

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293101

研究課題名(和文) マラリア病態形成における新規抑制性T細胞の役割とその介入研究

研究課題名(英文) Role of novel regulatory T cells in malaria

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) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：マラリア原虫感染のマウスモデルを用い、防御免疫応答を制御する新規の制御性T細胞を発見した研究である。マラリア原虫感染マウスでは、原虫特異的CD4+T細胞の中に抑制性サイトカインIL-27を産生し、他のT細胞のIL-2産生と増殖応答を抑制する細胞がいる。この細胞は、Foxp3+制御性T細胞、IFN- γ 産生Th1細胞やIL-10産生Tr1細胞とは異なる細胞であり、Tr27細胞と命名した。Tr27細胞は、IL-27依存的に免疫応答を制御し、過剰な免疫反応を防ぐと考えられる。この細胞の活性を調節することにより、マラリア防御免疫を強化する方策の開発が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We reported unique regulatory CD4+ T cells that produce IL-27, dimeric regulatory cytokine of IL-12 family, in response to T cell receptor stimulation during malaria infection, inhibiting IL-2 production and clonal expansion of other T cells in an IL-27-dependent manner. IL-27-producing CD4+ T cells were malaria antigen-specific CD4+ T cells, and were distinct from Foxp3+ regulatory T cells, interferon (IFN)- γ producing Th1, or IL-10 producing Tr1 cells. In mice lacking IL-27 in T cells, IL-2 production was restored and clonal expansion and IFN- γ production by specific CD4+ T cells were improved, culminating in reduced parasite burden. This study highlights a unique population of IL-27 producing regulatory CD4+ T cells and their critical role in the regulation of the protective immune response against malaria parasites.

研究分野：感染免疫学

キーワード：T細胞 マラリア サイトカイン 赤血球 免疫抑制

1. 研究開始当初の背景

マラリアは、世界的に最も重要な感染症のひとつであるが、未だ有効なワクチンは樹立されていない。一方、マラリア感染中にツベリクリン反応が陰転したり、他の感染症に感受性が増したりする免疫抑制が知られている。これらは、マラリア病態の重要な因子であるが、その機構は十分に理解されていない。

我々は、マラリア原虫感染における免疫制御機構を明らかにする目的で、マラリア原虫 *Plasmodium berghei* ANKA (PbA) を用いて基礎的研究を行ってきた。免疫制御の司令塔である CD4⁺ T 細胞に関する予備実験から、我々は幾つかの知見を得ていた。まず、PbA 感染マウス CD4⁺ T 細胞は、T 細胞受容体 (TCR) 刺激に対する IL-2 産生が低下していること。また、感染マウス由来 CD4⁺ T 細胞を活性化させた培養上清には、非感染マウス由来 CD4⁺ T 細胞の IL-2 産生を抑制する因子が含まれていること。この抑制因子産生細胞は foxp3 陰性で通常の T 細胞 (制御性 T 細胞ではない) である。即ち、マラリア原虫感染中、原虫特異的 CD4⁺ T 細胞が IL-2 産生を抑制するサイトカイン様物質を産生する。

抑制因子の本体については、抗体によるブロッキング実験から、IL-2 産生抑制物質は IL-10 や TGF-β などではないこと。さらに、EBI3 遺伝子ノックアウト (KO) マウスに PbA 感染を行ったところ、IL-2 産生の低下や IL-2 抑制因子の産生は認められず、抑制因子は EBI3 を含む (EBI3⁺) サイトカインであることが示唆された。IL-12 ファミリーのサイトカインは、二量体を形成するユニークなサイトカインで、多くは樹状細胞やマクロファージ等自然免疫系細胞に発現される。これらの中で、IL-27 (EBI3/p28) と IL-35 (EBI3/p35) には IL-2 産生抑制能があることが知られており、これらのサイトカインが抑制因子の候補と考えられた。

