

# 【基盤研究(S)】

## 大区分H



### 研究課題名 イオウ依存型エネルギー代謝：イオウ呼吸の発見と生理機能の解明

東北大学・医学系研究科・教授

あかいけ たかあき  
赤池 孝章

研究課題番号：18H05277 研究者番号：20231798

キーワード：活性イオウ分子種、エネルギー代謝、イオウ呼吸

#### 【研究の背景・目的】

生物は、生命活動を維持するために酸素を利用してエネルギー産生を行っている。一方、筋肉など酸素消費が大きい組織や造血幹細胞、悪性腫瘍（がん）では低酸素状態になることが多いため、酸素に依存しないエネルギー産生経路の存在も示唆されていた。イオウは酸素と類似した反応を行うことができ、ニンニク・タマネギなどの食物や、火山・温泉などの自然環境に豊富に存在していることから、酸素に依存しないエネルギー産生系に関与する分子として注目されてきた。

これまでに我々は、イオウ含有アミノ酸であるシステイン（CysSH）に、さらにイオウが付加されたシステインパルスフィド（CysSSH）などのイオウ代謝物（活性イオウ分子種）が、生体内で多量に存在することを明らかにしてきた。さらに最近、CysSSH のミトコンドリアにおける新規の生成経路（翻訳関連酵素 cysteinyl-tRNA synthetase: CARS による経路）を発見し、CysSSH とその関連代謝物がエネルギー産生の過程で酸素の代わりに利用されていることを明らかにした。これは従来の定説を覆す画期的な発見であり、この新しいエネルギー産生経路を「イオウ呼吸」（図1）と呼んでいる。

本研究課題では、根本的な生命のしくみでありながら、いまだに知られていないエネルギー代謝であるイオウ呼吸の全容を解明することで、人類の健康および、疾病、寿命のコントロールを可能にする生命科学のセントラルドグマの創成に挑む。

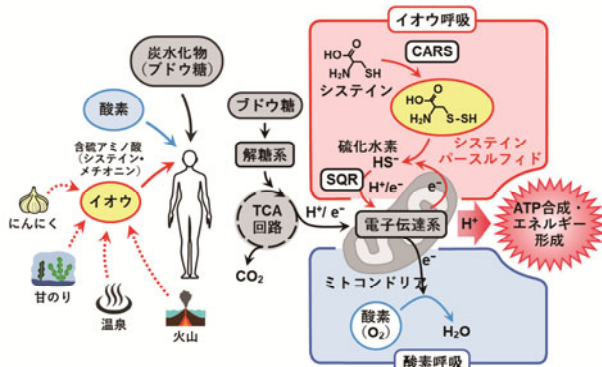


図1. イオウ呼吸の概要

#### 【研究の方法】

ヒトのイオウ呼吸という科学史に残る新しいエネルギー代謝メカニズムをケミカルバイオロジー、生

化学、細胞生物学、分子生物学、さらには、遺伝子編集技術を駆使したイオウ呼吸モデル生物の構築により、in vivo、個体レベルで解明する（図2）。また、これらの成果を基盤にした、ヒトの老化・長寿対策、各種難治性疾患の診断・予防・治療への応用に向けたトランスレーショナルな展開に取り組む。

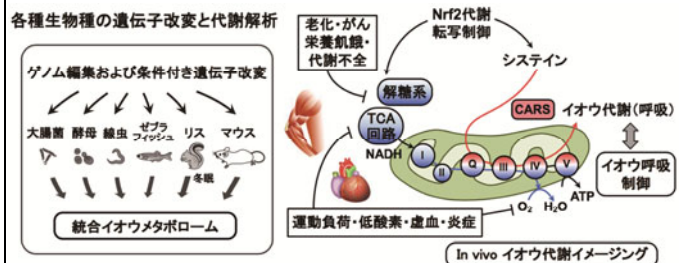


図2. 研究計画および研究体制の概要

#### 【期待される成果と意義】

本研究で確立したイオウ呼吸とエネルギー代謝理論を基盤に、生体内のエネルギー産生量を増加させることで、老化防止・長寿や慢性難治性呼吸器や心疾患の予防・治療法の開発に繋がることが期待される。また、酸素の少ない嫌気的な組織で生存しているがんや幹細胞などは、イオウ呼吸を巧みに利用していることが予想されるので、イオウ代謝物をバイオマーカーにした診断法の確立やイオウ呼吸を制御することによるがん予防や治療戦略の構築を目指す。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ida T et al. Reactive cysteine persulfides and S-polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 111: 7606-7611 (2014).
- Akaike T et al. Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. *Nat Commun* 8: 1177 (2017).

