

201420062A

厚生労働科学研究費補助金  
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業  
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

## 自然リンパ球の活性化を介した肺炎球菌ワクチン開発

平成 26 年度 総括研究報告書

平成 27 年 3 月

研究代表者

金城 雄樹

(国立感染症研究所)

厚生労働科学研究費補助金  
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業  
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

## 自然リンパ球の活性化を介した肺炎球菌ワクチン開発

平成 26 年度 総括研究報告書

平成 27 年 3 月

研究代表者

金城 雄樹

(国立感染症研究所)

## 目 次

I. 自然リンパ球の活性化を介した肺炎球菌ワクチン開発 総括研究報告書（平成 26 年度）・・・・・・・・・・・・・・・・・・	1
研究代表者：金城 雄樹（国立感染症研究所真菌部）	
研究協力者：川上 和義（東北大学大学院医学系研究科）	
大石 和徳（国立感染症研究所感染症疫学センター）	
明田 幸宏（大阪大学微生物病研究所）	

## 自然リンパ球の活性化を介した肺炎球菌ワクチン開発

研究代表者 金城 雄樹 国立感染症研究所真菌部 室長

研究協力者 川上 和義 東北大学大学院医学系研究科 教授  
大石 和徳 国立感染症研究所感染症疫学センター センター長  
明田 幸宏 大阪大学微生物病研究所 特任講師

**研究要旨** 本研究では新規肺炎球菌ワクチンの開発を目的として、肺炎球菌蛋白抗原と糖脂質抗原の併用ワクチンの感染防御効果をマウスモデルで解析した。また、肺炎球菌感染防御に重要な多糖抗原の認識機構の解明に関する基礎的研究を行った。マウスに肺炎球菌蛋白抗原・糖脂質併用ワクチンを接種することにより、蛋白ワクチン抗原に対する高親和性 IgG 抗体産生が誘導され、血中に検出されることを見出した。また、併用ワクチン接種マウスの血中に認められる IgG 抗体は現行ワクチンに含まれない血清型を含む数種類の異なる血清型の菌株に結合した。さらに、免疫マウスの血中に認められる IgG 抗体が菌体に結合することで、補体 C3 の菌への沈着が増加することが明らかになった。以上の結果から、肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチンは血清型を超えた感染防御効果をもたらす可能性が示唆された。また、肺炎球菌多糖抗原の認識及び肺炎球菌感染防御に Dectin-2 という分子が重要な役割を担うことを見出した。Dectin-2 欠損マウスの樹状細胞では、肺炎球菌培養上清刺激における IL-12p40 産生の障害を認めた。また、そのサイトカイン産生誘導成分は ConA-sepharose 結合物質であることが明らかとなり、肺炎球菌の多糖成分の認識に Dectin-2 が重要な役割を担うと考えられた。さらに、Dectin-2 欠損マウスでは、肺炎球菌感染後の生存率及び菌体排除の低下を認めた。その結果、肺炎球菌の多糖成分の認識及び感染防御における Dectin-2 の重要性が示唆された。

### A. 研究目的

肺炎は日本人の死因の第3位である。肺炎は特に高齢者においては主要な死亡原因であり、その予防が重要な対策とな

る。肺炎球菌は成人肺炎の最も頻度の高い起炎菌であり、65歳以上の高齢者や慢性心肺疾患を有する患者では肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている。

現行の成人用肺炎球菌ワクチンは 23

価の莢膜多糖体を含んだ胸腺非依存性抗原であり、メモリー細胞が誘導されないことから効果の持続性に懸念がある。一方、小児用ワクチンは 13 価の莢膜多糖体を含んだ結合型のワクチンで有効性が高い。しかし、すでに 13 価ワクチンに含まれない血清型による侵襲性感染症の増加を認めている。そのため近い将来、現行ワクチンで対応できない血清型による感染増加の懸念がある。

我々はこれまでに、natural killer T (NKT) 細胞とよばれるリンパ球が肺炎球菌感染早期に糖脂質抗原を認識し、感染防御に重要な役割を担うことを見出した。また、NKT 細胞を活性化する糖脂質抗原投与にて肺炎球菌感染に対する抵抗性が高まることを明らかにした。さらに、臨床研究により成人肺炎球菌ワクチン接種による抗体産生における NKT 細胞の関与を示唆する結果を得た。

