

■2019年度 研究ブランディング事業年次計画進捗報告書

講座・部門名：生体情報部門

研究代表者：松田 達志

2019年度実施項目

1. 研究目標 (提出計画書に基づき記載)

mTORC1 経路を介した B 細胞分化制御の分子基盤解明に取り組むと共に、誘導的に B 細胞特異的な mTORC1 シグナルを欠失可能なマウスモデルを樹立し、mTORC1 経路を標的にした自己免疫病態治療の可能性を検証する。並行して、T 細胞特異的 Arf 経路の欠損が各種自己免疫病態に与える影響を調べると共に、B 細胞特異的 Arf 欠損マウスの樹立に取り組む。Arf 経路の阻害が免疫病態の抑制に繋がることが示唆された場合は、Arf 経路阻害のスクリーニング系の樹立に取り組む。

2. 2019年度研究進捗・成果 (論文、学会発表を含む)

前年度までの解析から、腸管における mTORC1 非依存的な IgA 産生細胞の維持に低酸素応答の経路が関与している可能性が強く示唆された。そこで、IgA 産生と低酸素応答のマスター制御因子である HIF1 の関係性を明らかにすべく、HIF1 の負の調節因子である Vhl を B 細胞特異的に欠損させたマウス (Vhl-BKO) の樹立・解析に取り組んだ。すると、Vhl-BKO マウスの末梢では B 細胞が激減しており、それに伴い血中の IgM レベルも検出限界以下のレベルに低下していたのに対し、IgA のみは野生型マウスと比肩しうるレベルで検出された。この表現型は B 細胞特異的 Raptor 欠損マウスと酷似しており、HIF1 経路の恒常的な活性化が mTORC1 シグナルを抑制している可能性を強く示唆するものである。現在、Vhl-BKO マウス由来の細胞において mTORC1 シグナルが実際に抑制されているか否か検証を進めている。一方、mTORC1 シグナルを標的とした自己免疫疾患治療の有用性を探るべく、内在性の B 細胞を持たない Rag2-欠損マウスに、Raptor-flox マウスと CreERT2 マウスを交配することで得られた誘導的 mTORC1 シグナル欠損マウス由来の B 細胞を移入することで、B 細胞特異的かつ誘導的に mTORC1 シグナルを欠失させる系を樹立した。外来抗原である OVA に対する抗体産生を誘導後、mTORC1 シグナルの欠失により OVA 反応性抗体が消失させることが可能かどうか現在検討中である。

並行して、T 細胞における Arf 経路の生理的役割の解明を目指し、T 細胞特異的 Arf1/Arf6 二重欠損マウス (以下、Arf1/6-TKO) を樹立した。Arf1/6-TKO マウスは外来抗原に対する抗体産生や、リーシュマニアに対する感染防御は正常に認められたのに対し、多発性硬化症のマウスモデルである EAE や、IBD もモデルであるナイーブ T 細胞誘導性大腸炎の発症はほぼ完全に抑制されていた (論文投稿準備中)。以上の観察は、T 細胞における Arf 経

路を標的とすることで、各種の自己免疫病態を特異的に治療可能であることを強く示唆している。一方、B細胞特異的 Arf 欠損マウス（以下、Arf1-BKO マウス）を樹立・解析したところ、定常状態における IgM や IgA 産生が部分的であるものの認められたのに対し、外来抗原に対する抗体産生応答が完全に消失していることが明らかとなった（論文投稿準備中）。現在、Arf1 欠損マウスにおける抗体産性消失の分子機序に焦点を当てて解析を進めている。また以上の観察を踏まえ、Arf 経路の阻害剤スクリーニング系の開発を進めている。

<学会発表>

- 1) Sumiyoshi, M., Kotani, Y., and Matsuda, S. The role of Arf pathway in development of Th17-mediated autoimmune disease. 第 48 回日本免疫学会学術集会（2019 年 12 月 12 日、浜松）
- 2) 逆井 智貴、田中 順子、松田 達志、大嶋 健太、番 泰絵、飯塚 美桜、水野 聖哉、濱田 理人、高橋 智、三輪 佳宏 リンパ球近赤外イメージングマウスを用いたリンパ球集積の可視化による非侵襲的な炎症反応の検出と治療効果判定法の検討 第 42 回日本分子生物学会年会（2019 年 12 月 3 日、福岡）
- 3) 住吉麻実、小谷 唯、金保 安則、渡邊利雄、松田達志 Th17 分化過程における低分子量 G タンパク質 Arf の機能 第 42 回日本分子生物学会年会（2019 年 12 月 5 日、福岡）
- 4) 小谷 唯、住吉 麻実、平尾 敦、渡邊利雄、松田達志 制御性 T 細胞の高効率な分化誘導を目指したシグナル伝達経路の解明 第 42 回日本分子生物学会年会（2019 年 12 月 5 日、福岡）

3. 2019 年度ブランディング目標（提出計画書に基づき記載）

研究成果について、国内外の学会発表、論文発表、ホームページを通じて広く情報発信すると共に、知財課等と連携して、研究成果に関する特許取得、企業とのコラボレーションを探る。

4. 2019 年度ブランディング活動進捗・成果（メディア、その他）

製薬各社のオープンイノベーション制度を活用して Arf 経路を標的とした阻害剤スクリーニング系の共同開発の打診を行い、現在までに 4 社（ファイザー、ブリスト・ルマイヤーズ・スクイブ、サノフィ、協和発酵キリン）と打ち合わせを行った。

5. 自己評価（達成度、改善点など）

2018 年度後半に動物施設の感染事故に見舞われた影響で本年度初頭の活動が制限され、計画が当初予定より若干遅れ気味となっている。解析に使うマウスも確保できつつあるので、今後研究を加速させ、論文発表をはじめとした成果発信を目指したい。