

研究課題別 事後評価結果

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 免疫フロンティア研究センター 微生物病研究所 教授)

3. 研究内容および成果：

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という新たな仮説に基づき、免疫細胞の発現する種々の免疫制御レセプターによる病原体感染細胞の認識機構の解明を行い、以下の成果を得た。

1) 抑制化Paired Immunoglobulin-like type 2 Receptor α (PILR)を介した単純ヘルペスウイルス I 型(HSV-1)の感染機構の発見

HSV-1感染細胞に、抑制化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 (gB)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惹起せず細胞に侵入するというHSV-1の新たな感染機構を明らかにした。この発見をもとに、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可能であることを示した。一方、PILRの認識機構を解析することにより、PILRはタンパク質構造と糖鎖構造双方を認識する今までに例のない特殊なレセプターであることを明らかにした。

同様にヒト以外の単純ヘルペスウイルスについても研究を行い、ブタの単純ヘルペスウイルスであるpseudorabiesに関しても、PILRがエントリーレセプターであることを明らかにした。

2) 水痘帯状疱疹ウイルスの感染機構の解明

単純ヘルペスウイルスと同じアルファヘルペスウイルスに属する水痘帯状疱疹ウイルスの場合には、PILRと同様なペア型レセプターで、神経系に特異的に発現しているVgBRがウイルスのgBと会合することを見出した。さらに、VgBRとgBとの相互作用が水痘帯状疱疹ウイルスの感染の際の膜融合に関与することを発見し、初めて水痘帯状疱疹ウイルスの感染機構を明らかにした。

これら1)、2)は、ウイルス学において20年来不明であった単純ヘルペスウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスの感染機構を解明したものとして注目されている。

3) 熱帯熱マラリア原虫の免疫制御機構の解析

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た。このペア型レセプターリガンドはマラリア原虫のin vitroでの生存に必須ではなく、マラリア原虫のサブクローン間で多様性があることが判明した。今後、マラリア原虫のペア型レセプターリガンドを同定・解析することにより、マラリア原虫による免疫制御機構が明らかになると期待される。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

期間中の外部発表、特許等の実績

発表論文：(邦文) 0 件 / (英文) 11 件

口頭発表：(国内) 10 件 / (海外) 1 件

特許出願：(国内) 1 件 / (海外) 1 件

単純ヘルペスウイルス I 型の gB が PILR を感染のレセプターとすること、および水痘帯状疱疹ウイルスの gB が MAG をレセプターとすることを発見し、世界に先駆けて帯状疱疹ウイルスの感染機構を明らかにするという特筆すべき成果を上げたことは高く評価される。懸案であった単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルスのリガンドとレセプターが同定され、その相互作用を阻害することにより、感染を阻止することが可能であることを示した。今後、新規性の高い有効な阻害剤の開発につながることを期待される。研究の成果はインパクトファクターの高い学術誌に発表され極めて優れた業績である。感染阻害剤に関する特許も 2 件出願されていることも高く評価される。

4-2. 成果の科学技術への貢献

「“ペア型レセプター”が病原体とともに進化してきた」という、斬新で独創的な仮説のもとに研究を進め、その中で病原体の新たな免疫逃避機構を明らかにするという大きな成果を上げた。ヘルペスウイルスのみならずマラリア原虫感染においても抑制化ペアレセプターとリガンドが関与することを示したことは、今後ペア型レセプターと病原体との相互作用解析により、新しい宿主病原体相互作用の解明へ繋がるものであり極めてインパクトが高い成果である。マラリア原虫の感染レセプターについても、今後の研究展開が期待される。

4-3. その他特記事項(受賞等)

プレス発表

【Cell の論文に関して】

平成 20 年 3 月 21 日「単純ヘルペスウイルス感染の分子メカニズムを解明」のプレス発表を行い、国内各紙で報道された。