

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 8 月 26 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K08895

研究課題名(和文)新規ワクチン戦略のための長寿命型抗体産生細胞の誘導法の開発

研究課題名(英文)Development of the induction method of the long-lived plasma cells for new vaccine strategies

研究代表者

小野寺 大志 (Onodera, Taishi)

国立感染症研究所・免疫部・主任研究官

研究者番号：90513143

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)：本研究ではインフルエンザウイルス感染後、免疫記憶の中でも長期の抗体価の維持に関わっている長期生存型抗体産生細胞の形成増強にI型IFNが強く関わっていることを明らかにした。またI型IFN受容体欠損B細胞の養子細胞移植法、インフルエンザウイルスHA特異的なB細胞のin vivo fate mapping法を駆使することで、I型IFNシグナルがB細胞、またB細胞以外の細胞の両方に供給されることが長期生存型抗体産生細胞の増強に必要であることを明らかにした。さらに、IFNシグナル下流の分子メカニズムをin vivoで評価するための初代培養B細胞への誘導型遺伝子発現法の確立を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年猛威を振るっている新型コロナウイルスやインフルエンザウイルス感染症に対して最も有効な手段はワクチンによって免疫記憶を付与することである。この免疫記憶の持続期間を自在にコントロールできれば1回のワクチン接種で生涯免疫が付与できることが実現可能となる。本研究では、抗体価の長期の維持を担っている長期生存型抗体産生細胞の形成に関わる細胞学的、また分子学的なメカニズムを明らかにすることにより免疫をより長期に持続させることが可能なワクチンストラテジーを開発する足掛かりを得ることができた。今後、本研究で得られた知見を発展させることでより有効なワクチンの開発が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we clarify that the type I IFN signaling is involved in the enhanced formation of long-lived plasma cell which involved in long-lasting maintenance of serum antibody titer after influenza virus infection. By utilizing adopted transfer method and in vivo fate mapping of type I IFN receptor deficient and influenza HA specific BCR transgenic B cells, we reveal that both B cell intrinsic and extrinsic type I IFN signaling are necessary for enhanced formation of long-lived plasma cells. In addition, to elucidate the molecular mechanisms under the type I IFN signaling in B cells, we establish the experimental system of inducible gene expression of target genes in primary B cells in vivo.

研究分野：感染免疫学

キーワード：ウイルス感染 免疫記憶 ワクチン 長期生存型抗体産生細胞

題目

新規ワクチン戦略のための長寿命型抗体産生細胞の誘導法の開発

Development of the induction method of the long-lived plasma cells for new vaccine strategies

研究成果の概要

和文 最大 300 文字

本研究ではインフルエンザウイルス感染後、免疫記憶の中でも長期の抗体価の維持に関わっている長期生存型抗体産生細胞の形成増強に I 型 IFN が強く関わっていることを明らかにした。また I 型 IFN 受容体欠損 B 細胞の養子細胞移植法、インフルエンザウイルス HA 特異的な B 細胞の in vivo fate mapping 法を駆使することで、I 型 IFN シグナルが B 細胞、また B 細胞以外の細胞の両方に供給されることが長期生存型抗体産生細胞の増強に必要であることを明らかにした。さらに、IFN シグナル下流の分子メカニズムを in vivo で評価するための初代培養 B 細胞への誘導型遺伝子発現法の確立を行った。

英文 最大 1000 文字

In this study, we clarify that the type I IFN signaling is involved in the enhanced formation of long-lived plasma cell which involved in long-lasting maintenance of serum antibody titer after influenza virus infection. By utilizing adopted transfer method and in vivo fate mapping of type I IFN receptor deficient and influenza HA specific BCR transgenic B cells, we reveal that both B cell intrinsic and extrinsic type I IFN signaling are necessary for enhanced formation of long-lived plasma cells. In addition, to elucidate the molecular mechanisms under the type I IFN signaling in B cells, we establish the experimental system of inducible gene expression of target genes in primary B cells in vivo.

