

201108019A

厚生労働科学研究費補助金  
創薬基盤推進研究事業

糖脂質抗原による免疫活性化を応用した呼吸器感染症に  
対するワクチン開発に関する研究

平成23年度 総括研究報告書

平成24年3月

研究代表者

金城 雄樹

(国立感染症研究所)

厚生労働科学研究費補助金  
創薬基盤推進研究事業

糖脂質抗原による免疫活性化を応用した呼吸器感染症に  
対するワクチン開発に関する研究

平成23年度 総括研究報告書

平成24年3月

研究代表者

金城 雄樹

(国立感染症研究所)

# 目 次

## I. 糖脂質抗原による免疫活性化を応用した呼吸器感染症に対するワクチン

開発に関する研究

総括研究報告書（平成23年度）・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

研究代表者：金城 雄樹（国立感染症研究所生物活性物質部）

研究協力者：川上 和義（東北大学大学院医学系研究科）

大石 和徳（大阪大学微生物病研究所）

朴 貞玉（大阪大学微生物病研究所）

## 糖脂質抗原による免疫活性化を応用した呼吸器感染症に対する ワクチン開発に関する研究

研究代表者 金城 雄樹 国立感染症研究所生物活性物質部 室長  
研究協力者 川上 和義 東北大学大学院医学系研究科 教授  
大石 和徳 大阪大学微生物病研究所 特任教授  
朴 貞玉 大阪大学微生物病研究所 特任研究員

**研究要旨** 肺炎球菌感染防御機構の解明およびその知見を基にした肺炎球菌ワクチン効果を増強する方法の確立を目指し、基礎的検討を行った。私達は、これまでにNKT細胞というリンパ球が肺炎球菌感染防御に重要であることを明らかにした。今年度の研究により、NKT細胞が肺炎球菌糖脂質抗原を認識すること、NKT細胞による肺炎球菌糖脂質抗原の認識が肺炎球菌感染防御に重要な役割を担うことが初めて明らかになった。また、肺炎球菌ワクチンによる抗体産生機序を解析し、肺炎球菌多糖ワクチン抗原の認識にDectin-2という分子が重要な役割を担うことを見出した。Dectin-2を欠損したマウスでは、肺炎球菌多糖抗原ワクチンによるサイトカイン産生および抗体産生の障害を認めた。さらに、マウスに肺炎球菌蛋白抗原と糖脂質抗原を併用接種することにより、血中の蛋白抗原に対するIgG抗体価が上昇し、肺炎球菌の排除が促進され、高い生存率をもたらした。以上の結果から、糖脂質抗原によるNKT細胞の活性化は、肺炎球菌ワクチンの効果を増強させるのに極めて有用であることが示唆された。

### A. 研究目的

肺炎は日本人の死因の第4位である。特に高齢者においては主要な死亡原因であり、高齢化社会を迎えたわが国ではその予防が重要な対策となる。肺炎球菌は成人肺炎の最も頻度の高い起炎菌であり、65歳以上の高齢者や慢性心肺疾患を有する患者では肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている。しかしながら、わ

が国のワクチン摂取率は欧米に比べて極めて低く、最近増加傾向にあるものの、高齢者の16%にとどまっているのが現状である。その背景としては、肺炎球菌ワクチンの低い認知度や接種経費の問題、被接種者の副作用に対する不安などに加えて、本ワクチンの作用機序が必ずしも十分には解明されていないことや、臨床的有効性についてのわが国のエビデンスが十分に確立されていないこと

が重要な要因となっている。

現行の成人肺炎球菌ワクチンは23価の莢膜多糖体を含んだもので、胸腺非依存性抗原であることから、産生される抗体のclass switchingやaffinity maturationが限定され、メモリー細胞が誘導されないことからブースター効果が期待できない。このような免疫学的特徴とも関連して、敗血症や髄膜炎など侵襲性感染症への予防効果はみられるものの、肺炎や中耳炎など粘膜領域感染症ではその臨床効果がエビデンスとして十分には確立されていない状況である。このように現行の成人用肺炎球菌ワクチンは、ワクチンとして完全とはいえず、アジュバントなどその効果を高めるための何らかの方策が望まれている。また、より効果的な新規のワクチン開発も重要である。

