

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15680

研究課題名(和文)トキソプラズマ脳炎におけるアストロサイトの感染防御機構の解明

研究課題名(英文) Analysis of astrocytes against infection in Toxoplasma encephalitis

研究代表者

飛弾野 真也 (Hidano, Shinya)

大分大学・医学部・助教

研究者番号：80516386

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：トキソプラズマ原虫は、免疫不全患者に脳炎を始めとする後天性トキソプラズマ症を引き起こす。本研究では、トキソプラズマ脳炎におけるアダプター分子TRAF6のアストロサイトでの役割を明らかにするため、アストロサイトでTRAF6が欠損したマウスにトキソプラズマを感染させたが、死亡率や、脳内の虫体数が野生型と変化が認められなかった。一方で、樹状細胞特異的TRAF6欠損(CKO)マウスでは感染後11日目に全例が死亡した。その原因として、CKOマウスではトキソプラズマ感染に伴うIFN- γ の上昇が遅延し感染直後のIFN- γ 濃度が不十分で、虫体がマウス組織の許容範囲以上に増加することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

トキソプラズマ脳炎におけるアストロサイトのCD40、TLRシグナルがTRAF6に依存するのかアストロサイト特異的TRAF6欠損マウスの解析を行ったが、その病態に変化がなく、アストロサイトの抗原虫活性はTRAF6に依存しないことが明らかになった。一方で、樹状細胞特異的TRAF6欠損マウスでは、感染11日目に全例が死亡したことから、樹状細胞ではTRAF6シグナルが重要であることが示された。以上より、アストロサイトと樹状細胞ではそれぞれ異なるシグナル伝達により抗原虫活性が誘導されることが明らかとなり、標的の細胞に適した治療戦略を今後構築することが可能となると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Toxoplasma gondii (T. gondii) is an obligate intracellular parasite that causes toxoplasmic encephalitis in immunocompromised patients. To clarify the role of the adaptor molecule TRAF6 at astrocytes in T.gondii infection, we infected mice lacking TRAF6 in astrocytes with T.gondii and found no change in mortality or the number of parasites in the brain compared to the WT mice. In contrast, dendritic cell-specific TRAF6-deficient (CKO) mice died 11 days after infection.

These results suggest that T. gondii in CKO mice were increased above the acceptable range of mouse tissues due to insufficient IFN- γ levels immediately after infection because increasing of IFN- γ levels associated with T. gondii infection was delayed.

研究分野：寄生虫免疫学

キーワード：トキソプラズマ アストロサイト 樹状細胞

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

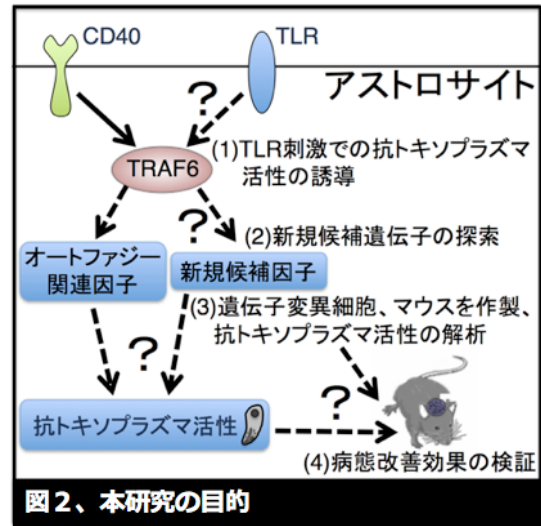
トキソプラズマ原虫は、HIV 感染時や免疫抑制剤投与下にある免疫不全患者に脳炎を始めとする後天性トキソプラズマ症を引き起こす。健康人では発熱などを除き症状がなく日和見感染にとどまるが、虫体の一部が脳へ移行し組織シストと呼ばれる構造をとり脳内で生涯潜伏感染する。この潜伏感染期に免疫抑制状態に陥ると虫体が再活性化し脳炎を引き起こす (図 1)。現在、トキソプラズマ症に対するワクチンはなく、治療法はピリメサミンとスルファジアジンの併用投与だが副作用もあり完全な治療法とは言えず、脳炎発症を抑える治療法を確立するために感染防御機構を明らかにする必要がある。特に免疫から隔離された中枢神経におけるトキソプラズマ原虫に対する感染防御機構は不明な点が多く、その機構の解明は非常に重要である。



