

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05749

研究課題名(和文) 高次機能化リポドAの創製と自然-獲得免疫制御分子への展開

研究課題名(英文) Development of Highly Functionalized Lipid A and its Application to Innate and Acquired Immune Regulatory Molecules

研究代表者

下山 敦史 (Shimoyama, Atsushi)

大阪大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号：90625055

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：共生菌ならば低毒性で有用な免疫調節因子を有すると考え、腸管パイエル板共生菌リポドAの化学合成と機能解析により、同リポドAが粘膜ワクチンアジュバントとして非常に有望であることを見いだした。一方で近年、抗原とアジュバントの複合化により、効率的抗体産生が誘導されるというセルフアジュバント効果が報告されている。本研究では、リポドAの免疫活性化能を保持しつつ抗原と複合化し、アジュバント作用を最大限に引き出せるセルフアジュバントワクチンの創製を目指した。具体的には、天然構造を模倣する戦略をとり、リポドAとTn抗原を糖鎖ミミックリンカーで複合化することで、免疫活性化能を保持した複合体の合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

昨今の新型コロナウイルス感染症の蔓延を契機に、我々の生活様式は大きく変化し、ワクチン開発研究はより一層大きな注目を集めている。ワクチンアジュバントとして有望視されている免疫活性化因子リポドAの高次機能化を目的とした本研究の成果は、革新的ワクチン開発のシーズであり、大きな社会貢献が期待できる。また、リポドAを基盤とした自然-獲得免疫制御分子の創製は、合成化学分野と免疫学分野の双方に学術的貢献が可能であり、非常に意義深いものであると考えている。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized that symbiotic bacteria would contain useful immunomodulators with low toxicity, and conducted chemical synthesis and functional analysis of intestinal Peyer's patches symbiotic bacterial lipid A. We found that this symbiotic bacterial lipid A is very promising as a mucosal vaccine adjuvant. On the other hand, a self-adjuvant effect has recently been reported, that is, efficient antibody production is induced by the conjugation of antigen and adjuvant. In this study, we aimed to develop a self-adjuvanting vaccine that can maximize the adjuvant effect of lipid A by conjugating lipid A with antigens while retaining its immunostimulatory properties. We developed a strategy to mimic the natural structure and successfully synthesized a conjugate of lipid A with Tn antigen via a sugar chain mimic linker, and it was confirmed that the synthesized conjugate retain lipid A's innate immunostimulatory properties.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：リポドA リポ多糖 アジュバント セルフアジュバントワクチン 抗原-アジュバント複合体 LNP 糖鎖ミミックリンカー 細菌-宿主間ケミカルエコロジー

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自然免疫とは、細菌などの異物に由来する特定の分子パターンが、宿主の自然免疫受容体により認識されることで活性化される生体防御機構である。代表的な自然免疫活性化因子の一つにグラム陰性菌の外膜成分リポ多糖 (LPS) がある。LPS は、糖脂質リポド A の 6' 位に多糖部分が結合した構造をとっており、代表的な大腸菌型の構造を図 1 に示した。活性中心であるリポド A 1 が受容体 TLR4-MD2 に認識されることで、受容体の二量化が惹き起こされ、二つのシグナル経路が活性化される。一方は主に炎症惹起作用、他方は抗ウイルス作用等を誘導し、これらの複合的作用により自然免疫が強力に活性化される。

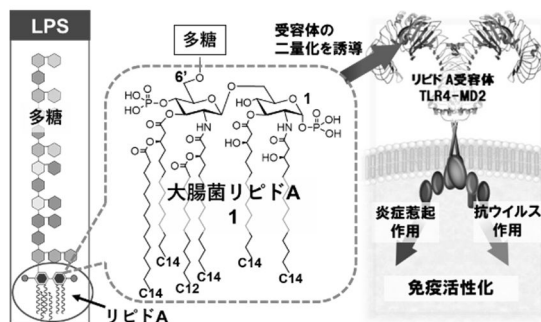


図1. 大腸菌リポド A の化学構造と免疫活性化機構

多くの自然免疫リガンドは、抗体産生等の獲得免疫活性化も促進することから、近年、アジュバント (ワクチンの効果を最適化する免疫制御剤) としての利用が期待されている。一方で、上述の大腸菌 LPS は有用なアジュバント作用を示す一方で、炎症惹起作用に由来する毒性も示すため、アジュバントとしての展開は困難であった。

所属グループでは、大腸菌型リポド A 1 と比較すると、1 位リン酸基を欠くモノホスホリルリポド A (MPL504) 2 (図 2) は、上述の二つのシグナル経路を制御可能であり、炎症惹起作用を低減させつつ免疫を活性化できることを報告した¹⁾。また、グラクソ・スミスクラインにより、MPL504 2 と同様のモノリン酸体 3D-MPL 3 が、低毒性ながら抗ウイルス作用を示すアジュバントとして開発され²⁾、現在、ヒトパピローマウイルスワクチン Cervarix のアジュバントとして実用化されている。一方で我々は近年、リポド A の機能が細菌の特徴と深く関連することを見いだしており^{1,3)}、共生菌ならばより低毒性ながら恒常性維持に関わるリポド A を有するのではないかと考え、腸内細菌を取り込み免疫細胞に提示することで恒常性維持を担っているパイエル板に注目し、パイエル板への共生が報告された *Alcaligenes faecalis*⁴⁾ に着目した。*A. faecalis* LPS の機能解析・構造決定を達成し、その結果、*A. faecalis* LPS は低毒性ながら強力な抗体産生増強作用を示し、腸管免疫制御の鍵であることが示された^{3d,5)}。さらには、*A. faecalis* リポド A 4 (図 2) の化学合成を達成した^{3d)}。*A. faecalis* リポド A 4 は、MPL と同様に低毒性ながらも免疫賦活作用を示し、アジュバントとして有望であった⁶⁾。

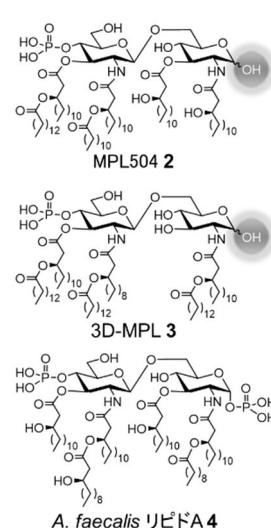


図2. 低毒性リポド A

一方で近年、抗原とアジュバントの複合化により、効率的な抗体産生が誘導されるというセルフアジュバント効果⁷⁾が報告されている。既存のサブユニットワクチンが、抗原とアジュバントの混合物が主流であるのに対し、セルフアジュバントワクチンは、アジュバント-抗原複合体を用いる。複合体は、アジュバントが自然免疫受容体に認識されることで積極的に樹状細胞に取り込まれ(図 3)、単純な混合物を用いた場合に比べ、より効率的に T 細胞等の獲得免疫系を活性化する。これまでに合成が容易な TLR2 リガンド(リポペプチド)を用いた複合体が積極的に検討され、強力な抗体産生誘導が示されている⁷⁾。一方で、最初に実用化された細菌由来アジュバントはリポド A (3D-MPL 3) であり、有用性が担保されているにもかかわらず、TLR4 リガンド(リポド A)については、合成の煩雑さと活性保持の難しさから報告例は少ない⁸⁾。これは、活性を保持可能なリポド A 修飾法が十分に検討されていないためである。