本研究ではこれらの知見を効果的な肺炎球菌ワクチンの開発に応用することを目標として、多くの肺炎球菌株で共通の構造をもつ蛋白抗原の PspA (pneumococcal surface protein A) と糖脂質抗原の併用ワクチンの肺炎球菌感染防御効果の解析を行った。また、現行ワクチンの抗原である肺炎球菌多糖成分の認識及び肺炎球菌感染防御機構における Dectin-2 という分子の役割について解析を行った。

## B. 研究方法

### 1) 肺炎球菌株：

肺炎球菌は血清3型 (URF918株または WU2株)、血清6B型 (BG7322株) 及び

侵襲性肺炎球菌感染症症例より分離した菌株 (慶応大学医学部 生方公子先生より供与) を実験に用いた (表1)。肺炎球菌はTodd-Hewitt 液体培地または血液寒天培地を用いて37°C、5% CO<sub>2</sub>環境下で培養した。培養開始6時間後の対数増殖期に菌液を回収し、2回洗浄後、約3×10<sup>8</sup> CFU/mlに菌液を調整し使用まで-80°Cにて保存した。

### 2) 肺炎球菌蛋白抗原・糖脂質抗原併用ワクチンの投与スケジュール及び血漿中の抗体価の測定：

C57BL/6 マウスに肺炎球菌蛋白抗原 PspA と糖脂質抗原を経鼻接種した。蛋白抗原は1週間毎に3回接種を行い、糖脂質抗原は初回のみ接種した。最終免疫の1週後にマウスより血漿を採取し、高親和性抗 PspA IgG 抗体について、尿素洗浄処理を追加した ELISA 法にて測定した。

### 3) 肺炎球菌への抗 PspA IgG 抗体結合試験及び補体沈着試験

免疫マウスまたは非免疫マウスから採取した非働化血漿を肺炎球菌と混ぜて37°Cで30分培養し、菌に結合した mouse IgG 抗体を2次抗体で検出し、フローサイトメーター (BD FACSCalibur™) で解析した。

補体 C3 沈着の解析では、免疫マウスまたは非免疫マウスから採取した非働化血漿を肺炎球菌と混ぜて37°Cで30分培養した。その後、非免疫マウスから採取した新鮮な血漿を添加して37°Cで30分培養し、沈着した補体 C3 を2次抗体で検出し、上記同様にフローサイトメーターで解析した。フローサイトメーター

の解析には、FlowJo を用いた。

4) 肺炎球菌 lysate 及び培養上清刺激による樹状細胞のサイトカイン産生 :

C57BL/6 野生型 (WT) マウスまたは Dectin-2KO マウス (東京理科大学 岩倉洋一郎教授より供与) の骨髓細胞を GM-CSF 存在下で培養して分化させた樹状細胞を用いた。樹状細胞を肺炎球菌 lysate または肺炎球菌培養上清と共に培養し、上清中の IL-12p40 を ELISA 法にて測定した。

また、肺炎球菌培養上清を ConA-sepharose カラムを用いて結合物質と非結合物質に分離し、樹状細胞と培養して、上清中の IL-12p40 を ELISA 法にて測定した。

5) Dectin-2KO マウスにおける肺炎球菌感染後の生存期間観察 :

WT マウス及び Dectin-2KO マウスに、 $7.5 \times 10^4 \sim 3.0 \times 10^5$  colony forming units (CFU) の肺炎球菌を気管内投与により感染させ、感染後の生存期間を観察した。

6) Dectin-2KO マウスにおける肺炎球菌感染後の肺内菌数定量 :

WT マウス及び Dectin-2KO マウスに、 $7.5 \times 10^4 \sim 3.0 \times 10^5$  colony forming units (CFU) の肺炎球菌を気管内投与により感染させた。感染 3 日後に肺を摘出し、5ml の PBS でホモジネート後、1/2 生理食塩水で希釈系列を作製した。ヒツジ血液寒天培地に 100 $\mu$ l のホモジネートを均一に塗抹し、37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub> 存在下で一晩培養し、各コロニー数をカウントし、肺内生菌数の定量を行った。

7) 統計解析 :

