

令和 6 年 5 月 7 日現在

機関番号：11401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19368

研究課題名（和文）自然リンパ球による訓練免疫現象に生理的意義はあるのか？

研究課題名（英文）Physiological significance of trained-innate lymphoid cells

研究代表者

海老原 敬（Ebihara, Takashi）

秋田大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20374407

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：炎症で活性化した自然リンパ球（Innate lymphoid cell: ILC）の一部が回復期にも長期生存し、2次刺激に高い応答性を示す現象をILCの訓練免疫と呼ぶ。今まで、どのような活性化ILCが訓練ILCへの誘導されるのか分かっていなかった。そこで、我々はいくつかの活性化マーカー（KLRG1, PD-1, TIGIT）に着目し、特に活性化ILC2の細胞系譜解析を行った。結果、TIGITを発現したILC2は肺胞マクロファージにより細胞死が誘導され、PD-1を発現したILC2の一部は訓練ILC2へと分化した。また、訓練ILC2を除去するマウスシステムも開発し、現在、評価中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ILC2は活性化を維持したまま非常によく増殖することが知られており、アレルギー炎症の増悪に寄与する細胞と知られていた。しかし、今まで活性化したILC2がどのように除去されていくのか明らかになっていなかった。私達の研究結果により活性化ILC2はTIGITを発現した後にマクロファージにより生体内から除去されていくことが明らかになった。活性化ILC2にAICDを誘導する手段を開発できれば、慢性アレルギー炎症に対する新しい治療戦略となるかもしれない。

研究成果の概要（英文）：Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) play a pivotal role in initiating allergic inflammation through the secretion of Th2 helper cytokines. Following activation by allergic stimuli, a subset of ILC2s remains within the mucosal tissue. Upon re-exposure to allergens, these "trained" ILC2s mount a robust response. In our study, we investigated the fate of activated ILC2s, whether they transition to trained ILC2s or undergo cell death. To track the activated ILC2s, we utilized fate tracer mice expressing tdTomato in KLRG1-, PD-1-, or TIGIT-expressing activated ILC2s. Our findings indicate that TIGIT+ ILC2s, representing highly activated cells, are swiftly eliminated from the airways through interaction with CD155+ alveolar macrophages. We propose to term this type of cell death "activation-induced cell death of ILC2s" (ILC2 AICD). This newly discovered mechanism offers a promising approach to mitigating chronic airway allergy.

研究分野：Immunology

キーワード：Trained immunity ILC1 ILC2 ILC3 NK細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

2019 年は、COVID-19 の流行が始まった年であった。その中で、BCG ワクチン接種による「訓練免疫」が、COVID-19 感染症を軽快させる可能性が議論されていた (Netea MG et al, Science 2020; Evangelos J et al, Cell 2020)。「訓練免疫」は、一度受けた炎症を記憶し、2 次的に発生した炎症に対して、より多くの免疫活性を示す抗原非特異的な現象のことである。よって、訓練免疫の主体は、自然免疫系の細胞であることが想定されている。自然免疫細胞は、骨髄球系細胞(樹状細胞、マクロファージ、単球等)とリンパ球系である自然リンパ球( ILC: Innate lymphoid cell) に分類される。特に炎症を経験した ILC は、長期に組織に常在することが分かっており、炎症の記憶を司る免疫細胞として注目を浴びた。ILC は、ヘルパーサイトカインを産生するヘルパー ILC ( ILC1, ILC2, ILC3) と細胞障害活性をもつ NK 細胞に分類されるが、どの ILC にも炎症を記憶する作用がある。既に、ウイルス感染後の ILC1 や NK 細胞、アレルギー炎症を経験した ILC2、病原性大腸菌感染症後の ILC3 に、訓練免疫現象が確認されていた。

しかし、NK 細胞・ILC による訓練免疫現象の分子メカニズムは、多くのことが解明されていなかった。NK 細胞の場合、エピジェネティック変化による刺激応答性の上昇が示唆されており、他の ILC においても同様の機序を持つことが想定されていた (Colleen et al, Nat Immunol 2018)。しかし、今まで、ILC の訓練免疫が本当に生体防御に必須であるかどうか大きな議論になっていた (Cooper et al, Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018)。なぜなら、今まで報告された ILC 訓練免疫の生理的意義を示すデータは、現象論、病勢との相関、訓練免疫を持った ILC 以外の ILC も除去する実験系や訓練免疫細胞の過剰な養子免疫等に頼らざるを得なかったためである。そこで、炎症を経験した訓練された ILC のみを除去する生体システムの構築が必要であった。

