

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03460

研究課題名(和文) マラリア原虫特異的Tr27細胞の感染制御における役割と抗原認識に関する研究

研究課題名(英文) Studies on the role of Plasmodium-specific Tr27 cells in infection regulation and on their antigen recognition

研究代表者

由井 克之 (Yui, Katsuyuki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：90274638

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々はマウスモデルにおいて、制御性サイトカインIL-27を産生するマラリア原虫特異的CD4T細胞を発見し、新しいタイプの制御性T細胞「Tr27細胞」として以前報告した。本研究では、Tr27細胞の免疫応答制御における役割、抗原認識、分化機構について研究を進めた。Tr27細胞の原虫感染時のIL-27産生は、樹状細胞に比べ弱かった。またTr27細胞の認識抗原と分化因子は同定に至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マラリアは毎年2億人以上の感染者と50万人近くの死者を出す重要な感染症である。しかしながら十分に有効なワクチンは得られていない。マラリアのような慢性感染症では、感染に伴い宿主の免疫応答が修飾・抑制され、十分な免疫防御や免疫記憶が成立しない。従って、マラリアのような慢性感染症を克服するためには、これらの免疫修飾機構を解明することが重要である。我々の発見したTr27細胞は、感染時に免疫を制御するT細胞であり、マラリアなどの全身性感染症で適度に免疫応答を調整すると考えられる。この細胞に関する理解を深めることは、次世代型の革新的ワクチン開発に重要な情報を提供する。

研究成果の概要(英文)：We previously reported Plasmodium antigen-specific Tr27 cells that produce regulatory cytokine IL-27 as a novel type of regulatory T cells that are induced in rodent model of malaria. In this study, we investigated the role of Tr27 cells in the regulation of the immune responses during infection, the antigen recognition, and mechanisms underlying their differentiation. We found that the contribution of IL-27 production by Tr27 cells is not as high as that of dendritic cells. We have not been able to determine the Plasmodium antigen recognized by Plasmodium-specific T cells and the molecule that is responsible for the differentiation of Tr27 cells.

研究分野：感染免疫学

キーワード：マラリア T細胞 サイトカイン 免疫制御 抗原

1. 研究開始当初の背景

マラリアは蚊に媒介され、毎年新規感染者 2 億人、死者 50 万人近くを出す極めて重要な寄生虫感染症である。蚊の吸血により体内にマラリア原虫スポロゾイトが侵入すると、肝細胞内での増幅（肝細胞期）を経てメロゾイトとなり、赤血球感染を繰り返す。この段階で発熱、貧血、脾腫などの症状を呈し、脳マラリアなど重症化すると死に至る場合もある。感染に対する免疫応答は感染防御に必須であるが、同時に病態形成も深く関わっており、宿主免疫応答制御の理解は感染防御と発症抑制の両面から極めて重要である。また、マラリア感染者は他の感染症に罹患しやすい等、宿主免疫応答の抑制が以前から報告されていたが、そのメカニズムは十分に明らかではない。

我々は、マウスモデルを用い、マラリア原虫感染の免疫応答制御に関する研究を行ってきた。感染マウス脾臓内に IL-27 を産生するマラリア原虫特異的 CD4⁺ T 細胞を発見し、抗原特異的に制御性サイトカイン IL-27 を産生する新しいタイプの制御性 T 細胞「Tr27 細胞」として、世界に先駆けて報告した(1)。その後、IL-27 受容体遺伝子欠損マウスと慢性感染型マラリア原虫 *Plasmodium chabaudi* を用いた研究から、IL-27 の免疫制御作用は、慢性期に顕著で、T 細胞のクローン増殖、IL-10 産生、IFN- γ 産生などを介して免疫応答を制御することを解明した(2)。

