

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04087

研究課題名(和文) 抗酸菌による宿主免疫抑制活性を担う分子機構の解明

研究課題名(英文) Molecular basis for the evasion of host immunity by mycobacteria

研究代表者

山崎 晶 (Yamasaki, Sho)

大阪大学・微生物病研究所・教授

研究者番号：40312946

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：抑制性免疫受容体が認識する抗酸菌由来脂質を同定した。受容体欠損マウス由来のマクロファージ、樹状細胞を用いて抗酸菌に対する応答を調べた結果、特定のケモカイン産生が選択的に上昇していることが明らかとなった。受容体欠損マウスと野生型マウスで感染に対する応答を比較した結果、欠損マウスでは抗酸菌抗原特異的なT細胞応答が増強していることが判明し、結核菌が宿主免疫を回避する分子機構の一端が明らかとなった。また、PGLを認識する活性型、抑制型受容体を同定した。このヒトにおける抗酸菌応答をマウスで再現するため、ヒト受容体BACトランスジェニックマウスの樹立に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

欠損マウスでは抗酸菌抗原特異的なT細胞応答が増強していることが判明し、結核菌が宿主免疫を回避する分子機構の一端が明らかとなったことにより、抗酸菌、中でもとりわけ近年増加している非定型性抗酸菌に対する治療戦略が広がると思われる。また、ヒトにおける抗酸菌応答をマウスで再現するため、ヒト受容体BACトランスジェニックマウスの樹立に成功したことにより、成人で有効性が低いBCGワクチンの問題点を改善できる可能性があり、より効果の高い結核ワクチンの開発への貢献が期待される。

研究成果の概要(英文)：Mycobacteria-derived lipids recognized by inhibitory immunoreceptors were identified. When we analyzed anti-mycobacterial immune responses of macrophages and dendritic cells from receptor-deficient mice, the production of specific chemokines was selectively up-regulated. We compared the responses to infection between receptor-deficient and wild-type mice, and found that the deficient mice showed enhanced antigen-specific T-cell responses, suggesting that mycobacteria utilize this interaction to evade host immunity. In addition, we identified candidate receptors that recognize PGL. In order to replicate this human anti-mycobacterial responses in mice, we have established BAC transgenic mouse expressing human receptors.

研究分野：免疫学

キーワード：抗酸菌 免疫抑制

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

抗酸菌は様々な難治性感染症の原因菌として知られる。代表的な結核は、世界最大の感染症であり、その制御は今なお重要な国際的課題である。一方、近年先進国では、非定型性抗酸菌症 (non-tuberculosis mycobacteria; NTM) による肺感染症が増加しており、化学療法薬への感受性も低いことからその治療法の確立が望まれている。ところが、抗酸菌を直接認識する受容体の全貌は長年不明であった。

