

2023 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	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

自己免疫疾患の中には、例えば全身性エリテマトーデス（SLE）など、自己抗体の存在が主な病因となる疾患がある。これら自己抗体の対応抗原としては、タンパク質上のエピトープの他に、核酸や糖鎖など、様々な生体高分子由来のエピトープが明らかにされている。本研究では、エピトープを模倣するペプチドを獲得することを目的としている。本研究ではまず、シームレスクローニングと無細胞翻訳系を組み合わせることで、高多様性を付加したファージライブラリーの新規作製法を開発した (Higashi, K. et al, J. Biochem. 175, 85-93, 2023.)。この手法を用いて作製した短鎖環状ランダムペプチドライブラリーを用いて、抗原情報が既知（二本鎖 DNA や糖鎖）の種々の抗体を対象としてスクリーニングを行った。次世代シーケンサーによる解析の結果、約半数の抗体を対象としたスクリーニングにおいて相同配列が得られた。

次に、動物モデルを用いて、様々な自己抗体に対して結合可能なペプチド配列を取得することを目的として以下の検討を行った。まず、1 型糖尿病のモデルである NOD マウスを用いて、糖尿病を発症した個体由来の抗体に特異的に結合するペプチド（B15 ペプチド）を Subtractive スクリーニングにより取得した。合成 B15 ペプチドは、糖尿病未発症マウスと比較して、高血糖を呈するマウス由来の抗体に有意に結合することを明らかにした。続いて NOD マウスの脾臓組織由来 B 細胞（B220 陽性細胞）を単離し、フローサイトメトリーによって、B15 テトラマーペプチドを用いた解析を行った。その結果、発症個体および未発症個体由来の B 細胞のどちらにもペプチドが結合することが明らかとなった。今後、未発症個体にも B15 ペプチドに結合性を示す B 細胞が存在するのかについて、Balb/c マウス等の他系統マウスの細胞との比較を含めて検討を行う予定である。