

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05310

研究課題名(和文) 呼吸器感染症がもたらす慢性呼吸器疾患増悪の分子基盤の解明

研究課題名(英文) Investigation of molecular basis of exacerbation in chronic respiratory disease caused by respiratory infection

研究代表者

伊藤 利洋 (Ito, Toshihiro)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：00595712

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：慢性呼吸器疾患を基礎疾患として有する患者はウイルスや細菌による呼吸器感染症のリスクが非常に高く、その病態・分子機構の解明、そして相互の疾患に影響を与える因子の同定が必要である。本研究では、慢性呼吸器疾患モデルにおいて有意な上昇を認めた因子として、ヒストンH3K9(9番目のリジン)のメチル化酵素の一つであるSET domain, bifurcated 2 (SETDB2)に注目し、SETDB2が慢性呼吸器疾患ならびに呼吸器感染症において発現上昇すること、さらに病態におけるSETDB2の役割を明らかにしたことで、呼吸器疾患におけるSETDB2の重要性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺気腫や肺線維症といった慢性呼吸器疾患は有効な治療法がなく、これらを基礎疾患として有する患者はウイルスや細菌による呼吸器感染症のリスクが非常に高く、呼吸器感染症に伴う基礎疾患の急性増悪は患者のQOL (Quality of life)を著しく低下させ、予後にも多大な影響を及ぼす。感染による基礎疾患の急性増悪の予防や治療成績の改善には、慢性呼吸器疾患と呼吸器感染症それぞれの病態・分子機構の解明、そして相互の疾患に影響を与える因子の同定が必要であり、本研究においてSETDB2が慢性呼吸器疾患と呼吸器感染症それぞれの病態に深く関わることを見出した学術的意義・社会的意義は大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：Patients who have a chronic respiratory disease have a very high risk of respiratory infection due to viruses and bacteria, and it is necessary to elucidate the pathological condition and molecular mechanism and identify the factors that affect each other's diseases. In this study, we focused on SET domain, bifurcated 2 (SETDB2), which is one of the histone H3K9 (9th lysine) methylase, and the expression of SETDB2 showed a significant increase in the chronic respiratory disease model. The importance of SETDB2 in respiratory diseases was clarified by increasing the expression in chronic respiratory diseases and respiratory infections and by indicating the role of SETDB2 in pathological conditions.

研究分野：免疫学

キーワード：エピジェネティクス 慢性呼吸器疾患 呼吸器感染症 慢性炎症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肺気腫、間質性肺炎をはじめとする慢性呼吸器疾患を基礎疾患として有する患者はウイルスや細菌による呼吸器感染症のリスクが非常に高く、呼吸器感染症に伴う基礎疾患の急性増悪は患者のQOL (Quality of life)を著しく低下させ、予後にも多大な影響を及ぼす。これらの患者にはワクチンや抗菌薬の投与が推奨されているが、十分な効果をあげているとは言い難い。感染による基礎疾患の急性増悪の予防や治療成績の改善には、慢性呼吸器疾患と呼吸器感染症それぞれの病態・分子機構の解明、そして相互の疾患に影響を与える因子の同定が必要である。

### 2. 研究の目的

申請者は慢性炎症によって誘導された遺伝子の発現はエピジェネティクスにより制御されていることに着目し、慢性呼吸器疾患における感染症に対する抵抗力低下の共通なメカニズムとして、エピジェネティクスによるヒストン修飾が、感染時に生体防御に必要なサイトカインやクリアランスに関わる因子の転写活性に関与しているのではないかとこの着想のもと、我々は慢性呼吸器疾患モデルにおいて有意な上昇を認められた因子として、ヒストン H3K9 (9 番目のリジン) のメチル化酵素の一つである SET domain, bifurcated 2 (SETDB2)を見出していた(図1)。そこで本研究では SETDB2 を中心に慢性呼吸器疾患に併発する呼吸器感染症の病態・分子基盤を解明し、臨床応用に展開するための基盤となる研究を行うことを目的とした。