我々はこれまでにマウスモデルにおいて、自然免疫に関与するリンパ球のNatural killer T (NKT)細胞が肺炎球菌感染防御に重要な役割を担うこと、NKT細胞を活性化する糖脂質抗原 $\alpha$ -galactosylceramide ( $\alpha$ GalCer)投与にて肺炎球菌感染に対する抵抗性が高まることを明らかにした。また、臨床研究により成人肺炎球菌ワクチン接種による抗体産生とNKT細胞との関連性を示唆する結果を得ている(論文投稿中)。本研究ではこれらの知見を効果的な肺炎球菌ワクチンの開発に応用することを目標として、基礎的実験を通して、糖脂質抗原による免疫活性化がワクチンによる抗体産生に及ぼす効果の解析を行った。また、肺炎球菌ワクチンによる抗体産生へのNKT細胞の関与について詳細な解析を行った。

## B. 研究方法

1) 肺炎球菌排除に及ぼす糖脂質抗原認識を阻害する抗体投与の影響:

C57BL/6マウスに抗CD1d抗体またはアイトタイプ抗体を200 $\mu$ gずつ、感染前日と感染直前に腹腔内投与した。肺炎球菌(血清3型)を気管内接種して感染させ、3日後の肺内菌数を調べた。

2) 肺炎球菌糖脂質によるNKT細胞のサイトカイン産生の解析:

C57BL/6マウスの骨髄由来の樹状細胞に肺炎球菌糖脂質をパルスし、C57BL/6マウスに静脈内接種した。接種14時間後に肝臓や脾臓を摘出し、NKT細胞( $\alpha$ GalCer CD1dテトラマー陽性細胞)の細胞内サイトカイン染色を行った。

3) 肺炎球菌糖脂質によるヒトNKT細胞の刺激:

ヒトの末梢血より採取し、樹立したNKT細胞を樹状細胞と共に培養した。NKT細胞が肺炎球菌糖脂質によって刺激されるかどうか調べるため、肺炎球菌より精製した糖脂質、合成糖脂質または陽性コントロールとしてのモデル抗原の $\alpha$ GalCerと共に培養し、上清中のサイトカインを測定した。

4) マウス骨髄由来樹状細胞の作製及び肺炎球菌ワクチンによる刺激:

C57BL/6マウスまたはDectin-2KOマウス(東京大学医科学研究所 岩倉洋一郎教授より供与)の大腿骨から骨髄細胞を採取し、GM-CSF(20 ng/ml)と9日間培養することで樹状細胞を作製した。樹状細胞( $1 \times 10^5$ /ml)を各種濃度のニューモバ

ックス®で24時間刺激し、その培養上清中のIL-12p40、TNF- $\alpha$ 濃度をELISAにて測定した。

5) 肺炎球菌ワクチン接種による抗体産生の解析：

C57BL/6マウスまたはDectin-2KOマウスの腹腔内にニューモバックス®を接種し、2週後に血清を採取した。血清中の抗PPS3（血清3型）IgM、IgG抗体をELISAにて測定した。

6) 肺炎球菌蛋白抗原と糖脂質抗原の併用ワクチンの投与スケジュールと感染防御効果の解析：

C57BL/6マウスに肺炎球菌蛋白抗原PspAと糖脂質抗原（ $\alpha$ GalCer）を経鼻接種した。蛋白抗原は1週間毎に3回接種したが、糖脂質抗原は初回のみ接種した。最終免疫の1週後に採取した血漿中の抗PspA IgG抗体をELISAにて測定した。また、免疫したマウスに肺炎球菌（血清3型）を気管内接種し、生存期間及び肺内菌数（感染3日後）の測定を行った。

7) 統計解析：

2群間の比較はPaired student's-*t* testを用いて検定し、 $P < 0.05$ を有意差有りと判定した。

（倫理面への配慮）

マウスを用いた実験では、国立感染症研究所または東北大学の動物実験専門委員会からの承認を得ている。

## C. 研究結果

### 1) NKT細胞が認識する肺炎球菌糖脂質抗原の同定および肺炎球菌感染防御における重要性：

NKT細胞による糖脂質の認識が、肺炎球菌感染防御において重要な役割を担うかどうか明らかにするために、マウスに糖脂質の認識を阻害する抗体を投与し、肺内菌数を調べた。糖脂質の認識を阻害する抗CD1d抗体投与群では、コントロール群と比較して、肺内菌数の有意な増加を認めた（図1）。NKT細胞による糖脂質の認識が肺炎球菌の排除に重要な役割を担うことが明らかになった。

