

機関番号：20101

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008 ~ 2010

課題番号：20390232

研究課題名 (和文) 肺サーファクタント蛋白質による感染・炎症・障害防御機構と肺病態克服への臨床応用

研究課題名 (英文) Mechanisms of host defense against pulmonary infection, inflammation and injury by surfactant proteins and studies on clinical applications

研究代表者

黒木 由夫 (KUROKI YOSHIO)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：70161784

研究成果の概要 (和文) :

肺サーファクタントは気道・肺胞の全表面を覆う組織リポ蛋白質で、肺胞虚脱を防ぐとともに、呼吸器の生体防御を担っている。本研究課題では、肺胞 II 型細胞にしか発現しない SP-C 特異的抗体を作製し、臨床への応用を可能とした。さらに、コレクチンに属する SP-A と SP-D が、レジオネラ菌や非定型抗酸菌に結合し、その増殖を抑制し、宿主細胞に対する傷害活性を阻止することを明らかにした。また、SP-D が肺胞マクロファージのマトリックスメタロプロテアーゼ活性を抑制することを見いだした。これらの結果は、肺サーファクタント蛋白質を用いた呼吸器障害防御への応用の基盤としてきわめて重要である。

研究成果の概要 (英文) :

Pulmonary surfactant is composed of lipids and proteins, and plays important roles in alveolar stability and in host defense of respiratory system. In this study, we made specific antibody against human SP-C, which can be used for clinical applications. In addition, SP-A and SP-D, pulmonary collectins, have been shown to directly bind to *Legionella pneumophila* and *Mycobacterium avium*, suppress their growth and inhibit cellular injuries caused by these bacteria. SP-D has been found to inhibit matrix metallo-proteinase activity in alveolar macrophages. These results established the molecular bases for clinical applications of the uses of surfactant proteins.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
2009年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2010年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：肺サーファクタント蛋白質、肺胞マクロファージ、肺胞 II 型細胞、レジオネラ菌、非定型抗酸菌、マトリックスメタロプロテアーゼ

1. 研究開始当初の背景

肺サーファクタントは、肺胞 II 型細胞で産

生され、気道・肺胞の表面を覆う組織リポ蛋白質で、肺胞虚脱を防ぐとともに呼吸器の生

体防御を担っている。肺サーファクタント構成成分の特異蛋白質 A および D (SP-A および SP-D) は、コラーゲン様構造を有する C 型レクチンのコレクチンファミリーに属しており、病原微生物やダニ抗原などの外来抗原との直接結合、および、マクロファージとの相互作用を介して **First Line Defense** を担う生体防御レクチンである。SP-A と SP-D は、Toll 様受容体を介する炎症およびマクロファージによる細菌貪食を制御することによって呼吸器の感染防御に重要な役割を果たしている。SP-D KO マウスは肺気腫様の病態肺を呈することが知られており、SP-D が肺気腫発症の病態に関与している可能性が指摘されている。疎水性サーファクタント蛋白質の SP-C は、KO マウスおよびヒト SP-C 遺伝子の解析により、間質性肺疾患に関与することが知られているが、本邦では SP-C 特異抗体が入手できず、特異抗体を用いた SP-C 蛋白質発現を調べることができない。また、肺サーファクタントの 90% はホスファチジルコリンをはじめとするリン脂質等の脂質成分から構成されており、気道に存在するサーファクタントリン脂質はオキシダントにより酸化され、その機能に影響を及ぼす可能性も考えられる。

2. 研究の目的

本研究は、サーファクタントによる感染・炎症防御、SP-D と肺気腫病変、および、SP-C と間質性肺疾患について、肺サーファクタントとその特異蛋白質を利用した呼吸器感染症・炎症・肺障害に対して診断治療への応用を目指すための分子基盤を確立することを目的としている。研究目的遂行のために、SP-A と SP-D と病原微生物（レジオネラ菌と非定型抗酸菌）との相互作用とその機構解明、肺胞マクロファージにおけるマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)活性と肺サーファクタント蛋白質の影響、肺サーファクタントリン脂質の酸化と炎症への影響についてその機序解明を目指す。また、ヒト SP-C に対する特異抗体を作製し、症例への応用を目指す。

