

研究領域名 細胞内寄生性病原体の自己・非自己の境目を決める
PLAMP の創成



大阪大学・微生物病研究所・教授

やまもと まさひろ
山本 雅裕

領域番号：20B304 研究者番号：00444521

【本研究領域の目的】

ウイルス・細菌・寄生虫などの細胞内寄生性病原体の感染に対して、宿主には免疫系が備わっている。これら病原体に対して応答するのが自然免疫系や獲得免疫系である。これらの免疫系では宿主にはない病原体特有のパターンを「自己」と「非自己」の境界線としている。

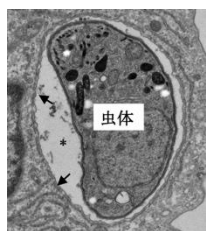


図1：感染細胞内で「寄生胞」(*)の中にあるトキソプラズマ原虫の電子顕微鏡写真。矢印が寄生胞膜。

一方、細胞内の病原体を直接攻撃するセルオートノマス免疫系では、「自己」と「非自己」を何が決定しているのかよく分かっていない。なぜなら、細胞内に侵入した病原体の多くが宿主細胞由来の膜に包まれて存在しており(図1)、『自己に由来する』膜構造を「非自己」と認識している。そこで我々は、この現象が病原体のライフサイクルによって細胞内に作り出された独特のパターンを『非自己』と認識したと考え、この非自己パターンをPLAMP (Pathogen Life cycle Associated Molecular Pattern)と名付けた。

本研究領域ではPLAMPの解析を通じて、自己・非自己の認識機構に新たな概念を作り出すことを目的とする。

【本研究領域の内容】

セルオートノマス系免疫が標的とする「非自己」は元々「自己」に由来するものと考え『PLAMP』という概念を提唱した。一方、病原体には「非自己」を隠すために様々な病原因子を持ち、自身の生存にとって都合の良い環境を細胞内に作り出す。それゆえ、病原体が自身の生存のために細胞内に作り出す分子パターンも広義の『PLAMP』と位置づけられる。そこで、様々な病原体が織りなすPLAMPを実証する。なお、病原菌のPLAMPでは東京薬科大学の新崎博士が、ウイルスのPLAMPでは京都大学の橋口博士が本研究領域に参画する。

また、具体的な研究内容は以下の通りである。

山本)：細胞内寄生性原虫トキソプラズマ・マラリア原虫の非自己化過程のセルオートノマス免疫系による認識機構を様々な手法で解析し、細胞内寄生性病原体の自己・非自己の境目を決めるPLAMPとセルオートノマス免疫系の生理的な重要性を証明する。

新崎)：細胞内発症型細菌であるレジオネラの宿主細胞における生存機構を様々な多角的な手法により解析し、レジオネラによる宿主内自己化PLAMPの分子機構を明らかにする。

橋口)：ウイルス感染の細胞侵入(自己化)と出芽

(非自己化)によるPLAMP生成機構を多角的な手法で解析し、他の生命現象との相関も含めて、病原性ウイルスであるパラミクソ・コロナウイルスに対する病原性制御機構を解明する。

【期待される成果と意義】

本研究領域は、宿主側のセルオートノマス免疫系の解明を通じて、病原体と宿主間に存在する新規のPLAMPの同定と新規病原性メカニズムの解明が期待でき、宿主-病原体間の相互作用の理解が格段に発展することが期待される。さらに、ウイルス・細菌・寄生虫など感染症研究を多角的に推進することで、日本の感染症に対する基礎研究の大きな底上げができ、本邦の感染症分野の国際競争力強化と新型感染症の出現に備える体制構築が期待できる。

また感染免疫学のみならず、「自己」・「非自己」の境目決定に関わる膜融合/分裂は微生物から高等植物・生物まで生体恒常性維持・破綻において極めて重要な役割を果たしている。感染・受精/発生・細胞内外輸送・神経間伝達など非常に大きな生命領域を網羅する現象であり、本研究領域の成果は、生命科学全般に波及効果を持つと期待される。

【キーワード】

セルオートノマス免疫系：病原体が感染した細胞において、細胞内で積極的に病原体の増殖を止め、殺傷する免疫系。自然免疫系や獲得免疫系の活性により放出されたインターフェロンが感染細胞に作用することで強く誘導される。

PLAMP (Pathogen Life-cycle Associated Molecular Pattern)：自然免疫系が認識する非自己としての病原体特有のパターン (Pathogen Associated Molecular Pattern; PAMP) と異なり、病原体が感染した細胞内に作り出される宿主由来の非自己パターン。

【領域設定期間と研究経費】

令和2年度-4年度 122,300千円

【ホームページ等】

<http://plamp.biken.osaka-u.ac.jp/>
myamamoto@biken.osaka-u.ac.jp