

自己評価報告書

平成 23年 4月 14日現在

機関番号：14401

研究種目：特別推進研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20002008

研究課題名（和文） 自然免疫の包括的研究

研究課題名（英文） Comprehensive analysis of innate immunity

研究代表者

審良 静男 (AKIRA SHIZUO)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・教授

研究者番号：50192919

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：自然免疫、Toll-like receptor、炎症、シグナル伝達

1. 研究計画の概要

自然免疫は、感染病原体の初期認識、炎症の惹起や、その後の獲得免疫機構の活性化に重要な役割を果たしている。免疫系の包括的な理解に加え、様々な免疫疾患の病因・病態解明のためにも、自然免疫系の分子機構の全容解明は必要不可欠である。また、感染症、癌、自己免疫疾患を含む種々の疾患に対する免疫療法の導入にも、自然免疫系の機構解明が期待されている。本研究では、これまで申請者らが明らかにしてきた Toll-like receptor (TLR) ファミリーや細胞質内に存在する Retinoic acid-inducible gene-1 (RIG-I)/MDA5 といった病原体認識に関わるパターン認識受容体 (PRR) 群の自然免疫における役割の解明を足がかりに、自然免疫系の分子機構を包括的に理解することを目標とする。また、近年 TLR 非依存性にウイルスや細菌由来の二本鎖 DNA を認識する機構が存在することを明らかとしてきたがその本体は現在まで十分分かっていない。そこで、DNA 受容体の同定を試み、その生理機能を解析する。さらに、自然免疫系の細胞に発現し、その活性制御に関わることが予想される細胞表面分子群、細胞内シグナル伝達分子群や、細菌、ウイルス感染によって活性化される蛋白質、核酸分解の制御遺伝子の生理機能を、遺伝子改変マウスの作製解析により明らかにする。さらに遺伝子改変マウスにおける遺伝子、蛋白質の発現変化を網羅的に野生型マウスと比較解析するとともに、その分子に適合する新たな分子の同定も行う。さらに、これらの解析で新たに同定された分子の生理機能を、遺伝子改変マウスの作製解析により明らかにしていく。

2. 研究の進捗状況

自然免疫機構は Toll-like receptor (TLR) や RIG-I-like receptor (RLR) などの受容体を介して病原体の侵入を認識し、炎症応答を引き起こす。これまで、自然免疫受容体の認識する病原体成分に関する知見は蓄積してきたが、1. 細胞質内 DNA 受容体の詳細は明らかになっておらず、2. 受容体シグナルが炎症応答をコントロールするメカニズムに関しては十分分かっていない。1. 我々は DNA 刺激に対する応答機構を発現クローニング法を用いて解析し、TRIM56 という分子がインターフェロン産生に重要であることを見出した。TRIM56 は DNA 認識に関わる分子である STING をユビキチン化することによりインターフェロン応答を調節していた。

TLR により発現誘導される遺伝子の中でヒストン 3K27 脱メチル化酵素活性を持つ Jmjd3 に着目しその遺伝子欠損マウスを作製した。Jmjd3 欠損マウス由来マクロファージは TLR 応答や細菌感染に対する応答に異常を認めなかったが、寄生虫感染や寄生虫構成成分であるキチン投与に対するマクロファージ応答が著明に障害されていた。このようなマクロファージは M2 マクロファージと呼ばれる。Jmjd3 のヒストン脱メチル化酵素活性が M2 マクロファージ分化に必須であることから、どのような遺伝子が Jmjd3 により調節されているかをクロマチン免疫沈降シークエンス (ChIP-Seq) 法で解析し、転写因子である IRF4 を同定した。IRF4 は Jmjd3 欠損マクロファージで発現が低下しており、また、IRF4 欠損マウスは M2 マクロファージ分化が障害されていた。また、Jmjd3 欠損マクロファージに IRF4 を発現させることにより、M2 マクロファージ分化が回復した。従って、Jmjd3 によるヒストンメチル化

制御は抗寄生虫マクロファージ応答に重要であることが明らかとなった。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

