

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) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されません

| | |
|----------------|---|
| 研究課題名 | ポツリヌス毒素複合体の体内侵入機構の解明と経粘膜ワクチンデリバリーとしての応用 |
| 研究機関・ 部局・職名 | 大阪大学・微生物病研究所・特任教授 |
| 氏名 | 藤永 由佳子 |

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

| | 交付決定額 | 交付を受けた額 | 利息等収入額 | 収入額合計 | 執行額 | 未執行額 | 既返還額 |
|------|-------------|-------------|--------|-------------|-------------|------|------|
| 直接経費 | 128,000,000 | 128,000,000 | 0 | 128,000,000 | 128,000,000 | 0 | 0 |
| 間接経費 | 38,400,000 | 38,400,000 | 0 | 38,400,000 | 38,400,000 | 0 | 0 |
| 合計 | 166,400,000 | 166,400,000 | 0 | 166,400,000 | 166,400,000 | 0 | 0 |

3. 執行額内訳

(単位:円)

| 費目 | 平成22年度 | 平成23年度 | 平成24年度 | 平成25年度 | 合計 |
|---------|---------|------------|------------|------------|-------------|
| 物品費 | 233,415 | 19,861,838 | 37,620,258 | 20,496,808 | 78,212,319 |
| 旅費 | 0 | 1,672,320 | 1,422,016 | 1,339,599 | 4,433,935 |
| 謝金・人件費等 | 0 | 13,631,592 | 14,991,709 | 12,199,317 | 40,822,618 |
| その他 | 0 | 1,164,041 | 1,397,273 | 1,969,814 | 4,531,128 |
| 直接経費計 | 233,415 | 36,329,791 | 55,431,256 | 36,005,538 | 128,000,000 |
| 間接経費計 | 0 | 7,255,713 | 17,085,135 | 14,059,152 | 38,400,000 |
| 合計 | 233,415 | 43,585,504 | 72,516,391 | 50,064,690 | 166,400,000 |

4. 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 |
|-------------------|---|----|--------------|--------------|-----------|---------|
| CSU用レーザーコンバイナシステム | 横河電機・LDSY-405/488/561-YHQSP2 | 1 | 6,982,500 | 6,982,500 | H23.11.28 | 大阪大学 |
| 安全キャビネット | オリエンタル技研・LAL-1500XA2S | 2 | 1,417,500 | 2,835,000 | H23.11.29 | 大阪大学 |
| インキュベータ | 三洋電機・MIR-554 | 1 | 655,200 | 655,200 | H23.12.16 | 大阪大学 |
| クロマトチャンバ | トミー精工・TCC-1207 | 1 | 1,267,350 | 1,267,350 | H24.3.16 | 大阪大学 |
| 吸光マイクロプレートリーダー | サーモフィッシュャー・サイエンティフィック・MultiskanFCヘインツクモデル | 1 | 737,100 | 737,100 | H24.3.26 | 大阪大学 |
| ロータリーエバポレーター | 東京理科N-1200AV-W型 | 1 | 653,667 | 653,667 | H24.6.11 | 大阪大学 |

