

令和元年6月10日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08842

研究課題名(和文) IL-27を産生する新規制御性T細胞の分化と生理的機能の解析

研究課題名(英文) Analysis of the development and function of IL-27-producing T cells

研究代表者

吉田 裕樹 (Yoshida, Hiroki)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：40260715

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：この研究では、IL-27-Venusレポーターマウスを用いたT細胞におけるIL-27産生(Tr27の分化)の解析を目的とした。レポーターマウスの戻し交配を終えた。マラリア原虫感染マウスにおいてTr27が分化することを見出しているが、感染実験を行ったところ、ごく少数のTr27の分化を確認できた。時間経過などを含めてその分化条件を検討していく。ヒト結核においてIL-27産生T細胞の報告があるが、BCG感染マウスにおいてTr27は検出されていない。通常のT細胞の活性化条件においてもTr27は検出されていない。今後、感染実験や自己免疫疾患、炎症性疾患のモデルにおいて、Tr27の分化を検討していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IL-27は免疫抑制作用を持つサイトカインである。IL-27は刺激を受けたマクロファージなどから産生されるとされていたが、我々はマラリア原虫感染マウスにおいてT細胞がIL-27を産生することを報告した。このことは、免疫抑制が生じるべき部位や時間経過を考えると、細胞の増殖や遊走の観点から興味深い知見である。また、IL-27の免疫抑制作用は、新規免疫抑制薬・免疫抑制療法の標的として有望であることに加え、新しいチェックポイント分子としての治療応用も注目されており、その作用の詳細の解析は、さまざまな免疫疾患や癌治療を考える上で重要なテーマである。

研究成果の概要(英文)：Our purpose was to establish IL-27-Venus reporter mice, in which the development of IL-27-producing T cells (Tr27) was to be examined. The reporter mice functioned as designed and we finished backcrossing of the mice into C57BL/6 background. We previously reported the development of Tr27 in malaria-infected mice. In our preliminary study, we identified IL-27-producing T cell population in the infected mice, albeit at a very low percentage. We thus need to examine the development of Tr27 and its condition by looking at the time course, with enough numbers of fully-backcrossed mice. Although IL-27-producing T cell population in Tuberculosis patients was reported, Tr27 has not been identified in BCG-infected mice. T cells stimulated in vitro by a conventional way did not exhibit IL-27-Venus signal, either. We are planning to further examine the development of Tr27 in various infection models as well as in autoimmune and in inflammatory disease models in fully-backcrossed mice.

研究分野：免疫学

キーワード：IL-27 免疫抑制 サイトカイン 感染

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

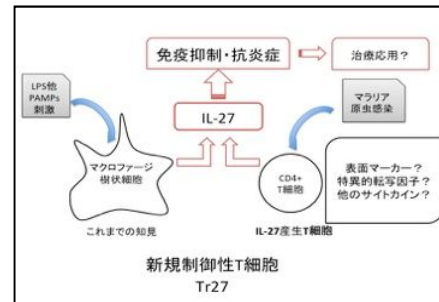
1. 研究開始当初の背景

(1) IL-27 は IL-12 ファミリーに属するサイトカインであり、主として申請者らの研究により、初期 Th1 分化に重要な役割を果たすことに加え、免疫・炎症抑制作用を示すことが明らかにされてきた。すなわち、IL-27 受容体欠損マウスにおいては、原虫や細菌（結核菌ほか）感染時に、過剰な炎症性サイトカインの産生を伴う致死的な臓器炎症が生じること、自己免疫性疾患や炎症性疾患（関節炎など）の病態が重症化することなどから、IL-27 には炎症を抑制し、自己の組織損傷を防ぐ作用があることが示されている。その抑制作用に関していくつかの分子メカニズムが報告されているが、Th17 細胞の分化を抑制し IL-10 産生性の Tr1 細胞への分化を誘導することなどが知られている。上記の典型的免疫疾患モデル実験においてのみならず、動脈硬化などの代謝性疾患のモデルマウスにおいても IL-27 シグナル欠損マウスが症状の増悪を示すことから、IL-27 には代謝性疾患の背景にあるとされる自然炎症を抑制することにより治療効果を示すと考えられ、新規免疫抑制薬・抗炎症薬、あるいは全く新しい発想に基づく代謝性疾患に対する治療薬としての応用が期待されている。