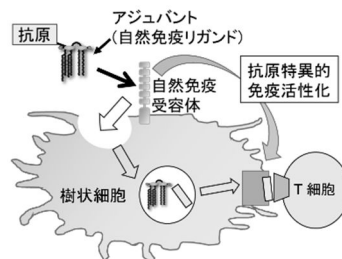


図3. セルフアジュバント効果

2. 研究の目的

これまでの構造活性相関研究により、リポド A の活性発現には親水・疎水部体積の絶妙なバランス、疎水部と酸性官能基との空間配置が非常に重要であり、活性を保持した修飾は容易でないことが示されている。所属グループではこれまでに、天然 LPS 構造に習い、リポド A の 6' 位から糖鎖部を模倣した親水性リンカーを導入する修飾戦略をとってきた。親水性リンカーとしてポリエチレングリコール(PEG)基を用いた場合、リポド A が失活した (未発表)。PEG 基では親水性が不十分と考え、糖構造を含むグルタリルグルコースリンカー(図 4)を開発し、ヒドラゾン形成により蛍光基を導入し標識リポド A を合成したところ、活性は数十倍低下したものの失活は回避できた⁷⁾。しかしヒドラゾン形成の効率が悪く、さらには物性の悪さから精製は困難を極め、実用性は不十分であった。また、リンカーにエステル結合が含まれることから生体内での安定

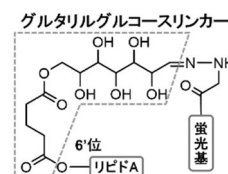


図4. 蛍光標識リポド A

性も懸念された。そこで本研究では、生体内でも比較的安定なアミド結合により修飾基を導入可能でかつ、糖鎖構造を模倣した糖鎖ミミックリンカーを開発し、これを用いて、アジュバントとして見いだした MPL504 2 もしくは *A. faecalis* リポド A 4 を抗原と連結することを目指した(図5)。抗原としては、以下のような理由からがん関連糖鎖抗原を選択した。細胞表面糖鎖は、がんをはじめ様々な疾病において特異的なパターンを発現する。そのため、がん関連糖鎖抗原を中心に、糖鎖抗原はワクチン開発ターゲットとして注目されている。一方で、変質した自己であるがん抗原は抗原性が低く、がん関連糖鎖抗原を基盤としたがんワクチン開発の成功例はほとんどない。そこで、セルフアジュバント効果を併用できるアジュバント 抗原複合体をワクチンとして開発することで、低い抗原性を克服が期待でき、革新的治療薬となり得ると考えた。がん関連糖鎖抗原としては多様ながんが発現する Tn 抗原を選択し、MPL504-Tn 抗原複合体 5 および *A. faecalis* リポド A-Tn 抗原複合体 6 の合成を目指した。すなわち本研究では、天然構造を模倣する戦略により、リポド A の活性を保持可能な糖鎖ミミックリンカーを用いる修飾法を開発し、自然免疫活性化能に加え獲得免疫活性化能を付加した高次機能化リポド A の合成戦略を精査した。

3. 研究の方法

本研究は、MPL 2 ならびに *A. faecalis* リポド A 4 の抗原との複合化を実施するが、まずは機能解析が進んでおり効率的合成戦略による量的供給もより確実な MPL 2 を用いてリポド A 修飾法の検討を行った。申請者はこれまでに、共通中間体 7(図6)をデザインし、寄生・共生菌リポド A の網羅的合成に適用してきた^{1,3a,b,d}。7はグラムスケールで供給でき、また選択的な保護基の除去により、多様なアシル基パターンのリポド A に対応可能である。まず図6に示したように、縮合と脱保護を繰り返すことで中間体 7 に長鎖脂肪酸を導入した。具体的には、二糖中間体 7 の 3 位に椎名法により脂肪酸を導入し 8 を得た。DDQ 酸化により 4'位 MPM 基を脱保護し、脂肪酸を縮合することで 10 へと導き、2'位 Troc 基を Zn/Cu 合金により除去し、遊離となったアミノ基に脂肪酸を導入した。さらに 2 位 Alloc 基を Pd 触媒により除去した後、細胞さんを導入

