

平成 22 年 11 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19310144
 研究課題名（和文）新規自然免疫活性化物質の探索 —細菌由来成分の構造解析、
 合成と機能
 研究課題名（英文）Exploring novel innate immune stimulants: Structure elucidation,
 chemical synthesis and functions of bacterial surface components
 研究代表者
 藤本 ゆかり (FUJIMOTO YUKARI)
 大阪大学・大学院理学研究科・准教授
 研究者番号：00362616

研究成果の概要（和文）：

本研究では、生体防御の第一線を担う自然免疫について、環境中に存在する種々の自然免疫刺激性分子の構造と活性を理解するため、特に、細菌培養上清中に存在する、細菌細胞壁ペプチドグリカン受容体 Nod1 の天然リガンドの単離・構造決定を行うとともに、気管上皮細胞毒素 (TCT) を含む種々のペプチドグリカン・フラグメント構造、高度好熱菌由来の特異なリン酸化糖脂質の合成に世界で初めて成功し、その免疫調整活性についても解析した。

研究成果の概要（英文）：

In order to understand the molecular structures and bioactivities of innate immune stimulators in the environment, we isolated and elucidated the structures of natural innate immune receptor (eg. Nod1)'s ligands, and also succeeded the chemical synthesis of bacterial cell wall peptidoglycan fragments (including tracheal cytotoxin (TCT)), and a phosphoglycolipid from an extreme thermophile, for the first time.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	6,900,000	2,070,000	8,970,000
2008 年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
2009 年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学

キーワード：自然免疫、複合糖質、有機合成化学、ペプチドグリカン、Nod1

1. 研究開始当初の背景

自然免疫は、微生物に特有の分子構造を認識し免疫系を活性化するシステムであることが、近年の受容体の相次ぐ発見により明らかになっている。その発見の基盤となった研究の一つとして細菌由来免疫増強物質の化学

的手法を用いた分子構造解明があり、申請者の所属する研究室では、細菌由来免疫増強、グラム陰性菌の細胞表層に存在し強い免疫増強活性を持つ内毒素リポ多糖の活性本体・リポドAを全合成研究により明らかにするとともに、細菌細胞壁ペプチドグリカンの

最小活性構造がムラミルジペプチドであることを明らかにしていた。また、細胞内蛋白因子 Nod1、Nod2 がペプチドグリカンの受容体であり、Nod1 はグラム陰性菌や一部のグラム陽性菌等のペプチドグリカンに含まれる meso-ジアミノピメリン酸 (DAP) を含むペプチドを認識すること (*Nature Immunol.* **2003**, *4*, 702)、Nod2 がムラミルジペプチドを認識すること (*J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 5509) をミシガン大の猪原らとともに明らかにしていた。ペプチドグリカンの受容体については、種々議論があったが、世界でも最初に明確なペプチドグリカン受容体を示すとともにその認識構造を明らかにした。

また、一方、ミシガン大の猪原らとともに、細菌培養液中に存在する Nod1 リガンド (Nod2 によっては認識されない) を発見した (*J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 29054)。DAP を含むペプチドグリカンを持つ細菌、例えば、大腸菌等のグラム陰性菌、枯草菌や納豆菌を含むバチラス属あるいは他の常在細菌の培養液によって、Nod1 が活性化されることが示されている。この天然リガンドは DAP を含むと予想されるものの、どのような構造、状態で存在するかは不明であった。また、Nod1 の遺伝子変異が喘息等のアレルギー疾患と相関が見られることが示されていることから、その機能に興味を持たれた。そこで本研究においては、この天然リガンドについて単離精製および構造解析を行うことにより、免疫系の調節に重要な役割を果たしていると考えられる Nod1 の機能を制御しているリガンドを明らかにすることとした。