### 2. 研究の目的

本研究では、炎症により活性化した ILC を追跡できるマウスを作製すること、どの炎症マーカーを発現した ILC が訓練免疫を担う ILC に分化するか検討すること、活性化した ILC のみを除去できる動物モデルを作成すること、を目標とした。

### 3. 研究の方法

#### 1) 活性化 ILC の細胞系譜解析

KLRG1 は成熟・初期活性化マーカーとして考えられていた (Hoyler T et al, Immunity 2012)。我々の解析では、アレルギー炎症の進展に伴い、KLRG1 陽性の成熟 ILC2 には PD-1 の発現、次いで IL-10 産生が誘導された。さらに、IL-10 産生細胞の一部は TIGIT を発現し疲弊様現象を示した (Miyamoto C, Ebihara T\* et al, Nat Commun 2019; Ebihara T, Trend Immunol 2019)。そこで、活性化マーカーとして KLRG1、PD-1、TIGIT に着目した。これらの遺伝子座に Cre-ERT2 を遺伝子導入したマウスを作製し、Rosa26-loxp-stop-loxp (Isl)-tdTomato マウスと掛け合わせることで、それぞれの分子を発現した細胞をタモキシフェン投与により赤色でマーク出来る生体システムを作成した (図 1: 左)。

#### 2) 気道アレルギー炎症の誘導と ILC2 の活性化

ILC サブセットのうち、アレルギー炎症で誘導される活性化 ILC2 の細胞系譜解析を行うこととした。アレルギー炎症はパピインによる点鼻投与の系を用いた。2 次アレルギー炎症はアスペルギルスプロテアーゼを点鼻投与した。

#### 3) 訓練 ILC 除去マウス

活性化マーカーを発現した ILC を除去するマウスを作製するために、Gata3-loxp-stop-loxp-Frt-iDTR-EGFP-Frt マウスと Lck-Flippase0 マウスを作製した。Gata3 は全ての ILC に発現している転写因子で特に ILC2 で発現が高い。Gata3 の遺伝子座に loxp-stop-loxp-Frt-iDTR-EGFP-Frt を導入することにより、Cre を発現した GATA-3 発現細胞で iDTR が発現し、ジフテリアトキシンで細胞を除去することが出来る。しかし、GATA-3 は T 細胞にも発現することが知られているため、T 細胞で発現しないように Lck-Flippase0 と掛け合わせ、T 細胞では iDTR が除去される仕組みを作った (図 1: 右)。

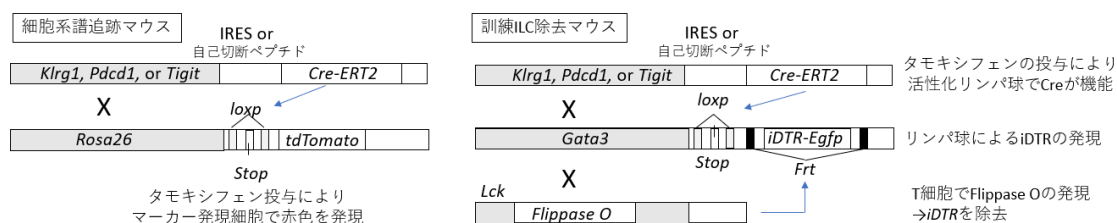


図 1: 活性化 ILC の細胞系譜解析マウスと訓練 ILC 除去マウス

#### 4. 研究成果

##### 1) 気道アレルギー炎症と疲弊様 ILC2 の細胞系譜解析

Tigit-Cre-ERT2 マウスラインが最初に立ち上がったため、Rosa26-*Isl*-tdTomato マウスと掛け合わせ、TIGIT を発現した ILC2 (疲弊様 ILC2) の細胞系譜解析を行った (Yamada T, Ebihara T\* et al, J Exp Med 2023)。ILC2 に TIGIT 発現を誘導するためには、パピインによる慢性アレルギー炎症を誘導する必要があった。肺 ILC2 は、50%程度が未刺激でも KLRG1 を発現するが、慢性アレルギー炎症の誘導により KLRG1 陽性 ILC2 に PD-1 発現が誘導され、炎症の増悪に伴い IL-10, TIGIT の発現が活性化 ILC2 に誘導された。パピイン投与開始後 19 日で評価したところ、tdTomato 陽性 ILC2 は全活性化 ILC2 の 1-2%程度であった。tdTomato 陽性 ILC2 は TIGIT の発現と相関し、TIGIT の発現が低下した tdTomato 陽性 ILC2 は確認されなかった。