2 群間の比較は student's-*t* test を用いて検定し、3 群間以上の有意差検定は ANOVA with a post hoc 検定を用いて行った。生存曲線は Kaplan-Meier log rank 検定を用いて行った。 $P < 0.05$  を有意差ありと判定した。

(倫理面への配慮)

マウスを用いた実験では、国立感染症研究所または東北大学の動物実験専門委員会及び倫理委員会からの承認を得ている。

C. 研究結果

1) 肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチンによる高親和性 IgG 抗体産生誘導及び菌体への結合性 :

これまでの研究にて、肺炎球菌蛋白抗原・糖脂質併用ワクチンにより、蛋白抗原特異的 IgG 抗体産生が誘導されることを明らかにした。しかし、その IgG 抗体が蛋白抗原に対して親和性の高い抗体かどうか明らかになっていなかった。そこで、尿素洗浄により低親和性抗体を除く方法を用いて、高親和性 IgG 抗体価を測定した。その結果、図 1 に示すように、無処置群や蛋白抗原単独では有意な抗体価の上昇を認めないものの、蛋白抗原・糖脂質併用接種群では、著明な IgG 抗体価の上昇を認めた。この結果より、本肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチンにより、蛋白抗原に対して高親和性の IgG 抗体産生が誘導されることが示された。

蛋白抗原特異的IgG抗体価 (log<sub>2</sub>)

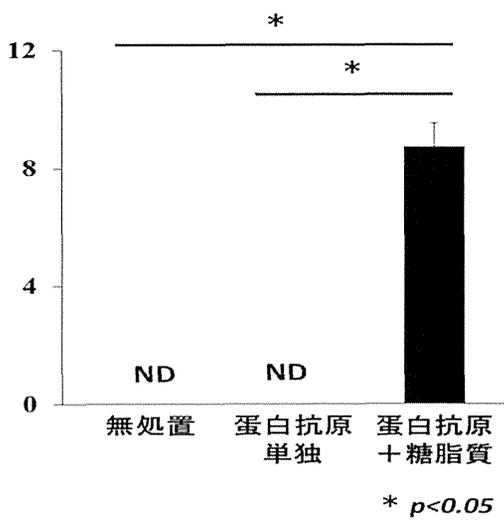


図 1. 肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチンによる高親和性 IgG 抗体産生誘導

無処置群、蛋白抗原単独免疫群、肺炎球菌蛋白・糖脂質併用免疫群の血漿中の蛋白抗原に対する高親和性 IgG 抗体価を示した。

肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチン接種により誘導された蛋白抗原に対する高親和性 IgG 抗体が、肺炎球菌に結合するかどうか明らかにするために解析を行った。非免疫マウスの血漿または併用ワクチン免疫マウスの血漿を肺炎球菌と培養し、IgG 抗体の菌への結合性を解析した。これまでに、肺炎球菌感染マウスモデルにて肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチンによる感染防御効果を認めた WU2 株 (血清 3 型) 及び BG7322 株 (血清 6B 型) を用いて解析を行った。その結果、併用ワクチン免疫血漿中の IgG 抗体がどちらの菌株に対しても結合性が高いことが示された (図 2)。

非免疫血漿処理 免疫血漿処理

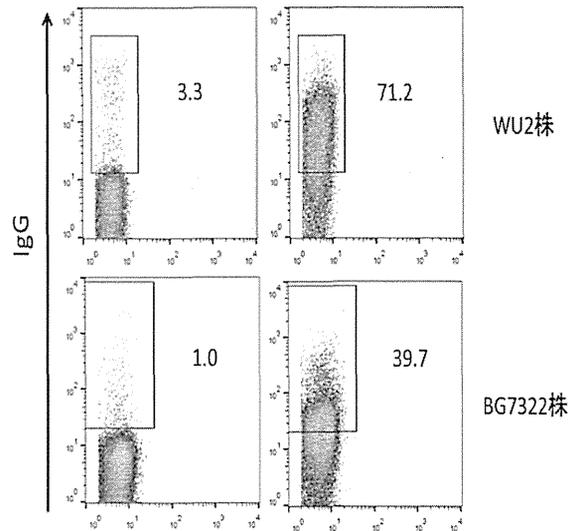


図 2. 蛋白・糖脂質併用ワクチン免疫マウス血漿中 IgG 抗体の肺炎球菌への結合性

肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチン免疫血漿または非免疫血漿を処理した菌株における IgG 抗体の結合性を示した。数字は、IgG 抗体の陽性率 (%) を示した。

