

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10028

研究課題名(和文) 抗酸菌由来D-アミノ酸によるマクロファージの活性調節についての基礎的検討

研究課題名(英文) Study on Regulation of Macrophage Activity by D Amino Acids from mycobacteria

研究代表者

多田 納 豊 (Tatano, Yutaka)

国際医療福祉大学・福岡薬学部・准教授

研究者番号：70432614

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、Mycobacterium intracellulare N260が産生するD-アミノ酸(5種類)が明らかとなった。また、これらのD-アミノ酸には、マクロファージに対する部分的なD-アミノ酸オキシダーゼ(DAO)の遺伝子発現誘導作用や活性酸化窒素分子種(RNI)の産生誘導作用が認められた。さらに、網羅的な遺伝子発現解析の結果、ペプチドグリカン構成D-アミノ酸(D-Ala, D-Glu)が感染宿主細胞におけるイオン輸送系や細胞外マトリックス関連遺伝子の発現に影響を及ぼす可能性や、他のD-アミノ酸では金属イオン結合タンパク質や脂質代謝関連遺伝子の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、抗酸菌由来D-アミノ酸が、感染宿主となるマクロファージに対して、感染防御因子である活性酸化窒素分子種の産生の部分的な増大や、種々の遺伝子発現誘導に関与している可能性が示唆された。本研究で得られた成果は、今後の、抗酸菌をはじめとする様々な細菌感染症において病原性発現や感染防御機構の理解への一助となり、ひいては種々の細菌感染症に対する予防・治療方法の開発・発展に資すると考える。

研究成果の概要(英文)：The study showed that Mycobacterium intracellulare N260 produces five D-amino acids. Furthermore, these D-amino acids were discovered to activate partial gene expression of D-amino acid oxidase (DAO) and partial generation of reactive nitrogen intermediates (RNI) on macrophages. In addition, the results of comprehensive gene expression analysis revealed that D-amino acids (D-Ala, D-Glu) found in peptidoglycan might affect the expression of genes involved in ion transport system and extracellular matrix in host cells. Other D-amino acids have been suggested to affect the expression of metal-ion binding proteins and genes involved in lipid metabolism.

研究分野：細菌学、感染症学

キーワード：D-アミノ酸 抗酸菌 MAC マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

細胞内寄生菌である抗酸菌の感染宿主からの排除には、種々のサイトカインなどにより活性化されるマクロファージが重要な役割を果たす。代表的な非結核性抗酸菌の *Mycobacterium avium* complex (MAC) の感染において、MAC の感染部位での滞留性と感染宿主における特異な病態の発現は、MAC 感染宿主で誘導される免疫抑制性マクロファージによる T 細胞 (Th1, Th2) 機能抑制現象がその一因を成していると考えられている¹。我々は、これまでに、MAC 感染マウスで誘導される抑制性 MF がマウスにおいて Th17 細胞分化誘導を増強することを明らかにした²。また、この様な免疫抑制性と Th17 誘導に働くマクロファージポピュレーションは、ユニークな形質を有するポピュレーションであり、M1 マクロファージや M2 マクロファージといったこれまでに報告されているポピュレーション³とは異なることが明らかとなった²。しかしながら、MAC によるこのユニークなマクロファージの誘導メカニズムについては不明である。