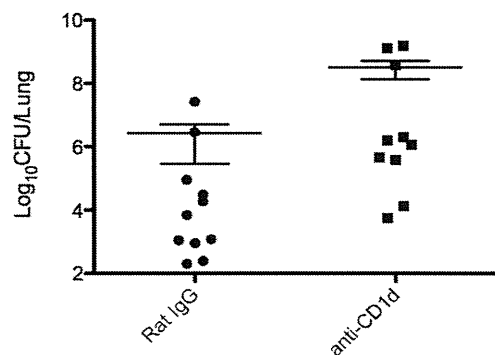


図1. NKT細胞による糖脂質の認識は肺炎球菌の排除に重要である

糖脂質の認識を阻害する抗CD1d抗体を投与した群では、対照群と比較して、肺炎球菌感染3日後の肺内菌数が有意に増加した。

次に、NKT細胞が肺炎球菌糖脂質を認識するかどうか明らかにするために、検討を行った。肺炎球菌から糖脂質を精製し、構造解析を行った結果、肺炎球菌糖脂質は単糖型と二糖型のグリセロ糖脂質であり、糖としてグルコースまたは、グルコースとガラクトースを有することが分かった（図2）。また、脂肪酸として主にパルミチン酸 C<sub>16:0</sub> と哺乳類ではほとんど検出されないバクセン酸C<sub>18:1</sub> (n-7) を有していることが分かった。

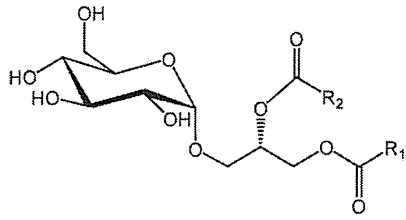


図2. 肺炎球菌糖脂質抗原（単糖型）の構造

肺炎球菌糖脂質抗原はグリセロール型の糖脂質で、糖と脂質が $\alpha$ アノマー結合している。哺乳類では検出することが稀なバクセン酸をもつことが特徴である。

精製した肺炎球菌糖脂質がNKT細胞を活性化するか調べるため、糖脂質をパルスした樹状細胞をマウスに投与し、サイトカイン産生を細胞内サイトカイン染色で調べた。肺炎球菌糖脂質を投与したマウスでは、NKT細胞の細胞内IFN $\gamma$ 及びIL-4が陽性となり、肺炎球菌糖脂質はNKT細胞のサイトカイン産生を誘導することが明らかになった(図3)。また、単糖型の糖脂質の方が二糖型よりもサイトカイン産生誘導が高いことが分かった。

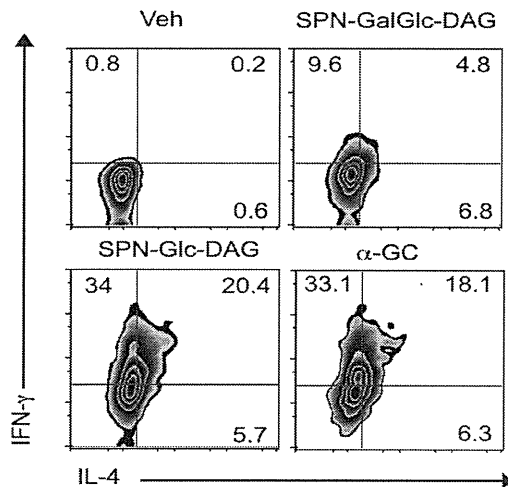


図3. 肺炎球菌糖脂質抗原によるサイトカイン産生誘導

マウス骨髄由来の樹状細胞に、肺炎球菌糖脂質をパルスし、マウスに投与した。投与14時間後の肝臓のNKT細胞の細胞内サイトカイン染色を

行った。二糖型の肺炎球菌糖脂質抗原 (SPN-GalGlc-DAG) または単糖型の肺炎球菌糖脂質抗原 (SPN-Glc-DAG) 投与マウスでは、モデル抗原の $\alpha$ -GCを投与したマウスで認められるように、細胞内のIFN $\gamma$ 及びIL-4が陽性となった。  
Veh: 糖脂質を溶かす溶媒

肺炎球菌糖脂質の主要な脂肪酸は、パルミチン酸 C<sub>16:0</sub> とバクセン酸 C<sub>18:1 (n-7)</sub> である。しかし、これらの脂肪酸がR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>のどの位置に結合するか分かっていなかった(図2)。そのため、パルミチン酸 C<sub>16:0</sub>、バクセン酸 C<sub>18:1 (n-7)</sub> またはオレイン酸 C<sub>18:1 (n-9)</sub> の何れかの脂肪酸を持つ数種類の化合物を合成し(表1)、ヒトNKT細胞株を用いて、その活性についてIFN $\gamma$ 産生を指標に調べた。その結果、ヒトNKT細胞は肺炎球菌から精製した糖脂質を認識し、サイトカインを産生することが分かった(図4)。また、合成化合物を用いた解析から、抗原となる肺炎球菌糖脂質はR<sub>1</sub>にパルミチン酸、R<sub>2</sub>にバクセン酸をもっていることが明らかになった(図4、図5)。バクセン酸は、哺乳類ではほとんど検出されないことから、NKT細胞が肺炎球菌糖脂質を外來性の抗原として認識する際の特徴となると考えられた。