研究成果の学術的意義や社会的意義

和文 最大 300 文字

近年猛威を振っている新型コロナウイルスやインフルエンザウイルス感染症に対して最も有効な手段はワクチンによって免疫記憶を付与することである。この免疫記憶の持続期間を自在にコントロールできれば 1 回のワクチン接種で生涯免疫が付与できることが実現可能となる。本研究では、抗体価の長期の維持を担っている長期生存型抗体産生細胞の形成に関わる細胞学的、また分子学的なメカニズムを明らかにすることにより免疫をより長期に持続させることが可能なワクチンストラテジーを開発する足掛かりを得ることができた。今後、本研究で得られた知見を発展させることでより有効なワクチンの開発が期待できる。

研究分野 感染免疫学

キーワード ウイルス感染、免疫記憶、ワクチン、長期生存型抗体産生細胞

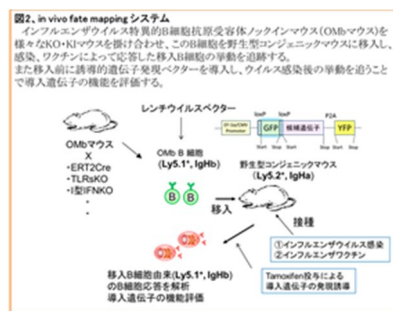
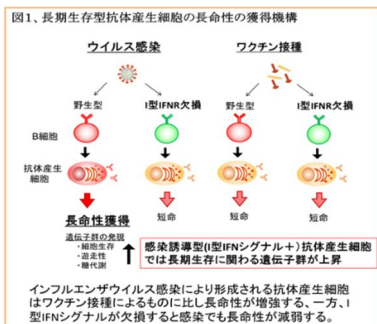
1、 研究開始当初の背景

免疫の記憶を如何に持続させるかが感染症に対するワクチンの持続効果を左右する。しかし、この免疫記憶の持続期間をコントロールする術を我々は未だ得ていない。

現在世界的に使用されている感染症に対するワクチンは、液性免疫記憶を介した中和抗体産生により感染防御を行う。中でもインフルエンザウイルス感染症はその被害の甚大さから最も警戒を要する感染症であり、より有効なワクチン開発が望まれている。しかし、現在使用されているインフルエンザウイルスに対する HA ワクチンは接種後の血中の抗体価の有効持続期間が 3 ヶ月程度と非常に短く、終生免疫を得ることができない。一方、実際の感染によって誘導される特異抗体は感染後、数十年という長期に渡り維持されることが明らかとなっている。しかし、このウイルス感染特異的に誘導される長期的な血中抗体価の維持機構の詳細はほとんど明らかになっていない。

長期的な血中抗体の維持には末梢リンパ組織や骨髄で維持されている長寿命型の抗体産生細胞が寄与している。この細胞の形成には胚中心反応が必須の役割を果たしており、B 細胞が抗原に反応した後、樹状細胞によって活性化を受けた濾胞性ヘルパーT 細胞 (TFH) 濾胞制御性 T 細胞 (TFR) から補助・抑制シグナルを受け、そのバランスの結果、選択された B 細胞が抗体産生細胞へ分化する。その多くは短寿命型抗体産生細胞であり数日で寿命を迎えるが、その一部が長寿命型抗体産生細胞の形質を獲得することで骨髄に遊走し長期的に維持される。この長寿命型抗体産生細胞の形成は病原体やワクチンの種類に大きく依存しており、これは抗原の種類によってこの胚中心反応の質、抗体産生細胞分化過程で供給されるシグナルの質が異なる事で、抗体産生細胞のゲノムインプリンティングが変化することが関与していると考えられている。しかしどのようなシグナルの質の違いが長寿命性抗体産生細胞の形成を左右するか明らかになっていない。I 型 IFN はウイルス感染特異的に産生されるサイトカインであり、樹状細胞、またヘルパーT 細胞のサイトカイン産生プロファイルの変化等を通して抗体のクラススイッチ、抗体産生細胞の分化促進に寄与している事が知られているが、長寿命型抗体産生細胞の形成過程における役割は全く不明である。

