

生体防御における 自己認識の「功」と「罪」

Reevaluation of self-recognition by immune system to decipher
its physiological advantages and pathological risk

Self-referential immune perception

NEWS LETTER

公募班員の紹介

A01

自己認識機構の解明と機能的理解

A02

自己認識を起点とした恒常性維持・
疾患発症機序の解明



ごあいさつ

学術変革領域「自己指向性免疫学」が発足して2年目を迎えました。今年度から幅広い分野で活躍されている公募班の先生方に参画いただき、本格的な領域全体の活動が始動するのを楽しみにしています。未だ解明されていない免疫学の問いに対して、「クローズド」な環境で「オープン」に情報を共有し合い、「建設的かつ批判的な議論」を通して、本質的な知見を発信し続けるような領域であればと願っています。形式的な部分は極力最低限にして、先生方に研究に専念していただけるような運営をしていきたいと考えていますので、どうぞ宜しくお願い致します。

大阪大学 微生物病研究所
山崎 晶



AO1 自己認識機構の解明と機能的理解

HLAの翻訳後修飾・輸送の違いを考慮した自己認識免疫バランスの重要性

講師

青木 重樹

千葉大学大学院
薬学研究院



● 鍵となる問い

自己認識に重要なヒト白血球抗原HLAはT細胞にシグナルを入力するものと広く理解されているが、その古典的理解のみで免疫バランスの恒常性を捉えることができるであろうか。私はこれまでに、『小胞体で付加しゴルジ体を経由していない糖鎖修飾HLAの存在』を見出した（“未成熟糖鎖型HLA”と呼ぶ）。本研究では、未成熟糖鎖型HLAの実態解明や免疫的意義の究明を行うことで、自己指向性免疫の深い理解の実現を目指す。

● 領域に期待したいこと

私自身、薬物動態や薬物毒性を中心に扱う研究室の出身・所属であり、免疫学研究についてはまだまだ見習いの身です。研究の過程で発見した未成熟糖鎖型HLAを中心にその意義究明を目的としていますが、現状どういった免疫センサーに捉えられているのかなどは全く分かっていません。研究のアイデアや実験手法などを含めて様々勉強させていただければと思っておりますし、色々なご助言やサポートを賜れますと大変幸いです。

● とくいわざ

低分子薬物の動態学的研究（分析を含む）、化合物とタンパク質の結合コンピュータシミュレーション、ファージディスプレイ法による抗体スクリーニング

AO1 自己認識機構の解明と機能的理解

脳組織制御性T細胞の抗原や抗原提示細胞の同定による脳組織保護

准教授

伊藤 美菜子

九州大学
生体防御医学研究所



● 鍵となる問い

脳組織Tregの機能に、抗原特異性が必要かどうか。必要であるならば、抗原は何か、抗原提示細胞は何か。

● 領域に期待したいこと

コアな免疫センサー研究の先生にアドバイスをいただきながら切磋琢磨していきたい。恒常性の維持に重要な自己抗原の探索のために機能的クローン同定プラットフォームの確立に貢献するとともに利用させていただき、抗原の同定を目指したい。

● とくいわざ

脳梗塞モデル、多発性硬化症モデル、アルツハイマーモデルなどの中枢神経系の炎症性疾患モデルの免疫応答のスキームの解明。

A01 自己認識機構の解明と機能的理解

機能的凝集体を介した自然免疫応答の理解および自己免疫疾患治療への展開

特任講師

加藤 一希

東京大学
先端科学技術研究センター



● 鍵となる問い

MDA5/RIG-Iがどのようにコファクタータンパク質や翻訳後修飾によって機能制御され、自己/非自己RNAを厳密に区別しているのか？またその厳密性がどのように破綻し、自己RNAを認識し、自己免疫疾患を引き起こすのか、メカニズムを解明する。

