

領域番号	3804	領域略称名	ネオ・セルフ
研究領域名	ネオ・セルフの生成・機能・構造		
研究期間	平成28年度～平成32年度		
領域代表者名 (所属等)	松本 満 (徳島大学・先端酵素学研究所・教授)		
領域代表者 からの報告	<p>(1) 研究領域の目的及び意義</p> <p>ゲノムワイド関連解析 (GWAS) の結果、多種多様な遺伝子が疾患感受性に強く影響していることがより明確になってきた。これら疾患感受性遺伝子群の中でも主要組織適合抗原複合体 (Major Histocompatibility Complex : MHC、ヒトにおける HLA) は圧倒的に多くの疾患と関連する。しかしながら、なぜ抗原提示の中心を担う MHC が病気の発症と強く関わりを持つのかについては、現在もその謎がほとんど解かれていない。免疫細胞がどのように抗原を認識しているかの全貌を明らかにできれば、多くの免疫関連疾患の病態解明につながると考えられる。こうした状況をふまえ、本領域のメンバーは免疫細胞が抗原を認識する際、従来の「セルフ」対「ノン・セルフ」の識別機構の概念に当てはまらない抗原提示・抗原認識様式を見出し、「新たな自己 (ネオ・セルフ)」の概念を提唱した。すなわち、この新規の抗原提示・抗原認識機構の詳細を明らかにすることによって免疫関連疾患の病態を解明するとともに、有効な腫瘍免疫誘導法の開発への展開も目指す。一連の研究には最新のテクノロジーを集約し、これまで知られていなかったタイプの抗原-MHC 複合体の実証と、この抗原-MHC 複合体が実際に病気の原因になることを示し、「ネオ・セルフ」の概念を確立することが本領域の研究目的である。</p>		
	<p>(2) 研究成果の概要</p> <p>ネオ・セルフの機能的理解を目指し、計画班では Aire の機能解析 (松本)、innate T 細胞の認識抗原探索 (吉開)、金属アレルギーモデルを用いた T 細胞抗原認識機構の解明 (小笠原)、腫瘍抗原ペプチドの効果的予測 (宇高)、抗腫瘍免疫応答の効率化 (西村)、単一免疫細胞の抗原認識機構の解明 (岸) に取り組んでいる (研究項目 A01)。また、T 細胞抗原認識機構の可視化 (横須賀)、ミスフォールド蛋白質の病的意義の解明 (末永)、疾患関連 HLA の高精度解析 (椎名)、疾患関連発現遺伝子の網羅的探索 (細道) の各計画班も順調に研究を進めており、スギ花粉ペプチドと MHC の構造解析 (横山・笹月) では当初の計画を超え、T 細胞抗原受容体を含む構造解析に進展している (研究項目 A02)。総括班は班員の研究連携を強化し、国際活動支援班は海外派遣を通じて若手研究者の育成と国際ネットワークの構築に取り組んでいる。公募班では、異なった視点からのネオ・セルフの解明につながる異分野からの提案を含む 19 名の班員が、免疫細胞によるネオ・セルフの生成・認識機構の機能的解析に取り組んでいる (研究項目 A01)。研究項目 A02 ではネオ・セルフの構造解明のための最新テクノロジーを提案する 2 名が参加し、公募班員の多様性は免疫学研究のみならず生命医学研究の活性化にも貢献している。「ネオ・セルフ」概念の固定化については未だその途上にあるが、着実に「ネオ・セルフ」の具体的事象を積み上げつつあり、各研究者が解明した「ネオ・セルフ」のモデルを統合して、領域全体としての共通概念の確立を目指す。</p>		

<p>科学研究費補助金審査部会 における所見</p>	<p>A- (研究領域の設定目的に照らして、概ね期待どおりの進展が認められるが、一部に遅れが認められる)</p>
	<p>本研究領域は、従来の「セルフ」・「ノン・セルフ」の識別機構に当てはまらない新たな抗原提示・抗原認識様式を「ネオ・セルフ」と提唱し、その概念確立を目指してネオ・セルフの生成機構と各種因子の立体構造解析の 2 点から研究が進められている。TCR を介する T 細胞応答の検討や、スギ花粉ペプチド複合体様式の解析の新しい研究成果による進展が認められた。また、胸腺組織からのシングルセル解析の条件確立が図られたことなど、技術面での重要な進捗が示された。研究領域運営においては、サイトビジットによる共同研究促進、国際シンポジウム開催や若手研究者の海外派遣などの国際活動が活発に行われた点は十分に評価できる。</p> <p>採択時の所見への対応として、自己抗原認識後の転写因子 Aire の新機能や、MHC 分子の会合、ミスホールディング蛋白質の提示がネオ・セルフの概念に重要であることを裏付ける成果が示されたが、これらの成果によりネオ・セルフが生成される仕組みを説明するには更なる検討が必要である。</p> <p>研究領域全体の研究成果を通して、申請時のネオ・セルフの定義からやや解釈が拡大していることが懸念されるが、新しい概念を提唱し得る抗原提示様式を明確化し、そのシステムの普遍性を追求されることを期待したい。</p>