さらに、肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチン免疫マウスの血漿を用いた場合、表 1 に示す数種類の血清型の 10 菌株に対して IgG 抗体が結合することが分かった (表 1)。血清 6C 型、33 型及び 38 型など現行ワクチンに含まれない血清型の菌株に対しても、免疫マウス血漿中の IgG 抗体の結合性を認めた (表 1)。

次に、肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチン免疫マウスの血中に認められる IgG 抗体が肺炎球菌に結合することにより、補体の菌への沈着に影響を及ぼすかどうか解析を行った。

表 1. 肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチン免疫マウス血漿中 IgG 抗体の肺炎球菌への結合性

菌株名	血清型	抗体結合
WU2	3	+
KK1358	3	+
BG7322	6B	+
KK458	6B	+
KK1324	6C	+
KK1492	6C	+
KK1692	14	+
KK1302	19F	+
KK067	33	+
KK699	38	+

非免疫マウスまたは肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチン免疫マウスの血漿を肺炎球菌株と培養した。その後、補体成分として血漿を添加し、菌への補体 C3 の結合性を調べた。これまでに、マウスの肺炎球菌感染モデルにて、同併用ワクチンによる感染防御効果を認めた血清 3 型の WU2 株及び血清 6B 型の BG7322 株を用いた解析では、併用ワクチン免疫血漿にて、補体 C3 の菌への沈着が増加した (図 3)。

さらに、肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチン免疫血漿では血清 6C 型及び 38 型など現行ワクチンに含まれない血清型の菌株に対しても、補体 C3 の沈着増加を認めた (図 4)。

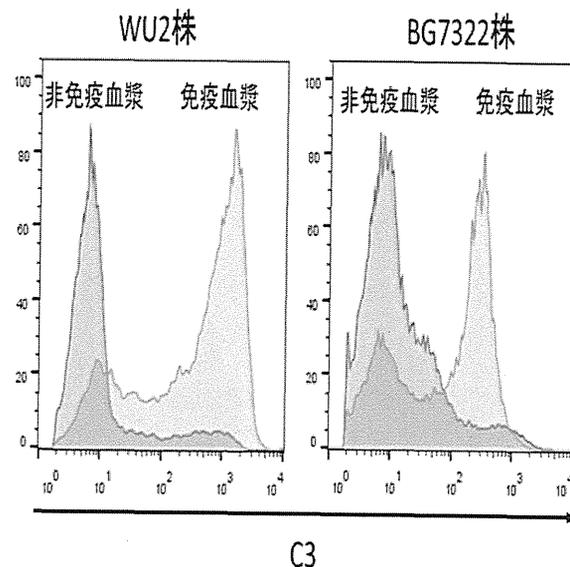


図 3. 免疫血漿中の抗体結合による補体 C3 の菌体沈着増加

非免疫群の血漿または肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチン免疫群の血漿と菌を培養し、その後、補体の供給源として非免疫群の血漿と培養し、菌に結合する補体 C3 を検出した。

以上の結果より、肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチンの免疫によって誘導される蛋白抗原に対して高親和性の IgG 抗体が菌に結合することにより、補体 C3 の沈着が増加することが明らかになった。菌のオプソニン化により食細胞への貪食が増強すると考えられる。現行ワクチンに含まれない複数の血清型に対しても IgG 抗体の結合及び C3 の沈着が増加することから、本併用ワクチンによる血清型を超えた肺炎球菌感染防御効果が期待される。