● 領域に期待したいこと

RNAやタンパク質を用いた生化学的解析が得意です。生化学実験は反応条件等を詳細に検討できるという利点から、生命現象の詳細なメカニズムに迫ることができます。領域の様々な研究者と積極的に共同研究して、自己認識のメカニズム解明に努めます。

● とくいわざ

RNAを用いた生化学・細胞生物学実験、タンパク質エンジニアリング、クライオ電子顕微鏡を用いた立体構造解析

A01 自己認識機構の解明と機能的理解

自己分子としての共生微生物由来代謝産物の免疫学的意義の解明

講師

柴田 健輔

山口大学大学院
医学系研究科



● 鍵となる問い

私の問いは、生体恒常性における共生微生物の役割を明らかにすることです。その中でも特に、共生微生物由来代謝産物に焦点を当てて、生体と微生物とのクロストークメカニズムの謎に迫りたいと考えています。

● 領域に期待したいこと

当該領域に参加されている異分野の研究者との連携を通して、様々な知識や技術を学ばせていただきたいと思います。その連携を通して、私の課題を効率的に進めるために、ご指導いただけたら幸いです。

● とくいわざ

マウスモデル：眼や膀胱を標的とした自己免疫性疾患マウスモデル

解析技術：MR1拘束性T細胞の認識抗原スクリーニング技術、単細胞解析技術、視機能評価技術

A01 自己認識機構の解明と機能的理解

自己認識受容体の質の違いによる生体 応答の変化

教授

清水 重臣

東京医科歯科大学
難治疾患研究所



● 鍵となる問い

自己認識が「功」となる場合や「罪」となる場合があることは明らかであり、本研究では、受容体の面から、自己認識機構の功罪を明らかにする。具体的には、受容体の発現状態によって、細胞応答はどのように変化するのか？受容体の発現状態は、タンパク質分解機構GOMEDによって如何に適切に制御されているか？GOMEDを欠損したマウスでは、腸炎等の症状を発症するが、いかなる受容体が、どのように関与しているのか？

● 領域に期待したいこと

多くの研究者とフランクな議論ができ、共同研究が進捗すること。

● とくいわざ

ミトコンドリアやゴルジ体などのオルガネラ解析技術

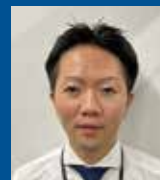
A01 自己認識機構の解明と機能的理解

腸内細菌を自己として認識する $\gamma\delta$ T17 細胞による宿主-腸内細菌共生関係構築

専任講師

高橋 大輔

慶應義塾大学
薬学部



● 鍵となる問い

宿主は腸内細菌を『自己』の一部と認識し、個体毎に異なる腸内細菌叢を維持し共生関係を構築します。この『自己』としての認識と維持にはCD4+ T細胞が重要です。共生関係が破綻した場合、様々な疾患に繋がります。従って、CD4+ T細胞以外にも腸内細菌を『自己』として認識し維持する機構が発達してきたと想定されますが、その実態はよくわかっていません。本研究は $\gamma\delta$ T細胞に着目し、新たな『自己』認識・維持機構の解明を目指します。

● 領域に期待したいこと

『免疫システムが内包する自己指向性に着目し、これまで一見関係ないと考えられてきた様々な生命現象全般を含んだ新たな免疫学を再定義する』という領域の理念に賛同し、実現に期待しています。この自己指向性の対象として、宿主のもう1つの臓器とも呼称される腸内細菌叢が含まれるようになればと考えています。免疫学的解析に留まらない、質量分析、NGS解析、ケミカルバイオロジーを始めとした多岐に渡る研究支援も魅力的です。

● とくいわざ

研究室のとくいわざとして、腸内細菌叢の解析、有機酸の測定があります。研究室では主に、腸管免疫細胞や腸管上皮細胞などの、腸管の細胞を対象とした研究を展開しています。近年、腸管を含む粘膜面が自己免疫疾患の発火点であるという考えがありますが、その検証の為にCIAやEAEなどの自己免疫疾患モデルも頻用しています。ATAC-seqやCUT&Tag-seqといったエピジェネ解析、3'mRNA-seqやscRNA-seq等も日常的に実施しています(得意というわけではないですが)。