2. 研究の目的

研究の背景から、「マラリア原虫感染マウスでは、CD4⁺ T 細胞が EBI3 陽性サイトカインを産生し、感染防御免疫応答を抑制する」との仮説を立てた。この仮説を検証し、さらに踏み込んで原虫と宿主免疫応答の相互作用におけるマラリア原虫感染の特徴を明らかにするため、第一に、マラリア原虫感染マウス CD4⁺ T 細胞の産生する EBI3 とペアになる分子を同定し、マラリア原虫感染で産生される抑制性サイトカインの本体を解明すること。第二に、T 細胞がこの抑制性サイトカインを産生することができない系を作製し、その感染病態を解析する。マラリア感染中の免疫抑制における各抑制経路の役割を明らかにし、これら抑制性細胞機能・分化に介入することによりマラリア感染免疫防御を増強

する新しい方法論を開発することを目標とした。

3. 研究の方法

(1) CD4⁺ T 細胞サブセットの精製

Foxp3⁺ 制御性 T 細胞は、Foxp3 発現をヒト CD2 分子発現でモニターするマウス (理研・堀先生より供与) により同定・分離した。マラリア原虫感染マウスで、抗原特異的に活性化された CD4⁺ T 細胞は、CD11a と CD49d 分子発現が高いことで区別した。このようにして、感染マウスの CD4⁺ T 細胞を Foxp3⁺ Treg、原虫特異的細胞 (Fop3⁺CD11a^{hi}CD49d^{hi})、その他の T 細胞 (Fop3⁺CD11a^{lo}CD49d^{lo}) の 3 分画にソーティングで分離した。原虫抗原特異的 IFN-γ 産生は、原虫特異的細胞にのみ観察された。抗 TCR 抗体に対する IL-2 産生は、Treg と原虫特異的細胞では見られずその他の細胞で観察された。

(2) 試験管内抑制実験

Treg、原虫特異的 CD4⁺ T 細胞、その他の CD4⁺ T 細胞の IL-2 産生と増殖応答に対する抑制活性を測定した。応答細胞は、ナイーブマウスの CD4⁺ T 細胞を用いた。一定数の応答細胞に 3 種類の細胞を加え、2 日間培養後培養上清中の IL-2 量を ELISA 法で測定した。また、応答細胞を CFSE ラベルすることにより、増殖応答に対する抑制活性を測定した。さらに、抑制が細胞間相互作用を必要とするか否か調べるため、トランスウェル培養器を用い、抑制細胞と応答細胞が直接接触できない条件下で抑制実験を行った。

(3) IL-27 の測定方法

RNA レベルの発現を調べる場合には、細胞から RNA を抽出後、cDNA に変換し、real-time PCR を行い、IL-27p28 と EBI3 の発現レベルを調べた。培養上清中のサイトカイン量は、IL-27p28 と EBI3 各分子のサイトカイン ELISA により測定した。また、T 細胞を抗 TCR 抗体で活性化後、細胞内サイトカイン染色法により、IL-27p28、IFN-γ、IL-10 産生を測定した。

(4) IL-27p28 と EBI3 結合の証明

培養液中の IL-27p28 と EBI3 分子が会合しているか否か調べるため、培養上清を抗 IL-27p28 抗体、あるいは抗 EBI3 抗体で免疫沈降し、上清中に残る EBI3 と p28 量を ELISA 法で測定した。さらに、捕捉抗体と検出抗体が p28 と EBI3 に対する抗体を用い、ELISA で直接会合している IL-27 を測定した。

(5) 抑制の IL-27 依存性の証明

IL-27p28 と EBI3 の遺伝子ノックアウトマウスは、連携研究者の佐賀大学・吉田裕樹教授より供与していただいた。これらのマウスにマラリア原虫感染を行い、CD4⁺ T 細胞を分離することにより、IL-27 欠損の CD4⁺ T 細胞で

抑制活性があるか調べた。

(6) T細胞とマクロファージの IL-27

マラリア原虫感染マウスの脾臓から CD4⁺ T細胞、マクロファージ、樹状細胞を各々分離精製し、real-time PCR 法により IL-27 発現を調べた。さらに、TCRβ 鎖遺伝子ノックアウトマウスに野生型、p28 ノックアウト、EBI3 ノックアウトマウスの各 CD4⁺ T細胞を受け身移入し、T細胞のみに IL-27 を欠損するマウスを作成してマラリア原虫感染実験を行った。

