

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料  
〔平成31年度（2019年度）研究進捗評価用〕

平成28年度採択分  
平成31年3月15日現在

抑制性免疫受容体による自然免疫応答の制御機構の解明

The regulatory mechanism of innate immune responses  
by inhibitory immunoreceptors

課題番号：16H06387

渋谷 彰 (SHIBUYA, AKIRA)

筑波大学・生存ダイナミクス研究センター・教授



研究の概要

抑制性免疫受容体は、免疫応答のホメオスタシス維持に働いている。本研究は、研究代表者が同定した自然免疫系細胞に発現する抑制性免疫受容体を切り口として、未だ充分に明らかとなっていない自然免疫応答の負の制御機構の理解を深めるとともに、疾患病態における抑制性免疫受容体の意義の解明と、疾患克服の新たな標的分子の開拓を目指した。

研究分野：免疫学

キーワード：炎症、アレルギー、分子標的療法

1. 研究開始当初の背景

生体のホメオスタシスの維持においては、過剰な免疫応答を制御する機構が必要である。抑制性免疫受容体は、細胞内領域に ITIM を有し、フォスファターゼを介して免疫細胞の活性化シグナルを遮断することによって、免疫応答のホメオスタシス維持に働いている。しかし、獲得免疫系に比較し、自然免疫系における過剰な免疫応答に対する制御機構は必ずしも充分に明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究は、研究代表者が同定した自然免疫系細胞に発現する抑制性免疫受容体である MAIR-I, Allergin-1, Clec10a を切り口として、自然免疫応答の負の制御機構の理解を深めるとともに、疾患病態における抑制性免疫受容体の意義の解明と、疾患克服の新たな標的分子の開拓を目指したものである。

3. 研究の方法

遺伝学的、生化学的、Single cell RNA seq, イメージングなどの手法を駆使して、まだ同定していない抑制性受容体のリガンドを同

定するとともに、受容体とリガンドとの時空間局在の動態と、それが生理学的、病理学的免疫応答にどのように関与するかを明らかにしていく。

4. これまでの成果

1) MAIR-I の機能と分子標的療法の可能性

MAIR-I は腸管、皮膚、気道などのバリア組織の樹状細胞に発現し、MAIR-I リガンドであるアポトーシスに陥った上皮細胞の phosphatidylserin(PS) と直接結合し、常在細菌を認識した TLR4 からのインターフェロン  $\beta$  産生シグナルを抑制することを示した。これは、常時膨大な数の死に陥る上皮細胞が単に排泄されるだけのものではなく、生理学および病理学的な機能も有することを初めて明らかにしたものである。MAIR-I 遺伝子欠損マウスでは、インターフェロン  $\beta$  の産生が増加する結果、バリア組織における制御性 T 細胞が増殖し、腸炎、アトピーやアレルギー性気道炎症を抑制することを示し、MAIR-I がバリア組織の炎症疾患に対する分子標的となりうることを示した。一方、マスト細胞が IgE 受容体を介したシグナルにより脱顆粒する際に、細胞膜上に PS が表出する

ことを発見した。マスト細胞に発現する MAIR-I は脱顆粒に伴って表出する PS と *Cis* 結合を示し、IgE 受容体を介したシグナルを負に制御することを明らかにした。さらに、この現象は全身性アナフィラキシーモデルにおいても認め、アレルギー現象の新しい自己制御機構であることを示した。

## 2) Allergin-1 の機能と分子標的療法の可能性

Allergin-1 遺伝子欠損マウスでは、House Dust Mite (HDM) によって誘導されるアレルギー性気道炎症病態（気道過敏性、および Th 2 型気道炎症）が野生型マウスに比較し増悪することを見出した。興味深いことに、気道過敏性の亢進はマスト細胞に発現する Allergin-1 により、Th 2 型気道炎症は樹状細胞に発現する Allergin-1 によってそれぞれ制御されていることをマスト細胞や樹状細胞の特異的欠損マウスを用いて明らかにした。また TLR2 リガンドによって誘導される皮膚炎において、皮膚のマスト細胞に発現する Allergin-1 が TLR2 シグナルを抑制し、アトピー性皮膚炎病態を制御することを明らかにした。

## 3) Clec10a の機能と分子標的療法の可能性

アトピー様皮膚炎を自然発症する NC/Nga マウスの原因遺伝子として Clec10a の遺伝子変異を同定した。Clec10a 遺伝子欠損マウスを用いて解析したところ、Clec10a は HDM の構成成分であるムチン様タンパクを認識し、TLR4 を介する炎症誘導シグナルを抑制することを明らかにした。さらに、誘導したアトピー性皮膚炎に Clec10a リガンドを投与すると、皮膚炎が軽快することを示した。

## 5. 今後の計画

MAIR-I, Allergin-1, Clec10a などの抑制性受容体とリガンドとの結合の時空間的局在と動態の生理学的、病理学的役割をさらに詳細に明らかにするとともに、これらを標的とした分子標的療法の基盤開発を行う。

## 6. これまでの発表論文等（受賞等も含む）

〔雑誌論文〕（計 24 件）

### 1. Wang Y, Nakahashi-Oda C, Okayama

Y, Shibuya A. Autonomous regulation of immunoglobulin E-mediated mast cell degranulation and immediate hypersensitivity reaction by an inhibitory receptor CD300a. *J Allergy Clin Immunol*, in press

2. Shibuya A & Shibuya K. Exploring the Gut Fungi-Lung Allergy Axis. *Cell Host Microbe*, 24(6):755-757, 2018

3. Nakamura Y, Matsuzaka T, Tahara-Hanaoka S, Shibuya K, Shimano H, Nakahashi-Oda C, Shibuya A. Elovl6 regulates mechanical damage-induced keratinocyte death and skin inflammation. *Cell Death and Diseases*, 9(12):1181, 2018

4. Hitomi K, Tahara-Hanaoka S, Miki H, Iwata K, Shibayama S, Kubo M, Shibuya A. Allergin-1 on mast cells suppresses house dust mite-induced airway hyperresponsiveness in mice. *Int Immunol*, 30(9):429-434, 2018

5. Sato K, Honda S, Shibuya A, Shibuya K. Cutting Edge: Identification of Marginal Reticular Cells as Phagocytes of Apoptotic B Cells in Germinal Centers. *J Immunol*, 200(11):3691-3696, 2018

〔産業財産権〕

### 1. 特許取得（計 4 件）

1) 米国：特許第 9850309 号

2) 日本：特許第 6124261 号, 特許第 5995117 号, 特許第 6048949 号

### 2. 特許申請（計 3 件）

1) 特願 2019-037353, 2) 特願 2017-229958,

3) PCT/JP2017/15767

### 7. ホームページ等

<http://immuno-tsukuba.com/index.html>