A01 自己認識機構の解明と機能的理解

免疫センサーアレイによる自己由来成分スクリーニング技術の開発

研究グループ長

舘野 浩章

国立研究開発法人
産業技術総合研究所



● 鍵となる問い

糖鎖認識タンパク質は非自己だけでなく、自己由来の損傷細胞や死細胞から放出されるダメージ関連分子パターンと相互作用し、免疫応答を活性化する（功）。この経路が過剰に活性化されると過剰な炎症が起こり、疾患を発症してしまうことも知られている（罪）。糖鎖認識活性を持つ免疫センサーはどのような自己由来成分と相互作用するのか、が研究課題の核心をなす学術的「問い」であり、研究代表者が持つ高感度、高スループットな相互作用解析技術、経験、ノウハウを活かすことで新たな自己由来成分を網羅的に同定することを目指す。

● 領域に期待したいこと

本研究において免疫センサーアレイの開発を目指します。既に約50種の糖鎖認識タンパク質を固定化したアレイは作製済みです。解析はいつでも実施できるため、本技術を用いて様々な連携を希望します。

● とくいわざ

レクチンマイクロアレイ、ヒトレクチン受容体アレイ、糖鎖マイクロアレイ、シングル糖鎖・RNAシーケンス法（scGR-seq）など最先端の各種糖鎖解析ツールを有しています。糖鎖やレクチンを解析したい方は是非お声がけいただけただけなら幸いです。

A01 自己認識機構の解明と機能的理解

無脊椎動物免疫センサーTollによる自己免疫応答の分子機構と生理機能

教授

三浦 正幸

東京大学
薬学系研究科



● 鍵となる問い

無脊椎動物の自然免疫では感染に伴い、体液中のClipドメインセリンプロテアーゼの切断カスケードが発動し、感度良く血液凝固やTollの活性化が誘導されます。感染を伴わない組織傷害時でもTollは活性化されますが、いかにして自己成分によってTollが活性化するのはわかっていません。自己の異常を感知してTollを活性化する仕組みを理解し、異物排除以外にもTollが関わる生理機能を明らかにしたいと考えています。

● 領域に期待したいこと

自己成分を受容して免疫を活性化させる仕組みの研究は哺乳類が先行しています。自己成分にはタンパク質以外にも代謝産物を含む中・低分子化合物があり、これらは種を超えて保存されていると考えられます。哺乳類の研究とショウジョウバエ研究の意外な接点が判り、予期せぬ研究の展開ができることを期待しています。

● とくいわざ

遺伝学的な解析に優れたショウジョウバエを用いて研究を行っています。アポトーシス研究をする中で、アポトーシス不全個体で自然免疫が活性化されることを見出し、その活性化機構と生理機能に注目しています。遺伝学的な解析に加え、カスパーゼの生体イメージング、アミノ酸代謝を中心としたメタボローム解析、TurboIDを用いた近位依存性標識法によるカスパーゼ周辺分子の探索を行っています。

A01 自己認識機構の解明と機能的理解

免疫センサー局在異常によるヒト自己免疫疾患発症の遺伝学的エビデンスの構築

助教

目黒 和行

千葉大学
医学部附属病院



● 鍵となる問い

鍵となる問いは「免疫センサーの局在異常がヒト自己免疫疾患の発症に関与するか」である。私たちは早期発症重症SLE患者のWhole-exome sequencing (WES) を行い、Toll-like receptor7 (TLR7) の新規機能獲得変異を同定した。この変異はTLR7の局在制御分子UNC93B1との相互作用部位に近く、TLR7の局在制御異常を介した自己・非自己認識の恒常性破綻がSLEを発症させる可能性が示唆された。この仮説の検証を通して「免疫センサー局在異常性自己免疫」という新たな疾患概念の確立に挑戦したい。