次に、tdTomato 陽性 TIGIT 陽性 ILC2 の表現型を検討した。まず、活性化マーカーである IL-5 産生、IL-10 産生、PD-1 の発現を調べた。結果、tdTomato 陽性 ILC2 は、tdTomato 陰性 ILC2 と比べて、IL-5 reporter タンパク質や IL-10 reporter タンパク質の発現が高く、PD-1 の発現も高いことが分かった。よって、tdTomato 陽性 ILC2 は tdTomato 陰性 ILC2 より活性化していることが示唆された。しかし、Bulk RNA-seq を行ったところ、tdTomato 陽性 ILC2 では ILC2 機能を司る遺伝子群の転写 (Gata3, Il5, Il13, Areg 等) が総じて減少していることが分かった。さらに ATAC-seq を行った結果、これらの遺伝子発現の減少は chromatin accessibility の低下と相関していた。以上より、tdTomato 陽性 TIGIT 陽性 ILC2 は、非常に活性化して IL-5 や IL-10 タンパク質が残存しているが、ゲノムレベルではクロマチン構造の変化が起こり、global transcriptional arrest を起こしている状態であることが示唆された。

次に、tdTomato 陽性 ILC2 の挙動を調べた。Kinetics analysis の結果、パピイン投与後 8 日目から tdTomato 陽性 ILC2 が誘導され、19 日まで常に 1-2%の比率であった。よって、慢性アレルギー炎症中に誘導される tdTomato 陽性 ILC2 には速やかな細胞死が誘導されている可能性を考えた。そこで、活性 pan-caspases を FACS で定量した結果、tdTomato 陽性 ILC2 では高い活性型カスパーゼを認めたため、tdTomato 陽性 ILC2 は前アポトーシス状態に陥っていることが示唆された。さらに、tdTomato 陽性 ILC2 の気管内での longevity を調べるために、tdTomato 陽性 ILC2 を慢性アレルギー炎症状態の気管内に投与したところ、投与後 1 時間でほとんど消失した。以上より、tdTomato 陽性 TIGIT 陽性 ILC2 は慢性アレルギー炎症下で、常に死んでいく細胞であることが示唆された。以上、TIGIT 陽性 ILC2 は非常に活性化した後に致死的な chromatin 変化が起きている細胞であるため、TIGIT 陽性 ILC2 の細胞死を活性化による細胞死 (Activation-induced cell death: AICD) と名付けることとした (図 2)。