3. 研究の方法

(1) 細胞内寄生菌のレジオネラ菌と非定型抗酸菌と肺コレクチンとの結合を調べ、そのリガンドを同定する。さらに、細胞内寄生菌を液体、あるいは、寒天プレートで培養する際に、肺コレクチンの有無で増殖が変化するかどうかを、濁度変化、あるいは、コロニー形成数を指標に調べる。レジオネラ菌による pore-forming activity に対する肺コレクチンの影響は、THP-1 細胞にレジオネラ菌を感染させ、細胞をアクリジンオレンジとエチジウムブロマイドで二重染色することによ

て調べる。菌体の凝集については肺コレクチンと FITC 標識細菌をインキュベート後、蛍光顕微鏡下で観察する。マクロファージに貪食された細菌の運命について、ファゴソームの形成を抗 LAMP-1 抗体を用いて調べる。

(2) 肺胞マクロファージを採取し、SP-D の存在下、非存在下でマクロファージを培養し、ザイモグラムを用いて基質分解能を調べることによって、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)活性を調べる。

(3) 肺サーファクタントリン脂質を分離し、thiobarbituric acid-reactive substance (TBARS)を測定することによって脂質酸化を調べ、酸化サーファクタント脂質が LPS 惹起炎症に影響を及ぼすかどうかを調べ、その機構を解明する。炎症制御の機構として CD14 あるいは MD-2 を介するものかどうかを可溶性組換え蛋白質を用いて調べる。

(4) 抗 SP-C 抗体の作製について、SP-C の合成ペプチドを作成し、KLH-conjugate 後に免疫することによって抗体作製を行う。

4. 研究成果

(1) レジオネラ菌に対する防御機構

肺コレクチンの SP-A と SP-D は、レジオネラ菌体にカルシウム依存性に結合し、菌体上の LPS を認識していた。レジオネラ菌をコレクチン存在下で培養すると、その増殖は有意に抑制された。さらに、レジオネラ菌による細胞傷害活性 (pore-forming activity) が肺コレクチンによって阻止されるので、肺コレクチンはレジオネラ菌による膜傷害活性からマクロファージを保護する機能を有することが示された。

レジオネラ菌は、マクロファージに貪食された後、ファゴソームとリソソームの融合を阻止し、細胞内で増殖することが知られている。肺コレクチン存在下で貪食されたレジオネラ菌の細胞内増殖を調べると、1~4 日後に細胞内に存在する生菌数は、対照群に比べて有意に低下していた。このことは、肺コレクチンがレジオネラ菌の細胞内増殖を抑制することを示している。肺コレクチン存在下で貪食されたレジオネラ菌は、リソソームマーカー蛋白質の LAMP-1 と共局在する割合が対照群に比べて有意に増加していた。また、酸性化画分に有意に多くの菌体が存在していた。このことから、肺コレクチンは、レジオネラ菌取り込み後のファゴソームとリソソームとの融合を促進することによって、レジオネラ菌の細胞内増殖を抑制していると考えられる。

A549 細胞にレジオネラ菌を感染させると、感染細胞では LC3-I から LC3-II の変換が起こり、オートファジーの関与が示されたが、肺コレクチン存在下での感染では、LC3-I から LC3-II への変換が抑制され、抗 LC3 抗体

による免疫染色で LC-3 増加を認めなかった。このことは、SP-A と SP-D がレジオネラ菌による細胞のオートファジーを抑制することを示している。

レジオネラ感染に伴うオートファジー誘導は IV 型分泌機構欠損レジオネラ菌では誘導されないことから、IV 型分泌機構とそのエフェクター分子がオートファジー誘導に関与していると考えられる。コレクチンが IV 型分泌機構を抑制することによってオートファジー誘導が阻止されることが示唆される。しかし、細胞全体では、ファゴソームのリソソームとの融合を促進して、レジオネラの細胞内増殖を抑制している。

(2) 非定型抗酸菌に対する感染防御

SP-A と SP-D は、濃度依存性、カルシウム依存性に非定型抗酸菌に結合した。SP-A は、菌体上の脂質成分を、SP-D はリポアラビノマンナン (LAM) を認識した。ビアコア (表面プラズモン共鳴センサー) による解析では、SP-D と LAM との結合の解離定数は、 10^{-9} M 程度で、きわめて強固な結合であった。非定型抗酸菌由来脂質を用いたリガンドプロットにより同定した SP-A 結合脂質を 1 H-NMR で解析したところ、SP-A リガンドは、アシル基を含む methoxy group であることが示唆された。