申請者はこれまでインフルエンザウイルス感染モデルを用いてウイルス特異的 B 細胞、抗体産生細胞を *in vivo* でモニターする技術を確立し、感染で誘導される液性免疫記憶がワクチンで形成されるものと質的に大きく異なることを明らかにしてきた (Onodera et al. PNAS 2012) (Adachi et al. J Exp Med 2015)。更にインフルエンザウイルス特異的な B 細胞抗原受容体のノックインマウスを樹立することで、ウイルス特異的 B 細胞がどのような挙動を経て抗体産生細胞、また記憶 B 細胞へ至るのかを追跡できる *in vivo* fate mapping システムを確立し(図 2)、これを応用することで TLR7 / MyD88 シグナル、I 型 IFN シグナルがウイルス特異的な抗体産生細胞の形成に重要な役割を果たしている事を明らかにしてきた (Onodera et al. J Immunol 2016)。この一連の解析の中で、I 型 IFN 受容体を欠損したマウスでは抗体産生細胞の中でも特に長寿命型抗体産生細胞の形成に強い障害がおこることを発見した。更に、ウイルス感染とワクチンで形成される抗体産生細胞の網羅的遺伝子発現解析から、ウイルス感染で形成された抗体産生細胞では CXCR3 等のケモカインレセプター、長寿命型抗体産生細胞で強発現することが知られている ZBTB20 等の転写因子の発現が特異的に上昇していることが明らかになった。一方、I 型 IFN 受容体欠損マウス由来の抗体産生細胞ではこれらの発現上昇が減弱していることから、I 型 IFN シグナルによる免疫細胞活性化ネットワークが長寿命型抗体産生細胞のゲノムインプリンティングに強く関わっていることが示唆された (図 1)。



2、 研究の目的

本研究ではこれらの予備実験の結果をもとに、長寿命型抗体産生細胞の形成過程における I 型 IFN シグナルの役割を明らかにし、これを応用した長期の抗体価維持を可能とする、新規ワクチン開発へ道を開くための研究基盤を確立する事が目的である。

3、 研究の方法

本研究では以下 6 つの段階を経て長寿命型抗体産生細胞の形成における I 型 IFN の役割を明らかにし、これを応用した新規ワクチン開発の研究基盤を確立する。

- 1) ウイルス感染後、I 型 IFN 受容体欠損マウスの B 細胞を時空間的に分離、解析し、長寿命型抗体産生細胞への分化に至る一連の免疫反応のどの段階で異常があるかを明らかにする。
- 2) I 型 IFN シグナルがどの細胞に入る事が長寿命型抗体産生細胞の形成に重要か、その細胞間ネットワークを明らかにする。

- 3) 2) で明らかになった細胞が I 型 IFN シグナル供与後、サイトカイン産生、抗原提示、副刺激分子の発現変化等、どのようなシグナルのやり取りを経て長寿命型抗体産生細胞の形成に関わるかを明らかにする。
- 4) ChiPseq、RNAseq、in silico 転写制御ネットワーク解析により、I 型 IFN シグナルによる長寿命型抗体産生の形質獲得に関わるエピゲノム変化を明らかにし転写制御因子の予測を行う。
- 5) 4) で候補にあがった転写因子群をターゲットとして、in vivo fate mapping システムを利用した機能的スクリーニングを行い、長寿命型抗体産生細胞の分化に関わる転写因子群を明らかにする。
- 6) 上記で明らかにした I 型 IFN シグナルネットワークを応用し、人工的に長寿命型抗体産生細胞の形成を増強するワクチン方法を開発する。

