

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293098

研究課題名(和文) 疲弊T細胞再活性化機構を基盤とした新規BCGワクチンの開発

研究課題名(英文) Development of BCG vaccines based on exhausted T cell re-activation

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：Mycobacterium bovis BCG感染においてIL-7はIL-17A産生 T細胞との増殖と維持に、IL-21はエフェクターCD8+T細胞の増殖に働くことがわかった。結核菌由来の防御抗原であるAg85Bとこれらサイトカインの融合蛋白質を分泌するレコンビナント(r) BCGワクチンを作成して、免疫応答を解析した結果、rBCG-IL-7/Ag85BはIL-17A産生 型T細胞と抗原特異的CD4+Th1細胞を増加させた。rBCG-Ag85B-IL-21は抗原特異的エフェクターCD8+T細胞を増加させ、相対的に疲弊CD8+T細胞を減少させた。

研究成果の概要(英文)：Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine confers incomplete protection against tuberculosis because it is not effective for inducing long-term immunity. Therefore, it is urgently required to develop improved vaccines. We found that IL-7 and IL-21 are pleiotropic common cytokines that affect IL-17+ T cells and CD8+T cells, respectively. Based on these results, we examined the effects of recombinant BCG secreting fusion protein Ag85B/IL-7, or IL-21 (rBCG-Ag85B-IL7, rBCG-Ag85B-IL21) on cell-mediated immune responses against BCG. The levels of effector CD8+ T cells were significantly higher but exhausted CD8+ T cells were lower after immunization with rBCG-Ag85B-IL21 compared with rBCG-Ag85B. The levels of IL-17+ T cells and CD4+ Th1 cells were higher in rBCG-Ag85B-IL7-immunized mice than rBCG-Ag85B-immunized mice. rBCG-Ag85B-IL-7 or IL-21 vaccination capable of inducing long-term efficient immunity might be used as an effective vaccine for tuberculosis.

研究分野：医歯薬学

キーワード：細菌学 BCG IL-21 IL-7 ワクチン T細胞

## 1. 研究開始当初の背景

結核感染では、結核菌が気道から侵入して、はじめに肺マクロファージに取り込まれる。一部の結核菌は肺組織に存在する未熟樹状細胞にもとり込まれ、パターン認識レセプター等を介して活性化された成熟樹状細胞によって、所属リンパ節（肺門部リンパ節）で T 細胞に抗原提示される。Th1 型の免疫応答の出現によって、初期変化群（リンパ節病変と肉芽腫）が形成される。大多数のヒトは治癒して結核は発症しない。しかしながら結核菌は完全に排除されず肉芽腫のなかで adaptation をおこして、dormancy(休眠)している状態で生き延びる。その機序としてマクロファージでのファゴゾームとライソソーム融合障害、ファゴゾームの酸性化の抑制、さらに低酸素ストレスで誘導される DosR(Dormancy survival Regulator) 応答が関与する。結核菌を排除する免疫防御機構として強い炎症反応を誘導する Th1 細胞とキラー T 細胞 (CTL) が重要であり、BCG ワクチンがその細胞性免疫を誘導することによって結核予防に使用されている。しかしながら、BCG ワクチンは小児の結核性髄膜炎や全身感染症である粟粒結核には有効なものの、成人結核にはその効果は低い。その理由として記憶 T 細胞の維持が長期間続かないことや慢性感染による抗原の持続的刺激が T 細胞の疲弊化を招くことが考えられている。肺に侵入してきた結核菌を貪食した樹状細胞は、ナイーブ T 細胞を所属リンパ節で活性化し、クローン増殖させる。クローン増殖した活性化 T 細胞はエフェクター T 細胞としてリンパ節から感染部位へ移動して、微生物を排除する (effector phase)。排除後、大部分のエフェクター T 細胞はアポトーシスで死滅する (contraction phase) が、一部の細胞はセントラルメモリー型として二次リンパ組織に、またはエフェクターメモリー型として末梢の非リンパ組織で維持される (maintenance phase)、再感染時には速やかに活性化され、菌の排除に働く (re-activation phase)。この記憶 T 細胞の産生・維持には IL-7、IL-15、IL-21 などの C サイトカインファミリーメンバーが関与している。結核などの慢性感染症では抗原刺激が持続するため、エフェクターメモリー T 細胞は疲弊 exhausted に陥る。その機序として programmed death-1(PD-1)、LAG1、CTLL-4、TIM2 の発現を介して抑制シグナルが考えられている。Tfh 細胞（濾胞ヘルパー T 細胞）の増殖因子である IL-21 はまた慢性感染症で疲弊 T 細胞を活性化 T 細胞に変化させるサイトカインと考えられている。