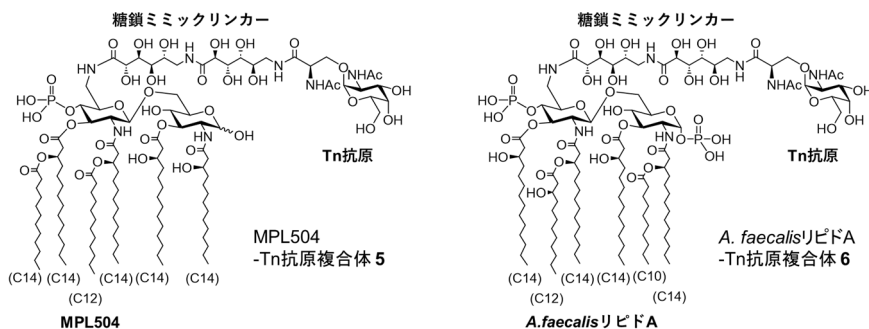


図5. アジュバント-抗原複合体の化学構造

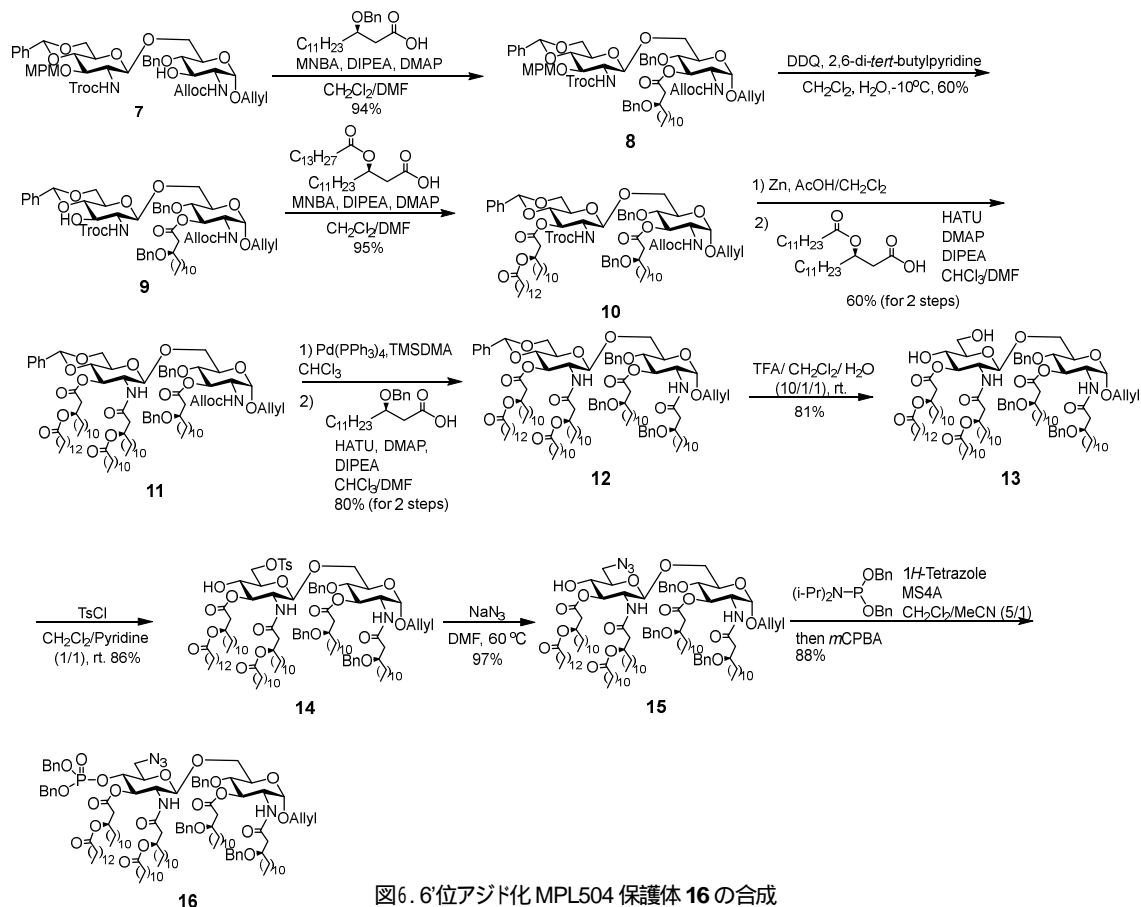


図6. 6'位アジド化 MPL504 保護体 16 の合成

することで **12** へと導いた。続いて、アミド結合を介してリンカーを導入するため、6'位をアジド化した。具体的には、**12** のベンジリデン基を除去した後、6'位を Ts 化し、続いてアジ化ナトリウムを作用させることで、**15** へと導き、続いて、4 位をホスホロアミダイト法によりリン酸化することで、6'位アジド化 MPL504 保護体 **16** の合成を完了した。

続いて、糖鎖ミミックリンカーの合成を実施した(図7)。具体的には、D-マンニトールを出発原料に、末端ヒドロキシ基のトリチル化、内部ヒドロキシ基のベンジル化、トリチル基の除去を行い **17** へと導いた後、Ts 化の後、アジ化ナトリウムを作用させ、**19** を得た。遊離ヒドロキシ基を酸化反応によりカルボキシ基へと変換した後、エチルエステルへと変換し **21** へと導いた。**21** のアジド基をアミノ基へと還元した後、**20** と縮合し、**22** を得た。**22** のエチルエステルを加水分解することで、糖鎖ミミックリンカー保護体 **23** を得た。

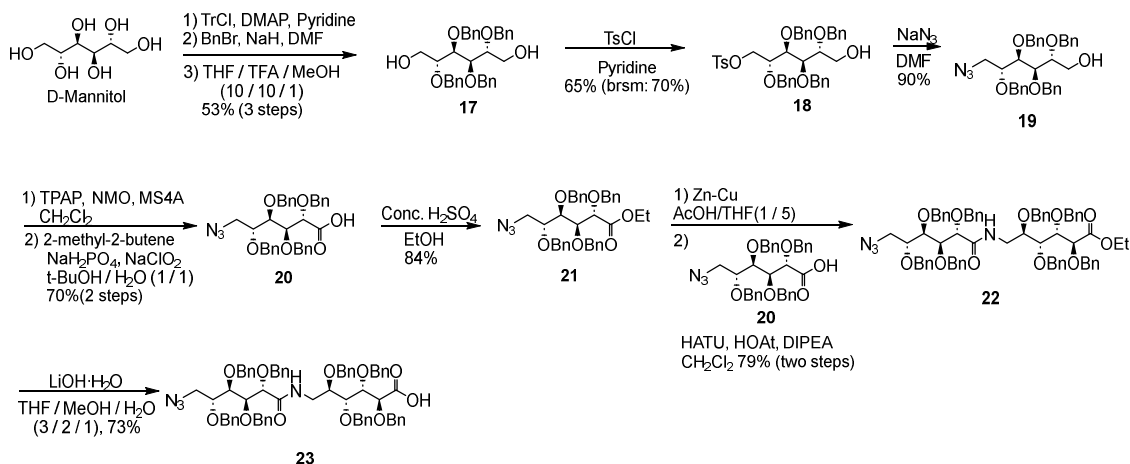


図7. 糖鎖ミミックリンカー保護体 **23** の合成

合成した 6'位アジド化 MPL504 保護体 **16** と糖鎖ミミックリンカー保護体 **23** を縮合した後、Tn 抗原を導入し、MPL-Tn 抗原複合体へと導いた(図8)。具体的には、**16** のアジド基を Zn/Cu 合金によりアミノ基へと還元した後、**23** を縮合し **24** へと導いた。**24** のアノマー位の Allyl 基を Ir 触媒によって異性化させた後、切断し **25** を得た。リンカー末端のアジド基をアミノ基へと変換した後、Tn 抗原を縮合した。この際、エピマー化が生じてしまい、ジアステレオマー混合物の **26** を得た。現在、反応条件を精査中である。続いて、接触水素化による脱保護により、目的物である MPL504-Tn 抗原複合体のジアステレオマー混合物 **5'** を得た。

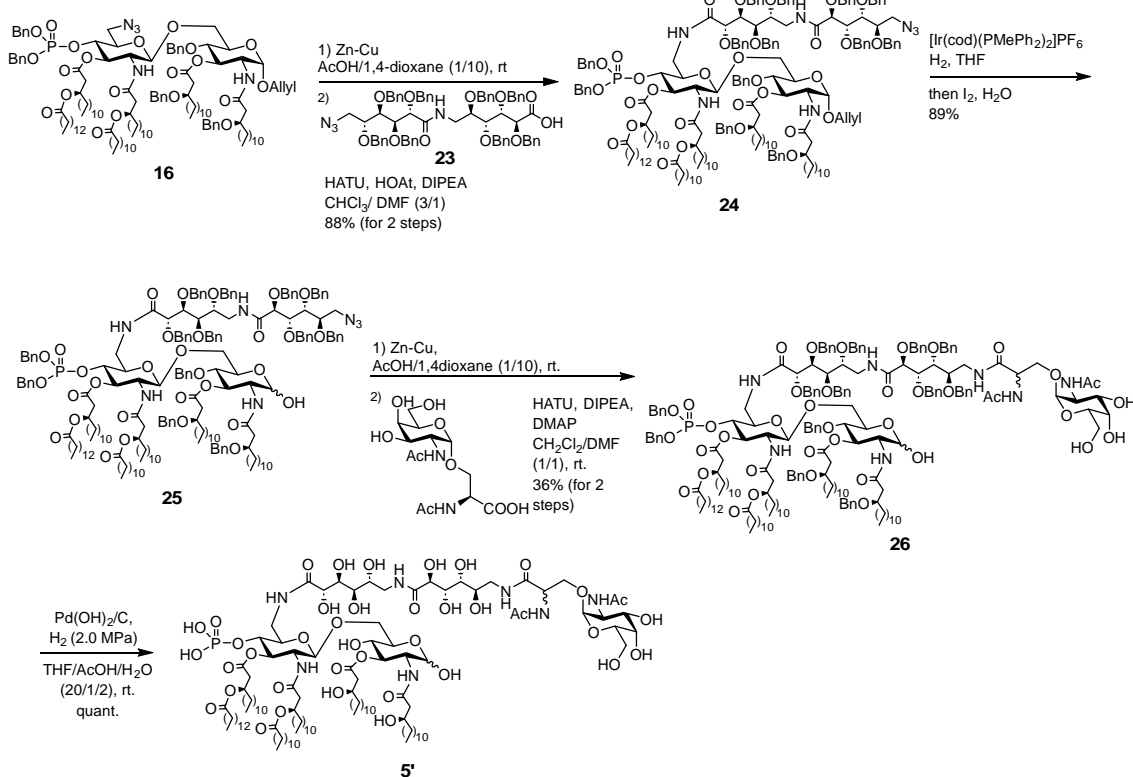


図8. MPL504-Tn 抗原複合体の合成

類似した合成ルートにより、*A. faecalis* リピド A-Tn 抗原複合体 **6** の合成も実施した。MPL504 の場合と同様に Tn 抗原の縮合時にエピマー化が生じているが、目的物 **6** のジアステレオマー混合物 **6'** の生成は確認しており、現在、精製条件を検討中である。