(2) IL-27 は、p28 と EBI3 と呼ばれる二つのサブユニットからなるが、EBI3 が比較的多くの細胞種で構成的に発現していることに対して p28 は LPS など微生物由来の病原体関連分子パターン (PAMPs) で刺激を受けたマクロファージや樹状細胞において発現が誘導されることから、IL-27 は骨髄由来の抗原提示細胞により産生されるとされてきた。近年申請者らは、マラリア原虫に感染したマウスにおいて感染特異的に活性化した CD4 陽性細胞が IL-27 を産生し、他の活性化 T 細胞の増殖を抑制するなど制御性 T 細胞の機能を有することを見出した。このことは、T 細胞が IL-27 を産生するという全く新しい知見のみならず、“Tr27” と呼ぶべき新しい制御性 T 細胞の存在を示す重要な知見であり、申請者らの IL-27 に関するこれまでの研究を大きく展開させる発見であると言える。

(3) T 細胞から IL-27 が産生されるという知見は申請者らによる独自の、かつ最初の発見であるが、類縁の IL-12 関連サイトカイン IL-35 (IL-12 の p35 サブユニットと EBI-3 よりなる) が制御性 T 細胞より産生されるという報告があり、互いに補完することにより新しい制御性 T 細胞集団の存在が明らかにされていくものと期待される。

(4) マラリア原虫感染においては、何らかの免疫抑制が生じることが知られており、感染時に活性化した T 細胞の培養上清に IL-27 が多量に検出されたこと、またその細胞集団による制御性 T 細胞 (Treg) 様の抑制作用が確認されたことから、本研究の着想に至った。しかしながら、現時点では IL-27 産生 T 細胞を分取することができないため、細胞表面マーカーや特異的転写因子、他に産生されるサイトカインなどが全く不明であり、またマラリア原虫感染以外の感染や自己免疫性疾患などにおいても誘導されるのか、分化誘導刺激やその抗原特異性なども全く不明であり、その解析が待たれる。また、従来明らかにされている骨髄由来抗原提示細胞により産生される IL-27 との役割の違い (量、タイムコース、場所など) も明らかにされる必要がある。



2. 研究の目的

本研究では、マラリア原虫感染マウスから IL-27 産生 T 細胞を分取することから開始して、以下の三点を明らかにすることを目的とする。

- (1) IL-27 産生 T 細胞の表面マーカーや特異的転写因子などの表現型を探索。
- (2) 分化誘導刺激 (分化環境・分化条件) を明らかにし、感染以外の系での存在・分化を明らかにする。
- (3) 移入、または選択的除去によりその生理的・病理的機能を明らかにするとともに免疫疾患に対する治療効果を明らかにする。

背景に記載したように、IL-27 産生 T 細胞は現時点ではマラリア原虫感染マウスにおいてのみ見出されているが、細胞の分取ができないためその表現型の解析が行われていない。(1) に関して、申請者らは、IL-27 の p28 サブユニット遺伝子が発現するときに Venus 蛍光色素が発現する遺伝子改変マウス (ノックインマウス) を作成しており (戻し交配中) これを用いることにより細胞分取が可能になる。マラリア原虫感染マウスから Venus 陽性 T 細胞をソーティングにより分取し、フローサイトメーターやマイクロアレイを用いて、細胞表面マーカーや発現遺伝子プロファイル (特に、転写因子やサイトカインなど) を決定する。(2) に関して同様に、マラリア以外の原虫感染、細菌・ウイルス感染、および実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) や遅延型過敏反応 (DTH) など、IL-27 の免疫抑制作用が確認されており、かつ T 細胞の関与が明らかな系において、IL-27 陽性 (Venus 陽性) T 細胞の出現を解析する。リンパ節などにおける出現 (分化・増殖) ~ 炎症局所への遊走、その時間経過、骨髄系抗原提示細胞からの IL-27 産生との比較などを解析する。(3) に関しては、ノックインマウスにおける IL-27 産生 (Venus 陽性) T 細胞を分取した後移入する、または (1) において特異的 surface マーカー (Treg における CD25 のような) が同定できた場合は抗体を用いて除去する。細胞除去により自己免疫病態の発症や感染に伴う炎症の増悪などが観察できればその生理的役割が明らかにされる。また移入による治療効果を確認す

