

**京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書**

2020年 4月15日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 藤 洋 作 様

所 属 部 局 大学院生命科学研究科

職 名 准教授

氏 名 高原 和彦

助 成 の 種 類	2019年度 ・ 研究活動推進助成			
申請時の科研費 研究 課 題 名	病原微生物の免疫抑制作用を基にした炎症抑制性糖鎖の開発と応用			
上記以外で助成金 を 充 当 した 研 究 内 容	自然免疫系レセプターの胎生期リンパ球発生における新たな働き			
助成金充当に関 わる共同研究者	(所属・職名・氏名) 該当無し。			
発表学会文献等	(この研究成果を発表した学会・文献等) 日本免疫学会、“C-type lectin Dectin-1 is involved in fetal development of precursors to dendritic epidermal T cells”(ポスター)、2019年12月13日、浜松。			
成 果 の 概 要	別紙にて添付			
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	1,000,000 円		
	使用した助成金額	1,000,000 円		
	返納すべき助成金額	0 円		
	助成金の使途内訳	費 目	金 額	
		消耗品費(試薬等)	939,466円	
		消耗品費(マウス)	60,534円	
当財団の助成に つ いて	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 科研費の谷間に補助を頂き、研究を継続することができました。今後とも、助成事業の継続をよろしく願います。			

成果の概要／高原 和彦

研究内容

本研究は、日和見感染菌 *Candida albicans* の免疫抑制機構を解明し、その作用を炎症が関わる疾患への治療に結びつけることを目的とする。

2019年度の科研費申請においては、*C. albicans* 由来天然糖鎖の個体レベルでの免疫抑制効果を示した。しかし、これまでに糖鎖を用いて免疫応答を個体レベルで制御した例は無い。そこで、本プログラムでは、マウス個体側の糖鎖レセプターを同定し、また合成糖鎖で活性を示す事で、糖鎖による免疫抑制作用に明確な作用機構が存在する事を示す。

研究成果

先の研究で、レセプター候補として α -マンナンを認識し且つシグナル伝達に Syk を用いる糖認識タンパク質/レクチンが考えられた。そこで、幾つかのレクチン遺伝子 knockout マウスにて、*C. albicans* 糖鎖による免疫抑制性サイトカイン IL-10 の産生を検討した。その結果、Dectin-2 knockout マウスにて、ほぼ IL-10 の産生が消失した。また、敗血症モデルにおける糖鎖による致死率の改善効果が Dectin-2 knockout マウスでは認められなかった。続いて、先の我々の研究、および Dectin-2 の糖鎖アレイの結果 (Feinberg et.al. (2017) J. Biol. Chem. 292, 13402) より、IL-10 産生には *C. albicans* 糖鎖の直鎖 α -マンナンとコアマンナン構造が Dectin-2 を介して働くと予想し、これらの糖鎖の合成をした。この内で、ウシアルブミンにコアマンナンを結合した合成糖鎖が、腹腔より精製したマクロファージおよび骨髄細胞より誘導した樹状細胞からの IL-10 産生を誘導する事を *in vitro* で確かめた。さらに、樹状細胞からの IL-10 産生は Dectin-2 に依存的であった。一方で、合成糖鎖を用いた *in vivo* での活性を確認するには至らなかった。

今後の見通し

Dectin-2 knockout マウスを用いた結果、および *in vitro* での合成糖鎖の結果より、*C. albicans* 糖鎖の免疫抑制効果の作用機作が明らかになった。今後は、協働作用が期待できる直鎖 α -マンナンとコアマンナンを組み合わせ、*in vivo* において活性を有する新規糖鎖の作製を目指す。