IL-27 は、p28 と EB13 サブユニットからなる IL-12 ファミリーの二量体サイトカインであり、従来マクロファージや樹状細胞など自然免疫系細胞による産生が知られていた(3)が、マラリア原虫感染では、我々が明らかにしたように Tr27 細胞も IL-27 を産生する。T 細胞と自然免疫細胞は、感染の異なる時期に異なる組織部位で異なる量の IL-27 を産生すると考えられるが、感染制御における Tr27 細胞と IL-27 を産生性自然免疫細胞の役割分担は明らかではなかった。一方我々は、*P. chabaudi*、*P. berghei*、*P. yoelii*、*P. vinkie* など様々なマウスマラリア原虫感染で Tr27 細胞が誘導されることを明らかにしたが、リーシュマニア原虫感染やリステリア菌感染では Tr27 細胞を確認できていない(4)。T 細胞の IL-27 産生に関するマラリアと他の感染性疾患との違いの理由については、明らかではない。また、Tr27 細胞は、IFN- γ を産生 Th1 細胞や IL-10 を産生する 1 型制御性 T 細胞 (Tr1 細胞) とは異なるサブセットの細胞である。転写因子 T-bet に制御されて Th1 細胞が誘導されるように、Tr27 細胞にも分化に重要な転写因子やサイトカインがあることが予想されるが、その実態は明らかではない。

2. 研究の目的

マラリア原虫感染において制御性サイトカイン IL-27 を産生する Tr27 細胞が、感染病態においてどのような役割を担っているのか、またこの細胞はどのようなメカニズムで誘導されるのか明らかではない。今研究では、Tr27 細胞に関するこれらの疑問にアプローチした。具体的には以下の 3 点である。

(1) マクロファージや樹状細胞などの自然免疫細胞と T 細胞の両者が IL-27 を産生する。各々の細胞は、異なる時期に異なる部位で IL-27 を産生し、その感染病態への影響も異なることが予想される。そこで、自然免疫細胞と T 細胞について、感染のどの IL-27 を産生するのか、さらにこれらの細胞の産生 IL-27 は感染病態において異なる役割を担っているのか明らかにする。

(2) Th2 細胞の誘導に関しては、抗原の種類により免疫応答の質が規定される可能性が示唆されている。このことから類推すると、「Tr27 細胞は特定のマラリア原虫抗原により誘導される」という仮説が考えられる。この疑問にアプローチするため、マラリア原虫感染で誘導される IL-27 産生性 Tr27 細胞と IFN- γ 産生性 Th1 細胞は同じ抗原を認識するのか否か、明らかにする。

(3) Tr27 細胞が、Th1、Th2、Th17、Treg 細胞と同様に特定の転写因子に誘導される T 細胞サブセットであるかは明らかではない。Tr27 細胞の分化を決定づける転写因子を解明し、Tr27 細胞が特定のサブセットで形成される細胞株であることを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) IL-27 レポーターマウスを用いた IL-27 発現解析
p28-Venus マウスは、IL-27p28 プロモーターの下に蛍光タンパク質 Venus を発現する IL-27 発現モニターマウスで佐賀大学・吉田裕樹教授の研究室で作製された。IL-27 は p28 と EB13 の二量体で、EB13 は種々細胞に発現されるが、p28 は発現細胞が限定されるため、p28 は IL-27 発現を反映する。このマウスにマラリア原虫 *P. chabaudi* を感染させ、急性期から慢性期に至る感染経

過において、脾臓内の IL-27p28 発現細胞をフローサイトメトリー解析によりモニターした。マクロファージ、樹状細胞、T 細胞などの細胞種は、特異的マーカーを染色することにより区別した。

(2) 組織特異的遺伝子欠損マウスを用いた IL-27 産性細胞の役割解析

IL-27p28-floxed マウスは、我々との共同研究で大阪大学・山本雅裕教授により作成された。このマウスを CD4-Cre (ジャクソン研究所)、CD11c-Cre (ジャクソン研究所)、LysM-Cre (理化学研究所バイオリソースセンター) マウスと各々交配し、T 細胞、樹状細胞、マクロファージに組織特異的に IL-27 産生を欠損するマウスを作成した。各マウスの遺伝子欠損は以下の通りである。

p28 ^{fl/fl} CD4-Cre マウス:	T 細胞で IL-27p28 欠損
p28 ^{fl/fl} CD11c-Cre マウス:	樹状細胞で IL-27 p28 欠損
p28 ^{fl/fl} LysM-Cre マウス:	食細胞で IL-27 p28 欠損

