

荒瀬 尚

大阪大学・微生物病研究所
教授

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

§ 1. 研究実施体制

(1)「荒瀬」グループ

- ① 研究代表者:荒瀬 尚 (大阪大学微生物病研究所、教授)
- ② 研究項目
 - ・ ペア型レセプターと病原体との相互作用の機能解析
 - ・ ペア型レセプターと宿主分子との相互作用の機能解析

(2)「前仲」グループ

- ① 主たる共同研究者:前仲 勝実 (北海道大学大学院薬学研究院、教授)
- ② 研究項目
 - ・ ペア型受容体-リガンド複合体の解析
 - ・ PILR/Siglec-リガンド複合体の結晶解析と改良

§ 2. 研究実施の概要

MHC クラス I 抗原等の自己抗原を認識する抑制化レセプターは、NK 細胞やマクロファージ等の自己応答性を抑制するのに重要な機能を担っている。ところが、持続感染する病原体には、抑制化ペア型レセプターのリガンドを獲得することにより、免疫システムから逃避するものがある。一方、活性化ペア型レセプターは、抑制化レセプターに対する病原体リガンドを認識することにより、宿主の感染抵抗性に関与する。これらのことから、ペア型レセプターは、自己に対する応答性を制御すると同時に、病原体とともに進化してきた生体防御分子ではないかと考えられる。

我々は、いままでに、ほとんど全ての哺乳動物に保存されており、ある種の樹状細胞やマクロファージ等に発現している抑制化ペア型レセプターとして PILR α を明らかにしてきた。さらに、PILR α の宿主リガンドを検索することにより、PILR が CD99 等のリガンドを認識し、炎症応答を制御していることや(Wang et al. Nat. Immunol. 2013)、単純ヘルペスウイルスのエンベロープ分子と会合することにより、感染時の膜融合に関与していることを明らかにしてきた。そこで、本年度は、PILR α の免疫応答制御機能についてさらに解析を進めた。その結果、PILR α が炎症性腸炎等、様々な炎症応答の制御に重要な機能を担っていることを明らかにした(論文準備中)。

また、PILR α とヘルペスウイルス HSV-1 表面抗原 Glycoprotein B (gB)由来のシアル酸付加 O 型糖鎖ペプチドとの複合体の結晶構造を基盤として、ウイルス侵入阻害化合物の開発を進めた。東京大学の保有する 20 万化合物ライブラリーを用いて、*in silico* スクリーニングから結合が高いと予想された 500 化合物を絞り込み、実際に Surface Plasmon Resonance (SPR)を利用した *in vitro* 結合実験を行った。その結果、27種の化合物について、結合活性を有することが判明し、現在、詳細な解析を進め、最適化を行う化合物の絞り込みを行っている。また、HSV-1 gB を認識する免疫系細胞表面受容体 Siglec4/MAG について、その蛋白質発現に成功し、その糖鎖認識機構について解明するために、SPR による結合解析を確立した。

一方、ペア型レセプターのリガンドの発現解析から、MHC クラス II 分子が細胞内のミスフォールド蛋白質を細胞表面へ輸送し、提示することが明らかにした(Jiang et al. Int. Immunol. 2013)。そこで、MHC クラス II 分子に提示されたミスフォールド蛋白質の機能を解析したところ、関節リウマチ等の自己免疫疾患で産生される自己抗体の標的になっていることが判明した。さらに、自己抗体の MHC クラス II 分子に提示されたミスフォールド蛋白質に対する結合は、MHC クラス II 分子の自己免疫疾患感受性と非常に高い相関を示した。以上より、ミスフォールド蛋白質/MHC クラス II 分子複合体が自己免疫疾患の発症に直接関わっている可能性が考えられ、ミスフォールド蛋白質/MHC クラス II 分子複合体が自己免疫疾患の治療標的として有用であると考えられた(Jin et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2014)。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報(国際)