様式20

| | | | | | | |
|-------------------------------|--|---|-----------|-----------|-----------|------|
| 実験動物用ガス麻酔システム | DSファーマ バイオメディ カル SF- B01 | 1 | 946,050 | 946,050 | H24.7.27 | 大阪大学 |
| 制御PC | モレキュラー デバイスジャ パン MMNXUPG6 7 | 1 | 1,275,750 | 1,275,750 | H24.11.13 | 大阪大学 |
| ImageQuantLAS4000miniシステ ム | 英国GEヘル スケア社製 | 1 | 4,063,500 | 4,063,500 | H24.11.29 | 大阪大学 |
| マイクロ冷却遠心機 | クボタ Model3740 | 1 | 674,310 | 674,310 | H24.12.18 | 大阪大学 |
| 超微量分光光度計 | 米国 ThermoFishe rScientific社 製 NanoDrop | 1 | 1,785,000 | 1,785,000 | H25.1.23 | 大阪大学 |
| 液体クロマトグラフィーシステム | 英国GEヘル スケア社製 AKTA pure L1 | 1 | 4,725,000 | 4,725,000 | H25.1.31 | 大阪大学 |
| 超純水装置 | 独国メルク社 製 Elix Essential UV5 | 1 | 1,636,834 | 1,636,834 | H25.3.11 | 大阪大学 |
| sCMOSカメラ | 横河電機 (株)社製 DC-152Q- YHQ-SP3 | 1 | 2,044,875 | 2,044,875 | H25.3.21 | 大阪大学 |
| 高速大容量冷却遠心機 7000 | クボタ 7000 | 1 | 1,470,000 | 1,470,000 | H25.4.8 | 大阪大学 |
| 嫌気ワークステーション コン セプト400 | 英国 RUSKINN TECHNOLO GY社製 RCF002 | 1 | 4,536,000 | 4,536,000 | H25.10.29 | 大阪大学 |
| 超低温フリーザー 貯蔵ラック 付 | パナソニックヘル スケア(株)社 製 MDF- U700VX-PJ | 1 | 2,531,760 | 2,531,760 | H25.11.18 | 大阪大学 |
| 超低温フリーザー | パナソニックヘル スケア(株)社 製 MDF- U53VS6-PJ | 1 | 2,027,760 | 2,027,760 | H26.1.16 | 大阪大学 |

5. 研究成果の概要

プロジェクトA:ボツリヌス毒素複合体の体内侵入機構の解明

ボツリヌス無毒成分が結合する基質分子候補のKOマウスおよび野生型マウスでボツリヌス毒素複合体の経口感受性、および毒素の吸収経路の比較解析を行った。その結果、KOマウスは、野生型マウスに比べ、経口投与したボツリヌスA型神経毒素複合体に対する感受性が著しく低下していた。一方、腹腔内投与した本毒素複合体に対する感受性は両者のマウスで差異は認められなかった。従って、本基質は、生体レベルにおいて、本毒素の腸管侵入に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

プロジェクトB:ボツリヌス無毒成分の三次元構造解析

前年度までに得られた無毒成分(whole HA)の結晶について、さらに結晶化条件の改良を行いつつ、スプリング8にてX線回折データの取得を行った。その結果、世界に先駆けてwhole HAの結晶構造の解明に成功した(J.Biol.Chem.2013)。

プロジェクトC:ボツリヌス無毒成分を利用した粘膜ワクチンの有効性の解析

本抗原とボツリヌス無毒成分混合物をマウス経鼻摂取した場合における抗原の局在を解析した結果、抗原とボツリヌス無毒成分の共局在が観察されたことから、ボツリヌス無毒成分がワクチンデリバリーとして抗原を粘膜下へ輸送していることが確認された。また炎症性サイトカイン産生の誘導を引き起こすことなく、血清中の抗原特異的IgGおよび気道洗浄液中の特異的IgAが誘導された。従って本成分は、経粘膜ワクチンデリバリーとして機能していると考えられる。

| | |
|------|-------|
| 課題番号 | LS082 |
|------|-------|

**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)
研究成果報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

| | |
|----------------------------|--|
| 研究課題名 (下段英語表記) | ボツリヌス毒素複合体の体内侵入機構の解明と経粘膜ワクチンデリバリーとしての応用 |
| | Elucidation of the mechanism of entry of the botulinum toxin complex into the body, and development of a novel vaccine system by applying this mechanism |
| 研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記) | 大阪大学・微生物病研究所・特任教授 |
| | Osaka University, Research Institute for Microbial Diseases, SA Professor, |
| 氏名 (下段英語表記) | 藤永由佳子 |
| | Yukako Fujinaga |