SP-D は、0.1 μ g/ml 程度の低濃度で、非定型抗酸菌の凝集を惹起した。SP-A は 10 μ g/ml の高濃度でも菌体の凝集を惹起しなかった。EGTA の添加、また、SP-A/SP-D キメラ体を用いた解析から、菌体の凝集には SP-D のレクチン活性が必須であるが、より効果的な菌体凝集惹起には SP-D のコラーゲン様領域を有する立体構造 (1 2 量体からなる十字架様構造) が重要であることが示された。

コレクチンとともに非定型抗酸菌を培養すると、SP-A は濃度依存性に有意にその増殖を抑制した。SP-D も増殖を抑制したが、SP-A に比べて弱い抑制効果であった。

(3) SP-D と MMP 活性

分離肺泡マクロファージを培養すると時間の経過とともに、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 9 活性が亢進するが、SP-D を添加して培養すると、ザイモグラムによる MMP9 活性が著明に減弱し、MMP9 蛋白の発現量も低下していた。Real timePCR による MMP mRNA 発現に有意差を認めなかったため、MMP 生合成後の蛋白の成熟、分泌過程に SP-D が関与していると考えられた。このことは、SP-D が MMP9 活性を制御していることを示すと同時に、MMP 活性抑制が観察される SP-D KO マウスで肺気腫様病変を呈するので、SP-D が肺気腫病態進展に関与している可能性を示唆している。

(4) SP-C 特異抗体

非常に疎水性の強い SP-C に対する抗体を得ることはきわめて困難であった。特にヒト SP-C については乳類 (ウサギ、ラット、マウス) に免疫することによる抗体作製は失敗に終わった。そこで、SP-C の合成ペプチドを作製し、KLH-conjugation 後、ニワトリに免疫することにより、抗 SP-C IgY 抗体を得ることに成功した。本邦において得られた初めての抗体である。この特異抗体を用いて、免疫染色、および、BALF のウエスタンブロットにより、SP-C 蛋白検出が可能となった。SP-C 遺伝子異常による SP-C 欠損の診断に応用できると考えられる。

(5) 酸化サーファクタント脂質による炎症制御

肺サーファクタントを分離後、空気暴露により酸化し、その程度を TBARS アッセイにより確認し、酸化サーファクタント脂質 (OxSL) とした。OxSL は、肺泡マクロファージからの LPS 惹起 TNF- α 分泌を濃度依存性に抑制した。また、TLR4/MD-2 導入 HEK293 細胞における LPS 惹起 NF- κ B 活性化を有意に抑制した。この抑制効果は、TBARS アッセイによる脂質酸化の程度と相関していた。可溶性 CD14 (sCD14) および可溶性 MD-2 (sMD-2) を用いた検討で、OxSL は、LPS との結合において sMD-2 あるいは sCD14 と競合しなかった。このことは、OxSL による炎症制御は、LPS 受容体である CD14 や MD-2 と LPS との相互作用に影響を与える機序とは異なる機序によるものであることが示された。

(6) 異所性発現コレクチンの機能について

抗 SP-D 抗体を用いた免疫染色により、SP-D は膀胱上皮に発現していることを示した。そこで、SP-D による尿路病原性大腸菌 (UPEC) の感染防御について検討した。SP-D は、UPEC の凝集を惹起した。また、UPEC は膀胱上皮細胞に傷害を与えて侵入するが、アクリジンオレンジとエチジウムブロマイドの二重染色による観察で、SP-D は UPEC による傷害活性から膀胱上皮細胞を防御していることが示された。

膀胱上皮に発現している Uroplakin Ia と UPEC 上の受容体である FimH の組換え蛋白質を発現させ、検討した結果、SP-D は、Uroplakin Ia の FimH への結合を阻止することによって、UPEC の膀胱上皮細胞への接着を阻止していることが明らかにされた。

(7) 国内外の位置づけとインパクト、および、今後の展望

本研究では、臨床的にも、また、社会的にも問題となっている細胞内寄生菌について、肺コレクチンに在る防御機構と応用につい

て検討した。肺コレクチンが細胞内寄生菌の細胞内での増殖を抑制し、その機構を明らかにした知見は、初めての報告であり、コレクチンの新たな機能として国内外で注目されている。

抗 SP-C 特異抗体の作製に成功したことは本邦で初めてであり、SP-C 遺伝子解析とともに、SP-C 蛋白の解析が可能となり、SP-C 異常による間質性肺疾患の診断への応用に期待できる。