ることができる。

これらの実験を通じて、IL-27 産生制御性 T 細胞の表現型、分化機構や作用機構、生理的・病理的機能を解析する。

3. 研究の方法

(1) p28-Venus ノックインマウスを用いた、マラリア原虫感染マウスにおいて誘導される IL-27 産生 T 細胞の分取と表現型の解析

IL-27 産生 T 細胞はマラリア原虫感染マウスにおいて観察されている(その他の系では検討されていない)。申請者らは、IL-27 のサブユニット p28 遺伝子の下流に蛍光色素 Venus 遺伝子を接続したノックインマウスを作成している。これを用いて、感染マウスより IL-27p28 陽性(Venus 陽性)細胞をソーティングにより分取し、以下の解析を行う。(図参照)

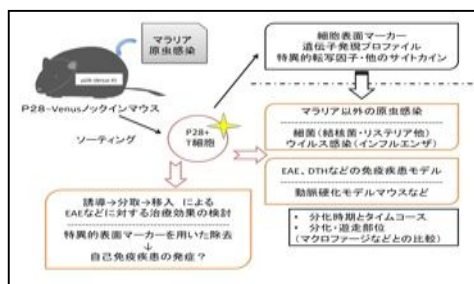
過去の実験の再現性の確認 これまでにマラリア原虫感染マウスから活性化した CD4 陽性 T 細胞を分取し、その上清に IL-27 が産生されていること、またこの細胞集団中に、IL-27 依存性にサードパーティー T 細胞の活性化・増殖を抑制する作用があることを見出ししている。分取した Venus 陽性細胞に同様の作用があることを確認する。

細胞表面マーカーの解析 CD 抗原や細胞活性化マーカー、サイトカイン・ケモカイン受容体などの発現をフローサイトメーターで解析し、分化経路を探るほか特異的マーカーの存在を探索する。 示すアレイ解析の結果と併せて解析を行う。

分取した細胞における発現遺伝子のアレイ解析 分取した細胞と IL-27 非産生活性化 T 細胞とで発現遺伝子の比較解析を行うなどにより、IL-27 産生制御性 T 細胞の発現遺伝子プロファイルリングを行う。

サイトカイン産生解析 のアレイ解析結果と併せて、IL-27 以外のサイトカイン産生パターン、あるいは特異的転写因子などをタンパクレベルで解析する。また、T 細胞受容体のクローン性を PCR 法を用いるなどして解析する。

これらの解析により、IL-27 産生 T 細胞の特徴と制御性 T 細胞としての機能が明らかにされる。



(2) p28-Venus ノックインマウスを用いた、その他の感染実験・免疫/炎症誘導実験 ノックインマウスを用いて、マラリア以外の系で IL-27 産生 T 細胞の分化を検討する。

- 申請の時点で、IL-27 産生 T 細胞はマラリア原虫感染マウスにおいて観察されている。どのような環境、条件で IL-27 産生 T 細胞が分化誘導されるかを検討するため、p28-Venus ノックインマウスを用いた感染実験においては、病原体のうちマラリア原虫と比較的近いリーシュマニア (*Leishmania major*) 感染、クルーズ・トリパノソーマ (*Trypanosoma cruzi*) 感染実験を行い、IL-27 産生 T 細胞誘導の有無を検討する。
- これまでに、感染以外にも EAE や DTH など複数の免疫誘導実験において IL-27 による免疫抑制作用が確認されている。これらの系における IL-27 産生 T 細胞の存在を検討し、さらにその分化誘導や炎症局所(中枢神経系や足蹠など)への遊走などを解析する。

これらの結果を踏まえ、さらに、以下に示す解析を行う。

得さらに詳細な表現型の解析を行うほか、既知の制御性 T 細胞や IL-35 産生 T 細胞との比較を行う。RT-PCR 法により T 細胞受容体のレパトワを解析し、また原虫由来粗抗原を用いるなどして、抗原特異性や抗原による活性化・増殖・サイトカイン産生などを解析する。原虫感染の結果を踏まえ、蠕虫感染、および細菌やウイルス感染で IL-27 産生 T 細胞が誘導されるか、結核菌、リステリア菌、インフルエンザウイルス感染などの共同研究を計画、感染実験を行う。IL-27 と類似性を持つ抑制性 T 細胞 IL-35 (IL-12p35 と EB13 よりなる)との違いなどを検討する。