Glycolipid	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Glc-DAG-s1	C <sub>18:1(n-7)</sub>	C <sub>16:0</sub>
Glc-DAG-s2	C <sub>16:0</sub>	C <sub>18:1(n-7)</sub>
Glc-DAG-s3	C <sub>18:1(n-7)</sub>	C <sub>18:1(n-7)</sub>
Glc-DAG-s4	C <sub>18:1(n-9)</sub>	C <sub>16:0</sub>
Glc-DAG-s5	C <sub>18:1(n-9)</sub>	C <sub>18:1(n-9)</sub>

表1. 異なる脂肪酸をもつ単糖型の肺炎球菌糖脂質の合成化合物

パルミチン酸 C<sub>16:0</sub>、バクセン酸 C<sub>18:1 (n-7)</sub> またはオレイン酸 C<sub>18:1 (n-9)</sub> の何れかの脂肪酸を持つ数種類の単糖型肺炎球菌糖脂質Glc-DAGを化学合成した。

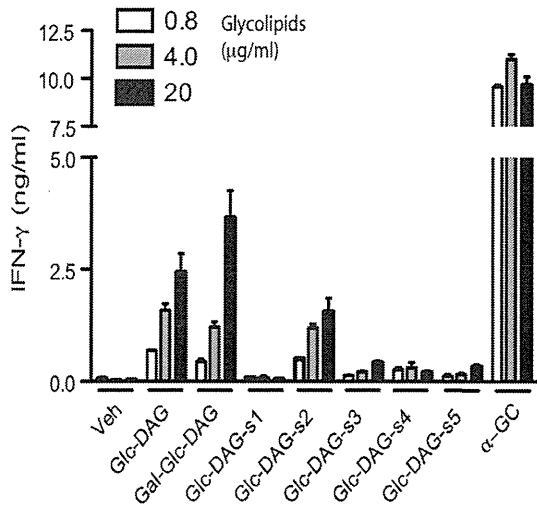


図4. ヒトNKT細胞による肺炎球菌糖脂質認識  
肺炎球菌より精製した糖脂質 (Glc-DAG, Gal-Glc-DAG) 及び合成化合物 (Glc-DAG-s1 ~ s5) 存在下にヒトNKT細胞株と樹状細胞を24時間培養し、IFN $\gamma$ を測定した。

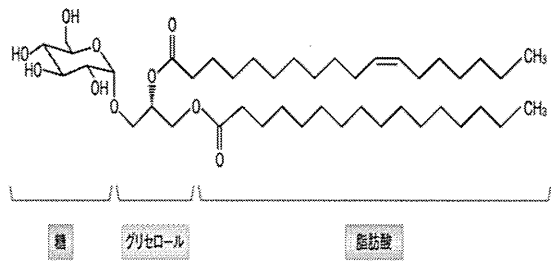


図5. 肺炎球菌糖脂質抗原 (単糖型) の構造  
抗原となる肺炎球菌糖脂質はR<sub>1</sub>にパルミチン酸、R<sub>2</sub>にバクセン酸を有する。

以上の結果より、肺炎球菌糖脂質がマウス及びヒトのNKT細胞の認識抗原であることを見出した (論文1)。

次に、抗原提示分子 CD1d、CD1dに提示された肺炎球菌糖脂質及びT細胞抗原受容体の3量体が結合する様式をX線結晶構造解析にて明らかにした。その結果、NKT細胞のT細胞抗原受容体による肺炎球菌糖脂質の認識様式が分子レベルで明らかになった (図6)。

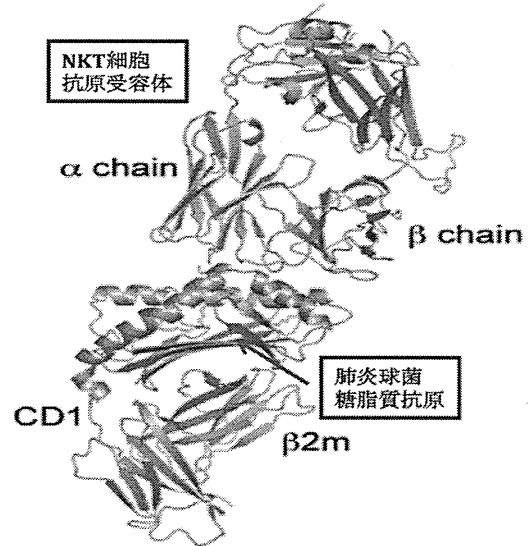


図6. NKT細胞による肺炎球菌糖脂質認識機序  
抗原提示分子CD1dに提示された肺炎球菌糖脂質とNKT細胞のT細胞抗原受容体の結合様式をX線結晶構造解析にて、明らかにした。