#### 【研究期間と研究経費】

平成30年度～34年度  
148,700千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.toxicosci.med.tohoku.ac.jp/index.html>

## 【基盤研究(S)】

### 大区分H



#### 研究課題名 mRNA代謝が司る免疫制御機構の解明

京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授

たけうち おさむ  
竹内 理

研究課題番号：18H05278 研究者番号：10379092

キーワード：免疫応答、サイトカイン、mRNA分解

#### 【研究の背景・目的】

免疫細胞は、病原体感染に対し、Toll様受容体(TLR)や抗原受容体を介して炎症性サイトカインを産生するなどして免疫応答を惹起し、病原体を排除する。しかし、過剰な免疫応答は、自己免疫疾患を始めとした様々な炎症関連疾患を引き起こすため、サイトカインなどの発現は通常免疫細胞においては厳密に制御されている。我々は、過剰な免疫応答抑制に必須のRNA分解酵素Regnase-1を発見し、この因子が炎症性サイトカインInterleukin-6(IL-6)などのmRNAを分解することにより転写後レベルで免疫応答に関連したmRNA量を調節していることを見出した。また、Regnase-1とRoquinの研究から、免疫関連mRNA量が時空間において動的に制御されることで、正常な免疫機能を発揮できることを解明した。

しかし、免疫応答に関連するmRNA量の調節機構はRegnase-1などによる3'UTR制御だけではなく、mRNA修飾やコドン制御など「多くのパラメーターが動的、かつ複雑に絡み合ったmRNA代謝制御システム」であろうことは予想できるが、その分子機構は不明である。そこで本研究では、免疫関連mRNAの制御機構を多角的に解析し、これらを統合的に解析することにより免疫応答における動的mRNA代謝ネットワークを包括的に理解することを目的とする。

#### 【研究の方法】

本研究では、免疫応答におけるmRNA制御機構に対し、以下の観点から検討を加える。

- 1) mRNA 3' UTR を介した免疫細胞時空間制御機構の解析
- 2) 蛋白質コード領域に隠された新たな免疫応答分子制御機構の解析
- 3) mRNA エピトランスクリプトームを介した免疫制御機構の解析

さらに1)~3)それぞれのmRNA制御機構が互いどのように関連しているのかを統合的に解析し解明することで、免疫応答における動的mRNA代謝ネットワークを包括的に理解することを試みる(図1)。

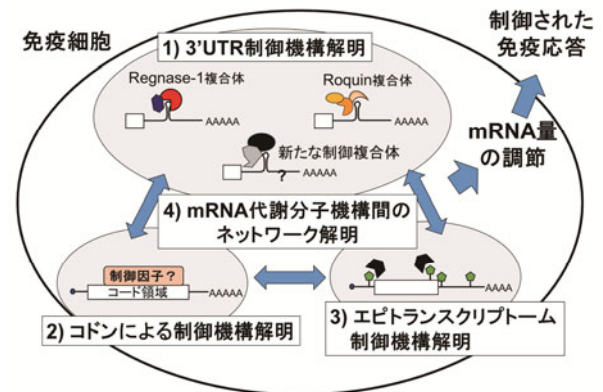


図1 研究の目的と概要

#### 【期待される成果と意義】

本研究はこれまで不明であった免疫制御における動的mRNA代謝調節機構とその役割を包括的に理解するもので、この成果を転写制御などの知見と統合することで免疫システムの完全な理解が可能となることが期待される。さらに、免疫応答の制御機構を理解しこれを予測、操作することは、広範な疾患の予防や治療に重要であり、mRNA代謝を標的とした免疫制御のシーズ開発へ波及する事が期待される。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Yoshinaga M, Nakatsuka Y, Vandebon A, Ori D, Uehata T, Tsujimura T, Suzuki Y, Mino T, Takeuchi O. Regnase-1 Maintains Iron Homeostasis via the Degradation of Transferrin Receptor 1 and Prolyl-Hydroxylase-Domain-Containing Protein 3 mRNAs. *Cell Rep.* 19:1614-1630. 2017
- Mino T, Murakawa Y, Fukao A, Vandebon A, Wessels HH, Ori D, Uehata T, Tartey S, Akira S, Suzuki Y, Vinuesa CG, Ohler U, Standley DM, Landthaler M, Fujiwara T, Takeuchi O. Regnase-1 and Roquin Regulate a Common Element in Inflammatory mRNAs by Spatiotemporally Distinct Mechanisms. *Cell.* 161:1058-73. 2015