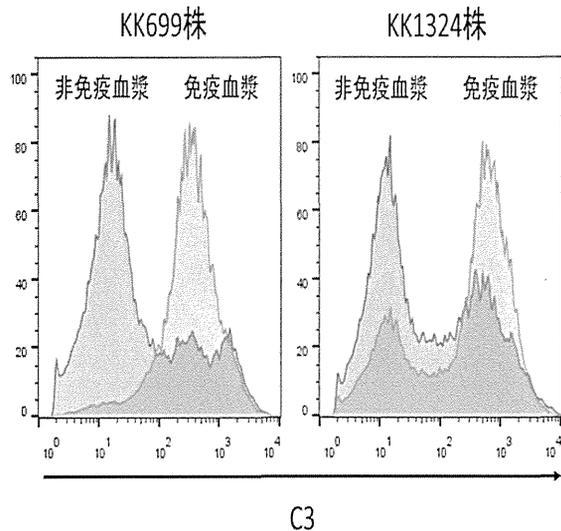


図4. 免疫血漿中の抗体結合による補体 C3 の菌体沈着増加

非免疫群の血漿または肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチン免疫群の血漿と菌を培養し、その後、補体の供給源として非免疫群の血漿と培養し、菌に結合する補体 C3 を検出した。

## 2) 肺炎球菌多糖抗原の認識及び抗体産生における Dectin-2 の役割：

本研究では、これまでに現行肺炎球菌ワクチンの抗原である莢膜多糖の認識及び抗体産生において、樹状細胞等に発現する Dectin-2 という分子が重要であることを明らかにした (Miyasaka et al. PLoS One 2013)。そこで、Dectin-2 を介する肺炎球菌多糖抗原の認識及び感染防御機序をさらに明らかにするために、野生型 (WT) 及び Dectin-2 欠損 (KO) マウスの骨髄由来樹状細胞を肺炎球菌 lysate で刺激し、培養上清中の IL-12p40 産生を調べた。その結果、WT マウスの樹状細胞と比較して、Dectin-2 KO マウスの樹状細胞は IL-12p40 の産生が低いことが分かった (図 5)。

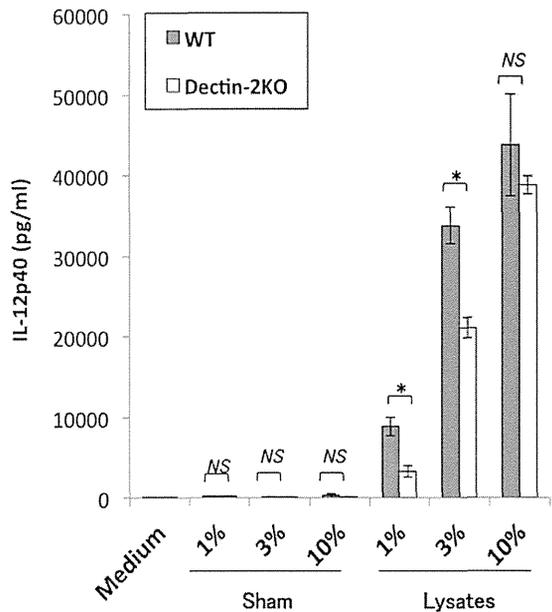


図 5. Dectin-2 を介する肺炎球菌菌体成分の認識

WT マウス及び Dectin-2 KO マウスの骨髄由来樹状細胞を肺炎球菌の lysates と培養して、上清中の IL-12p40 を測定した。

肺炎球菌培養上清を用いた解析においても、Dectin-2 KO マウスの樹状細胞ではサイトカイン産生の低下を認めた (図 6)。そのことから、肺炎球菌の多糖抗原を含む培養上清中の成分が Dectin-2 によって認識されることが明らかになった。

肺炎球菌培養上清に含まれる成分のうち、多糖成分が Dectin-2 によって認識されると考えられる。多糖成分であることを確認するために、肺炎球菌培養上清を ConA-sepharose カラムにて ConA-sepharose 結合物質と非結合物質に分けて解析を行った。その結果、ConA-sepharose 結合物質が WT マウスの樹状細胞を刺激して IL-12p40 を産生さ