研究代表者はここ数年の間に、抗酸菌を認識する新たな活性化受容体を複数見出してきた。まず、ミエロイド細胞に発現するレクチン受容体 Mincle (*Clec4e*) が抗酸菌の細胞壁成分であるコードファクター (トレハロースジミコール酸) を直接認識し、そのアジュバント活性を担う受容体であることを初めて見出した (Yamasaki, *Nat. Immunol.* 2008; Ishikawa, *J. Exp. Med.* 2009)。翌年にはドイツのグループからも全く同じ結果が報告され (Schoenen, *J. Immunol.* 2010)、国際的な競争が激化してきた。これに対し研究代表者は、Mincle が *in vivo* 感染に対する生体応答にも重要な役割を担っていることを見出した (Behler, *J. Immunol.* 2012; Miyake, *Immunity* 2013)。さらに、新たな Mincle リガンドを複数同定してリガンド構造の共通構造を見出し (Ishikawa, *Cell Host Microbe* 2013; Hattori, *J. Biol. Chem.* 2014)、結晶構造解析からその認識機構を明らかにした (Furukawa, *PNAS*, 2014)。一方、Mincle と相同性のあるレクチンとして MCL (*Clec4d*) が知られていたが機能は不明であった。研究代表者は MCL が Mincle とヘテロダイマーを形成し、結核菌に対する免疫応答を担う重要な分子であることを見出した (Miyake, *Immunity* 2013; Miyake, *J. Immunol.* 2015)。また、ゲノム上で MCL に隣接して存在するレクチン受容体 Dectin-2 (*Clec4n*) を、結核菌リポアラビノマンナン (LAM) の受容体として同定した (Yonekawa, *Immunity* 2014)。さらにごく最近、抗酸菌特有の糖脂質フォスファチジルイノシトールマンノシド (PIM) の受容体として DCAR (*Clec4b1*) を同定し (Toyonaga, *Immunity* 2016)、Th1 応答誘導に寄与することを見出した。以上の一連の研究から、「抗酸菌の糖脂質受容体としてのレクチン受容体群」という新たな概念を提唱している (Ishikawa, *Trends Immunol.* 2017)。生体には上述のような様々な活性化受容体が備わっているにもかかわらず、抗酸菌はしばしば慢性感染や不顕性感染を引き起こす。その理由の1つとして、抗酸菌の宿主免疫抑制因子の存在が示唆されているが (Hmama, *Immunol. Rev.* 2015)、詳細な分子機構は依然として不明である。例えば、NTM の糖脂質、グリコペプチドリピッド (GPL) は宿主の細胞性免疫を抑制するという報告がある (Horgen, *Microb. Pathol.* 2000)。研究代表者は近年、この GPL が樹状細胞からの TNF 産生を強く抑制することを見出したが (未発表)、その作用を担う受容体の同定には至っていない。また、抗酸菌に特有の糖脂質、フェノリックグリコリピッド (PGL) は、やはり宿主免疫応答を抑制することで結核菌強毒株の病原性に寄与していると報告されているが (Reed, *Nature*, 2004)、PGL を認識する宿主側の受容体も明らかではない。

一方、レクチン受容体ファミリーには、前述の活性化受容体に加え、細胞内に抑制性モチーフを有する抑制性受容体も多く存在する。ところが、抑制性受容体のリガンドや機能はほとんど解明されていない。こうした背景から、抑制型のレクチン受容体が抗酸菌特有の因子を認識し、宿主免疫機能の抑制に寄与している可能性を着想した。実際、抑制性シグナルモチーフ (immune-receptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM) を有するヒトレクチン受容体が抗酸菌を認識することを見出し (未発表)、本研究計画の妥当性が裏付けられた。

本研究では、以上のような独自の知見と方法論に基づき、抑制性レクチン受容体群が認識する抗酸菌由来成分を探索し、抗酸菌が有する宿主免疫抑制を担う分子メカニズムを解明することを目的とする。

### 2. 研究の目的

結核菌に代表される抗酸菌の多くは、しばしば宿主に慢性感染を引き起こす。この原因の1つとして、抗酸菌が持つ宿主免疫抑制因子の寄与が示唆されているが、その因子の詳細や作用機序は明らかではない。研究代表者はこれまで、独自のリガンド探索システムを樹立し、様々な活性化レクチン受容体を抗酸菌受容体として同定し、そのリガンドを明らかにしてきた。本研究では、細胞内領域を活性型に変換することで本システムの対象を抑制型レクチン受容体に拡充し、抗酸菌を認識する抑制性受容体とリガンドを同定することによって「抗酸菌が有する免疫抑制作用の実態」を解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) MRCL が認識する抗酸菌リガンドの同定と機能解析

ヒト抑制性受容体 MRCL が結核菌水溶性画分を認識することを見出しつつあった。この独自の知見に基づき、以下に示す方法論でリガンドの同定及びそのリガンド-受容体相互作用が宿主免疫に及ぼす効果を明らかにした。

ヒト MRCL の細胞外領域と CD3 $\zeta$ 鎖の細胞内領域を融合させたキメラ受容体を構築し、NFAT-GFP を導入したマウス T 細胞株に発現させた。バックアップとして、同様に NF $\kappa$ B レポーター遺伝子を導入した HEK293 細胞も用いた。

抗酸菌より調整した水系抽出液を、ゲル濾過カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーにより分離し、各々のフラクションの活性をレポーター細胞で評価した。

