

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成30年度研究進捗評価用〕

平成27年度採択分
平成30年2月28日現在

免疫系の制御による生体恒常性維持システムの解明と疾患
の予防・治療基盤の確立

Elucidation of the host's homeostatic responses
by the regulation of immune system and its application to
the prevention and treatment of immunological disorders



課題番号：15H05787

谷口 維紹 (TANIGUCHI TADATSUGU)

東京大学・生産技術研究所・特任教授

研究の概要

本研究の目的は自然免疫系を基軸として適応免疫系をも視野に入れつつ、生体の恒常性維持の

メカニズムを解明し、その変容や破綻がもたらす各種疾患の予防・治療法に応用可能な分子基盤を確立することにある。自己由来免疫制御分子、及び、独自に取得した免疫系を干渉する低分子化合物、の二つからのアプローチを主軸に研究を遂行する。

研究分野：炎症・免疫制御学

キーワード：免疫シグナル伝達、恒常性維持、自然免疫、炎症

1. 研究開始当初の背景

免疫学は適応免疫系による非自己としての病原体に対する生体防御応答機構を基本テーマとして発展してきた。近年になって自然免疫系の仕組みが解明されるに連れて、自然免疫系が非自己由来分子のみならず、ストレス等を受けた細胞が放出する自己由来分子をも認識して応答が惹起されることが判明してきた。これらの自己由来分子は一般的に Damage-associated molecular patterns (DAMPs) と総称され注目されつつある。しかしながら、その実体や機能についてはほとんどが不明の状態である。

2. 研究の目的

本研究において、自己由来分子に対する免疫制御機構をより詳細かつ体系的に理解し、それが関与する生体恒常性の維持と破綻のメカニズムの解明を目指す（図1）。

サイトカインを主軸としたこれまでの我々の自然免疫系の解析過程において、HMGB1 (High-mobility group box 1) タンパクが核酸による免疫系の惹起に必須であることを見出した (Yanai H. et al., Nature, 462: 99-103, 2009)。一方で、ストレス等を受けた細胞が放出する HMGB1 が炎症・免疫応答を惹

起するなど、多様な生理機能を有していることが明らかとなりつつある。しかしながら、この細胞外に放出された HMGB1 の実体や免疫応答制御における役割は不明な点が多いことから、更に明確な機能の解明を目指す。また、これと並行して新たな自己由来免疫制御分子を同定しつつあるのでこの分子の機能解析を行なう。更に、免疫系を制御する低分子化合物を取得し、それらの標的分子の同定、及び作用機序の解析を試みている。

本研究では便宜的に次の4項目を設定して研究プロジェクトを統合的に推進し、自己由来分子による新たな免疫系の制御機構の解明を進めている。また、一連の研究成果を基盤として、関連疾患に対する新たな予防・治療原理を確立する。

- (1) 死細胞放出分子による炎症・免疫系の制御機構の解明
- (2) 自然免疫受容体による自己の生細胞認識とその生体恒常性維持及び破綻機構の解明
- (3) 腸管における外来性分子と内在性分子の相互作用による恒常性維持及び破綻機構の解明
- (4) 免疫系を調節する新規自己由来分子の同定とそのシグナル伝達経路と病態発症機

構の解明

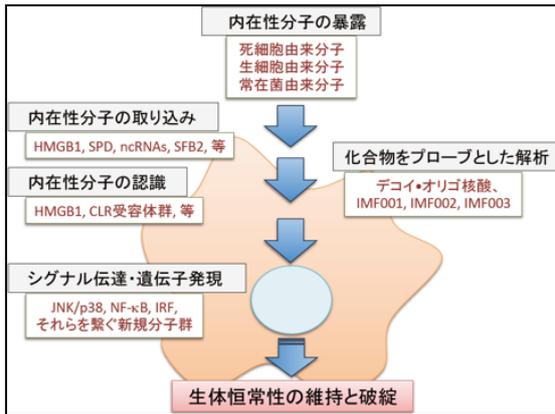


図1 研究構想の概略 本研究課題は免疫応答を惹起する自己由来分子群を基軸とし、それに対する免疫応答と生体恒常性維持及び変容・破綻による病態発症について解析することを主目的とする。既に応答のそれぞれの段階に関わる分子に関する予備的知見を得ているだけでなく、このような応答を制御し、薬効を示す新規化合物を利用して新たな免疫調節因子を同定・解析することも本研究の特色である。研究は便宜的に4つの項目に分類するが、相互に密接に関連しており、横断的な解析の中から、新しい研究領域の開拓と医学への応用基盤の確立を目指している。