これらのマウスとコントロールの IL-27p28-floxed マウスに *P.chabaudi* 感染実験を行い、原虫血症、体重、症状をモニターした。また、感染マウスの脾臓抽出液中の IL-27 レベルを ELISA 法により測定し、組織特異的 IL-27 遺伝子欠損の脾臓全体への影響を解析した。さらに感染の急性期と慢性期において、それぞれマウスを安楽死させ、脾臓細胞の免疫細胞の比率をフローサイトメトリーにより解析した。マラリア原虫特異的応答については、各感染マウスの脾臓細胞をマラリア原虫粗抗原と共に培養し、上清中の IFN- γ を ELISA 法により解析した。

(3) Tr27 細胞の認識するマラリア原虫抗原の解析

マラリア原虫感染マウス CD4⁺T 細胞は、異種のげっ歯類マラリア原虫抗原に強い交差反応を示し、IFN- γ を産生する(5)。さらに *P. chabaudi* 感染マウスから採取した CD4⁺T 細胞は、熱帯熱マラリア原虫抗原にも強い交差反応を示し IFN- γ を産生した。この点を応用し、既存の熱帯熱マラリア原虫抗原パネルを用い、*P. chabaudi* 感染マウス CD4⁺T 細胞の IL-27 産生を刺激する抗原タンパク質をスクリーニングし、Tr27 細胞が認識する抗原を明らかにしようと試みた。さらに、その抗原は Tr27 細胞と Th1 細胞の両者に認識されるのか、Tr27 細胞のみに認識されるのか調べた。

研究分担者の愛媛大学・高島は、コムギ無細胞タンパク質合成系を用いて熱帯熱マラリア原虫タンパク質をゲノムワイドに約 1,800 種類合成し、ワクチン候補抗原の探索を行っている。この熱帯熱マラリア原虫抗原原虫タンパク質パネルを用い、スクリーニングを行った。

原虫タンパク質パネルは、96穴プレートにスポットされていた。マウス樹状細胞を抗 CD11c 抗体ビーズと autoMACS を用いて脾臓から精製し、抗原液を一種類ずつ 3 時間パルス後洗浄する。一方、*P. chabaudi* 感染マウス CD4⁺T 細胞 (2x10⁴/well) を準備し、これを抗原パルス樹状細胞と共に 2 日間培養した。培養上清を回収し、そこに含まれる IL-27 と IFN- γ を ELISA 法で測定した。原虫タンパク質を加えない陰性対照群と比べ、高いサイトカイン産生を示す抗原を第一段目の候補抗原として選んだ。次に、選別された抗原について十分量の組換えタンパク質を作製し、抗原を精製した。この精製抗原を用いて *P. chabaudi* 感染マウス CD4⁺T 細胞に認識され、IL-27 や IFN- γ 産生を誘導する抗原をもう一度確認、選別した。