活性フラクションをさらに逆相クロマトグラフィーで分離してさらなる活性画分の絞り込みを行い、活性のピークを分取した。

活性画分に対してプロテアーゼ処理、DNase 処理、RNase 処理、過ヨウ素酸処理を施し、活性を担う物性の実体を絞り込んだ。

活性画分をヒトマクロファージ細胞株、ヒト末梢血単球由来樹状細胞に添加し、菌体による活性化刺激に対する抑制効果を検討した。

活性画分をアジュバント、抗原と共にマウスに投与し、抗原特異的 T 細胞応答、抗体産生、遅延型過敏反応に対する抑制効果を明らかにした。

予備的検討で糖タンパク性因子である可能性を示唆する結果が得られた。再現性ある結果が得られた場合は、精製画分を質量分析で解析し、タンパク質部分の配列を同定した。

活性画分を糖分解酵素で処理し、糖組成分析を行うことによって糖鎖構造の絞り込みを行った。

ヒト MRCL ノックインマウスに抗酸菌 (*M. tb*, *M. bovis*, MAC) を感染させ、肺における菌数、肉芽腫形成、サイトカイン産生を解析し、宿主応答抑制が検出されるか否かを調べた。

樹立した抗 MRCL ブロッキング抗体を に記載のノックインマウスを用いた感染系に投与し、コントロール抗体投与群と比較して、免疫賦活作用が検出できるか、またそれに伴う抗酸菌排除応答の増強が見られるかを検討した。

#### (2) PGL (phenolic glycolipid) が有する免疫制御活性の分子機構の解明

結核菌特有の免疫抑制性糖脂質である PGL に関して、すでに樹立したライブラリーを用いて同様に解析を進め、宿主免疫抑制作用と病原性発揮の分子基盤を明らかにした。

プレートに固相化した精製 PGL を用いて前述の受容体ライブラリーを刺激し、レポーター活性が認められる受容体を探索した。

活性が認められた受容体は、タグを付加した全長 cDNA をレポーター細胞、様々なミエロイド細胞に発現させ、タグ抗体、並びに PGL 刺激によって細胞活性化応答が抑制されるか否かを検討した。抑制活性における細胞毒性の影響を排除するため、並行して、候補受容体の Fc 融合タンパク質を用いて直接の PGL 認識を生化学的に検証した。

## 4. 研究成果

抑制性レクチン受容体リガンドが認識する新たな抗酸菌由来成分を同定した。受容体欠損マウス由来のマクロファージ、樹状細胞を用いて抗酸菌に対する応答を調べた結果、MCP-1などの特定のケモカイン産生が選択的に上昇していることが明らかとなった。結核菌が脂質リガンドを介して抑制性受容体からのシグナルを誘導することでケモカイン産生に至る経路を特異的に抑制し、宿主の免疫細胞の集積を阻害していることが明らかとなった。受容体欠損マウスと野生型マウスで感染に対する応答を比較した結果、欠損マウスでは脾臓における抗酸菌抗原特異的獲得免疫応答が増強していることが明らかとなった。また、病原性細菌がレクチン受容体の認識を回避するアンタゴニスト脂質を生成することを明らかにした (Imai, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2018)。結核菌脂質に酷似した免疫賦活脂質をグラム陰性細菌より単離した (Reinink, et al. *J. Exp. Med.* 2019)。結核菌免疫賦活脂質 PIM とその受容体との複合体の結晶構造を明らかにした (Omahdi, et al. *J. Biol. Chem.* 2020)。また、ヒト型抑制性レクチン受容体に特異的に認識される両親媒性抗酸菌由来脂質を同定した。このヒトにおける抗酸菌応答をマウスで再現するため、ヒト受容体ノックインマウス、トランスジェニックマウスの作成に着手し、樹立に成功した。トランスジェニックマウスでは、結核菌に易感染性になることが示され、結核菌による免疫回避に利用されている可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 12件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Arai Y, Torigoe S, Matsumaru T, Yamasaki S, Fujimoto Y.	4. 巻 in press
2. 論文標題 The key entity of a DCAR agonist, phosphatidylinositol mannoside Ac1PIM1: its synthesis and immunomodulatory function.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Org Biomol Chem.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1039/c9ob02724f	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 Watanabe Miyuki, Omahdi Zakaria, Yamasaki Sho	4. 巻 2132
2. 論文標題 Direct Binding Analysis Between C-Type Lectins and Glycans Using Immunoglobulin Receptor Fusion Proteins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods Mol. Biol.	6. 最初と最後の頁 119 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/978-1-0716-0430-4_12	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 Toyonaga Kenji, Yamasaki Sho	4. 巻 in press
2. 論文標題 Recognition of Mycobacteria by Dendritic Cell Immunoactivating Receptor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Curr Top Microbiol Immunol.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/82_2020_203	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 Holzheimer Mira, Reijneveld Josephine F., Ramnarine Alexandra K., Misiakos Georgios, Young David C., Ishikawa Eri, Cheng Tan-Yun, Yamasaki Sho, Moody D. Branch, Van Rhijn Ildiko, Minnaard Adriaan J.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Asymmetric Total Synthesis of Mycobacterial Diacyl Trehaloses Demonstrates a Role for Lipid Structure in Immunogenicity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1021/acscchembio.0c00030	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 該当する