## 2) 肺炎球菌多糖抗原ワクチン (ニューモバックス®) による抗体産生へのDectin-2の役割:

昨年度の研究により、ニューモバックス®の直接刺激により骨髄由来の樹状細胞から濃度依存的にIL-12p40産生が誘導されることを明らかにした。ニューモバックス®の成分は肺炎球菌の莢膜多糖からなることから、樹状細胞の活性化に何らかのCタイプレクチン受容体の関与が推定された。そのため、マンノース結合多糖の認識受容体と考えられるDectin-2の関与を想定し、Dectin-2KOマウスとWTマウスから得られた骨髄由来樹状細胞をニューモバックス®で刺激した際のIL-12p40、TNF- $\alpha$ 産生を両マウス間で比較した。

図7に示すように、WTマウス由来の樹



状細胞ではニューモバックス®の濃度依存的に両サイトカインの産生が誘導されたが、Dectin-2KOマウス由来の樹状細胞ではその産生が完全に消失した。

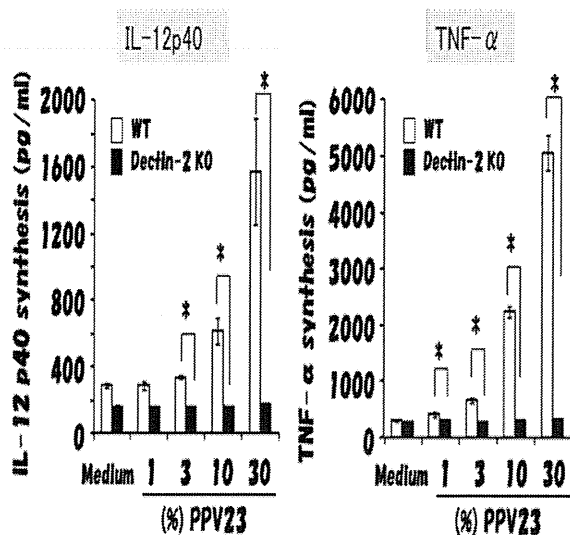


図7. ニューモバックス®による樹状細胞からのIL-12p40, TNF-α産生はDectin-2依存性である。マウス骨髄由来樹状細胞をニューモバックス®(PPV23)で24時間刺激し、培養上清中のIL-12p40およびTNF-αを測定した。

これらの結果から、樹状細胞によるニューモバックス®の認識にDectin-2が深く関わっていることが明らかになった。次に、本ワクチンによる抗体産生にDectin-2が必要かどうかを検討した。Dectin-2KOマウスまたはWTマウスにニューモバックス®を接種し、2週後に血清中の肺炎球菌多糖抗原に対するIgM、IgG濃度を測定したところ、何れの抗体もDectin-2KOマウスで有意に減少した(図8)。

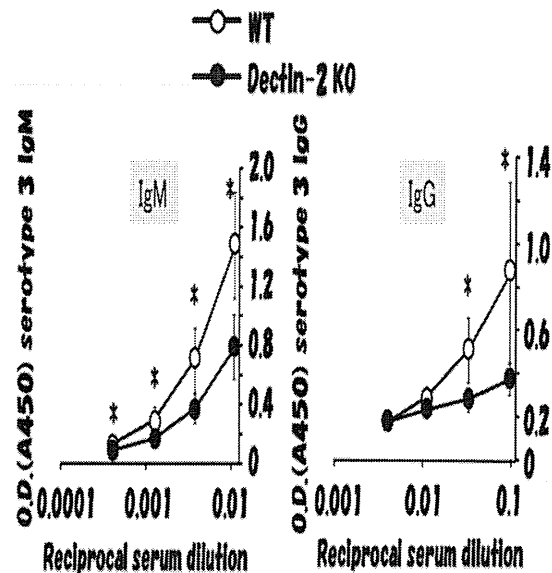


図8. ニューモバックス®による抗体産生はDectin-2依存性である。

WTおよびDectin-2KOマウスにニューモバックス®を接種し、14日後の血中の抗体価(血清3型)の多糖抗原に対する)を測定した。

### 3) 糖脂質抗原併用接種による肺炎球菌蛋白抗原ワクチンの増強:

糖脂質抗原によるNKT細胞の活性化が、肺炎球菌蛋白抗原に対する抗体産生に影響を及ぼすかどうか検討した。多くの菌株で共通の構造をもつ蛋白抗原のPspA (pneumococcal surface protein A)単独あるいは蛋白抗原と糖脂質抗原の併用ワクチンでマウスを免疫し、高い菌量で肺炎球菌を感染させ、生存期間を調べた。無処置群、蛋白抗原単独接種群では、全例死亡したのに対し、蛋白抗原と糖脂質の併用接種群では高い生存率を示した(図9)。