研究成果の概要

ボツリヌス毒素が引き起こすボツリヌス食中毒症は、死亡率が高く、途上国では頻発している。またバイオテロ兵器となりうることから、欧米においてはその対策・研究が進行中である。一方、本症の発症を左右する最初のステップである毒素の消化管からの体内侵入経路は不明である。本研究により、我々は、ボツリヌス毒素が消化管粘膜のバリアを突破して体内へ侵入する『仕組み』を世界に先駆けて明らかにした。さらにこの『仕組み』を利用して、様々な感染症に対するワクチンを粘膜から体内に入れることで、有効で安全かつ簡便なワクチンを開発する道を開いた。

(英文):

Food-borne botulism caused by botulinum toxin is a serious disease with high mortality. Botulism food poisoning is very common in developing countries. Since botulinum toxin can be used to make bioterrorism weapons, anti-bioterrorism measures are being developed in Europe and the United States. However, the pathway by which botulinum toxin enters the gastrointestinal tract into the body, which determines the onset of botulism food poisoning, has not yet been characterized.

In this project, we have elucidated the detailed mechanism by which botulinum toxin enters the body by breaking the barrier of the gastrointestinal tract mucosa. Furthermore, our finding have provided the basis for development of safe, effective, simple, and injection-free vaccines by applying this entry mechanism, with the goal of treating various infectious diseases.

1. 執行金額 166,400,000 円
(うち、直接経費 128,000,000 円、 間接経費 38,400,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

経口摂取されたボツリヌス毒素が消化管粘膜から体内に侵入する機構を明らかにして病態発症機構の解明を目指す基礎的研究、およびその粘膜吸収機構を利用してワクチン抗原を粘膜から体内の免疫誘導組織へ効率よく輸送する粘膜ワクチンの輸送体の創製を目指す応用的研究を推進する。

(1) ボツリヌス毒素の体内侵入機構について:

① 食餌性ボツリヌス症の発症に重要なステップである『毒素が消化管粘膜のバリアを突破して体内へ侵入する仕組み』の詳細を明らかにする。

② 本毒素の消化管粘膜バリア突破を担っている機能部位の3次元構造を分子レベルで明らかにすることにより、本機能の発現機構を理解し、応用するために重要な構造的基盤を得る。

(2) HA の粘膜ワクチン輸送体としての有効性について:

本毒素の消化管粘膜バリア突破機構を利用して、実用化が望まれている粘膜ワクチンを開発する道を開く。

4. 研究計画・方法

ボツリヌスヘマグルチニン(HA)は、ボツリヌス神経毒素と複合体を形成し、本毒素の消化管粘膜バリア突破機構を担う分子である。本研究では、ボツリヌス HA の機能および構造の解明を主軸として、次の3つのプロジェクトを推進する。

(1) ボツリヌス毒素の体内侵入機構について:

① ボツリヌス HA 含有毒素複合体が *in vivo* (マウス) で腸管からどこからどのように体内に侵入するのかを明らかにする。

② ボツリヌス HA は3種のサブコンポーネントからなる12量体で構成される巨大な複合体であり、生体の複数のリガンドを認識する多機能分子である。不明である本分子の3次元構造を結晶構

造解析により明らかにする。

(2) HA の経粘膜ワクチン輸送体としての有効性について:

マウス経鼻投与の系で、モデル抗原(Ovalbumin、OVA)を用い、ボツリヌス HA の粘膜ワクチン輸送体としての有効性、投与条件の検討を行った後、ウイルス抗原などを用いて、血清中の特異的IgG、鼻腔および肺胞洗浄液中の特異的IgAの上昇、抗原の粘膜局在などを解析し、HAの経粘膜ワクチン輸送体としての有効性を検討する。

5. 研究成果・波及効果

(1) ボツリヌス毒素の体内侵入機構について:

①経口摂取されたボツリヌス毒素は、活性を保った状態で、消化管から体内へ侵入することにより、宿主に中毒を引き起こすが、本毒素が消化管粘膜バリアを通過する機構については不明であった。本研究により、ボツリヌス毒素は、複合体を形成しているHAの作用により、腸管上皮組織中のM細胞と呼ばれる特殊な細胞から積極的に体内に侵入することを世界に先駆けて明らかにした。さらにHAはM細胞上に特異的に発現している受容体と結合することにより、本毒素の体内への侵入を引き起こすことを明らかにした。