(4) Tr27 細胞の分化決定因子の探索研究

マラリア原虫感染マウスの CD4⁺T 細胞がナイーブ細胞から Tr27 細胞に分化するメカニズムを明らかにするため、Tr27 細胞の分化、そして IL-27 転写に重要な転写因子があると仮定し、その因子を明らかにする実験を行った。*P. chabaudi* 感染 p28-Venus マウスから IL-27 産生 CD4⁺T 細胞 (Venus⁺) と非産生 CD4⁺T 細胞 (Venus⁻) をソーティングにより精製した。同様に、IL-27 産生 CD8⁺T 細胞 (Venus⁺) と非産生 CD8⁺T 細胞 (Venus⁻) を精製した。樹状細胞は、IL-27 産生細胞 (Venus⁺) と非産生細胞 (Venus⁻) とをソーティングにより分離した。これらの細胞から RNA を精製し、早稲田大学の竹山春子教授、細川正人准教授のサポートを受けて RNA-seq を行い、Venus⁺細胞と Venus⁻細胞の T 細胞と樹状細胞に共通する変動遺伝子を推定した。遺伝子解析では、アノテーション、エンリッチメント解析を行い、IL-27 発現に関わる遺伝子を絞り込んだ。さらに変動遺伝子の中から、特に転写因子を抽出し、IL-27p28 遺伝子の近傍に結合するか確認を行った。最終的に残った候補遺伝子については、長崎大学遺伝子実験施設 (改組により医歯薬学総合研究科先端ゲノム研究センター) の木住野達也准教授に委託し、Crisper/Cas9 法により遺伝子欠損マウスを作成した。これらのマウスに *P. chabaudi* 感染実験を行い、脾臓 CD4⁺T 細胞の抗 TCR 抗体刺激に対する IL-27 産生と IL-2 産生を ELISA 法で調べた。

4. 研究成果

(1) IL-27 発現の解析

p28-Venus マウスに *P. chabaudi* 感染を行い、感染後 7, 14, 21, 28 日後の脾細胞中の Venus 陽性細胞をフローサイトメトリーで解析した。CD4⁺T 細胞分画では、感染 14 日目がピークで、陽性細胞率は平均 5% 程度であったが、マウスの個体差が大きく 2-10% の幅に分布した。CD8⁺T 細胞や $\gamma\delta$ T 細胞の陽性率は低かった。一方、樹状細胞のピークも 14 日目で、非リンパ球分画の 25% 程度を占めた。NK 細胞も感染 7-14 日目に高いレベルの発現を示した。単球や顆粒球も陽性率が高く、多くの自然免疫細胞が IL-27 を産生することが伺えた。

(2) 組織特異的 IL-27 遺伝子欠損マウスの解析

p28^{fl/fl}CD4-Cre マウス (T 細胞で欠損)、p28^{fl/fl}CD11c-Cre マウス (樹状細胞で欠損)、p28^{fl/fl}LysM-Cre マウス (食細胞で欠損) とコントロール群 p28^{fl/fl} マウスを用い、*P. chabaudi* 感染実験を行った。p28^{fl/fl}CD4-Cre マウスでは、原虫血症はコントロール群と比較して有意な差異は認められなかった。感染 7 日目で、CD4⁺T 細胞分画に差異が認められ、コントロールに比べて Klr1⁺細胞の比率が高く CD127⁺細胞の比率は低かった。しかしながら、この差異は 14 日目以降には観察されず、さらなる検討が必要である。一方、感染 7 日目の脾臓 CD4⁺T 細胞を抗 TCR 抗体で刺激 IL-2 産生を調べると、C57BL/6 マウスに比べて IL-2 産生の抑制は十分ではなかった。コントロールの p28^{fl/fl} マウスでは IL-27 産生が C57BL/6 マウスに比べると低い傾向も示唆されており、Tr27 細胞が産生する IL-27 の感染病態における役割については、さらなる検討が必要である。

p28^{fl/fl}CD11c-Cre マウス、p28^{fl/fl}LysM-Cre マウスについても、同様に *P. chabaudi* 感染実験を行った。原虫血症においては、p28^{fl/fl}CD11c-Cre マウスでコントロール群と比較して上昇が遅延する傾向が認められた。感染慢性期における CD4⁺T 細胞のマラリア原虫抗原特異的 IFN- γ 産生を調べると、p28^{fl/fl}CD11c-Cre マウスの T 細胞で最も顕著に低下していた。さらに、感染 7 日目の脾臓組織中 IL-27 は、p28^{fl/fl}LysM-Cre マウスでもコントロール群と比較して若干低下していたが、p28^{fl/fl}CD11c-Cre マウスで最も顕著な低下が観察された。

