

課題番号: **LS134**
助成額: 151 百万円

シグナル伝達エンドソームから切り込む新規炎症制御機構の解明

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日
～平成 26 年 3 月 31 日

反町 典子

Noriko Toyama-Sorimachi

独立行政法人国立国際医療研究センター研究所分子炎症制御プロジェクト プロジェクト長

専門分野
免疫学

キーワード

炎症／細胞／シグナル伝達／自然免疫／
自己免疫疾患／リソソーム

WEB ページ

<http://www.rincgm.jp/department/>
http://square.umin.ac.jp/Sori_Lab/index.html



研究背景

免疫難病の多くに認められる炎症反応とその遷延化は、QOLの低下を引き起こす深刻な問題であり、炎症反応を制御して遷延化を予防するための新規方法論の樹立が急務である。炎症を惹起・維持する新たなしくみを解明することが、炎症制御分子の同定と新規治療法開発に重要である。

研究目的

炎症シグナルを伝える“場”であるエンドソーム・リソソーム内の環境維持・管理に関わる分子の機能阻害によって炎症シグナルを遮断し、病態を改善することを目指す。シグナル伝達の場の環境攪乱という新しい視点から、従来の炎症制御の方法論とは異なる基盤技術開発につなげていく。

実績

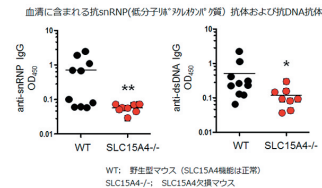
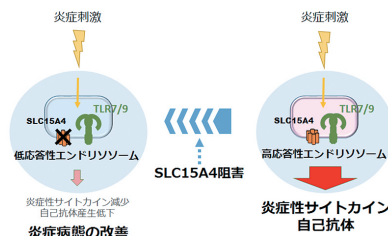
代表論文: "SLC15A4 coordinates mTOR-dependent inflammatory responses and pathogenic antibody production", *Immunity*, (accepted)

特記事項: 自己免疫疾患治療薬開発をめざし、SLC15A4の低分子阻害剤のスクリーニングを開始した。

研究成果

自己免疫疾患の新規治療標的としてのSLC15A4の同定と機能解析

全身性エリテマトーデス (SLE) や炎症性腸疾患 (IBD) といった自己免疫疾患は、アンメットメディカルニーズの高い疾患として新規治療法の開発が急務である。私たちは、リソソーム局在型アミノ酸トランスポーター SLC15A4が、これらの疾患横断的な治療標的分子であることを明らかにした。SLC15A4欠損マウスでは、Toll様受容体7シグナルおよびI型インターフェロン応答が低下することによってIBDおよびSLEモデル疾患の病態が改善し(図1)、SLEの病態形成に重要な抗DNA抗体等の自己抗体産生が抑制された(図2)。SLC15A4の機能阻害が炎症病態の改善に有効であることが示されたことから、新規治療薬の開発に向けてSLC15A4の低分子阻害物質の探索を開始した。



SLC15A4は、トランスポーター活性によってエンドリソソームのイオンやアミノ酸環境を最適化し、炎症シグナルを媒介する。この分子の機能阻害は、自己免疫疾患の病態改善につながる。

SLC15A4欠損マウス(SLC15A4^{-/-})では抗DNA抗体などの自己抗体産生が減弱する。

2020年の応用展開

SLC15A4が炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデスの治療標的分子となり得ることから、SLC15A4阻害剤が新たな創薬事業へと展開している可能性が高い。また、新たな

炎症制御メカニズムが明らかになり、効果的な炎症制御分子が複数同定されていると期待される。