申請者のグループは、ペプチドグリカンの糖鎖伸長法を確立して 8 糖ならびに 4 糖ペプチド複合体の合成に成功しており、これらが Nod2 のリガンドであること、Toll-like receptors (TLR) 2 を活性化しないことを見出していた (*Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 232)。また、得られたペプチドグリカン・フラグメントの化合物群を用いて、ハーバード大学の Ezekowitz 教授や、釜山大の B. L. Lee 教授と共同で、数種のペプチドグリカン認識タンパク質 (PGRP) による被認識構造を明らかにした (*J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 7747, *Blood.* **2006**, *106*, 2551)。PGRP はヒトには 4 種、昆虫には十数種存在することが知られており、昆虫においては免疫機構の主要な役割を演じている。本研究では、PGRP のなかにアンヒドロ型糖を含む DAP 型ペプチドグリカンを認識するものが知られていることから、これまで合成されたことのない新規な一連のアンヒドロ型糖鎖を含むペプチドグリカン部分構造を合成し、その PGRP による認識を観測するとともに、Nod1、Nod2 の活性化に

ついても観測することとした。特に、百日咳毒素 TCT (tracheal cytotoxin) はアンヒドロ糖を含有する DAP 型ペプチドグリカンのフラグメント構造として知られており、Nod1 リガンドであると考えられるが、Nod1 自体は活性化しても強い炎症は惹起されない。そこで、TCT ならびにその部分構造を化学合成し、生物活性についても検証する事についても目的とした。また、DAP 型ペプチドグリカンの繰り返し構造についても合成例がないため、TCT および DAP 型ペプチドグリカンの繰り返し構造の最初の全合成を目指すこととした。また、合成した Nod1 リガンド、またその類縁体、標識体の合成を行い、機能解析に有用な分子プローブを得ることとした。

また、新規な微生物由来構造として、高等動物には含まれない構造を持つ分子が自然免疫活性化を起す可能性を考え、種々の分子の解析を行うこととした。まず、免疫刺激活性という視点からはこれまであまり研究されてこなかった高度好熱菌 *Thermus thermophilus* 由来の特異なリン酸化糖脂質について最初の化学合成を行うこととし、合成化合物を用いた免疫刺激活性の観測についても行う事とした。

2. 研究の目的

本研究では、新規な自然免疫刺激活性を持つ化合物を探索するため、高等生物に存在しない微生物特有の表層構造成分を化学合成し、その生物活性の測定・解析を行うとともに、細菌培養液中成分の解析を行い、生体防御の第一線を担う自然免疫活性化機構の解明を目指した。

3. 研究の方法

(1) 天然 Nod1 リガンドの単離と構造決定

環境中に Nod1 リガンドが存在し、ヒトの免疫系の定常的制御に関わっていると考えられたことから、まず、細菌培養液中に存在する天然 Nod1 リガンド探索を行った。ヒト型 Nod1 の刺激活性を持つ画分を逆相カラムで分離し、MS、NMR を中心にした解析を進めた。

(2) 自然免疫刺激物質の新規合成と免疫刺激活性

化学合成例のない種々の自然免疫活性化分子について合成法の開発と部分構造あるいは類縁体合成を行った。その一つとして本研究で見出された天然 Nod1 リガンドを含むアンヒドロ糖を含有するペプチドグリカン部分構造の合成を行った。アンヒドロ糖を含むペプチドグリカン部分構造および通常糖鎖構造を含むペプチドグリカン構造については、Nod1、Nod2 あるいは PGRP による

認識を測定した。またランチオン含有 Nod1 リガンドの合成と機能研究、Nod1、Nod2 の新規リガンドと標識体の合成についても行った。また、*Thermus thermophilus* 由来リン酸化糖脂質を含む新規微生物由来糖脂質の合成のため、 α 選択的グリコシル化反応を含む合成法開発を行った。

得られた化合物については、受容体の活性化、および種々の免疫刺激活性の測定を行った。

4. 研究成果

(1) 天然 Nod1 リガンドの単離と構造決定
細菌培養液中に存在する天然 Nod1 リガンド探索については、*Escherichia coli* および *Bacillus subtilis* について複数の活性画分を分離し、ESI-QTOF-MS および NMR を主として用いることにより、天然に存在する humanNod1 リガンドの活性構造の解析にはじめて成功した。すなわち、*E. coli* の培養上清中における、主な Nod1 リガンドとして、GlcNAc(β 1-4)(anh)MurNAc-L-Ala- γ -D-Glu-DAP を見出した。この結果により、環境中に存在する自然免疫活性化因子について、分子構造を基盤とした議論を可能にしたと考えている。