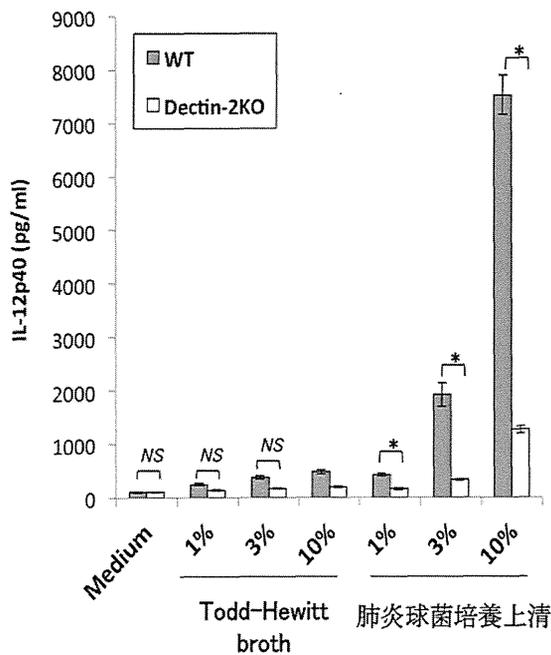


図 6. Dectin-2 を介する肺炎球菌培養上清中の菌体成分の認識

WT マウス及び Dectin-2 KO マウスの骨髄由来樹状細胞を肺炎球菌培養上清と培養して、培養上清中の IL-12p40 を測定した。

せることが分かった。

次に、ConA-sepharose 結合物質によるサイトカイン産生を WT マウスの樹状細胞と Dectin-2 KO マウスの樹状細胞で比較したところ、Dectin-2 KO マウスではサイトカイン産生の低下を認めたことから、ConA-sepharose 結合物質の認識に Dectin-2 が重要な役割を担うことが明らかになった (図 7)。

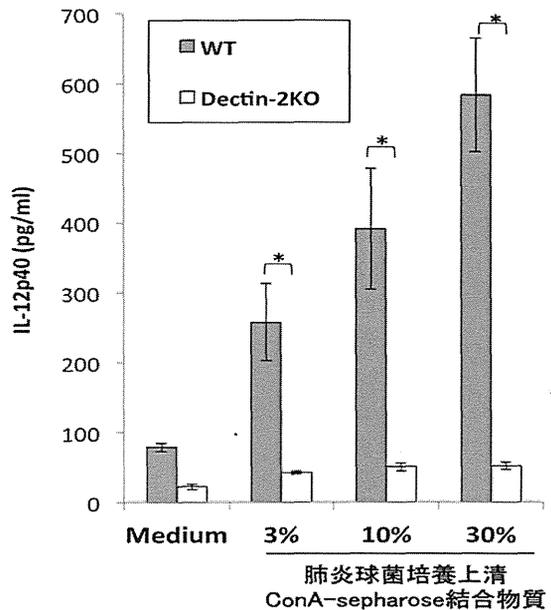


図 7. 肺炎球菌培養上清中の ConA-sepharose 結合物質は Dectin-2 を介して認識される

WT マウス及び Dectin-2 KO マウスの骨髄由来樹状細胞を肺炎球菌培養上清中の ConA-sepharose 結合物質と培養して、培養上清中の IL-12p40 を測定した。

肺炎球菌培養上清中の ConA-sepharose 結合物質は多糖体であると考えられ、その認識に Dectin-2 が重要な役割を担うと考えられる。また、これまでに成人用肺炎球菌多糖ワクチン接種による IgG 抗体産生への Dectin-2 の重要性を明らかにしてきた。次に、肺炎球菌そのものに対する感染防御への Dectin-2 の役割についても解析を行った。WT マウスと Dectin-2KO マウスに肺炎球菌を感染させて生存率を比較したところ、Dectin-2KO マウスで有意な生存率の低下が観察された (図 8)。

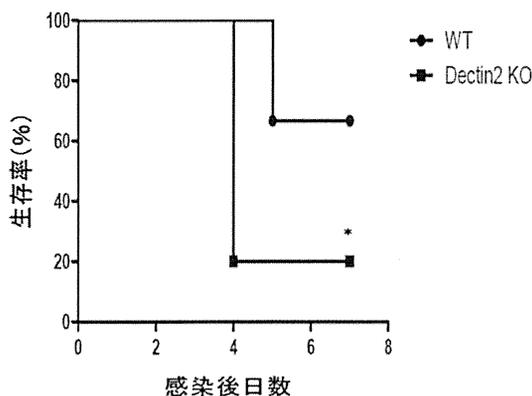


図 8. 肺炎球菌感染後の生存期間に及ぼす Dectin-2 欠損の影響

WT 及び Dectin-2KO マウスに肺炎球菌を感染させ、生存率を調べた。\*  $p < 0.05$

さらに、肺炎球菌の排除における Dectin-2 の役割を明らかにするため、肺炎球菌感染 3 日後の肺内生菌数を調べたところ、WT マウスと比較して、Dectin-2 KO マウスでは有意に肺内生菌数が増加していた (図 9)。これらの結果から、Dectin-2 は成人用肺炎球菌多糖ワクチン接種による IgG 抗体産生に関与するのみならず、肺炎球菌菌体成分の ConA-sepharose 結合物質の認識を介して、肺炎球菌感染防御において重要な役割を担うことが明らかになった。Dectin-2 は、肺炎球菌感染予防において重要な分子であると考えられる。