4. 研究成果

合成が完了した MPL504-Tn 抗原複合体のジアステレオマー混合物 5' を THP-1 (ヒト単球) 細胞に作用させ、自然免疫活性化作用の指標となる IL-6 の誘導量を ELISA で測定した。結果として、5' は MPL504 に比べ 10 倍程度活性が低下したものの、自然免疫活性化能を保持できていることが明らかとなり (図 10) リピド A の自然免疫活性化作用を保持したまま抗原分子を複合化することに成功した。今後、マウスを用いた in vivo 試験により、がんワクチンとしての有効性を評価する予定である。

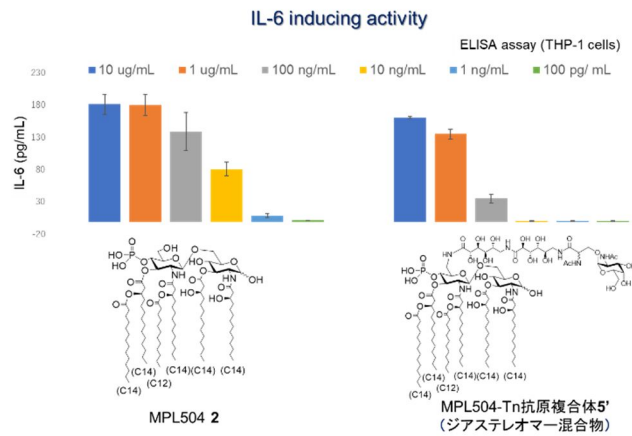


図10. IL-6 誘導量の評価

<引用文献>

1. A. Shimoyama*, K. Fukase*, Lipid A-mediated Bacterial-host Chemical Ecology: Synthetic Research of Bacterial Lipid As and Their Development as Adjuvants, *Molecules* **2021**, *26*(20), 6294.
2. V. Mata-Haro, C. Cekic, M. Martin, P. M. Chilton, C. R. Casella, T. C. Mitchell, *Science*, **2007**, *316*, 1628-32.
3. a) A. Shimoyama, A. Saeki, N. Tanimura, H. Tsutsui, K. Miyake, Y. Suda, Y. Fujimoto, K. Fukase, Chemical synthesis of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide partial structures and their selective proinflammatory response, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14464-74. b) Y. Fujimoto, A. Shimoyama, A. Saeki, N. Kitayama, C. Kasamatsu, K. Fukase, Innate immunomodulation by lipophilic termini of lipopolysaccharide; synthesis of lipid A from *Porphyromonas gingivalis* and other bacteria and their immunomodulatory response, *Molecular Biosystems* **2013**, *9*, 987-996. c) N. Shibata, J. Kunisawa, K. Hosomi, Y. Fujimoto, K. Mizote, N. Kitayama, A. Shimoyama, H. Mimuro, S. Sato, N. 5 Kishishita, K. J. Ishii, K. Fukase, and H. Kiyono, Lymphoid tissue-resident *Alcaligenes* LPS induces IgA production without excessive inflammatory responses via weak TLR4 agonist activity, *Mucosal Immunology* **2018**, *11*, 693-702. d) A. Shimoyama, F. D. Lorenzo, H. Yamaura, K. Mizote, A. Palmigiano, M. D. Pither, I. Speciale, T. Uto, S. Masui, L. Sturiale, D. Garozzo, K. Hosomi, N. Shibata, K. Kabayama, Y. Fujimoto, A. Silipo, J. Kunisawa, H. Kiyono, A. Molinaro*, K. Fukase*, Lipopolysaccharide from Gut-Associated Lymphoid Tissue-Resident *Alcaligenes faecalis*: Complete Structure Determination and Chemical Synthesis of its Lipid A, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*(18), 10023-10031.
4. T. Obata, Y. Goto, J. Kunisawa, S. Sato, M. Sakamoto, H. Setoyama, T. Matsuki, K. Nonaka, N. Shibata, M. Gohda, Y. Kagiya, T. Nochi, Y. Yuki, Y. Fukuyama, A. Mukai, S. Shinzaki, K. Fujihashi, C. Sasakawa, H. Iijima, M. Goto, Y. Umesaki, Y. Benno, H. Kiyono, Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 7419
5. a) K. Hosomi, N. Shibata, A. Shimoyama, T. Uto, T. Nagatake, Y. Tojima, T. Nishino, H. Takeyama, K. Fukase, H. Kiyono, J. Kunisawa, Lymphoid tissue-resident *Alcaligenes* establish an intracellular symbiotic environment by creating a unique energy shift in dendritic cells, *Frontiers in Microbiology* **2020**, *11*, 561005. b) Y. Wang, K. Hosomi, A. Shimoyama, K. Yoshii, T. Nagatake, Y. Fujimoto, H. Kiyono, K. Fukase, J. Kunisawa*, Lipopolysaccharide derived from the lymphoid-resident commensal bacteria *Alcaligenes faecalis* functions as an effective nasal adjuvant to augment IgA antibody and Th17 cell responses, *Frontiers in Immunology* **2021**, *12*, 699349.
6. a) Y. Wang, K. Hosomi, A. Shimoyama, K. Yoshii, H. Yamaura, T. Nagatake, T. Nishino, H. Kiyono, K. Fukase and J. Kunisawa, Adjuvant activity of synthetic lipid A of *Alcaligenes*, a gut-associated lymphoid tissue-resident commensal bacterium, to augment antigen-specific IgG and Th17 responses in systemic vaccine, *Vaccines* **2020**, *8*(3), E395. b) K. Yoshii, K. Hosomi, **A. Shimoyama**, Y. Wang, H. Yamaura, T. Nagatake, H. Suzuki, H. Lan, H. Kiyono, K. Fukase, J. Kunisawa, Chemically synthesized *Alcaligenes* lipid A shows a potent and safe nasal vaccine adjuvant activity for the induction of *Streptococcus pneumoniae*-specific IgA and Th17 mediated protective immunity, *Microorganisms* **2020**, *8*(8), 1102. c) Z. Liu, K. Hosomi, **A. Shimoyama**, K. Yoshii, X. Sun, H. Lan, Y. Wang, H. Yamaura, D. Kenneth, A. Saika, T. Nagatake, H. Kiyono, K. Fukase, J. Kunisawa*, Chemically Synthesized *Alcaligenes* Lipid A as an Adjuvant to Augment Immune Responses to Haemophilus Influenzae Type B Conjugate Vaccine, *Frontiers in Pharmacology* **2021**, *12*, 763657. d) X. Sun, K. Hosomi, **A. Shimoyama**, K. Yoshii, H. Lan, Y. Wang, H. Yamaura, T. Nagatake, K. J. Ishii, S. Akira, H. Kiyono, K. Fukase, and J. Kunisawa, TLR4 agonist activity of *Alcaligenes* lipid A utilizes MyD88 and TRIF signaling pathways for efficient antigen presentation and T cell differentiation by dendritic cells, *Int. Immunopharmacol.* **2023**, *117*, 109852.
7. S. Ingale, M. A. Wolfert, J. Gaekwad, T. Buskas & G-J. Boons *et al.*, *Nat Chem Biol* **2007**, *3*, 663-7.
8. a) G. Liao, Z. Zhou, S. Suryawanshi, M.A. Mondal, Z. Guo, Fully Synthetic Self-Adjuvanting alpha-2,9-Oligosialic Acid Based Conjugate Vaccines against Group C Meningitis. *ACS Cent Sci* **2016**, *2* (4), 210-8. b) N. R. M. Reintjens, E. Tondini, A.R. Jong, N.J. Meeuwenoord, F. Chiodo, E. Peterse, H.S. Overkleeft, D.V. Filippov, G.A. van der Marel, F. Ossendorp, J. D. C. Codee, Self-Adjuvanting Cancer Vaccines from Conjugation-Ready Lipid A Analogues and Synthetic Long Peptides. *J. Med. Chem.* **2020**, *63* (20), 11691-11706

