助成番号　210042	５－２

研 究 成 果 報 告 書

研究テーマ（和文）	ウイルス感染およびがんに対する『自然免疫チェックポイント』の制御機構の解明		
研究テーマ（英文）	Regulation of innate immune check point against viral infections and cancer		
研究期間	2021　年 ～ 2022　年	研究機関名　北海道大学　遺伝子病制御研究所	
研究代表者	氏名（漢字）	佐藤　精一	
	氏名（カタカナ）	サトウ　セイイチ	
	氏名（英文）	Seiichi Sato	
	所属機関・職名	北海道大学　遺伝子病制御研究所　分子生体防御分野　准教授	
共同研究者 ＊２名をこえる場合は、【別紙追加用紙】(P3)に３人目以降を追記してください。	氏名（漢字）	高岡　晃教	
	氏名（カタカナ）	タカオカ　アキノリ	
	氏名（英文）	Akinori Takaoka	
	所属機関・職名	北海道大学　遺伝子病制御研究所　分子生体防御分野　教授	
	氏名（漢字）	傅　博	
	氏名（カタカナ）	フ　ハク	
	氏名（英文）	Bo Fu	
	所属機関・職名	北海道大学　遺伝子病制御研究所　分子生体防御分野　博士研究員	

概要 （600 字～800 字程度にまとめてください。）

自然免疫応答は正と負の相反する2局面から制御するしくみに分けて考えることができる。これまでにも宿主側の免疫系の賦活化にフォーカスした開発はなされてきたが、単純に正の制御因子をターゲットとして免疫を活性化することは、多くの場合、例えばサイトカインストームなどの過剰な炎症を引き起こすなどの問題が生じることから、実用化へのハードルは依然として高い。そこでウイルス感染制御の戦略として、自然免疫核酸センサー経路を負に制御する因子群に着目した。なぜならば、その負の制御因子のみを作動させても、理論的には自然免疫シグナルの活性化していない状態では、影響が起こらないと考え、実際の自然免疫核酸センサーが活性化されている場合でのみ、その作用が働くと考えられるからである。したがって、外因的に人工的な活性化を誘導するのではなく、生体内で必要な時に必要な場所（適所）で起こっている防御シグナルそのものを upregulation させることで、無理の無い感染防御の boost が可能になり、そのため、生体にとって有害な過剰シグナルを極力抑えるようにデザインできると考えているからである。また将来的な創薬への応用を考える上でも、活性化薬を目指すより、負の制御因子に対しての阻害剤という形の方が、現在の創薬開発技術の上でも好都合である。本モデル検証のターゲットとして感染やがんの自然免疫応答に広く関わることで注目されている STING と会合する新規のタンパク質（MANT）やリガンドを分解する ENPP1 を同定し、これらが STING を介するシグナルを負に制御していることを突き止めた。この分子は、興味深いことに多くのヒトがん細胞において発現が上昇していることがわかった。つまり、がん細胞の『自然免疫』回避に関わる、いわゆる“innate immune checkpoint”分子の1つとなる可能性を秘めている。MANT は、感染や genotoxic なストレス後に誘導され、これらの際に活性化される自然免疫パターン認識受容体 STING のシグナルを負に制御することを見出した。MANT はパターン認識受容体のシグナルに関わる innate immune checkpoint 候補分子としてここではその分子メカニズムを解析した。MANT はリガンド依存的に STING と会合し、欠失変異体を作成して解析を進めた結果、STING の MANT 結合部位は cGAMP 結合部位であり、MANT は STING の cGAMP への結合を阻害していることが示唆された。精製タンパク質を使用した *in vitro* binding assay を用いて、MANT の STING 抑制メカニズムを分子レベル解析した。

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	論文課題	なし				
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名	なし				
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	

英文抄録（100 語～200 語程度にまとめてください。）

During viral infections and cancer development, innate immune response is important factor for elimination. In this study, we tried to investigate the regulation of innate immune check point against viral infections and cancer by novel factors we identified. MANT was identified as STING novel interacting protein. KO of MANT enhanced innate immune response during viral infections and cancer. Also MANT was a decoy factor of cGAMP for STING. In addition, ENPP1 was also identified as innate immune checkpoint protein. These findings may contribute to develop novel type of activator of innate immune responses by using inhibition of inhibitor of innate immune response.

【別紙　追加用紙】

＊記入がない場合は、この用紙を削除してください。

研究代表者名　　佐藤精一

共同研究者	氏名	（漢字）	山田　大翔
		（カタカナ）	ヤマダ　タイショウ
		（英文）	Taisho Yamada
	所属機関・職名		北海道大学　遺伝子病制御研究所　分子生体防御分野　助教
	氏名	（漢字）	石川　浩三
		（カタカナ）	イシカワ　コウゾウ
		（英文）	Kozo Ishikawa
	所属機関・職名		北海道大学　遺伝子病制御研究所　分子生体防御分野　客員研究員
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		