

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名: 病原体糖脂質認識シグナル伝達機構の解明

2. 研究代表者名: 三宅 健介 (東京大学医科学研究所 教授)

3. 研究概要

自然免疫病原体認識分子であるToll-like receptor(TLR)による病原体認識機構を明らかにすることを目的とする。TLR4によるLPS (lipopolysaccharide) の認識に参与する、TLR4会合分子MD-2の遺伝子改変マウスの作成、機能的解析、構造学的解析を進める。現在までに、MD-2がLPS応答に必須であり、LPSとの結合、その後にOligomerizationを制御していることが明らかとなった。

4. 中間評価結果

4 - 1. 研究の進捗状況と今後の見込み

TLR4/MD-2によるLPS認識機構の解析として、LPSとTLR4/MD-2との結合を示し、さらにその後のリガンド依存性のTLR4 Oligomerizationについても示されている。さらに、LPSとの結合、その後のOligomerizationにMD-2が重要であることを明らかにしている。MD-2の構造学的解析としては、現在MD-2タンパクの精製を進めている。またTLR4/MD-2に対する抗体を用いたエンドキシンショックの治療法の開発については、現在マウスを用いて、LPSとGalactosamineによって誘導される肝細胞アポトーシスを抗体が予防できることを確認している。TLR4/MD-2抗体がエンドキシンショックを治す、このことが重要であり、治療につながる研究の展開を期待したい。

4 - 2. 研究成果の現状と今後の見込み

TLR4によるLPS認識において、MD-2のようなCoreceptorが重要であることが明らかとなった。そこで、他のTLRにおいて、同様なCoreceptorがあるのかどうか、非常に重要な問題である。現在、TLR2やTLR9において、同様なCoreceptorの検索を進めている。エンドキシンショックについては、抗体の作用機序についての解析を進めている。

4 - 3. 今後の研究に向けて

TLRのシグナル伝達機構はほぼ解明されたが、認識機構については、解析が遅れている。三宅らは、MD-2の解析から、TLR4にはCoreceptorがLPS認識に必須であるという結果を得ている。今後、他のTLRについて、MD-2のようなCoreceptorの検索を計画している。

4 - 4. 戦略目標に向けての展望

TLRによる病原体認識機構の解析については、TLR4におけるMD-2のようなCoreceptorを他のTLR

についても同定することで病原体認識機構の解明が進むことが期待したい。 エンドトキシンショックの治療法については、抗体の作用機序を明らかにすることが第1であり、その結果から、ヒト応用への展望が開けると考えられる。同時に、エンドトキシンショックの治療につながることも重要であり、採択時の目標に向けて一層の努力を望みたい。

#### 4 - 5 . 総合的評価

エンドトキシンと TLR の研究は、インパクトが高いが、ショックへの新たなメカニズムの解明が待たれる。特に、Sa15-21 抗体のエンドトキシンショック治療への応用は、困難であるように思う。MD2/TLR4 の生理機能の解明を分子レベルで行い、抗体の有用性をつきつめるように研究を推進して欲しい。今後の研究の方向性を明確化し、目的に添った成果を必要とする。