

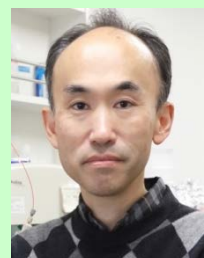
ペア型免疫受容体を介した感染・免疫制御機構の解明

Studies on the regulation of infection and immunity via paired receptors

課題番号：18H05279

荒瀬 尚（ARASE, HISASHI）

大阪大学・微生物病研究所・教授



研究の概要

ペア型免疫受容体は、活性化受容体と抑制化受容体から成る免疫制御分子であり、免疫応答の制御に重要な機能を担っている。本研究では、ペア型受容体がマラリア感染、ウイルス感染、細菌感染、免疫疾患や腫瘍免疫において、どのような分子を認識し、どのような機能を担っているかを解明する。本研究は新たな免疫制御法の開発等にも貢献することが期待される。

研究分野：

キーワード：ペア型免疫受容体、宿主病原体相互作用、免疫逃避、免疫制御

1. 研究開始当初の背景

ペア型免疫受容体は、活性化と抑制化の免疫受容体から成る一連のレセプター群であり、免疫細胞に広く発現し、免疫応答の制御に重要な機能を担っている。これらの活性化免疫受容体と抑制化免疫受容体はゲノム上で近接して存在し、何らかの進化的要因による遺伝子重複によって形成されたと考えられる。我々は、これらのペア型免疫受容体のサイトメガロウイルスの標的分子を同定することによって(*Science* 2002)、ペア型免疫受容体は病原体による免疫逃避とそれに対抗する免疫システムの進化によって形成されたという独自の仮説を提唱した(*Rev. Med. Virol.* 2004)。我々はこの仮説に基づきペア型免疫受容体を介した宿主-病原体相互作用を解析することによって、ウイルス感染(*Science* 2002; *J. Immunol.* 2005; *Cell* 2008, *PNAS* 2010; *PNAS* 2014)、細菌感染(*Nature Microbiology* 2016)、マラリア感染(*PLoS Pathogens* 2012; *J. Hum. Genet.* 2015; *Nature* 2017)に重要な機能を担っていることを明らかにしてきたほか、ペア型受容体が免疫制御にも重要な機能を担っていることを明らかにしてきた(*J. Exp. Med.* 2004, *J. Immunol.* 2008; *Nature Immunology* 2013)。このように、ペア型免疫受容体ファミリーは様々な感染症の制御因子として重要な機能を担っているが、依然として多くのペア型

免疫受容体の宿主リガンド分子、病原体リガンド分子やその機能が不明である。そこで本研究では、ペア型受容体の免疫システムにおける機能の全貌を解明するために、①ペア型免疫受容体ファミリーがどのような病原体によって形成されたか？ ②ペア型免疫受容体ファミリーがマラリア等の様々な感染症、自己免疫疾患、アレルギー疾患にどのように関与しているか？ ③病原体がペア型免疫受容体のリガンドとして RIFIN の様な多重遺伝子族をどのように獲得したか、そして、病原性とどのように関与しているか？を解明することが重要である。

2. 研究の目的

ペア型免疫受容体ファミリーは、病原体との激しい攻防によって形成された受容体であると考えられるが、どのような病原体と相互作用してきたかは、申請者らが同定してきた以外はほとんど不明である。そこで、本研究は、①免疫応答の制御分子である抑制化ペア型免疫受容体をどのような病原体が免疫逃避に利用しているか、さらに、②生体防御における活性化ペア型免疫受容体の機能の解明を目的とする。また、ペア型免疫受容体ファミリーを介した宿主病原体相互作用の研究を基盤に、③ペア型免疫受容体が自己免疫疾患やアレルギー疾患にどのように関与しているかを解明する。本研究に

より、ペア型受容体がどのように進化し、どのような機能を担っているかが明らかになることが期待され、感染症や免疫疾患の原因解明や予防法、治療法の解決に貢献することが期待される。

3. 研究の方法

ペア型免疫受容体ファミリーが形成された免疫学的、進化的な意義を解明するために、①ペア型免疫受容体が認識する病原体とそのリガンド分子を Fc 融合タンパク質や GFP レポーター細胞を用いて同定する。さらに、ペア型免疫受容体ファミリーのリガンド分子の解明に基づいて、②感染症の重症化の原因解明や持続感染機構、潜伏感染機構を解明する。また、③ペア型免疫受容体ファミリーの自己免疫疾患やアレルギー疾患への関与を解明する。

