

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 25 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

近年、我が国でも「結核の再燃」が顕在化している。特に従来の薬剤が効果を示さない「多剤耐性結核の出現」は深刻であり、新たな治療法確立に対する要請が高まっている。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の詳細は不明であった。

こうした背景に基づき、本研究では、これら新規受容体を介する新たな作用メカニズムに基づくアジュバント(免疫賦活剤)の創成を目的とし、結核のみならず他の感染症やがんに対するより効果的なワクチン開発への応用を目指す。

2. 研究の実施状況

Mincle の新規リガンドを 2 種類精製し、これまで自然界で知られていなかったグリセロ糖脂質を同定した。この成果を Cell Host Microbe 誌に発表した。新規結核菌受容体 MCL が結核菌アジュバント TDM を認識し、獲得免疫応答活性化に重要な役割を担っていることを発見し、この成果を Immunity 誌に発表した。Mincle では代替できない MCL 特異的な獲得免疫活性化機構を見いだしている。この MCL 固有の機能を担う要因を検証する為に、MCL 遺伝子座を Mincle に置換したマウスを作製し、獲得免疫応答において、MCL の機能が、「発現パターン」「構造的特徴」の何れに起因するのかを明らかにする。また、Mincle、MCL のタンパク結晶構造を同定して PNAS 誌に報告した。さらに、ヒト Mincle に特異的な新たな結核菌由来グリセロ脂質リガンドを同定し、J. Biol. Chem.誌に発表した。また、MCL に結合し、Mincle に結合しない化合物は獲得免疫を強く活性化し、不必要な炎症を起こしにくいと考えられるため、このような性質を持つ化合物を探索し、理想的なアジュバントの創成を目指す。また、Mincle、MCL 以外にも、2種類の新規受容体が結核菌を認識することを見出しており、そのリガンドの探索を進めるとともに、これら受容体が担う免疫応答の特徴を細胞レベル、個体レベルで解析している。

3. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済み一査読有り) 計 8 件
計 10 件	<p>Yamasaki S. Clec12a: Quieting the Dead. <i>Immunity</i> 40:309–11. 2014. ISSN: 24656042</p> <p>Roncagalli R, Hauri S, Fiore F, Liang Y, Chen Z, Sansoni A, Kanduri K, Joly R, Malzac A, Lahdemaki H, Lahesmaa R, Yamasaki S, Saito T, Mallisen M, Aebersold R, Gstaiger M, Malissen B. Quantitative proteomic analysis of signalosome dynamics in primary T cells identifies the CD6 surface receptor as a LAT-independent TCR signaling hub. <i>Nat. Immunol.</i> 15:384–92. 2014. ISSN: 24584089</p> <p>Toyonaga K, Miyake Y, Yamasaki S. Characterization of the Receptors for Mycobacterial Cord Factor in Guinea Pig. <i>PLoS One</i> 9:2014. ISSN: 24533147 URL: http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0088747</p> <p>Yamasaki S. Signaling while eating: MCL is coupled with Mincle. <i>Eur. J. Immunol.</i> 43:3156–58. 2013. ISSN: 24222314</p> <p>Furukawa A, Kamishikiryo J, Mori D, Toyonaga K, Okabe Y, Toji A, Kanda R, Miyake Y, Ose T, Yamasaki S, Maenaka, K. Structural analysis for glycolipid recognition by the C-type lectins Mincle and MCL. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> 110:17438–43. 2013. ISSN: 24101491</p> <p>Shenderov K, Barber DL, Mayer-Barber KD, Gurcha SS, Jankovic D, Feng CG, Oland S, Hieny S, Caspar P, Yamasaki S, Lin X, Ting JP, Trinchieri G, Besra GS, Cerundolo V, Sher A. Cord factor and peptidoglycan recapitulate the Th17-promoting adjuvant activity of mycobacteria through mincle/CARD9 signaling and the inflammasome. <i>J. Immunol.</i> 190:5722–30. 2013. ISSN: 23630357</p> <p>Miyake Y, Toyonaga K, Mori D, Kakuta S, Hoshino Y, Oyamada A, Yamada H, Ono K, Suyama M, Iwakura Y, Yoshikai Y, Yamasaki S. C-Type lectin MCL is an Fcγ-coupled receptor that mediates the adjuvant activity of mycobacterial cord factor. <i>Immunity</i> 38:1050–62. 2013. ISSN: 23602766</p> <p>Ishikawa T, Itoh F, Yoshida S, Saijo S, Matsuzawa T, Gono T, Saito T, Okawa Y, Shibata N, Miyamoto T, Yamasaki S. Identification of distinct ligands for the C-type lectin receptors Mincle and Dectin-2 in the pathogenic fungus <i>Malassezia</i>. <i>Cell Host Microbe</i> 13:477–88. 2013. ISSN: 23601109</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p>