アミノ酸は、タンパク質の構成成分である L 型アミノ酸 (L-アミノ酸) と、その鏡像関係にありタンパク質合成には利用されない D 型アミノ酸 (D-アミノ酸) が存在する。D-アミノ酸は、細菌の細胞壁を構成する D-アラニンや D-グルタミン酸など、細菌で利用されていることが古くから知られている。他方、ヒトをはじめとする哺乳類においても、近年、D-アミノ酸が様々な役割を担っていることが分かってきた。D-セリンが脳に局在し、精神神経疾患と関連していることや、D-アスパラギン酸が精巣などで産生され、ホルモンなどの産生を促進する働きがあることが報告されている。特に、近年、細菌学・感染症学分野においては、腸内細菌の産生する D-アミノ酸 (D-アラニンなど) により腸上皮で D-アミノ酸酸化酵素 (DAO) が誘導され、DAO の D-アミノ酸代謝活性により活性酸素分子種 (過酸化水素) が産生することで、DAO が個体における生体防御に関与していることが報告された⁴。また、Awasthy らは、結核菌が発現するアラニンラセマーゼ (D-アラニン産生酵素) の発現が結核菌の試験管内での増殖やマクロファージ内での生存に重要であることを報告している⁵。このことから、細菌と宿主との間に D-アミノ酸が介在する相互作用の存在が示唆される。しかしながら、細菌の病原性発現や宿主細胞の感染防御機構における D-アミノ酸の役割についてはほとんど明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究は、細胞内寄生性細菌であり、かつ、非常に長期間に亘りマクロファージ細胞内への感染が持続するという特徴を有する抗酸菌 (MAC) を供試して、抗酸菌の病原性発現やマクロファージの細菌感染防御機構における D-アミノ酸の役割について明らかにすることを目的として、種々の検討を行った。

3. 研究の方法

マクロファージ細胞株および菌株

マクロファージ細胞株として RAW264.7 を供試した。また、抗酸菌株として *M. intracellulare* N260 株を供試した。

M. intracellulare N260 株が産生するアミノ酸の分析

およそ 10^{10} CFU の N260 株を 300 μ L の 1xPBS に懸濁し、ジルコニアビーズを適量加え、4 環境下で、ボルテックスにより細胞を破碎した後、遠心後の上清を 0.20 μ m のフィルターにてろ過滅菌した溶液を菌細胞抽出液とした。菌細胞抽出液中の D-アミノ酸および L-アミノ酸の濃度の分析は、資生堂に委託した。

サイトカイン発現量の解析

RAW264.7 細胞に N260 株を MOI=10 で感染させた後、各種アミノ酸存在下または非存在下で 4 日間培養した後、培養上清について ELISA 法により炎症性サイトカイン IL-12 および抗炎症性サイトカイン IL-10 の発現量を調べた。

D-アミノ酸酸化酵素 (DAO) 遺伝子発現解析

RAW264.7 細胞を各種アミノ酸 (100 μ M) 存在下、非存在下において培養後、RT-PCR 法により D-アミノ酸オキシダーゼ (DAO) の遺伝子発現について解析した。

活性酸素分子種 (RNI) の発現解析

各種アミノ酸存在下・非存在下で N260 株感染または非感染 RAW264.7 細胞を 4 日間培養し、その培養上清について、Griess 法 (Griess 試薬: 1% スルファニルアミド/0.1% N-1-ナフチルエチレンジアミン/2.5% リン酸液を培養上清と等量加え、吸光度 (590nm) を測定) により検討を行った。

網羅的遺伝子発現解析

Raw264.7 細胞について、D-アミノ酸 100 μM 存在下で 4 日間培養した後、RNA を精製し、RNAseq 解析を行った。RNAseq 解析は、Veritas 社（シーケンス）および cBio 社（発現量比較解析）に委託した。

Carboxyfluorescein (CF) 封入リボソームの調製と RAW264.7 細胞内への CF 送達能の検討

ホスファチジルセリン (PS) を含む、3 種類の脂質 (HEPC:Chol:DOPS=4:3:3) と 40 mol/L Carboxyfluorescein (CF) を混和し、Mini-Extruder Set にて sizing (0.1 μm) を行い、CF 封入リボソームを調製した。このリボソーム溶液を RAW264.7 細胞に対して、CF 終濃度 3 μM 相当量となる様に添加し、数日間培養した後、共焦点レーザー顕微鏡にて観察した。

4. 研究成果

(1) *M. intracellulare* N260 株の細胞抽出液における遊離アミノ酸の濃度について分析した。その結果、5 種類の D-アミノ酸が検出された (表 1)。