4. 研究成果

(1)新規抑制性 CD4⁺T細胞

マラリア原虫感染マウスから分離した Foxp3⁺抑制性 T細胞 (Treg)、原虫特異的 CD4⁺ T細胞 (Fop3⁺CD11a^{hi}CD49d^{hi})、その他の CD4⁺ T細胞 (Fop3⁺CD11a^{lo}CD49d^{lo}) の原虫抗原と抗 TCR 抗体刺激に対するサイトカイン産生を調べた。原虫抗原に対しては、Fop3⁺CD11a^{hi}CD49d^{hi} CD4⁺ T細胞のみが IFN-γ を産生し、抗原特異的細胞であることを確認した。抗 TCR 抗体刺激に対しては、Treg、原虫特異的 CD4⁺ T細胞の IL-2 産生はなく、その他の CD4⁺ T細胞でのみ IL-2 産生が確認された。さらに、Treg と原虫特異的 CD4⁺ T細胞の抑制能を調べたところ、共培養により両細胞とも応答細胞の IL-2 産生と増殖応答を量依存的に抑制した。さらに、トランスウェルプレートを用いた実験から、Treg からの抑制には細胞接触は必要であるが、原虫特異的 CD4⁺ T細胞による抑制には細胞の接触は必要ないことが明らかになった。即ち、原虫特異的 CD4⁺ T細胞は抑制性の因子を産生する。

(2)IL-27 を産生する CD4⁺T細胞

原虫特異的 CD4⁺ T細胞が産生する抑制因子を解明した。Real-time PCR では、原虫感染マウスの Fop3⁺CD11a^{hi}CD49d^{hi} T細胞で p28 と EBI3 の RNA 発現が高まっていた。これらの細胞を抗 TCR 抗体あるいは原虫抗原で刺激して 2 日間培養すると、培養上清中に p28 と EBI3 を ELISA で検出した。Treg や Fop3⁺CD11a^{lo}CD49d^{lo}CD4⁺ T細胞では検出されなかった。また、p35 は検出されず、IL-35 (p35 と EBI3 の二量体)ではないことを確認した。さらに、捕捉抗体と検出抗体が p28 と EBI3 に対する抗体を用いた ELISA により、培養上清中の p28 と EBI3 が会合していることを確認した。抗 p28 抗体で免疫沈降した後の上清には EBI3 は 40%程度の EBI3 が p28 と会合しておらず、他の分子と会合するか単独で存在すると考えられた。一方、p28 の殆どは EBI3 と会合していた。抗 EBI3 抗体で免疫沈降した後の上清には p28 は検出されず、EBI3 の殆どは p28 と会合していた。いずれにせよ、どちらの抗体で免疫沈降した場合にも残りの上清には T細胞の抑制活性は認められ

ず、抑制活性は p28 と EBI3 が会合した IL-27 によるものであることが確認された。

細胞内サイトカイン染色法により IL-27p28 発現細胞の同定に成功した。CD4⁺ T細胞の 3-5%が p28 陽性であった。IFN-γ 陽性細胞は 10%程度であったが、p28 陽性細胞と IFN-γ 陽性細胞は異なる細胞であった。また、IL-10 産生細胞は多くが IFN-γ 陽性細胞と重なっており、p28 陽性細胞とは異なる細胞であった。以上により、IL-27 産生細胞は IFN-γ 産生の Th1 細胞や、IL-10 産生の Tr1 細胞とは異なる細胞であることが明らかになり、この IL-27 産生細胞を Regulatory T cells producing IL-27、Tr27 細胞と命名することを提案した。

(3)抑制は IL-27 によることの証明

抑制活性を有する培養上清から抗体を用いてサイトカイン活性を中和することにより、抑制活性の大部分は IL-27 によるものであり、IL-10 や TGF-β の役割はわずかであることが確認された。さらに、p28 ノックアウトマウス、EBI3 ノックアウトマウスにマラリア原虫を感染させ、そこから分離した CD4⁺ T細胞を用いた実験では抑制活性が認められなかったことから、感染マウス CD4⁺ T細胞の IL-2 産生抑制と T細胞増殖抑制能は、IL-27 依存的であることが確認できた。