トキソプラズマ脳炎についての研究の多くは、炎症性サイトカインであるインターフェロン- γ (IFN- γ)を産生する活性化 T 細胞を中心としたものが多い。トキソプラズマ原虫感染において、活性化 T 細胞が産生する炎症性サイトカインである IFN- γ が、IFN- γ 誘導性タンパク質を活性化し抗トキソプラズマ活性を誘導する。また潜伏感染期の脳内でも IFN- γ が虫体の再活性化を防いでいる。近年、グリア細胞であり、神経系の構築、細胞外液の恒常性維持、血液脳関門の形成などに重要なアストロサイトがトキソプラズマ脳炎を含む脳内感染症の防御機構に関与することが報告され注目されている。申請者は、ペンシルバニア大学 Christopher A. Hunter 教授らと、アストロサイト特異的に STAT1 を欠損するマウスにトキソプラズマ原虫を感染させると、脳炎が重篤化し生存率が低下することを見出し、トキソプラズマ脳炎におけるアストロサイトの重要性を明らかにした。また、アストロサイトに発現する核内受容体 TLX が STAT1 下流の転写活性を促進し、トキソプラズマ脳炎における免疫応答に重要であることを見出した。しかし、慢性感染した野生型マウスに IFN- γ を投与しても虫体の排除は一時的なものであり、IFN- γ を介したシグナルだけではトキソプラズマ脳炎の病態改善には不十分である。そこで、IFN- γ と共に IFN- γ 非依存的な作用機序を介した抗トキソプラズマ活性をアストロサイトに誘導することで、完全に虫体を排除することができるのではないかと考えた。これまでに、IFN- γ 非依存的なシグナルとして、マクロファージにおける CD40 や TLR シグナルが知られている。これらは、アダプター分子 TRAF6 を共有している。CD40 は、p21 や Beclin-1 などのオートファジー関連因子を介した抗トキソプラズマ活性を誘導する。そこで、申請者は CD40 シグナルがアストロサイトでも抗トキソプラズマ活性を誘導するか検討したところ IFN- γ と同等の活性を示すことを見出した。しかし、TLR シグナルについてはいまだ解析に至っていない。

2. 研究の目的

本研究では、トキソプラズマ脳炎におけるアストロサイトの IFN- γ 非依存的な TNF 受容体スーパーファミリーである CD40 や Toll like receptor (TLR) ならびにこれらのシグナルが合流する TRAF6 による抗トキソプラズマ活性を、TRAF6 欠損マウス新生児由来プライマリアストロサイトやアストロサイト特異的 TRAF6 欠損マウスを用いて検証し、その作用機序を明らかにすることを目的とする。また、アストロサイト特異的に TRAF6 を欠損したマウスだけでなく、トキソプラズマが感染時に脳内へ浸潤する樹状細胞で TRAF6 を欠損するマウス(CD11c-Cre TRAF6^{fl/fl} マウス)も用いて、各細胞における TRAF6、CD40、TLR シグナルの重要性についても解析する。



3. 研究の方法

中枢神経における感染制御機構の一端を明らかにするために、アストロサイトの CD40、TLR シグナルによる抗トキソプラズマ活性を検証するために、TRAF6 欠損マウスの新生児の脳からアストロサイトを培養し、そのアストロサイトへ抗 CD40 抗体や TLR のリガンドである LPS や Pam3CSK4 で刺激後、トキソプラズマを感染させた。感染 24 時間後にトキソプラズマの感染率を解析した。