②ボツリヌスHAの3次元構造を明らかにするため、様々な結晶化条件の検討を行い、スプリング8にてX線回折データの取得を行った。その結果、巨大複合体分子であり解析が困難である本分子の結晶構造の解明に世界に先駆けて成功した。

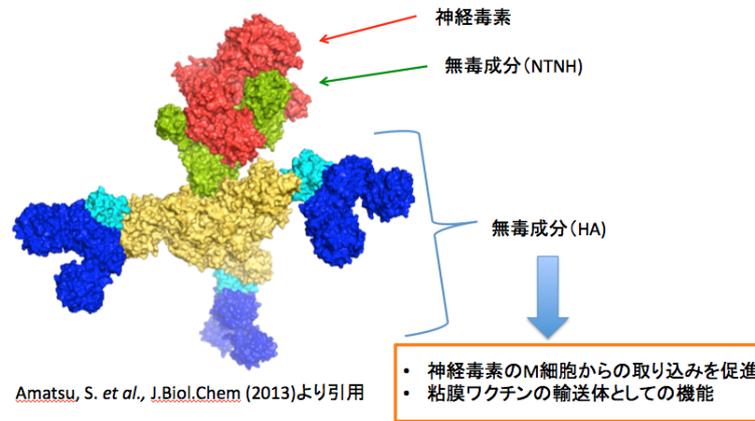
(2) HA の粘膜ワクチン輸送体としての有効性について:

ボツリヌスHAの粘膜ワクチンの輸送体としての有効性及び安全性がOVAおよび実際の病原微生物由来抗原を用いた系で確認された。ボツリヌスHAは、炎症反応を惹起することなく、抗原を粘膜下へ輸送し、血清中の特異的IgG、鼻腔および肺胞洗浄液中の特異的IgAの著しい上昇を誘導する。これらの結果より、HAは新規経粘膜ワクチン抗原輸送体として、極めて有望な分子であることが明らかとなった。

波及効果

現在の治療法では、ボツリヌス毒素による大規模中毒の対処は困難である。本研究は、大規模中毒に備え、毒素の体内侵入を抑える手段を開発することに繋がり、安心安全な国民生活に貢献すると考えている。また本研究により明らかになったボツリヌスHAのM細胞配向性を利用することにより、様々な感染症に対する新規粘膜ワクチン開発に役立てることで、国民の健康増進に貢献すると考えている。