4、研究成果

- 1) 長期生存型抗体産生細胞の形成過程においてどの細胞系列に I 型 IFN シグナルが入ることで長期生存型抗体産生細胞の形成が増強されるのかを養子免疫細胞移植法により、その責任細胞の特定を行った。その結果、RAG1KO マウスをレシピエントとした場合、移植した B リンパ球において I 型 IFN 受容体を欠損している場合に長期生存型抗体産生細胞の形成が減弱しており、更に、RAG1KO マウス x I 型 IFN 受容体 KO マウスをレシピエントとした場合には I 型 IFN シグナルが正常な B リンパ球を移植した場合においても長期生存型抗体産生細胞の形成が減弱していることが明らかとなった。このことより、I 型 IFN シグナルが B 細胞内因性、もしくは T 細胞以外の細胞に供給されることが長期生存型抗体産生細胞の形成に重要であることが明らかとなった。
- 2) 次に我々は B 細胞内因性の I 型 IFN シグナルに着目し、このシグナルが長期生存型抗体産生細胞が形成されるまでのどの過程で必要とされるのかを fate mapping の系を構築して検証した。つまり、インフルエンザウイルスの HA 特異的な BCR ノックインマウスと IFN α KO マウスをかけあわせ、このマウス由来の B 細胞を Ly5.1/2 マウスに移植し、免疫後、移植した B 細胞由来の胚中心応答、抗体産生細胞の形成、記憶 B 細胞の形成、また長期生存型抗体産生細胞の形成を追跡した。その結果、長期生存型抗体産生細胞の分化に必須である胚中心応答、短命型の抗体産生細胞の形成は正常に形成される一方長期生存型抗体産生細胞だけが減弱していた。
- 3) この I 型 IFN シグナルの下流の制御因子を同定するため、正常 B 細胞と I 型 IFN シグナル欠損 B 細胞由来の抗体産生細胞の cDNA ライブラリーを作製し、サブトラクション法によって、I 型 IFN シグナル欠損 B 細胞に比して正常 B 細胞で発現上昇している遺伝子ライブラリー、また逆に I 型 IFN シグナル欠損 B 細胞において発現が発現上昇している遺伝子ライブラリーの作製を行った。これらの cDNA ライブラリーを in vivo fate mapping システムに導入するために、レンチウイルスによる初代培養 B リンパ球への遺伝子導入法の整備を行った。
- 4) in vivo fate mapping システムに使用する CRISPER-Cas9 を用い誘導的に初代培養 B 細胞から目的遺伝子を欠損させるための Tamoxifen 誘導型ノックアウトレンチウイルスベクターを作製し、誘導的遺伝子ノックアウト法を立ち上げた。しかし、同一ベクター上で Cas9 と sgRNA を発現するコンストラクトのデザインではターゲット遺伝子の誘導的ノックアウトが不完全であることが明らかとなった。そのため、現在全身的に Cas9 を発現している Tg マウスを用い、Tg マウス由来 B リンパ球に sgRNA を導入する方法の検討を進めている。

5、主な発表論文

(雑誌論文) 計 8 件 (うち査読付論文 8 件 / うち国際共著 3 件 / うちオープンアクセス 4 件)

1. ●Yato K, **Onodera T**, Matsuda M, Moriyama S, Fujimoto A, Watashi K, Aizaki H, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Tamura K, Takahashi Y, Wakita T, Muramatsu M, Kato T, Suzuki R. Identification of two critical neutralizing epitopes in the receptor binding domain of hepatitis B virus preS1. *J Virology*, 2021, 95, e01680-20, (2021)
2. Takano T, Matsumura T, Adachi Y, Terahara K, Moriyama S, **Onodera T**, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Miki S, Hosoya-Nakayama K, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Tachikawa N, Yoshimura Y, Miyata N, Horiuchi H, Sasaki H, Miyazaki K, Kinoshita N, Sudo T, Akiyama Y, Sato R, Suzuki T, Matano T, Takahashi Y. Myeloid cell dynamics correlating with clinical outcomes of severe COVID-19 in Japan. *Int Immunol*. 2021 Mar 31;33(4):241-247.
3. Anzurez A, Naka I, Miki S, Hosoya-Nakayama K, Isshiki M, Watanabe Y, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Matsumura T, Takano T, **Onodera T**, Adachi Y, Moriyama S, Terahara K, Tachikawa N, Yoshimura Y, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Miyazaki K, Koga M, Ikeuchi K, Nagai H,