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Naini Al Arofatus, Mayanti Tri, Maharani Rani, Fajriah Sofa, Kabayama Kazuya, Shimoyama Atsushi, Manabe Yoshiyuki, Fukase Koichi, Jungsuttiwong Sirriporn, Supratman Unang	4. 巻 13
2. 論文標題 Dysoticans F-H: three unprecedented dimeric cadinanes from <i>Dysoxylum parasiticum</i> (Osbeck) Kosterm. stem bark	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 9370 ~ 9376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d3ra01085f	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 Sun Xiao, Hosomi Koji, Shimoyama Atsushi, Yoshii Ken, Lan Huangwenxian, Wang Yunru, Yamaura Haruki, Nagatake Takahiro, Ishii Ken J., Akira Shizuo, Kiyono Hiroshi, Fukase Koichi, Kunisawa Jun	4. 巻 117
2. 論文標題 TLR4 agonist activity of <i>Alcaligenes</i> lipid a utilizes MyD88 and TRIF signaling pathways for efficient antigen presentation and T cell differentiation by dendritic cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Immunopharmacology	6. 最初と最後の頁 109852 ~ 109852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.intimp.2023.109852	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 Hosomi Koji, Shimoyama Atsushi, Hinenoya Atsushi, Hatanaka Noritoshi, Noguchi Takafumi, Ebina Hirotaka, Tojima Yoko, Furuta Mari, Kondoh Masuo, Kiyono Hiroshi, Yamasaki Shinji, Fukase Koichi, Kunisawa Jun	4. 巻 28
2. 論文標題 Endotoxin-Free Stx2B-C-CPE Vaccine and Its Optimized Adjuvant Regimen for Preventing Food Poisoning	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Bioscience-Landmark	6. 最初と最後の頁 15 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31083/j.fb12801015	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 Huang Xuhao, Kaneda-Nakashima Kazuko, Kadonaga Yuichiro, Kabayama Kazuya, Shimoyama Atsushi, Ooe Kazuhiro, Kato Hiroki, Toyoshima Atsushi, Shinohara Atsushi, Haba Hiromitsu, Wang Yang, Fukase Koichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Astatine-211-Labeled Gold Nanoparticles for Targeted Alpha-Particle Therapy via Intravenous Injection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 2705 ~ 2705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics14122705	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 Shimoyama Atsushi	4. 巻 34
2. 論文標題 Development of Adjuvants Based on Parasitic and Symbiotic Bacterial Lipid A	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Trends in Glycoscience and Glycotechnology	6. 最初と最後の頁 E101 ~ E105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4052/tigg.2223.2E	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 Hilmayanti Erina, Nurlelasari, Supratman Unang, Kabayama Kazuya, Shimoyama Atsushi, Fukase Koichi	4. 巻 204
2. 論文標題 Limonoids with anti-inflammatory activity: A review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Phytochemistry	6. 最初と最後の頁 113469 ~ 113469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phytochem.2022.113469	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 Aso Ayaka, Kaneda-Nakashima Kazuko, Nabetani Hinako, Kadonaga Yuichiro, Shirakami Yoshifumi, Watabe Tadashi, Yoshiya Taku, Mochizuki Masayoshi, Koshino Yuki, Ooe Kazuhiro, Kawakami Atsuko, Jinno Naoya, Toyoshima Atsushi, Haba Hiromitsu, Wang Yang, Cardinale Jens, Giesel Frederik L., Shimoyama Atsushi, Fukase Koichi	4. 巻 51
2. 論文標題 Substrate Study for Dihydroxyboryl Astatine Substitution Reaction with Fibroblast Activation Protein Inhibitor (FAPi)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1091 ~ 1094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.220391	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 Shimoyama Atsushi, Fukase Koichi	4. 巻 2613
2. 論文標題 Chemical Synthesis and Immunomodulatory Functions of Bacterial Lipid As	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 33 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2910-9_4	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 Manabe Yoshiyuki, Matsumoto Takuya, Ikinaga Yuka, Tsutsui Yuya, Sasaya Shota, Kadonaga Yuichiro, Konishi Akihito, Yasuda Makoto, Uto Tomoya, Dai Changhao, Yano Kumpei, Shimoyama Atsushi, Matsuda Ayana, Fukase Koichi	4. 巻 24
2. 論文標題 Revisiting Glycosylations Using Glycosyl Fluoride by BF ₃ ·Et ₂ O: Activation of Disarmed Glycosyl Fluorides with High Catalytic Turnover	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c03233	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 Guo Dawei, Singh Himansha, Shimoyama Atsushi, Guffick Charlotte, Tang Yakun, Rowe Sam M., Noel Timothy, Spring David R., Fukase Koichi, van Veen Hendrik W.	4. 巻 4
2. 論文標題 Energetics of lipid transport by the ABC transporter MsbA is lipid dependent	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02902-8	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 Shimoyama Atsushi, Fukase Koichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Lipid A-Mediated Bacterial Host Chemical Ecology: Synthetic Research of Bacterial Lipid As and Their Development as Adjuvants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 6294~6294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26206294	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 Liu Zilai, Hosomi Koji, Shimoyama Atsushi, Yoshii Ken, Sun Xiao, Lan Huangwenxian, Wang Yunru, Yamaura Haruki, Kenneth Davie, Saika Azusa, Nagatake Takahiro, Kiyono Hiroshi, Fukase Koichi, Kunisawa Jun	4. 巻 12
2. 論文標題 Chemically Synthesized Alcaligenes Lipid A as an Adjuvant to Augment Immune Responses to Haemophilus Influenzae Type B Conjugate Vaccine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 763657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2021.763657	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 Kato Hiroki, Huang Xuhao, Kadonaga Yuichiro, Katayama Daisuke, Ooe Kazuhiro, Shimoyama Atsushi, Kabayama Kazuya, Toyoshima Atsushi, Shinohara Atsushi, Hatazawa Jun, Fukase Koichi	4. 巻 19
2. 論文標題 Intratumoral administration of astatine-211-labeled gold nanoparticle for alpha therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nanobiotechnology	6. 最初と最後の頁 223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12951-021-00963-9	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 Wang Yunru, Hosomi Koji, Shimoyama Atsushi, Yoshii Ken, Nagatake Takahiro, Fujimoto Yukari, Kiyono Hiroshi, Fukase Koichi, Kunisawa Jun	4. 巻 12
2. 論文標題 Lipopolysaccharide Derived From the Lymphoid-Resident Commensal Bacteria <i>Alcaligenes faecalis</i> Functions as an Effective Nasal Adjuvant to Augment IgA Antibody and Th17 Cell Responses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 699349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.699349	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 Shimoyama Atsushi, Di Lorenzo Flaviana, Kunisawa Jun, Kiyono Hiroshi, Molinaro Antonio, Fukase Koichi et. al.	4. 巻 60
2. 論文標題 Lipopolysaccharide from Gut Associated Lymphoid Tissue Resident <i>Alcaligenes faecalis</i> : Complete Structure Determination and Chemical Synthesis of Its LipidA	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 10023 ~ 10031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202012374	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 Kaneda Nakashima Kazuko, Zhang ZiJian, Manabe Yoshiyuki, Shimoyama Atsushi, Kabayama Kazuya, Watabe Tadashi, Kanai Yoshikatsu, Ooe Kazuhiro, Toyoshima Atsushi, Shirakami Yoshifumi, Yoshimura Takashi, Fukuda Mitsuhiro, Hatazawa Jun, Nakano Takashi, Fukase Koichi, Shinohara Atsushi	4. 巻 112
2. 論文標題 Emitting cancer therapy using 211At AAMT targeting LAT1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1132 ~ 1140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14761	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 Hosomi Koji, Shibata Naoko, Shimoyama Atsushi, Uto Tomoya, Nagatake Takahiro, Tojima Yoko, Nishino Tomomi, Takeyama Haruko, Fukase Koichi, Kiyono Hiroshi, Kunisawa Jun	4. 巻 11
