

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：ペア型レセプターを標的とした免疫・感染制御技術の開発

2. 研究代表者：荒瀬 尚（大阪大学 微生物病研究所 教授）

3. 研究概要

抑制化と活性化レセプターから成る一連のペア型レセプター群は、免疫細胞の自己応答性を制御する一方、病原体などに対する生体防御を担っており、免疫制御において重要な機能を担っています。本研究では、一連のペア型レセプター群の認識機構および免疫病や感染症などにおける機能を解明すると共に、ペア型レセプターを制御することによる自己免疫疾患やアレルギー疾患の新たな治療法および病原体や腫瘍に対する免疫誘導法の開発を目指します。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

研究代表者はペア型レセプター研究の世界的な第一人者であり、強いリーダーシップを発揮して、ペア型レセプターによる感染、炎症制御に関し、世界トップレベルの研究成果を挙げている。

具体的には、ペア型抑制化レセプターKIRのリガンド分子 HLA-Cw4 の認識機構の解析を通じて、misfoldした自己抗原が MHC classII と親和性を持ち、MHC classII が misfold タンパク抗原を提示するという現象を発見した。さらに、自己免疫疾患における自己抗体の標的分子になっていることを明らかにした。当初の計画とは違う展開だが、本発見は、教科書を書き換えるような大きな発見であり、自己免疫疾患の病因解明ならびに治療法開発に向けた新たな展開が期待できる。

また、ペア型抑制化レセプターPILR α がインテグリンを介して好中球の浸潤を制御するというインパクトの高い発見をした。

さらに、ペア型抑制化レセプターの一つのリガンド分子が、熱帯マラリア原虫感染赤血球表面に発現していることを証明した。

その他、新たな生体防御システムとして、ペア型活性化レセプターの一つが「細菌プロテアーゼセンサー」として作用することなどを発見し、当初計画から派生して次々と新しい展開を見せている。

4-2. 今後の研究に向けて

MHC classII の misfold タンパク抗原の提示機構は、既成概念をくつがえす大きな発見で、自己免疫疾患の発症メカニズム解明に向けて、新しい展開が期待される。新たな発症メカニズムの解明によって、自己免疫治療法開発も期待でき、戦略目標への大きな貢献となる。また、ペア型抑制化レセプターのマラリアリガンドの同定からは、マラリア感染に対する防御のメカニズムを解明できる可能性がある。MHC classII に関連する研究とペア型レセプター研究という双方ともきわめてレベルの高い研究を、いかに効率良くすすめていけるかが今後のポイントとなろう。

4-3. 総合的評価

新規性のある研究手法を確立し、予想を上回る研究成果を上げている。当初の計画であったペア型レセプターの抗原認識機構の解析においても、大きな成果をあげたが、さらに、当初想定されていなかった新しい展開である MHC classII の misfold タンパク抗原提示の発見は、既成の概念を覆す大発見であり、この機構と自己免疫疾患の発症メカニズムとの関連が明らかになれば、社会的インパクトが極めて大きい成果となるだろう。

PILR α の好中球の浸潤制御に関する機能解析研究は、独創性が高く、炎症制御の標的になる可能性

がある。また、マラリアリガンドとして同定された分子は今後の機能解明により、ワクチン開発につながるものが大きく期待される。

このように、研究成果は非常に斬新であり、オリジナリティも高く、感染症とともに自己免疫疾患に関する新たな研究の展開が見られている点で、大いに期待される。