ボツリヌス神経毒素複合体の3次元構造



6. 研究発表等

| | |
|------------------------|--|
| <p>雑誌論文 計 7 件</p> | <p>(掲載済み一査読有り) 計 4 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sumitomo T, Nakata M, Higashino M, Jin Y, Terao Y, <u>Fujinaga Y</u>, Kawabata S. Strptolysin S Contributes to Group A Streptococcal Translocation across an Epithelial Barrier. J. Biol. Chem. 286: 2750-2761 (2011) 2. Nishimura K, Kitadokoro K, Takegahara Y, Sugawara Y, Matsumura T, Karatani H, <u>Fujinaga Y</u>. Crystallization and preliminary crystallographic studies of the HA3 subcomponent of the type B botulinum neurotoxin complex. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun. 67(Pt 10): 1244-6 (2011). 3. Sugawara Y, <u>Fujinaga Y</u>. The botulinum toxin complex meets E-cadherin on the way to its destination. Cell. Adh. Migr. 5: 34-36 (2011) 4. Amatsu S., Sugawara Y., Matsumura T., Kitadokoro K. and <u>Fujinaga Y</u>. Cristal structure of <i>Clostridium botulinum</i> whole hemagglutinin reveals a huge triskelion-shaped molecular complex J. Biol. Chem. 288(49):35617-35625 (2013) <p>(掲載済み一査読無し) 計 3 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>藤永由佳子</u> ボツリヌス神経毒素複合体により上皮バリア破壊 感染・炎症・免疫 41 巻、228-231 (2011) 2. <u>藤永由佳子</u> ボツリヌス毒素の研究 感染・炎症・免疫 化学療法の領域 27 巻、102-109 (1886-1893) (2011) 3. <u>藤永由佳子</u> 重篤な食中毒を引き起こす細菌毒素の研究の最前線 滋賀毒素(ペロ毒素)とボツリヌス毒素 ファルマシア 49 巻、764-768 (2013) <p>(未掲載) 計 0 件</p> |
| <p>会議発表 計 35 件</p> | <p>専門家向け 計 31 件 (国際学会)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Fujinaga Y</u>, Sugawara Y, Matsumura T ; Mechanisms underlying intestinal absorption of botulinum toxin complex. IUMS 2011, Sapporo, 6-10 Sep. 2011 2. Sugawara Y, Matsumura T, <u>Fujinaga Y</u> ; Botulinum hemagglutinin disrupts E-cadherin-mediated cell to cell adhesion and the epithelialintercellular barrier. IUMS 2011, Sapporo, 6-10 Sep. 2011 3. Sugawara Y, Matsumura T, <u>Fujinaga Y</u> ; Analysis of interaction of type B botulinum hemagglutinin with E-cadherin Toxins 2011 7th International Conference on Basic and Therapeutic Aspects of Botulinum and Tetanus Toxins. Santa Fe, USA, 2-5 Oct. 2011 4. Matsumura T, Sugawara Y, and <u>Fujinaga Y</u> ; The role of botulinum HA1 protein in the interaction with intestinal epithelium. 48th IBRCC 2011, Intergency Botulinum Research Coordinating Committee Meeting, Santa Fe, USA, 5-7 Oct. 2011 5. Sugawara Y, Matsumura T, and <u>Fujinaga Y</u> ; Functional analysis of botulinum |

| | |
|--|---|
| | <p>Hemagglutinin using recombinant proteins, The 5th International CVRDC-RIMD Joint Symposium, 濟州島, 韓国, 10-12 May 2012</p> <p>6. Matsumura T, Sasaki K, Sugawara Y, Kohda T, Takahashi M, Kozaki S, Ikuta K, <u>Fujinaga Y</u>; Preparation and characterization of human monoclonal antibodies against type B botulinum neurotoxin, The 49th IBRCC 2012, Baltimore, USA, 4-7 Sep. 2012</p> <p>7. <u>Fujinaga Y</u>, Sugawara Y, Matsumura T; Strategies of botulinum neurotoxin complex to cross the intestinal epithelial barrier, The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji, Japan, 11-14 Sep. 2012 (招待講演)</p> <p>8. <u>Fujinaga Y</u>; Interaction of BoNT complex with intestinal epithelial barrier, Toxins 2012, Miami Beach, USA, 5-8 Dec. 2012 (招待講演)</p> <p>9. Matsumura T, Sugawara Y, Yutani M, <u>Fujinaga Y</u>; Type A HA-positive botulinum toxin complex crosses the intestinal epithelial barrier via M cell, Toxins 2012, Miami Beach, USA, 5-8 Dec. 2012</p> <p>10. Sugawara Y, Matsumura T. and <u>Fujinaga Y</u> ; Mechanism of cytotoxicity induced by botulinum type C hemagglutinin, Toxins 2012, Miami Beach, USA, 5-8 Dec. 2012</p> <p>11. <u>Fujinaga Y</u> ; Interaction of botulinum toxin complex with instinal epithelial barrier, ETOX16, Freiburg, Germany, 22-26, June 2013.</p> <p>12. Matsumura T, Sasaki K., Sugawara Y, Yutani M, Kohda T., Takahashi M., Ikuta K., <u>Fujinaga Y</u> ; Development of human monoclonal antibodies effectively neutralizing botulinum neurotoxin, The 12th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji, Japan, 10-13 Sep. 2013.</p> <p>13. Matsumura T, Sasaki K, Sugawara Y, Yutani M., Kohda T, Takahashi M. Kozaki S., Ikuta K. and <u>Fujinaga Y</u>; Characterization of Human Monoclonal Antibodies Effectively Neutralizing Type B Botulinum Neurotoxin. 50th IBRCC 2013, Annapolis, USA, 20-23 Oct. 2013.</p> <p>14. Sugawara Y, Matsumura T, Yutani M, <u>Fujinaga Y</u> ; Sugar-Binding Potentiates The Epithelial Barrier-Disrupting Activity Of The Type B Hemagglutinin Complex. 50th IBRCC 2013, Annapolis, USA, 20-23 Oct. 2013</p> <p>15. <u>Fujinaga, Y.</u>, Mechanisms underlying intestinal absorption of botulinum toxin complex. 2014 ASM Biodefense and Emerging Diseases Research Meeting, Washington DC, USA, 27-29.Jan. 2014. (招待講演)</p> <p>(国内学会)</p> <p>16. <u>藤永由佳子</u>、ボツリヌス毒素の巧みな体内侵入戦略 第2回愛媛微生物ネットワークフォーラム 松山市、2011年11月26日 (招待講演)</p> <p>17. <u>藤永由佳子</u>、菅原 庸、松村 拓大 ボツリヌス毒素の腸管上皮バリア通過機構 日本細菌学会総会 長崎市、2012年3月27～29日 (招待講演)</p> <p>18. <u>藤永由佳子</u>、菅原 庸、松村 拓大 ボツリヌス毒素の腸管上皮バリア通過機構 日本細菌学会総会 長崎市、2012年3月27～29日</p> |
|--|---|