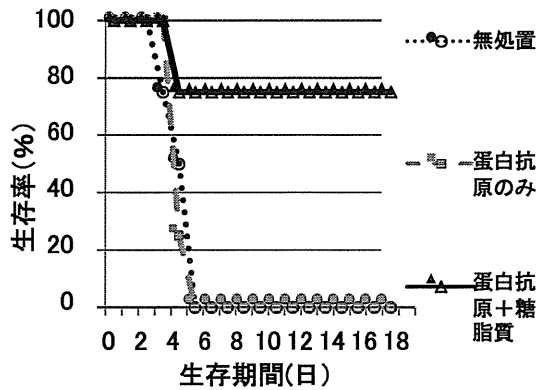


図9. 蛋白抗原と糖脂質併用ワクチンの肺炎球菌感染防御効果 (生存期間)

マウスに蛋白抗原単独あるいは蛋白抗原と糖脂質を併用接種し、肺炎球菌感染後の生存期間を測定した。蛋白抗原と糖脂質の併用群では生存率が高かった。

次に、蛋白抗原ワクチンによる抗体産生に及ぼす糖脂質の併用効果を調べるために、血中の抗体価を測定した。図10に示すように、蛋白抗原単独では有効な抗体価の上昇を認めないものの、蛋白抗原と糖脂質抗原の併用接種群では、著明なIgG抗体価の上昇を認めた。

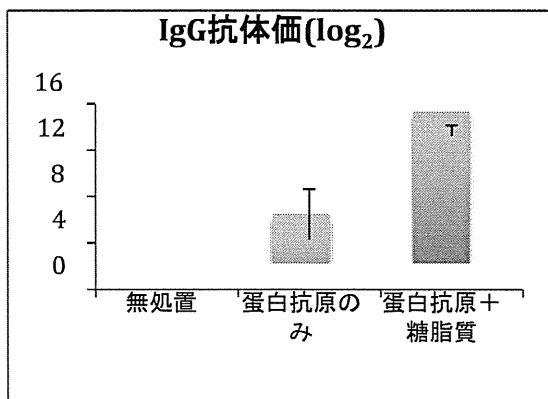


図10. 蛋白抗原と糖脂質併用ワクチンの肺炎球菌感染防御効果 (抗体価)

マウスに蛋白抗原単独あるいは蛋白抗原と糖脂質を併用接種し、血中の蛋白抗原に対するIgG抗体価を測定した。

肺炎球菌の排除に及ぼす蛋白抗原と糖脂質の併用効果を調べるため、肺炎球菌感染3日後の肺内菌数を測定した。蛋白抗原と糖脂質の併用接種群では、血中の抗体価上昇結果と一致して、菌が検出されなかった (図11)。

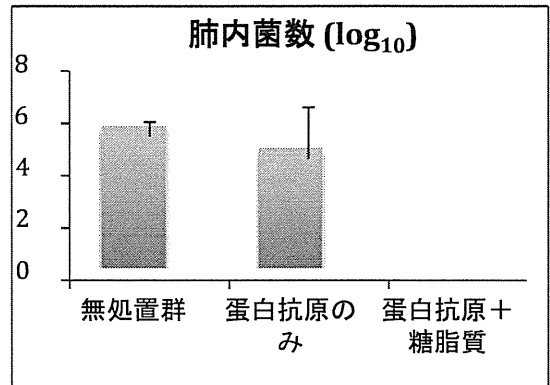


図11. 蛋白抗原と糖脂質併用ワクチンの肺炎球菌感染防御効果 (肺内菌数)

マウスに蛋白抗原単独あるいは蛋白抗原と糖脂質を併用接種し、肺炎球菌感染3日後の肺内菌数を測定した。蛋白抗原と糖脂質の併用接種群では菌は検出されなかった。

以上の結果より、肺炎球菌蛋白抗原と糖脂質の併用ワクチンは、肺炎球菌に対する抗体産生を増強させ、優れた感染防御効果を示すことが明らかになった。

#### D. 考察

これまでに、NKT細胞が肺炎球菌感染早期において、好中球の肺への集積を増強し、菌の排除を促進させることを明らかにした。しかし、NKT細胞が肺炎球菌感染に対する免疫応答にどのように関与しているか、詳細な機序は明らかになっていなかった。本研究により、NKT細胞が感染早期に、肺炎球菌糖脂質を認識し、IFN $\gamma$ などのサイトカインを産生することを見出した。また、NKT細胞による糖