## 2. 研究の目的

記憶 T 細胞はエフェクターメモリー細胞とセントラルメモリー T 細胞に大きく分類され、再感染の早期ではエフェクターメモリー細胞が応答し、後期になるとセントラルメモリー T

細胞が対応する。結核抗原特異的 T 細胞の産生と維持に C サイトカインファミリーが重要である。IL-2 はエフェクター T 細胞に、IL-7 はセントラルメモリー T 細胞に、IL-15 はエフェクター/メモリー T 細胞の増殖維持因子として重要である。IL-21 は慢性感染症で疲弊 T 細胞を活性化 T 細胞に変化させるサイトカインと考えられている。我々は IL-15 遺伝子操作マウスの基礎研究をもとづく IL-15 産生 BCG ワクチンの抗結核感染防御での有効性をすでに報告している。本研究では BCG ワクチン接種後の記憶 T 細胞、疲弊 T 細胞の産生維持機構における IL-7 と IL-21 の役割を遺伝子操作マウスで検討し、結核菌由来の防御抗原である Ag85B とこれらサイトカイン(IL-7 IL-21)の融合蛋白質を分泌するレコンビナント(r)BCG ワクチンを作成して、結核感染に対する防御効果を検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) 結核気道感染防御機構の IL-21 の役割

BCG および結核菌の腹腔及び気道感染モデルを用いて、その宿主防御機構を T 細胞中心に解析する。BCG ワクチン接種後の記憶 T 細胞の産生維持における IL-21 の役割を IL-21R ノックアウト(KO)マウスを用いて検討する。卵白アルブミン(OVA)発現 BCG をマウスの気道内に感染させて、リンパ組織（脾臓）と非リンパ組織（腹腔、肺、肝臓）に存在する抗原特異的 CD4T 細胞、抗原特異的 CD8T 細胞をフローサイトメーターにて経時的に観察する。OVA-特異的 T 細胞レセプター (TCR) トランスジェニックマウスレセプターノックアウトマウスの T 細胞を CFSE でラベルしてマウスに移入して、さらに OVA-BCG を感染させて、OVA257-264 を結合させた H-2K<sup>b</sup> テトラマーを用いて、フローサイトメーターにて経時的に観察する。セントラルメモリータイプとエフェクターメモリータイプ IL-7R (CD127)、CD122( cR)、CD62、CCR6 で染色することによって区別して、それぞれの分子がどちらのタイプに維持、分化に IL-21 が必要かを明らかにする。疲弊 exhausted T 細胞は PD-1、LAG1、CTLL-4、TIM2 の発現でその動態とサイトカイン産生能を解析する。

### (2) 結核気道感染防御機構の IL-7 の役割

IL-7R KO マウスでは TCR 鎖遺伝子の再構成が起こらないので我々が既に作成している TCR 鎖トランスジェニックマウスとかけあわせて分化してきた 型 T 細胞と 型 T 細胞の機能を末梢組織で検討する。IL-7R は Dll4/Notch1 シグナルで誘導されるので Rosa26-loxP-stop-loxP-ICN1-IRES-GFP x MX1-Cre マウスで Notch シグナルを末梢で強制的に IL-7R 誘導したマウスを用いて肺と所属リンパ節に存在する T 細胞を解析する。