肺気腫進展への病態に SP-D が関与していると示唆されているが、その詳細に関しては不明な点が多い。本研究では、SP-D が MMP 活性を抑制することが示され、今後の研究で、その機序の詳細、および、オキシダント抑制に SP-D が如何に関与するかどうか明らかにする必要がある。

肺胞において肺サーファクタントは常にオキシダントの影響を受け、酸化される可能性があり、酸化サーファクタント脂質が炎症作用を有することが示された。これが、MMP 活性に及ぼす影響を調べ、肺気腫進展へ関わるのかを今後検討したい。

肺サーファクタント蛋白質は、肺にきわめて豊富に発現しているが、免疫染色、および、mRNA 発現による検討で、異所性にもわずかに発現しているが、その機能については不明であった。膀胱上皮への UPEC 感染機構に SP-D が関与してその感染、細胞傷害を阻止するという本研究の結果は、きわめてユニークな初めての報告であり、国内外で注目されており、サーファクタント蛋白の新たな機能として、その応用も期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 19 件)

- ① Sawada K, Ariki S, Kojima T, Saito A, Yamazoe M, Nishitani C, Shimizu T, Takahashi M, Mitsuzawa H, Yokota SI, Sawada N, Fujii N, Takahashi H, Kuroki Y. Pulmonary collectins protect macrophages against pore-forming activity of *Legionella pneumophila* and suppress its intracellular growth. J Biol Chem 査読有 vol 285, 2010, 8434-8443.
- ② Zhengkun T, Pierce RH, Kurtis J, Kuroki Y, Crispe C, Orloff MS. Hepatitis C virus core protein subverts the anti-viral activities of human Kupffer cells. Gastroenterology 査読有 vol 138, 2010, 305-314.
- ③ Murata M, Otsuka M, Mizuno H, Shiratori M, Miyazaki S, Nagae H,

Kanazawa S, Hamaoki M, Kuroki Y, Takahashi H. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of rat pulmonary surfactant protein D using monoclonal antibodies. Exp Lung Res 査読有 vol 36, 2010, 463-468.

- ④ Hishino S, Konishi M, Mori M, Shimura M, Nishitani C, Kuroki Y, Koyanagi Y, Kano S, Itabe H, Ishizaka Y. HIV-1 Vpr induces TLR4/Myd88-mediated IL-6 production and reactivates viral production from latency. J Leukoc Biol 査読有 vol 87, 2010, 1133-1143.
- ⑤ 黒木由夫、サーファクタント蛋白質の遺伝子変異と稀少疾患 The LUNG perspectives 査読無 18 巻、2010, 169-173.
- ⑥ Shimizu T, Nishitani C, Mitsuzawa H, Ariki S, Takahashi M, Ohtani K, Wakamiya N, Kuroki Y. Mnose binding lectin and lung collectins interact with Toll-like receptor 4 and MD-2 by different mechanisms. Biochim biophys Acta 査読有 vol 1790, 2009, 1705-1710.
- ⑦ Matsushima N, Mikami T, Tanaka T, Miyashita H, Yamada K, Kuroki Y. Analyses of non-leucine-rich repeat (non-LRR) regions intervening between LRRs in proteins. Biochem Biophys Acta 査読有 vol 1790, 2009, 1217-1237.
- ⑧ Kuronuma K, Mitsuzawa H, Takeda K, Nishitani C, Chan ED, Kuroki Y, Nakamura M, Voelker DR. Anionic pulmonary surfactant phospholipids inhibit inflammatory responses from alveolar macrophages and U937 cells by binding the lipopolysaccharide interacting proteins CD14 and MD-2. J Biol Chem 査読有 vol 284, 2009, 25488-25500.
- ⑨ Nishitani C, Takahashi M, Mitsuzawa H, Shimizu T, Ariki S, Matsushima N, Kuroki Y. Mutational analysis of Cys88 of Toll-like receptor 4 highlights the critical role of MD-2 in cell surface receptor expression. Int Immunol 査読有 vol 21, 2009, 925-934.
- ⑩ Takahashi M, Kuroki Y, Ohtsubo K, Taniguchi N. Core fucose and bisecting GlcNAc, the direct modifiers of the N-glycan core: Their functions and target proteins. Carbohydrate Res 査読有 vol 344, 2009, 1387-1390.
- ⑪ Osumi D, Takahashi M, Miyoshi E, Yokoe S, Lee SH, Noda K, Nakamori S,

Gu J, Ikeda Y, Kuroki Y, Sengoku K, Ishikawa M, Taniguchi N. Core fucosylation of E-cadherin enhances cell-cell adhesion in human colon carcinoma WiDr cells. *Cancer Sci* 査読有 vol 100, 2009, 888-895.

