

ペア型免疫受容体を介した宿主-病原体相互作用の解明

研究者所属・職名：国立大学法人大阪大学
微生物病研究所・教授

ふりがな あらせ ひさし
氏名： 荒瀬 尚

主な採択課題：

- [基盤研究\(S\)「ペア型免疫受容体を介した感染・免疫制御機構の解明」\(2018-2022\)](#)
- [挑戦的萌芽研究「細菌プロテアーゼを介した新たな宿主病原体相互作用の解明」\(2015-2016\)](#)
- [新学術領域研究\(研究領域提案型\)「マラリア原虫感染赤血球上の多遺伝子膜分子による宿主内共生能獲得メカニズムの解明」\(2014-2015\)](#)

分野：免疫学、感染症学

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

課題

● 研究の背景・目的

免疫細胞の活性化は、正または負のシグナルによって巧妙に制御されている。ペア型免疫受容体は、免疫細胞に広く発現する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、免疫応答の制御に重要な機能を担っている（**図1**）。これらの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が、リガンド分子等が不明なものが多い。我々はペア型免疫受容体が感染症等における免疫応答にどのような機能を担っているかの解明を研究してきた。

● 研究の手法

本研究では、ペア型受容体がどのような病原体のリガンド分子や宿主のリガンド分子と結合して、感染や免疫応答に関与しているかを解明する。そこで、様々なペア型受容体の細胞外領域と抗体のFc領域を融合させたFc融合タンパク質や、我々が開発したGFPLポーター細胞を用いて、ペア型受容体がどのような分子を認識するかを解明し、感染症や免疫制御にどのように関与しているかを解明する。

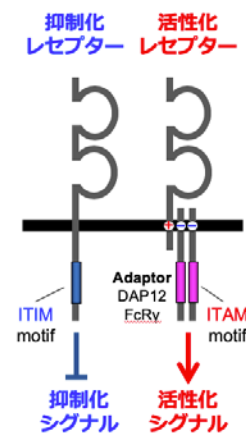


図1 ペア型免疫受容体

ペア型免疫受容体を介した宿主-病原体相互作用の解明

研究成果

● 熱帯熱マalaria原虫による抑制化ペア型受容体を介した免疫逃避機構の解明

マalariaは現在でも年間約50万人が死亡する世界3大感染症の一つである。マalaria原虫が赤血球に感染すると、ウイルス感染細胞と同様に、感染赤血球上には様々なマalaria原虫由来の分子が発現する。一方、我々は、ペア型抑制化受容体がヘルペスウイルス等の持続感染するウイルスの免疫逃避に利用されることを明らかにしてきた。そこで、マalaria原虫にもウイルスと同様な抑制化受容体を介した免疫逃避機構があるかを解析した結果、熱帯熱マalaria原虫の150-200個の遺伝子からなるRIFINという多重遺伝子の産物の一部が抑制化ペア型受容体のLILRB1やLAIR1を介してマalaria原虫に対する免疫応答を抑制し、重症マalariaに関与していることを発見した(図2、Saito et al. *Nature* 2017)。本研究成果は、マalaria重症化のメカニズム解明ばかりでなく、マalariaの重症化を防ぐワクチン開発にも重要である。

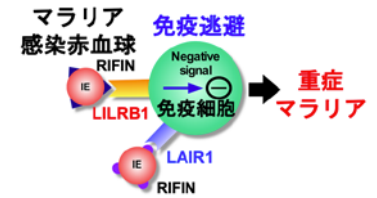


図2 マalaria重症化機構

● 活性化ペア型受容体による細菌の免疫逃避機構の検出機構の解明

抗体は感染防御に非常に重要な分子であるが、我々は、細菌や真菌には抗体の可変領域を切断して抗体を破壊する酵素を産生するものがあることを見出した。つまり、抗体を切断する酵素は細菌の免疫逃避機構として重要である。さらに、活性化ペア型受容体LILRA2は切断された抗体を特異的に認識して、免疫細胞を活性化することによって、細菌を攻撃することが判明した(図3、Hirayasu et al. *Nature Microbiology* 2016)。本研究により活性化ペア型受容体は、免疫逃避機構を獲得した病原体に対する生体防御に重要な機能を担っていると考えられる。

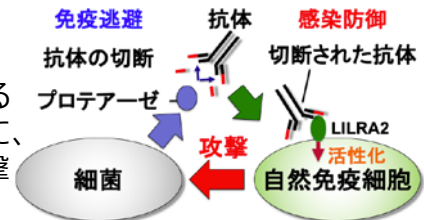


図3 細菌感染の防御機構

今後の展望

● 今後の展望・期待される効果

ペア型免疫受容体ファミリーは様々な病原微生物と共に進化してきた受容体であると考えられる(図4)。致死性の高いウイルス、細菌、寄生虫や持続感染する病原体を標的にしてペア型免疫受容体の研究を進めることによって、ペア型免疫受容体の機能や進化的意義が解明されることが期待される。さらに、ペア型免疫受容体を制御することにより、感染症ばかりでなく、免疫疾患や癌に対する治療薬開発も期待される。

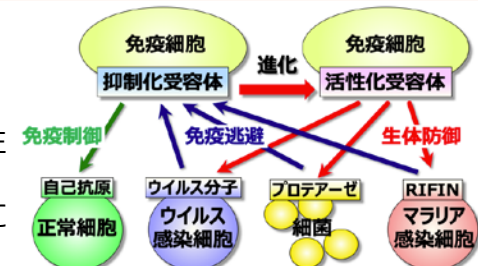


図4 ペア型免疫受容体の進化