

## 研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		TLR を介する免疫応答を利用したエンドトキシンショック制御療法			
研究テーマ (欧文) AZ		The control of the endotoxin shock through immune responses of TLRs			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓) タカムラ	名) サチコ	研究期間 B	2007 ~ 2009 年
	漢字 CB	高村 (赤司)	祥子	報告年度 YR	2009 年
	ローマ字 CZ	Akashi-Takamura	Sachiko	研究機関名	東京大学医科学研究所
研究代表者 CD 所属機関・職名		高村 (赤司) 祥子 東京大学医科学研究所・感染遺伝学教室・助教			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。) 1. LPS レセプター会合分子によるレセプター発現調節を利用した治療開発 <p>TLR4 (LPS レセプター) 会合分子である PRAT4A は TLR4 以外の TLR とも ER で会合しており、TLR3 以外の TLR の細胞表面への発現および ER からのトラフィックに必要である。PRAT4A ノックアウトマウスはエンドトキシンショックに抵抗性であることからショック誘導には PRAT4A 依存的経路が必要で、PRAT4A の発現調節によりショックを抑制できる可能性が示唆されていた(J.Exp.Med.2007)。PRAT4A に対するモノクローナル抗体やPRAT4A過剰発現マウスを作製してショックが抑制されたり増強されたりするかどうかを現在検討中である。</p> <p>さらにPRAT4AのTLR制御に何が必要なのかを調べた。TLR4のE24-F54領域がPRAT4Aとの会合に重要で、ここは同じくTLR4会合分子であるMD-2の会合部位とは近いが別の領域であること、またPRAT4Aの145番目のメチオニンをリジンに変える1遺伝子多型はTLR9の応答性は完全に消失するが、TLR2の応答性はほぼ保たれることからPRAT4AとTLRとの機能的な関係は単一ではなく、個々のTLRによって異なることが明らかとなった(Int. Immunol., 2008)。</p> 2. LPS レセプターに対するモノクローナル抗体を使った治療開発 <p>TLR4 に対する賦活作用を有する抗 TLR4 抗体 (Sa15-21) による LPS+D-galactosamine 誘導性劇症肝炎を抑制するメカニズムを探るため、Sa15-21 により特異的に誘導され TLR4 に対する賦活作用を有する遺伝子の同定を complementation cloning により試みた。同定された遺伝子の TLR4 に対する賦活作用を調べたが有意なものは見つっていない。今後異なる方法でさらに検討していく。</p>					
キーワード FA	TLR4	PRAT4A	エンドトキシン		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sub>GB</sub>	A protein associated with Toll-like receptor (TLR) 4 (PRAT4A) is required for TLR-dependent immune responses							
	著者名 <sub>GA</sub>	Takahashi K., Shibata T., Akashi-Takamura et	雑誌名 <sub>GC</sub>	<i>J. Exp. Med.</i>					
	ページ <sub>GF</sub>	2963~2976	発行年 <sub>GE</sub>	2	0	0	7	巻号 <sub>GD</sub>	204
雑誌	論文標題 <sub>GB</sub>	A single base mutation in the PRAT4A gene reveals differential interaction of PRAT4A with Toll-like receptors							
	著者名 <sub>GA</sub>	Kiyokawa T., Akashi-Takamura S., et al.	雑誌名 <sub>GC</sub>	<i>Int. Immunol.</i>					
	ページ <sub>GF</sub>	1407~1415	発行年 <sub>GE</sub>	2	0	0	8	巻号 <sub>GD</sub>	20
雑誌	論文標題 <sub>GB</sub>								
	著者名 <sub>GA</sub>		雑誌名 <sub>GC</sub>						
	ページ <sub>GF</sub>	~	発行年 <sub>GE</sub>					巻号 <sub>GD</sub>	
図書	著者名 <sub>HA</sub>								
	書名 <sub>HC</sub>								
	出版者 <sub>HB</sub>		発行年 <sub>HD</sub>					総ページ <sub>HE</sub>	
図書	著者名 <sub>HA</sub>								
	書名 <sub>HC</sub>								
	出版者 <sub>HB</sub>		発行年 <sub>HD</sub>					総ページ <sub>HE</sub>	

#### 欧文概要<sub>EZ</sub>

#### 1. The therapeutic exploitation by regulation of TLR expression through TLR4-associated molecules

- 1) PRAT4A (Protein associated with TLR4) resides in the endoplasmic reticulum, associates with TLR, and is required for multiple TLR responses. PRAT4A is required for the trafficking of TLR1 and TLR4 to the cell surface and ligand-induced trafficking of intracellular TLR9 to lysosomes. PRAT4A<sup>-/-</sup> bone marrow chimeric mice were resistant to lipopolysaccharide-induced sepsis. PRAT4A might have a role in detrimental immune response in LPS-induced sepsis. This result raises the possibility that the PRAT4A expression regulates the induction of LPS-induced sepsis.
- 2) TLR4 region E24-F54 is responsible for strong interaction with PRAT4A. It is very close to the site necessary for interaction with MD-2. (Int. Immunol, 2008)
- 3) By using the PRAT4A single-nucleotide mutant replacing methionine 145 with lysine (M145K), we were able to show that PRAT4A differentially interacts with each TLR. These data suggest that a single-nucleotide change in the PRAT4A gene influences not only the strength of TLR responses but can also alter the relative activity of each TLR (Int. Immunol, 2008).

#### 2. The therapeutic exploitation by using anti-TLR4 mAbs

- 1) Sa15-21 (anti-TLR4 mAb) has an activating effect against TLR4 response, and this is able to block LPS and D-galactosamine induced hepatitis. To show this mechanism, we are now continue doing further investigation to identify the responsible gene.