1. 著者名 Braganza Chriselle D., Motozono Chihiro, Sonoda Koh-Hei, Yamasaki Sho, Shibata Kensuke, Timmer Mattie S. M., Stocker Bridget L.	4. 巻 56
2. 論文標題 Agonistic or antagonistic mucosal-associated invariant T (MAIT) cell activity is determined by the 6-alkylamino substituent on uracil MR1 ligands	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 5291 ~ 5294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1039/d0cc00247j	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 該当する

1. 著者名 Smith Dylan G. M., Hosono Yuki, Nagata Masahiro, Yamasaki Sho, Williams Spencer J.	4. 巻 56
2. 論文標題 Design of potent Mincle signalling agonists based on an alkyl -glucoside template	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 4292 ~ 4295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1039/d0cc00670j	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 該当する

1. 著者名 Omahdi Zakaria, Horikawa Yuto, Nagae Masamichi, Toyonaga Kenji, Imamura Akihiro, Takato Koichi, Teramoto Takamasa, Ishida Hideharu, Kakuta Yoshimitsu, Yamasaki Sho	4. 巻 295
2. 論文標題 Structural insight into the recognition of pathogen-derived phosphoglycolipids by C-type lectin receptor DCAR	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 5807 ~ 5817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1074/jbc.RA120.012491	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 Zhang Shuya, Liu Huan, Yin Meimei, Pei Xiuying, Hausser Angelika, Ishikawa Eri, Yamasaki Sho, Jin Zheng Gen	4. 巻 in press
2. 論文標題 Deletion of Protein Kinase D3 Promotes Liver Fibrosis in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/hep.31176	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 Suematsu Rie, Miyamoto Tomofumi, Saijo Shinobu, Yamasaki Sho, Tada Yoshifumi, Yoshida Hiroki, Miyake Yasunobu	4. 巻 294
2. 論文標題 Identification of lipophilic ligands of Siglec5 and -14 that modulate innate immune responses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 16776 ~ 16788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1074/jbc.RA119.009835	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 Tanno Daiki, Yokoyama Rin, Kawamura Kotone, Kitai Yuki, Yuan Xiaoliang, Ishii Keiko, De Jesus Magdia, Yamamoto Hideki, Sato Ko, Miyasaka Tomomitsu, Shimura Hiroki, Shibata Nobuyuki, Adachi Yoshiyuki, Ohno Naohito, Yamasaki Sho, Kawakami Kazuyoshi	4. 巻 63
2. 論文標題 Dectin 2 mediated signaling triggered by the cell wall polysaccharides of <i>Cryptococcus neoformans</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 500 ~ 512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/1348-0421.12746	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 Braganza Chriselle D., Shibata Kensuke, Fujiwara Aisa, Motozono Chihiro, Sonoda Koh-Hei, Yamasaki Sho, Stocker Bridget L., Timmer Mattie S. M.	4. 巻 17
2. 論文標題 The effect of MR1 ligand glyco-analogues on mucosal-associated invariant T (MAIT) cell activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 8992 ~ 9000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1039/c9ob01436e	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 該当する