#### D. 考察

肺炎球菌は 90 種類以上の血清型が存在する。本研究では、多くの肺炎球菌株に

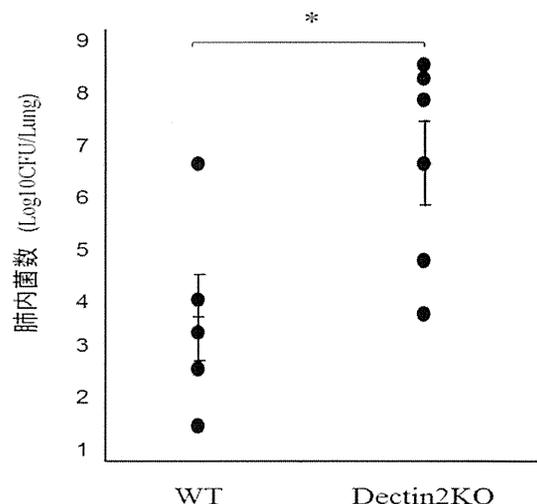


図 9. 肺炎球菌感染後の菌体排除における Dectin-2 欠損の影響

WT 及び Dectin-2KO マウスに肺炎球菌を感染させ、感染 3 日後の肺内生菌数を調べた。\*  $p < 0.05$

対して有効な新しいワクチンの開発を目指し、肺炎球菌蛋白抗原と糖脂質抗原の併用ワクチンの効果を解析した。これまでに、肺炎球菌蛋白抗原と糖脂質抗原の併用ワクチンの経鼻接種により、肺炎球菌感染後の菌体排除が促進され、生存率が高いという結果を得た。今回、肺炎球菌蛋白と糖脂質の併用ワクチンでは、血中の高親和性 IgG 抗体の産生が誘導されることが示された。

肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチンの接種により血中に誘導される IgG 抗体は、少なくとも数種類の血清型の 10 菌株に結合することを見出した。さらに、菌に IgG 抗体が結合することで補体 C3 の菌体沈着が増加することが明らかになった。菌への IgG 抗体の結合及び補体 C3 の沈着増加は、血清 6C 型及び 38 型など現行ワクチンに含まれない血清型の菌株に対しても認められたことより、

本併用ワクチンの血清型を超えた感染防御効果が期待される。以上の結果より、糖脂質抗原による NKT 細胞の活性化は、肺炎球菌蛋白ワクチンの効果を増強するのに有用であることが示唆された。

また、本研究では現行の肺炎球菌多糖ワクチンの有効性を高める方法を模索するために、肺炎球菌多糖抗原の認識及び感染防御機構の解析を行った。その結果、Dectin-2 という糖鎖を認識する分子が肺炎球菌多糖抗原ワクチンの認識に関与することを見出した。Dectin-2 は  $\alpha$ -マンナンや高マンノース残基をカルシウムイオン依存的に認識し、病原微生物に対する様々な免疫応答を誘導する。

これまでの我々の研究で、Dectin-2KO マウスでは成人用肺炎球菌多糖ワクチン接種後の血清 3 型を含む複数の莢膜多糖に対する血清中 IgG 抗体価が有意に低下することが分かった。さらに今回、Dectin-2 が肺炎球菌培養上清中の ConA-sepharose 結合物質の認識に重要であることが明らかになった。今後の解析で、Dectin-2 によって認識される肺炎球菌多糖成分を明らかにしたい。

また、Dectin-2KO マウスでは WT マウスと比較して、肺炎球菌感染後の生存率及び菌体排除の低下を示したことから、Dectin-2 は肺炎球菌の多糖成分の認識及び肺炎球菌感染防御に重要な役割を担うと考えられる。Dectin-2KO マウスでは、肺炎球菌感染後の IgG3 抗体の産生低下を示唆する結果を得ており、今後の解析により、肺炎球菌多糖抗原の認識及び肺炎球菌感染防御における Dectin-2 の重要性を明らかにしたい。

