

認識機構に着目した感染とがんに対する生体防御システムの分子機構の解明

たかおか あきのり  
高岡 晃教

（北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授）

【研究の概要等】

感染症はこれまで人類の歴史を支配してきたといっても過言ではないほど、古くから大きな問題としてとらえられている。如何に微生物をコントロールできるかが鍵であり、そのため病原体に対する生体防御機構の解明は極めて重要な課題であると認識される。我々は、最もはじめのプロセスである病原体の侵入に対する『感知システム』に着目した。Toll 様受容体をはじめとする病原体のセンサー分子の同定や樹状細胞を中心とした諸研究の急速な進展により、自然免疫系において病原体特有の分子パターンを認識するという微生物認識機構が存在していることが明らかとなってきた。申請者らが最近、DAI (DLM-1/ZBP1) という細胞質 DNA 認識分子を見出したが、これ以外にも DNA を認識するセンサーの存在が示されている。本研究では新規の DNA センサーを検索し、自然免疫系における DNA 認識機構の詳細な仕組みを解明することを計画している。また如何なる病原体がこのような DNA センサーを介して認識されるのか、その自然免疫応答の活性化を誘導する分子メカニズムの解明を目標としている。これに加え、自然免疫系におけるがん細胞の認識という観点から、このような DNA 認識分子のがん細胞排除機構における役割を追究し、がんに対する免疫賦活を誘導する新しいアプローチの開発に貢献することを目指したい。

【当該研究から期待される成果】

様々なウイルスや細菌などの微生物侵入に対する感染防御機構において最初のプロセスである認識機構の解明につながる。また DNA 認識機構に着目した本研究は、感染免疫のみならず、自己の DNA が病態と関連する炎症性疾患や自己免疫疾患などの難病の病態解明や治療応用の分子基盤の提供にも貢献することも期待される。さらに強力な免疫賦活化因子としてしての DNA の作用機序の解明にもつながることが期待され、ワクチン開発にも重要な研究と考えられると共に、引き続き適応免疫活性化の誘導機構の理解にも貢献する。一方、DNA センサーの研究を通して、核酸認識という視点から自然免疫応答活性化につながるがん細胞認識機構の解明にも発展し、将来的には新たな局面から腫瘍免疫を賦活化する治療原理の発見につながることを期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Takaoka, A., Wang, Z., Choi, M.K., Yanai, H., Negishi, H., Ban, T., Lu, Y., Miyagishi, M., Kodama, T., Honda, K., Ohba, Y., and Taniguchi, T. DAI (DLM-1/ZBP1) is a cytosolic DNA sensor and an activator of innate immune response. *Nature*, **448**, 501-505, 2007.
- ・ Takaoka, A., and Taniguchi, T. Cytosolic DNA recognition for triggering innate immune responses. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**, 847-857, 2008.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

77,200,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.igm.hokudai.ac.jp/sci/>