### (3) IL-7 および IL-21/Ag85B 融合蛋白質産生レコンビナント BCG の作成と免疫応答の解析

IL-7 または IL-21/Ag85B 融合蛋白質産生 rBCG は *E. coli-mycobacteria* shuttle vector pNN2 に Ag85 遺伝子とマウス IL-7 または IL-21 cDNA を組み込んだプラスミドを BCG(東京株)にエレクトロポレーションで導入してカナマイシンで選択して得た。コントロールとしてプラスミドのみを導入した BCG(東京株)および Ag85 遺伝子のみを組み込んだプラスミドを導入した Ag85B-BCG(東京株)を用いる。超音波破碎菌体と培養上清中の IL-7 または IL-21/Ag85B 融合蛋白質の発現を抗 IL-7 または IL-21 抗体と抗 Ag85 抗体と SDS-PAGE で確認する。6~8 週齢の C57BL/6 マウスの腹腔に  $5 \times 10^6$  CFU の rBCG-Ag85B-IL-7、BCG-Ag85B-IL-21、rBCG-Ag85B または BCG-plasmid-vector rBCG を投与して、経時的に腹腔内、肺、肝臓の菌数を Middlebrook 7H10 agar でカウントする。肺を EDTA とコラゲナーゼ処理してリンパ球を集めた。経時的にマイコバクテリア抗原(TB-2、MPT-64、Ag85B、および PPD) 特異的 T 細胞をサイトカイン FACS で調べる。セントラルメモリータイプとエフェクターメモリータイプ IL-7R (CD127)、CD122(cR)、CD62、CCR6 で染色することによって区別する。疲弊 exhausted T 細胞は PD-1、LAG1、CTLL-4、TIM2 の発現でその動態とサイトカイン産生能を解析する。病理組織組織は、緩衝 10%ホルマリンで保存し、パラフィン封埋・切断後、ヘマトキシリン・エオジン染色する。

#### 4. 研究成果

##### (1)マイコバクテリア感染防御機構の IL-21 の役割

BCG-OVA を IL-21R KO マウスの気道内に感染させて、肺に存在する抗原特異的 CD8<sup>+</sup>T 細胞をフローサイトメーターにて経時的に観察したところ、感染 21 日目の肺で抗原特異的 IFN- $\gamma$  産生 CD8<sup>+</sup>T 細胞の数が IL-21RKO マウスで wild type(WT) マウスに比べて有意に減少していた。IL-7R (CD127)、CD122(cR)、CD62、KLRG-1、PD-1 で染色したところ、肺の OVA 特異的 PD-1<sup>+</sup>KLRG1<sup>+</sup> エフェクター CD8<sup>+</sup>T 細胞の絶対数は、感染後 IL-21R KO のマウスで有意に減少していた。一方、OVA-特異的 PD-1<sup>+</sup> KLRG-1<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 細胞数は wild type(WT) マウスと変化はなかった。移入実験より、IL-21-R KO OT-I 細胞の移入実験から、CD8<sup>+</sup>T 細胞上の IL-21R がエフェクター CD8<sup>+</sup>T 細胞の増殖に重要であることがわかった。

##### (2)マイコバクテリア感染防御機構を担う T 細胞の産生における IL-7 の役割

IL-17A 産生 型 T 細胞は早期の結核感染防御に重要な役割を担う。IL-7R KO マウスに TCR 鎖トランスジェニックマウスとかけあわせて分化してきた 型 T 細胞の機能を末梢組織で検討したところ、肺で IFN- $\gamma$  産生 T 細胞が検出できたが、IL-17A 産生 型 T 細胞は検出できなかった。