表 1. N260株細胞抽出液中の各種アミノ酸(AA)濃度^a

	D-AA(nmol/mL)	L-AA(nmol/mL)
Asp	0.05	2.44
Asp	0.05	2.44
Glu	1.09	301.23
Ala	2.67	12.13
Val	0.02	5.51
Phe	0.01	2.58

a) D-アミノ酸 (D-AA) が検出されたものについてのみ表示

(2) 次に、*M. intracellulare* N260 株での産生が認められた 5 種類の D-アミノ酸が D-アミノ酸代謝にかかわる D-アミノ酸オキシダーゼ (DAO) の発現に影響を及ぼすかどうか明らかにするため、MAC 感染または非感染条件下において、各種 D-アミノ酸存在下で 1 日間または 4 日間培養した際の DAO の発現量について、RT-PCR 法により調べた (図 1)。MAC 非感染 RAW264.7 細胞においては 100 μM D-Val 存在下で 4 日間培養した場合に、MAC 感染 RAW264.7 細胞においては 100 μM D-Val、D-Phe、D-Ala それぞれ存在下で 1 日間培養した場合に、DAO の発現が誘導される傾向が認められた (図 1A, B)。MAC 感染 RAW264.7 細胞に対して複数の D-アミノ酸を同時に添加して培養した場合には、DAO の発現誘導が認められなかった (図 1C)。また、MAC 感染 RAW264.7 細胞を 4 日間培養した場合には D-アミノ酸の存在の有無にかかわらず DAO の発現が抑制される傾向を示した (図 1B, C)。MAC 菌に感染することで DAO の遺伝子発現が抑制されている可能性が考えられた。

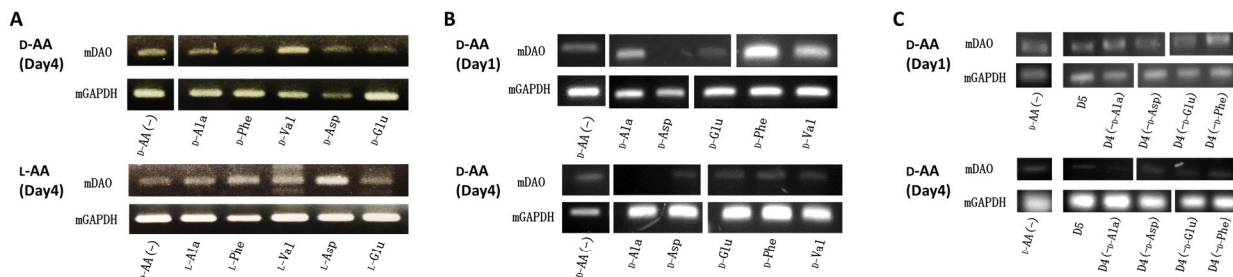


図 1. 各種アミノ酸による RAW264.7 細胞の DAO 発現への影響。

RAW264.7 細胞を MAC 感染または非感染条件下で、各種アミノ酸存在下・非存在下にて培養し、DAO の遺伝子発現量の変動について RT-PCR 法により解析を行った。A) MAC 非感染細胞について各種アミノ酸存在下で 4 日間培養、B) MAC 感染細胞について各種アミノ酸存在下で 1 日間または 4 日間培養、C) MAC 感染細胞について複数のアミノ酸を同時添加し 1 日間または 4 日間培養した際の DAO 遺伝子発現の様子を示す。"D5" は 5 種類の D-アミノ酸を同時添加したものであり、"D4" はカッコ内に記す D-アミノ酸を除いた 4 種類の D-アミノ酸を同時添加したものである。