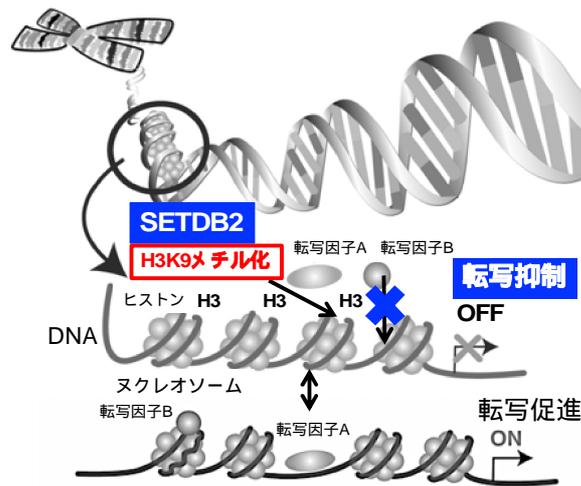


図1: SETDB2によるヒストン化学修飾

ヒストン化学修飾は転写制御に深く関与している。SETDB2はH3K9のメチル化(転写抑制)に寄与する

### 3. 研究の方法

#### (1) SETDB2 の発現機構、機能を明らかにする

SETDB2 遺伝子の発現機構、制御因子ならびに機能を明らかにすることにより、ヒストン制御(H3K9メチル化)により転写抑制を受ける標的因子を同定する。具体的には、SETDB2 遺伝子発現を制御する因子として、細胞株(気道上皮; MLE-12、マクロファージ: RAW264.7)を用いてどのような刺激が SETDB2 を誘導するのか、関連するシグナル伝達・転写因子を同定する。また SETDB2 遺伝子の発現調節機構を明らかにする。

#### (2) 慢性呼吸器疾患ならびに併発する呼吸器感染症モデルにおける病態解明

慢性呼吸器疾患モデルにおけるヒストン化学修飾による気道上皮細胞とマクロファージの生体機能ならびに SETDB2 の役割を明らかにする。

#### (3) 慢性呼吸器疾患患者の重症度や感染リスクを予測・診断するマーカー: SETDB2 の役割探索

慢性呼吸器疾患肺組織ならびに慢性呼吸器疾患患者において、血清等の SETDB2 濃度と疾患の重症度や感染リスクとの相関はどうなっているのかを調べ、最適な治療介入ならびに感染予防を判断する指標としての SETDB2 測定の有用性を検討する。

### 4. 研究成果

(1) SETDB2 の発現機構として、抗ウイルス作用を示すサイトカインである type-I インターフェロン(IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ )依存性であり、グラム陰性菌の外膜成分でもあるリポ多糖(LPS)刺激においても SETDB2 の発現上昇が見られた。関連シグナル伝達として、SETDB2 の発現は JAK/STAT (STAT1/STAT2)依存性であった。また SETDB2 欠損マクロファージの検討から、SETDB2 による H3K9 のメチル化が転写因子 NF- $\kappa$ B の制御に関わることを見出し、現在詳細を検討中である。

(2) 慢性呼吸器疾患ならびに併発する呼吸器感染症(インフルエンザウイルス感染・肺炎球菌感染)モデルでの検討を行い、感染のみのマウスと比較して、慢性呼吸器疾患モデルに感染を誘導したマウスでは、肺組織における明らかな病態の悪化や、サイトカインの過剰産生(サイトカインストーム)が見られ、さらには気道粘膜の保護に重要な上皮成長因子である Amphiregulin の有意な低下が見られた。一方 SETDB2 は過剰な発現上昇が見られた(図2)。

しかしマクロファージ特異的に SETDB2 をノックアウトしたマウスにおいては野生型 (WT) と比較して有意な差が見られなかったことから、気道上皮細胞の役割が大きく関与していると考えられた。さらに肺組織における SETDB2 の発現を *in situ* hybridization (ISH) 法にて検討したところ、気道上皮細胞とマクロファージのみならず、血管内皮細胞にも発現が見られた。そこで LPS 投与による急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) モデルやインフルエンザ脳症モデルを検討した結果、SETDB2 が血管内皮透過性を制御することを明らかにした。

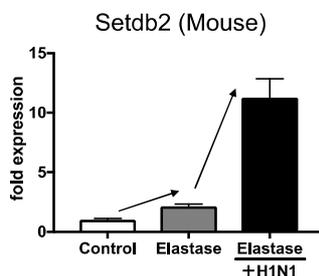


図2: マウス COPD モデルにおける SETDB2 の発現  
C57BL/6 マウスに Elastase (5U) を気管内投与し、Day 7 にインフルエンザウイルス H1N1 を経鼻投与し、Day 10 に解剖を行い、肺における SETDB2 の発現解析を行った。  
→ Elastase 単独にて SETDB2 の発現上昇が見られ、H1N1 による急性増悪モデルでは、SETDB2 の発現が急上昇する。

