

2024 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

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
役職名	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	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

### 研究成果の概要

液性免疫を主な病因とする自己免疫疾患においては、疾患関連抗体の標的となる抗原として、タンパク質の他、核酸や糖鎖など多様な生体高分子に由来するエピトープの存在が報告されている。本研究では、疾患関連抗体に結合するペプチドをエピトープ模倣ペプチドとして取得することを目的としている。これまで我々は、高多様性を付与するファージライブラリーの作製技術を開発するとともに、1 型糖尿病モデルマウス（NOD マウス）を用いて、疾患関連抗体と結合するペプチド配列のスクリーニングを実施してきた。

本年度は、全身性エリテマトーデス（SLE）様の病態を呈し、液性免疫が主に関与するとされる MRL/lpr マウスを用いて、差分スクリーニングの検討を行った。スクリーニングに際し、固相化プレートの種類、ファージの反応条件、洗浄条件等を最適化することで、3 ラウンド目において MRL/lpr マウス由来抗体に特異的に結合するファージ群の濃縮を確認した。得られた 3 ラウンド目のファージ群に対し、次世代シーケンサーを用いた解析を実施したところ、濃縮率の高い複数のペプチド候補配列を取得した。これら候補の中から、結合実験により、10 アミノ酸残基からなる環状構造の S3 ペプチドを同定した。S3 ペプチドは、抗 dsDNA 抗体価の上昇が認められた MRL/lpr マウス由来抗体に特異的に結合し、若齢マウス由来の抗体とはほとんど結合しなかった。

本研究にて、複数の自己免疫疾患モデルマウスにおいて疾患マウス抗体に特異的なペプチドが同定された。今後、当該ペプチドが B 細胞受容体に結合することを検証する予定である。本研究で確立した差分スクリーニング手法は、他の自己免疫疾患モデルへの展開も可能であり、疾患特異的抗体エピトープの網羅的同定に資する汎用的技術となることが期待される。