(2) 自然免疫刺激物質の新規合成と免疫刺激活性

Nod1 リガンドあるいは PGRP に認識される分子として、アンヒドロ糖を持つペプチドグリカン・フラグメントの合成を行うため、光学活性ジアミノピメリン酸の合成法および糖ペプチドの合成ルートを確立し、Tracheal cytotoxin (TCT, 気管上皮細胞毒素) の世界で初めての化学合成に成功した。DAP 型ペプチドグリカンの繰り返し単位構造である二糖テトラペプチド体についても最初の合成を達成した。一方、これまで数種の菌種に見出されているランチオン型のペプチドグリカン部分構造についても合成を行い、初めてランチオンの糖ペプチド型フラグメント合成に成功した。また受容体の認識構造の詳細とアンタゴニスト開発を目指したランチオンの酸化類縁体合成にも成功した。得られた合成 Nod1 リガンドについては、Nod1 刺激活性等の生物活性を測定することにより興味深い結果を得た。PGRP によるアンヒドロ糖を含むペプチドグリカン/フラグメント構造の認識についても測定を行った。また、蛍光標識体等の標識化合物を合成し、活性を保持した分子プローブとして使用可能な分子群を得ることに成功した。

新規な、微生物由来の免疫刺激分子として、高度好熱菌 *Thermus thermophilus* 由来の特異なリン酸化糖脂質について、新規脱離基を用いた α -選択的グリコシド部位合成の方法確

立を行い全合成を達成した。また生物活性の測定を行い、免疫刺激活性を持つこと、ジアシルグリセロール部位が認識に関わる事を示唆する結果を得た。

本研究により、これまで構造と活性について明らかになっていなかった種々の自然免疫活性化分子について構造および活性を解明することに成功し、高等動物の生体防御のトリガーとなる免疫刺激活性を持つ化合物群の化学合成にも成功した。

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 24 件)

1. Pradipta, A. R., Fujimoto, Y., Hasegawa, M., Inohara, N., Fukase, K. Characterization of natural human nucleotide-binding oligomerization domain protein 1 (NOD1) ligands from bacterial culture supernatant for elucidation of immune modulators in the environment. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 23607-23613. 査読有
2. Huang, C-y., Wang, N., Fujiki, K., Otsuka, Y., Akamatsu, M., Fujimoto, Y., Fukase, K. Widely applicable deprotection method of 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl (Troc) group using tetrabutylammonium fluoride. *J. Carbohydr. Chem.*, **2010**, *29*, 1-9. 査読有
3. Azuma, M., Sawahata R., Akao, Y., Ebiyama, T., Yamazaki, S., Matsumoto, M., Hashimoto, M., Fukase, K., Fujimoto, Y., Seya, T. The peptide sequence of diacyl lipopeptides determines dendritic cell TLR2-mediated NK activation. *PLoS One* **2010**, *5*, e12550. 査読有
4. Asano, J., Tada, H., Onai, N., Sato, T., Horie, Y., Fujimoto, Y., Fukase, K., Suzuki, A., Mak, T. W., Ohteki, T. Nucleotide oligomerization binding domain-like receptor signaling enhances dendritic cell-mediated cross-priming *in vivo*. *J. Immunol.* **2010**, *184*, 736-45. 査読有
5. Gutschmann, T., Howe, J., Zähringer, U., Garidel, P., Schromm, A. B., Koch, M.H., Fujimoto, Y., Fukase, K., Moriyon, I., Martínez-de-Tejada, G., Brandenburg, K. Structural prerequisites for endotoxic activity in the Limulus test as compared to cytokine production in mononuclear cells. *Innate Immun.*