慢性アレルギー炎症

活性化・疲弊マーカー

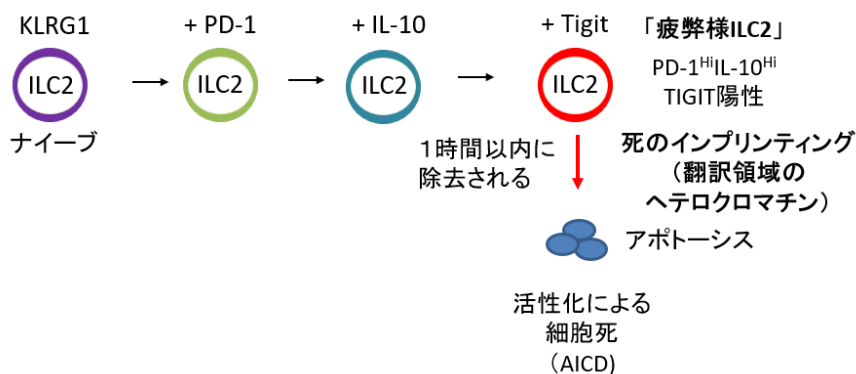


図2 活性化ILC2による段階的活性化・疲弊マーカーの獲得

さらに、ILC2 AICD の作用機序を検討した。TIGIT は、細胞内ドメインに ITIM、ITT モチーフを持っており、Akt-mTOR シグナルを抑制する (Sato K et al, PNAS 2020)。mTOR は細胞死を抑制する分子であり、TIGIT による Akt-mTOR 経路の抑制が AICD を誘導する可能性を検討した。TIGIT のリガンドとして最も親和性が高い膜分子は CD155 である。そこで、アレルギー炎症を起こした肺で CD155 の発現を調べた結果、肺胞マクロファージに最も高い CD155 の発現を認めた。そこで、肺胞マクロファージと tdTomato 陽性 ILC2 を共培養した結果、ILC2 の細胞死が誘導され、CD155 欠損肺胞マクロファージにより ILC2 細胞死が減少した。また、adventitial cuff と呼ばれる気管・脈管周辺領域において、肺 ILC2 と肺胞マクロファージの共局在を認め、肺胞マクロファージの除去により tdTomato 陽性 ILC2 の数が減少した。以上より、肺胞マクロファージに発現している CD155 により TIGIT 陽性 ILC2 の AICD が誘導されていることが示唆された (図 3)。

最後に、慢性気道アレルギー炎症における TIGIT の機能を調べた。TIGIT 欠損 CD45.2 骨髄細胞と CD45.1 骨髄細胞を用いて bone marrow competition を行ったところ、慢性気道アレルギー炎症において TIGIT 欠損により活性化 ILC2 の数が有意に上昇した。また、TIGIT-Cre-

ERT2/Rosa26-IsI-tdTomato マウスに慢性アレルギー炎症を起こし、TIGIT 阻害抗体を投与した結果、tdTomato 陽性 ILC2 の数だけでなく活性化 ILC2 の総数が上昇し、好酸球性の炎症が増悪した。ILC2 特異的な TIGIT の機能を検討するために、TIGIT 欠損 ILC2 と野生株 ILC2 を Rag1/gc 欠損マウスに気管内投与し、アレルギー炎症を誘導したところ、TIGIT 欠損 ILC2 の投与により好酸球性炎症の増悪を認めた。以上より、慢性気道アレルギー炎症で TIGIT が陽性になった ILC2 が素早く除去されることは、ホメオスタシスを維持するための新しい生体防御システムであることが分かった。

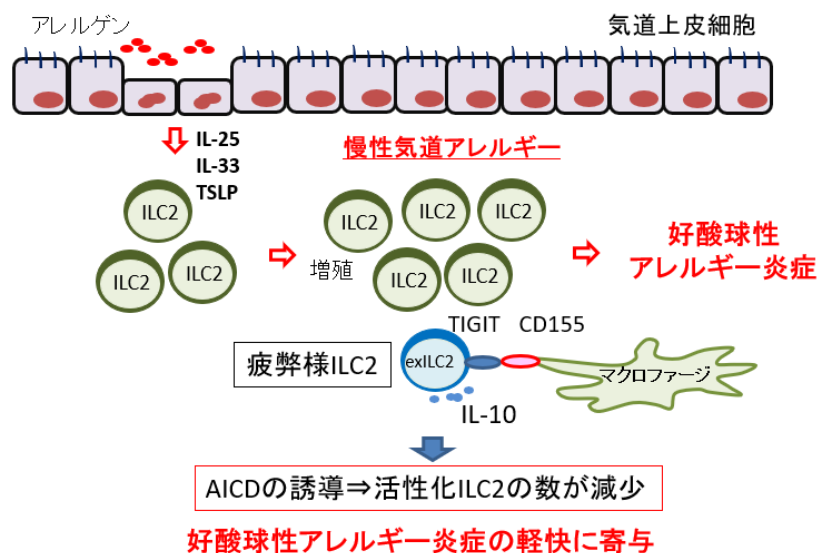


図3 CD155陽性マクロファージによるILC2 AICDの誘導

## 2) ILC2 訓練免疫と訓練 ILC2 除去マウス

パピニン点鼻投与回復後にアスペルギルスプロテアーゼを点鼻投与することで、ILC2 依存性訓練免疫現象を検討する系を立ち上げることに成功した。PD-1-Cre-ERT2/Rosa26-IsI-tdTomato マウスの系は立ち上がり、PD-1 発現と tdTomato の発現はほぼ 100%一致した。しかし、KLRG1-Cre-ERT2/Rosa26-IsI-tdTomato マウスは KLRG1 陽性 ILC2 の 50%程度しか tdTomato 陽性とならなかったため、本計画は pending とした。そこで、PD-1-Cre-ERT2/Rosa26-IsI-tdTomato マウスで訓練免疫現象を検証したところ、PD-1 陽性 ILC2 は訓練 ILC2 へと分化することが分かった。現在さらなる検討を行っているところである。