1. 著者名 Haider Mohammed, Dambuzza Ivy M., Asamaphan Patawee, Stappers Mark, Reid Delyth, Yamasaki Sho, Brown Gordon D., Gow Neil A. R., Erwig Lars P.	4. 巻 14
2. 論文標題 The pattern recognition receptors dectin-2, mincle, and FcR impact the dynamics of phagocytosis of <i>Candida</i> , <i>Saccharomyces</i> , <i>Malassezia</i> , and <i>Mucor</i> species	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0220867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1371/journal.pone.0220867	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 Ishifune Chieko, Tsukumo Shin-ichi, Maekawa Yoichi, Hozumi Katsuto, Chung Doo Hyun, Motozono Chihiro, Yamasaki Sho, Nakano Hiroyasu, Yasutomo Koji	4. 巻 17
2. 論文標題 Regulation of membrane phospholipid asymmetry by Notch-mediated flippase expression controls the number of intraepithelial TCR +CD8 + T cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS Biology	6. 最初と最後の頁 e3000262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1371/journal.pbio.3000262	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 van der Peet Phillip L., Gunawan Christian, Watanabe Miyuki, Yamasaki Sho, Williams Spencer J.	4. 巻 84
2. 論文標題 Correction to "Synthetic -1,2-Mannosyloxymannitol Glycolipid from the Fungus Malassezia pachydermatis Signals through Human Mincle"	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 9393 ~ 9394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1021/acs.joc.9b01609	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 該当する

1. 著者名 Matsumura Takayuki, Ikebe Tadayoshi, Arikawa Koji, Hosokawa Masahito, Aiko Michio, Iguchi Aoi, Togashi Ikuko, Kai Sayaka, Ohara Sakiko, Ohara Naoya, Ohnishi Makoto, Watanabe Haruo, Kobayashi Kazuo, Takeyama Haruko, Yamasaki Sho, Takahashi Yoshimasa, Ato Manabu	4. 巻 27
2. 論文標題 Sequential Sensing by TLR2 and Mincle Directs Immature Myeloid Cells to Protect against Invasive Group A Streptococcal Infection in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 561 ~ 571.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.056	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 Oh-hora Masatsugu, Lu Xiuyuan, Shiokawa Moe, Takayanagi Hiroshi, Yamasaki Sho	4. 巻 0
2. 論文標題 Stromal Interaction Molecule Deficiency in T Cells Promotes Spontaneous Follicular Helper T Cell Development and Causes Type 2 Immune Disorders	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 ji1700610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.4049/jimmunol.1700610	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 Reinink P, Buter J, Mishra VK, Ishikawa E, Cheng TY, Willemsen PTJ, Porwollik S, Brennan PJ, Heinz E, Mayfield JA, Dougan G, van Els CA, Cerundolo V, Napolitani G, Yamasaki S, Minnaard AJ, McClelland M, Moody DB, Van Rhijn I.	4. 巻 216
2. 論文標題 Discovery of Salmonella trehalose phospholipids reveals functional convergence with mycobacteria	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 757 ~ 771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1084/jem.20181812	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 該当する

1. 著者名 Ishikawa Asako, Miyake Yasunobu, Kobayashi Kimiko, Murata Yuzo, Iizasa Sayaka, Iizasa Ei'ichi, Yamasaki Sho, Hirakawa Naomi, Hara Hiromitsu, Yoshida Hiroki, Yasaka Toshiharu	4. 巻 9
2. 論文標題 Essential roles of C-type lectin Mincle in induction of neuropathic pain in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41598-018-37318-8	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 該当する

1. 著者名 Stocker Bridget L., Kodar Kristel, Wahi Kanu, Foster Amy J., Harper Jacquie L., Mori Daiki, Yamasaki Sho, Timmer Mattie S. M.	4. 巻 36
2. 論文標題 The effects of trehalose glycolipid presentation on cytokine production by GM-CSF macrophages	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Glycoconjugate Journal	6. 最初と最後の頁 69 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s10719-018-09857-9	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 該当する