(3) インフルエンザ感染症患者での検討においても、肺炎を合併した重症例では、肺炎のないインフルエンザ感染症患者と比較して血清 SETDB2 値の有意な上昇がみられたが、慢性呼吸器疾患患者の有無においては有意な差は認めなかった。しかし肺気腫患者における肺組織における SETDB2 の発現をデータベース

(AJRCCM 193:1242, 2016) を用いて検討したところ、感染がない状態においてもマウスモデルと同様に SETDB2 の発現が有意に上昇していることが明らかになった (図2)。これらの結果は我々が明らかにしてきたマウスモデルだけではなく、SETDB2 がヒトにおける慢性呼吸器疾患の病態にも深く関与している可能性が示唆された。

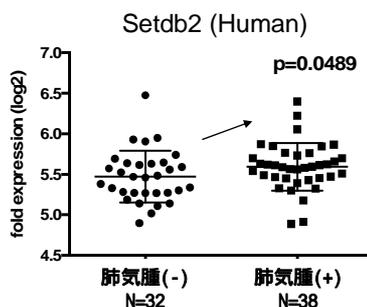


図3: 肺気腫患者における SETDB2 の発現  
肺気腫患者 70 人のデータベース (AJRCCM 193:1242, 2016) を用いた SETDB2 の発現解析  
→ 肺気腫患者群で SETDB2 の発現が有意に高い傾向にある。

以上により、SETDB2 が慢性呼吸器疾患ならびに呼吸器感染症において発現上昇すること、さらに病態における SETDB2 の役割を明らかにしたことで、SETDB2 の呼吸器疾患における重要性を示唆した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Shibata Takehiko, Makino Airi, Ogata Ruiko, Nakamura Shigeki, Ito Toshihiro, Nagata Kisaburo, Terauchi Yoshihiko, Oishi Taku, Fujieda Mikiya, Takahashi Yoshimasa, Ato Manabu	4. 巻 130
2. 論文標題 Respiratory syncytial virus infection exacerbates pneumococcal pneumonia via Gas6/Axl-mediated macrophage polarization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 3021 ~ 3037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI125505	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 Imakita Natsuko, Kitabatake Masahiro, Ouji-Sageshima Noriko, Hara Atsushi, Morita-Takemura Shoko, Kasahara Kei, Matsukawa Akihiro, Wanaka Akio, Mikasa Keiichi, Ito Toshihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Abrogated Caveolin-1 expression via histone modification enzyme Setdb2 regulates brain edema in a mouse model of influenza-associated encephalopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-36489-8	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 Tachibana Tomoyasu, Orita Yoriyasa, Gion Yuka, Miki Kentaro, Ikegami Kana, Marunaka Hidenori, Makino Takuma, Akagi Yusuke, Akisada Naoki, Tsumura Munechika, Ito Toshihiro, Yoshino Tadashi, Nishizaki Kazunori, Sato Yasuharu	4. 巻 139
2. 論文標題 Young adult patients with squamous cell carcinoma of the tongue strongly express p16 without human papillomavirus infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Oto-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 80 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2018.1541506	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 Morita-Takemura Shoko, Nakahara Kazuki, Hasegawa-Ishii Sanae, Isonishi Ayami, Tatsumi Kouko, Okuda Hiroaki, Tanaka Tatsuhide, Kitabatake Masahiro, Ito Toshihiro, Wanaka Akio	4. 巻 16
2. 論文標題 Responses of perivascular macrophages to circulating lipopolysaccharides in the subfornical organ with special reference to endotoxin tolerance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-019-1431-6	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 Kira Tsutomu, Akahane Manabu, O uji-Sageshima Noriko, Shimizu Takamasa, Onishi Tadanobu, Omokawa Shohei, Ito Toshihiro, Tanaka Yasuhito	4. 巻 27
2. 論文標題 Osteogenesis of osteogenic matrix cell sheets preserved in culture medium in a rat model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Transplantation	6. 最初と最後の頁 1281-1288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0963689718786233	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 Junya Itakura, Miwa Sato, Toshihiro Ito, Megumi Mino, Soichiro Fushimi, Sakuma Takahashi, Teizo Yoshimura, Akihiro Matsukawa	4. 巻 7
2. 論文標題 Spred2-deficiency Protects Mice from Polymicrobial Septic Peritonitis by Enhancing Inflammation and Bacterial Clearance	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-13204-7	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 Yoko Matsumura, Masahiro Kitabatake, Noriko O uji-Sageshima, Satsuki Yasui, Naoko Mochida, Ryuichi Nakano, Kei Kasahara, Koichi Tomoda, Hisakazu Yano, Shin-ichi Kayano, Toshihiro Ito	4. 巻 12
2. 論文標題 Persimmon-derived tannin has bacteriostatic and anti-inflammatory activity in a murine model of Mycobacterium avium complex (MAC) disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0183489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0183489	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 Yoshiro Kai, Koichi Tomoda, Hiroyuki Yoneyama, Masahiro Kitabatake, Atsuhiko Nakamura, Toshihiro Ito, Masanori Yoshikawa, Hiroshi Kimura	4. 巻 6
2. 論文標題 Silencing of Carbohydrate Sulfotransferase 15 Hinders Murine Pulmonary Fibrosis Development.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Therapy: Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 163-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2016.12.008	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 Toshihiro Ito, Junya Itakura, Sakuma Takahashi, Miwa Sato, Megumi Mino, Soichiro Fushimi, Masao Yamada, Tuneo Morishima, Steven L. Kunkel, Akihiro Matsukawa	4. 巻 44
2. 論文標題 Sprouty-Related Ena Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein Homology 1-Domain Containing Protein-2 Critically Regulates Influenza A Virus Induced Pneumonia	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 e530~e543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CCM.0000000000001562	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 Ouji-Sageshima Noriko, Yuui Katsuya, Nakanishi Mari, Takeda Nobuyoshi, Odawara Yasushi, Yamashita Masanori, Iwayama Hiroshi, Awai Keiko, Hashimoto Hirotsugu, Geraghty Daniel E., Ishitani Akiko, Hatake Katsuhiko, Ito Toshihiro	4. 巻 113
2. 論文標題 sHLA-G and sHLA-I levels in follicular fluid are not associated with successful implantation	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 16 ~ 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jri.2015.10.001	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 該当する