(4)T細胞の産生する IL-27 の感染病態における意義

マラリア原虫感染マウスの脾臓から、Fop3⁺CD11a^{hi}CD49d^{hi}CD4⁺ T細胞、マクロファージ、樹状細胞を分離し、real-time PCR により p28 発現を比較した実験により、Fop3⁺CD11a^{hi}CD49d^{hi}CD4⁺ T細胞はマクロファージより p28 発現が多いことがわかった。一方、樹状細胞は p28 発現を検出できなかった。TCRβ 鎖遺伝子ノックアウトマウスに野生型、p28 ノックアウト、EBI3 ノックアウトマウスの各 CD4⁺ T細胞を受け身移入し、T細胞のみに IL-27 を欠損するマウスを作成した。このマウスにマラリア原虫を感染させる実験では、T細胞のみに IL-27 を欠損するマウスでは血清中 IFN-γ 値が高く、T細胞の抗原刺激に対する IFN-γ 産生能も高かった。また原虫抗原特異的 CD4⁺ T細胞のクローン増殖も亢進していた。さらに、原虫血症は低下、体重減少も軽減し、生存率も改善した。即ち、T細胞のみに IL-27 を欠損するマウスではマラリア原虫感染に対する防御免疫能が高まっていた。

(5) 結語

マラリア原虫感染マウスでは、抗原特異的に CD4⁺ T細胞が活性化してエフェクター細胞 Th1 に分化するが、その際に Th1 とは別に IL-27 を産生する Tr27 細胞が分化することを明らかにした。この細胞は、IL-27 依存的に他の T細胞の IL-2 産生と増殖反応を抑制し、

結果として防御免疫応答を抑制的に制御する。マラリア原虫感染は、全身疾患であり、激しい免疫応答はしばしば宿主に強いダメージを残す。Tr27 細胞によって免疫応答を制御することにより、このようなダメージから宿主を保護する作用があると考えられる。IL-27 は、マクロファージなどの自然免疫系の細胞にも産生されるが、マラリア原虫感染防御に関しては Tr27 細胞の発現する IL-27 が防御免疫抑制に有効に機能する。

我々の調べた範囲では、Tr27 細胞の誘導はリステリア感染では観察されなかった。一方、結核患者の胸水中に IL-27 を産生する T 細胞が検出されることを中国のグループが報告している。Tr27 細胞が、どのような感染症や疾患で誘導されるのか、今後明らかにしていきたい。特に、マラリア患者を始め慢性感染症患者で Tr27 細胞が誘導されるのか、臨床応用を視野に入れて今後の研究を進める。一方、Tr27 細胞の誘導機構については、今後の研究が期待できる。Tr27 細胞誘導には Th1、Th2、Th17 細胞の誘導に見られるようなサイトカインの関与はあるのか、運命を決定する転写因子は何なのか、今後の大きな課題である。

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 15 件)