1. 著者名 Yoshino Takayuki, Miyazaki Jun, Kojima Takahiro, Kandori Shuya, Shiga Masanobu, Kawahara Takashi, Kimura Tomokazu, Naka Takashi, Kiyohara Hideyasu, Watanabe Miyuki, Yamasaki Sho, Akaza Hideyuki, Yano Ikuya, Nishiyama Hiroyuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Cationized liposomal keto-mycolic acids isolated from Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérin induce antitumor immunity in a syngeneic murine bladder cancer model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0209196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1371/journal.pone.0209196	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 Matsumaru Takanori, Ikeno Risa, Shuchi Yusuke, Iwamatsu Toshiki, Tadokoro Takashi, Yamasaki Sho, Fujimoto Yukari, Furukawa Atsushi, Maenaka Katsumi	4. 巻 55
2. 論文標題 Synthesis of glycerolipids containing simple linear acyl chains or aromatic rings and evaluation of their Mincle signaling activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 711 ~ 714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1039/c8cc07322h	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 Van Huy Le, Tanaka Chiaki, Imai Takashi, Yamasaki Sho, Miyamoto Tomofumi	4. 巻 10
2. 論文標題 Synthesis of 12-O-Mono- and Diglycosyl-oxystearates, a New Class of Agonists for the C-type Lectin Receptor Mincle	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 44 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1021/acsmchemlett.8b00413	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 該当する

1. 著者名 Imai Takashi, Matsumura Takayuki, Mayer-Lambertz Sabine, Wells Christine A., Ishikawa Eri, Butcher Suzanne K., Barnett Timothy C., Walker Mark J., Imamura Akihiro, Ishida Hideharu, Ikebe Tadayoshi, Miyamoto Tomofumi, Ato Manabu, Ohga Shouichi, Lepenies Bernd, van Sorge Nina M., Yamasaki Sho	4. 巻 115
2. 論文標題 Lipoteichoic acid anchor triggers Mincle to drive protective immunity against invasive group AStreptococcusinfection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 E10662 ~ E10671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1073/pnas.1809100115	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 該当する

1. 著者名 Bird Jessie H., Khan Ashna A., Nishimura Naoya, Yamasaki Sho, Timmer Mattie S. M., Stocker Bridget L.	4. 巻 83
2. 論文標題 Synthesis of Branched Trehalose Glycolipids and Their Mincle Agonist Activity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 7593 ~ 7605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1021/acs.joc.7b03269	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 該当する

1. 著者名 Lu Xiuyuan, Nagata Masahiro, Yamasaki Sho	4. 巻 30
2. 論文標題 Mincle: 20 years of a versatile sensor of insults	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 233 ~ 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/intimm/dxy028	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 Ota Fumi, Hirayama Tetsuya, Kizuka Yasuhiko, Yamaguchi Yoshiki, Fujinawa Reiko, Nagata Masahiro, Ismanto Hendra S., Lepenies Bernd, Aretz Jonas, Rademacher Christoph, Seeberger Peter H., Angata Takashi, Kitazume Shinobu, Yoshida Keiichi, Betsuyaku Tomoko, Kida Kozui, Yamasaki Sho, Taniguchi Naoyuki	4. 巻 1862
2. 論文標題 High affinity sugar ligands of C-type lectin receptor langerin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects	6. 最初と最後の頁 1592 ~ 1601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.bbagen.2018.04.004	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 -

