific phosphatase, in the regulation of T helper cell differentiation. *J. Biol. Chem.* 286: 24896-905.2011.
5. Shibata K., Yamada H., Sato T., Dejima S., Nakamura M., Ikawa T., Hara H., Yamasaki S., Kageyama R., Iwakura Y., Kawamoto H., Toh H. and Yoshikai Y. Notch-Hes1 pathway is required for the

- development of IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells. *Blood* 118:586-93. 2011
6. Yamada H., Nakashima Y., Okazaki K., Mawatari T., Fukushi J, Oyamada A., Fujimura K, Iwamoto Y., and Yoshikai Y. Preferential accumulation of activated Th1 cells in the joints of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 38:1569-75. 2011
 7. Takeuchi A., Dejima T., Yamada H., Shibata K., Nakamura R., Eto M., Nakatani T., Naito S., and Yoshikai Y. IL-17 production by $\gamma\delta$ T cells is important for the antitumor effect of *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin treatment against bladder cancer. *Eur. J. Immunol.* 41:246-51, 2011
 8. Gotoh K., Tanaka Y., Nishikimi A., Nakamura R., Yamada H., Maeda N., Ishikawa T., Hoshino K., Uruno T., Cao Q, Higashi S., Kawaguchi Y, Enjoji M, Takayanagi, R., Kaisho T. Yoshikai Y. and Fukui Y. Selective control of type I IFN induction by the Rac activator DOCK2 during TLR-mediated plasmacytoid dendritic cell activation. *J. Exp. Med.* 207:721-30. 2010
 9. Nakamura R., Maeda N., Shibata K., Yamada H., Kase T. and Yoshikai Y. Interleukin-15 is critical in the pathogenesis of influenza A virus-induced acute lung injury. *J. Virol.* 84:5574-82, 2010
 10. Sun X. Yamada H., Shibata K., Muta H., Tani K., Podack E.R. Iwakura Y., and Yoshikai Y. A critical role of CD30 ligand in TH17 differentiation. *J. Immunol* 185:2222-30, 2010
 11. Sun X. Yamada H., Shibata K., Muta H., Tani K., Podack E.R. Iwakura Y. and Yoshikai Y. CD30 ligand is a target for a novel biological therapy against colitis associated with Th17 responses. *J. Immunol.* 185:7671-80, 2010
 12. Maeda, N., Muta, H., Oflazoglu, E. and Yoshikai Y. Susceptibility of human T-cell leukemia virus type I-infected cells to humanized anti-CD30 monoclonal antibodies in vitro and in vivo *Cancer Sci.* 101:224-30. 2010
 13. Kumabe S., Itsumi M., Yamada H. Yajima T., Matsuguchi T., and Yoshikai Y. Dual specificity phosphatase 16 is a negative regulator of JNK activity in T cells. *Microbiol. Immunol.* 54:105-11. 2010
 14. Tang C., Yamada H., Shibata K., Yoshida S., Wajjwalku W., and Yoshikai Y. Exogenous IL-15 protects CD8+ T Cell Contraction after BCG vaccination but fails to provide protection against subsequent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Leuko Biol.* 86:187-94. 2009
 15. Kamiryō Y., Eto M., Yamada H., Harano M., Yajima T., Harano M., Tatsugami K., Hamaguchi M., Takeuchi A., Naito S., and Yoshikai Y. Donor CD4 T cells are critical in allogeneic stem cell transplantation against murine solid tumor. *Cancer Research.* 69:5151-8. 2009
 16. Itsumi M., Yoshikai Y. and Yamada H. IL-15 is critical to the maintenance and functions of self-specific memory-phenotype CD8 T cells. *Eur J. Immunol.* 39:1784-93. 2009
 17. Maeda M., Nakamura R., Hirose Y., Murosaki S., Yamamoto Y., Kase T. and Yoshikai Y. Oral administration of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 enhances protection against influenza virus infection by stimulation of type I interferon production in mice. *Int. Immunopharma.* 9:1122-5. 2009
 18. Ishikawa T., Yamada H., Maeda Y., Goshima F., Nishiyama, Y. and Yoshikai Y. Protective role of Fas-FasL signaling in lethal infection with herpes simplex virus type 2 in mice. *J. Virol.* 83:11777-83. 2009
 19. Takeuchi A., Kamiryō Y., Yamada H., Eto M., Shibata K., Haruna K., Naito S., and Yoshikai Y. Oral administration of xanthan gum enhances antitumor activity through Toll-like receptor 4. *Int. Immunopharma.* 9:1562-7. 2009
 20. Oyamada A., Ikebe H., Itsumi M., Saiwai H., Okada S., Shimoda, K., Iwakura, Y., Nakayama, K., Iwamoto, Y., Yoshikai Y. and Yamada H. Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* 183:7539-46. 2009
 21. Ishikawa E., Ishikawa T., Morita Y., Toyonaga K., Yamada H., Takeuchi O., Akira S., Kinoshita T., Yoshikai Y. and Yamasaki S. Direct recognition of mycobacterial cord factor, trehalose dimycolate, by C-type lectin Mincle. *J. Exp. Med.* 206:2879-88. 2009.
 22. Shibata K. Yoshikai Y. Functions of IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells *The Open Immunology Journal*, 2 :151-155, 2009 (Review)

