

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03491

研究課題名(和文) 広域中和活性を誘導する次世代ウイルスワクチン戦略

研究課題名(英文) Innovative viral vaccine strategy promoting broad-reactive neutralizing antibodies.

研究代表者

久保 允人 (Masato, Kubo)

東京理科大学・研究推進機構生命医科学研究所・教授

研究者番号：40277281

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)：本研究の目的は変異を起こしたウイルスに対して有効性を持つワクチン開発にある。不活化ワクチンには株が異なるウイルスに対して有効性が低いが、生ワクチンは広域反応性中和抗体を誘導する利点をもつ。このメカニズムについて解析したところ、生ワクチンで誘導された広域反応性中和抗体は、異なるウイルス株に存在する共通エピトープを認識できるB細胞は既存のレパトワにすでに存在していた。通常、この共通エピトープは糖鎖で覆われているため、十分な量の広域反応性抗体は産生されないが、ウイルス複製過程で共通エピトープが暴露されると、これらB細胞は2次リンパ組織に分布するTFHから産生されるIL-4を介して増幅される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、生ワクチンが持つ広域中和抗体を効率よく産生できる優位性が示された。この成果は現行、流行が起こっている新型コロナウイルスでも活用することが期待でき、社会的貢献度は非常に高い。しかしながら、弱毒生ワクチンの問題点は、副反応にあることは容易に予想できる。そのため、ウイルスが持つ生物特性を利用した新しいワクチン戦略の構築が、これから現れる変異体に対するワクチン戦略として必要となる。本研究は、そのヒントになる情報を提供できたと考えている。

研究成果の概要(英文)：Influenza viruses are a major public health problem, and vaccines offer the effective protective strategy against influenza virus infection. The goal of this proposal is to develop a vaccine with efficacy against newly emerged variant viruses. It has been reported that inactivated vaccines is narrow compared to potential breadth of virus infection. In contrast, live attenuated vaccines (LAV) have the advantage of inducing broadly reactive neutralizing antibodies. Analysis of this mechanism showed that the broadly reactive neutralizing antibodies induced by LAV could recognize a common epitope present in different H1N1 viral strains, and B cells were already set up in pre-existing B cell repertoires. Normally, this common epitope is hidden in native form, so that sufficient amounts of broadly reactive antibodies are not produced, but when the common epitope is exposed during the viral replication process, these B cells are amplified by TFH-derived IL-4 in the secondary lymphoid tissues.

研究分野：免疫学

キーワード：インフルエンザ ワクチン 広域中和抗体 B細胞 T細胞

## 1. 研究開始当初の背景

インフルエンザは、ウイルスを病原とする気道感染症で、病原性の高い鳥インフルエンザなどのパンデミック感染は最大級の脅威となる。この流行を防ぐ最大の方法としてワクチンがあるが、ワクチンを接種したにもかかわらず、A型インフルエンザは数年から数十年ごとに世界的な大流行が見られる。これは不連続抗原変異 (antigenic shift) により、突然別の亜型のウイルスが出現して、従来の亜型ウイルスにとって代わるためである。このウイルスの変異に対して最も有効とされるワクチンは、株が異なるウイルスや不連続抗原変異を起こしたウイルスに対しても有効性を持つことにある。この有効性は広域中和活性にあると定義されている。これまで、ワクチンで機能する免疫反応の本体は、ウイルス感染細胞を殺す細胞障害性 T 細胞 (CTL) とウイルスの侵入や拡散を中和する抗体による液性免疫反応と考えられている。CTL に関して多くの研究が行われてきたが、広域中和活性の存在は知られていない。それに対し、抗体に関しては様々なウイルスに対して広域中和活性の存在が示されてきている。しかしながら、その産生メカニズムについてはほとんど分かっていないのが現状である。