3. 研究の方法

自己由来免疫制御因子による自然免疫系の制御機構の解明を主軸とし、生体恒常性維持及びその変容・破綻による疾患発症機構について解析を進め、予防・治療法に向けた基盤の提供を目指す。そのため、新たに同定した自己由来分子の解析とともに、独自に取得した低分子化合物をプローブとして新たな制御分子の同定と機能解析をも推進する。研究は便宜的に4つの項目に分類するが、相互に密接に関連していることから、個々の解析に加えて、横断的な視点から研究を俯瞰することにより、包括的・統合的な研究を推進する。

4. これまでの成果

これまでの解析から以下の結果が得られている。

(1)がん微小環境において HMGB1 が放出され、これによりがんの進展を促進する好中球が腫瘍部位に動員され蓄積されることを突き止めた。このような機能により、HMGB1 には抗腫瘍免疫応答を低下させる作用があると考えられる。また、免疫応答を抑制するプロスタグランジン E2 が死細胞から放出され、これが肝炎やがんの増殖などを制御していることを明らかにした。さらに、死細胞から放出され、自然免疫応答を活性化する新規 DAMP の候補分子が得られ、同定・解析を進めている。

(2)C型レクチン受容体について、樹状細胞などに発現する Dectin-1 が、がん細胞上のN型糖鎖を認識し、これがナチュラルキラー細胞によるがん細胞殺傷作用を増強することでがんの排除に寄与していることを見出した。また、同受容体のファミリー分子である Dectin-2、Mincle、Mcl のがん細胞排除への関与を検討し、肝臓の Kupffer 細胞に発現する Dectin-2 と MCL とが協調してがん細胞を認識し、がん細胞の貪食を促進することでがんを排除するという機構を新たに見出した。

(3)肺に特異的に発現していると考えられていたサーファクタントプロテイン (SP-D) について、胆嚢においても発現し、これが腸内にまで到達していることを突き止めた。腸管内において、SP-D は細菌叢を制御することにより、恒常性の維持に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

(4)独自に取得した低分子化合物である IMF001 の作用機序の解明に関して研究を遂行し、IMF001 が TLR シグナルの中流から MyD88 へフィードバックする何らかの新しい増幅機構を抑制していることを突き止めた。また、もうひとつの低分子化合物 IMF002 が自己核酸 ncRNA と結合すること、またこの ncRNA が強力に免疫応答を活性化することを明らかにした。IMF002 は核酸、特に RNA による免疫応答の活性化を抑制することが予想される。詳細について解析を進めている。

5. 今後の計画

これまでに得られた結果を踏まえつつ、自己由来分子による恒常性の維持、炎症・免疫系の制御における機能、役割についてさらに解明を進め病態との関係を明らかにする。

恒常性維持機構を理解する分子基盤、及び、新規治療標的分子を提示し、基礎、応用の両側面から免疫学及び関連学術領域の発展に貢献する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

これまで、下記の主要論文5編を含む多数の論文を発表している。

- Sarashina-Kida H. et al., *PNAS* **114**: 10178-10183, 2017
- Kimura Y. et al., *PNAS* **113**: 14097-14102, 2016
- Hangai S. et al., *PNAS* **113**: 3844-3849, 2016
- Ishigaki K. et al., *Nat. Genet.* **49**: 1120-1125, 2017
- Tang C. et al., *Cell Host & Microbe*, **18**: 183-197, 2015

ホームページ等

<http://www.iis.u-tokyo.ac.jp/~mol-immu>
mputc@iis.u-tokyo.ac.jp