

課題番号	LS095
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成 22 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	新たな結核菌受容体を介する生体防御機構の解明と宿主の免疫賦活に向けた新戦略
研究機関・ 部局・職名	九州大学・生体防御医学研究所・教授
氏名	山崎 晶

1. 当該年度の研究目的

結核は結核菌の感染に伴う疾患であるが、実際に結核菌を認識する宿主側の受容体に関しては未だに不明な点が多い。近年申請者らは、免疫細胞に発現するレクチン受容体 Mincle を見出し、結核菌を認識する受容体であることを初めて発見した。さらに、Mincle が結核菌細胞壁に含まれる糖脂質、トレハロースジミコール酸(TDM)に直接結合し、免疫系を活性化することも明らかにした。TDM は、従来より、免疫賦活作用を有するアジュバントとして知られていたため、Mincle はアジュバント作用を担う受容体であることが判明した。Mincle が認識する新たな微生物由来、合成化合物由来の新規リガンドを探索することで、新たなアジュバント候補の発見を目指す。

2. 研究の実施状況

レクチン受容体が認識するリガンドの同定
 様々な病原体より抽出した糖脂質、合成糖脂質をターゲットに、リガンド活性を蛍光で速やかに検出できるレポーター細胞を用いてリガンドスクリーニングを実施した。その結果、複数の合成糖脂質に活性を見出した。また、病原性真菌より活性成分を分離・精製し、新しい骨格のリガンドであることを明らかにした。今後、野生型、レクチン受容体ノックアウトマクロファージを用いた *in vitro* 解析、マウスを用いた *in vivo* 免疫賦活化作用(アジュバント活性)を実施していく。

結核菌を認識する新たな受容体の探索
 レクチン受容体を対象に、cDNA クローニングを行い、新たな結核菌認識受容体の同定を目指している。1つの候補受容体を見出し、現在 *in vivo* での機能解析を中心に進めている。

肉芽腫形成の分子機構の解析
 TDM による肉芽腫形成に至る分子機構をノックアウトマウスを用いて絞り込む解析を遂行している。並行して肉芽腫形成過程を可視化することを目的とし、GFP-IRES-DTR ノックインマウスを作成中である。当該マウスはレクチン受容体発現細胞の時期特異的除去を可能にするシステムとしても貴重なツールであり、個体レベルでの細胞除去条件を検討している。

獲得免疫活性化の分子機構の解析
 樹状細胞に発現するレクチン受容体に対するモノクローナル、ポリクローナル抗体を取得中である。獲得免疫活性化におけるこれらの受容体の役割を、阻害抗体、ノックアウトマウスを用いて遅延型過敏反応(delayed-type hypersensitivity; DTH)を指標に解析していく。

様式19 別紙1

3. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計 3 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 2 件</p> <p>Sousa MG, Reid DM, Schweighoffer E, Tybulewicz V, Ruland J, Langhorne J, Yamasaki S, Taylor PR, Almeida SR and Brown GD. Restoration of pattern recognition receptor co-stimulation can cure chronic fungal infection. <i>Cell Host. Microbe.</i> 2011; 9: 436-443.</p> <p>Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov I-I, Umesaki Y, Itoh K and Honda K. Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous Clostridium Species <i>Science</i> 2011; 331:337-41.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 1 件</p> <p>Shibata K, Yamada H, Sato T, Dejima S, Nakamura M, Ikawa T, Hara H, Yamasaki S, Kageyama R, Iwakura Y, Kawamoto H, Toh H, Yoshikai Y. Notch-Hes1 pathway induces IL-17-producing $\gamma \delta$ T cells. <i>Blood</i> in press.</p>
<p>会議発表</p> <p>計 1 件</p>	<p>専門家向け 計 1 件</p> <p>第7回宮崎サイエンスキャンプ 生体の危機感知受容体と免疫応答 山崎 晶 宮崎 2011.2.25-27</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書</p> <p>計 0 件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状 況</p> <p>計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/labo/molimm/</p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>九州大学のWEB サイトの中に特色ある研究の取り組みとして、本プログラムの内容を公開し、研究目的・研究内容の情報発信を行った。</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載</p> <p>計 0 件</p>	
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額
直接経費	128,000,000	0	75,800,000	52,200,000
間接経費	38,400,000	0	22,740,000	15,660,000
合計	166,400,000	0	98,540,000	67,860,000

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度 執行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額
直接経費	0	75,800,000	0	75,800,000	3,401,156	72,398,844
間接経費	0	22,740,000	0	22,740,000	1,020,346	21,719,654
合計	0	98,540,000	0	98,540,000	4,421,502	94,118,498

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	2,080,605	実験器具、実験動物等
旅費	29,200	打合せ旅費(京都)
謝金・人件費等	0	
その他	1,291,351	実験動物管理等
直接経費計	3,401,156	
間接経費計	1,020,346	
合計	4,421,502	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
				0		
				0		
				0		