インフルエンザに対して一般に使用されている不活化ワクチンは、中和能が高い IgG2 抗体を産生する B 細胞を所属リンパ節に誘導する。一方、経鼻からの生ワクチンの導入は、粘膜構造に結合しやすい IgA 抗体を局所での免疫応答器官である鼻咽頭関連リンパ組織や気道に誘導することで、感染防御に有効性が高く、かつこれら IgA 抗体は広域中和活性も高いと考えられてきた。ところが、ヒトを使った欧米でのコホート研究では、点鼻ワクチンの有効性は不活化ワクチンより低いことが示された。これは、生ワクチンの有効性に大きな疑問を投げかけるデータとなったが、感染研の長谷川らの解析をはじめ、また、H3N2 の感染系において広域中和抗体が誘導されるなど、これまで多くの研究が広域中和抗体の誘導による生ワクチンの有効性を報告している。

マウスモデルを使った我々の解析では、N1H1 2009 年パンデミック株を使った不活化ワクチンによる免疫は、特異性の高い中和活性を有する IgG2 抗体を誘導することはできるが、抗体は認められなかった。一方、生きたウイルスの経鼻を介する肺への導入は、30% 以上異なるアミノ酸配列をもつ N1H1 PR8 株のヘマグルチニン (HA) に対しても中和活性を有しており、まさしく広域中和抗体が誘導できる。この広域中和活性を有する IgG 抗体は、局所リンパ節に現れる濾胞性ヘルパー T (T<sub>FH</sub>) 細胞と胚中心の形成に強く依存することを、我々は胚中心形成に必要な転写因子 Bcl6 の欠損マウスを使った感染実験から明らかにしている。

このことから、胚中心内で B 細胞が活性化して、抗体のレパトワを拡張することが交差反応性を獲得することにつながると我々は想定している。また、生ワクチンで誘導される広域中和抗体は、T<sub>FH</sub> からの IL-4 の供給が無いと胚中心とともに広域中和反応性が消失することも明らかにされたことで、T<sub>FH</sub> 由来の IL-4 の存在が B 細胞を効率よく活性化することが、抗体レパトワの拡大していることを想定している。胚中心は FDC により提示された抗原に反応する B 細胞が、T<sub>FH</sub> 細胞からのヘルプを受けて増幅する場であり、異なる抗原決定基に対応する B 細胞レパトワが拡張する場でもある。そこで、生ワクチンとは異なる抗原決定基が B 細胞に提示されることで、生ワクチン独自の抗原決定基が現れ、これが広域中和反応性を生み出すことにつながると言う仮説をたてている。

そこで、本研究課題の学術的「問い」は、「生ワクチンが何故、不活化ワクチンとは異なる抗原決定基を生み出すことができ、そのメカニズムがどのように広域中和抗体の産生に影響するのか」とする。これに対する答えは、「感染によってウイルスが増幅した時だけ広域中和抗体が作られる」にある。そこで、本研究計画において広域中和抗体が生み出されるメカニズムを理解することは、不連続抗原変異を起こしたウイルスに対しても有効性が高い新しいワクチンの開発を可能にする。

## 2. 研究の目的

インフルエンザによるパンデミック感染は人類の最大級の脅威とも言える。この流行を防ぐ最も有効な手段はワクチンである。ところが、現行の不活化ワクチンには株が異なるウイルスや不連続抗原変異を起こしたウイルスに対する有効性が低いなどの問題点がある。そこで、この問題点を解決するため、広域中和抗体を誘導することができるユニバーサルワクチンの開発を本研究の目的とする。そこで、広域中和抗体の産生誘導に関わる免疫学的メカニズムを明らかにしていく。本研究課題の学術的「問い」は、「生ワクチンが何故、不活化ワクチンとは異なる抗原決定基を生み出すことができ、そのメカニズムがどのように広域中和抗体の産生に影響するのか」にある。この問いに答えるため、本研究計画では広域中和抗体が生み出される免疫学的メカニズムを理解することで、不連続抗原変異を起こしたウイルスに対しても有効性が高い新しいワクチンの開発をめざす。