- 2010, 16, 39-47. 査読有
6. Bongat, A. F. G., Saksena, R., Adamo, R., Fujimoto, Y., Shiokawa, Z., Peterson, D. C., Fukase, K., Vann, W. F., Kováč, P. Multimeric bivalent immunogens from recombinant tetanus toxin Hc fragment, synthetic hexasaccharides, and a glycopeptide adjuvant. *Glycoconj. J.* **2010**, 27, 69-77. 査読有
 7. Fujimoto, Y., Hashimoto, M., Furuyashiki, M., Katsumoto, M., Seya, T., Suda, Y., Fukase, K. Lipopeptides from *Staphylococcus aureus* as Tlr2 Ligands: Prediction with mRNA Expression, Chemical Synthesis, and Immunostimulatory Activities. *ChemBioChem*, **2009**, 10, 2273-2403. 査読有
 8. Fujimoto, Y., Konishi, Y., Kubo, O., Hasegawa, M., Inohara, N., Fukase, K. Synthesis of crosslinked peptidoglycan fragments for investigation of their immunobiological functions. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3631-3634. 査読有
 9. Tawaratsumida, K., Furuyashiki, M., Katsumoto, M., Fujimoto, Y., Fukase, K., Suda Y., Hashimoto, M. Characterization of N-terminal Structure of TLR2-activating Lipoprotein in *Staphylococcus aureus*. *J. Biol. Chem.* **2009**, 284, 9147-9152. 査読有
 10. Kawasaki, A., Karasudani, Y., Otsuka, Y., Hasegawa, M., Inohara, N., Fujimoto, Y., Fukase, K. Synthesis of diaminopimelic acid-containing peptidoglycan fragments and tracheal cytotoxin (TCT) for investigation of their biological functions. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10318-10330. 査読有
 11. Yano, T., Mita, S., Ohmori, H., Oshima, Y., Fujimoto, Y., Ueda, R., Takada, H., Goldman, W. E., Fukase, K., Silverman, N., Yoshimori, T., Kurata, S. Autophagic control of listeria through intracellular innate immune recognition in drosophila. *Nat. Immunol.* **2008**, 9, 908-916. 査読有
 12. Fukase, Y., Fujimoto, Y., Adachi, Y., Suda, Y., Kusumoto, S., Fukase, K. Synthesis of *Rubrivivax gelatinosus* lipid A and analogues for investigation of the structural basis for immunostimulating and inhibitory activities. *Bull. Chem. Soc. Japan.* **2008**, 81, 796-819. (Award Article) 査読有
 13. Hasegawa, M., Fujimoto, Y., Lucas, P. C., Nakano, H., Fukase, K., Nunez, G., Inohara, N., A critical role of RICK/RIP2 polyubiquitination in Nod-induced NF-kappaB activation. *EMBO J.* **2008**, 27, 373-383. 査読有
 14. Tohno, M., Shimazu, T., Aso, H., Uehara, A., Takada, H., Kawasaki, A., Fujimoto, Y., Fukase, K., Saito, T., Kitazawa, H., Molecular cloning and functional characterization of porcine nucleotide-binding oligomerization domain-1 (NOD1) recognizing minimum agonists, *meso*-diaminopimelic acid and *meso*-lanthionine. *Mol. Immunol.* **2008**, 45, 1807-1817. 査読有
 15. Rallabhandi, P., Awomoyi, A., Thomas, K. E., Phalipon, A., Fujimoto, Y., Fukase, K., Kusumoto, S., Qureshi, N., Sztein, M. B., Vogel, S. N., Differential Activation of Human TLR4 by *Escherichia coli* and *Shigella flexneri* 2a Lipopolysaccharide: Combined Effects of Lipid A Acylation State and TLR4 Polymorphisms on Signaling. *J. Immunol.* **2008**, 180, 1139-1147. 査読有
 16. Fujimoto, Y., Iwata, M., Imakita, N., Shimoyama, A., Suda, Y., Kusumoto, S., Fukase, K., Synthesis of immunoregulatory *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide partial structures. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6577-6581. 査読有
 17. Fujimoto, Y., Inamura, S., Kawasaki, A., Shiokawa, Z., Shimoyama, A., Hashimoto, T., Kusumoto, S., Fukase, K., Chemical synthesis of peptidoglycan fragments for elucidation of the immunostimulating mechanism. *J. Endotoxin Research* **2007**, 13, 189-196. 査読有
 18. Fujimoto, Y., Synthesis and functional analysis of the key compounds responsible for signal transduction. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **2007**, 65, 1170-1178. 査読有
 19. Uehara, A., Fujimoto, Y., Fukase, K., Takada, H., Various human epithelial cells express functional Toll-like receptors, NOD1 and NOD2 to produce anti-microbial peptides, but not proinflammatory cytokines. *Mol. Immunol.* **2007**, 44, 3100-11. 査読有
 20. Park, J. H., Kim, Y. G., Shaw, M., Kanneganti, T. D., Fujimoto, Y., Fukase, K., Inohara, N., Nunez, G., Nod1/RICK and TLR signaling regulate chemokine