EAE や DTH 他、IL-27 産生 T 細胞が最もよく確認できるマウスモデルを確定し、 の系に供する。

感染、あるいは免疫疾患モデルの系において、T 細胞から産生される IL-27(本申請の中心となる知見)とマクロファージなどの細胞から産生される IL-27(これまでの知見)の役割の違い、あるいは比重を解析する。このためには、RAG-2 欠損マウスに IL-27p28 欠損マウス由来の T 細胞を移入する(T 細胞で IL-27 欠損)、IL-27p28/RAG-2 両欠損マウスに野生型 T 細胞を移入する(マクロファージなどで IL-27 欠損)における感染実験などを行う。

で決定した、T 細胞由来 IL-27 が重要な役割を果たしている実験系において、特異的細胞表面マーカーを用いて IL-27 産生 T 細胞を除去、または Venus 陽性 IL-27 産生 T 細胞を移入することにより、免疫・炎症病態の変化を解析する。

4. 研究成果

- (1) レポーターマウスの作成と確認。レポーターマウスから骨髄由来マクロファージを調整し、これを LPS で刺激したところ、Venus シグナル陽性細胞集団を観測できた(図 1。+/- がレポーターマウス)。また、この上清には IL-27 が測定できた。
- (2) マラリア感染マウスにおける Tr27 の出現 戻し交配の途中のマウスを用いて、マラリア原虫感染実験を行った。これまでに報告した、感染時に活性化する T 細胞集団において Venus シグナルを検出できた(図 2)。しかし、その割合はごく少なかった。現在戻し交配を終えたマウスを用い、また十分な数のマウスを用いて時間経過を追うなどして Tr27 の出現を解析している。
- (3) その他の実験系 Tr27 の出現(分化)条件に関して、レポーターマウス由来の T 細胞を刺激した場合には IL-27 産生は検出されなかった。戻し交配の途中のマウスにおいて BCG 感染実験を行ったが、T 細胞からの IL-27-Venus のシグナルは検出できていない。戻し交配を終えたマウスにおいて、時間経過などに注目して実験を行う。また、自己免疫モデルや炎症性疾患モデルにおいても、Tr27 の出現をモニターしていく。最も良く Tr27 を誘導できる系で、分取や移入実験を行う。

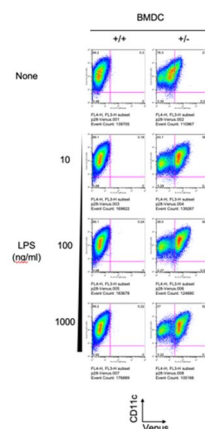


図 1 マクロファージにおける IL-27-Venus シグナルの検出

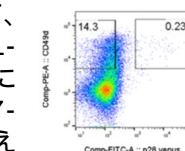


図 2 マラリア原虫感染マウスにおける Tr27 の検出

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 15 件)