(3) Tr27 細胞が認識するマラリア原虫の解析

高島博士から提供された熱帯熱マラリア原虫抗原のうち、約 800 種類について、*P. chabaudi* 感染マウス CD4⁺T 細胞の IL-27 と IFN- γ 応答を元にスクリーニングした。このタンパク質は、コムギ無細胞タンパク質合成系で合成した状態で、細胞培養に適した組成ではなかった。そこで、樹状細胞に最小限の障害でかつ十分な抗原濃度になる条件を探り、その条件下で樹状細胞を 3 時間培養して抗原をパルスした。その後、抗原パルスした樹状細胞と CD4⁺T 細胞を 3 ウェル/抗原で培養し、上清の IL-27 と IFN- γ を調べ、バックグラウンドレベルに対して高いサイトカイン産生を示す抗原を選別した。一次スクリーニングでは、IL-27 高値の抗原 20 個、IFN- γ 高値の抗原 5 個を選択した。同じアッセイで再現性について検討した結果、6 抗原については IFN- γ 非産生で IL-27 産生刺激活性を得ることができたため、二次スクリーニングに進んだ。ここでは、抗原を大量に産生し、ピオチン-アビジン系を用いて精製した抗原を用いて再度検討を行った。しかしながら、精製した抗原を用いると再現性をもって IL-27 産生の誘導を観察することができなくなってしまった。抗原の濃度が不十分な可能性も考えられたため、抗原の MHC-II (I-A^b) 結合ペプチド配列を予測し、合成ペプチドを作成、C57BL/6 マウスの脾臓 CD4⁺T 細胞を刺激する実験も行ったが、十分なサイトカイン産生を再現することはできなかった。以上の結果より、T 細胞の刺激には大量の抗原が必要であり、本実験で実施した方法で *P. chabaudi* 特異的 CD4⁺T 細胞の認識する抗原を同定することは困難であると判定し、このプロジェクトは終了とした。

(4) Tr27 細胞の分化決定因子の探索研究

IL-27p28-Venus マウスの Venus⁺細胞と Venus⁻細胞の RNA-seq 比較解析により、CD4⁺T 細胞、CD8⁺T 細胞、樹状細胞に共通した変動遺伝子として 112 遺伝子を抽出した。この中から、GO term により免疫関連経路のエンリッチメント解析を行い、さらに転写因子として Tcf7、Nfe2l2 (NRF2)、Spic、Creb5、Nr1h3 (LXR α) の 5 遺伝子を抽出した。これらのうち、Nfe2l2 と Nr1h3 は、IL-27p28 遺伝子近辺に結合配列が存在した。Tcf7 は、胸腺内 T 細胞分化に重要な遺伝子であることが知られており、欠損は T 細胞分化を妨げることから、その後の研究からは除外した。また、Creb5 は、遺伝子欠損は致死性であることが報告されているため除外した。

残りの 3 遺伝子について、Crisper/Cas9 の系を用いて C57BL/6 の遺伝子欠損マウスを作成した。標的遺伝子変異作成後塩基配列を確認し、NRF2 は 3 系統、Spic は 3 系統、LXR α は 2 系統の遺伝子欠損マウスを作成した。各々の系統同士でマウスの交配を繰り返し、ホモの遺伝子欠損マウスを作成した。LXR α 欠損マウスは、肝臓タンパク質の LXR α 発現欠損を Western blot により確認した。NRF2 欠損マウスも同様に Western blot 法によりタンパク質発現の欠損を確認した。Spic 欠損マウスは、脾細胞のフローサイトメトリー解析により赤脾髄マクロファージの減少を確認することによりタンパク質発現欠損を間接的に確認した。