- and antimicrobial innate immune responses in mesothelial cells. *J. Immunol.* **2007**, *179*, 514-521. 査読有
21. Hashimoto, M., Furuyashiki, M., Kaseya, R., Fukada, Y., Akimaru, M., Aoyama, K., Okuno, T., Tamura, T., Kirikae, T., Kirikae, F., Eiraku, N., Morioka, H., Fujimoto, Y., Fukase, K., Takashige, K., Moriya, Y., Kusumoto, S., Suda, Y., Evidence of immunostimulating lipoprotein existing in the natural lipoteichoic acid fraction. *Infect. Immun.* **2007**, *75*, 1926-1932. 査読有
 22. Azuma, M., Matsuo, A., Fujimoto, Y., Fukase, K., Hazeki, K., Hazeki, O., Matsumoto, M., Seya, T., Inhibition of lipid A-mediated type I interferon induction by bactericidal/permeability-increasing protein (BPI). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2007**, *354*, 574-578. 査読有
 23. Hasegawa, M., Kawasaki, A., Yang, K., Fujimoto, Y., Masumoto, J., Breukink, E., Nunez, G., Fukase, K., Inohara, N., A role of lipophilic peptidoglycan-related molecules in induction of Nod1-mediated immune responses. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 11757-11764. 査読有
- 他, 計 24 件。

[学会発表] (計 90 件)

1. 2010 Joint Meeting between the Society for Leukocyte Biology & the International Endotoxin and Innate Immunity Society. "Molecular Basis of Endotoxic Activities Based on Synthesized Various Lipid A/LPS Partial Structures." Y. Fujimoto. (Vancouver, Canada, 2010.10.7-9).
 2. 第 51 回 天然有機化合物討論会, "自然免疫を活性化する細菌細胞壁ペプチドグリカン・フラグメントの構造解析, 合成と機能" 藤本ゆかり (名古屋市公会堂, 愛知県, 2009.10.7-9).
 3. Combinatorial Chemistry and Chemical Biology toward A New Paradigm for Drug Discovery (CCCB), "Synthesis and Biofunction of Innate Immunostimulating Glycoconjugates from Bacteria" Y. Fujimoto. (Senri Life Science Center, Osaka, 2009, 9.24-25).
 4. 15th European Carbohydrate Symposium (Eurocarb2009). "Synthesis and Biofunction of Nod1 Ligands of Peptidoglycan: Innate Immunostimulating Glycoconjugates from Bacteria" Y. Fujimoto. (Vienna, Austria, 2009.7.19-24).
 5. 日本化学会第 89 春季年会, "細胞内自然免疫受容体 Nod1 に対するリガンドの合成と免疫増強作用" 藤本ゆかり (日本大学, 千葉, 2009.3.27-30).
 6. 第 6 回糖質科学コンソーシアム (JCGG) シンポジウム "自然免疫を活性化するバクテリア由来複合糖質の合成と機能" 藤本ゆかり (東京コンファレンスセンター, 東京, 2008.12.3-4).
 7. The 22nd Naito Conference on "Chemical Biology". "Synthetic study of bacterial glycoconjugates for understanding the molecular basis of innate immune system." Y. Fujimoto. (The Chateraise Gateaux Kingdom SAPPORO, Sapporo, 2008.9.9-12).
 8. 10th Biennial Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (IEIIS2008). "Synthesis of diaminopimelic acid containing peptidoglycan fragments and tracheal cytotoxin (TCT) for investigation of their biological functions." Y. Fujimoto. (Edinburgh, UK, 2008.7.30-8.2).
 9. The International Conference on Biodiversity and Natural Products ((IUPAC) ICOB-6 and ISCNP-26). "Synthesis of immunostimulatory peptidoglycan fragments recognized by the intracellular receptors", Y. Fujimoto. (Charlottetown, Canada, 2008.7.13-18).
 10. The 10th International Symposium on Biotechnology, Metal Complexes and Catalysis (BMC-X), "Synthetic study of bacterial glycoconjugates for understanding the molecular basis of innate immune system", Y. Fujimoto. (Zhengzhou, China, 2008.5.12-15).
 11. 第 49 回 天然有機化合物討論会, "高度好熱菌 *Thermus thermophilus* 糖脂質の全合成と免疫刺激活性" 藤本ゆかり (札幌コンベンションセンター, 北海道, 2007.9.19-21).
 12. 第 24 回 有機合成化学セミナー "生体内の情報伝達に関わる鍵化合物の合成と機能解析" 藤本ゆかり (淡路夢舞台国際会議場, 兵庫, 2007.9.12-14).
 13. The 216th American Chemical Society (ACS) National Meeting, "Synthesis of immunostimulating peptidoglycan fragments recognized by intracellular receptor", Y. Fujimoto. (Boston, USA, 2007.8.23-27).
- 他 77 件