GFAP-Cre マウスは、九州大学津田誠教授より供与していただいた凍結胚を用いたり、GFAP-Cre マウス個体から IVF 法により得られた受精卵を用いたりして個体作製を行った。その後、得られた GFAP-Cre マウス個体を TRAF6^{fl/fl} マウスと交配し、GFAP-Cre TRAF6^{fl/fl} マウスを得た。マウスへのトキソプラズマの感染は、トキソプラズマ ME49 株のシストを腹腔内へ 20 シスト注入することで行った。感染後、マウスの体重変化や生存率を解析した。次に、トキソプラズマ感染における各組織の炎症の程度を調べるために、組織切片を作製し HE 染色を行なった。また、トキソプラズマ感染マウスの、組織中のトキソプラズマ量の測定は、各組織から得られた DNA を用いて qPCR 法を用いて行った。同様に、感染マウスの各組織を用いて組織切片を作製し、抗トキソプラズマ抗体を用いて免疫組織染色した。IL-12 や IFN- γ 産生量は、トキソプラズマ感染マウスの血清や各組織を破壊して得られた懸濁液を用いて ELISA 法で測定した。

IL-12 ならびに IFN- γ 投与により CKO マウスの生存が延長するのかわかるようにするために、トキソプラズマ感染 0, 1, 2, 4, 6, 8 日に野生型マウスならびに CKO マウスへリコンビナント IL-12 ならびに IFN- γ を腹腔内投与し、それらマウスの体重変化や生存率を解析した。

4. 研究成果

トキソプラズマ原虫を感染させた新生児由来プライマリーアストロサイトを TLR リガンドで刺激し、抗トキソプラズマ活性が CD40 刺激と同様に亢進するのか検証したところ、TLR 刺激でも抗トキソプラズマ活性が誘導された。

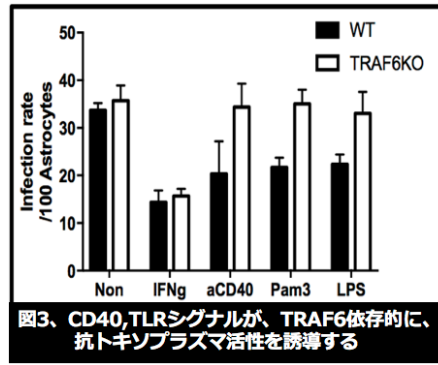


図3. CD40, TLRシグナルが、TRAF6依存的に、抗トキソプラズマ活性を誘導する

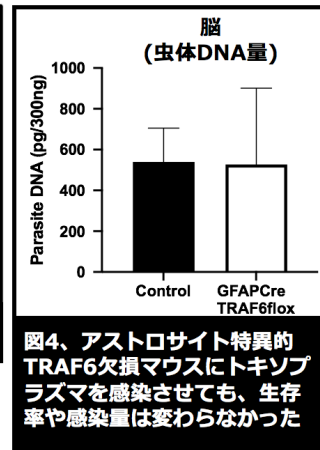


図4. アストロサイト特異的 TRAF6欠損マウスにトキソプラズマを感染させても、生存率や感染量は変わらなかった

一方で、これらのシグナルが合流する TRAF6 を欠損したアストロサイトでは、これら刺激による抗トキソプラズマ活性が認められなかった (図 3)。このことから、CD40 ならびに TLR 刺激による抗トキソプラズマ活性は、TRAF6 依存的に誘導されることを見出した。次に、アストロサイトにおける TRAF6 の生理的な機能を明らかにするために、アストロサイト特異的に TRAF6 を欠損する GFAP-Cre TRAF6^{fl/fl} マウスの作製を行った。九州大学、津田誠教授から GFAP-Cre マウスの凍結胚を供与していただき、個体作製を行った。しかし、凍結胚の保存状態が悪かった、あるいは融解がうまくいかなかったため個体作製することができなかった。そのため、GFAP-Cre マウス個体を供与していただき、体外受精法により GFAP-Cre マウスの生体を得ることに成功した。GFAP-Cre マウスと TRAF6^{fl/fl} マウスを交配し、実験に使用できる数のアストロサイト特異的 TRAF6 欠損(GFAP-Cre TRAF6^{fl/fl})マウスを得ることができた。得られた GFAP-Cre TRAF6^{fl/fl} マウスにトキソプラズマを感染させたところ、野生型マウスと比べ感染後の死亡率や、脳内の虫体数に変化が認められなかった (図 4)。以上より、アストロサイトの TRAF6 は、トキソプラズマ感染防御において重要ではないことが示唆された。

