

プログラム名：革新的研究開発推進プログラム（ImPACT）

PM 名：合田 圭介

プロジェクト名：セレンディピティの計画的創出による新価値創造

委 託 研 究 開 発

実 施 状 況 報 告 書（成果）

平成 2 7 年度

研究開発課題名：

造血・免疫担当細胞の機能を反映するマーカー遺伝子群の探索

研究開発機関名：

東京大学

研究開発責任者

渡会浩志

I 当該年度における計画と成果

1. 当該年度の担当研究開発課題の目標と計画

本プロジェクトで必須と考えられる組換え体・モノクローナル抗体作製製造技術のプラットフォーム化を行う。新しく開発されるセレンディピターの用途に合致したラベル化や次世代型の開発を行うと同時に、フローサイトメーターなどの既存技術に対する優位性を付与させる。同時に革新的セレンディピターの実証評価をいち早く手掛けることによって、血液系・免疫系の機能あるいは表現型未知の細胞を見出し、新規細胞集団や新たなバイオマーカーの同定を行う。

2. 当該年度の担当研究開発課題の進捗状況と成果

2-1 進捗状況

① モノクローナル抗体作製技術のプラットフォーム化

抗原設計、コンジュゲーション、組換え体発現（大腸菌、動物細胞、昆虫細胞）、動物ごとの免疫スケジュール、ハイブリドーマ作製法とスクリーニング、培養法などの蓄積されたノウハウをベースにプラットフォーム化したシステムを構築した。

② マウス骨髄液中の未同定細胞のキャラクタリゼーション

FACS を用いたパワースクリーニングを経て同定された骨髄由来新規細胞集団について、その機能を明らかにするためにソーティングと遺伝子発現プロファイリングを行った。細胞集団を特定する新規抗原の同定、特異的モノクローナル抗体の樹立、遺伝子改変マウスの作製・機能評価を行っている。また、血球系・免疫系の細胞群あるいはその各分化段階においてアミノ酸要求性が大きく異なることを見出しており、本モデルを用いて各細胞系譜の分化発生病経路の詳細な解析とトレーシングを行っている。

③ 既存の細胞集団の細胞表面分子の探索と細分化

新たに見出した樹状細胞サブセット、好中球の表面マーカーについて遺伝子改変マウスを作製し分子の機能や細胞の特性などの解析を進めている。**iNKT** 細胞や **ILC**、 $\gamma\delta$ **T** 細胞といった自然リンパ球に焦点をあて、似て非なる亜集団の集まりであると予想される細胞群をさらなる細分化することで機能的サブセットの分類や新たな細胞群の同定を行っている。サイトカイン受容体である **IL-17RB** や **IL-18RAP** が機能を切り分けられる抗原となり得ることを新しく示すことができている。

2-2 成果

① モノクローナル抗体作製技術のプラットフォーム化

ラットに免疫し、高効率かつ高確率でモノクローナル抗体を樹立する方法論を開発した。内外からの要望に応えられるシステムが整備され、受託も始まっている。

② マウス骨髄液中の未同定細胞のキャラクタリゼーション

造血幹細胞におけるアミノ酸要求性は大きく異なり、バリニンが造血幹細胞の維持及び **common lymphoid progenitor** の分化に重要であることを見出した (**Science** 投稿中)。

③ 既存の細胞集団の細胞表面分子の探索と細分化

腸管の炎症制御のメカニズムについて、**IL-25** 依存的な炎症が **IL-17RB** 依存的であること、この炎症は **IL-17B** によって抑制的に働くことを見出した (**Immunity** 投稿済)。

2-3 新たな課題など

次年度より別のプロジェクトに移行することになった。今年度より継続する課題と次年度より開始される課題について、バランスよく研究開発を進める必要がある。

3. アウトリーチ活動報告

特になし