(3) 次に、MAC 感染のマクロファージの感染防御機構の一つである活性酸素分子種 (RNI) の産生に対して影響を及ぼすのかどうかについて、Griess 法により検討を行った。MAC 感染マクロファージ細胞株について各種 D-アミノ酸を添加し 1 日間または 4 日間培養した際の培養上清中の RNI 濃度について調べた結果、MAC 感染マクロファージにおいて D-アミノ酸存在下で培養した場合、1 日間、4 日間いずれの場合においても、僅かに RNI の濃度が上昇する傾向が認められた (図 2)。特に複数 (5 種または 4 種類) の D-アミノ酸存在下で培養した場合に、より強い RNI の産生誘導が認められた (図 2B)。なお、MAC 非感染マクロファージを用いた場合は、D-アミノ酸の添加の有無にかかわらず RNI の産生は認められなかった (データ省略)。このことから、抗酸菌が産生する D-アミノ酸は宿主細胞の RNI の産生誘導に部分的に関与している可能性が示唆された。

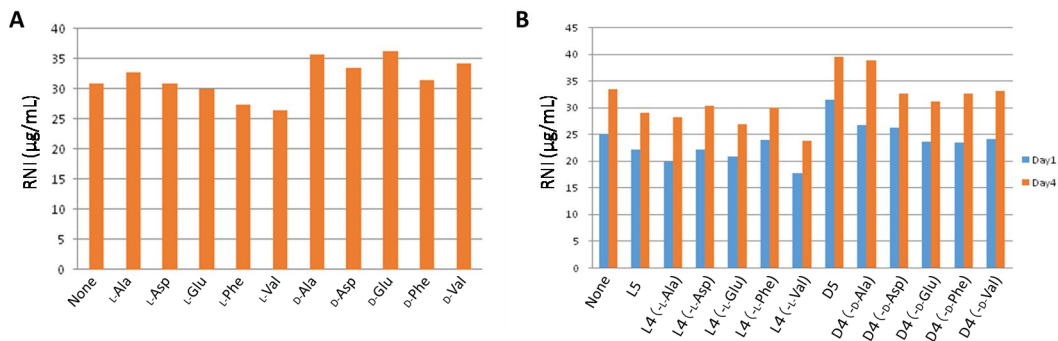


図2. 各種アミノ酸によるRAW264.7細胞のRNI産生能への影響。

N260株感染RAW264.7細胞に対し、各種アミノ酸存在下で培養した際のRNIの産生量の変動についてGriess法にて解析を行った。A) MAC感染細胞について各種アミノ酸存在下で4日間培養、B) MAC感染細胞についての複数のアミノ酸を同時添加し1日間または4日間培養した際の培養上清中に含まれるRNI濃度を示す。"L5"および"D5"はそれぞれ5種類のLアミノ酸またはDアミノ酸を同時添加したものであり、"L4"および"D4"はそれぞれカッコ内に記すDアミノ酸を除いた4種類のLアミノ酸またはDアミノ酸を同時添加したものである。

(4) D-アミノ酸による、MAC感染または非感染マクロファージにおける炎症性サイトカイン IL-12 および抗炎症性サイトカイン IL-10 の発現への影響について、ELISA 法により検討した。しかしながら、両サイトカインともに顕著な変動は認められなかった(データ省略)。

(5) 次に、RAW264.7 細胞について、各 D-アミノ酸(100 µM)存在下で4日間培養した後、RNAseq 解析により、各 D-アミノ酸の、マクロファージの遺伝子発現への影響について検討を行った。その結果、D-Ala 存在下では、脂肪酸代謝関連の遺伝子発現が増加し、コラーゲンを主とする細胞外マトリックス形成に関わる遺伝子発現が減少した。さらに、カチオン性イオントランスポーター関連遺伝子の変動が認められた。D-Glu 存在下では、CCR2 の増大や細胞傷害応答遺伝子の増加が認められた。また、D-Ala と同様に細胞外マトリックス形成遺伝子関連やコラーゲン代謝関連遺伝子、およびイオンチャンネルやトランスポーターの減少が認められた。また、他の3種類のD-アミノ酸においては、1) 金属イオン結合タンパク質遺伝子や VEGF 関連遺伝子や細胞傷害応答遺伝子の増加とリン脂質および糖脂質合成関連遺伝子の減少、2) VEGFR 関連遺伝子やタンパク質分泌関連遺伝子の増加とリボソーム形成関連遺伝子やミトコンドリア形成関連遺伝子の減少、3) VEGFR やペプチドホルモン合成関連遺伝子の増加と、リボソーム形成関連遺伝子やミトコンドリア形成関連遺伝子、脂質代謝関連遺伝子の減少などが認められた(データ省略)。この結果から、ペプチドグリカン構成する D-アミノ酸は、感染細胞におけるイオン輸送系および細胞外マトリックス関連遺伝子の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。

