



図1. 様々な内因性抗原と自然免疫系分子の相互作用

3. 脂質酸化に由来する内因性抗原の解析

筆者らのグループは、酸化修飾によって生成する「ピロールリジン」の自己免疫疾患や脂質異常症との関与やその生体での機能性について明らかにしてきた⁶⁻⁸⁾。ピロールリジンは酸化脂質とタンパク質のリジン残基の反応により生成する修飾構造であり、核酸染色試薬や抗DNA自己抗体に認識されるという特性を有している。ピロールリジンの生体内での生成メカニズムは不明であったが、多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸とタンパク質の反応によりピロールリジンが生成することに着目し、これらの分解産物であるグリコールアルデヒドがタンパク質のピロール化に関わることを明らかにした⁹⁾。グリコールアルデヒドは脂質のみでなく糖、アミノ酸、アスコルビン酸など様々な分子より産生するため、ピロール化は体内で多様な経路で起こると考えられ、生体の状態を反映するマーカー分子となることが予想される。また、ピロール化タンパク質は負電荷を有しており、自然抗体や多重交差性抗体により認識される。酸化タンパク質中には様々な修飾構造が生成していると考えられるが、ピロールリジンは生体内で生成する内因性抗原の一つであり、免疫系の活性化など生体内で様々な効果を及ぼすことが予想される。

おわりに

以上より、生体内で生じる様々な内因性抗原が自然免疫系分子と結合することを明らかにし、また結合には分子表面の電荷を介するなどある程度共通したメカニズムが存在することが示唆された。内因性抗原の蓄積は炎症の誘導や自己免疫応答などを引き起こすと考えられるが、今回紹介した生体に備わる自然免疫系分子が内因性抗原を除去することで、生体にとって不都合な応答が起こらないように保たれていることが予想される。また、自然免疫系による内因性抗原の認識は、骨格筋における筋細胞同士の融合など、組織における生体応答に関与することも確認された。自然免疫系は異物認識を介した感染の予防のみならず、内因性抗原や食品成分による制御を介して全身で様々な機能を担うことで、健康維持に寄与していることが予想される。今後は食品成分と免疫系の関わり、健康や疾病予防における作用についてさらに詳細に明らかにすることで、本分野の研究の発展へ貢献するとともに食を介した社会への貢献を目指したい。

(引用文献)

- Chikazawa M, Otaki N, Shibata T, Miyashita H, Kawai Y, Maruyama S, Toyokuni S, Kitaura Y, Matsuda T, Uchida K. Multispecificity of immunoglobulin M antibodies raised against advanced glycation end products-involvement of electronegative potential of antigens. *J. Biol. Chem.*, Vol. 288: pp. 13204-13214 (2013)
- Hatasa Y, Chikazawa M, Furuhashi M, Nakashima F, Shibata T, Kondo T, Akagawa M, Hamagami H, Tanaka H, Tachibana H, Uchida K. Oxidative Deamination of Serum Albumins by (-)-Epigallocatechin-3-O-Gallate: A Potential Mechanism for the Formation of Innate Antigens by Antioxidants. *PLoS One*, Vol. 11: e0153002 (2016)
- Chikazawa M, Otaki N, Shibata T, Kawai Y, Yasueda T, Matsuda T, Uchida K. An apoptosis-associated mammary protein deficiency leads to enhanced production of IgM antibodies against multiple damage-associated molecules. *PLoS ONE*, Vol. 8: e68468 (2013)
- Chikazawa M, Shibata T, Hatasa Y, Hirose S, Otaki N, Nakashima F, Ito M, Machida S, Maruyama S, Uchida K. Identification of C1q as a Binding Protein for Advanced Glycation End Products. *Biochemistry*, Vol. 55: pp. 435-446 (2016)
- Chikazawa M, Shimizu M, Yamauchi Y, Sato R. Bridging molecules are secreted from the skeletal muscle and potentially regulate muscle differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 522: pp. 113-120 (2020)
- Miyashita H, Chikazawa M, Otaki N, Hioki Y, Shimozu Y, Nakashima F, Shibata T, Hagiwara Y, Maruyama S, Matsumi N, Uchida K. Lysine pyrrolation is a naturally-occurring covalent modification involved in the production of DNA mimic proteins. *Scientific Reports*, Vol. 4: 5343 (2014)
- Hirose S, Hioki Y, Miyashita H, Hirade N, Yoshitake J, Shibata T, Kikuchi R, Matsushita T, Chikazawa M, Itakura M, Zhang M, Nagata K, Uchida K. Apolipoprotein E binds to and reduces serum levels of DNA-mimicking, pyrrolated proteins. *J. Biol. Chem.*, Vol. 294: pp. 11035-11045 (2019)
- Lim SY, Yamaguchi K, Itakura M, Chikazawa M, Matsuda T, Uchida K. Unique B-1 cells specific for both N-pyrrolated proteins and DNA evolve with apolipoprotein E deficiency. *J. Biol. Chem.*, Vol. 298: 101582 (2022)
- Chikazawa M, Yoshitake J, Lim SY, Iwata S, Negishi L, Shibata T, Uchida K. Glycolaldehyde is an endogenous source of lysine N-pyrrolation. *J. Biol. Chem.*, Vol. 295: pp. 7697-7709 (2020)

謝 辞 本研究は、名古屋大学大学院生命農学研究科、東京大学大学院農学生命科学研究科で行われたものです。本研究の遂行にあたり、学生時代から多大なご指導ご鞭撻を頂きました内田浩二先生、佐藤隆一郎先生に心から感謝申し上げます。また、多くのご助言を頂きました小城勝相先生、市育代先生、柴田貴広先生、井上順先生、清水誠先生、山内祥生先生、高橋裕先生、佐々木栄太先生、板倉正典先生に心より御礼申し上げます。本研究の遂行には、多くの共同研究者の皆様、研究室の学生の皆様に多大なご協力を頂きました。心より感謝申し上げます。最後に、本奨励賞にご推薦くださいました湊健一郎先生ならびにご支援賜りました学会の諸先生方、関係者の方々に感謝申し上げます。