| | |
|--|--|
| | <p>19. 菅原 庸、松村 拓大、<u>藤永由佳子</u> C型ボツリヌスHAによる細胞障害活性の解析 第59回トキシンシンポジウム 帯広市 平成24年8月30～ 31日</p> <p>20. 菅原 庸、松村 拓大、<u>藤永由佳子</u> C型ボツリヌスHAによる細胞障害活性についての解析 第 65 回日本細菌学会関西支部総会 神戸市 平成 24 年 11 月 17 日</p> <p>21. 佐々木 薫、松村 拓大、菅原 庸、幸田 知子、高橋 元秀、小崎 俊司、生田 和良、<u>藤永由佳子</u> ボツリヌス神経毒素を中和するヒト型モノクローナル抗体の作製 第 65 回日本細菌学会関西支部総会 神戸市 平成 24 年 11 月 17 日</p> <p>22. 菅原 庸、松村 拓大、<u>藤永由佳子</u> C型ボツリヌスヘマグルチニンによる細胞障害活性の解析 第85回日本生化学会大会 福岡市 平成24年12月14～16日</p> <p>23. 松村 拓大、佐々木 薫、菅原 庸、幸田 知子、小崎 俊司、高橋 元秀、生田 和良、<u>藤永由佳子</u> Development of human monoclonal antibodies against botulinum neurotoxin 第85回日本生化学会大会 福岡市 平成24年12月14～16日</p> <p>24. 菅原 庸、松村 拓大、<u>藤永由佳子</u> E型ボツリヌス菌機能未知タンパク質・Orfxについての解析 千葉市 第86回日本細菌学会総会 平成25年3月18～20日</p> <p>25. 佐々木 薫、松村 拓大、菅原 庸、幸田 知子、小崎 俊司、高橋 元秀、<u>藤永由佳子</u> ボツリヌス神経毒素を強力に中和するヒト型モノクローナル抗体の作製 千葉市 第 86回日本細菌学会総会 平成25年3月18～20日</p> <p>26. 松村 拓大、菅原 庸、油谷 雅広、<u>藤永由佳子</u> ボツリヌスA型HA含有神経毒素複合体はM細胞を介して腸管上皮バリアを通過する 千葉市 第 86 回日本細菌学会総会 平成 25 年 3 月 18～20 日</p> <p>27. 松村 拓大、佐々木 薫、菅原 庸、油谷 雅広、幸田 知子、高橋 元秀、小崎 俊司、生田 和良、<u>藤永由佳子</u> ボツリヌス神経毒素を中和するヒト型モノクローナル抗体の作製 宍粟市 第 60 回毒素シンポジウム 平成 25 年 7 月 17～19 日</p> <p>28. <u>藤永由佳子</u> ボツリヌス食中毒 ～毒素の巧みな体内侵入戦略について～ 岡山 第 8 回 OMIC 事業推進セミナー 平成 26 年 3 月 6 日（招待講演）</p> <p>29. <u>藤永由佳子</u> ボツリヌス毒素の腸管からの侵入機構 東京 第 87 回日本細菌学会総会 平成 26 年 3 月 26～28 日(招待講演)</p> <p>30. 菅原 庸、松村 拓大、北所 健悟、<u>藤永由佳子</u> B型ボツリヌスヘマグルチニン複合体の構造機能解析 東京 第 87 回日本細菌学会総会 平成 26 年 3 月 26～28 日</p> <p>31. 油谷 雅広、松村 拓大、菅原 庸、<u>藤永由佳子</u> 宿主腸管内環境におけるボツリヌス毒素複合体の解離阻害現象の解析 東京 第 87 回日本細菌学会総会 平成 26 年 3 月 26～28 日</p> <p>一般向け 計 4 件</p> <p>1. <u>藤永由佳子</u> 「ボツリヌス食中毒の秘密」、大阪大学学術研究機構会議 研究ときめきカフェ、 2012 年 1 月 19 日</p> <p>2. <u>藤永由佳子</u> ボツリヌス食中毒～毒素の持つ巧みな戦略について～ 第 8 回定例講演会 食を守り育てる(東洋食品工業短期大学主催)川西市 平成 24 年 11 月 22 日 (招待講演)</p> |
|--|--|