すべての系統の遺伝子欠損マウスについて、C57BL/6 をコントロールとして *P. chabaudi* 感染実験を行い、IL-27 産生への影響を調べた。感染 1 週間後、マウスの脾臓浮遊細胞を抗 TCR 抗体で刺激したところ、いずれのマウスでも IL-2 と IL-27 産生はコントロールマウスと有意な差は認められなかった。また脾臓抽出液中の IL-27 についてもいずれのマウスでもコントロール群と差は認められなかった。また NRF2 に関しては、岡山大学・鶴殿平一郎教授から供与された NRF2-floxed マウスを用いて T 細胞特異的遺伝子欠損マウス(NRF2^{fl/fl}CD4-Cre)と樹状細胞特異的欠損マウス(NRF2^{fl/fl}CD11c-Cre)を作成して同様の実験を行ったが、この場合も IL-27 産生に対する影響は認められなかった。以上の結果から、Nfe2l2 (NRF2)、Spic、Nr1h3 (LXR α) の 3 転写因子については、単独で免疫細胞の IL-27 産生を制御する活性は有していないとの結論に至った。

参考文献

- (1) Kimura D et al. *Immunity*. 2016;44(3):672-82;
- (2) Sukhbaatar O et al. *Parasitol Int*. 2020;74:101994.;
- (3) Yoshida H, Hunter CA. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:417-43.
- (4) Doe HT et al. *Microbiol Immunol*. 2016;60(2):121-31.
- (5) Nakamae S et al. *Parasitol Int*. 2019;70:5-15.

備考

竹山春子教授と細川正人准教授による網羅的遺伝子発現解析支援は、AMED 等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS））（課題番号 JP21am0101104j0005）による支援の一環として行われた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 K. Yui, S. Inoue	4. 巻 43
2. 論文標題 Host-pathogen interaction in the tissue environment during Plasmodium blood-stage infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parasite Immunol	6. 最初と最後の頁 e12763-e12773
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pim.12763	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 O Skhbaatar, D Kimura, M Miyakoda, S Nakamae, K. Kimura, H. Hara, H. Yoshida, S Inoue, K Yui	4. 巻 74
2. 論文標題 Activation and IL-10 production of specific CD4+ T cells are regulated by IL-27 during chronic infection with Plasmodium chabaudi	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parasitol Int	6. 最初と最後の頁 101994, 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.parint.2019.101994.	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 Jian Jiun-Yu, Inoue Shin-Ichi, Bayarsaikhan Ganchimeg, Miyakoda Mana, Kimura Daisuke, Kimura Kazumi, Nozaki Eriko, Sakurai Takuya, Fernandez-Ruiz Daniel, Heath William R, Yui Katsuyuki	4. 巻 33
2. 論文標題 CD49d marks Th1 and Tfh-like antigen-specific CD4+ T cells during Plasmodium chabaudi infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 409 ~ 422
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/intimm/dxab020	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 EM H Enders, G Bayarsaikhan, C Huang, S Ghilas, YCheng Chua, R May, A Cozijnsen, V Mollard, G I. McFadden, M H. Lahoud, I Camischi, K Yui, et al	4. 巻 2
2. 論文標題 Plasmodium berghei Hsp90 contains a natural immunogenic I-Ab-restricted antigen common to rodent and human Plasmodium species	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Research in Immunology	6. 最初と最後の頁 79 ~ 92
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.crimmu.2021.06.002	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 Ntita Mbaya, Inoue Shin-Ichi, Jian Jiun-Yu, Bayarsaikhan Ganchimeg, Kimura Kazumi, Kimura Daisuke, Miyakoda Mana, Nozaki Eriko, Sakurai Takuya, Fernandez-Ruiz Daniel, Heath William R, Yui Katsuyuki	4. 巻 34
2. 論文標題 Type I interferon production elicits differential CD4+ T-cell responses in mice infected with Plasmodium berghei ANKA and P. chabaudi	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 21 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab090	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7件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 K. Yui
2. 発表標題 CD4+ T cell immune responses and memory during malaria.
3. 学会等名 The recent advances in Immunology International Conference 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ntita Mbaya, Shin-Ichi Inoue, Ganchimeg Bayarsaikhan, Jiun-Yu Jian, Kazumi Kimura, Daisuke Kimura, Mana Miyakoda, Daniel Fernandez-Ruiz, R. William Heath, Katsuyuki Yui,
2. 発表標題 Differences in memory CD4+ T cells developed after infection with Plasmodium berghei ANKA and Plasmodium chabaudi chabaudi
3. 学会等名 第18回あわじ感染と免疫国際フォーラム (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Yui
2. 発表標題 Regulation of T-cell immune responses in malaria: From mice to humans
3. 学会等名 019 RITM malaria and parasitic NTDs stakeholder ' forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 J-Y Jian, S-I Inoue, G Bayarsaikhan, M Miyakoda, D Kimura, D Fernandez-Ruiz, WR. Heath, K Yui
2. 発表標題 Two subpopulations of malaria antigen-specific CD4+ T cells during infection with Plasmodium chabaudi
3. 学会等名 第48回日本免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Macarinao Maria Lourdes Macapagal, 井上信一、T Sanjaadorj, G Bayarsaikhan, J-Y Jian, 木村一美, Hafalla Julius Clemence, D Fernandez-Ruiz, WR. Heath, 吉田裕樹、木村大輔、由井克之
2. 発表標題 IL-27 inhibits the generation and/or maintenance of Plasmodium-specific memory CD4+ T cells during malaria infection
3. 学会等名 第90回日本寄生虫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Maria Lourdes Macalinao, Shin-Ichi Inoue, Sanjaadorj Tsogtsaikhan, Jiun-Yu Jian, Ganchimeg Bayarsaikhan, Kazumi Kimura, Daniel Fernandez-Ruiz, William R. Heath, Julius Hafalla, Hiroki Yoshida, Daisuke Kimura, Katsuyuki Yui
2. 発表標題 Transient IL-27 blockade enhances CD4+ T cell memory and protection against malaria
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Macalinao, S Inoue, S Tsogtsaikhan, J-Y Jian, G Bayarsaikhan, K Kimura, J Hafalla, H Yoshida, D Kimura, K Yui
2. 発表標題 Inhibitory role of IL-27 in the development of Plasmodium-specific CD4+ T cell memory
3. 学会等名 第4回寄生虫感染免疫研究会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 慢性感染症に対する免疫増強組成物および慢性感染治療用医薬	発明者 由井克之、井上信一、マリア マカリナオ、吉田裕樹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-052113	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学分野 免疫学分野 https://www.med.nagasaki-u.ac.jp/mmi/im/