(6) 抗酸菌が細胞内寄生性細菌であることから、D-アミノ酸を細胞内へ送達することを目的として、リボソーム製剤の調製を試みた。リボソームの調製条件検討を行うために、細胞内への送達効率の解析が容易なカルボキシフルオロセイン(CF)をD-アミノ酸の代替として用いた。その結果、Hydrogenated egg phosphatidyl choline (HEPC) : Cholesterol (Chol) : 1, 2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphatidylserine (DOPS) を 4 : 3 : 3 の比率で CF とともに混和し調製した CF 封入リボソームを用いて、RAW264.7 細胞とともに3日間培養することにより細胞内へのCFの送達を観察された(図3)。

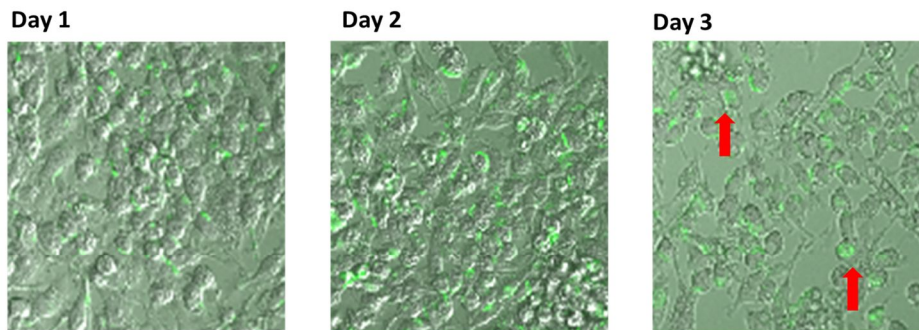


図3. ホスファチジルセリン含有リボソームによるRAW264.7細胞内へのCF送達の検討
調製したCF封入リボソーム溶液をRAW264.7細胞に対してCF終濃度30 µMとなるように添加し、3日間培養を行った。培養1日目や2日目ではCF(緑色蛍光)の細胞膜上への局在が多く観察されたが、培養3日目には細胞内と考えられるCFの局在が観察された(矢印)。