- ⑫ 黒木由夫, 西谷千明 肺コレクチンによる自然免疫制御機構、生化学、査読有 81巻、2009, 182-188.
- ⑬ 澤田格、有木茂、山添雅己、西谷千明、清水健之、高橋素子、横田伸一、藤井暢弘、高橋弘毅先生、黒木由夫、肺コレクチンによるレジオネラ菌の増殖抑制、分子呼吸器病 査読無 13巻、2009, 117-119.
- ⑭ 黒木由夫、肺サーファクタントによる自然免疫生体防御、日本未熟児新生児学会雑誌 査読無 21巻、2009, 39-43.
- ⑮ Nie X, Nishitani C, Yamazoe M, Ariki S, Takahashi M, Shimizu T, Mitsuzawa H, Sawada K, Smith K, Crouch E, Nagae H, Takahashi H, Kuroki Y. Pulmonary surfactant protein D binds MD-2 through the carbohydrate recognition domain. *Biochemistry* 査読有 vol 47, 2008, 12873-12855.
- ⑯ Kiyokawa T, Akashi-Takamura S, Shibata T, Matsumoto F, Nishitani C, Kuroki Y, Seto Y, Miyake K. A single base mutation in the PRAT4A gene reveals differential interaction of PRAT4A with Toll-like receptors. *Int Immunol* 査読有 vol 20, 2008, 1407-1415.
- ⑰ Yamazoe M, Nishitani C, Takahashi M, Katoh T, Ariki S, Shimizu T, Mitsuzawa H, Sawada K, Voelker DR, Takahashi H, Kuroki Y. Pulmonary surfactant protein D inhibits lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory cell responses by altering LPS binding to its receptors. *J Biol Chem* 査読有 vol 283, 2008, 35878-35888.
- ⑱ 黒木由夫、山添雅己、澤田格、有木茂、肺サーファクタント蛋白質 (SP-A、P-D) による免疫調節機能、臨床検査、査読無 52巻、2008, 851-859.
- ⑲ 黒木由夫、肺コレクチン (SP-A、SP-D) による自然免疫の分子機構、日本肺サーファクタント・界面医学会雑誌、査読無 39巻、2008, 12-21.

[学会発表] (計 21 件)

- ① 西谷千明、有木茂、高橋素子、清水健之、栗村雄一郎、斎藤充史、長谷川喜弘、黒木由夫、Oxidized surfactant lipids and oxidized PAPC inhibit LPS-induced inflammatory responses by different mechanisms. 第 8 3 回日本生化学会 2010

年 1 2 月 神戸

- ② 有木茂、賀佐伸省、小島隆、斎藤充史、西谷千明、高橋素子、清水健之、黒木由夫、Pulmonary collectins bind and agglutinate *M. avium* and attenuate its growth. 第 8 3 回日本生化学会 2010 年 1 2 月、神戸
- ③ 斎藤充史、有木茂、長谷川喜弘、栗村雄一郎、西谷千明、高橋素子、高橋弘毅、黒木由夫、Pulmonary collectins inhibit the autophagy induced *L. pneumophila* infection. 第 8 3 回日本生化学会 2010 年 1 2 月、神戸
- ④ 高橋素子、井内陽子、宮内哲、錦見盛光、有木茂、谷口直之、黒木由夫、マウスアスコルビン酸正合成におけるアルデヒドレダクターゼの役割、第 8 2 回日本生化学会、2009 年 1 0 月、神戸
- ⑤ 西谷千明、有木茂、清水健之、高橋素子、光澤博昭、黒木由夫、肺サーファクタント脂質の酸化による LPS 惹起炎症性細胞応答の抑制、第 8 2 回日本生化学会、2009 年 1 0 月、神戸
- ⑥ 有木茂、澤田格、藤井暢弘、賀佐伸省、西谷千明、清水健之、山添雅己、高橋素子、黒木由夫、非定型抗酸菌に対する肺コレクチンの生体防御機構、第 8 2 回日本生化学会、2009 年 1 0 月、神戸
- ⑦ Nishitani C, Yamazoe M, Takahashi M, Kato T, Ariki S, Shimizu T, Sawada K, Voelker DR, Takahashi H, Kuroki Y. Pulmonary surfactant protein D inhibits lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory cell responses by altering LPS binding to its receptor. *Experimental Biology* 2009, 2009 年 4 月、ニューオーリンズ
- ⑧ Ariki S, Sawada K, Yamazoe M, Nishitani C, Shimizu T, Takahashi M, Yokota S, Fujii N, Kuroki Y. Roles of pulmonaru collectins in host defense against *Legionella pneumophila* infection. *Experimental Biology* 2009, 2009 年 4 月、ニューオーリンズ
- ⑨ 黒木由夫、肺コレクチンによる炎症制御と抗菌作用、第 1 9 回日本生体防御学会、2008 年 7 月、札幌
- ⑩ 澤田格、有木茂、山添雅己、西谷千明、清水健之、高橋素子、横田伸一、藤井暢弘、高橋弘毅先生、黒木由夫、肺コレクチンによるレジオネラ菌の増殖抑制、第 1 9 回日本生体防御学会、2008 年 7 月、札幌
- ⑪ 西谷千明、高橋素子、光澤博昭、清水健之、有木茂、松嶋範男、黒木由夫、TLR4 の細胞表面発現における MD-2 の重要性、第 1 9 回日本生体防御学会、2008 年 7 月、札幌