Gata3-loxp-stop-loxp-Frt-iDTR-EGFP-Frt マウスと Lck-Flippase0 マウスは無事に確立された。Gata3-loxp-stop-loxp-Frt-iDTR-EGFP-Frt マウスに Vav1-iCre マウスを掛け合わせ、血球全体で iCre を誘導したところ、CD4 T 細胞、NK 細胞、ILC1、ILC2、ILC3 に EGFP の発現を認めた。特に ILC2 に強い EGFP の発現を認めた。また、Gata3-loxp-stop-loxp-Frt-iDTR-EGFP-Frt マウスの血球には leaky EGFP の発現は認めなかった。しかし、Gata3-loxp-stop-loxp-Frt-iDTR-EGFP-Frt マウスにジフテリアトキシンを投与したところ、マウスが死亡した。中枢神経に GATA-3 が発現していることが知られているが、中枢神経では iDTR の leaky expression が起きていることが予想された。そこで、Gata3-loxp-stop-loxp-Frt-iDTR-EGFP-Frt マウスの骨髄細胞をドナーとして放射線照射野生株マウスに骨髄移植をしたところ、ジフテリアトキシン投与によるマウスの死亡は起きなくなった。最終的に、PD-1-Cre-ERT2/Gata3-loxp-stop-loxp-Frt-iDTR-EGFP-Frt/Lck-Flippase0 マウスの骨髄移植を行うことで、目的のマウスが完成した。現在、詳細を評価中であるが、予備データでは好ましい結果を得ている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Miyabe Yui, Tomizawa Hiroki, Saito Hidekazu, Yamada Toshiki, Shiina Kazuhiro, Koizumi Koh, Kawasaki Yohei, Suzuki Shinsuke, Fukuchi Mineyo, Ueki Shigeharu, Ebihara Takashi, Yamada Takechiyo	4. 巻 77
2. 論文標題 Quantification of Aspergillus fumigatus antigen Asp f 1 in airway tissue and allergic inflammation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 3154 ~ 3156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.15428	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 An Jianbo, Nagaki Yushi, Motoyama Satoru, Kuze Yuta, Hoshizaki Midori, Kemuriyama Kohei, Yamaguchi Tomokazu, Ebihara Takashi, Minamiya Yoshihiro, Suzuki Yutaka, Imai Yumiko, Kuba Keiji	4. 巻 41
2. 論文標題 Identification of Galectin-7 as a crucial metastatic enhancer of squamous cell carcinoma associated with immunosuppression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 5319 ~ 5330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-022-02525-1	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 海老原敬	4. 巻 66
2. 論文標題 抗原受容体をもたないリンパ球 NK細胞	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床検査	6. 最初と最後の頁 583 ~ 587
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 海老原敬, 立松恵, 高須賀俊輔, 山田俊樹, 山田武千代	4. 巻 80
2. 論文標題 2型自然リンパ球の訓練免疫	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 【COPDと気管支喘息、その周辺疾患-病態・診断・治療の最新動向-】喘息病態up-to-date	6. 最初と最後の頁 586 ~ 590
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 Ebihara T, Tatematsu M, Fuchimukai A, Yamada T, Yamagata K, Takasuga S, Yamada T	4. 巻 70
2. 論文標題 Trained innate lymphoid cells in allergic diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 174-180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.11.007	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 Toshiki Yamada, Megumi Tatematsu, Shunsuke Takasuga, Akane Fuchimukai, Kenki Yamagata, Shinsuke Seki, Keiji Kuba, Hideyuki Yoshida, Ichiro Taniuchi, Gunter Bernhardt, Kazuko Shibuya, Akira Shibuya, Takechiyo Yamada, Takashi Ebihara	4. 巻 220
2. 論文標題 TIGIT mediates activation-induced cell death of ILC2s during chronic airway allergy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20222005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20222005	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 Cui G, Shimba A, Jin J, Hojo N, Asahi T, Abe S, Ejima A, Okada S, Ohira K, Kato R, Tani-ichi S, Yamada R, Ebihara T, Shiroguchi K, and Ikuta K.	4. 巻 120
2. 論文標題 CD45 alleviates airway inflammation and lung fibrosis by limiting expansion and activation of ILC2s.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. USA	6. 最初と最後の頁 e2215941120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2215941120	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 海老原 敬, 山田俊樹	4. 巻 288
2. 論文標題 ILC2と疲弊	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 43-47