| | |
|---|---|
| | <p>3. <u>藤永由佳子</u> ボツリヌス毒素複合体の体内侵入機構の解明と経粘膜ワクチンデリバリーとしての応用 東京 最先端研究開発支援プログラム FIRST シンポジウム 平成 26 年 2 月 28～ 3 月 1 日</p> <p>4. <u>藤永由佳子</u> 毒と薬～ボツリヌス毒素が体内に侵入する仕組みの秘密から サイエンスカフェ 大阪 平成 26 年 3 月 17 日</p> |
| <p>図書 計 3 件</p> | <p>1. <u>Fujinaga Y</u>, Matsumura T, Sugawara Y. Analysis of botulinum toxin - intestinal epithelial barrier interaction using epithelial monolayer culture systems. <i>In: Schulz MA (ed.) CACO-2 Cells and Their Users</i>. Nova Science Publishers, Inc. pp.101-111 (2011)</p> <p>2. <u>Fujinaga Y</u>. Passage of botulinum toxins through the intestinal barrier. <i>In: Rasetti-Escargueil C. and Surman-Lee S. (eds.) Clostridium botulinum: A Spore Forming Organism and a Challenge to Food Safety</i>. Nova Science Publishers, Inc. (2011)</p> <p>3. <u>Fujinaga Y</u>, Yo Sugawara, Takuhiro Matsumura. Uptake of Botulinum Neurotoxin in the Intestine. <i>In: A. Rummel and T. Binz (eds.), Botulinum Neurotoxins, Current Topics in Microbiology and Immunology 364</i>, Springer, 45-59 (2013)</p> |
| <p>産業財産権 出願・取得 状況 計 2 件</p> | <p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 2 件</p> <p>1. 粘膜ワクチン用アジュバント、発明者：藤永由佳子、松村拓大、油谷雅広、城内 直、権利者：第一三共株式会社 代表取締役社長 中山譲治、特願 2012-265532、2012 年 12 月 4 日出願 (国内出願)</p> <p>2. 粘膜ワクチン用アジュバント、発明者：藤永由佳子、松村拓大、油谷雅広、城内 直、権利者：第一三共株式会社 代表取締役社長 中山譲治、PCT/JP2013/081459、2013 年 11 月 15 日出願 (国際出願)</p> |
| <p>Web ページ (URL)</p> | <p>1. 大阪大学微生物病研究所ニュース http://www.biken.osaka-u.ac.jp/news16813.html</p> <p>2. 大阪大学・最先端・次世代研究開発支援プログラム http://www.osaka-u.ac.jp/ja/research/program_next</p> <p>3. 大阪大学大型教育研究プロジェクト支援室・最先端・次世代研究開発支援プログラム http://www.lserp.osaka-u.ac.jp/index_jisedai.html</p> |

