

「免疫難病・感染症等の先進医療技術」

平成 13 年度採択研究代表者

三宅 健介

(東京大学医科学研究所 教授)

### 「病原体糖脂質認識シグナル伝達機構の解明」

#### 1. 研究実施の概要

抗体や T 細胞受容体などリンパ球を中心とした獲得免疫認識機構とは全く異なる病原体認識機構として、Toll 様受容体を中心とする自然免疫病原体認識機構が明らかになった。Toll 様受容体は細菌、ウイルス、真菌など多様な病原体を認識し感染防御反応を誘導する。本研究では病原体成分の中で最も強く免疫機構を活性化するリポ多糖(LPS)の認識機構を明らかにすることを目的とする。認識分子として TLR4と我々が発見した MD-2 が既に同定されているが、平成 13 年度では MD-2 の遺伝子改変マウスの作製に成功した。平成 14 年度はこのマウスを用いた個体レベルでの解析を進めるとともに、MD-2 欠損マウス由来の細胞を用いたピトロの解析も同時に進め、エンドトキシン認識における MD-2 の役割の解明を目指す。

#### 2. 研究実施体制

三宅グループ

① グループ長 三宅健介(東京大学医科学研究所、教授)

② 研究項目

##### 1. MD-2KO マウスの解析

個体の LPS 応答における MD-2 の役割を明らかにするために MD-2KO マウスの解析を進める。

##### 2. LPS 認識機構の解明

LPS 刺激によって誘導される TLR4/MD-2 の分子レベルでの変化を生化学的に解析する。

小杉グループ

① グループ長 小杉厚(大阪大学、助教授)

② 研究項目

##### 1. TLR4/MD-2 複合体の細胞内分布の解析

LPS 認識が細胞内のどこで起こるのかを解明するため、TLR4/MD-2 の細胞内分布を共焦点レーザー顕微鏡を用いて形態学的に解析する。

##### 2. LPS 認識と脂質マイクロドメインとの関連

LPS は飽和脂肪酸を持った脂質により構成されていることから、LPS は脂質マイクロドメインに取り込まれ、脂質細胞内代謝の過程で認識される可能性が存在する。この可能性を検証していく。