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 海老原敬、立松恵、高須賀俊輔	4. 巻 80
2. 論文標題 訓練免疫と自然リンパ球メモリー	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 月刊臨床免疫・アレルギー科 (臨床免疫・アレルギー科)	6. 最初と最後の頁 22-28
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15件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Toshiki Yamada, Megumi Tatematsu, Shunsuke Takasuga, Kenki Yamagata, Kazuko Shibuya, Akira Shibuya, Takechiyo Yamada, Takashi Ebihara
2. 発表標題 Activation-induced cell death of ILC2 regulates chronic allergic inflammation
3. 学会等名 4TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON INNATE LYMPHOID CELLS (ILC4) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Megumi Tatematsu, Akane Fuchimukai, Tsukasa Nabekura, Akira Shibuya, and Takashi Ebihara
2. 発表標題 Caloric restriction induces cellular quiescence in hepatic ILC1s
3. 学会等名 The 51th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Toshiki Yamada, Akane Fuchimukai, Megumi Tatematsu, Shunsuke Takasuga, Hideyuki Yoshida, Kazuko Shibuya, Akira Shibuya, Takashi Ebihara
2. 発表標題 TIGIT mediates activation-induced cell death of ILC2s
3. 学会等名 The 51th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 海老原敬
2. 発表標題 自然リンパ球の多様性と運命決定機構
3. 学会等名 第74回 日本細菌学会東北支部会 学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 立松恵、淵向茜、海老原敬
2. 発表標題 低栄養状態により誘導される ILC1 Quiescence
3. 学会等名 第74回 日本細菌学会東北支部会 学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 海老原敬
2. 発表標題 2型自然リンパ球の多様性とアレルギー疾患
3. 学会等名 第3回秋田アレルギー疾患フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 海老原敬
2. 発表標題 自然リンパ球の多様性と疾患
3. 学会等名 第86回秋田県医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 海老原敬
2. 発表標題 自然リンパ球の多様性と小児疾患
3. 学会等名 第121回日本小児科学会秋田地方会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamada T, Tatematsu M, Ebihara T.
2. 発表標題 Activation-induced cell death of ILC2s confers protection against chronic allergic inflammation
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 Tatematsu M, Sawa S, Ikuta K, Ebihara T.
2. 発表標題 The Ccr4-Not deadenylase complex controls antitumor NK cell activity
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 高須賀俊輔、海老原敬、佐々木雄彦
2. 発表標題 肝特異的ホスファチジルグリセロールリン酸ホスファターゼ遺伝子欠損によるラロン型低身長症様疾患モデルマウス
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高須賀俊輔、佐々木雄彦、海老原敬
2. 発表標題 代償的なINPP4B過剰発現によるPTEN遺伝子欠損の機能代替の機構
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 立松恵、高須賀俊輔、淵向茜、海老原敬
2. 発表標題 Ccr4-not複合体による自然リンパ球の制御
3. 学会等名 第75回日本細菌学会東北支部総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takashi Ebihara
2. 発表標題 Exhaustion and Activation-Induced Cell Death of ILC2s in chronic allergy
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Megumi Tatematsu, Akane Fuchimukai, Shunsuke Takasuga, Toshiki Yamada, Kenji Ishiwata, Ichiro Taniuchi, Shinichiro Sawa, Keiji Kuba, Takashi Ebihara
2. 発表標題 Cnot3 differentially regulates differentiation and function of innate lymphoid cells
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 海老原敬	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 11
3. 書名 標準微生物学 第14版 第3版 第30章 ウイルスの病原性	

1. 著者名 海老原敬	4. 発行年 2024年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 11
3. 書名 標準微生物学 第15版 第3版 第30章 ウイルスの病原性	

〔産業財産権〕

〔その他〕

微生物学講座所属 山田 俊樹 医員が自然リンパ球の国際学会において、Travel Awardsを受賞 <a href="https://www.med.akita-u.ac.jp/topics/20221220.php">https://www.med.akita-u.ac.jp/topics/20221220.php</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
---------------------------	-----------------------	----

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

ドイツ	Hannover Medical School			
米国	Washington University in St.Louis			