1. 著者名 Ouji-Sageshima N., Geraghty D. E., Ishitani A., Hatake K., Ito T.	4. 巻 88
2. 論文標題 Establishment of optimized ELISA system specific for HLA-G in body fluids	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 HLA	6. 最初と最後の頁 293 ~ 299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tan.12919	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 該当する

1. 著者名 Matsumura Yoko, Ito Toshihiro, Yano Hisakazu, Kita Eiji, Mikasa Keiichi, Okada Masatoshi, Furutani Azusa, Muroto Yuka, Shibata Mitsuru, Nishii Yasue, Kayano Shin-ichi	4. 巻 202
2. 論文標題 Antioxidant potential in non-extractable fractions of dried persimmon (Diospyros kaki Thunb.)	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Food Chemistry	6. 最初と最後の頁 99 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.foodchem.2016.01.112	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 Matsumura Yoko, Ito Toshihiro, Yano Hisakazu, Kita Eiji, Mikasa Keiichi, Okada Masatoshi, Furutani Azusa, Murono Yuka, Shibata Mitsuru, Nishii Yasue, Kayano Shin-ichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Data in support of antioxidant activities of the non-extractable fraction of dried persimmon (Diospyros kaki Thunb.)	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Data in Brief	6. 最初と最後の頁 1247 ~ 1254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dib.2016.07.004	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 Takahashi Sakuma, Yoshimura Teizo, Ohkura Takahiro, Fujisawa Masayoshi, Fushimi Soichiro, Ito Toshihiro, Itakura Junya, Hiraoka Sakiko, Okada Hiroyuki, Yamamoto Kazuhide, Matsukawa Akihiro	4. 巻 6
2. 論文標題 A Novel Role of Spred2 in the Colonic Epithelial Cell Homeostasis and Inflammation	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 37531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep37531	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 Miki Kentaro, Orita Yoriyhisu, Gion Yuka, Takao Soshi, Ohno Kyotaro, Takeuchi Mai, Ito Toshihiro, Hanakawa Hiroyuki, Tachibana Tomoyasu, Marunaka Hidenori, Makino Takuma, Minoura Akira, Matsukawa Akihiro, Nishizaki Kazunori, Yoshino Tadashi, Sato Yasuharu	4. 巻 65
2. 論文標題 Regulatory T cells function at the early stage of tumor progression in a mouse model of tongue squamous cell carcinoma	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 1401 ~ 1410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-016-1902-x	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21件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 伊藤利洋、今北菜津子、王寺典子、北嶋正大
2. 発表標題 エピジェネティクスによる重症インフルエンザウイルス感染症の病態解明から創薬展開へ
3. 学会等名 日本薬学会第140年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Atsushi Hara, Masahiro Kitabatake, Noriko Ouji-Sageshima, Shota Sonobe, Natsuko Imakita, Ryutaro Furukawa, Akihisa Oda, Toshihiro Ito
2. 発表標題 The contribution of hirtone-lysine N-methyltransferase Setdb2 in high mortality of secondary bacterial pneumonia via regulating cytokines and chemokines in macrophages
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 Shota Sonobe, Masahiro Kitabatake, Natsuko Imakita, Atsushi Hara, Ryutaro Furukawa, Tomoko Nishimura, Noriko Ouji-Sageshima, Toshihiro Ito
2. 発表標題 Histone modification enzyme SET domain bifurcated 2 (Setdb2) regulates acute inflammation in murine models of acute respiratory distress syndrome (ARDS)