5. 引用文献

1. Tomioka H. Suppressor macrophages induced by mycobacterial infections. In: Current Topics on the Profiles of Host Immunological Response to Mycobacterial Infections. (Tomioka H. ed.), pp. 251–280, Research Signpost, Kerala. 2009.
2. Tatano Y., *et al.* Unique macrophages different from M1/M2 macrophages inhibit T cell mitogenesis while upregulating Th17 polarization. *Sci Rep.* 4: 4146, 2014
3. Benoit M., *et al.* Macrophage polarization in bacterial infections. *J Immunol.* 181: 3733-3739. 2008
4. Sasabe J., *et al.* Interplay between microbial d-amino acids and host D-amino acid oxidase modifies murine mucosal defence and gut microbiota. *Nat Microbiol.* 1: 16125. 2016.
5. Awasthy D., *et al.* Alanine racemase mutants of *Mycobacterium tuberculosis* require D-alanine for growth and are defective for survival in macrophages and mice. *Microbiology.* 158: 319-327. 2012.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 12件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tomioka H, Tatano Y, Shimizu T, Sano C.	4. 巻 6
2. 論文標題 Clinical and basic studies on therapeutic efficacy of herbal medicines against mycobacterial infections.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicines	6. 最初と最後の頁 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicines6020067.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Haraguchi K, Kumamoto H, Konno K, Yagi H, Tatano Y, Odanaka Y, Shimbara Matsubayashi S, Snoeck R, Andrei G.	4. 巻 75
2. 論文標題 Synthesis of 4 -substituted 2 -deoxy-4 -thiocytidines and its evaluation for antineoplastic and antiviral activities.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 4542-4555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2019.06.044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Niwa K, Tanaka N, Tatano Y, Yagi H, Kashiwada Y.	4. 巻 82
2. 論文標題 Hypascyrins A-E, Prenylated Acylphloroglucinols from Hypericum ascyron.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Nat Prod	6. 最初と最後の頁 2754 - 2760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.9b00354.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 多田納豊、金廣優一、山部清子、佐野千晶、清水利朗、富岡治明	4. 巻 -
2. 論文標題 ATPの抗酸菌に対する増殖抑制作用のメカニズムの解明およびMACに対する抗菌薬との併用効果についての検討.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 結核・非定型抗酸菌症治療研究会	6. 最初と最後の頁 5-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐野千晶、多田納豊、富岡治明	4. 巻 66
2. 論文標題 非結核性抗酸菌に対する免疫応答	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 呼吸器ジャーナル(別冊)	6. 最初と最後の頁 662-667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hara Y, Torii R, Ueda S, Kurimoto E, Ueda E, Okura H, Tatano Y, Yagi H, Ohno Y, Tanaka T, Masuko K, Masuko T.	4. 巻 109
2. 論文標題 Inhibition of tumor formation and metastasis by a monoclonal antibody against lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3171-3182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13755	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanehiro Y, Tomioka H, Pieters J, Tatano Y, Kim H, Iizasa H, Yoshiyama H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of novel mycobacterial inhibitors against mycobacterial protein kinase G.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 1517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2018.01517	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tanaka Naonobu, Jia Yuyu, Niwa Kanji, Imabayashi Kiyoshi, Tatano Yutaka, Yagi Hideki, Kashiwada Yoshiki	4. 巻 74