- (1) Kimura, D., Miyakoda, M., Kimura K., Honma, K., Hara, H., Yoshida, H., Yui, K., Interleukin-27-producing CD4⁺ T cells regulate protective immunity during malaria parasite infection, *Immunity*, 査読有り 44: 672-682, 2016. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.011.
- (2) D My-Nhi, N Tien Huy, K Ohyama, D Kimura, N Thi Phuong Lan, L Uchida, N Van Thuong, C Thi My Nhon, L Hong Phuc, N Thi Mai, S Mizukami, L Quoc Bao, N Ngoc Doan, N Van Thanh Binh, L Chan Quang, J Karbwang, K Yui, K Morita, V Thi Uoe Huong, K Hirayama, A Proteomic Approach identifies candidate early Biomarkers to Predict Severe Dengue in Children, *Plos Neg Dis.*, 査読有り 1-15. 2016, doi: 10.1371/journal.pntd.0004435.
- (3) Henrietta, T D, Kimura, D., Miyakoda, M., Kimura K., Akbari, M, Yui, K., Expression of PD-1/LAG-3 and cytokine production by CD4⁺ T cells during infection with *Plasmodium* parasites, *Microbiol. Immunol.*, 査読有り 60(2), 121-131, 2016. doi: 10.1111/1348-0421.12354.
- (4) Tamura, T, Kimura, K, Yui, K., Yoshida, S, Reduction of conventional dendritic cells during *Plasmodium* infection is dependent on activation induced death by type I and II interferons, *Experimental Parasitology, Exp. Parasitol.*, 査読有り 159: 127-135, 2015. doi: 10.1016/j.exppara.2015.09.010.
- (5) Akazawa, S, Kobayashi, M, Kuriya, G, Yu, L, Kawasaki, E, Yamasaki, H, Nagayama, Y, Matsuyama, M, Akbari, T, Yui, K., Kawakami, A, Abiru, N, Haplotype insufficiency of interferon regulatory factor 4 strongly protects against autoimmune in non-obese diabetic mice, *Diabetologia*, 査読有り 58: 2606-2614, 2015. doi: 10.1007/s00125-015-3724-3.
- (6) L. Mac-Daniel, M. Buckwalter, M. Berthet, Y. Virk, K. Yui, M. Albert, P. Gueirard, R. Ménard. Local immune response to injection of *Plasmodium* sporozoites into the skin. *J. Immunol.* 査読有り 193: 1246-1257, 2014. doi: 10.4049/jimmunol.1302669.
- (7) Nakamura, S., Kondo, N., Yamaguchi, Y., Hashiguchi, M., Tanabe, K., Ushiroda, C., Kawahashi-Tokuhisa, M., Yui, K., Miyakoda, M., Oku, T., Daily feeding of fructooligosaccharide or glucomannan delays onset of senescence in SAMP8 mice, *Gastroenterol. Res. Pract.*, 査読有り ID 303184, 2014. doi: 10.1155/2014/303184.
- (8) Cherif, MS, Shuaibu, MN, Kodama, Y, Kurosaki, T, Helegbe, GK, Kikuchi, M, Ichinose, A, Yanagi, T, Sasaki, H, Yui, K., Tien, NH, Karbwang, J, Hirayama, K. Nanoparticle formulation enhanced protective immunity provoked by PYGPI8p-transamidase related protein (PyTAM) DNA vaccine in *Plasmodium yoelii* malaria model. *Vaccine*, 査読有り 32 (17): 1998-2006. 2014. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.01.005.
- (9) Akbari, M., Honma, K, Kimura, D., Miyakoda, M., Kimura, K, Matsuyama, T., Yui, K., IRF4 in dendritic cells inhibits IL-12 and controls Th1 immune responses against *Leishmania major*. *J. Immunol.*, 査読有り 192 (5): 2271-2279. 2014. doi: 10.4049/jimmunol.1301914.
- (10) Tamura, T, Akbari, M., Kimura K., Kimura, D., Yui, K., Flt3 ligand treatment modulates rodent parasitemia infection via MyD88 and IFN- γ -dependent mechanisms. *Parasite Immunol.* 査読有り 36: 87-99, 2014. doi: 10.1111/pim.12085.

- (11) Kurosaki, T., Kodama, Y, Muro, T, Higuchi, N, Nakamura T, Kitahara, T., Miyakoda, M., Yui, K., Sasaki, H., Secure splenic delivery of plasmid DNA and its application to DNA vaccination, *Biol Pharm Bull*, 査読有り 36 (11) 1800-1806, 2013. https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/36/11/36_b13-00489/article
- (12) Tamiya, T, Ichiyama, K, Kotani, H, Fukaya, T, Sekiya T, Shichita, T, Honma, K, Yui, K., Matsuyama, T, Nakao, T, Fukuyama, S, Inoue, H, Nomura, M, Yoshimura, A. Smad2/3 and IRF4 play a cooperative role in IL-9-producing T cell induction, *J. Immunol.*, 査読有り 191 (9) : 2360-2371, 2013. doi: 10.4049/jimmunol.1301276.
- (13) Kimura, K., Kimura, D., Matsushima, Y., Miyakoda, M., Honma, K., Yuda, M., Yui, K., CD8⁺ T cells specific for a malaria cytoplasmic antigen form clusters around infected hepatocytes and are protective at the liver stage of infection, *Inf. Immun.* 査読有り 81 (10) : 3825-3834. 2013. doi: 10.1128/IAI.00570-13.
- (14) Bao, L.Q., Huy, N.T., Kikuchi, M., Yanagi, T., Senba, M., Shuaibu, M.N., Honma, K., Yui, K., Hirayama, K., CD19(+) B cells confer protection against experimental cerebral malaria in semi-immune rodent model., *PLoS One*, 査読有り 8(5):e64836, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0064836. Print 2013.
- (15) Yui, K., Closeup: Cross-presentation of malaria antigen by brain microvessels: why CD8⁺ T cells are critical for the pathogenesis of cerebral malaria. *EMBO Mol. Med.* 査読なし 5 (7):899-901, 2013. doi: 10.1002/emmm.201302849.