2. 論文標題 Lymphoid Tissue Resident Alcaligenes Establish an Intracellular Symbiotic Environment by Creating a Unique Energy Shift in Dendritic Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 561005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2020.561005	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 Yoshii Ken, Hosomi Koji, Shimoyama Atsushi, Wang Yunru, Yamaura Haruki, Nagatake Takahiro, Suzuki Hidehiko, Lan Huangwenxian, Kiyono Hiroshi, Fukase Koichi, Kunisawa Jun	4. 巻 8
2. 論文標題 Chemically Synthesized Alcaligenes Lipid A Shows a Potent and Safe Nasal Vaccine Adjuvant Activity for the Induction of Streptococcus pneumoniae-Specific IgA and Th17 Mediated Protective Immunity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1102 ~ 1102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8081102	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 Wang Yunru, Hosomi Koji, Shimoyama Atsushi, Yoshii Ken, Yamaura Haruki, Nagatake Takahiro, Nishino Tomomi, Kiyono Hiroshi, Fukase Koichi, Kunisawa Jun	4. 巻 8
2. 論文標題 Adjuvant Activity of Synthetic Lipid A of Alcaligenes, a Gut-Associated Lymphoid Tissue-Resident Commensal Bacterium, to Augment Antigen-Specific IgG and Th17 Responses in Systemic Vaccine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Vaccines	6. 最初と最後の頁 395 ~ 395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vaccines8030395	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 Manabe Yoshiyuki, Shimoyama Atsushi, Kabayama Kazuya, Fukase Koichi	4. 巻 78
2. 論文標題 Middle Molecular and Conjugation Strategies for Development of Bioactive Middle Molecules	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 527 ~ 537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.78.527	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 Kano H Hirota, Nitta Takahiro, Go Shinji, Inamori Kei ichiro, Veillon Lucas, Kabayama Kazuya, Shimoyama Atsushi, Fukase Koichi, Ando Hiromune, Ishida Hideharu, Kiso Makoto, Prinetti Alessandro, Sonnino Sandro, Suzuki Akemi, Inokuchi Jin ichi et al.	4. 巻 39
2. 論文標題 Homeostatic and pathogenic roles of GM 3 ganglioside molecular species in TLR 4 signaling in obesity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e101732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2019101732	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 Shimoyama Atsushi, Fukase Koichi	4. 巻 87
2. 論文標題 Chemically Synthesized TLR4 Ligands, Their Immunological Functions, and Potential as Vaccine Adjuvant	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Progress in Inflammation Research	6. 最初と最後の頁 1~19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-56319-6_1	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62件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Xiao Sun, Koji Hosomi, Atsushi Shimoyama, Ken Yoshii, Zilai Liu, Huangwenxian Lan, Yunru Wang, Haruki Yamaura, Davie Kenneth, Azusa Saika, Takahiro Nagatake, Ken J. Ishii, Shizuo Akira, Hiroshi Kiyono, Koichi Fukase, and Jun Kunisawa
2. 発表標題 Activation of MyD88- and TRIF-mediated Signaling Pathways by Alcaligenes Lipid A for Efficient Antigen Presentation and T Cell Differentiation by Dendritic Cells
3. 学会等名 2022 ISV ANNUAL CONGRESS (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zilai Liu, Koji Hosomi, Atsushi Shimoyama, Ken Yoshii, Xiao Sun, Huangwenxian Lan, Yunru Wang, Haruki Yamaura, Davie Kenneth, Azusa Saika, Takahiro Nagatake, Hiroshi Kiyono, Koichi Fukase, Jun Kunisawa
2. 発表標題 Chemically Synthesized Alcaligenes Lipid A as an Adjuvant to Augment Immune Responses to Haemophilus Influenzae Type B Conjugate Vaccine
3. 学会等名 2022 ISV ANNUAL CONGRESS (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 D. Kenneth, H. Yamaura, A. Shimoyama, and K. Fukase
2. 発表標題 Chemical synthesis of Alcaligenes faecalis monophosphoryl lipid As and their immunological functions
3. 学会等名 30th International Carbohydrate Symposium (ICS2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 下山敦史
2. 発表標題 複合糖質の化学合成が拓く細菌 宿主間ケミカルエコロジー
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 下山敦史
2. 発表標題 複合糖質の化学合成が拓く細菌 宿主間ケミカルエコロジー
3. 学会等名 第14回ABC- InFO (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 下山敦史
2. 発表標題 アジュバント開発と評価
3. 学会等名 AMED SCARDAキックオフミーティング (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 下山敦史
2. 発表標題 リボ多糖を介した細菌-宿主間ケミカルエコロジーの理解とワクチンアジュバント開発への展開
3. 学会等名 新学術領域研究「化学コミュニケーションのフロンティア」取りまとめシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥 弘望、下山 敦史、深瀬 浩一
2. 発表標題 -ヒドロキシ脂肪酸含有緑膿菌リピドAの合成研究
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Haruki Yamaura, Atsushi Shimoyama, Koichi Fukase
2. 発表標題 Synthesis of acetic acid bacteria <i>Acetobacter pasteurianus</i> lipid A
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松田彩那、宇戸智哉、下山敦史、深瀬浩一
2. 発表標題 細菌特有糖に着目したコアオリゴ糖部分構造の化学合成と機能評価
3. 学会等名 第27回日本エンドトキシン・自然免疫研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山浦遼生、下山敦史、細見晃司、國澤純、深瀬浩一
2. 発表標題 弱毒性アジュバントの創製を志向した共生菌・酢酸菌由来リピドAの合成と機能評価
3. 学会等名 第41回日本糖質学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 兼田(中島)加珠子、白神 宜史、真鍋 良幸、下山 敦史、樺山 一哉、金井 好克、豊嶋 厚史、篠原 厚、深瀬 浩一
2. 発表標題 低侵襲治療を目指した短寿命アルファ線核医学治療薬の開発
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤 弘樹、片山 大輔、大江 一弘、角永 悠一郎、黄 栩昊、下山 敦史、樺山 一哉、深瀬 浩一、畑澤 順
2. 発表標題 アスタチン標識金ナノ粒子の腹腔内投与における動態と生体への影響
3. 学会等名 第62回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤 弘樹、片山 大輔、大江 一弘、角永 悠一郎、黄 栩昊、下山 敦史、樺山 一哉、深瀬 浩一、畑澤 順
2. 発表標題 アスタチン標識金ナノ粒子の腹腔内投与による悪性腫瘍腹腔内播種の治療効果
3. 学会等名 第62回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黄栩昊、樺山一哉、角永悠一郎、下山敦史、兼田加珠子、加藤弘樹、大江一弘、豊嶋厚史、篠原厚、深瀬浩一
2. 発表標題 核医学治療を志向したAt-211標識機能化金ナノ粒子の創製と機能評価
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第16回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Xiao Sun, Koji Hosomi, Atsushi Shimoyama, Ken Yoshii, Haruki Yamaura, Davie Kenneth, Azusa Saika, Takahiro Nagatake, Hiroshi Kiyono, Koichi Fukase, and Jun Kunisawa
2. 発表標題 Activation of MyD88- and TRIF-mediated Signaling Pathways by Alcaligenes Lipid A for Efficient Antigen Presentation and T Cell Differentiation by Dendritic Cells
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zilai Liu, Koji Hosomi, Atsushi Shimoyama, Ken Yoshii, Xiao Sun, Huangwenxian Lan, Yunru Wang, Haruki Yamaura, Davie Kenneth, Azusa Saika, Takahiro Nagatake, Hiroshi Kiyono, Koichi Fukase, Jun Kunisawa
2. 発表標題 Adjuvant Activity of Chemically Synthesized Alcaligenes Lipid A to Augment Immune Responses against Haemophilus Influenzae Type B Conjugate Vaccine
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中大暉、Davie Kenneth、下山敦史、深瀬浩一
2. 発表標題 蛍光標識TLR4リガンドの合成研究
3. 学会等名 第12回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田彩那, 宇戸智哉, 下山敦史, 深瀬浩一
2. 発表標題 細菌特有糖に着目したコアオリゴ糖部分構造の化学合成と機能評価
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第16回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黄栩昊、樺山一哉、角永悠一郎、下山敦史、兼田加珠子、加藤弘樹、大江一弘、豊嶋厚史、篠原厚、深瀬浩一
2. 発表標題 線核医学治療を志向したAt-211標識機能化金ナノ粒子の開発
3. 学会等名 第33回生体機能関連サマースクール
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 A. Shimoyama
2. 発表標題 Lipid A Mediated Bacterial-host Chemical Ecology: Synthetic Research of Lipid A and Development as Adjuvants
3. 学会等名 Asian Carbohydrate Chemistry and Glycobiology Webinar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 A. Shimoyama, K. Mizote, T. Uto, H. Yamaura, F. Di Lorenzo, Y. Fujimoto, J. Kunisawa, H. Kiyono, A. Molinaro, K. Fukase
2. 発表標題 Synthesis and Immunological Functions of Symbiotic Bacterial Lipopolysaccharide Partial Structures
3. 学会等名 Pacifichem2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名 A. Shimoyama, S. Nakagawa, Y. Matsuura, T. Fujie, K. Fukase
2 . 発表標題 Systematic chemical synthesis and immunological function of <i>Campylobacter jejuni</i> lipid As