#### 【研究期間と研究経費】

平成30年度-34年度  
148,900千円

#### 【ホームページ等】

<https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/>



研究課題名 ペア型免疫受容体を介した感染・免疫制御機構の解明

大阪大学・微生物病研究所・教授

あらせ ひさし  
荒瀬 尚

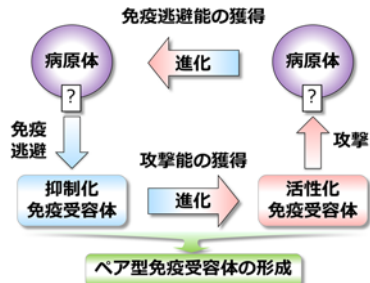
研究課題番号： 18H05279 研究者番号：10261900

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

【研究の背景・目的】

免疫システムには、活性化免疫受容体と抑制化免疫受容体から成る一連のペア型免疫受容体ファミリーが存在する。我々は、これら一連のペア型免疫受容体ファミリーがウイルスと共に共進化してきた免疫受容体であるという独自の仮説を立てて、多くのペア型免疫受容体の機能を解明してきた(*Cell* 2008; *Nat. Immunol.* 2012)。さらにウイルス感染ばかりでなく、細菌感染やマラリア感染にも重要な機能を担っていることを明らかにしてきた(*Nat. Microbiol.* 2016, *Nature* 2017 図1)。しかし、依然として多くのペア型免疫受容体の機能は明らかでない。そこで、本研究は、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、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、ペア型免疫受容体が自己免疫疾患やアレルギー疾患等にどのように関与しているかを解明する。

図1 ペア型免疫受容体と病原体の共進化モデル



【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、進化論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同定する。さらに、ペア型免疫受容体ファミリーの機能解明に基づいて、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。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。

● 感染症におけるペア型免疫受容体の機能解明

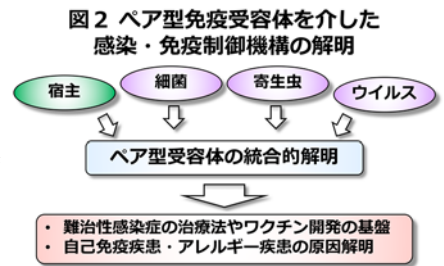
様々なペア型免疫受容体ファミリーとRIFIN等の熱帯熱マラリア原虫由来分子との相互作用を解明する。さらに、RIFINの配列からのマラリア原虫の病原性予測を試みる。宿主-細菌相互作用におけるペア型免疫受容体ファミリーの機能を解明する。さらに、ウイルスの持続感染や潜伏感染機

構、さらに再活性化におけるペア型免疫受容体の機能を解明する。

- ペア型免疫受容体の遺伝子多型と疾患との関連  
ペア型免疫受容体を宿主分子と病原体分子との双方向から解析することで、自己免疫疾患やアレルギー疾患の原因を解明する。

【期待される成果と意義】

本研究によって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全貌解明が期待されると共に、ペア型免疫受容体が免疫システムの恒常性維持にどのように関与しているかが明らかになる。また、本研究は、ペア型免疫受容体ファミリーを標的にした新たな難治性感染症の治療法、予防法、ワクチン開発や免疫疾患の原因解明や治療法の開発のための基盤研究になることが期待される(図2)。



【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Saito F, 他 17 名, Arase H. Immune evasion of *Plasmodium falciparum* by RIFIN via inhibitory receptors. *Nature* 552: 101-105, 2017.
- ・ Hirayasu K, 他 14 名, Arase H. Microbially cleaved immunoglobulins are sensed by the innate immune receptor LILRA2. *Nature Microbiology* 25: 16054, 2016.
- Wang J, 他 3 名, Arase H. Neutrophil infiltration during inflammation is regulated by PILRA via modulation of integrin activation. *Nature Immunology* 14: 34-40, 2013.

【研究期間と研究経費】

平成 30 年度-34 年度  
148,800 千円

【ホームページ等】

<http://immchem.biken.osaka-u.ac.jp>  
arase@biken.osaka-u.ac.jp