### 3. 研究の方法

本研究計画では、最初に生ワクチンが如何に広域中和抗体を生み出すのか、そのメカニズムに迫る。

#### (1) . 広域中和抗体を生み出す肺の微小環境の解明

感染マウスモデルにおいて細胞別 RNAseq データを基盤に、ウイルス感染によって構築される肺の微小環境を明らかにする。サイトカイン欠損マウスパネル、TLR 欠損マウスパネルに、H1N1 2009 パンデミック株を感染させ、14 日後の肺胞洗浄液を非感染ホストに導入して、30%以上 HA のアミノ酸配列が異なる H1N1 PR8 株に対する中和活性を測定する。これにより、広域中和抗体に必要とされる肺の微小環境を明らかにする。

#### (2) . 交差反応性抗体の抗原決定基の解析

生ワクチンでは、抗原特異性の高い抗体を誘導する不活化ワクチンと異なり、広域中和抗体がしやすい B 細胞抗原決定基が生み出される。これを証明するため生ワクチンが誘導する広域中和抗体の特性を遺伝子レベルで明らかにした。ウイルス反応性 IgG 抗体を分泌する B 細胞を対象にシングルセルレベルでの抗体遺伝子の配列を明らかにした。

生ワクチンとしてパンデミックインフルエンザウイルス株 H1N1 2009 Narita 株を点鼻投与した後、14 日目の縦隔リンパ節より B220<sup>+</sup>IgG<sup>+</sup>B 細胞を採取し、HA の構造が異なるウイルス株 (PR8) に結合する細胞を単細胞レベルでセルソーティングにより分離する。CD40L と BAFF を発現するフィーダー細胞に IL-4 と IL-21 を添加する B 細胞培養系でシングルセルを増幅するシステムと直接シングルセルソーティングする独立した解析を行う。これらシングルセルを対象に、免疫グロブリン H 鎖・L 鎖遺伝子の配列情報を集積し、これを基にそれぞれのクロンに対応するリコンビナント抗体を作出する。得られた抗体パネルを対象に PR8 株への結合を基に広域中和抗体を明らかにする。このとき、H1N1 2009 株および PR8 株より精製した HA 抗原、リコンビナント HA ヘッドタイプ・ステムタイプの変異体 HA 抗原を使うことにより、抗原決定基を同定する。

#### (3) . IL-4 産生 T<sub>FH</sub> 細胞を誘導するペプチド抗原を使った広域中和抗体誘導ワクチンの開発

我々はインフルエンザウイルス核蛋白特異的テトラマーを認識する TCR レパトワの解析から、異なる T 細胞の抗原決定基に結合するペプチドを使うことにより、IFN-g を産生する T<sub>H1</sub> 細胞と T<sub>FH</sub> 細胞の分化の方向性を決められることを明らかにしている。そこで、T 細胞抗原決定基が IL-4 を産生する T<sub>FH</sub> 細胞の分化制御しようと言う仮説に基づき、本研究計画では、IL-4 産生をコントロールできるペプチド抗原の探索とこれを利用したペプチド抗原ワクチンの開発を行う。

#### IL-4 産生 T<sub>FH</sub> 細胞を誘導する T 細胞抗原決定基の同定

ウイルス核蛋白抗原とヘマグルチニン (HA) 抗原のオーバーラップペプチドライブラリーを構築する。IL-4-hCD2 レポーターマウスをこれらペプチドで免疫した後、レポーターである hCD2 の発現を指標として、CXCR5 を発現する T<sub>FH</sub> 細胞を誘導できるペプチドを同定する。また、同一のペプチドの IFN- $\gamma$  を産生する T<sub>FH</sub> 細胞への関与を IFN- $\gamma$  venus レポーターマウスを用い解析する。両者の TCR の差違に関しては、次世代シーケンサー (NGS) によるシーケンス解析により解析する

