

【特別推進研究】
生物系

研究課題名 骨免疫学の推進による新たな生体制御システムの理解



東京大学・大学院医学系研究科・教授

たかやなぎ ひろし
高柳 広

研究課題番号：15H05703 研究者番号：20334229

研究分野：医歯薬学

キーワード：骨・軟骨代謝学、関節病学、免疫、サイトカイン

【研究の背景・目的】

骨は単に生体を支持し運動を可能とする硬組織としての役割だけでなく、カルシウムやリンなどのミネラル代謝と密接に関わる他、造血幹細胞・免疫系前駆細胞を維持する一次リンパ組織としての免疫機能も果たす。また、骨組織は内分泌系等の他組織からも複雑にコントロールされており、中でも骨と免疫系はサイトカインやシグナル伝達分子など多くの制御因子を共有し、不可分な関係を築いている。特に関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) で起こる骨破壊は、免疫の異常によって骨が壊れる現象であり、骨と免疫系の関係性が最も浮き彫りになる。我々はこれまで、こうした骨と免疫系の相互作用や共通制御機構を扱う新規学際領域「骨免疫学」を開拓し発展させてきた。近年、炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤の登場と相成り、RA 医療を中心に骨免疫学視点が臨床的にも重要性を増してきている。本研究では、我々が開拓した骨免疫学をさらに推進させ、RA に限らず様々な運動器疾患や免疫疾患に潜む骨と免疫系の相互作用を解明し、また一次リンパ組織としての骨による免疫制御機構を明らかにする。総じて「骨≠免疫」というネットワークを統合的に理解し、疾患克服に向けた研究基盤の構築を目指す。

【研究の方法】

- ①RA 等の自己免疫疾患の病態解明と治療法開発：トランスクリプトーム・プロテオーム解析を駆使して、免疫細胞や骨代謝細胞等の分化・機能、及び自己寛容機構に関わる重要遺伝子を同定する。遺伝子欠損マウスを用いた自己免疫疾患モデルマウスの解析により、その病理学的意義と制御法を生体レベルで検証し、治療法開発への分子基盤を構築する。
- ②新たな骨-免疫間相互作用の解明：RA 以外の免疫疾患や骨粗鬆症等の運動器疾患のマウスモデルの解析を通じて、病態を規定する新たな骨-免疫相互作用及びその制御遺伝子を見出す。骨と免疫細胞の共有因子を同定し、遺伝子欠損マウス等の解析を中心にその分子機能を明らかにし、新たな骨免疫システムの解明に取り組む。
- ③骨髓微小環境における免疫制御の解明：骨髓構成細胞を特異的に欠損する遺伝子改変マウスや、各細胞特異的遺伝子欠損マウスを作製・解析する。さらにレポーターマウスを用いた骨髓イメージングシステムを構築し、骨髓構成細胞の時空間的動態を明らかにし、骨髓造血における各細胞種の生理的役割を明らかにする。

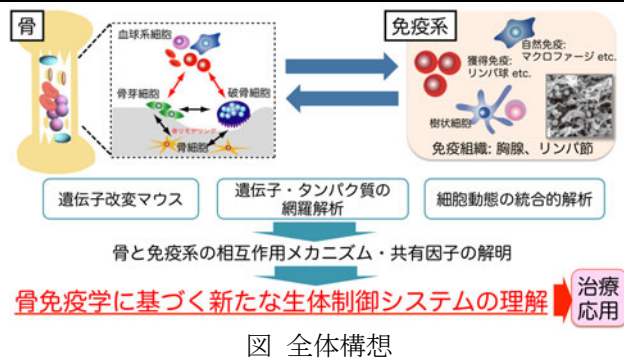


図 全体構想

【期待される成果と意義】

本研究により、これまで知られていなかった「骨≠免疫」の関係性を明示することで、脊椎動物の生命システムに対する新たな理解の枠組みを提供することができる。さらに、骨免疫ネットワークと疾患との関連性を明らかにすることで、RA や多発性硬化症などの自己免疫疾患、アレルギーや腸炎といった免疫疾患、骨粗鬆症や異所性骨化疾患等の運動器疾患の病態理解に繋がり、制御法開発に向けた新たな医学研究領域の創成に繋げられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・Komatsu, N., Okamoto, K., Sawa, S., Nakashima, T., Oh-Hora, M., Kodama, T., Tanaka, S., Bluestone, J.A., Takayanagi, H., Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nature Med.* 20: 62-68 (2014)
- ・Hayashi, M., Nakashima, T., Taniguchi, M., Kodama, T., Kumanogoh, A., Takayanagi, H. Osteoprotection by Semaphorin 3A. *Nature.* 485: 69-74 (2012)

【研究期間と研究経費】

平成 27 年度 - 31 年度
398,300 千円

【ホームページ等】

<http://www.osteimmunology.com/>



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見て捉え、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

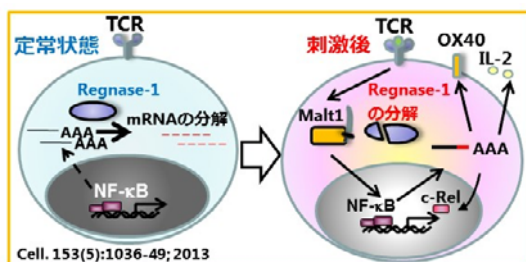


図1 CD4⁺T 細胞における Regnase-1 の役割

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の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)