Rosa26-loxP-stop-loxP-ICN1-IRES-GFPx MX1-Cre マウスで Notch シグナルを末梢で強制的に IL-7R 誘導したマウスを作成したところ、IL-17A 産生 型 T 細胞が有意に増加することがわかった。

##### (3)IL-7/Ag85B 融合蛋白質産生レコンピナント BCG の効果

IL-7/Ag85B 融合蛋白質産生レコンピナント BCG(rBCG-IL-7/Ag85B)を作成してウェスタン法、IL-7-dependent cell line 2E8 を用いたバイオアッセイで Ag85B 融合 IL-7 蛋白質産生を確認した。rBCG-IL-7/Ag85B をマウスの静脈内に投与して菌数、細胞動態を解析したところ、菌数はコントロールの rBCG-IL-7/Ag85B と差はなかったが、感染後 7 日目の IL-17A 産生 型 T 細胞の数が rBCG-IL-7/Ag85B 投与群で有意に増加していた。感染 21 日目の PPD および Ag85B 特異的 CD4<sup>+</sup>Th1 細胞も rBCG-IL-7/Ag85B 投与群で有意に増加していた。BCG 感染後に増加する IL-17A 産生 型 T 細胞は V 4、または V 6 を発現しており、V 4/V 6 KO mice では、rBCG-IL-7/Ag85B 投与群で CD4<sup>+</sup>Th1 細胞の増加がみとめられなかった。以上の結果より、rBCG-IL-7/Ag85B は IL-17A 産生 型 T 細胞を増加させることより、結核感染防御に重要なマイコバクテリア特異的 CD4<sup>+</sup>Th1 細胞を増加させることが明らかになった。

##### (4)IL-21/Ag85B 融合蛋白質産生レコンピナント BCG の効果

IL-21/Ag85B 融合蛋白質産生レコンピナント BCG(rBCG-IL-21/Ag85B)を作成してウェスタン法と ELISA で Ag85B 融合 IL-21 蛋白質産生を確認した。rBCG-IL-7/Ag85B をマウスの腹腔内に投与して菌数、細胞動態を解析したところ、菌数はコントロールの rBCG-IL-21/Ag85B と差はなかったが、感染後 7 日目の IL-17A 産生 型 T 細胞の数が rBCG-IL-21/Ag85B 投与群で有意に低下していた。その低下する IL-17A 産生 型 T 細胞は V 6 を発現しており、BCG 感染マウスの 型 T 細胞を取り出し、invitro に IL-21 を加えると V 6 IL-17A 産生 型 T 細胞が選択的にアポトーシスをおこすことがわかった。次に Ag85B を分泌する rBCG-Ag85B を対照として、rBCG-Ag85B-IL-21 をマウスに気道感染させて解析を行った。対照と比較し、rBCG-Ag85B-IL-21 を感染させた時に結核抗原特異的なエフェクター CD8<sup>+</sup>T 細胞数が増加した。以上の結果から IL-21 は BCG 感染後のエフェクター CD8<sup>+</sup>T 細胞の産生に重要な役割を示し、感染防御に働くことを示した。一方で、PD-1<sup>+</sup>KLRG-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>疲弊 T 細胞の産生には IL-21 は影響しないことがわかった。IL-21 シグナル経路はエフェクター CD8<sup>+</sup>T 細胞の産生を促進し、疲弊 CD8<sup>+</sup>T 細胞の相対的役割を低下させると考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 22 件)