#### ペプチドワクチンと B 細胞抗原決定基を組み合わせた広域中和抗体誘導ワクチンの開発

上記で同定した複数のペプチド抗原を混合して使うことで IL-4 産生 T<sub>FH</sub> 細胞を強力に活性化する一方、2 で同定した広域中和抗体の B 細胞抗原決定基を使うことで広域中和抗体を産生する B 細胞レパトワを活性化する。両者を組み合わせることにより、生きたウイルスを使わずに広域中和抗体を強力に誘導できる新規ワクチンを作出する。

### 4. 研究成果

不活化ワクチン接種では産生されず、ウイルス感染によってのみ産生される広域中和抗体を解析できるマウスモデルを構築した。このモデルでは、パンデミックインフルエンザウイルス Narita 株で経鼻による生ワクチン接種を行い、この感染マウスから採取した抗体を、ワクチン接種がないマウスに移入することで抗体の中和活性を評価した。その際、抗体の広域反応性を評価するため、抗体を移入したマウスに致死量の Narita 株および PR8 株を感染させ、体重減少をみることで、ウイルス株に対する抵抗性を評価した。

Narita 株由来の不活化ワクチンを接種したマウス由来の抗体の移入は、Narita 株には有効であったが、PR8 株の感染に対して抵抗性を示さなかった。これに対し、Narita 株を生ワクチンとして経鼻投与したマウス由来の抗体を移入したマウスでは、Narita 株のみならず、PR8 株に対しても強く感染防御が認められた。このことは、生ワクチンによって誘導された抗体は、Narita 株のみならず PR8 株も認識することができることが明らかになった。

#### 広域中和抗体を生み出す肺の微小環境と抗原導入経路

実験計画 1) で計画した広域中和抗体を生み出す肺の微小環境の解析において、サイトカイン欠損マウスにおける広域反応性抗体産生への各種サイトカインの働きを解析した。I 型インターフェロン (IFN) 受容体, IFN- $\gamma$ , インターロイキン (IL) -1, IL-4, IL-6, IL-13, IL-17, IL-21, IL-33, TSLP それぞれの欠損マウスを用いて、生ワクチン後の広域反応性抗体の有無を検討した。広域反応性抗体の産生に影響を及ぼすサイトカインは、IL-4 と IL-6 のみであった。

生ワクチンで作られる広域中和抗体の特性をより深く理解するため、ウイルスの表面上に存在する抗原性糖タンパク質ヘマグルチニン (hemagglutinin, HA) の抗原プローブを作製し、Narita HA と PR8 HA に結合する B 細胞を解析した。Narita 株生ワクチンを接種したマウス由来の B 細胞に、Narita HA と PR8 HA の共通エピトープ (抗原決定基) に結合する抗体が出現していた。この抗体の配列情報をシングル解析で検討したところ、多くのクローンが限局した H 鎖 (V1-50 と V1-69) と germline 由来の CDR3 配列で構成されており、予想に反してメモリー B 細胞にみられる変異を有しない抗体がほとんどであった。そこで、実験計画 2) で計画した HA 蛋白上に存在する共通エピトープを特定するため、上記で得られた B 細胞クローン由来の抗体が結合する場所をエピトープペプチドによるブロッキングを指標に解析したところ、HA 蛋白を構成するヘッドと幹のつなぎ目に存在する領域と幹の領域が、これら抗体の認識部位であった。

次に、広域中和抗体の産生に何故 気道からの生きたウイルスの導入が必要なのかを解析するため、抗原の導入経路とウイルスの複製過程の必要性を検討した。気道からの抗原導入の必要性を検討するため、広域中和抗体が産生されない不活化ワクチンを、気道から導入することで、広域中和抗体が出現するかを検討した。予想に反して、不活化ワクチンの気道からの導入は、広域中和抗体の産生には繋がらなかった。次に、感染過程におけるウイルスの複製過程の必要性を検討するため、ウイルスの複製がおこらない Tmprss2 欠損マウスを使用した。ウイルスの複製・増殖が起こらない環境下では、不活化ワクチンと同様、広域中和抗体は出現しなかった。これらの結果を総合的に理解すると、HA 蛋白上の共通エピトープに対応する抗体は、既存の抗体レパトワにすでに存在している。しかしながら、共通エピトープは糖鎖で覆われているため、不活化ワクチン抗原に対して B 細胞は反応することはない。ウイルス複製過程で共通エピトープが暴露されると、B 細胞は共通エピトープを認識できるようになり、広域反応性抗体を産生する B 細胞を増幅することに繋がる。