申請者は、研究が当初計画どおりに進まない時の対応として、アストロサイト特異的 TRAF6 欠損マウスだけでなく、脳内にも存在する樹状細胞で TRAF6 を欠損するマウス(CD11c-Cre TRAF6^{fl/fl} マウス: CKO マウス)にもトキソプラズマを感染させて解析を行った。その結果、CKO マウスは、トキソプラズマが脳内へ移行する前の感染 11 日目に全例が死亡した。この結果から、感染初期の解析を行うには、CKO マウスを使用することは適しているが、慢性感染時の機能を解析するには不向きであることが考えられた。そこで、感染初期における CKO マウスの病態について野生型マウスと比較を行った。各組織中のトキソプラズマ DNA 量を PCR 法で定量したところ、CKO マウスでは野生型に比べ

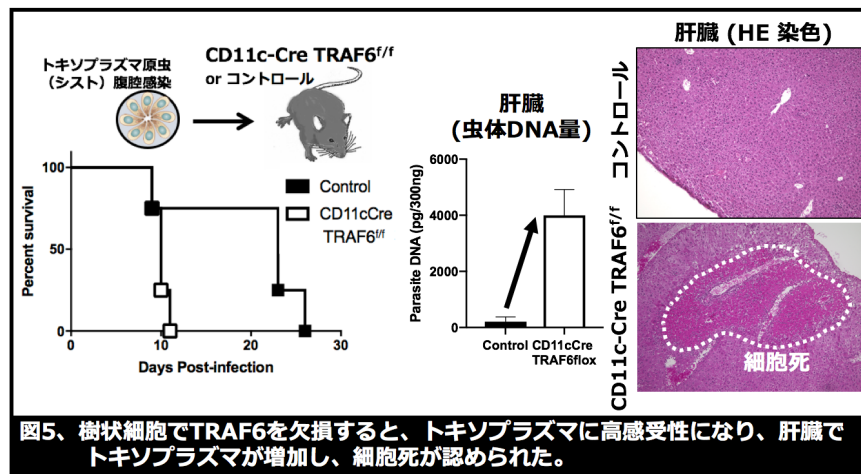


図5. 樹状細胞でTRAF6を欠損すると、トキソプラズマに高感受性になり、肝臓でトキソプラズマが増加し、細胞死が認められた。

脾臓、肝臓で有意に増加し、組織学的な解析で、肝臓ではトキソプラズマによる細胞死が認められた (図 5)。さらに、トキソプラズマ原虫を感染させた CKO マウスは、感染後 9 日目の血中ならびに樹状細胞中の IL-12 量が低下していた。ところが、IL-12 により活性化する NK、T 細

胞が産生する IFN- γ 量は、血中ならびに T 細胞中で変化が認められなかった。そこで、感染 9 日目の CKO マウスの IFN- γ 量が野生型と同程度だったにも関わらず、CKO マウスが死亡する原因を明らかにするために、感染 3 日目の血中 IL-12 ならびに IFN- γ 量を経時的に測定した。その結果、IL-12 量は、野生型マウスで上昇したが CKO マウスでは上昇が認められず、IFN- γ 量も同様に、野生型マウスで上昇したが、CKO マウスでは上昇しなかった。すなわち、CKO マウスの血中 IFN- γ 量は、感染 3 日目から 9 日目の間で大幅に上昇し野生型マウスと同程度まで回復していることが明らかになった (図 6)。