[学会発表] (計 9 件)

1. 柴田健輔、山田久方、吉開泰信 (2011, 6/29-7/1). Nötr Hs1 経路は自然発生 IL-17 産生 γ δ T細胞分化に必要である 第 22 回日本生体防御学会学術総会, 那覇市
2. 中村真隆、柴田健輔、山田久方、吉開泰信 (2011, 6/29-7/1). IL-7Rシグナルを介した自然発生 IL-17 産生 γ δ T細胞機能制御機構の解析 第 22 回日本生体防御学会学術総会, 那覇市
3. 孫遜、郭穎、黄銀霞、柴田健輔、山田久方、吉開泰信 (2011, 6/29-7/1). 自然発生 IL-17 産生 γ δ T細胞活性化における CD80 ligand の役割 第 22 回日本生体防御学会学術総会, 那覇市
4. 出嶋卓、柴田健輔、山田久方、吉開泰信 (2011, 6/29-7/1) Candida albicans 感染防御における IL-17 産生 γ δ T細胞の役割. 第 22 回日本生体防御学会学術総会, 那覇市
5. Shibata Kensuke, Yanada Hsakarta, Yoshikai Yasunobu (2011, 11/27-29). Naturally occurring IL-17-producing γ δ T cells commit at the DN2 stage of mouse fetal thymus in Notch dependent manner. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会, 千葉市
6. Nakamura Masataka, Shibata Kensuke, Yanada Hsakarta, Ikuta Koichi, Yoshikai Yasunobu (2011, 11/27-29). IL-7 receptor- α -mediated signaling is required for the development of naturally occurring IL-17-producing γ δ T cells in the adult thymus 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会, 千葉市
7. Kensuke Shibata, Hsakarta Yanada, Tetsuya Sato, Hironitsu Hara, Sho Yanasaki, Ryoichiro Kageyama, Yoichi Iwakura, Hroyuki Toh and Yasunobu Yoshikai (2010/5/19) The Basic Helix-Loop-Helix protein HES1, is required for the differentiation of naturally occurring interleukin (IL)-17-producing gd T cells. gd T cell conference, Kiel (Germany)
8. 逸見百江、吉開泰信、山田久方 (2009, 7/25-26) IL-15 は自己抗原特異的 CD8T細胞の維持や機能を制御する. 第 20 回日本生体防御学会学術総会, 東京都.
9. 武内在雄、山田久方、柴田健輔、吉開泰信 (2009, 12/2-4) BCG膀胱内注入療法の抗腫瘍効果には γ δ T細胞による IL-17 産生が重要である 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 大阪市.

[図書] (計 6 件)

1. 吉開泰信. 2011. 感染防御における IL-15, IL-17 の役割 医学のあゆみ, 234(5), 472-476
 2. 吉開泰信. 2011. 免疫・アレルギーの理解のための T細胞学 日本耳鼻科学会誌, 114, 539-46
 3. 吉開泰信. 2011. IL-15 による記憶免疫活性化—アジュバントとしての IL-15 への期待—アジュバント開発の新展開研究(監修 石井健、山西弘一) pp164-169, シーエムシー出版
 4. 吉開泰信. 2012. 戸田新細菌学 改訂第 34 版 (編集 吉田真一、柳雄介、吉開泰信) 南山堂
 5. 吉開泰信. 2011. シンプル免疫学 改訂第 4 版 (編集 高橋利忠、中島泉、吉開泰信) 南江堂
 6. 吉開泰信. 2011. IL-15, モデル動物利用マニュアル <疾患モデルの作成と利用: 免疫疾患> 岩倉洋一郎編 P284-291 エル・アイ・シー
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
吉開 泰信 (YOSHikai YASUNOBU)
九州大学生体防御医学研究所・教授
研究者番号: 90158402
- (3) 連携研究者
山田 久方 (YANADA HSAKATA)
九州大学生体防御医学研究所・准教授
研究者番号: 20363369
柴田 健輔 (SHIBATA KENSUKE)
九州大学生体防御医学研究所・助教
研究者番号: 50529972