#### 広域中和抗体産生における濾胞性ヘルパー T 細胞 (T<sub>FH</sub> 細胞) 由来サイトカインの役割

T<sub>FH</sub> 細胞は IL-4, IL-12, IFN- $\gamma$  を産生することで、B 細胞の分化増殖を制御する。上記の欠損マウスを用いたサイトカインの機能解析から、( ) で記述したように、IL-4 欠損マウスおよび B 細胞特異的 IL-4 受容体欠損マウスにおいて、広域中和抗体の低下が認められた。また、同様の広域中和抗体の低下が 2 次リンパ組織内で肺中心構造を構成するために必要とされる転写因子 Bcl6 の欠損マウスにおいても認められた。T 細胞特異的・B 細胞特異的 Bcl6 欠損マウスは、T<sub>FH</sub> 細胞と肺中心 (GC) B 細胞を欠くことが知られ、これら欠損は不活化ワクチンで誘導される中和抗体には影響を与えないが、生ワクチンで誘導される広域中和抗体には大きく影響する。また、IL-4 欠損マウスおよび B 細胞特異的 IL-4 受容体欠損マウスでは、T<sub>FH</sub> 細胞は正常に存在するにも関わらず、免疫時に誘導される GC の形成が顕著に障害されていた。以上の結果を総合的に判断すると、T<sub>FH</sub> 細胞由来の IL-4 は B 細胞を活性化することにより、円滑な GC 形成を促進することで、広域中和抗体の産生を制御していることが明らかになった。さらに、IL-4 の下流で活性化する経路を解析した結果、GC-B 細胞に対する IL-4 刺激は、B 細胞の mTOR 経路を活性化し、ミトコンドリア TCA サイクル代謝を顕著に改変することで、抗体のクラススイッチや親和性の向上に使われる AID (Activation-induced cytidine deaminase) の発現を亢進させ、c-Myc など GC のダークゾーンで B 細胞の増殖に関わる遺伝子の発現を促進し、メモリー B 細胞の蓄積をコントロールしていることが明らかになった。以上のことから、生きたウイルスによる経鼻感染は、胚中心を介した免疫反応を効率的に増幅して、より精度の高い、より反応幅が広い抗体を生み出す効率的なメカニズムであることを明らかにした。

#### IL-4 産生 T<sub>FH</sub> 細胞を誘導するペプチド抗原を使った広域中和抗体誘導ワクチンの開発

インフルエンザウイルス由来の抗原に対して、CD4<sup>+</sup>T 細胞は主に T<sub>H1</sub> 細胞と T<sub>FH</sub> 細胞に分化することが知られている。そこで IL-4 を産生する T<sub>FH</sub> 細胞を誘導することが、広域中和抗体の誘導に繋がると考え、MHCII 拘束性のウイルス由来エピトープである核内タンパク質 (NP<sub>264-279</sub> および NP<sub>311-325</sub>) の免疫によって誘導される CD4<sup>+</sup>T 細胞の解析を行った。その結果、NP<sub>264-279</sub> に対しては主に T<sub>H1</sub> 細胞が誘導されるが、NP<sub>311-325</sub> では T<sub>H1</sub> 細胞に加え IL-4 を産生する T<sub>FH</sub> 細胞への誘導も見られた。このことから、エピトープペプチドの違いにより、T<sub>FH</sub> 細胞と T<sub>H1</sub> 細胞という異なるサブセットへの分化が誘導されることが明らかとなっ