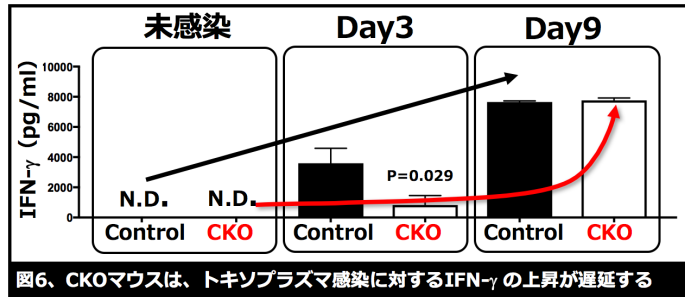


図6、CKOマウスは、トキソプラズマ感染に対するIFN- γ の上昇が遅延する

以上のことから、トキソプラズマ感染に伴う IFN- γ の上昇が遅延し IFN- γ 量が不十分であるために、CKO マウスが感染早期に死亡するのではと考えた。そこで、この IFN- γ 量の低下が CKO マウスの感染抵抗性の低下に繋がるのか明らかにするため、トキソプラズマ感染と共に IFN- γ を腹腔内に投与すると、CKO マウスの生存が延長した。同様に IL-12 を投与すると、感染 3 日目の CKO マウスの IFN- γ 量は野生型マウスと同程度まで戻り生存が延長した (図 7)。以上の結果から、CKO マウスがトキソプラズマに対して高感受性になる原因は、トキソプラズマ感染に伴う IFN- γ の上昇が遅延し IFN- γ 量が不十分で、虫体がマウス組織の許容範囲以上に増加することによるものではないかと考えられた。

