

研究課題別 中間評価結果

1. 研究課題名: 感染症を制御する特異的免疫レセプターの解明

2. 研究代表者: 荒瀬 尚(大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 教授)

3. 研究概要:

本研究では、病原体と免疫細胞との相互作用を明らかにするために、活性化レセプターと抑制化レセプターから構成される“ペア型レセプター”が病原体とともに進化してきたのではないかという新たな仮説を立て、それに基づき研究を進めた。その結果、単純ヘルペスウイルス I 型(HSV-1)感染細胞に、ペア型レセプター-PILR のリガンドが発現していることを見出し、PILR リガンドが HSV-1 のエンベロープ分子である Glycoprotein B であることを同定した。さらに、PILR が HSV-1 のエントリーレセプターであることを明らかにし、抑制化レセプターを介して免疫応答を抑えながら細胞に侵入するという HSV-1 の新たな感染機構が明らかになった。

PILR と HSV-1 との相互作用を阻害することによりヒト単球等に対する HSV-1 の感染を阻止することが出来、HSV-1 感染症の治療に有用であることを示唆する結果が得られた。また、神経組織特異的なレセプターを同定し、それが HSV-1 ばかりでなく他のウイルスのエントリーレセプターでもあることを発見した。

一方、ウイルス以外の病原体におけるペア型レセプターとの関連を解析したところ、熱帯熱マラリア原虫感染赤血球上に抑制化ペア型レセプターのリガンドが発現していることを見出し、マラリア原虫の免疫逃避機構に関与していることが示唆された。さらに、マラリア原虫のサブクローンのマイクロアレイを用いた解析により、リガンド候補分子を同定した。マラリア原虫が持っている抑制化ペア型レセプターリガンドを解明することにより、マラリア原虫による免疫逃避機構が明らかになり、マラリア制圧における重要な知見が得られた。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

PILR と HSV エンベロープ分子 Glycoprotein B との相互作用を阻害することで HSV の感染を抑制出来ることを示し、同様の機構が他のウイルスの感染にも関わることを示す等、ほぼ研究計画に沿った進捗がみられる。また、マラリアの感染に関しても抑制型ペア型レセプターリガンドの発現を確認した。

これらの研究成果を基盤にした今後の研究計画は妥当である。また、細菌や原虫に対するペア型レセプターに関する研究は、感染症の対策に大きなインパクトをもたらすものであり、挑戦する価値は十分にある。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

ペア型レセプターを介する病原体の感染機構の解明はユニークで生物学的インパクトは大きい。また、感染症の新しい対応策へとつながる可能性もあり技術的なインパクトも極めて大きい。ペア型レセプターを感染の抑制的制御に結びつけた研究は世界的に類を見ない優れたものである。

これまでの研究成果等を考慮すると、マラリア感染におけるペア型レセプターリガンドの同定等が期待出来る。また、得られた成果はヘルペスウイルス他、類似ウイルスの感染症の治療に貢献する可能性がある。

4-3. 総合的評価

研究の発想、狙いはユニークで研究計画を着実に達成し、得られた成果のインパクトは大きい。HSV-1 および他の関連ウイルスのエントリーレセプターを同定したのみならず、これらのウイルスの感染機構を分子レベルで明らかにしつつあることは極めて高く評価出来、費用対効果も高い。