## E. 結論

本研究では、血清型を超える予防効果をもたらす新しいワクチンの開発を目指し、肺炎球菌蛋白抗原と糖脂質抗原の併用ワクチンの効果をマウスモデルで解析した。肺炎球菌蛋白抗原と糖脂質抗原の併用ワクチンは、蛋白抗原に対して高親和性の IgG 抗体産生を誘導することが明らかになった。本併用ワクチンによって誘導される高親和性 IgG 抗体は、少なくとも数種類の血清型の肺炎球菌株に結合し、補体 C3 の菌への沈着を増加させた。IgG 抗体及び補体 C3 の沈着増強効果は現行ワクチンに含まれない一部の血清型にも認めたことより、血清型を超えた肺炎球菌感染予防効果が期待される。

また、肺炎球菌多糖抗原による免疫誘導機序を解析し、Dectin-2 という分子が多糖抗原認識及び肺炎球菌感染防御の誘導に重要であることも明らかにした。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shimizu K, Sato Y, Shinga J, Watanabe T, Endo T, Asakura M, Yamasaki S, Kawahara K, Kinjo Y, Kitamura H, Watarai H, Ishii Y, Tsuji M, Taniguchi M, Ohara O, Fujii S. KLRG+ invariant natural killer T cells are long-lived effectors. Proc Natl Acad Sci USA. 111(34):12474-9, 2014.

2. 金城 雄樹. インバリアントNKT細胞による糖脂質抗原認識と細菌感染防御の関連. *Surgery Frontier* 21(3):46-51, 2014.
  3. 金城 雄樹. 自然リンパ球 iNKT細胞. *医学のあゆみ* 251(6):486-489, 2014.
  4. Keigo Ueno, Yuki Kinjo, Yoichiro Okubo, Kyoko Aki, Makoto Urai, Yukihiro Kaneko, Kiminori Shimizu Danni Wang, Akiko Okawara, Takuya Nara, Kayo Ohkouchi, Yuki Mizuguchi, Susumu Kawamoto Katsuhiko Kamei, Hideaki Ohno, Yoshihito Niki, Kazutoshi Shibuya, Yoshitsugu Miyazaki. Dendritic cell-based immunization ameliorates pulmonary infection with highly virulent *Cryptococcus gattii*. *Infect Immun*, 2015, doi:10.1128/IAI.02827-14.
  2. 学会発表
    1. 金城 雄樹, 金子 幸弘, 梅山 隆, 川上 和義, 大石 和徳, 宮崎 義継. マウスモデルでの肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチンの感染防御効果の解析. 第 88 回日本感染症学会学術講演会・第 62 回日本化学療法学会総会合同学会, 6月18日-20日, 2014年, 福岡.
    2. 水口 裕紀, 井澤 由衣奈, 北野 尚樹, 上野 圭吾, 浦井 誠, 金子 幸弘, 朴 貞玉, 明田 幸宏, 川上 和義, 竹山 春子, 川原 一芳, 大石 和徳, 金城 雄樹. NKT細胞の活性化を介する肺炎球菌ワクチンの感染防御効果解析. 第 25 回日本生体防御学会学術総会, 7月9日-11日, 2014年, 仙台.
    3. 水口 裕紀, 上野 圭吾, 金子 幸弘, 朴 貞玉, 明田 幸宏, 川原 一芳, 大石 和徳, 金城 雄樹. NKT細胞の活性化を介した肺炎球菌蛋白ワクチンの効果. 第 97 回日本細菌学会関東支部総会, 10月30-31日, 2014年, 東京.
    4. 金城 雄樹. 糖脂質を用いた肺炎球菌ワクチン開発. 第12回日本糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム, 12月4-5日, 2014年, 東京.
    5. Yuina Izawa, Keigo Ueno, Kazuyoshi Kawakami, Yuki Kinjo. The protective effect of immunization with protein and glycolipid against pneumococcal infection. 第 43 回日本免疫学会総会, 12月10-12日, 2014年, 京都.
- H. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得：なし
  2. 実用新案登録：なし
  3. その他：なし