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 Toshihiro Ito
2. 発表標題 Immune and epigenetic regulation during severe influenza virus infection
3. 学会等名 The 2nd Synthesis of Biocompatible Polymers and Medical Material Design Based on the Clinical Medicine and Immunology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤利洋、檜山愛子、熊本牧子、北畠正大、王寺典子、本津茂人、安川元章、川口剛史、澤端章好、谷口繁樹、室繁郎
2. 発表標題 特発性肺線維症に対する脂肪由来間葉系幹細胞療法への試みー新規マウスモデルによる検討
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshihiro Ito, Masahiro Kitabatake, Makiko Kumamoto, Aiko Hiyama, Natsuko Imakita, Noriyoshi Sawabata, Noriko Ouji-Sageshima
2. 発表標題 Adipose-derived mesenchymal stem cell (ADSC) attenuates pulmonary fibrosis in both bleomycin-induced and humanized mice model
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Aiko Hiyama, Noriko Ouji-Sageshima, Masahiro Kitabatake, Makiko Kumamoto, Noriyoshi Sawabata, Toshihiro Ito
2. 発表標題 Adipose derived mesenchymal stem cells (ASCs) have anti-fibrotic effects in lung fibroblasts from Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Natsuko Imakita, Masahiro Kitabatake, Noriko Ouji-Sageshima, Toshihiro Ito
2. 発表標題 Histone modification enzyme Setdb2 plays a critical role in a murine model of influenza associated encephalopathy.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shota Sonobe, Masahiro Kitabatake, Noriko Ouji-Sageshima, Natsuko Imakita, Toshihiro Ito
2. 発表標題 The critical role of Epigenetic regulation by Setdb2 in acute respiratory distress syndrome (ARDS) model
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤 利洋
2. 発表標題 重症インフルエンザウイルス感染症の免疫機構
3. 学会等名 第410回川崎医学会講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshihiro Ito
2. 発表標題 Lung fibrosis: Future directions in research
3. 学会等名 The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Natsuko Imakita, Masahiro Kitabatake, Noriko Ouji-Sageshima, Shota Sonobe, Toshihiro Ito
2. 発表標題 The contribution of histone methyltransferase Setdb2 in the pathogenesis of influenza associated encephalopathy
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masahiro Kitabatake, Mitsuru Konishi, Yoko Matsumura, Noriko Ouji-Sageshima, Natsuko Imakita, Toshihiro Ito
2. 発表標題 CD8+ T cells play a critical role for the murine model of immune reconstitution inflammatory syndrome
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Natsuko Imakita, Masahiro Kitabatake, Noriko Ouji-Sageshima, Toshihiro Ito
2. 発表標題 The critical role of histone methyltransferase Setdb2 in the pathogenesis of influenza associated encephalopathy
3. 学会等名 第45回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

奈良県立医科大学免疫学講座 <a href="http://www.naramed-u.ac.jp/~immuno/">http://www.naramed-u.ac.jp/~immuno/</a>
--

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	笠原 敬  (Kasahara Kei)  (50405403)	奈良県立医科大学・医学部・准教授   (24601)	
研究分担者	北畠 正大  (Kitabatake Masahiro)  (60457588)	奈良県立医科大学・医学部・講師   (24601)	
研究分担者	松川 昭博  (Matsukawa Akihiro)  (90264283)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授   (15301)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	友田 恒一  (Tomoda Kouichi)  (90364059)	川崎医科大学・医学部・教授    (35303)	削除：2018年12月6日
研究 協 力 者	王寺一下嶋 典子  (Ouji-Sageshima Noriko)  (30398432)	奈良県立医科大学・医学部・助教    (24601)	