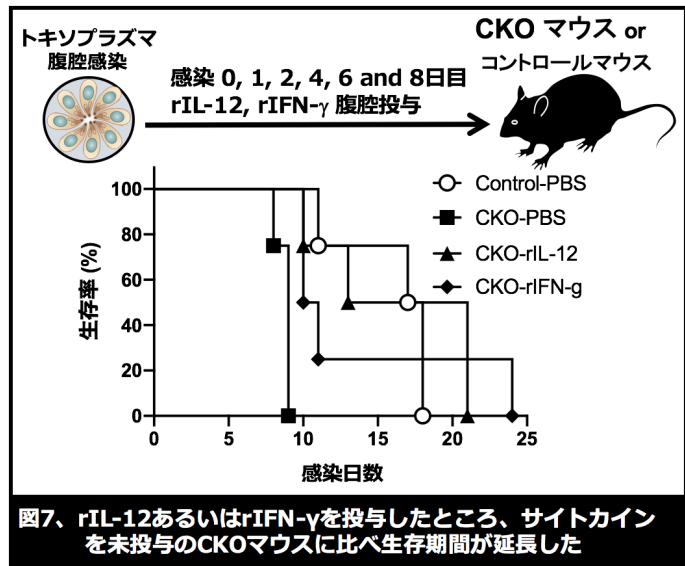


図7、rIL-12あるいはrIFN- γ を投与したところ、サイトカインを未投与のCKOマウスに比べ生存期間が延長した

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kazuhiro Tada, Masayuki Ohta, Shinya Hidano, Kiminori Watanabe, Teiji Hirashita, Yusuke Oshima, Atsuro Fujinaga, Hiroaki Nakanuma, Takashi	4. 巻 525
2. 論文標題 Fucosyltransferase 8 plays a crucial role in the invasion and metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surg Today	6. 最初と最後の頁 129-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1007/s00595-019-01953-z	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 Gendo Y, Matsumoto T, Kamiyama N, Saechue B, Fukuda C, Dewayani A, Hidano S, Noguchi K, Sonoda A, Ozaki T, Sachi N, Hirose H, Ozaka S, Eshita Y, Mizukami K, Okimoto T, Kodama M, Yoshimatsu T, Nishida H, Daa T, Yamaoka Y, Murakami K, Kobayashi T.	4. 巻 3(3)
2. 論文標題 Dysbiosis of the Gut Microbiota on the Inflammatory Background due to Lack of Suppressor of Cytokine Signalling-1 in Mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Inflamm Intest Dis	6. 最初と最後の頁 145-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1159/000495462	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 Noguchi Kaori, Kamiyama Naganori, Hidano Shinya, Gendo Yoshiko, Sonoda Akira, Ozaki Takashi, Hirose Haruna, Sachi Nozomi, Saechue Benjawan, Ozaka Sotaro, Eshita Yuki, Mizukami Kazuhiro, Kawano Kenji, Kobayashi Takashi	4. 巻 504
2. 論文標題 Autoimmune sialadenitis is associated with the upregulation of chemokine/chemokine receptor pairs in T cell-specific TRAF6-deficient mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 245 ~ 250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.bbrc.2018.08.162	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 Ji Rui-Cheng, Eshita Yuki, Kobayashi Takashi, Hidano Shinya, Kamiyama Naganori, Onishi Yasuhiko	4. 巻 35
2. 論文標題 Role of simvastatin in tumor lymphangiogenesis and lymph node metastasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical & Experimental Metastasis	6. 最初と最後の頁 785 ~ 796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s10585-018-9940-8	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 Saga Kunihiro, Iwashita Yukio, Hidano Shinya, Aso Yuiko, Isaka Kenji, Kido Yasutoshi, Tada Kazuhiro, Takayama Hiroomi, Masuda Takashi, Hirashita Teijiro, Endo Yuichi, Ohta Masayuki, Kobayashi Takashi, Inomata Masafumi	4. 巻 19
2. 論文標題 Secondary Unconjugated Bile Acids Induce Hepatic Stellate Cell Activation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3043 ~ 3043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3390/ijms19103043	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 Sonoda Akira, Kamiyama Naganori, Ozaka Sotaro, Gendo Yoshiko, Ozaki Takashi, Hirose Haruna, Noguchi Kaori, Saechue Benjawan, Sachi Nozomi, Sakai Kumiko, Mizukami Kazuhiro, Hidano Shinya, Murakami Kazunari, Kobayashi Takashi	4. 巻 23
2. 論文標題 Oral administration of antibiotics results in fecal occult bleeding due to metabolic disorders and defective proliferation of the gut epithelial cell in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 1043 ~ 1055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/gtc.12649	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 Kanaya Takashi, Sakakibara Sayuri, Jinnohara Toshi, Hachisuka Masami, Tachibana Naoko, Hidano Shinya, Kobayashi Takashi, Kimura Shunsuke, Iwanaga Toshihiko, Nakagawa Tomoo, Katsuno Tatsuro, Kato Naoya, Akiyama Taishin, Sato Toshiro, Williams Ifor R., Ohno Hiroshi	4. 巻 215
2. 論文標題 Development of intestinal M cells and follicle-associated epithelium is regulated by TRAF6-mediated NF- B signaling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 501 ~ 519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1084/jem.20160659	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 Takada I, Tsuchiya M, Yanaka K, Hidano S, Takahashi S, Kobayashi T, Ogawa, H, Nakagawa S, Makishima M.	4. 巻 Mar 4;497(2)