様式19 別紙1

	<p>(未掲載) 計 2 件</p> <p>Hattori Y, Morita D, Fujiwara N, Mori D, Nakamura T, Harashima H, Yamasaki S, Sugita M. Glycerol monomycolate is a novel ligand for the human, but not mouse macrophage inducible C-type lectin, mincle. <i>J Biol Chem.</i> in press. ISSN:24733387</p> <p>Kawai Y, Ouchida R, Yamasaki S, Dragone L, Tsubata T, Ji-Yang Wang. LAPTM5 promotes lysosomal degradation of intracellular but not the cell surface CD3ζ. <i>Immunology and Cell Biology</i> in press. ISSN: 24638062</p>
<p>会議発表 計 20 件</p>	<p>専門家向け 計 20 件</p> <p>Sho Yamasaki (2013, 6/2-7). Immune responses through ITAM-coupled C-type lectin receptors. FASEB, Nassau.</p> <p>山崎 晶 (2013, 7/23). 病原体を感知するからだのしくみ. LOVE LABO 2013, 東京.</p> <p>山崎 晶 (2013, 8/2-3). C 型レクチン受容体を介する自己・非自己認識と免疫応答. 第 37 回阿蘇シンポジウム, 阿蘇.</p> <p>山崎 晶 (2013, 9/11-13). C 型レクチンによる死細胞認識と免疫応答. 第 86 回日本生化学会大会, 横浜.</p> <p>Sho Yamasaki (2013, 11/8). Recognition of pathogens through C-type lectin receptors. EAJS 20-Year Anniversary Special Symposium, 東京.</p> <p>Sho Yamasaki (2013, 12/5-8). Regulation of immune responses through C-type lectin receptors. Germany-Japan Immunology Seminar 2013, 静岡.</p> <p>Yamasaki Sho (2013, 12/11-13). C-type lectin receptors for mycobacterial adjuvants. 第 42 回日本免疫学会学術集会, 千葉.</p> <p>Miyake Yasunobu, Toyonaga Kenji, Yamasaki Sho (2013, 12/11-13). C-type lectin, MCL is associated with Mincle. 第 42 回日本免疫学会学術集会, 千葉.</p> <p>Yonekawa Akiko, Saijo Shinobu, Miyake Yasunobu, Ishikawa Eri, Inoue Hiromasa, Hoshino Yoshihiko, Yamasaki Sho (2013, 12/11-13). Dectin-2 recognizes a lipoglycan of mycobacteria to mediate its adjuvanticity. 第 42 回日本免疫学会学術集会, 千葉.</p> <p>Mori Daiki, Yamasaki Sho (2013, 12/11-13). Recognition of pathogenic fungus through C-type lectin Clec12b. 第 42 回日本免疫学会学術集会, 千葉.</p>