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	井上 信一 (Inoue Shin-Ichi) (20466030)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授 (17301)	IL-27発現解析、T細胞のIL-27の役割、Tr27遺伝子発現解析に貢献
研究分担者	高島 英造 (Takashima Eizo) (50366762)	愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・准教授 (16301)	熱帯熱マラリア原虫タンパク質の作成
研究分担者	木村 大輔 (Kimura Daisuke) (50423637)	神戸女子大学・健康福祉学部・教授 (34511)	基礎的データの提供、Tr27遺伝子発現解析

6. 研究組織 (つづき)

	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	竹山 春子 (Takeyama Haruko)	早稲田大学 (32689)	網羅的遺伝子発現解析の支援
研究協力者	細川 正人 (Hosokawa Masahito)	早稲田大学 (32689)	網羅的遺伝子発現解析の支援
研究協力者	バヤルサイハン ガンチメグ (Bayarsaikhan Ganchimeg)	長崎大学 (17301)	IL-27発現解析、自然免疫細胞の役割、マラリア原虫抗原のスクリーニング
研究協力者	木村 一美 (Kimura Kazumi)	長崎大学 (17301)	作成した遺伝子欠損マウスの解析
研究協力者	木住野 達也 (Kishino Tatsuya)	長崎大学 (17301)	Crisper Cas9法による遺伝子欠損マウスの作成
研究協力者	吉田 裕樹 (Yoshida Hiroki)	佐賀大学 (17201)	IL-27p28-Venusマウスの提供
研究協力者	山本 雅裕 (Yamamoto Masahiro)	大阪大学 (14401)	IL-27p28-flxedマウスの作成
研究協力者	鵜殿 平一郎 (Udono Heiichiro)	岡山大学 (15301)	NRF2-flxedマウスの提供

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