● 領域に期待したいこと

領域には臨床遺伝学と分子生物学/構造生物学の相乗効果を期待したいと思います。私たちは免疫センサー分子に異常を持つ先天性免疫異常症家系を有しておりますが、領域には免疫センサーの分子生物学、構造生物学で先駆的な業績を持つ先生方がいらっしゃいます。我々が同定した免疫センサー遺伝子に変異を持つ免疫異常症患者の解析を通じて、新たな免疫センサーの生体恒常性制御メカニズムの発見を目指したいと思います。

● とくいわざ

私たちの研究室では免疫異常症患者家系を対象とするWESを中心とした遺伝学的解析および発症メカニズムに関する免疫学的、分子生物学的解析を含む包括的なプロジェクトを開始しました。具体的には①重症免疫異常症患者の網羅的な遺伝学的解析、②モデルマウスの作成、③患者由来変異体の分子生物学的解析を行っております。臨床医学講座の強みを活かして幅広い免疫異常症患者のサンプル提供も可能ですので、是非お声掛けください。

A01 自己認識機構の解明と機能的理解

CAR-T細胞機能における内在性リガンド反応性TCRの功と罪

主任教授

横須賀 忠

東京医科大学



● 鍵となる問い

多くの受容体に関して、細胞分化における発現維持やその後の生体での内在性リガンドの認識は、遺伝子欠損や強制発現によって何らかの生物学的意義を持つものとして証明されてきた。一方、その実体やシグナルの質や量の違いなど、受容体シグナル伝達の実像は見えてきていない。補助刺激受容体やCARの観察を通して分かりつつある、解析のウインドウを絞ることで助長されるTCRによる内在性抗原の認識機構を解明したい。

● 領域に期待したいこと

免疫学分野をはじめとして代謝、細胞工学、生体膜、再生医療、核酸医薬などの幅広い研究分化から、さらには生物種を超えたバイオロジー全体の枠組からの最先端研究者の方々から、多角的かつ先端的なご意見をいただき、本申請研究の目指す内在性リガンド反応性TCRの功と罪の解答を出すと共に、我々の実験基盤とする1細胞1分子イメージングを介して領域研究を多岐に協力したい。

● とくいわざ

我々の研究室は、1細胞1分子研究からのT細胞シグナル伝達機構の解明を目指しています。生物物理学で頻繁に用いる支持平面脂質二重膜 (SLB) と超解像顕微鏡ユニットは、免疫受容体と脂質膜の相分離や分子拡散、および受容体を核とするシグナルソームの物理化学的基礎物性を明らかにします。生化学応答や生理現象をデジタル化して解析することで、インシリコモデルや細胞創造研究への応用も可能と考えています。

RNAメチル化修飾破綻による自己指向性免疫応答の解明

助教

吉永 正憲

京都大学大学院
医学研究科



● 鍵となる問い

RNA修飾は様々な機能を持つことが知られている一方、自己指向性免疫応答の制御における機能には不明な点が多いです。私どもはこれまで、RNA修飾酵素METTL16の欠損細胞においてインターフェロン誘導性遺伝子（ISGs）の発現が増加していることを見出しましたが、この原因は全く不明です。そこで、この現象を足掛かりとしてRNAメチル化修飾を介した自己指向性免疫応答制御の本態に迫りたいと考えております。

● 領域に期待したいこと

領域には免疫の各分野の専門家や、先進的技術開発を実践しておられる先生方が多く参画されており、領域の班会議などでディスカッションさせていただいたり、共同研究の機会をいただくことで、自身の研究を発展させて領域に貢献できれば幸いです。また、近年できなかったオンラインでの交流も非常に楽しみにしております。みなさまどうぞよろしくお願い申し上げます。