1. Toyonaga K, Torigoe S, Motomura Y, Kamichi T, Hayashi JM, Morita YS, Noguchi N, Chuma Y, Kiyohara H, Matsuo K, Tanaka H, Nakagawa Y, Sakuma T, Ohmuraya M, Yamamoto T, Umemura M, Matsuzaki G, Yoshikai Y, Yano I, Miyamoto T, Yamasaki S. C-type lectin receptor DCAR recognizes mycobacterial phosphatidyl-inositol mannosides (PIM) and promotes Th1 response during infection. *Immunity*. 査読有. 45:1245-1257, 2016 doi: 10.1016/j.immuni.2016.10.012
2. Murakami T., Hatano S., Yamada H., Iwakura Y., and Yoshikai Y. Two types of IL-17A-producing T cells in protection against pulmonary infection with *Klebsiella pneumoniae*. *J. Infect.Dis.* 査読有. 214:1752-1761, 2016 doi :<https://doi.org/10.1093/infdis/jiw443>
3. Huang Y., Matsumura Y., Hatano, S., Noguchi N., Murakami, T., Iwakura Y., Sun X., Ohara N., and Yoshikai Y. IL-21 inhibits IL-17A-producing T cell response after infection with *Bacillus Calmette-Guérin* via induction of apoptosis. *Innate Immun.* 査読有. 22(8):588-597, 2016 doi: 10.1177/1753425916664125
4. Sakuraba K, Oyamada A, Fujimura K, Spolski R, Iwamoto Y, Leonard WJ, Yoshikai Y, Yamada H. Interleukin-21 signaling in B cells, but not in T cells, is indispensable for the development of collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Res Ther.* 査読有. 17;18:188, 2016 doi: 10.1186/s13075-016-1086-y.
5. Wang, Y. Jiang, X., Zhu, J., Yue, D., Zhang, X., Wang, X., You, Y., Wang, B., Xu, Y., Lu, C, Sun, X. and Yoshikai Y. IL-21/IL-21R signaling suppresses intestinal inflammation induced by DSS through regulation of Th responses in lamina propria in mice. *Sci Rep.* 査読有. 6:31881, 2016 doi: 10.1038/srep31881.
6. Takeuchi A., Eto M., Yamada H., Shita M., Tatsugami K., Kiyoshima K., Inokuchi J., Itsumi M., Takahashi R., Yokomizo A., Ohara N. and Yoshikai Y. Antitumor activity of recombinant *Bacille Calmette-Guérin* secreting interleukin-15-Ag85B fusion protein against bladder cancer. *Int Immunopharmacol.* 査読有. 35:327-31, 2016 doi: 10.1016/j.intimp.2016.03.007.
7. Hatano S. , Tamura, T. Umemura M., Matsuzaki G., Ohara N., and Yoshikai Y. Recombinant *Mycobacterium bovis* *Bacillus Calmette-Guérin* expressing IL-7-Ag85B fusion protein enhances IL-17A-producing innate T cells. *Vaccine.* 査読有. 34:2490-5, 2016 doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.096.
8. Shinoda K. Sun X., Oyamada A., Yamada H., Kira J., and Yoshikai Y. Requirement of CD30 expression on CD4 T cells in the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J.Neuroimmunol.* 査読有. 291:39-45, 2016 doi:10.1016/j.jneuroim.2015.12.005.
9. Abe, A., Tani-ichi, S., Shitara, S., Cui, G., Yamada, H., Miyachi, H., Kitano, S., Hara, T., Abe, R., Yoshikai Y., and Ikuta, K. An enhancer of the IL-7 receptor alpha-chain locus controls IL-7 receptor expression and maintenance of peripheral T cells. *J. Immunol.* 査読有. 195:3129-38, 2015 doi: 10.4049/jimmunol.1302447
10. Akitsu A., Ishigame H., Kakuta S., Chung SH, Ikeda S., Shimizu K., Kubo S., Liu Y., Umemura M., Matsuzaki G., Yoshikai Y., Saijo S., and Iwakura Y. IL-1 receptor antagonist-deficient mice develop autoimmune arthritis due to intrinsic activation of IL-17-producing CCR2+Vβ6+ T cells. *Nature Communication.* 査読有. 6:7464, 2015 doi: 10.1038/ncomms8464.
11. Izumi K., Mine K., Inoue Y., Teshima, M., Ogawa S., Kai Y., Kurafuji T., Hirakawa K., Miyakawa D., Ikeda H., Inada A., Hara M., Yamada H., Akashi K., Niho Y., Ina K., Kobayashi T., Yoshikai Y., Anzai K., Yamashita T., Minagawa H., Fujimoto S., Kurisaki H., Shimoda K., Katsuta H. and Nagafuchi S. Reduced Tyk2 gene expression in β-cells due to natural mutation determines susceptibility to virus-induced diabetes. *Nature Communication.* 査読有. 6:6748, 2015 doi: 10.1038/ncomms7748
12. Hatano S., Hirose Y., Yamamoto Y. Murosaki S. and Yoshikai Y. Scavenger receptor for lipoteichoic acid is involved in the potent ability of *Lactobacillus plantarum* strain L-137