[図書] (計 8 件)

1. Fujimoto, Y., Tanaka, K., Shimoyama, A., Fukase, K. In *Methods in Enzymology; Self and non-self recognition with bacterial and animal glycans, surveys by synthetic chemistry*. Minoru Fukuda Ed. Elsevier, 2010; pp.323-34.
2. Kusumoto, S., Fukase, K., Fujimoto, Y. Chemical synthesis of bacterial lipid A. In *Microbial Glycobiology: Structures, Relevance and Applications*, Anthon Moran, Otto Holst, Patrick J Brennan, Mark von Itzstein Eds. Elsevier: London, 2009; pp.415-427.
3. Fukase, K., Fujimoto, Y. Synthesis and biofunctional studies of bacterial immunostimulating glycoconjugates. In *Progress in the synthesis of complex carbohydrate chains of plant and microbial polysaccharides*. Nikolay E. Nifantiev Ed. Research Signpost and Transworld Research Network, 2009; pp.279-308.
4. Fukase, K., Fujimoto, Y., Tanaka, K. Chemical Synthesis of Sugar Chains In *Experimental Glycoscience, "Glycochemistry"*, Taniguchi, N., Suzuki, A., Ito, Y., Narimatsu, H., Kawasaki, T., Hase, S. Eds. . Springer-Verlag: London, 2008; pp.200-205.
5. Tanaka, K., Fujimoto, Y., Tanaka, S., Mori, Y., Fukase, K. Combinatorial methods on oligosaccharide synthesis. In *Glycoscience, 2nd ed. Chemistry and Chemical Biology*, Fraser-Reid, B.O., Tatsuta, K., Thiem, J., Coté, G.L., Flitsch, S., Ito, Y., Kondo, H., Nishimura, S.-i., Yu, B., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 2008; pp. 1205-1240.
6. Kusumoto, S., Fukase, K., Fujimoto, Y. Synthesis of Lipopolysaccharide, Peptidoglycan and Lipoteichoic Acid Fragments. In *Comprehensive Glycoscience: From Chemistry to Systems Biology*, Kamerling, J. P., Boons, G-J., Lee, Y. C., Suzuki, A., Taniguchi, N., Eds.; Elsevier: London, 2007; pp. 685-711.
7. Uehara, A., Fujimoto, Y., Kawasaki, A., Fukase, K., Takada, H. Meso-diaminopimelic acid and meso-lanthionine, amino acids peculiar to bacterial cell wall

peptidoglycans, activate human epithelial cells in culture via NOD1. In *Interface Oral Health Science 2007*, Watanabe, M., Okuno, O., Eds.; Springer: Tokyo, 2007; pp. 275-276.

8. Sugawara, Y., Uehara, A., Fujimoto, Y., Kawasaki, A., Fukase, K., Sasano, T., Takada, H. Expression of various Toll-like receptors, NOD1, and NOD2, in human oral epithelial cells, and their function. In *Interface Oral Health Science 2007*, Watanabe, M., Okuno, O., Eds.; Springer: Tokyo, 2007; pp. 225-230.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤本 ゆかり (FUJIMOTO YUKARI)

大阪大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号：00362616