



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 6 年 10 月 10 日

岡 山 大 学

血漿タンパクアンチトロンビンのターゲット受容体を発見 ～血漿タンパク学に新しい展開～

◆発表のポイント

- ・ アンチトロンビン¹⁾の細胞形質膜受容体²⁾を、革新的方法を用いて新規に同定しました。
- ・ 同定された CLEC1A 受容体刺激により、アンチトロンビンはヒト好中球を強く制御しました。
- ・ アンチトロンビン-CLEC1A 系は、アンチトロンビンの抗炎症作用に関与していることを明らかにしました。

本研究結果により、血漿タンパク学に新しい展開が生まれることが期待されます。

岡山大学学術研究院医歯薬学域 創薬研究推進室・西堀正洋教授（特任）／特命教授、同学域 細胞生物学・阪口政清教授、同学域 創薬研究推進室・高橋陽平客員研究員の研究グループは、抗炎症作用を有する血漿タンパクであるアンチトロンビンの特異的受容体として、C-type lectin family 1A（CLEC1A）³⁾を同定しました。

アンチトロンビンは、トロンビン活性の直接抑制による抗凝固作用がよく知られていますが、ヒト好中球⁴⁾細胞上の CLEC1A を刺激することで好中球の形態を表面円滑な正球形に変化させ、機能的には好中球の細胞死を抑制するとともに、活性酸素分子種（ROS）の産生を抑制することを明らかにしました。このようなアンチトロンビンの作用は、トロンビン活性の抑制による抗凝固作用とは無関係であり、すでに臨床で使用されているアンチトロンビン製剤の抗炎症作用に関与している可能性があります。今回用いられた受容体の同定法は、阪口教授らの研究グループが独自に開発した革新性の極めて高いスクリーニング法です（Gao et al., iScience, 2020; Takahashi et al., J Immunol, 2021）。

本研究成果は、10月8日、国際専門雑誌 *Blood, Vessels, Thrombosis & Hemostasis (Blood, VTH)* に Online 掲載されました。同研究グループによる血漿タンパク Histidine-rich glycoprotein (HRG) に関する先行研究と合わせて、本研究は血漿タンパク群の全く新しい機能的役割と作用機序を強く示唆するものであり、血漿タンパク学に新しい展開をもたらすと期待されます。

◆研究者からのひとこと

3年前に定年退職した後、「特任」「特命」の職名をいただき、若い優秀な研究者と議論しながら、鋭意研究を続けております。



西堀教授（特任）

／特命教授



PRESS RELEASE

■発表内容

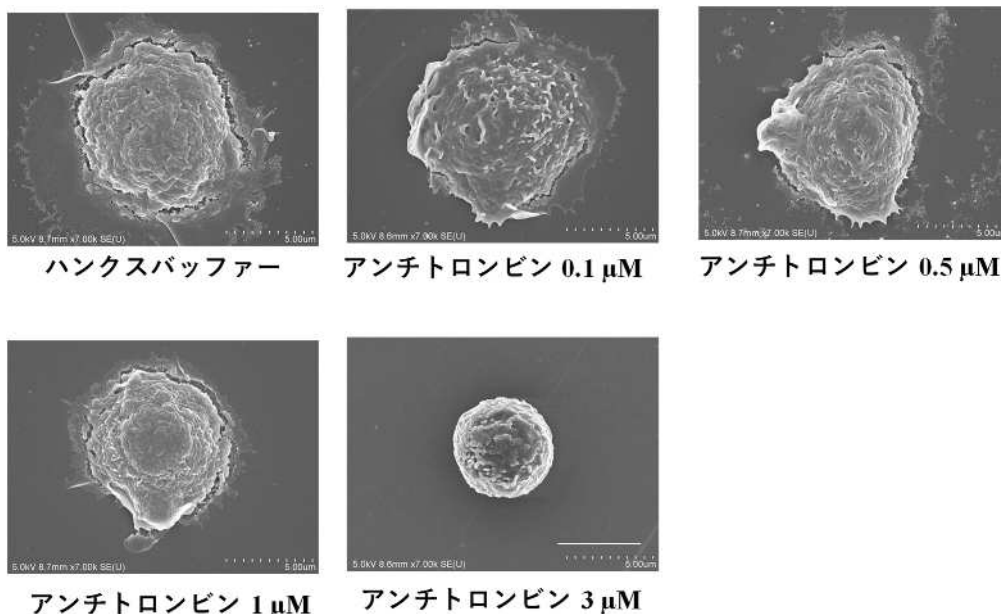
<現状>

血漿タンパクの一つであるアンチトロンビンには、トロンビンとの直接結合によるトロンビン活性の制御に加え、抗炎症作用が存在することが報告されています。しかし、その分子作用機序の実体に関しては、全く不明でした。

