

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－韓国 研究交流）

1. 研究課題名：「Toll様受容体における菌体膜脂質認識における構造と機能の相関」
2. 研究期間：平成20年10月～平成24年3月
3. 支援額： 総額 19,100,000円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	三宅健介	東京大学、医科学研究所	教授
研究者	深瀬浩一	大阪大学、理学部	教授
研究者	高村祥子	東京大学、医科学研究所	助教
研究者	谷村奈津子	東京大学、医科学研究所	研究員
研究者	柴田琢磨	東京大学、医科学研究所	研究員
研究者	山川奈津子	東京大学、医科学研究所	大学院生
参加研究者 のべ 7 名			

中国側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Jie-Oh Lee	KAIST, Chemistry	教授
研究者	Mi Sun Jin	KAIST, Chemistry	大学院生
研究者	Beom Seok Park	KAIST, Chemistry	大学院生
研究者	Jin Young Heo	KAIST, Chemistry	大学院生
研究者	Young Jin Kim	KAIST, Chemistry	大学院生
研究者	Ji Won Kim	KAIST, Chemistry	大学院生
参加研究者 のべ 9 名			

5. 研究・交流の目的

本研究交流は多くの疾患に関与しているエンドトキシン（LPS）が、そのセンサーである Toll-like receptor 4/MD-2 によって認識される際の構造と機能の相関について解析を進めることを目的とする。具体的には、日本側の Toll 様受容体（TLR）による病原体認識機構の機能的解析に関する知見と、韓国側の LPS 応答に関与する受容体の構造学的解析に関する知見を組み合わせ、LPS の微細な構造の差異を Toll-like receptor 4/MD-2 がいかに認識しているかを明らかにする。日韓が本研究交流を通じて相互的に取り組むことで、LPS が関係する感染症やエンドキシンショックの病態解明に貢献し、さらにワクチンの開発・改良に貢献することが期待される。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

LPS センサーである TLR4/MD-2 の2つ異なるリガンド Lipid A と MPL の応答

とその認識様態を比較することで、構造と機能の連関を検討した。

その結果、韓国側において MPL と Lipid A の認識様態にほとんど差が認められないことが明らかとなりつつある。また日本側においては これまで低炎症性、TRIF 依存性経路のみを活性化させるとして知られてきた MPL について検討を加え、TRAM の分子動態について解析した結果、リガンド刺激後のその局在変化が Lipid A と MPL で大きく異なることを発見している。このように構造学的には同様の様態でリガンド認識されつつも、違った活性制御がなされることが今回はじめて判った。これは細胞内の分子輸送、あるいは構造学的解析では見いだせない量的な認識様態の問題をはらんでいることを明らかにしたと考えられる。免疫学的手法によって明らかにしてきた TLR4 の活性化のバリエーションを構造学的な解析と関連づけて検討することができたのは 本事業によってはじめてである。

この結果を受け現在、獲得免疫誘導と炎症における分子輸送の問題へと課題を進展させ、MPL 特異的に動員される分子を同定、その研究成果を論文報告の準備を進めている。

実際、構造的に違いのない細胞内に局在する TLR4 によるリガンド認識について、細胞内での TLR4 の分子輸送に欠陥を持つ PRAT4A 欠損マウスについて解析を進め、その細胞内におけるリガンド応答が細胞外におけるそれと大きく違っていることを発見し報告した。

#### 6-2 人的交流の成果

人的交流は良好に行われ、年に1度の研究者の派遣をし、セミナーでの発表、活発な意見の交換を行った。期間中に韓国側から大学院生を短期間受け入れて日本側での研究について直接触れてもらうという研究交流も行った。

また国際シンポジウムを主宰することで日本側の成果報告を行ったのと同時に韓国側研究代表者を招いて成果発表をいただいた。

それぞれの研究の進捗についてもよく議論をし、研究の方針の決定において大変よい議論が持てた。事業終了後もこの win-win な関係は継続し続け得ると考えている。

7. 主な論文発表・特許等（5件以内）

相手国側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

論文 or 特許	<ul style="list-style-type: none"> <li>・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年</li> <li>・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、出願番号、出願人、発明者等</li> </ul>	備考
論文	Takuma Shibata, Yuji Motoi, Natsuko Tanimura, Natsuko Yamakawa, Sachiko Akashi-Takamura and Kensuke Miyake, Intracellular TLR4/MD-2 in macrophages senses Gram-negative bacteria and induces a unique set of LPS-dependent genes, international immunology, 23 (8): 503-510, 2011	
論文	Shimoyama A, Saeki A, Tanimura N, Tsutsui H, Miyake K, Suda Y, Fujimoto Y, Fukase K. Chemical synthesis of Helicobacter pylori lipopolysaccharide partial structures and their selective proinflammatory responses. <i>Chemistry</i> . 17:14464-74. 2011	
論文	Ryutaro Fukui, Shin-Ichiroh Saitoh, Atsuo Kanno, Masahiro Onji, Takuma Shibata, Akihiko Ito, Morikazu Onji, Mitsuru Matsumoto, Shizuo Akira, Nobuaki Yoshida and Kensuke Miyake. Unc93B1 Restricts Systemic Lethal Inflammation by Orchestrating Toll-like Receptor 7 and 9 Trafficking. <i>Immunity</i> , 35:69-81, 2011	
論文	Ryutaro Fukui, Shin-ichiroh Saitoh, Fumi Matsumoto, Hiroko Kozuka-Hata, Masaaki Oyama, Koichi Tabeta, Bruce Beutler and Kensuke Miyake. Unc93B1 biases Toll-like receptor responses to nucleic acid in dendritic cells toward DNA- but against RNA-sensing. <i>J Exp Med</i> . 206(6): 1339–1350. 2009	