本プロジェクト開始より現在までに、TANK、Zc3h12a、Jmjd3、TRIM56 など様々な分子を同定しその自然免疫応答における役割を解明してきた。これらの成果を Nature、Cell、Nature Immunology などの雑誌に発表する事が出来た。このように当初の目標はこれまで順調に達成していると考えられる。

4. 今後の研究の推進方策

今後とも当初の目的通りに研究を推進していく。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 32 件)

- ① Tsuchida, T., Zou, J., Saitoh, T., Kumar, H., Abe, T., Matsuura, Y., Kawai, T. and Akira, S. The Ubiquitin Ligase TRIM56 Regulates Innate Immune Responses to Intracellular Double-Stranded DNA. *Immunity* . 35(5):765-776, 2010. 有
- ② Satoh, T., Takeuchi, O., Vandenbon, A., Yasuda, K., Kumagai, Y., Miyake, T., Matsuyama, T., Yui, K., Okazaki, T., Saitoh, T., Honma, K., Nakai, K. and Akira, S. The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection. *Nat Immunol.* 11(10):936-944, 2010. 有
- ③ Kawai, T. and Akira, S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 11' 5):373-384, 2010. 有
- ④ Takeuchi, O. and Akira, S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 140(6):805-820, 2010. 有
- ⑤ Kawagoe, T., Takeuchi, O., Takabatake, Y., Kato, H., Isaka, Y., Tsujimura, T. and Akira S. TANK is a negative regulator of Toll-like receptor signaling and is critical for the prevention of autoimmune nephritis. *Nat Immunol.* 10(9):965-972, 2009. 有
- ⑥ Matsushita, K., Takeuchi, O., Standley, D. M., Kumagai, Y., Kawagoe, T., Miyake, T., Satoh, T., Kato, H., Tsujimura, T.,

Nakamura, H. and Akira S. Zc3h12a is an RNase essential for controlling immune responses by regulating mRNA decay. *Nature.* 458(7242):1185-1190, 2009. 有

- ⑦ Saitoh, T., Fujita, N., Jang, M. H., Uematsu, S., Yang, B. G., Satoh, T., Omori, H., Noda, T., Yamamoto, N., Komatsu, M., Tanaka, K., Tsujimura, T., Takeuchi, O., Yoshimori, T. and Akira S. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1beta production. *Nature.* 456(7219):264-268, 2008. 有

[学会発表] (計 56 件)

- ① Shizuo Akira, Roles of TLR inducible genes revealed by gene targeting. 14th International Congress of Immunology, 2010年8月23日、神戸国際会議場
- ② Shizuo Akira, Toll-like receptor and innate immunity. WorldPharma2010, 2010年7月21日、The Bella Center (Denmark)
- ③ Shizuo Akira, Functional Analysis of TLR Inducible Genes by Gene Targeting. Keystone Symposia, 2010年6月8日、Trinity College Dublin (Ireland)
- ④ Shizuo Akira, Sensing of nucleic acids by innate immunity. 13th International Conference on lymphocyte Activation and Immune Regulation. 2010年2月5日、The Fairmont Newport Beach (USA)
- ⑤ Shizuo Akira, Zc3h12a, a negative regulator in the TLR response. Cellular and Cytokine Interactions in Health and Disease 2009, 2009年10月19日、The Lisbon Congress Center (Portugal)
- ⑥ Shizuo Akira, Zc3h12a, a TLR inducible-ribonuclease involved in IL-6 mRNA degradation. The First International Kishimoto Foundation Symposium, 2009年5月25日、大阪国際会議場
- ⑦ Shizuo Akira, Negative Regulation of TLR response. The ASCI/AAP Joint Meeting. 2009年4月25日、The Fairmont Chicago (USA)
- ⑧ Shizuo Akira, Pathogen Recognition by innate immunity and its signaling, 日独免疫セミナー2008, 2008年11月4日、シーホークホテル福岡
- ⑨ Shizuo Akira, ATg 16L1, an autophagy protein, controls endotoxin-induced inflammasome activation. Toll2008, 2008年9月25日、Hotel Cascais Miragem (Portugal)

[その他]

<http://hostdefense.ifrec.osaka-u.ac.jp/ja/index.html>