様式19 別紙1

	<p>Eri Ishikawa, Hidetaka Kosako, Masatsugu Ohora, Tomoharu Yasuda, Tomohiro Kurosaki, Takashi Saito, Yamasaki Sho (2013, 12/11-13). Search for downstream targets of Protein kinase D that is critical for T cell development. 第 42 回日本免疫学会学術集会, 千葉.</p> <p>Nagata Masahiro, Shimamura Michio, Ishikawa Eri, Yamasaki Sho (2013, 12/11-13). The role of C-type lectin Mincle in immune responses against Helicobacter pylori. 第 42 回日本免疫学会学術集会, 千葉.</p> <p>Moe Shiokawa, Eri Ishikawa, Masato Ogata, Takashi Saito, Yamasaki Sho (2013, 12/11-13). Evidence for distinct TCR signaling towards maintenance and activation of peripheral T cells. 第 42 回日本免疫学会学術集会, 千葉.</p> <p>Yoshitomo Motomura, Eri Ishikawa, Toshiro Hara, Yamasaki Sho (2013, 12/11-13). Role of CD11c⁺ cells in Nod1-ligand-induced coronary arteritis. 第 42 回日本免疫学会学術集会, 千葉.</p> <p>Kiyotake Ryoko, Yamasaki Sho (2013, 12/11-13). Search for endogenous ligand of C-type lectin receptors. 第 42 回日本免疫学会学術集会, 千葉.</p> <p>Sho Yamasaki (2014, 1/19-23). Recognition of pathogens through C-type lectin receptors. The 3rd NIF Winter School on Advanced Immunology, 淡路.</p> <p>山崎 晶 (2014, 2/17-18). C 型レクチン受容体による病原体由来糖脂質認識機構. 糖鎖免疫研究会, 東京.</p> <p>山崎 晶 (2014, 2/28). 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. FIRST シンポジウム「科学技術が拓く 2030 年」へのシナリオ, 東京.</p> <p>山崎 晶 (2014, 3/10). C 型レクチン受容体を介する結核菌アジュバント認識機構と免疫応答. 基盤研究所セミナー, 大阪.</p> <p>山崎 晶 (2014, 3/26-28). Recognition of bacterial components through C-type lectin receptors. 第 87 回日本細菌学会総会, 東京.</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図 書 計 2 件</p>	<p>三宅靖延, 山崎晶. 2013. 医歯薬出版株式会社 死細胞を認識する受容体 Mincle. 医学のあゆみ, 246, 438-442.</p> <p>森 大輝, 山崎晶. 2013. 科学評論社 結核菌を認識する自然免疫受容体. 臨床免疫・アレルギー科, 60, 668-675.</p>
<p>産業財産権 出願・取得状 況 計 1 件</p>	<p>(取得済み) 計 1 件 発明の名称: Method for Suppressing Immune Response by Inhibiting MCL 発明者: 山崎晶、三宅靖延、豊永憲司、森大輝 出願番号: 特願 2013-085124 出願人: 国立大学法人 九州大学 出願日: 2013 年 4 月 15 日</p>

様式19 別紙1

	<p>出願国:JP</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/ 九州大学生体防御医学研究所 感染ネットワーク研究センター 分子免疫学分野</p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</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25年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

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	101,900,000	26,100,000	0	0
間接経費	38,400,000	30,570,000	7,830,000	0	0
合計	166,400,000	132,470,000	33,930,000	0	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	8,095,711	26,100,000	0	34,195,711	34,195,711	0	0
間接経費	5,570,378	7,830,000	0	13,400,378	13,400,378	0	0
合計	13,666,089	33,930,000	0	47,596,089	47,596,089	0	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	21,639,338	実験器具、実験動物等
旅費	1,592,305	学会参加、研究打合わせ
謝金・人件費等	6,048,558	実験補助員等
その他	4,915,510	実験動物管理、外部委託等
直接経費計	34,195,711	
間接経費計	13,400,378	
合計	47,596,089	

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
微量高速冷却遠心 機	MX-107	1	596,820	596,820	2013/4/19	九州大学
インテリジェント示 差屈折計	RI-2031	1	588,000	588,000	2013/9/27	九州大学
セミ分取システム		1	2,205,000	2,205,000	2013/9/27	九州大学