

平成 21年 5月 29日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：平成19年度～平成20年度

課題番号：19590399

研究課題名（和文） MHC class II 提示内在性抗原の FKBP51 依存性新規抗原提示機構の解析

研究課題名（英文）

研究代表者：佐原弘益 (SAHARA HIROEKI)

麻布大学・獣医学部・教授

研究者番号：10260762

研究成果の概要：我々は内在性 MHC class II 拘束性マイナー抗原の提示に FKBP51 が関与していることを見出した。本研究では FKBP51 の抗原提示における分子相互機構を知るために、FKBP51 欠損 COS 細胞株を作成した。その結果、抗原提示能が失われた欠損株では抗原分子の細胞内蓄積が観察されなかった。しかしながら、抗原分子内のあるモチーフ構造に変異をいれると、抗原提示量が減少し、抗原分子の細胞内の貯留がみられた（J. Immunology 投稿中）。これは、野生株と FKBP51 欠損株においても変化がないことから、FKBP51 分子の抗原提示機構における役割はプロセッシングから提示までの過程に限定される可能性が推測された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理

キーワード：炎症

## 1. 研究開始当初の背景

MHC class II に提示される内在性抗原の提示機構に関して、FKBP51 が抗原提示に関わっていることを申請者らが明らかとしたが、抗原のプロセッシングに関する役割なのか否かについては不明であった。

## 2. 研究の目的

本研究では FKBP51 の抗原提示における分子機構を知るために、1) FKBP51 が抗原ペプチド・MHC class II 複合体の輸送に関わっているのか、2) プロセッシングに関わっているのか、3) HSP90 との関わりはあるのかの3点を目的とした。

## 3. 研究の方法

short hairpin RNA (shRNA) を用いた RNA 干渉における FKBP51 の欠損株の作成。1) FKBP51 抗体を用いた免疫沈降法での結合分子の同定、2) 欠損株での細胞内における抗原分子の蓄積、貯留の確認、3) 免疫沈降法における HSP90 の同定と結合部位の同定

## 4. 研究成果

FKBP51 欠損細胞株の作成には成功し、それを用い、2)の課題である FKBP51 分子プロセッシングの関与について検討した結果、関与しないことが明らかとなった。1)、3)の課題については結論が得られなかった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

1. Imai, A., Sahara, H., Tamura, Y., Jimbow, K., Saito, T., Ezoe, K., Yotsuyanagi, T., and Sato, N. Inhibition of endogenous MHC class II-restricted antigen presentation by tacrolimus (FK506) via FKBP51. *Eur. J. Immunol.*, 2007, 37:1730-1738. 査読: 有
2. Maeda, H., Sahara, H., Mori, Y., Torigoe, T., Kamiguchi, K., Tamura, Y., Tamura, Y., Hirata, K., and Sato, N. Biological heterogeneity of the peptide binding motif of the 70-kDa heat shock protein by surface plasmon resonance analysis. *J. Biol. Chem.*, 2007, 282: 26956-26962. 査読: 有
3. Kurotaki, T., Tamura, Y., Ueda, G., Oura, J., Kutomi, G., Hirohashi, Y., Sahara, H., Torigoe, T., Hiratsuka, H., Sunakawa, H., Hirata, K., and Sato, N. Efficient cross-presentation by heat shock protein 90 peptide complex-loaded dendritic cells via an endosomal pathway. *J. Immunol.*, 2007, 179(3):1803-1813. 査読: 有
4. Tanaka, T., Kitamura, H., Sahara, H., Imai, A., Itoh, Y., Honma, I., Ohta, K., Sugawara, F., Sakaguchi, K., Ando, A., Inoko, H., Sato, N., and Tsukamoto, T. Effects of a new immunosuppressive agent, b-SQAG9, in swine kidney transplantation. *Transplant Immunol.*, 2007, 18, 67-71. 査読: 有
5. Mori, Y., Sahara, H., Matsumoto, K., Takahashi, N., Yamazaki, T., Ohta, K., Aoki, S., Miura, M., Sugawara, F., Sakaguchi, K., and Sato, N. Downregulation of *Tie2* gene by a novel antitumor sulfolipid, 3'-sulfoquinovosyl-1'-monoacylglycerol (SQMG), targeting angiogenesis. *Cancer Sci.* 2008. 99: 1063-1070. 査読: 有
6. Kamiguchi, K., Torigoe, T., Fujiwara, O., Ohshima, S., Hirohashi, Y., Sahara, H., Hirai, I., Kohgo, Y., Sato, N. Disruption of the association of 73 kDa heat shock cognate protein with transporters associated with antigen processing (TAP) decreases TAP-dependent translocation of antigenic peptides into the endoplasmic reticulum. *Microbiol Immunol.* 2008. 52:94-106. 査読: 有
7. Matsumoto Y, Fujita T, Hirai I, Sahara H, Torigoe T, Ezoe K, Saito T, Cruikshank WW, Yotsuyanagi T, Sato N. Immunosuppressive effect on T cell activation by interleukin-16- and interleukin-10 -cDNA-double-transfected human squamous cell line. *Burns.* 2009. 35: 383-389. 査読: 有
8. Sato N, Hirohashi Y, Tsukahara T, Kikuchi T, Sahara H, Ichimiya S, Tamura Y and Torigoe T. Molecular pathologic approaches to human tumor immunology.

*Pathol. Int.* 2009 . 59: 205-217. 査読: 有

[学会発表] (計 3 件)

1. Sahara, H. et al. Identification of cyclosporin A binding protein CSBP that plays a critical role in hepatitis C virus genome replication. 日本癌学会、2007, 10, 4 横浜
2. Sahara, H. et al. Identification of new binding motif of HSP70 in the interaction with HLA-B\*27-7-derived peptide by surface Plasmon resonance (SPR) analysis. 日本免疫学会、2007, 11, 20 東京・品川
3. Kamobayashi, K., Makishima, N., Suzuki, T., Suzuki, Y., Sahara, H. Presentation pathway of endogenous MHC class II-restricted antigen via immunophilin FKBP51. 日本免疫学会、2008, 12, 2 京都

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

1. 名称: シクロスポリン A 結合タンパク質、発明者: 佐原弘益、森陽子、高橋延昭、佐藤昇志、菅原二三男、坂口謙吾、諸橋賢吾、岩端一樹、渡士幸一、下遠野邦忠、菊地浩吉、傳亘、宮下広樹、権利者: 同上、特願 2007-217755、2007年8月24日国内。
2. 名称: 同上、発明者: 同上、権利者: 同上、PCT2326SI、2008年8月21日国外。

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織  
(1) 研究代表者

佐原弘益

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