た。また NP<sub>264-279</sub> 認識 TCR に比較して NP<sub>311-325</sub> 認識 TCR では、MHCII-ペプチド複合体への結合能が高い細胞集団が多く含まれることから、エピトープに対して高い結合能を有する TCR は T<sub>FH</sub> 細胞への分化を誘導しやすいことが明らかとなった。

<引用文献>

- 1 . Michael L. Jackson, Jessie R. Chung, Lisa A. Jackson, C. Hallie Phillips, Joyce Benoit, Arnold S. Monto, Emily T. Martin, Ph.D., Edward A. Belongia, Huong Q. McLean, Manjusha Gaglani, Kempapura Murthy, Richard Zimmerman, et al. :Influenza Vaccine Effectiveness in the United States during the 2015–2016 Season. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377:534-543
2. M. Anthony Moody, Ruijun Zhang<sup>1</sup>, Emmanuel B. Walter, Christopher W. Woods, Geoffrey S. Ginsburg, Micah T. McClain, Thomas N. Denny, Xi Chen, Supriya Munshaw, Dawn J. Marshall<sup>1</sup>, John F. Whitesides, Mark S. Drinker, Joshua D. Amos, Thaddeus C. Gurley, Joshua A. Eudailey, Andrew Foulger, Katherine R. DeRosa, Robert Parks, R. Ryan Meyerhoff, Jae-Sung Yu<sup>1</sup>, Daniel M. Kozink , Brice E. Barefoot, Elizabeth A. Ramsburg, Surender Khurana, Hana Golding, Nathan A. Vandergrift, S. Munir Alam, Georgia D. Tomaras, Thomas B. Kepler, Garnett Kelsoe, Hua-Xin Liao, Barton F. Haynes: *PLoS ONE* 6, 2011 , 10, e257
3. Miyauchi, K., Sugimoto-Ishige, A., Harada, Y., Adachi, Y., Usami, Y., Kaji, T., Inoue, K., Hasegawa, H., Watanabe, T., Hijikata, A., Fukuyama, S., Maemura, T., Okada-Hatakeyama, M., Ohara, O., Kawaoka, Y., Takahashi, Y., Takemori, T., and Kubo, M., : Protective neutralizing influenza antibody response in the absence of T follicular helper cells. *Nat. Immunol.* 17, 2016, 12, 1447-1458
4. Miyauchi, K., Kubo, M., : Is germinal center selection required for influenza vaccination? *Cell. Mol. Immunol.* 14, 2017, 8, 655–657
5. Kubo, M., Miyauchi, K., : Breadth of Antibody Responses during Influenza Virus Infection and Vaccination. *Trends Immunol.* 41, 2020, 5, 394-405,
6. Miyauchi, K., Adachi, Y., Tonouchi, K., Yajima, T., Harada, Y., Fukuyama, H., Deno, S., Iwakura, Y., Yoshimura, A., Hasegawa, H., Yugi, K., Fujii, S., Ohara, O., Takahashi, Y., Kubo, M., : Influenza virus infection expands the breadth of antibody responses through IL-4 signal in B cells. *Nat. Com.* 18, 2021, 12, 3789.
7. Kubo, M.,: Role of IL-4 derived from T follicular helper and T<sub>H</sub>2 cells. *Int. Immunol.* 33, 2021, 12, 717-722,

