


【基盤研究（S）】

宿主-病原体相互作用の統合的理解による感染症・免疫疾患の病態解明

| | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------|---------------------|
|  | 研究代表者 | 大阪大学・微生物病研究所・教授 荒瀬 尚（あらせ ひさし） | 研究者番号:10261900 |
| | 研究課題情報 | 課題番号: 22H04989 キーワード: 宿主病原体相互作用、自己免疫疾患、MHC | 研究期間: 2022年度~2026年度 |

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

免疫システムは病原体とともに進化してきた生体防御システムであり、ウイルス等の病原体を特異的に攻撃する。しかし、免疫システムが正常に制御されないことで、自己免疫疾患が発症したり、感染症が重症化したりする。実際、多くの自己免疫疾患はなんらかの感染症を契機に発症することが知られているが、そのメカニズムは明らかでない。ウイルス等の感染症は様々な免疫異常と密接に関係しており、その原因究明には、病原体と宿主免疫との相互作用を解明することが必要である。我々はこれまで、基盤研究(S)（2018-2021）「ペア型免疫受容体を介した感染・免疫制御機構の解明」等にてペア型受容体を中心に宿主-病原体相互作用を解析してきた (Sato et al. *Cell* 2008; Wang et al. *Nature Immunology* 2013; Hirayasu et al. *Nature Microbiology* 2016; Saito et al. *Nature* 2017; Harrison et al. *Nature* 2020; Liu et al. *Cell* 2021)。しかし、病原体は、ペア型受容体ばかりでなく、様々な宿主分子を介して、免疫応答を制御することが明らかになってきた。そのため、感染症に伴う様々な免疫異常を解明するためには、ペア型受容体の枠を超えてより多角的に解析することが重要であると思われる。そこで、本研究ではこれまでの研究を基盤として、ペア型抑制化受容体を介した宿主-病原体相互作用に加えて、抗体を介した宿主-病原体相互作用やMHCによる抗原提示機構を標的とした宿主-病原体相互作用を統合的解明し、感染症によって生じる免疫異常の原因解明を行う（図1）。

宿主-病原体相互作用の統合的理解による
感染症・免疫疾患の病態解明

病原体と免疫システム

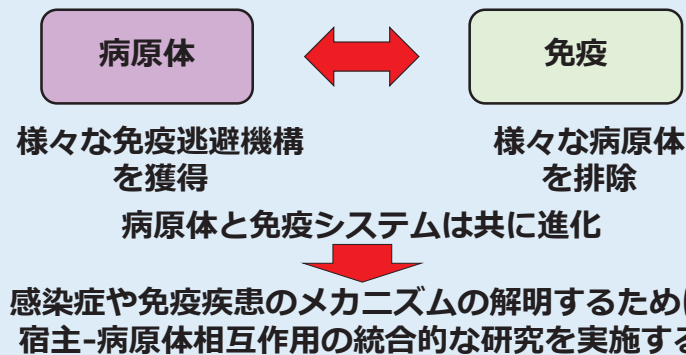


図1 本研究の全体図: 感染症の重症化機構や感染症によって引き起こされる免疫疾患の発症機構を解明するために宿主病原体相互作用の統合的な解明を行う。

●病原体の様々な免疫逃避機構の解明とそれによって引き起こされる免疫異常の解明

我々は免疫応答の制御に重要な役割を担っている抑制化受容体は、ウイルスばかりでなく、マラリア原虫の免疫逃避にも利用されることを明らかにしてきた。さらに、抗体を利用した新型コロナウイルスの免疫逃避機構や、MHCの抗原提示機構を標的とした免疫逃避機構が明らかになり、病原体による免疫逃避機構の解明には多角的な解析が重要であることが判明した。そこで、病原体による免疫逃避機構がどのように免疫異常を引き起こすかを解明する（図2）。

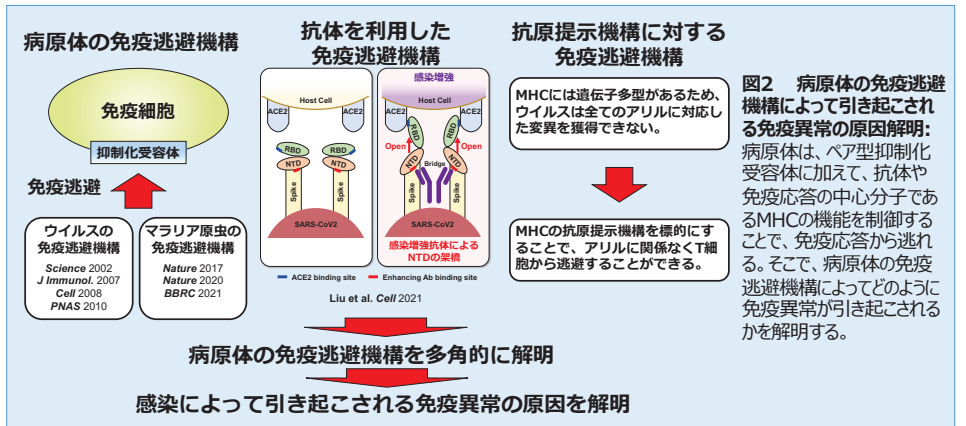


図2 病原体の免疫逃避機構によって引き起こされる免疫異常の原因解明: 病原体は、ペア型抑制化受容体に加えて、抗体や免疫応答の中心分子であるMHCの機能を制御することで、免疫応答から逃れることができる。そこで、病原体の免疫逃避機構によってどのように免疫異常が引き起こされるかを解明する。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●宿主病原体相互作用の解明による疾患発症機構の解明

宿主-病原体の相互作用を調べることで、今まで原因が明らかになっていない多くの自己免疫疾患の発症機構の全貌解明を目指す。特に、ウイルス感染による免疫応答の制御機構を解明することで、重症化に関与するウイルスの免疫逃避機構やウイルス感染による自己免疫疾患の発症機構を解明する。また、なぜ様々な種類の自己免疫疾患が発症するかに関しても、免疫制御に影響を与える様々なウイルス分子を解析することにより、組織特異的な自己免疫疾患を説明できる病原体の探索を行う。本研究により、ウイルス等の感染により、どの様に免疫機能の異常が引き起こされるかについて、今までに無い全く新たな知見が得られることが期待される。また、ウイルスによる免疫制御機構の解明により、自己免疫応答を制御することによる効果的な疾患治療法の開発を行う（図3）。

宿主-病原体相互作用の統合的理解による
感染症・免疫疾患の病態解明

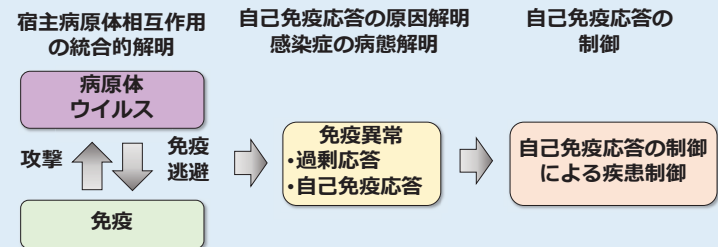


図3 宿主病原体相互作用の解明による疾患発症機構の解明: 宿主病原体相互作用の解明によって、感染症の重症化機構の解明、自己免疫疾患の発症機構の解明が期待され、それらの知見に基づいて免疫応答を制御する新たな治療法の開発が期待される。