1. Ishikawa A, Miyake Y, Kobayashi K, Murata Y, Iizasa S, Iizasa E, Yamasaki S, Hirakawa N, Hara H, Yoshida H and Yasaka T. Essential roles of C-type lectin Mincle in induction of neuropathic pain in mice. *Sci Rep.* 2019, 9, 872, 10.1038/s41598-018-37318-8.
2. Tong H, Miyake Y, Mi-ichi F, Iwakura Y, Hara H and Yoshida H. Apaf1 plays a negative regulatory role in T cell responses by suppressing activation of antigen-stimulated T cells. *PLOS ONE.* 2018, 13, e0195119, 10.1371/journal.pone.0195119.
3. Sasaguri T, Taguchi T, Murata Y, Kobayashi K, Iizasa S, Iizasa E, Tsuda M, Hirakawa N, Hara H, Yoshida H and Yasaka T. Interleukin-27 controls basal pain threshold in physiological and pathological conditions. *Sci Rep.* 2018, 8, 11022, 10.1038/s41598-018-29398-3.
4. Mi-Ichi F, Miyake Y, Vo TK and Yoshida H. A flow cytometry method for dissecting the cell differentiation process of Entamoeba encystation. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018, 8, 250, doi: 10.3389/fcimb.2018.00250.
5. Kanai K, Park AM, Watanabe A, Arikawa T, Yasui T, Yoshida H, Tsunoda I and Yoshie O. Murine gamma-Herpesvirus 68 Induces Severe Lung Inflammation in IL-27-Deficient Mice with Liver Dysfunction Preventable by Oral Neomycin. *J Immunol.* 2018, 200, 2703-2713, 10.4049/jimmunol.1700412.
6. Phongsisay V, Iizasa E, Hara H and Yoshida H. Pertussis toxin targets the innate immunity through DAP12, FcRgamma, and MyD88 adaptor proteins. *Immunobiology.* 2017, 222, 664-671, 10.1016/j.imbio.2016.12.004.
7. Mi-Ichi F, Miyamoto T and Yoshida H. Uniqueness of Entamoeba sulfur metabolism: sulfolipid metabolism that plays pleiotropic roles in the parasitic life cycle. *Mol Microbiol.* 2017, 106, 479-491, 10.1111/mmi.13827.
8. Kanai K, Park AM, Yoshida H, Tsunoda I and Yoshie O. IL-35 Suppresses Lipopolysaccharide-Induced Airway Eosinophilia in EBI3-Deficient Mice. *J Immunol.* 2017, 198, 119-127, 10.4049/jimmunol.1600506.
9. DeLoer S, Nakamura R, Kikuchi M, Moriyasu T, Kalenda YDJ, Mohammed ES, Senba M, Iwakura Y, Yoshida H and Hamano S. IL-17A contributes to reducing IFN-gamma/IL-4 ratio and persistence of Entamoeba histolytica during intestinal amebiasis. *Parasitol Int.* 2017, 66, 817-823, 10.1016/j.parint.2017.09.011.
10. Suzuki S, Ogawa M, Ohta S, Arima K, Nunomura S, Nanri Y, Mitamura Y, Yoshihara T, Nakamura Y, Yamauchi K, Chibana K, Ishii Y, Lee JJ, Aratani Y, Kakuta S, Kubo S, Iwakura Y, Yoshida H and Izuhara K. The potential for repositioning antithyroid agents as antiasthma drugs. *J Allergy Clin Immunol.* 2016, 138, 1458-1461 e8, 10.1016/j.jaci.2016.04.047.
11. Mi-Ichi F, Yoshida H and Hamano S. Entamoeba Encystation: New Targets to Prevent the Transmission of Amebiasis. *PLoS Pathog.* 2016, 12, e1005845, 10.1371/journal.ppat.1005845.
12. Kimura D, Miyakoda M, Kimura K, Honma K, Hara H, Yoshida H and Yui K. Interleukin-27-Producing CD4(+) T Cells Regulate Protective Immunity during Malaria Parasite Infection. *Immunity.* 2016, 44, 672-82, 10.1016/j.immuni.2016.02.011.

13. Furusawa J-i, Mizoguchi I, Chiba Y, Hisada M, Kobayashi F, Yoshida H, Nakae S, Tsuchida A, Matsumoto T, Ema H, Mizoguchi J and Yoshimoto T. Promotion of Expansion and Differentiation of Hematopoietic Stem Cells by Interleukin-27 into Myeloid Progenitors to Control Infection in Emergency Myelopoiesis. *PLoS Pathog.* 2016, 12, e1005507, 10.1371/journal.ppat.1005507.
14. 吉田裕樹. IL-27受容体シグナルを欠損する活性化樹状細胞による腫瘍免疫増強. *Cytometry Research.* 2017, 27, 2717-23.

