

■2020 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

2020 年度実施項目

1. 研究目標（提出計画書に基づき記載）

免疫応答に係る Arf 経路の関与は不明な点が多く、免疫制御機構の重要機序になる可能性を秘めている。本研究では、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 欠損マウスの解析に取り組む。加えて、前年度の配属実習で得られた予備的な解析結果を発展させて、Arf 経路がマスト細胞の分化・成熟過程で果たす役割を検証する。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. 2020 年度研究進捗・成果（論文、学会発表を含む）

本年度は、特に T 細胞における Arf 経路の生理的役割の解明に焦点を当て、T 細胞特異的 Arf1/Arf6 二重欠損マウス（以下、Arf1/6-TKO）を用いた解析に注力した。Arf1/6-TKO マウスは、Alum アジュバントと卵白アルブミン（OVA）によって誘導される抗体産生や、腸管における IgA 産生など、Th2 条件下での抗体応答は野生型マウスと遜色なかったのに対し、多発性硬化症のマウスモデルである EAE や、IBD のモデルであるナイーブ T 細胞誘導性大腸炎の発症など、Th17 タイプの自己免疫病態はほぼ完全に抑制されることが明らかとなった。そのメカニズムを探るべく、各種の解析に取り組んだ結果、Arf 欠損 T 細胞においては活性化刺激に伴いアポトーシスへの感受性が亢進していること、ならびにその感受性亢進が IL-4 や IL-21 など、Th2 条件下の抗体産生の中で供給されるサイトカインによってキャンセルされることを見出した (Sumiyoshi et al., 2021)。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おり、現在、Arf 欠損が Th1 タイプや Th2 タイプの自己免疫病態ならびに感染応答に与える影響を検証中である。

一方、昨年度の配属実習において、Arf1 欠損が各種の免疫担当細胞の分化に及ぼす影響の有無を調べた際、マスト細胞の分化が障害されている可能性が示唆された。そこで本年度は、タモキシフェン処理により誘導的に Arf1 を欠損可能な Arf1-fl/fl x CreERT2 マウスを用いて、Arf1 欠損が *in vitro* におけるマスト細胞分化に与える影響を詳細に調べた。その結果、Arf1 欠損マスト細胞は、IL-3 シグナルを十分に受け取ることができずに、分化成熟が著しく抑制されていることが明らかとなった。驚いたことに、Arf ファミリーの内マスト細胞で最も高い発現を示す Arf6 を欠損させてもこのような現象は確認されず、Arf1 が特異的に IL-3 シグナルを制御していることが強く示唆された。現在、Arf1 欠損に伴う IL-3 シグナル抑制の分子機構解明に取り組んでいる。また以上の結果を踏まえ、split Venus を

利用した Arf 経路の阻害剤スクリーニング系の開発に着手している。

<論文発表>

Mami Sumiyoshi, Yui Kotani, Yuki Ikuta, Kazutomo Suzue, Madoka Ozawa, Tomoya Katakai, Taketo Yamada, Takaya Abe, Kana Bando, Shigeo Koyasu, Yasunori Kanaho, Toshio Watanabe, and Satoshi Matsuda. Arf1 and Arf6 Synergistically Maintain Survival of T Cells during Activation. *J. Immunol.*, 202: 366-375 (2021).

3. 2020 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. 2020 年度ブランディング活動進捗・成果（メディア、その他）

T 細胞における Arf 経路の機能解明に関する研究成果を *The Journal of Immunology* に発表すると共に、製薬各社のオープンイノベーション制度を活用して Arf 経路を標的とした自己免疫治療モデルの開発打診を行い、現在までに4社（ファイザー、小野薬品、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）：

新型コロナウイルス感染の拡大に伴い学会発表の場が閉ざされてしまった一方、研究当初からの目標であった『関西医大発』の研究内容を完成させて国際誌に発表できた。本ブランディング事業で取り組んできた内容の内、Arf 経路を標的とした免疫制御の可能性については十分なエビデンスが得られたものとする。Arf 経路という免疫制御機構の新しい機序は世界的にも未開拓分野であるので、今後は、Arf 経路が各々の免疫担当細胞において担う分子メカニズムの解明を進めると共に、実際の社会実装を視野に Arf 経路の新規阻害剤の同定に取り組むたい