<研究成果の内容>

西堀教授らの研究グループは、HRGに関する先行研究において、新規にHRG特異的受容体の同定に成功している（Gao et al., iScience, 2020）ことから、同様の発想で、アンチトロンビンには抗炎症作用に関連する細胞形質膜受容体が存在するとの仮説を立てました。阪口教授らの研究グループが独自に開発したスクリーニング法を用いて、アンチトロンビンの新規受容体探索・同定とその機能解析を実施しました。アンチトロンビンリガンドと受容体候補遺伝子をHEK293T細胞に共発現させ、免疫沈降法でリガンドと結合した受容体候補を同定しました。その結果、CLEC1Aがアンチトロンビンの受容体候補として同定されました。アンチトロンビンは、ヒト好中球細胞上のCLEC1Aを刺激することで好中球の形態を表面円滑な正球形に変化させ（図1）、機能的には好中球の細胞死を抑制するとともに、ROS産生を抑制することを明らかにしました。アンチトロンビン - CLEC1A系は、アンチトロンビンの抗炎症作用に関与していることも明らかにしました。このようなアンチトロンビンの細胞効果は、同じCLEC1Aを受容体として持つHRGによるものと極めて近似しており、血漿タンパク群の全く新しい機能的役割と作用機序を示唆するものです。

図1：ヒト好中球のアンチトロンビンによる形態変化（走査電子顕微鏡写真）





PRESS RELEASE

<社会的な意義>

本研究は、血漿タンパクアンチトロンビンの機能的な役割に関し、細胞形質膜受容体刺激という全く新しい作用機序を提案するものです。受容体同定の革新的方法が学術的に独創的であるだけでなく、今後他の血漿タンパク因子への応用を通じて、血漿タンパク学に革新的変化をもたらすと期待されます。

■論文情報

論文名 : Antithrombin regulates neutrophil activities through the stimulation of C-type lectin family 1A

掲載紙 : *Blood, Vessels, Thrombosis & Hemostasis (Blood, VTH)*

著者 : Takahashi Y, Htwe SS, Wang D, Wake H, Yata M, Tomonobu N, Kinoshita R, Sakaguchi M, Nishibori M.

DOI : 10.1016/j.bvth.2024.100032

URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2950327224000329?via%3Dihub>

■研究資金

本研究は、以下の支援を受けて実施しました。

- ・AMED 創薬基盤推進研究事業 JP24ak0101204 研究開発代表者 西堀正洋
- ・一般社団法人 日本血液製剤機構共同研究費

■補足・用語説明

- 1) アンチトロンビン : 肝臓で産生される分子量約 58,000 の糖タンパクで、血液中に分泌される。血液凝固カスケードの最終過程で機能するトロンビンと直接結合し、その活性を抑制して、抗凝固作用を発揮する。
- 2) 細胞形質膜受容体 : 細胞表面には、細胞外に存在する種々の信号分子を検出するアンテナに相当する特異的なタンパク構造物が存在する。その多くは、細胞膜を貫通する形で存在しており、細胞形質膜受容体と総称される。
- 3) CLEC1A : CLEC スーパーファミリー は、数十種類の構成メンバーからなり、そのうちの一つ。このグループの受容体群は、細胞接着、細胞間シグナリングや炎症調節などの重要な機能に関与することが推定されている。
- 4) 好中球 : 血液中の白血球の一種であり、生体内に侵入してきた細菌や真菌を貪食し、殺菌することで感染を防ぐ働きをする細胞。

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域

教授(特任) / 特命教授 西堀 正洋

(電話番号) 086-235-7393

PRESS RELEASE



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY



Japan.
Committed
to the SDGs



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY

SUSTAINABLE
DEVELOPMENT
GOALS



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。