3 . 学会等名 Pacifichem2021 (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 H. Yamaura, A. Shimoyama, K. Mizote, K. Hosomi, J. Kunisawa, K. Fukase
2 . 発表標題 Synthesis of gut symbiotic <i>Alcaligenes faecalis</i> lipid A library and their immunological functions
3 . 学会等名 Pacifichem2021 (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 T. Uto, A. Shimoyama, H. Yamaura, A. Matsuda, K. Hosomi, J. Kunisawa, K. Fukase
2 . 発表標題 Synthesis and function of gut-associated lymphoid-tissue-resident <i>Alcaligenes faecalis</i> lipooligosaccharide partial structure
3 . 学会等名 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (IEIIS-16) (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 T. Fujie, S. Nakagawa, Y. Matsura, A. Shimoyama, K. Fukase
2 . 発表標題 Chemical synthesis and function of <i>Campylobacter jejuni</i> lipid As,
3 . 学会等名 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (IEIIS-16) (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1. 発表者名 R. Hu, A. Shimoyama, K. Fukase
2. 発表標題 Synthesis and function of Helicobacter pylori peptidoglycan fragments
3. 学会等名 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (IEIIS-16) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 D. Kenneth, H. Yamaura, A. Shimoyama, K. Fukase
2. 発表標題 Innate immune function of chemically synthesized monophosphoryl lipid As from Alcaligenes faecalis,
3. 学会等名 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (IEIIS-16) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 下山敦史
2. 発表標題 リピドAの化学合成が拓く細菌 - 宿主間ケミカルエコロジー
3. 学会等名 第40回日本糖質学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤江駿成、中川翔、松浦良史、下山敦史、深瀬浩一
2. 発表標題 Campylobacter jejuni由来リピドA群の化学合成とその機能解析
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomoya Uto, Atsushi Shimoyama, Haruki Yamaura, Koji Hosomi, Jun Kunisawa, Koichi Fukase
2. 発表標題 Synthesis and function of gut-associated lymphoid-tissue-resident <i>Alcaligenes faecalis</i> lipooligosaccharide partial structures
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tran Duc Khiem, Atsushi Shimoyama, Takushi Ichinoo, Joan G Caldentey, Koichi Fukase
2. 発表標題 Regulation of Bacterial Lipid A-Induced Innate Immune Activation by Endogenous Amphiphilic Molecules
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 麻生彩佳、兼田加珠子、下山敦史、角永悠一郎、白神宜史、渡部直史、豊嶋厚史、羽場宏光、王 洋、篠原 厚、深瀬浩一
2. 発表標題 新規アルファ線核医学治療薬剤開発を目指した211At-FAPIの合成と評価
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井ノ口仁一、狩野裕考、新田昂大、稲森啓一郎、石川潮、樺山一哉、下山敦史、安藤弘宗、石田秀治、深瀬浩一
2. 発表標題 ガングリオシド分子種による自然免疫応答および細胞死経路の制御
3. 学会等名 第6回糖鎖免疫研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 細見晃司、下山敦史、柴田納央子、王韻茹、吉井健、長竹貴広、宇戸智哉、山浦遼生、藤本ゆかり、清野宏、深瀬浩一、國澤純
2. 発表標題 パイエル板組織内共生菌アルカリゲネスのリボ多糖の免疫学的特徴を利用したアジュバント開発
3. 学会等名 第25回日本ワクチン学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宇戸智哉、山浦遼生、松田彩那、細見晃司、國澤純、下山敦史、深瀬 浩一
2. 発表標題 腸管関連リンパ組織共生菌リポオリゴ糖部分構造の合成と機能解析
3. 学会等名 第40回日本糖質学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. Yamaura, K. Mizote, A. Shimoyama, A. Recio, K. Hosomi, S. Martin Satamaria, J. Kunisawa, K. Fukase
2. 発表標題 Chemical synthesis and immunological function of gut symbiotic bacterial lipid A and its analogs
3. 学会等名 第26回日本エンドトキシン・自然免疫研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黄栩昊、加藤弘樹、角永悠一郎、下山敦史、樺山一哉、大江一弘、豊嶋厚史、篠原厚、深瀬浩一
2. 発表標題 新規アルファ線ブラキセラピー開発に向けたAt-211標識金ナノ粒子の合成と機能評価
3. 学会等名 日本放射化学会第65回討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山浦遼生、下山敦史、溝手啓介、Davie Kenneth、細見晃司、國澤純、深瀬浩一
2. 発表標題 腸管関連リンパ組織共生菌リピドAおよびその類縁体群の系統的化学合成と免疫機能評価
3. 学会等名 第63回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山浦遼生、下山敦史、溝手啓介、細見晃司、國澤純、深瀬浩一
2. 発表標題 共生菌Alcaligenes faecalis リピドAおよびその類縁体の合成と免疫機能評価
3. 学会等名 第41回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 下山敦史、山浦遼生、宇戸智哉、細見 晃司、Flaviana Di Lorenzo、藤本ゆかり、Antonio Molinaro、國澤純、清野宏、深瀬浩一
2. 発表標題 腸管関連リンパ組織共生菌Alcaligenes faecalis由来リピドAの合成と機能解析
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第15回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宇戸智哉、山浦遼生、松田彩那、細見晃司、國澤純、下山敦史、深瀬浩一
2. 発表標題 腸管パイエル板共生菌A. faecalis由来リポオリゴ糖部分構造の合成と機能解析
3. 学会等名 第21回関西グライコサイエンスフォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Davie Kenneth, Haruki Yamaura, Atsushi Shimoyama, and Koichi Fukase
2. 発表標題 Synthesis and immune function of monophosphoryl lipid As from symbiotic bacteria <i>Alcaligenes faecalis</i>
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田彩那・宇戸智哉・下山敦史・深瀬浩一
2. 発表標題 コアオリゴ糖部分構造の化学合成と機能評価
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黄栩昊、加藤弘樹、角永悠一郎、下山敦史、樺山一哉、大江一弘、豊嶋厚史、篠原厚、深瀬浩一
2. 発表標題 核医学治療法を目指したAt-211標識機能化金ナノ粒子創製と評価
3. 学会等名 第15回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 下山敦史, 山浦遼生, 宇戸智哉, Davie Kenneth, 松田彩那, 細見 晃司, Di Lorenzo Flaviana, 藤本ゆかり, Molinaro Antonio, 國澤純, 清野宏, 深瀬浩一
2. 発表標題 リピドAを介した細菌-宿主間ケミカルエコロジーの理解とワクチンアジュバント開発への展開
3. 学会等名 新学術領域研究「化学コミュニケーションのフロンティア」第8回公開シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. Yamaura, K. Mizote, K. Hosomi, J. Kunisawa, A. Shimoyama, K. Fukase
2. 発表標題 Synthesis and functions of gut symbiotic bacterial lipid As and their analogs
3. 学会等名 Academia Sinica-Osaka University Symposium 2020 (AS-OU symposium 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Davie Kenneth, Haruki Yamaura, Atsushi Shimoyama, Koichi Fukase
2. 発表標題 Synthesis and functions of monophosphoryl <i>Alcaligenes faecalis</i> lipid As
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山浦 遼生、下山 敦史、溝手 啓介、細見晃司、國澤純、深瀬 浩一
2. 発表標題 共生菌 <i>Alcaligenes faecalis</i> 由来リポドAライブラリーの合成およびその免疫調節機能
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Xuhao Huang, Hiroki Kato, Yuichiro Kadonaga, Atsushi Shimoyama, Kazuya Kabayama, Daisuke Katayama, Kazuhiro Ooe, Atsushi Toyoshima, Atsushi Shinohara, Koichi Fukase
2. 発表標題 Synthesis and evaluation of astatin-211 labeled gold nanoparticles for alpha nano-brachytherapy
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yusuke Yamanaka, Atsushi Shimoyama, Koichi Fukase
2. 発表標題 Development of highly functionalized lipid A for self-adjuvanting vaccines
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田彩那, 宇戸智哉, 下山敦史, 深瀬浩一
2. 発表標題 細菌特有構造に着目したコアオリゴ糖部分構造の化学合成と機能評価
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉井健、細見晃司、下山敦史、王韻茹、山浦遼生、長竹貴広、鈴木英彦、藍黄文頭、清野宏、深瀬浩一、國澤純
2. 発表標題 Synthetic lipid A of <i>Alcaligenes augments</i> nasal vaccine efficacy to prevent pneumococcal infection
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 細見晃司, 柴田奈央子, 下山敦史, 宇戸智哉, 長竹貴広, 竹山春子, 深瀬浩一, 清野宏, 國澤純
2. 発表標題 腸管リンパ組織内細菌アルカリゲネスと樹状細胞の共生関係
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山中優介・下山敦史・深瀬浩一
2. 発表標題 セルフアジュバンティングワクチンの創製を目指した高次機能化リポドAの開発
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黄栩昊、加藤弘樹、角永悠一郎、下山敦史、樺山一哉、大江一弘、豊嶋厚史、篠原厚、深瀬浩一
2. 発表標題 アスタチン-211標識金ナノ粒子の合成と腫瘍増殖抑制効果の評価
3. 学会等名 日本放射化学会第64回討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 下山敦史、山浦遼生、宇戸智哉、細見 晃司、Flaviana Di Lorenzo、藤本ゆかり、Antonio Molinaro、清野宏、國澤純、深瀬浩一
2. 発表標題 寄生・共生菌由来リポ多糖部分構造の化学合成と免疫調節機能の解明
3. 学会等名 第14回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 細見晃司、柴田奈央子、下山敦史、宇戸智哉、長竹貴広、東島陽子、西野友美、竹山春子、深瀬浩一、清野宏、國澤純
2. 発表標題 小腸パイエル板組織内共生菌アルカリゲネスと樹状細胞の相互作用
3. 学会等名 第24回腸内細菌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山浦遼生・下山敦史・溝手啓介・深瀬浩一
2. 発表標題 腸管免疫組織共生菌リポドAライブラリーの合成とTLR4-MD2受容体機能制御
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤江駿成・中川翔・松浦良史・下山敦史・深瀬浩一
2. 発表標題 Campylobacter jejuni 由来リポドAの系統的合成と機能解析
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山中優介・下山敦史・深瀬浩一
2. 発表標題 アジュバント-抗原複合体の創製を目指した高次機能化リポドAの開発
3. 学会等名 第14回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 下山敦史
2. 発表標題 リボ多糖を介した細菌-宿主間ケミカルエコロジーの理解とワクチンアジュバント開発への展開
3. 学会等名 新学術領域研究「化学コミュニケーションのフロンティア」第7回公開シンポジウム
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 下山敦史, 深瀬浩一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 9
3. 書名 リビドAと免疫アジュバントへの展開、CSJカレントレビュー39: 生体分子と疾患	