〔学会発表〕(計 33件)

1. M. Sonohata, H. Yoshida, Y. Miyake, R. Suematsu, M. Kitajima, S. Kawano and M. Mawatari. The Role of IL-27 in Pain due to Hip Osteoarthritis. ORS 2019 Annual Meeting. 2019.
2. F. Mi-ichi, T. Miamoto and H. Yoshida. Uniqueness of Entamoeba sulfur metabolism. The 48th Annual Japan-U.S. Joint Conference on Parasitic Diseases. 2018.
3. O. Sukhbaatar, D. Kimura, M. Miyakoda, S. Nakamae, K. Kimura, H. Yoshida and K. Yui. Immunomodulatory effects of Interleukin-27 on chronic malaria infection. The 17th Awaji International Forum on Infection and Immunity. 2018.
4. H. Tong, Y. Miyake, F. Mi-ichi, Y. Iwakura, H. Hara and H. Yoshida. Apaf1 plays a negative regulatory role in T cell responses by suppressing activation of antigen-stimulated T cells. The 11th International congress on Autoimmunity. 2018.
5. H. Yoshida and Y. Miyake. Novel immune evasion strategy of *P. gingivalis* via inhibitory receptor, Siglec. 6th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society (ICIS) . 2018.
6. 見市文香, 三宅靖延, 山口タム, 吉田裕樹. Entamoebaシスト形成に伴う細胞分化の新規解析法の導入. 第71回日本寄生虫学会南日本支部大会/第68回日本衛生動物学会南日本支部大会. 2018.
7. 新庄紀子, 見市文香, 石丸幹二, 吉田裕樹. オトギリソウ抽出エキスによるマクロファージ炎症性サイトカインの発現制御. 第83回日本インターフェロン・サイトカイン学会. 2018.
8. 木村大輔, 都田真奈, G. Bayarsaikhan, 中前小百合, O. Sukhbaatar, 木村一美, 原博満, 吉田裕樹, 由井克之. マラリア原虫治癒後におけるIL-27依存的免疫記憶CD4+T細胞の消失. 第87回日本寄生虫学会. 2018.
9. K. Kanai, H. Yoshida and O. Yoshie. Role of IL-35 in Lipopolysaccharide-induced airway eosinophilia. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. 2017.
10. D. Kimura, M. Miyakoda, G. Bayarsaikhan, S. Nakamae, O. Sukhbaatar, K. Kimura, H. Hara, H. Yoshida and K. Yui. Interleukin-27-dependent loss of CD4+ T cell-memory during malaria infection. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. 2017.
11. D. Kimura, S. Nakamae, O. Sukhbaatar, M. Miyakoda, M. Akbari, K. Kimura, H. Hara, H. Yoshida and K. Yui. Interleukin-27 inhibits the generation of memory CD4+ T cells during malaria infection. 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society. 2017.
12. Y. Miyake, E. Suematsu, S. Saijo, S. Yamasaki and H. Yoshida. Pathogenic fungus, *Trichopyton mentagrophytes*, negatively regulates host immune responses via Siglec receptors. 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society. 2017.
13. Y. Miyake, E. Suematsu, S. Saijo, S. Yamasaki and H. Yoshida. Immunosuppressive receptor, Siglec binds to pathogenic fungus, *Trichopyton mentagrophytes*, and negatively regulates host immune responses. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. 2017.
14. H. Tong, Y. Miyake, Y. Iwakura, H. Hara and H. Yoshida. Apaf1 plays a negative regulatory role in T cell responses by suppressing activation of antigen-stimulated T cells. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. 2017.
15. H. Yoshida, T. Sasaguri, A. Ishikawa, Y. Murata, T. Yasaka, N. Hirakawa and H. Hara. Interleukin 27 controls pain sensitivity in pathophysiological conditions; to immunity and beyond! 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society. 2017.
16. 見市文香, 宮本智文, 吉田裕樹. 赤痢アメーバの含硫脂質代謝の全容解明. 第86回日本寄生虫学会. 2017.
17. 木村大輔, 都田真奈, M. Akbari, 木村一美, 原博満, 吉田裕樹, 由井克之. マラリア原虫治癒後における免疫記憶消失はIL-27依存的である. 第86回日本寄生虫学会. 2017.
18. A. Ishikawa, T. Yasaka, Y. Miyake, Y. Murata, T. Sasaguri, S. Yamasaki, H. Hara, H. Yoshida and H. Hirakawa. Possible contribution of the C-type lectin receptor, Mincle, to induction of neuropathic pain after peripheral nerve injury in mice. 第16回世界疼痛学会. 2016.
19. D. Kimura, M. Miyakoda, M. Akbari, K. Kimura, H. Hara, H. Yoshida and K. Yui. Interleukin-27 inhibits the generation of memory CD4+ T cells against malaria infection. The