脂質の認識を阻害すると、肺炎球菌の排除が阻害されたことより、NKT細胞による糖脂質の認識は、肺炎球菌感染防御に重要な役割を担うと考えられた。肺炎球菌糖脂質は単糖または二糖型の糖脂質で、哺乳類では検出することが稀なバクセン酸を有しており、NKT細胞の反応性にはその特徴的な脂肪酸の存在が重要であることが明らかになった。そのことより、NKT細胞は肺炎球菌などの微生物に特徴的な構造を認識していることが示唆された。さらに、肺炎球菌糖脂質に対するNKT細胞の反応性はマウスのみならず、ヒトでも保存されていた。以上の結果から、NKT細胞の多様性に乏しいT細胞抗原受容体は、肺炎球菌などの臨床、極めて重要な細菌を認識するのに有用であり、そのことが長い進化の過程で保存されてきた理由ではないかと考えられた。

昨年、肺炎球菌多糖抗原ワクチンのニューモバックス®が直接樹状細胞を活性化してIL-12産生を誘導するという知見を得た。本年度の研究により、樹状細胞上のDectin-2がニューモバックス®中の何らかの成分を認識することで樹状細胞を活性化するとの新知見を明らかにした。我々は、肺炎球菌に対する感染防御にもDectin-2が重要な役割を担うことを最近発見しており、さらに肺炎球菌の莢膜多糖成分中のConAに結合する成分がDectin-2との相互作用に深く関与することを示す結果を得ている。このことから、恐らくは、ニューモバックス®中のマンノース多糖が樹状細胞のDectin-2に作用し、その下流シグナルが活性化されIL-12産生が誘導されると予想される。一方、樹状細胞から産生されたIL-12は近傍に存在するNKT細胞の活性化を促進することでIFN $\gamma$ などのIgG2 (マウスではIgG3) へのクラススイッチ誘導因子の産生に関与する可能性が示唆される。実際、我々の臨床研究で

は、ニューモバックス®接種後の血清型特異的IgG濃度と末梢血中のDN NKT細胞が正の相関を示すとの結果を得ており (Vaccine, under revision)、ヒトにおいてもこのような機構が存在する可能性は十分に考えられる。今回の研究成果でも明らかになったように、ニューモバックス®接種後の血清中のIgG濃度がDectin-2KOマウスで有意な低下を示しており、*in vitro*だけでなく*in vivo*においても肺炎球菌ワクチンによる抗体産生にDectin-2が重要な役割を担っているものと考えられる。今後は、樹状細胞によるDectin-2を介したニューモバックス®の認識と最終的な抗体産生に至るまでに過程でNKT細胞がどのように関与するのか詳細な検討を行う必要がある。

また、今年度の研究では、糖脂質抗原非投与時の成人肺炎球菌ワクチンによる抗体産生とNKT細胞の関係についても解析を行った。その結果、NKT細胞がB細胞に直接作用することで、ワクチンと同様に抗原受容体を介したB細胞の活性化と抗体産生を促進することが明らかとなった。

さらに、糖脂質抗原によるNKT細胞の活性化により肺炎球菌ワクチンの効果を増強させるという結果を得た。マウスに経鼻的に肺炎球菌蛋白抗原と糖脂質抗原の併用ワクチンを接種し、肺炎球菌感染防御効果を調べたところ、併用接種群では菌の排除が促進され、生存率が高いという結果を得た。肺炎球菌蛋白抗原と糖脂質抗原の併用により、IgG抗体の産生誘導が増強され、菌の排除が促進されることが示された。

以上の結果より、糖脂質抗原によるNKT細胞の活性化は、肺炎球菌ワクチンの効果を増強するのに極めて有用であることが示唆された。

## E. 結論

今年度の研究結果により、肺炎球菌感染早期において、NKT細胞が肺炎球菌糖脂質を認識し、感染防御に重要な役割を担うことを見出した。また、マウスにおいて、NKT細胞の糖脂質抗原の併用により、肺炎球菌蛋白ワクチンによる抗体産生を増強させ、感染防御効果を高めることが明らかになった。また、ヒトのNKT細胞が直接B細胞に作用して胸腺非依存性抗原刺激による抗体産生誘導を増強させることが明らかとなった。さらに、マウスの系ながら肺炎球菌多糖抗原ワクチンが直接樹状細胞を活性化できること、その際の抗原の認識にはdectin-2という分子が深く関与していることが明らかになった。実際のワクチン接種症例でもNKT細胞が深く関与するという我々の仮説を強く支持することとなった。このように、NKT細胞の糖脂質抗原をアジュバントとして用いることで、肺炎球菌ワクチンの抗体産生誘導効果をさらに増強できる可能性が高まったものと考えられる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kinjo Y, Illarionov PA, Vela JL, Pei B, Girardi E, Li X, Li Y, Imamura M, Kaneko Y, Okawara A, Miyazaki Y, Gomez-Velasco A, Rogers P, Dahesh S, Uchiyama S, Khurana A, Kawahara K, Yashilkaya H, Andrew PA, Wong CH, Kawakami K, Nizet V, Besra GS, Tsuji M, Zajonc DM,