● とくいわざ

私はこれまで免疫と代謝に関するCRISPRスクリーニングを多数行い、その結果同定されたRNA結合タンパク質について、網羅的なRNAの解析手法（m6A-seq、リボソームプロファイリングなど）を用いて機能解明することに取り組んでまいりました。このような手法や、RNAの代謝解析一般に関して何かお役に立てることがございましたら、お気軽にお声がけいただければ幸いです。

A02 自己認識を起点とした恒常性維持・疾患発症機序の解明

マクロファージによる腫瘍認識システム とその破綻によるがん進展の解明

助教

榎本 将人

京都大学大学院
生命科学研究所



● 鍵となる問い

がんの発生や進展過程では、腫瘍細胞は生体の免疫センサーを回避しながら増殖拡大していると考えられますが、その仕組みには不明な点が多いのが現状です。そこで本研究ではマクロファージがもつ自己認識機構に焦点をあてて、腫瘍がどのように自身を“擬”自己化してがんの発生・進展を促していくのか、この問いをショウジョウバエ遺伝学により解析し明らかにしていきます。

● 領域に期待したいこと

領域内に魅力的な研究支援が充実しているため、免疫学的な解析手法、分子間相互作用の解析や細胞挙動の数理解析など遺伝学的解析から得られたデータを補強するような解析技術の支援を得られることを期待しています。また、領域内での研究コラボレーションだけでなく、様々な研究背景をもつ方々との人的ネットワークの構築の場になることも期待・楽しみにしております。

● とくいわざ

ショウジョウバエ遺伝学を駆使することで同種の細胞間や異なる細胞種間の相互作用を可視化・解析する技術を持っています。また様々な変異体系統を用いた遺伝学的解析やスクリーニングも可能です。これらの解析技術を領域研究の推進や領域内コラボレーションに活かすことができます。

A02 自己認識を起点とした恒常性維持・疾患発症機序の解明

T細胞が認識する肥満特有の自己指向 性免疫の解明

室長

遠藤 裕介

かずさ DNA 研究所



● 鍵となる問い

肥満は万病のもとと形容されるように、多くの免疫疾患の危険因子であることがわかってきました。しかし、免疫システムがいかにして肥満による脂質代謝変化を感知し、免疫の暴走を招いているのか依然として不明です。本研究では、肥満によるTh17指向性がいかにしてつくりだされるのか？を本課題の核心をなす学術的な「問い」とし、T細胞が認識する肥満特有の自己指向性免疫の本態についての解明に挑戦します。

● 領域に期待したいこと

肥満特異的T細胞クローンが拡大する直接の要因となっている特有の抗原/ペプチドの同定まで推進したいと考えているため、もし可能であればペプチドスクリーニングが得意な研究者の先生方と共同で進められると有り難いです。

● とくいわざ

- ・免疫細胞の脂質代謝解析（脂質自体の解析および脂質の機能評価）
- ・自己免疫疾患（乾癬・EAE・腸炎・関節炎）・アレルギー（ぜんそく・COPD・アトピー）等の疾患マウスモデル解析
- ・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボロームのマルチオミクス融合解析

A02 自己認識を起点とした恒常性維持・疾患発症機序の解明

T細胞ホメオスタシスにおける自己反応性の新たな意義

准教授

河部 剛史

東北大学大学院
医学系研究科



● 鍵となる問い

胸腺における正・負の選択の結果、全てのT細胞は弱い自己反応性を有しており、この自己反応性は末梢ナイーブT細胞の生存に必須の役割を果たします。これに加えて我々の研究グループは、ナイーブT細胞が末梢自己抗原を認識することで「メモリー表現型（MP）細胞」へと分化しうることを示しました。本研究ではMP細胞の免疫学的意義を解明し、T細胞自己反応性の持つ意味とは何かを再考したいと考えています。

● 領域に期待したいこと

本領域は免疫恒常性の持つ意味を自己認識の観点から本質的に理解することを目指しており、その意味で私たち研究グループの研究課題の核心部分そのものであると感じています。T細胞自己反応性の持つ意義、という「古くて新しい」研究課題に対して様々な角度から理解を深められるよう、共同研究の可能性なども含めて積極的に取り組んで参りたいと存じます。

