

2022 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	野中 元裕
研究機関名	京都大学
所属部署名	医学研究科 人間健康科学系専攻
役職名	准教授
研究課題名	エピトープ模倣ペプチドの横断的解析と液性免疫の制御
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

### 研究成果の概要

自己抗原にはタンパク質、核酸、糖鎖、脂質など、様々な生体高分子が存在する。エピトープがタンパク質の場合においても、一次構造上連続したアミノ酸で構成される線状エピトープの他、連続してはいないが高次構造上で立体的に隣接する立体エピトープが存在する。これらエピトープの正確な解析には労力がかかる上に、現状では生体高分子の枠を超えた横断的解析は難しい。そこで、物質の種類に依らず、自己抗体に結合する短いペプチド鎖に置き換えたエピトープ模倣ペプチドを取得することができれば、当該ペプチドを用いて液性免疫を制御することが可能であると考え、本研究を開始した。

第 1 年次である本年度では、まず、7、9、11、13 アミノ酸残基からなるランダムペプチドを提示するファージライブラリーを作製した。その結果、いずれも  $10^9$  以上の高い多様性を有するライブラリーが得られた。また、ライブラリーの性能を確かめるために、FLAG モノクローナル抗体に対してスクリーニングを行ったところ、既知の抗原配列が効率よく再現された。本ライブラリーを用いて抗原が既知の市販抗体（抗糖鎖抗体など）に対するスクリーニングを実施し、複数のヒット配列を獲得した。また、1 型糖尿病のモデルである NOD マウスを用いて、経時的に血液を採取し、血糖値によって発症をモニタリングした。その後、発症した NOD マウスの血漿から抗体を精製し、ランダムペプチドライブラリーを用いてスクリーニングを行った。このとき、未発症マウスの抗体に結合するファージを差し引くことで発症に関与する抗体に特異的に結合するペプチドの取得を行った。次世代 DNA シーケンス解析の結果、濃縮率の高かったペプチドを複数同定し、その後、モノクローンファージを用いて結合を確認した。次年度以降では、MRL マウスを含め、複数のモデルマウスを用いた解析についても行う予定である。