- to stimulate production of interleukin-12p40. International Immunopharmacol. 査読有. 25:321-331, 2015  
doi: 10.1016/j.intimp.2015.02.011.
13. Takeuchi A., Eto M, Tatsugami K, Yamada H, Yokomizo A, Shiota M, Itsumi M, Inokuchi J, Kiyoshima K, Dejima T, Imada K, Naito S, Yoshikai Y. Renal cancer treatment with recipient lymphocyte infusion enhanced the antitumor effect of nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. Transpl. Immunol. 査読有. 32:131-9, 2015  
doi: 10.1016/j.trim.2014.12.001.
  14. Sakuraba K., Fujimura K., Miyahara H. Esaki Y., Nakashima Y., Okazaki K., Junichi Fukushi J., Oishi M., Tashiro Y., Oyamada A., Iwamoto Y., Yoshikai Y., and Yamada H. Air-liquid interface culture of rheumatoid synovium maintains its inflammatory characteristics. Arthritis & Rheumatology. 査読有. 67:887-92, 2015  
doi: 10.1002/art.39019.
  15. Nakamizo S., Egawa G., Tomura M., Sakai S., Tsuchiya S., Kitoh A., Honda T., Otsuka A., Nakajima S., Dainichi T., Tanizaki H., Mitsuyama M., Sugimoto Y., Kawai K., Yoshikai Y., Miyachi Y. and Kabashima K. Dermal V 4+ T cells possess a migratory potency to the draining lymph nodes and modulate CD8+ T cell activity through TNF- production. J. Invest. Dermatology. 査読有. 135:1007-15, 2015  
doi: 10.1038/jid.2014.516.
  16. Shinoda K., Sun X., Oyamada A., Yamada H., Muta H., Podack E.R., Kira J., and Yoshikai Y. CD30 ligand is a new therapeutic target for central nervous system autoimmunity. J. Autoimmunity. 査読有. 57:14-23. 2015  
doi: 10.1016/j.jaut.2014.11.005.
  17. Nakamura M, Shibata K, Hatano S, Sato T, Ohkawa Y, Yamada H, Ikuta K, and Yoshikai Y. A genome-wide analysis identifies a notch-RBP-J -IL-7R axis that controls IL-17-producing T cell homeostasis in mice. J. Immunol. 査読有. 194:243-51, 2015  
doi: 10.4049/jimmunol.1401619.
  18. Wang Y., Lin L., Yin C., Ohtani S., Aoyama K., Lu C., Sun X., and Yoshikai Y. Oral administration of bovine milk from cows hyperimmunized with intestinal bacterin stimulates lamina propria T lymphocytes to produce Th1-biased cytokine in mice. Int. J. Mol. Sci. 査読有. 15:5458-71, 2014  
doi: 10.3390/ijms15045458.
  19. Hashiguchi T., Oyamada A., Sakuraba K., Iwamoto Y., Yoshikai Y. and Yamada H. Tyk2-dependent bystander activation of conventional and non-conventional Th1 cell subsets contributes to innate host defense against Listeria monocytogenes infection. J. Immunol. 査読有. 192:4739-47. 2014  
doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303067
  20. Shibata K., Yamada H., Nakamura M., Katsuragi Y., Kominami R. and Yoshikai Y. IFN- producing and IL-17-producing T cells differentiate at distinct developmental stages in murine fetal thymus. J. Immunol. 査読有. 192:2210-2218, 2014  
doi: 10.4049/jimmunol.1302145.
  21. Ueda S, Oryoji D, Yamamoto K, Noh JY, Okamura K, Noda M, Kashiwase K, Kosuga Y, Sekiya K, Inoue K, Yamada H, Oyamada A, Nishimura Y, Yoshikai Y., Ito K, Sasazuki T. Identification of independent susceptible and protective HLA alleles in Japanese autoimmune thyroid disease and their epistasis. J Clin Endocrinol Metab. 査読有. 99:379-383, 2014  
doi: 10.1210/jc.2013-2841.
  22. Arimori Y., Nakamura R, Yamada H., Shibata K., Maeda N., Kase T., and Yoshikai Y. Type I interferon plays opposing roles in cytotoxicity and IFN- production by NK and CD8+ T cells after influenza A virus infection in mice. J. Innate Immunol. 査読有. 6:456-66. 2014  
doi: 10.1159/000356824.
- [学会発表](計 31 件)
1. 吉開泰信  
型 T 細胞 - 原始的 T 細胞として - 第 90 回日本細菌学会総会, (2017, 3/19-3/21), 仙台市
  2. Shinya Hatano, Tesshin Murakami, Yumiko Matsumura, Hisakata Yamada, Yasunobu Yoshikai.  
A critical role of primitive T cells developing (from DN2a stage) independently of Bcl11b in early host defense. 第 45 回日本免疫学会総会・学術集会, (2016, 12/5-12/7), 宜野湾市