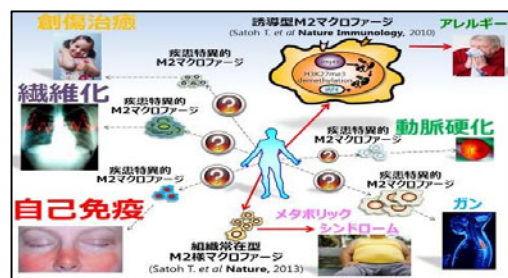


図2 疾患特異的 M2 マクロファージの分化経路

【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

【特別推進研究】

生物系



研究課題名 ミトコンドリア生合成を司る細胞内統合的ネットワークの解明

京都産業大学・総合生命科学部・教授 えんどう としや
遠藤 斗志也

研究課題番号：15H05705 研究者番号：70152014

研究分野：構造生物化学

キーワード：ミトコンドリア、タンパク質輸送、脂質輸送、オルガネラ、生体膜

【研究の背景・目的】

ミトコンドリアは真核細胞に必須のオルガネラで、好氣的 ATP 産生とともに様々な物質代謝・情報伝達を担い、アポトーシスにも関わる。近年ミトコンドリア機能と老化や健康、神経変性疾患をはじめとする様々な病態との関係も注目されている。ミトコンドリアの正常な構造と機能を維持するためには、不良ミトコンドリアを除去すると共に、常時ミトコンドリアを新たに作り出す必要がある。ミトコンドリアはゼロからは作られず、既存のミトコンドリアを拡大、分裂、分配することで増える。ミトコンドリアを拡大するためには、ミトコンドリアを構成するタンパク質（酵母では 800 種、ヒトでは 1500 種）と特定組成の脂質を、外部から既存ミトコンドリアに合成・配送しなければならない。細胞内にはこうしたミトコンドリア生合成のためのタンパク質と脂質の合成・配送、それに伴う品質管理やオルガネラ間の機能調整を図る巧妙なネットワークが構築されている。本研究では、申請者がこれまで研究を進めてきたタンパク質の交通に加えて、最近開始した、膜間における脂質の交通という視点を強化、ミトコンドリアが細胞内でいかに作られるかという根源的問題の分子機構を統合的に理解することをめざす。

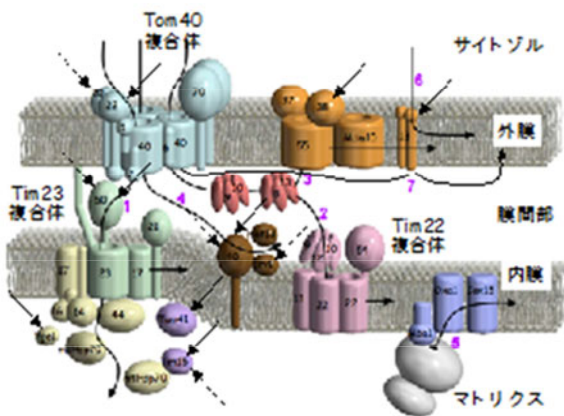


図1 ミトコンドリアタンパク質の交通経路

【研究の方法】

本研究では、生化学、細胞生物学、分子遺伝学、構造生物学など、様々な手法を用いて以下の問題の解明を目標とする。(P1) 外膜、内膜への膜タンパク質のラテラルな組込み機構とその調節機構、(P2) PINK1-Parkin 系を調節する因子と化合物の選別、

(P3) ノンストップミトコンドリアタンパク質の品質管理機構、(L1) *in vitro* での異種膜間脂質輸送のアクセシ系の確立、(L2) ERMES 複合体を介した ER-小胞体間脂質輸送の機構、(L3) ミトコンドリアと他のオルガネラ間の接合構造の検索と脂質輸送機構、(L4) Ups タンパク質による脂質輸送機構、(L5) ERMES クラスタリングの調節機構、(L6) *in vivo* での脂質輸送モニタリング系の確立。

【期待される成果と意義】

本研究は、細胞全体規模でのタンパク質と脂質の交通制御が支配するミトコンドリア生合成ネットワーク、その全体像の解明をめざすことに特色がある。そこから、各オルガネラが別々に働くのではなく連携して細胞内構造を構築し、細胞の恒常性を維持するという新たなパラダイムの創出が期待される。さらにはこうした新たな視点により、従来発見されなかったミトコンドリア生合成システムの欠陥とヒトの健康と病気の関係が明らかになることも考えられる。本研究は遺伝学的解析やスクリーニングが容易な出芽酵母を用いるが、ミトコンドリア生合成に関する機構の多くは酵母からヒトまで保存されていることが分かっており、得られた知見の多くはヒトを含む哺乳動物に外挿できる。したがって明らかになった知見は、こうした新しく認識されつつあるヒトの病態や健康の問題にも適用されることが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Y. Watanabe *et al.* (2015) Structural and mechanistic insights into phospholipid transfer by Ups1-Mdm35 in mitochondria. *Nat. Commun.* in press.
- ・ J. Song *et al.* (2014) A novel import route for an N-anchor mitochondrial outer membrane protein aided by the TIM23 complex. *EMBO Rep.* 15, 670-677.

【研究期間と研究経費】

平成 27 年度－31 年度
349,300 千円

【ホームページ等】

<http://endolab.jp/wp/>