| | |
|-------------------------|---|
| <p>国民との科学・技術対話の実施状況</p> | <p>「ボツリヌス食中毒の秘密」、大阪大学学術研究機構会議 研究ときめきカフェ、2012年1月19日、京阪電車中之島線なにわ橋駅地下一階コンコースアートエリアビーワン、一般人、参加者数60~70人、 内容：ボツリヌス菌およびボツリヌス毒素に関する基本的な知見を紹介するとともに、本毒素が大きなタンパク質毒素であるにも関わらず、消化管から活性を保った状態で血液中に移行し、末梢神経に到達してその毒性を発現する機構のうち、現在までに明らかになっていることを解説した。</p> <p>「ボツリヌス食中毒～毒素の持つ巧みな戦略について～」第8回定例講演会 食を守り育てる（東洋食品工業短期大学主催）、平成24年11月22日兵庫県川西市東洋食品工業短期大学、 対象者：大学、企業、学生、一般人、参加者数：約200人、 内容：ボツリヌス菌およびボツリヌス毒素に関する基本的な知見を紹介した。さらに、本毒素が大きなタンパク質毒素であるにも関わらず、消化管から活性を保った状態で血液中に移行し、末梢神経に到達してその毒性を発現する機構のうち、現在までに明らかになっていることを解説した。</p> <p>「ボツリヌス毒素複合体の体内侵入機構の解明と経粘膜ワクチンデリバリーとしての応用」最先端研究開発支援プログラム FIRST シンポジウム 東京 平成26年2月28～3月1日、 対象者：大学、企業、学生、一般人、参加者数：約500人、 内容：ボツリヌス菌およびボツリヌス毒素に関する基本的な知見を紹介した。さらに、本研究で得られた最新の知見についてわかりやすくまとめてポスターにて紹介した。</p> <p>「毒と薬～ボツリヌス毒素が体内に侵入する仕組みの秘密から」サイエンスカフェ 大阪 平成26年3月17日、対象者：大学、企業、学生、一般人、参加者数：約20人、 内容：ボツリヌス菌およびボツリヌス毒素に関する基本的な知見を紹介した。さらに本毒素が大きなタンパク質毒素であるにも関わらず、消化管から活性を保った状態で血液中に移行し、末梢神経に到達してその毒性を発現する機構のうち、現在までに明らかになっていることを解説した。</p> |
| <p>新聞・一般雑誌等掲載計3件</p> | <ol style="list-style-type: none"> 産経新聞、2012年1月22日、1/3ページ、「旬」な大学、「大阪大（2）躍動する若手研究者 学内助成事業がスタート」 http://sankei.jp.msn.com/west/west_life/news/120122/wlf12012216070014-n1.htm 京都新聞2013年11月13日 25面（社会3）「毒素の一部 立体構造の解明 ボツリヌス菌」 日刊工業新聞2013年11月14日 19面 「（ボツリヌス菌発生関与蛋白質）3D構造解明 ワクチン開発に道」 |
| <p>その他</p> | |

7. その他特記事項