2. 論文標題 Phloroglucinol derivatives and a chromone glucoside from the leaves of Myrtus communis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 117 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2017.11.044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suyama Yoshihiro, Higashino Yusuke, Tanaka Naonobu, Tatano Yutaka, Yagi Hideki, Kawazoe Kazuyoshi, Murakami Kotaro, Li Shun-Lin, Sun Han-Dong, Kashiwada Yoshiki	4. 巻 58
2. 論文標題 Stereochemical assignments of rubiaquinones A?C, naphthoquinone derivatives from <i>Rubia yunnanensis</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 4568 ~ 4571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2017.10.051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐野千晶、清水利朗、佐藤勝昌、多田納豊、富岡治明	4. 巻 92
2. 論文標題 抗酸菌症の抗菌化学療法への生薬・漢方薬の併用の試み	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 結核	6. 最初と最後の頁 603-612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tatano Yutaka, Yamabe Seiko, Sano Chiaki, Tomioka Haruaki	4. 巻 88
2. 論文標題 Anti- <i>Mycobacterium avium</i> complex activity of clarithromycin, rifampin, rifabutin, and ethambutol in combination with adenosine 5'-triphosphate	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Diagnostic Microbiology and Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 241 ~ 246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diagmicrobio.2017.04.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomioka Haruaki, Sano Chiaki, Tatano Yutaka	4. 巻 23
2. 論文標題 Host-Directed Therapeutics against Mycobacterial Infections	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Current Pharmaceutical Design	6. 最初と最後の頁 2644-2656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1381612822666161202121550	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 富岡治明、多田納豊、佐藤勝昌、清水利朗、佐野千晶	4. 巻 65
2. 論文標題 抗酸菌症の免疫補助療法 - マクロファージ機能との関連から	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本化学療法学会雑誌	6. 最初と最後の頁 10-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomioka H, Tatano Y, Shimizu T, Sano C.	4. 巻 27
2. 論文標題 Immunoadjunctive Therapy against Bacterial Infections Using Herbal Medicines Based on Th17 Cell-mediated Protective Immunity.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Curr Pharm Des	6. 最初と最後の頁 3949-3962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1381612827666210608143449.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計24件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 佐野千晶, 多田納豊, 磯部威, 富岡治明
2. 発表標題 MACに対する免疫応答の解析
3. 学会等名 第94回日本感染症学会総会・学術講演会 シンポジウム43. NTMシンポジウム -疫学と発症病態: なぜ慢性化するのか- (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 多田納豊、北川朱里、丸橋真美、奈良美春、坂上弘明、宗像達夫、佐野千晶、富岡治明、八木秀樹
2. 発表標題 抗酸菌が産生するDアミノ酸によるマクロファージ活性化のメカニズムについての基礎的検討
3. 学会等名 第10回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八木秀樹、多田納豊、小川拓哉
2. 発表標題 新規抗リゾリン脂質受容体抗体作製による免疫調節抗体医薬品シーズの探索
3. 学会等名 第10回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原口一広、熊本浩樹、紺野奇重、八木秀樹、多田納豊、小田中友紀、新原智子、Snoeck Robert、Andrei Graciela
2. 発表標題 4'-置換-2'-デオキシ4'-チオシチジンの合成と生物活性に関する研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多田納 豊，加藤芳徳，石川智世，五味田朋伸，望月 涼，佐野千晶，山田高也，富岡治明，八木秀樹
2. 発表標題 Mycobacterium avium complex結合性短鎖可変部抗体(scFv)の作製
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多田納 豊，佐野千晶，磯部 威，富岡治明
2. 発表標題 In vivo手法を用いたMACに対する免疫応答解析.[シンポジウム9：In vivo研究の視点から見た抗酸菌感染症]
3. 学会等名 第94回日本結核病学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多田納 豊、奈良 美春、丸橋 真美、坂上 弘明、宗像 達夫、佐野 千晶、富岡 治明、八木 秀樹
2. 発表標題 抗酸菌が産生するDアミノ酸のマクロファージ活性化への影響についての基礎的検討