- ⑫ 有木茂、澤田格、賀佐伸省、藤井暢弘、山添雅己、清水健之、西谷千明、高橋素子、黒木由夫、肺コレクチンは非定型抗酸菌に結合し菌体凝集を惹起する、第19回日本生体防御学会、2008年7月、札幌
- ⑬ 山添雅己、有木茂、澤田格、西谷千明、清水健之、高橋素子、黒木由夫、肺サーファクタント蛋白質Dによるリポ多糖惹起炎症反応の抑制、第19回日本生体防御学会、2008年7月、札幌
- ⑭ Ariki S, Sawada K, Gasa S, Fujii N, Yamazoe M, Shimizu T, Nishitani C, Takahashi M, Kuroki Y. Pulmonary collectins interact with and aggregate *Mycobacterium avium*. 8th Awaji International Forum on Infection and Immunity. 2008年9月、淡路島
- ⑮ Sawada K, Ariki S, Yamazoe M, Nishitani C, Shimizu T, Takahashi M, Yokota SI, Fujii N, Takahashi H, Kuroki Y. Pulmonary collectins exhibit bactericidal activity against *Legionella pneumophila*. 8th Awaji International Forum on Infection and Immunity. 2008年9月、淡路島
- ⑯ 黒木由夫、肺サーファクタントによる自然免疫生体防御、第53回日本未熟児新生児学会、2008年10月、札幌
- ⑰ 澤田格、有木茂、山添雅己、西谷千明、清水健之、高橋素子、横田伸一、藤井暢弘、高橋弘毅、黒木由夫、Pulmonary collectins exhibit anti-microbial activity against *legionella pneumophila*. 第81回日本生化学会、2008年12月、神戸
- ⑱ 西谷千明、高橋素子、光澤博昭、清水健之、有木茂、松嶋範男、黒木由夫、Mutational analysis of Cys88 of Toll-like receptor 4 highlights the critical role of MD-2 in cell surface receptor expression. 第81回日本生化学会、2008年12月、神戸
- ⑲ 高橋素子、横江俊一、有木茂、西谷千明、清水健之、黒木由夫、The N-glycan on Asn418 regulates the ligand-binding kinetics of ErbB3. 第81回日本生化学会、2008年12月、神戸
- ⑳ 有木茂、澤田格、賀佐伸省、藤井暢弘、山添雅己、清水健之、西谷千明、高橋素子、黒木由夫、Pulmonary collectins interact with and aggregate *Mycobacterium avium*. 第81回日本生化学会、2008年12月、神戸
- ㉑ 三上智子、田中剛範、山田恵子、黒木由夫、松嶋範男、蛋白質のロイシンリッチリピート(LRR)領域に介在するアイランドドメインの解析、第81回日本生化学会、2008年12月、神戸

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黒木 由夫 (KUROKI YOSHIO)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号：70161784

(3) 連携研究者

高橋 素子 (TAKAHASHI MOTOKO)
札幌医科大学・医学部・准教授
研究者番号：00303941
清水 健之 (SHIMIZU TAKEYUKI)
札幌医科大学・医学部・講師
研究者番号：10339137
西谷 千明 (NISHITANI CHIAKI)
札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号：30381255
有木 茂 (ARIKI SHIGERU)
札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号：80464478