

課題名： 自然免疫におけるオートファジー誘導と組織恒常性維持の分子機構解析

氏名： 矢野環

機関名： 東北大学

1. 研究の背景

赤痢菌、リステリア菌などの細胞内寄生細菌やウイルスなど、ヒトの細胞内に侵入して増殖する病原体には抗生物質が効きにくく、その感染を制御する方法の解明が急務です。「オートファジー」と呼ばれる細胞内の物質を分解するシステムは、病原体が細胞内に侵入すると、その病原体の侵入が認識されることによって誘導されて、その排除に働きます。オートファジーの異常、および病原体認識の異常は、炎症性腸疾患の原因にもなることが知られています。

2. 研究の目標

本研究は、感染や炎症に関わる「オートファジー」の仕組みを総合的に理解し、その制御方法を明らかにすることで、細胞内に侵入する病原体による感染症と、炎症性腸疾患に対する新規治療薬の基盤となる知見を得ること（「研究の目的・構想」図を参照）が目標です。

3. 研究の特色

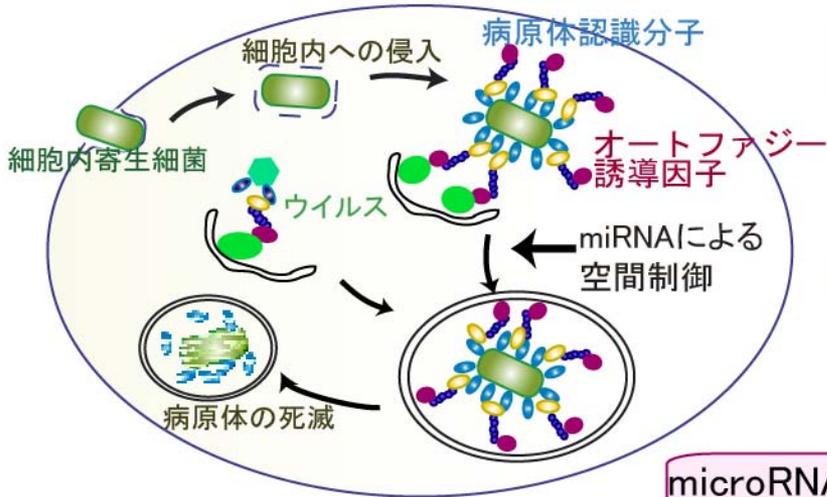
オートファジー誘導は、細胞内に侵入する病原体に対する生体防御の最前線で働いている自然免疫応答です。本研究では、モデル生物として自然免疫のみで生体防御を行っているショウジョウバエを使って、ヒトにおける自然免疫の仕組みを明らかにします。ショウジョウバエとヒトの自然免疫システムは非常に類似していることが、これまでの研究で明らかにされてきています。従って、遺伝学的操作が容易、かつ、自然免疫を獲得免疫の影響がない状況で研究できるショウジョウバエを使うことで、ヒトやマウスを使った研究に先んじた研究を目指すことができます。また、研究者自身のこれまでの研究成果に基づき、かつヒトに素早く応用可能な、最先端で斬新な研究成果が期待できます。

4. 将来的に期待される効果や応用分野

細胞内に侵入する病原体には、細胞内寄生細菌、ウイルスなど、ヒトに重篤な疾患をもたらすものが多くあります。それらによる感染症に対する新しい治療方法の開発が期待されます。また、クローン病などの炎症性腸疾患は、遺伝学的な解析からオートファジーや病原体認識の異常が原因の一つとされていますが、発症機構の多くが不明です。この分子機構を分子から組織、さらには個体のレベルで解析することで、これらの疾患に対する根治療法の開発が期待されます。（「研究の構想・波及効果」の図を参照）

研究目的・構想

項目1 病原体認識分子依存的なオートファジー誘導の分子機構解析



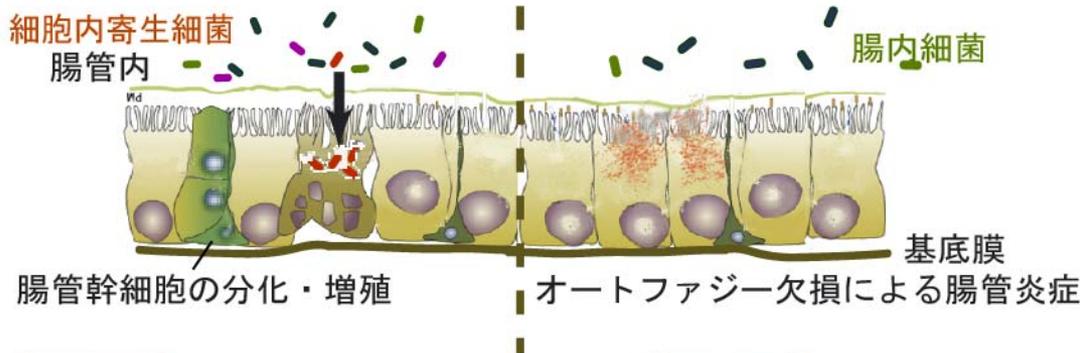
感染に応じたオートファジーの誘導機構

誘導分子をプロテオミックスの手法により
網羅的に同定
我々が確立した細胞、個体レベルの系で解析

オートファゴゾーム形成の空間制御

感染時のオートファジー制御に関与する
microRNAの同定と機能解析

microRNAは感染症に対する新規創薬の有望かつユニークなシーズ



項目2 感染時

細胞内寄生細菌に対する腸管免疫、
腸管恒常性におけるオートファジー
の機能解明

項目3 非感染時

炎症性腸疾患クローン病発症機構の解析
マウス・ヒトで行われている研究では獲得免疫
の影響が解析を困難にしている

ショウジョウバエは自然免疫のみ

↓
マウス・ヒトに先んじた研究

研究の構想・波及効果

自然免疫

病原体認識

細菌 ウイルス 寄生虫



自然免疫応答としての
オートファジー

項目 1

項目 2

項目 3

オートファジー誘導機構

オートファゴゾーム形成の空間制御

腸管免疫・腸管組織恒常性に
おけるオートファジーの機能解明

クローン病等炎症性腸疾患
発症機構解明

リステリア菌、ブルセラ菌等抗生物質で根治
困難な細胞内寄生細菌による感染症の克服

クローン病等の炎症性腸炎の
根治療法の開発

遺伝学、分子生物学的解析の容易なショウジョウバエを
用いた迅速かつ先駆的な研究

ヒトへの迅速な応用