## 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 2件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sarkander Jana, Hojyo Shintaro, Mursell Mathias, Yamasaki Yuzuru, Wu Tsung-Yen, Tumes Damon J., Miyauchi Kosuke, Tran Cam Loan, Zhu Jinfang, L?hning Max, Hutloff Andreas, Mashreghi Mir-Farzin, Kubo Masato, Radbruch Andreas, Tokoyoda Koji	4. 巻 10
2. 論文標題 Enhanced Cell Division Is Required for the Generation of Memory CD4 T Cells to Migrate Into Their Proper Location	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 0-1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.03113	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 Kubo Masato, Miyauchi Kosuke	4. 巻 41
2. 論文標題 Breadth of Antibody Responses during Influenza Virus Infection and Vaccination	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Trends in Immunology	6. 最初と最後の頁 394 ~ 405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.it.2020.03.005	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 Tanaka Shinya, Ise Wataru, Inoue Takeshi, Ito Ayako, Ono Chisato, Shima Yoshihito, Sakakibara Shuhei, Nakayama Manabu, Fujii Kentaro, Miura Ikuo, Sharif Jafar, Koseki Haruhiko, Koni Pandelakis A., Raman Indu, Li Quan-Zhen, Kubo Masato, et.al	4. 巻 21
2. 論文標題 Tet2 and Tet3 in B cells are required to repress CD86 and prevent autoimmunity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 950 ~ 961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-020-0700-y	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 Kitajima Masayuki, Kubo Masato, Ziegler Steven F., Suzuki Harumi	4. 巻 205
2. 論文標題 Critical Role of TSLP Receptor on CD4 T Cells for Exacerbation of Skin Inflammation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 27 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1900758	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 Kubo Masato	4. 巻 11
2. 論文標題 Diurnal Rhythmicity Programs of Microbiota and Transcriptional Oscillation of Circadian Regulator, NFIL3	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.552188	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 Gong Yu, Suzuki Toshihiro, Kozono Haruo, Kubo Masato, Nakano Naoko	4. 巻 15
2. 論文標題 Tumor-infiltrating CD62L+PD-1-CD8 T cells retain proliferative potential via Bcl6 expression and replenish effector T cells within the tumor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0237646 ~ 0237646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0237646	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 Sakai Ryota, Ito Minako, Komai Kyoko, Iizuka-Koga Mana, Matsuo Kazuhiko, Nakayama Takashi, Yoshie Osamu, Amano Koichi, Nishimasu Hiroshi, Nureki Osamu, Kubo Masato, Yoshimura Akihiko	4. 巻 18
2. 論文標題 Kidney GATA3+ regulatory T cells play roles in the convalescence stage after antibody-mediated renal injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cellular & Molecular Immunology	6. 最初と最後の頁 1249 ~ 1261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41423-020-00547-x	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 Kubo, M., Miyauchi, K.	4. 巻 41(5)
2. 論文標題 Breadth of Antibody Responses during Influenza Virus Infection and Vaccination	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Trends in Immunology	6. 最初と最後の頁 394-405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.it.2020.03.005	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 Lin, YH., Tahara-Hanaoka, S., Nagai, K., Yoshikawa, S., Kubo, M., Shibayama, S., Karasuyama, H., Shibuya, A	4. 巻 32(3)
2. 論文標題 Selective suppression of oral allergen-induced anaphylaxis by Allergin-1 on basophils in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int. Immunol	6. 最初と最後の頁 213-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz075	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 Sasaki, T., Yajima, T., Shimaoka, T., Ogawa, S., Saito, T., Yamaoka, K., Takeuchi, T., Kubo, M.	4. 巻 32(3)
2. 論文標題 Synergistic effect of IgG4 antibody and CTLs causes tissue inflammation in IgG4-related disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int. Immunol	6. 最初と最後の頁 163-174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz073	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 Sarkander, J., Hojyo, S., Mursell, M., Yamasaki, Y., Wu, TY., Tumes, DJ., Miyauchi, K., Tran, CL., Zhu, J., L&ouml;hning, M., Hutloff, A., Mashreghi, MF., Kubo, M., Radbruch, A., Tokoyoda, K	4. 巻 10:3113.