2. 論文標題 Ess2 bridges transcriptional regulators and spliceosomal complexes via distinct interacting domains	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 597-604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.110.	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 Kaniyama Naganori, Soma Ryusuke, Hidano Shinya, Watanabe Kei, Umekita Hiroshi, Fukuda Chiaki, Noguchi Kaori, Gendo Yoshiko, Ozaki Takashi, Sonoda Akira, Sachi Nozomi, Runtuwene Lucky Ronald, Miura Yumako, Matsubara Etsuro, Tajima Shigeru, Takasaki Tomohiko, Eshita Yuki, Kobayashi Takashi	4. 巻 146
2. 論文標題 Ribavirin inhibits Zika virus (ZIKV) replication in vitro and suppresses viremia in ZIKV-infected STAT1-deficient mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Antiviral Res.	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.antiviral.2017.08.007	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 飛弾野真也、水上一弘、佐知望美、神山長慶、小林隆志	4. 巻 74巻 11号
2. 論文標題 アニサキス症の最近の知見と動向	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 医学と薬学	6. 最初と最後の頁 1387 -1392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 神山長慶、佐知望美、飛弾野真也、小林隆志	4. 巻 68 (1)
2. 論文標題 蚊媒介性ウイルス疾患	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 79-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 神山長慶、Benjawan Saechue, Astri Dewayani, Thanyakorn Chalalai, Thanyakorn Chalalai, 佐知望美、小坂聡太郎、有木晋平、曾我泰裕、後藤美月、飛弾野真也、小林隆志
2. 発表標題 ジカウイルスの細胞侵入能を規定するアミノ酸の同定および神経変性疾患の増悪メカニズムの解明
3. 学会等名 第10回癌・炎症と抗酸化研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小坂聡太郎、有木晋平、園田光、Benjawan Saechue、Astri Dewayani、神山長慶、飛彈野真也、水上一弘、村上和成、小林隆志
2. 発表標題 抗生物質や抗菌ペプチドによる腸内環境の変化が腸内細菌叢に及ぼす影響
3. 学会等名 第10回癌・炎症と抗酸化研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小坂聡太郎、有木晋平、園田光、佐知望美、後藤美月、曾我泰裕、広瀬晴奈、尾崎貴士、Benjawan Saechue、Astri Dewayani、神山長慶、飛彈野真也、水上一弘、村上和成、小林隆志
2. 発表標題 抗生物質起因性大腸炎モデルマウスに対する柴苓湯の保護効果の解明
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Astri Dewayani, Naganori Kamiyama, Shinya Hidano, Takashi Ozaki, Akira Sonoda, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka, Shimpei Arika, Benjawan Saechue, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 TRAF6 Regulation in TH9 Cell Responses to Tumor Growth
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 B Saechue, N Kamiyama, Y Wang, C Fukuda, K Watanabe, Y Soga, M Goto, A Dewayani, S Arika, H Hirose, S Ozaka, N Sachi, S Hidano, K Faisal, R Chowdhury, M Khan, F Hossain, P Ghosh, T Shirin, D Mondal, and T Kobayashi
2. 発表標題 Development of a portable reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) system to detect the Chikungunya virus in a cost-effective manner
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naganori Kamiyama, Benjawan Saechue, Astri Dewayani, Shinya Hidano, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka, Shinpei Arika, Yasuhiro Soga, Mizuki Goto, Ryosuke Suzuki, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 "Zika virus African strain has higher entry ability to host cell than Asian strain, and exacerbates EAE"
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nozomi Sachi, Chiaki Fukuda, Shinya Hidano, Naganori Kamiyama, Benjawan Saechue, Sotaro Ozaka, Astri Dewayani, Shinpei Arika, Yasuhiro Soga, Mizuki Goto, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 ゲノム編集マウスを用いたケモカインCCL20の腸管組織における生理的機能の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 "Yasuhiro Soga, Naganori Kamiyama, Benjawan Saechue, Astri Dewayani, Shinya Hidano, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka, Shinpei Arika, Mizuki Goto, Takashi Kobayashi"
2. 発表標題 TRAF6を介した炎症シグナルを定量化するレポーターアッセイ系の樹立と炎症を抑制する新規分子の探索
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizuki Goto, Haruna Hirose, Naganori Kamiyama, Benjawan Saechue, Astri Dewayani, Shinya Hidano, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka, Shinpei Arika, Yasuhiro Soga, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 白癬菌増殖抑制効果を有するわさびの機能分子の探索
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinya Hidano, Naganori Kamiyama, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka and Takashi Kobayashi.
2. 発表標題 Zika virus African strain has higher cell entry ability than Asian strain, and exacerbates EAE