1. 著者名 深瀬浩一、真鍋良幸、下山敦史	4. 発行年 2021年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 9
3. 書名 フローマイクロ合成の最新動向	

1. 著者名 Y. Manabe, A. Shimoyama, K. Kabayama, K. Fukase	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 18
3. 書名 Conjugation Strategies for Development of Bioactive Middle Molecules, Middle Molecular Strategy	

〔出願〕 計5件

産業財産権の名称 電解酸化反応による放射標識アリール化合物の製造方法	発明者 深瀬浩一、豊嶋厚史、下山敦史、角永悠一郎 et. al.	権利者 国立大学法人 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-035169	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 線放出抗体薬物複合体	発明者 樺山一哉、深瀬浩一、真鍋良幸、下山敦史 et. al.	権利者 国立大学法人 大阪大学、公益財団法人 野口研究
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-160158	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 At-211アスタチン標識金ナノ粒子の局所投与による悪性腫瘍増殖抑制	発明者 加藤弘樹、深瀬浩一、下山敦史、角永悠一郎 et. al.	権利者 国立大学法人 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-022612	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 金ナノ粒子含有医薬	発明者 加藤弘樹、深瀬浩一、樺山一哉、下山敦史、角永悠一郎ら	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-86250	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 At-211アスタチン標識金ナノ粒子の局所投与による悪性腫瘍増殖抑制	発明者 加藤弘樹、深瀬浩一、樺山一哉、下山敦史、角永悠一郎ら	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-022612	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

深瀬研究室ホームページ http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/fukase/
--

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

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			
イタリア	The University of Naples Federico II	University of Milano-Bicocca		
米国	University of Connecticut Health Center			
英国	University of Cambridge			
スペイン	Spanish National Research Council			