4. これまでの成果

我々は、これまでペア型抑制化受容体である LILRB1 や LAIR1 のリガンド分子として熱帯熱マラリア原虫の多重遺伝子 RIFIN が感染赤血球上に発現し、免疫応答を抑制化することで重症化マラリアを引き起こすことを明らかにしてきた。そこで、他のペア型受容体を解析した結果、RIFIN は他のペア型受容体も標的にしていることが明らかになってきた（未発表）。また、ウイルス感染細胞や細菌を解析することによって、ウイルスや細菌には新たなペア型受容体のリガンド分子が発現していることが判明した（未発表）。また、LILR ファミリーは、マラリア原虫やウイルスによる感染免疫ばかりでなく、抗腫瘍免疫応答にも重要な機能を担っていることが明らかになった。

5. 今後の計画

これまでの研究により、熱帯熱マラリア原虫、ウイルス、細菌においてペア型受容体に対する新たなリガンド分子が存在することが明らかになった。そこで、今後は、これらのペア型受容体が宿主病原体相互作用にどのような機能を担っているかを明らかにする。特に、活性化ペア型受容体の機能についても解析を進め、なぜ、抑制化受容体と活性化受容体がゲノム上隣り合わせで存在しているかを解明する。また、ペア型受容体の免疫疾患や癌における機能についても解析を進める。本研究により、宿主病原体相互作用や免疫疾患等におけるペア型受容体の機能解明が進み、感染症、免疫疾患、癌における治療薬開発、予防薬開発に

も貢献することが期待される。

6. これまでの発表論文等

1. Takeshita M, Suzuki K, Kaneda Y, Yamane H, Ikeura K, Sato H, Kato S, Tsunoda K, Arase H, Takeuchi T. Antigen-driven selection of antibodies against SSA, SSB and the centromere 'complex', including a novel antigen, MIS12 complex, in human salivary glands. *Ann. Rheum. Dis.* 2020. 79:150-158.
2. Yorifuji H, Arase N, Kohyama M, Hirano T, Suenaga T, Kumanogoh A, Arase H. Transport of cellular misfolded proteins to the cell surface by HLA-B27 free heavy chain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019. 511:862-868.
3. Shimizu Y, Kohyama M, Yorifuji H, Jin H, Arase N, Suenaga T, Arase H. FcγRIIIA-mediated activation of NK cells by IgG heavy chain complexed with MHC class II molecules. *Int. Immunol.* 2019. 31:303-314.
4. Shishido T, Kohyama M, Nakai W, Matsumoto M, Miyata H, Suenaga T, Arase H. Invariant chain p41 mediates production of soluble MHC class II molecules. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019. 509:216-221.
5. Chen HM, van der Touw W, Wang YS, Kang K, Mai S, Zhang J, Alsina-Beauchamp D, Duty JA, Mungamuri SK, Zhang B, Moran T, Flavell R, Aaronson S, Hu HM, Arase H, Ramanathan S, Flores R, Pan PY, Chen SH. Blocking immunoinhibitory receptor LILRB2 reprograms tumor-associated myeloid cells and promotes antitumor immunity. *J. Clin. Invest.* 2018. 128:5647-5662.
6. Deng M, Gui X, Kim J, Xie L, Chen W, Li Z, He L, Chen Y, Chen H, Luo W, Lu Z, Xie J, Churchill H, Xu Y, Zhou Z, Wu G, Yu C, John S, Hirayasu K, Nguyen N, Liu X, Huang F, Li L, Deng H, Tang H, Sadek AH, Zhang L, Huang T, Zou Y, Chen B, Zhu H, Arase H, Xia N, Jiang Y, Collins R, You MJ, Homsy J, Unni N, Lewis C, Chen GQ, Fu YX, Liao XC, An Z, Zheng J, Zhang N, Zhang CC. LILRB4 signalling in leukaemia cells mediates T cell suppression and tumour infiltration. *Nature.* 2018. 562:605-609.
7. Kayama H, Kohyama M, Okuzaki D, Motooka D, Barman S, Okumura R, Muneta M, Hoshino K, Sasaki I, Ise W, Matsuno H, Nishimura J, Kurosaki T, Nakamura S, Arase H, Kaisho T, Takeda K. Heme ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis through providing intestinal macrophages with noninflammatory profiles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018. 115:8418-8423.

7. ホームページ等

大阪大学微生物病研究所免疫化学分野
<http://immchem.biken.osaka-u.ac.jp>