3. 吉開泰信

- 型 T 細胞と生体防御  
第 27 回日本生体防御学会学術総会,  
(2016, 7/7-7/9), 福岡市  
Scientific Sessions, (2016, 6/10~  
6/14), New Orleans
4. 村上哲晋, 畑野晋也, 柴田健輔, 山田久方,  
吉開泰信.  
IL-17A+ cells are required for the  
protection against Klebsiella  
pneumonia at infant stage.  
第 88 回日本細菌学会総会, (2015,  
3/26-3/28), 岐阜市
5. Koji Shinoda, Xun Sun, Akiko Oyamada,  
Hisakata Yamada, Hiromi Muta, Jun-ichi  
Kira, Yasunobu Yoshikai.  
CD30 ligand is a target for a novel  
biological therapy against EAE.  
第 55 回日本神経学会学術集会, (2014,  
5/21-5/24), 福岡市

(他 26 件)

[ 図書 ] (計 1 件)

1. 吉開泰信. 2017.  
次世代アジュバント開発のためのメカニ  
ズム解明と安全性評価  
アジュバントとしての IL-15  
シーエムシー出版, 202-210

[ 総説 ] (計 4 件)

1. 吉開泰信. 2017.  
IL-7 と IL17A 型 T 細胞  
医学のあゆみ, 印刷中
2. 永淵正法, 勝田仁, 三根敬一郎, 吉開泰  
信. 2017.  
ウイルスによる膵島細胞障害 - ウイル  
ス糖尿病予防ワクチンの開発は可能か?  
-  
実験医学 35 (2): 40-46. 羊土社
3. 吉開泰信. 2015.  
「 型 T 細胞と細菌感染防御 », 化学療  
法の領域, 31(7)1547- 1552
4. 吉開泰信. 2014.  
型 T 細胞からの IL-17 産生  
臨床免疫 アレルギー 科, 61(3)  
241-247.

[ その他 ]

ホームページ等

[http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/kansen  
seigo/home0.html](http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/kansen<br/>seigo/home0.html)

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