- 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. 2016.
20. T. Uematsu, E. Iizasa, N. Kobayashi, H. Yoshida and H. Hara. Regulation of innate immunity through ITAM-coupled receptors in influenza virus infection. The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. 2016.
 21. H. Yoshida, D. Kimura, H. Hara and K. Yui. Regulation of Immune Responses by IL-27-producing CD4+ T cells Induced during Malaria Infection. 4th meeting of the International Cytokine and Interferon Society (ICIS). 2016.
 22. 吉田裕樹. 感染におけるIL-27の2つの役割; Th1誘導と免疫制御 第89回日本細菌学会総会 2016 2016
 23. 吉田裕樹. IL-27受容体シグナルを欠損する活性化樹状細胞による腫瘍免疫増強. 第26回日本サイトメトリー学会学術集会. 2016.
 24. 吉田裕樹, 木村大輔, 原博満, 由井克之. IL-27を産生する新しい制御性T細胞の同定とその機能. 第二回日本骨免疫学会. 2016.
 25. 金井亨輔, 朴昌美, 角田郁生, 吉田裕樹, 義江修. IL-35は気道における好酸球浸潤を抑制する. 第81回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会. 2016.
 26. 見市文香, 濱野真二郎, 吉田裕樹. 赤痢アメーバ”シスト形成”分子機構の解明. 第69回日本寄生虫学会南日本支部会 第66回日本生成動物学会南日本支部会. 2016.
 27. 笹栗智子, 八坂敏一, 石川亜佐子, 村田祐造, 原博満, 平川奈緒美, 吉田裕樹. 痛み行動におけるIL-27の役割. 第81回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会. 2016.
 28. 石川亜佐子, 八坂敏一, 笹栗智子, 平川奈緒美, 村田祐造, 三宅靖延, 山崎晶, 原博満, 吉田裕樹. 脊髄の疼痛誘導性サイトカインにはC型レクチン受容体が必要である. 第81回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会. 2016.
 29. 石川亜佐子, 八坂敏一, 平川奈緒美, 村田祐造, 原博満, 吉田裕樹. Mincle (macrophage inducible C-type lectin) ノックアウトマウスの疼痛行動解析. 第63回 日本麻酔科学会. 2016.
 30. 善本隆之, 古澤純一, 千葉祐規乃, 大橋美緒, 長谷川英哲, 徐明利, 中江進, 小林富美恵, 吉田裕樹, 溝口出. IL-27による造血幹細胞の分化増殖の誘導と感染防御における役割. 第81回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会. 2016.
 31. 飯笹英一, 植松崇之, 久保田未央, 清原秀泰, 中馬康志, 松崎吾朗, 山崎晶, 吉田裕樹, 原博満. 結核菌のミコール酸含有脂質を認識する2つの受容体IgSFR2とMincleによる免疫制御. 第81回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会. 2016.
 32. 木村大輔, 都田真奈, M. Akbari, 木村一美, 原博満, 吉田裕樹, 由井克之. マラリア原虫治療後におけるIL-27依存的免疫記憶の消失. 第69回日本寄生虫学会南日本支部会 第66回日本生成動物学会南日本支部会. 2016.
 33. 木村大輔, 都田真奈, A. Masoud, 井出宏二, 木村一美, 原博満, 吉田裕樹, 由井克之. マラリア原虫感染後におけるIL-27依存的な免疫記憶の抑制. 第81回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会. 2016.

〔図書〕(計 3件)

1. 吉田裕樹, 原博満. シーエムシー出版. アジュバントのシグナル伝達研究の新機軸-アジュバント開発研究の新展開. 2017. 24-31.
2. 吉田裕樹. 南山堂. 宿主と病原体の攻防-免疫学コア講義. 2017. 156-168.
3. 吉田裕樹. 南山堂. サイトカインとケモカイン-免疫学コア講義. 2017. 96-110.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://mcis-sagamed.info/>

佐賀大学医学部免疫学のホームページです

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 三宅 靖延

ローマ字氏名: (MIYAKE, Yasunobu)

所属研究機関名: 佐賀大学

部局名: 医学部

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 10392143

(2) 研究協力者(連携研究者)

研究協力者氏名: 由井 克之

ローマ字氏名: (YUI, Katsuyuki)