

【研究領域名】 「内因性リガンドによって誘導される「自然炎症」の分子基盤とその破綻」  
【研究期間】 平成21年度～平成25年度  
【領域代表者】 <sup>みやげ</sup> <sup>けんすけ</sup> 三宅 健介（東京大学・医科学研究所・教授）

## 【領域代表者からの報告】

### （1）研究領域の目的及び意義

ハエからヒトまで保存されている病原体センサーは、病原体成分を特異的に認識し、活性化シグナルを伝達することで、感染防御応答を誘導する。ところが、最近になって、病原体センサーの特異性は完全ではなく、自己成分にも応答し、自己免疫疾患などの病態にもかかわっていることが明らかとなってきた。本領域では、病原体センサーは健常時においても、代謝産物などの内因性リガンドと相互作用があり、何らかの平衡状態が維持されている可能性、さらにその平衡状態の破綻が非感染性炎症疾患の病態に関わっている可能性を検討する。病原体に対する病原体センサーの応答が自然免疫と呼ばれるのに対して、内因性リガンドと病原体センサーの相互作用を「自然炎症」という概念で呼ぶことを本領域では提唱している。ショウジョウバエ遺伝学、マウス免疫学、ヒト臨床内科学を連携することにより、「自然炎症」という新たな概念を確立することを目指す。自然炎症は、健常時から組織傷害時まで連続的なものとして理解する必要がある。この新たな視点から、（1）内因性リガンドと病原体センサーの検索・同定、（2）その相互作用の解析、それらを通して（3）非感染性慢性炎症疾患の病態解明を目指す。

### （2）研究成果の概要

計画研究7課題、公募研究17課題の構成で研究を進めており、盛んな共同研究が展開され、すでに以下のような成果が出始めている。【内因性リガンドと病原体センサーの検索・同定】ショウジョウバエではオミックス解析を駆使し、マウス、ヒトでは、Toll様受容体の精製タンパク質を用いた解析を進め、自然炎症に機能する内因性リガンドの同定を進めている。すでに内因性リガンドと病原体センサー複合体の立体構造決定を進めているものもある。【内因性リガンド・病原体センサー相互作用の解析】RNAセンサーTLR7とDNAセンサーTLR9の応答が互いに相反的に制御され、普段はTLR9側に傾けられていることを見出した。そのバランス制御が破たんすると、全身性の炎症が誘導され、個体死にまで至る。健常時でも、核酸センサーは自己の核酸と相互作用があり、その相互作用が暴走しないように常にUnc93B1によって制御されていることを明らかにした。【非感染性慢性炎症疾患の病態解明】Mincleは結核菌や真菌に対する病原体センサーであるが、脂肪組織に浸潤し、肥満の病態に関与するM1型マクロファージで著しい発現上昇が認められることを見出し、Mincleが、肥満の病態における自然炎症に関連する可能性が示唆された。また、がん転移において、病原体センサーによって誘導される炎症の役割が指摘されつつあるが、細気管支上皮に局在するクララ細胞がその炎症の誘導に関わり、肺特異的転移に重要であることを明らかにした。これら本領域研究の成果は、基礎生物学のみならず、医学の分野にも影響を及ぼすものである。

## 【審査部会における評価結果及び所見】

### A（研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる）

#### （1）総合所見

本研究領域は、Toll様受容体とその内因性リガンドとの相互作用が維持する恒常性機構の破綻が様々な病態の発症に寄与する「自然炎症」という新しい概念に基づき、異分野の研究者の連携を通じて新学術領域としての展開を図っている。本領域では大変精力的な研究が行われており、研究成果も数多く発表されている。加えて、本研究グループの熱心なアウトリーチ活動により、「自然炎症」という概念が、領域を超えて徐々に広がっており、今後、生活習慣病の病態理解に役立っていくものと考えられる。一方で、ほ乳類のToll様受容体に関する研究が中心となっており、ショウジョウバエの研究者など異分野研究者間の連携した成果としては、発表論文も少なく、まだ十分とは言えないという意見があった。また今後の本領域の展開においては、内因性リガンドが実際に同定され、それが様々な病態と関連していることの証明を行う必要があり、公募研究によって内因性リガンドの探索研究を補強すべきとする意見もあった。

## (2) 評価に当たっての着目点ごとの所見

### (a) 研究の進展状況

内因性リガンドによる自然炎症という新しい概念を基に研究が進められており、自然炎症の分子基盤についての研究成果として着実に進展している。

### (b) 研究成果

精力的な研究活動の成果として多くの論文発表がなされていることは評価できるが、一方で新規内因性リガンドの探索方法については、改善・改良のための更なる努力が必要であるとの意見が多数あった。

### (c) 研究組織

領域内での共同研究も活発に行われており、ショウジョウバエからヒトまで異分野の研究者が参画しているものの、異分野間での連携は必ずしも十分でない部分があるとする意見や、内因性リガンド探索においては、より専門的な知見を有する研究者を配置する必要があるとの意見もあった。

### (d) 研究費の使用

適切に配分使用されており、特に問題点を指摘する意見はなかった。

### (e) 今後の研究領域の推進方策

アウトリーチ活動や若手研究者育成の取組が精力的に行われており、以後継続して注力することが望まれるとの意見があった。さらに、内因性リガンド探索は、公募研究などによってその研究部門の強化が必要であるとの意見が多数あった。