Kronenberg M. Invariant natural killer T cells recognize glycolipids from pathogenic Gram-positive bacteria. *Nat Immunol.* 12: 966-974, 2011.

2. Kinjo Y, Ueno K. *i*NKT cells in microbial immunity: recognition of microbial glycolipids. *Microbiol Immunol.* 55: 472-482, 2011.

3. Ueno K, Matsumoto Y, Uno J, Sasamoto K, Sekimizu K, Kinjo Y, Chibana H. Intestinal Resident Yeast *Candida glabrata* Requires Cyb2p-Mediated Lactate Assimilation to Adapt in Mouse Intestine. *PLoS One.* 6:e24759, 2011.

4. Girardi E, Yu ED, Li Y, Tarumoto N, Pei B, Wang J, Illarionov PA, Kinjo Y, Kronenberg M, Zajonc DM. Unique Interplay between Sugar and Lipid in Determining the Antigenic Potency of Bacterial Antigens for NKT Cells. *PLoS Biol.* 9:e1001189, 2011.

5. 金城雄樹. インバリアントナチュラルキラーT細胞による病原性のグラム陽性細菌のもつ糖脂質の認識. ライフサイエンス新着論文レビュー. 10月4日, 2011年.

### 2. 学会発表

1. 金城雄樹, 金子幸弘, 樽本憲人, 大川原明子, 川上和義, 宮崎義継. 自然リンパ球による肺炎球菌認識機構の解析. 第85回日本感染症学会総会・学術講演会, 東京, 2011年4月.

2. 樽本憲人, 金城雄樹, 大川原明子, 上野圭吾, 篠崎 稔, 渋谷和俊, 宮崎義継. 糖脂質投与マウスの播種性カンジダ症増悪における免疫学的解析. 第22回日本生体防御学会, 那覇, 2011年6月.
  3. Kinjo Y, Illarionov PA, Vela JL, Pei B, Li X, Kaneko Y, Miyazaki Y, Nizet V, Kawakami K, Tsuji M, Kronenberg M. NKT cells recognize glycolipids from *Streptococcus pneumoniae* and GBS. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (IUMS2011), Sapporo, September 2011.
  4. Kinjo Y, Tarumoto N, Ueno K, Okawara A, Shinozaki M, Shibuya K, Miyazaki Y. *Candida* sepsis induced by iNKT cell activation. The 6th International Symposium on CD1 and NKT, Chicago, September 2011.
  5. Li Y, Girardi E, Yu ED, Wang J, Tarumoto N, Pei B, Painter GF, Illarionov PA, Kinjo Y, Kronenberg M, Zajonc DM. Microbial glycolipid antigen recognition by invariant Natural killer T cells. The 6th International Symposium on CD1 and NKT, Chicago, September 2011.
  6. 金城雄樹, 樽本憲人, 大川原明子, 上野圭吾, 篠崎 稔, 渋谷和俊, 宮崎義継. 自然免疫の活性化による播種性カンジダ症マウスモデルの解析. 基礎・臨床シンポジウム4「真菌と感染防御」. 第55回日本医真菌学会学術集会, 東京, 2011年10月.
  7. 樽本憲人, 大川原明子, 上野圭吾, 金城雄樹. iNKT細胞の活性化による真菌感染の致死的病態の解析. 第40回日本免疫学会学術総会, 千葉, 2011年11月.
  8. Miyasaka T, Miyamura N, Saijo S, Iwakura Y, Kawakami K: A critical role for Dectin-2 in the production of serotype-specific antibody caused by pneumococcal polysaccharide vaccine. 第40回日本免疫学会学術集会, 千葉, 2011年11月.
  9. Akahori Y, Aoyagi T, Ishii K, Saijo S, Iwakura Y, Yamasaki S, Kawakami K: Role of Dectin-2 in the host defense to pneumococcal infection. 第40回日本免疫学会学術集会, 千葉, 2011年11月.
- H. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得: なし
  2. 実用新案登録: なし
  3. その他: なし