2. 論文標題 Enhanced Cell Division Is Required for the Generation of Memory CD4 T Cells to Migrate Into Their Proper Location.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.03113	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 Takamura, S., Kato, S., Motozono, C., Shimaoka, T., Ueha, S., Matsuo, K., Miyauchi, K., Masumoto, T., Katushima, A., Nakayama, T., Tomura, M., Matsushima, K., Kubo, M. and Miyazawa, M.	4. 巻 216(12)
2. 論文標題 Interstitial-resident memory CD8+ T cells sustain frontline epithelial memory in the lung,	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Exp. Med.	6. 最初と最後の頁 2736-2747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20190557	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 Nishida, K., Hasegawa, A., Yamasaki, S., Uchida, R., Ohashi, W., Kurashima, Y., Kunisawa, J., Kimura, S., Iwanaga, T., Watarai, H., Hase, K., Ogura, H., Nakayama, M., Kashiwakura, JI., Okayama, Y., Kubo, M., Ohara, O., Kiyono, H., Koseki, H., Murakami, M., Hirano, T.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Mast cells play role in wound healing through the Znt2/GPR39/IL-6 axis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Report	6. 最初と最後の頁 10842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-47132-5	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 Imai, Y., Yasuda, K., Nagai, M., Kusakabe, M., Kubo, M., Nakanishi, K., Yamanishi, K.	4. 巻 139(10)
2. 論文標題 IL-33-induced atopic dermatitis-like inflammation in mice is mediated by group 2 innate lymphoid cells in concert with basophils	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 2185-2194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2019.04.016	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 Kashiwakura, JI., Ando, T., Karasuyama, H., Kubo, M., Matsumoto, K., Matsuda, T., Kawakami, T	4. 巻 74(10)
2. 論文標題 The basophil-IL-4-mast cell axis is required for food allergy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 1992-1996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.13834	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 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 佐々木貴紀、久保允人
2. 発表標題 IgG4関連疾患の炎症はIgG4抗体と細胞傷害性T細胞の協調的作用により起こる、
3. 学会等名 第8回筑波大学・東京理科大学合同リトリート (Zoom) 口頭とポスター発表 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久保允人
2. 発表標題 アレルギー性炎症における2型サイトカインの役割
3. 学会等名 重症喘息講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久保允人
2. 発表標題 アレルギー気道炎 症における2型サイトカインの役割
3. 学会等名 Science Exchange Meeting in Kagoshima 2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久保允人
2. 発表標題 ADの病態におけるIL4/IL13の役割、ADの病態におけるIL-4の重要性
3. 学会等名 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会スポンサードシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久保允人
2. 発表標題 IL-4, IL-13の基礎について～アレルギー疾患におけるType2炎症における働きから～
3. 学会等名 デュピクセント発売記念 1周年記念講演会 in 東京（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久保允人
2. 発表標題 アレルギー性炎症における2型サイトカインの役割
3. 学会等名 重症喘息講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久保允人
2. 発表標題 Role of IL-13 in production of high-affinity IgE
3. 学会等名 6. 第48回日本免疫学会学術集会 第1回JSI-JSA joint symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保允人
2. 発表標題 NKT exhaustion療法はアナフェラキシーを抑制する
3. 学会等名 5. 神奈川・湘南ヘルスイノベーションパークセミナー「各拠点における産学公連携の取組み」（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保允人
2. 発表標題 アレルギー性炎症における2型サイトカインの役割
3. 学会等名 第2回日本眼科アレルギー学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保允人
2. 発表標題 適応免疫におけるヘルパーT細胞の役割
3. 学会等名 免疫学会サマースクール(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masato Kubo
2. 発表標題 Role of type 2 Follicular Helper T cells in anaphylaxis
3. 学会等名 The 10th anniversary of the discovery of Bcl6 in Tfh cells(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masato Kubo
2. 発表標題 Role of cytokine signal in atopic dermatitis
3. 学会等名 The 118th Annual Meeting of the Japanese Dermatological Association(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019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
研究分担者	宮内 浩典  (Kosuke Miyauchi)  (50619856)	国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・副チームリーダー   (82401)	

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