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 15件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 渡邊 美幸、山崎 晶
2. 発表標題 The kinetics of initial FcR signaling determines cytokine profile of dendritic cells through C-type lectin receptors
3. 学会等名 DGfI Spring School on Immunology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎 晶
2. 発表標題 RECOGNITION OF MYCOBACTERIAL GLYCOLIPIDS VIA HOST IMMUNE RECEPTORS
3. 学会等名 53rd U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) 21st International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村 直矢、鳥越 祥太、本園 千尋、山崎 晶
2. 発表標題 Suppression of the Host Immune Responses by Mycobacteria through Inhibitory Receptors
3. 学会等名 53rd US-Japan Cooperative Medical Science Program Mycobacterial Panel Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳥越 祥太、山崎 晶
2. 発表標題 THE IMMUNE ACTIVATION INDUCED BY A MYCOBACTERIAL HYDROPHILIC COMPONENT
3. 学会等名 53rd US-Japan Cooperative Medical Science Program Mycobacterial Panel Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎 晶
2. 発表標題 Recognition of tissue damage via C-type lectin receptor
3. 学会等名 Next Gen Immunology in Health and Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 豊永 憲司、山崎 晶
2. 発表標題 Analysis of mycobacterial phenolic glycolipid-induced innate immune responses
3. 学会等名 第12回 寄生虫感染免疫研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本園 千尋、高野 智嗣、今井 崇史、園田 康平、山崎 晶
2. 発表標題 細胞内領域による種特異的リガンドスペクトラム調節機構
3. 学会等名 第5回糖鎖免疫研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎 晶
2. 発表標題 Recognition of intracellular metabolites through C-type lectin receptors
3. 学会等名 The 8th NIF Winter School on Advanced Immunology (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎 晶
2. 発表標題 免疫受容体による脂質認識機構
3. 学会等名 第47回日本免疫学会テクニカルセミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩川 萌、石川 絵里、山崎 晶
2. 発表標題 Low-affinity TCR engagement induces Itm2a to mediate T cell maintenance in the periphery
3. 学会等名 第47回日本免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川 絵里、山崎 晶
2. 発表標題 Pivotal role of protein kinase D in innate-like T cell development
3. 学会等名 第47回日本免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本園 千尋、島根 徹、鳥越 祥太、西村 直矢、山崎 晶
2. 発表標題 "Recognition of phospholipids on dead cells via inhibitory C-type lectin receptor"
3. 学会等名 第47回日本免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 豊永 憲司、山崎 晶
2. 発表標題 Identification of innate immune receptor for the mycobacterial virulence factor phenolic glycolipid
3. 学会等名 第47回日本免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村 直矢、山崎 晶
2. 発表標題 Mycolic acid induces the suppression of host immune responses through inhibitory receptors
3. 学会等名 第47回日本免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村 直矢、鳥越 祥太、本園 千尋、山崎 晶
2. 発表標題 ミコール酸を認識する抑制性免疫受容体による宿主免疫応答の制御
3. 学会等名 第3回抗酸菌研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鳥越 祥太、山崎 晶
2. 発表標題 免疫賦活作用を有する結核菌親水性成分の探索
3. 学会等名 第3回抗酸菌研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎 晶
2. 発表標題 Immune regulation via C-type lectin receptors
3. 学会等名 Bilateral workshop with the German Immunology Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎 晶
2. 発表標題 Regulation of immune responses via C-type lectin receptors
3. 学会等名 Seminar at Transla TUM (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎 晶
2. 発表標題 Regulation of Immune Responses through C-type lectin receptors
3. 学会等名 ECI2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎 晶
2. 発表標題 レクチン受容体を介する異物認識と免疫応答/Regulation of immune responses via C-type lectin receptors
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本園 千尋、山崎 晶
2. 発表標題 細胞内領域によるDectin-1の種特異的リガンドスペクトラム調節機構/Dectin-1 intracellular domain determines species-specific ligand spectrum by modulating receptor sensitivity
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鳥越 祥太、山崎 晶
2. 発表標題 免疫賦活活性を有する結核菌親水性成分の解析
3. 学会等名 第37回日本糖質学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎 晶
2. 発表標題 糖脂質受容体による免疫応答と炎症の制御機構/Regulation of immune responses and inflammation by glycolipid receptors
3. 学会等名 第39回日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎 晶
2. 発表標題 レクチン受容体を介する異物認識と免疫応答/Regulation of immune responses via C-type lectin receptors
3. 学会等名 第83回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎 晶
2. 発表標題 レクチン受容体を介する損傷自己成分の認識と応答
3. 学会等名 第27回日本Cell Death学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎 晶
2. 発表標題 Regulation of immune responses via C-type Lectin Receptors
3. 学会等名 The RIKEN IMS-JSI International Symposium on Immunology, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎 晶
2. 発表標題 レクチン受容体による結核菌脂質認識とその応答
3. 学会等名 第93回日本結核病学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川 絵里、山崎 晶
2. 発表標題 NKT細胞分化におけるPKDの役割
3. 学会等名 Kyoto T Cell Conference 第28回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎 晶
2. 発表標題 Sensing damaged tissue via C-type lectin receptors
3. 学会等名 Australia-Japan Meeting on Cell Death（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎 晶
2. 発表標題 レクチン受容体を介する糖脂質認識と免疫応答
3. 学会等名 第60回日本脂質生化学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----