〔学会発表〕(計 12 件)

- (1) マラリア原虫感染における IL-27 依存的な免疫記憶抑制、木村大輔、都田真奈、Akbari Masoud, 井手宏二、木村一美、原博満、吉田裕樹、由井克之、第 85 回日本寄生虫学会大会、宮崎市民プラザ(宮崎県・宮崎市)3月19-20日。2016年
- (2) IL-27-producing CD4⁺ T cells induced during malaria infection are distinct from Tr1 cells, KIMURA D., MIYAKODA M, DOE HT, KIMURA K, HARA H, YOSHIDA H. YUI K.、第 44 回日本免疫学会学術集会、札幌コンベンションセンタ

ー(北海道・札幌市)11月18-20日、2015年

- (3) Mechanisms underlying the induction of IL-27-producing CD4⁺ T cells during immune responses against intracellular pathogens. DOE HT, KIMURA D. MIYAKODA M, Akbari M, Kimura K, YUI K., 64th annual meeting of American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Philadelphia (U.S.A.) 10月25-29日、2015年
- (4) Regulation of immune responses by IL-27-producing CD4⁺ T cells during malaria infection, K. Yui, The 12th NUS-Nagasaki joint symposium, National University of Singapore (Singapore), 6月11-12日、2015年
- (5) IL-27-producing CD4⁺ T cells regulate protective immune responses during malaria infection, KIMURA D. MIYAKODA M, DOE HT, KIMURA K, Hara H, Yoshida H. YUI K., 25th Annual molecular parasitology vector biology Symposium, Athens (USA), 4月28-29日2015年
- (6) マラリア原虫特異的CD4⁺T細胞が産生するIL-27は他のCD4⁺T細胞の防御機能を抑制する、木村大輔、都田真奈、木村一美、本間季里、原博満、吉田裕樹、由井克之、第84回日本寄生虫学会大会、杏林大学三鷹キャンパス(東京都・三鷹市)3月21,22日、2015年
- (7) IL-27-producing CD4⁺ T cells are induced during malaria infection in a manner independent of TLR signaling, DOE HT, KIMURA D. MIYAKODA M, Akbari M, KIMURA K, Bayarsaikhan G, YUI K.、第43回日本免疫学会学術集会、京都国際会議場(京都府・京都市)12月10-12日2014年
- (8) IL-27-producing malaria-specific CD4⁺ T cells regulate protective immune responses, KIMURA D. MIYAKODA M, KIMURA K, HONMA K, HARA H, YOSHIDA H. YUI K.、第43回日本免疫学会学術集会、京都国際会議場(京都府・京都市)12月10-12日、2014年
- (9) T cell responses during infection with malaria parasites, K. Yui, 4th International Conference on Current Advances in Microbiology and Immunology, Keynote lectures, Ulaanbaatar (Mongolia), 6月19-20日、2014年

(10) マラリア原虫特異的CD4⁺ T細胞は、IL-27を介してCD4⁺ T細胞の防御機能を抑制する、木村大輔、都田真奈、木村一美、本間季里、原博満、堀昌平、吉田裕樹、由井克之、第83回日本寄生虫学会大会、愛媛大学城北キャンパス(愛媛県・松山市)3月27-28日、2014年

(11) T cell responses during infection with Plasmodium berghei ANKA, Yui, K, Mini symposium on malaria immunopathology, IFReC, 大阪大学 IFrec (大阪府・吹田市)1月15日、2014年

(12) IL-27 is produced by CD4⁺ T cells during infection with malaria parasites and inhibits protective immune responses. KIMURA D, MIYAKODA M, KIMURA K, HONMA K, HARA H, HORI S, YOSHIDA H, YUI K, 第42回日本免疫学会学術集会、幕張メッセ(千葉県・千葉市)12月11-13日、2013年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/mmi/im/>

6. 研究組織

(1)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

(2)研究分担者

木村 大輔 (KIMURA, Daisuke)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・

助教

研究者番号：50423637

下重 美紀 (SHITASHIGE, Miki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授(平成25年度)

研究者番号：00392340

(3)連携研究者

吉田 裕樹 (YOSHIDA, Hiroki)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：40260715