

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 23 年度)**

本様式の内容は一般に公表されず

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

<p>レクチン受容体を介した結核菌認識機構に関して、以下の2点に注力して研究を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ レクチン受容体 Mincle 発現細胞の可視化と時期特異的除去を目的とし、Mincle 遺伝子座を GFP-IRES-DTR(ジフテリア毒素受容体)で置換したノックインマウスを樹立する。 ・ レクチン受容体は遺伝子重複を経て多様性を獲得してきたと考えられている。結核 vs. 宿主の進化上の攻防という視点から、結核菌を認識する複数の受容体がクラスターを形成して存在している可能性が考えられる。実際 Mincle の他に新たな結核菌受容体を1種類同定しているが、新たに近傍の分子に着目して、更なる結核菌受容体の単離を目指す。

2. 研究の実施状況

<ul style="list-style-type: none"> ・ レクチン受容体 Mincle 遺伝子座を GFP-IRES-DTR(GID)で置換したノックインマウスの樹立に成功した。得られた MincleGID/+マウスのミエロイド系細胞は LPS 刺激に応答して Mincle と GFP の誘導が検出されたことから、GFP 発現は Mincle 発現を忠実に反映することが確認できた。一方、MincleGID/GID マウスでは GFP の誘導は見られるが、Mincle の発現は失われていた。さらに、DT 投与によって Mincle 陽性細胞が速やかに消失することも判明した。以上より、当該マウスは、Mincle 発現細胞を GFP の蛍光で追跡可能であり、かつ Mincle 発現細胞を時期特異的に除去可能なモデルであることが確認された。 ・ 新たに結核菌を認識するレクチン受容体を更に1種類同定した。この受容体は、活性化受容体として機能し、さらに TDM とは異なる結核菌成分をリガンドとすることを見出しつつある。この受容体は主に樹状細胞に発現していることから、結核菌認識後の獲得免疫活性化への活性化に寄与している可能性が考えられる。 ・ レクチン受容体 Mincle の新規リガンドを2種類同定した。宿主の獲得免疫を活性化させる新たなアジュバント候補骨格として有望であると考えられる。

様式19 別紙1

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 2 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 2 件 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.2011. Notch-Hes1 pathway induces IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells. Blood. 118, 586-593. ISSN:21606479 URL:http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/118/3/586.long</p> <p>Sousa MG, Reid DM, Schweighoffer E, Tybulewicz V, Ruland J, Langhorne J, Yamasaki S, Taylor PR, Almeida SR and Brown GD. 2011. Restoration of pattern recognition receptor co-stimulation can cure chronic fungal infection. Cell Host. Microbe. 9, 436-443. ISSN:21575914 URL:http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312811001272</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 11 件</p>	<p>専門家向け 計 10 件</p> <p>第 76 回日本インターフェロン・サイトカイン学会／第 19 回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム 2011(JSIGR-MMCB2011) Regulation of immune responses through C-type lectin receptors Sho Yamasaki 大阪 2011.5.25-27</p> <p>第 11 回神戸膠原病研究会 T 細胞セレクションの戦略とレパトア形成 山崎 晶 神戸 2011.6.8</p> <p>第 20 回内毒素・LPS 研究会 C 型レクチンを介する結核菌糖脂質の認識と応答 山崎 晶 東京 2011.6.25</p> <p>Cold Spring Harbor Asia Conferences Regulation of immune responses through C-type lectin Mincle Sho Yamasaki Suzhou, China 2011.9.8-12</p> <p>第 84 回日本生化学会大会 Regulation of immune responses through Mincle that senses dead cells 山崎 晶 京都 2011.9.21-24</p> <p>第 34 回日本分子生物学会年会 山崎 晶 Molecular mechanisms of cellular stress recognition and responses 横浜 2011.12.13-16</p> <p>The 10th Global COE International Symposium Sho Yamasaki Sensing “danger” through C-type lectin receptor Mincle. Singapore 2011.12.22-23</p>

様式19 別紙1

	<p>第6回鹿児島呼吸器内科セミナー 抗酸菌を認識する新たな免疫受容体の同定 山崎 晶 鹿児島 2012.2.21</p> <p>九州大学 最先端・次世代研究開発支援プログラム 研究発表会 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 山崎 晶 福岡 2012.2.28</p> <p>日本薬学会第132年会 C型レクチン受容体による免疫応答 山崎 晶 札幌 2012.3.28-31</p> <p>一般向け 計1件</p> <p>Bio Japan2011 山崎 晶 C型レクチンを介する結核菌アジュバント作用機序 神奈川 パシフィコ横浜 2011.10.5-7</p>
<p>図書 計1件</p>	<p>Yasunobu Miyake, and Sho Yamasaki. 2012. Sensing Necrotic Cells. Landes Bioscience and Springer Science+Business Media (Self and Nonself, edited by Carlos Lopez-Larrea), 144-152.</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (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>平成24年2月28日(火)にアクロス福岡4F 国際会議場に於いて開催された市民公開発表会「九州大学 最先端・次世代研究開発支援プログラム研究発表会」において研究成果を国民に紹介し、質疑を含めた対話を実施した。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 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23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せん

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	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	128,000,000	75,800,000	0	52,200,000	0
間接経費	38,400,000	22,740,000	0	15,660,000	0
合計	166,400,000	98,540,000	0	67,860,000	0

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	当該年度返還 額
直接経費	72,398,844	0	0	72,398,844	40,992,828	31,406,016	0
間接経費	21,719,654	0	0	21,719,654	12,297,848	9,421,806	0
合計	94,118,498	0	0	94,118,498	53,290,676	40,827,822	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	32,024,773	実験器具、実験動物等
旅費	905,190	学会参加、研究打合せ
謝金・人件費等	4,625,211	実験補助員等
その他	3,437,654	実験動物管理、外部委託等
直接経費計	40,992,828	
間接経費計	12,297,848	
合計	53,290,676	

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
バイオクリーンベン チ	MCV-B91S	1	720,300	720,300	2011/4/28	九州大学
インキュベーター シェーカー	E-24R	1	1,167,600	1,167,600	2011/4/28	九州大学
ProfoniaシステムSUP rAプロテインAソフト ウェア	6201013JA	1	2,100,000	2,100,000	2011/9/14	九州大学
FACS Jazz FIRST EDITION INSTURUMENT	日本BD	1	10,920,000	10,920,000	2011/9/30	九州大学