

【特別推進研究】
生物系



研究課題名 自然免疫の包括的理解

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・教授

あきら しずお
審良 静男

研究課題番号： 15H05704 研究者番号：50192919
研究分野： 医歯薬学、免疫学
キーワード： 自然免疫、mRNA 安定性制御、M2 マクロファージ、炎症

【研究の背景・目的】

自然免疫と様々な疾患の関係性の研究は近年急速に進んでいる。私達はこれまでに自然免疫による病原体認識に重要な受容体である TLR ファミリー分子の機能をノックアウトマウスを作製することにより明らかとしてきた。13 種類の哺乳類 TLR が認識する病原体成分の大半が明らかとなり、さらに様々な病原体認識に関わるだけでなく、動脈硬化、癌やメタボリックシンドロームにまで関与することが明らかとなっている。この TLR は細胞内シグナル伝達経路を活性化し、炎症性サイトカインを含む各種炎症関連遺伝子の誘導を促す。また、TLR はその認識する病原体及び内因性因子や細胞種により特異的な液性因子の産生パターンを示す。TLR を介したこれらの自然免疫系のシグナル伝達経路の殆どが明らかにしてきたが、このシグナル伝達経路の活性化により誘導される様々な遺伝子については、その役割が不明なものが多い。我々は最近、それらの TLR シグナル依存的に発現誘導される遺伝子について検討を行った。その結果 Regnase-1 や Jmjd3 の発見へとつながり、これらの分子の研究から世界に先駆けて mRNA 安定性の管理機構、及び疾患特異的 M2 マクロファージの制御 の現在の自然免疫の分野では非常に注目を浴びている研究分野へと発展した。また、これらの研究に MRI を用いた生体イメージングやシステムバイオロジカルなアプローチを導入することにより、病態と免疫の関係性を実際に目で捉え、更にこれらの病態と関わる遺伝子発現を調べることにより、自然免疫の新分野を包括的に理解することを目的としている。

【研究の方法】

様々な組織で特異的 Regnase-1 を欠損させたマウスを樹立し、それぞれの場所での検討を加える。また、自然免疫に関与するサイトカインや転写因子等

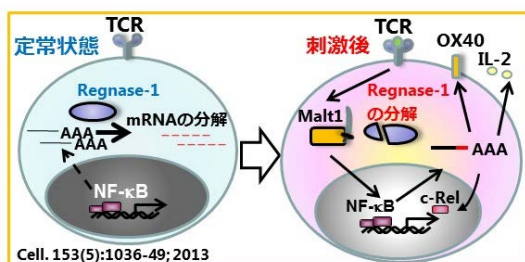


図1 CD4⁺T細胞における Regnase-1 の役割

をターゲットとし、それらの mRNA 安定性の管理に関わる新規遺伝子の発現を目指す。

発現クローニングを用いた *in vitro* での網羅的スクリーニング、及び CrispR/Cas9 を用いてノックアウトマウスの作成及び解析を行うことで、M2 マクロファージの分化、及び活性化機構発動に関わる未知の分子の探索、様々な疾患に関与する M2 マクロファージを検索し、疾患特異的 M2 マクロファージの分化・活性化経路の解明を狙う。

【期待される成果と意義】

自然免疫における新しい二つの分野と疾患の発症及び憎悪のメカニズムの関係性について、遺伝子、細胞および個体レベルでの解明を目指す野心的なものである。これまで進めてきた自然免疫シグナル伝達分子メカニズムの解明、その生体内における役割の解析の研究を土台に、自然免疫のシグナル伝達経路以外の様々な制御機構の全体像の解明、さらには各々の疾患に対する自然免疫活性化および獲得免疫活性化の生体内でのメカニズムが明らかになると考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Uehata T, et al. Cell. 153:1036-49 (2013) (図 1)
- Satoh T, et al. Nature. 495:524-28 (2013) (図 2)



図2 疾患特異的 M2 マクロファージの分化

【研究期間と研究経費】

平成 27 年度－31 年度 433,800 千円

【ホームページ等】

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