- Saito M, Adachi E, Yotsuyanagi H, Kutsuna S, Kawashima A, Miyazato Y, Kinoshita N, Kouno C, Tanaka K, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Ohashi J, Kawana-Tachikawa A. Association of Human Leukocyte Antigen DRB1*09:01 with severe COVID-19. *HLA*. 2021 Mar 18. doi: 10.1111/tan.14256.
4. ●**Onodera T**, Hashi K, Shukla RK, Miki M, Takai-Todaka R, Fujimoto A, Kuraoka M, Miyoshi T, Kobayashi K, Hasegawa H, Ato M, Kelsoe G, Katayama K, Takahashi Y. Immune-Focusing Properties of Virus-like Particles Improve Protective IgA Responses. *J Immunol.*, 2019 Dec 15;203(12):3282-3292
 5. ●Bajic G, Maron MJ, Adachi Y, **Onodera T**, McCarthy KR, McGee CE, Sempowski GD, Takahashi Y, Kelsoe G, Kuraoka M, Schmidt AG. Influenza Antigen Engineering Focuses Immune Responses to a Subdominant but Broadly Protective Viral Epitope. *Cell Host Microbe.*, 2019 Jun 12;25(6):827-835.e6.
 6. ●Watanabe A, McCarthy KR, Kuraoka M, Schmidt AG, Adachi Y, **Onodera T**, Tonouchi K, Caradonna TM, Bajic G, Song S, McGee CE, Sempowski GD, Feng F, Urick P, Kepler TB, Takahashi Y, Harrison SC, Kelsoe G. Influenza Antibodies to a Conserved Influenza Head Interface Epitope Protect by an IgG Subtype-Dependent Mechanism. *Cell*. 2019 May 16;177(5):1124-1135.
 7. ●Takahashi, Y., **Onodera, T.**, Adachi, Y., Ato, M. Adaptive B cell responses to influenza virus infection in the lung. *Viral Immunology* 30:431-437, (2017)
 8. ●**Onodera T**, Hosono A, Odagiri T, Tashiro M, Kaminogawa S, Okuno Y, Kurosaki T, Ato M, Kobayashi K, Takahashi Y. Whole-virion influenza vaccine recalls an early burst of high-affinity memory B cell response through Toll-like receptor signaling. *J Immunology*. 2016 May 15;196(10):4172-84

(学会発表)計4回

1○	小野寺大志 , 橋香奈, 戸高玲子, 阿戸学, 長谷川秀樹, KelsoeGarnet, 片山和彦, 高橋宜聖. ウイルス様粒子構造はノロウイルスに対するIgA抗体応答を増強する.第94回日本細菌学会総会(ウェビナー開催、2021年3月、招待講演)
2○	Onodera Taishi , Ato Manabu, Takahashi Yoshimasa. Virus-like particle structure enhance protective IgA antibody responses against norovirus.第46回日本免疫学会学術集会(福岡県福岡市、2018年12月)
3○	Onodera Taishi , RAJNI Kant Shukla, Ato Manabu, Takahashi Yoshimasa. Broadly cross-reactive human memory B cells against norovirus express dual B cell antigen receptors.第44回日本免疫学会学術集会(沖縄宜野湾市、2016年12月)
4	Nakahara Makiko, Takatsuka shogo, Ueno keigo, Onodera Taishi , Takahashi Yoshimasa, Kawakami Kazuyoshi, Kubo Masato, Kinjo Yuki.Follicular helper NKT cells induce protective effect of a protein-based pneumococcal vaccine through stimulation of IgG production by B cells 第44回日本免疫学会学術集会(沖縄宜野湾市、2016年12月)

(図書)計5件

1○	ノロウイルス感染症に対する液性免疫応答とワクチン研究 小野寺大志 , 橋香奈, 高橋 宜聖, 臨床免疫・アレルギー科76巻" 8-14(2021)
2	ウイルスの免疫回避術に対応したB細胞免疫の誘導戦略, 安達 悠, 小野寺 大志 , 登内 奎介, 高橋 宜聖, 臨床免疫・アレルギー科70巻" 313-319 (2018)
3○	インフルエンザウイルスに対するヒト交差防御抗体による感染防御機構, 小野寺大志 , 安達悠, 高橋宜聖, 臨床免疫・アレルギー科68巻" 146-153 (2017)
4○	ポリシアル酸化によるケモカイン認識制御が樹状細胞の遊走をコントロールする. 小野寺大志 . 細胞工学, 秀潤社, p228, vol.36 No.3 . (2016)
5○	組織局在性自然リンパ球の供給・維持過程の解明. 小野寺大志 . 細胞工学, 秀潤社, p56, vol.35 No.1 . (2016) .