1. Jing, W., Arase, H. “Regulation of immune responses by neutrophils”, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2014 in press.
2. Jin, H., Arase, N., Hirayasu, K., Kohyama, M., Suenaga, T., Saito, F., Tanimura, K., Matsuoka, S., Ebina, K., Shi, K., Toyama-Sorimachi, N., Yasuda, S., Horita, T., Hiwa, R., Takasugi, K., Ohmura, K., Yoshikawa, H., Saito, T., Atsumi, T., Sasazuki, T., Katayama, I., L. Lanier, L., and Arase, H. “Autoantibodies to IgG/HLA-DR complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol.111, No.10, pp.3787-3792. 2014. (DOI: 10.1073/pnas.1401105111)
3. Haldar, M., Kohyama, M., So, A.Y., Kc, W., Wu X, Briseño, C.G., Satpathy, A.T., Kretzer, N.M., Arase, H., Rajasekaran, N.S., Wang, L., Egawa, T., Igarashi, K., Baltimore, D., Murphy, T.L., Murphy, K.M. “Heme-Mediated SPI-C Induction Promotes Monocyte Differentiation into Iron-Recycling Macrophages”, *Cell*. Vol.156, No.6, pp.1223-1234, 2014 (DOI: 10.1016/j.cell.2014.01.069)
4. Abe M, Tahara M, Sakai K, Yamaguchi H, Kanou K, Shirato K, Kawase M, Noda M, Kimura H, Matsuyama S, Fukuhara H, Mizuta K, Maenaka K, Ami Y, Esumi M, Kato A, Takeda M. “TMPRSS2 Is an Activating Protease for Respiratory Parainfluenza Viruses.” *J. Virol.* Vol. 87, No. 21, pp11930-11935, 2013. (DOI: 10.1128/JVI.01490-13)
5. Furukawa A, Kamishikiryo J, Mori D, Toyonaga K, Okabe Y, Toji A, Kanda R, Miyake Y, Ose T, Yamasaki S, Maenaka K. “Structural analysis for glycolipid recognition by the C-type lectins Mincle and MCL.” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 110, No. 43, pp17438-43, 2013 (DOI: 10.1073/pnas.1312649110)
6. Minami, T., Kijima, T., Kohmo, S., Arase, H., Otani, Y., Nagatomo, I., Takahashi, R., Miyake, K., Higashiguchi, M., Morimura, O., Ihara, S., Tsujino, K., Hirata, K., Inoue, K., Takeda, Y., Kida, H., Tachibana, I., Kumanogoh, A. “Overcoming chemoresistance of small-cell lung cancer through stepwise HER2-targeted antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and VEGF-targeted antiangiogenesis”, *Sci Rep.* 3:2669. 2013 (DOI: 10.1038/srep02669)
7. Imai, T., Koyanagi, N., Ogawa, R., Shindo, K., Suenaga, T., Sato, A., Arii, J., Kato, A., Kiyono, H., Arase, H., Kawaguchi, Y. “Us3 Kinase encoded by Herpes Simplex Virus 1 Mediates Downregulation of Cell Surface Major Histocompatibility Complex Class I and Evasion of CD8+ T cells”, *PLoS One.* 8:e72050. 2013 (DOI: 10.1371/journal.pone.0072050)
8. Tanaka, Y., Suenaga, T., Matsumoto, M., Seya, T., Arase, H. “Herpesvirus 6 Glycoproteins B (gB), gH, gL and gQ are Necessary and Sufficient for Cell-to-Cell Fusion” *J. Virol.* Vol.87, No.19, pp.10900-10903, 2013 (DOI: 10.1128/JVI.01427-13)
9. Arase, N., Wataya-Kaneda, M., Oiso, N., Arase, H., Katayama, I. “CD1a-positive familial cutaneous mastocytosis without germ-line or somatic mutations in c-kit”, *Br. J. Dermatol.* Vol.169, No.1, pp.201-204, 2013 (DOI: 10.1111/bjd.12265)

(3-2) 知財出願

- ② 平成25年度特許出願件数(国内 1 件)
- ②CREST 研究期間累積件数(国内 1 件)