3. 学会等名 第48回日本免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinya Hidano, Naganori Kamiyama, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka and Takashi Kobayashi.
2. 発表標題 TRAF6 deficiency in dendritic cells exacerbates the disease severity of Toxoplasma gondii infection in mice.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Kobayashi, Sotaro Ozaka, Nozomi Sachi, Naganori Kamiyama, Shinya Hidano, Kiyoshi Takeda
2. 発表標題 Role of Secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI) in the pathogenesis of Inflammatory bowel disease
3. 学会等名 第48回日本免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神山長慶、Benjawan Saechue、Astri Dewayani、Thanyakorn Chalalai、飛彈野真也、佐知望美、小坂聡太郎、有木晋平、曾我泰裕、後藤美月、小林隆志
2. 発表標題 TRAF6 in T cells exacerbates the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis by up-regulating CCR6 expression
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinya Hidano, Kazuhiro Mizukami, Naganori Kamiyama, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka, Kazunari Murakami and Takashi Kobayashi.
2. 発表標題 Analysis of pathogenic mechanism in Anisakis infection
3. 学会等名 第13回寄生虫感染免疫研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 飛弾野真也、水上一弘、財津純可、草野耀永、伊藤秀幸、佐知望美、神山長慶、村上和成、小林隆志
2. 発表標題 劇症型アニサキス症における発症要因・メカニズムの解明
3. 学会等名 第26回分子寄生虫ワークショップ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飛弾野真也、水上一弘、財津純可、草野耀永、伊藤秀幸、佐知望美、神山長慶、村上和成、小林隆志
2. 発表標題 胃アニサキス症の劇症化メカニズムの解明
3. 学会等名 第9回癌・炎症と抗酸化研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinya Hidano, Naganori Kamiyama, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka and Takashi Kobayashi
2. 発表標題 TRAF6 in dendritic cells regulates innate immune control of <i>Toxoplasma gondii</i> .
3. 学会等名 第47回免疫学会総会、学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinya Hidano, Naganori Kamiyama, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka and Takashi Kobayashi
2. 発表標題 TRAF6 in dendritic cells is required for resistance to <i>Toxoplasma gondii</i> infection.
3. 学会等名 第12回寄生虫感染免疫研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinya Hidano, Naganori Kamiyama, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka, Astri Dewayani, Benjawan Saechue and Takashi Kobayashi
2. 発表標題 TRAF6 in dendritic cells regulates innate immune control of <i>Toxoplasma gondii</i> .
3. 学会等名 第88回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinya Hidano, Tadashi Kondo, Kazuhiro Mizukami, Makoto Nakatani, Naganori Kamiyama, Nozomi Sachi, Kazunari Murakami, Osamu Hirose and Takashi Kobayashi
2. 発表標題 Analysis of a fluorescent material in <i>Anisakis</i> larvae.
3. 学会等名 第11回寄生虫感染免疫研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinya Hidano, Christoph Konradt, Daniel P. Beiting, Lothar Hennighausen, Serge Fuchs, Anita A. Koshy, Naganori Kamiyama, Takashi Kobayashi and Christopher A Hunter.
2. 発表標題 アストロサイトのSTAT1シグナルは、トキソプラズマ脳炎のコントロールに重要である。
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 飛弾野真也, Christoph Konradt, Daniel P. Beiting, 神山長慶, 小林隆志, Christopher A Hunter.
2. 発表標題 トキソプラズマ脳炎におけるアストロサイトの感染防御機構の解明
3. 学会等名 第25回分子寄生虫学ワークショップ
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinya Hidano, Christoph Konradt, Daniel P. Beiting, Lothar Hennighausen, Serge Fuchs, Anita A. Koshy, Naganori Kamiyama, Takashi Kobayashi and Christopher A Hunter.
2. 発表標題 アストロサイトのSTAT1シグナルは、トキソプラズマ脳炎のコントロールに重要である。
3. 学会等名 第86回 日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 近藤 雅, 中谷 誠, 飛弾野 真也, 小林 隆志
2. 発表標題 蛍光特性を示すアニサキス種の同定ならびに食品検査への応用
3. 学会等名 第86回 日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 水上一弘、飛弾野真也、伊藤秀幸、神山長慶、相馬 涉、阿部寿徳、勝田真琴、安部高志、永井敬之、後藤康彦、井上邦光、大場一生、卜部繁俊、吉田 亮、大仁田賢、安部高志、永井敬之、後藤康彦、井上邦光、大場一生、卜部繁俊、吉田 亮、大仁田賢、村上和成、小林隆志
2. 発表標題 ヒト感染アニサキス症における種の同定と臨床症状との関連の検討
3. 学会等名 第86回 日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2017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
研究協力者	ハンター クリstoffァー (Hunter Christopher)		
連携研究者	津田 誠 (Tusda Makoto) (40373394)	九州大学・薬学研究院・教授 (17102)	
連携研究者	山本 雅裕 (Yamamoto Masahiro) (00444521)	大阪大学・微生物病研究所・教授 (14401)	
連携研究者	小林 隆志 (Kobayashi Takashi) (30380520)	大分大学・医学部・教授 (17501)	