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Onodera T, Hashi K, Shukla RK, Miki M, Takai-Todaka R, Fujimoto A, Kuraoka M, Miyoshi T, Kobayashi K, Hasegawa H, Ato M, Kelsoe G, Katayama K, Takahashi Y	4. 巻 203(12)
2. 論文標題 Immune-Focusing Properties of Virus-like Particles Improve Protective IgA Responses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 3282-3292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1900481	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 Bajic G, Maron MJ, Adachi Y, Onodera T, McCarthy KR, McGee CE, Sempowski GD, Takahashi Y, Kelsoe G, Kuraoka M, Schmidt AG. Influenza	4. 巻 25(6)
2. 論文標題 Antigen Engineering Focuses Immune Responses to a Subdominant but Broadly Protective Viral Epitope	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Host and Microbe	6. 最初と最後の頁 827-835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chom.2019.04.003.	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 Watanabe A, McCarthy KR, Kuraoka M, Schmidt AG, Adachi Y, Onodera T, Tonouchi K, Caradonna TM, Bajic G, Song S, McGee CE, Sempowski GD, Feng F, Urick P, Kepler TB, Takahashi Y, Harrison SC, Kelsoe G. Influenza	4. 巻 177(5)
2. 論文標題 Antibodies to a Conserved Influenza Head Interface Epitope Protect by an IgG Subtype-Dependent Mechanism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 1124-1135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2019.03.048.	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 Takahashi, Y., Onodera, T., Adachi, Y., Ato, M	4. 巻 30
2. 論文標題 Adaptive B cell responses to influenza virus infection in the lung.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Viral Immunology	6. 最初と最後の頁 431-437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/vim.2017.0025.	査読の有無 無
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 Yato K, Onodera T, Matsuda M, Moriyama S, Fujimoto A, Watashi K, Aizaki H, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Tamura K, Takahashi Y, Wakita T, Muramatsu M, Kato T, Suzuki R	4. 巻 95
2. 論文標題 Identification of two critical neutralizing epitopes in the receptor binding domain of hepatitis B virus preS1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e01680-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01680-20	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 Takano T, Matsumura T, Adachi Y, Terahara K, Moriyama S, Onodera T, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Miki S, Hosoya-Nakayama K, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Tachikawa N, Yoshimura Y, Miyata N, Horiuchi H, Sasaki H, Miyazaki K, Kinoshita N, Sudo T, Akiyama Y, Sato R, Suzuki T, Matano T, Takahashi Y.	4. 巻 33
2. 論文標題 Myeloid cell dynamics correlating with clinical outcomes of severe COVID-19 in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 241-247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab005.	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 Anzurez A, Naka I, Miki S, Hosoya-Nakayama K, Isshiki M, Watanabe Y, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Matsumura T, Takano T, Onodera T, Adachi Y, Moriyama S, Terahara K, Tachikawa N, Yoshimura Y, Yotsuyanagi H, Miyazato Y, Kinoshita N, Kouno C, Tanaka K, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Ohashi J, Kawana-Tachikawa A	4. 巻 98
2. 論文標題 Association of Human Leukocyte Antigen DRB1*09:01 with severe COVID-19	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 HLA	6. 最初と最後の頁 37–42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tan.14256	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

〔学会発表〕 計1件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Taishi Onodera, Manabu Ato, Yoshimasa Takahashi
2. 発表標題 Virus-like particle structure enhances protective IgA antibody responses against noroviruses
3. 学会等名 日本免疫学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------