3. 学会等名 第9回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村 信弘、馬庭 恭平、石原 慎之、森山 英彦、多田納 豊、直良 浩司、佐野 千晶
2. 発表標題 ESBL産生大腸菌の遺伝子型・POT型とキノロン耐性との関連性
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐野千晶, 多田納豊, 富岡治明
2. 発表標題 マクロファージの役割と抗酸菌感染.
3. 学会等名 第93回日本結核病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 多田納 豊, 加藤芳徳, 石川智世, 五味田朋伸, 望月 涼, 佐野千晶, 山田高也, 八木秀樹
2. 発表標題 Mycobacterium avium complexを認識する高親和性短鎖可変部抗体 (scFv)の作製
3. 学会等名 第8回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐野千晶, 多田納豊, 谷野良輔, 堀田尚誠, 天野芳宏, 濱口 愛, 沖本民生, 濱口俊一, 津端由佳里, 栗本典昭, 磯部 威, 富岡治明
2. 発表標題 抗酸菌症の免疫応答update
3. 学会等名 第12回日本結核病学会中国四国支部研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奈良 美春, 白山 深晴, 石澤 賢, 戸村 雪花, 佐野 千晶, 梅田 啓, 御手洗 聡, 吉田志緒美, 露口一成, 藤田 昌樹, 松本 武格, 藤原 純子, 竹下 治男, 八木 秀樹, 多田納 豊, 富岡 治明
2. 発表標題 国内4 地域由来のMycobacterium avium 株におけるVNTR 遺伝子型と薬剤感受性の関係性.
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伴野友香, 多田納豊, 金廣優一, 山部清子, 佐野千晶, 清水利朗, 八木秀樹, 富岡治明:
2. 発表標題 ATP の抗菌活性メカニズムの解明と抗酸菌感染症の治療への応用に向けた検討.
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野千晶, 多田納豊, 堀田尚誠, 津端由佳里, 濱口俊一, 濱口 愛, 沖本民生, 竹山博泰, 磯部 威, 富岡治明
2. 発表標題 非結核性抗酸菌症に対する漢方薬の可能性
3. 学会等名 第11回日本結核病学会中国四国支部研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐野千晶, 多田納豊, 磯部 威, 富岡治明
2. 発表標題 Mycobacterium avium complexに対する抗菌薬とATPとの併用についての基礎的検討
3. 学会等名 第68回日本結核病学会中国四国支部総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 多田納 豊, 加藤芳徳, 石川智世, 佐野千晶, 山田高也, 富岡治明, 八木秀樹
2. 発表標題 Mycobacterium avium complexを特異的に認識する短鎖可変部抗体 (scFv)の作製
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yutaka Tatano, Yuichi Kanehiro, Seiko Yamabe, Chiaki Sano, Toshiaki Shimizu, Hideki Yagi, Haruaki Tomioka
2. 発表標題 ATP has antimicrobial activity based on the chelating action of the ferric ions and shows its combined effect with anti-Mycobacterium avium complex drugs
3. 学会等名 International Congress of Chemotherapy and Infection 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 多田納豊, 金廣優一, 山部清子, 佐野千晶, 清水利明, 富岡治明
2. 発表標題 ATPの抗酸菌に対する増殖抑制作用のメカニズムの解明およびMACに対する抗菌薬との併用効果についての検討
3. 学会等名 第48回結核・非定型抗酸菌症治療研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 多田納 豊、戸村 雪花、佐野 千晶、梅田 啓、御手洗 聡、吉田志緒美、露口一成、藤原 純子、竹下 治男、八木 秀樹、富岡 治明
2. 発表標題 Mycobacterium aviumのVNTR遺伝子型に基づく薬剤感受性予測システムの構築
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 多田納 豊、戸村 雪花、佐野 千晶、梅田 啓、御手洗 聡、吉田志緒美、露口一成、藤原 純子、竹下 治男、八木 秀樹、富岡 治明
2. 発表標題 複数地域由来Mycobacterium avium株におけるVNTR遺伝子型と薬剤感受性の関係性についての検討
3. 学会等名 第91回日本細菌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐野千晶、多田納豊、磯部 威、富岡治明
2. 発表標題 非結核性抗酸菌に対するマクロファージを中心とした免疫応答
3. 学会等名 第95回日本感染症学会学術講演会、第69回日本化学療法学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多田納豊、北川朱里、丸橋真美、奈良美春、宗像達夫、佐野千晶、富岡治明、八木秀樹
2. 発表標題 抗酸菌が産生するDアミノ酸によるマクロファージ活性化についての検討
3. 学会等名 第11回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多田納豊、北川朱里、丸橋真美、奈良美春、宗像達夫、佐野千晶、八木秀樹、富岡治明
2. 発表標題 抗酸菌が産生するDアミノ酸のマクロファージへの作用についての基礎的検討
3. 学会等名 第52回結核・非定型抗酸菌症治療研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多田納豊、北川朱里、丸橋真美、奈良美春、宗像達夫、佐野千晶、八木秀樹、富岡治明
2. 発表標題 The effects of D-amino acids produced by Mycobacterium avium complex on macrophages .
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

国際医療福祉大学福岡薬学部薬学科 教員紹介 https://fukuoka.iuhw.ac.jp/faculty/ps/teacher/08407.html
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	富岡 治明 (Tomioka Haruaki) (40034045)	安田女子大学・教育学部・教授 (35408)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐野 千晶 (Sano Chiaki) (70325059)	島根大学・医学部・准教授 (15201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関