● とくいわざ

MP細胞とTh1/2/17/reg分化との関係を探るため、各種転写因子レポーターマウスや各種遺伝子欠損マウスを用いた免疫学的解析を行っております。また、MP細胞の生体内組織分布機構を明らかにするため、腸管などの虚血再灌流モデルを使って実験を行っております。いずれも「とくいわざ」と呼べるようなものではありませんが、チームワークを大事にして頑張っております！

A02 自己認識を起点とした恒常性維持・疾患発症機序の解明

自己に内包される共生細菌のMyD88を介した認識とIgE自然抗体産生抑制のメカニズム

教授

北村 大介

東京理科大学
生命医科学研究所



● 鍵となる問い

肺の細胞において、何らかの免疫センサーがMyD88を介してある種の共生細菌を認識し、それによりTh2型自然感作が抑制され、IgE自然抗体産生が抑止されていることを私たちは見出した。しかし、自己の一部とも言える膨大な共生細菌の中で病原性細菌を見分けて免疫応答や炎症を誘導しているはずの免疫センサーが、どうやって共生細菌を認識し、Th2応答を抑止して免疫恒常性を維持しているのか大きな疑問である。

● 領域に期待したいこと

刺激し合い、激論を交わすことで、新しい概念が創発されること。

● とくいわざ

得意技はありません。強いて言えば受け身。すなわち、コケても怪我をせず、何かを掴んで立ち上がる。

A02 自己認識を起点とした恒常性維持・疾患発症機序の解明

スフィンゴ脂質を介する進化的に保存された自己指向性自然免疫の解明

准教授

倉石 貴透

金沢大学
医薬保健研究域薬学系



● 鍵となる問い

研究代表者は、セラミド合成経路の異常が自然免疫経路の活性化を引き起こすことを見出しています。この発見をひとつの切り口とし、セラミドを含むスフィンゴ脂質一般に関して、

- ・スフィンゴ脂質の代謝異常が如何に「自己認識」されて自然免疫系を活性化するのか？
- ・その活性化は神経系機能不全等の生理機能異常の原因となるのか？

という「問い」を本研究で追求したいと考えています。

● 領域に期待したいこと

本領域研究により、ショウジョウバエで見出される自己指向性免疫に関わる遺伝子やシグナル伝達機について、哺乳類での保存性を共同研究として発展させたいと考えております。領域メンバーの先生方との交流機会をたくさん設けていただけるとたいへん嬉しいです。

● とくいわざ

ショウジョウバエを使った病原体感染実験や、ショウジョウバエを無菌的に長期間維持する技術を得意としています。

A02 自己認識を起点とした恒常性維持・疾患発症機序の解明

死細胞クリアランス不全がもたらす炎症慢性化機構の解明

講師

田中 都

名古屋大学
環境医学研究所



● 鍵となる問い

臓器局所の微小環境で炎症がどのように生じ、どのように慢性化し、病態を形成していくのか、慢性炎症の根源は何か。これらについて、鍵となる分子、細胞、細胞間相互作用、それらを取り巻く環境、臓器連関の観点から明らかにしていきたいと思えます。特に、マクロファージ貪食能の制御機構に注目しています。

● 領域に期待したいこと

素晴らしいチームに加えていただき、ありがとうございます。活発なディスカッションをさせていただくと共に、様々な解析技術について学ばせていただきたいと思えます。

● とくいわざ

マウスを用いた病態モデルの作製・解析（肥満、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）、腎線維化（一側尿管結紮）、急性腎障害（虚血-再灌流）、慢性腎臓病（6分の5腎摘）など）。諦めの悪さ（粘り強さ）、気合い、根性。

A02 自己認識を起点とした恒常性維持・疾患発症機序の解明

肝内T細胞の自己認識による「功」の解明

准教授

竹馬 俊介

慶應義塾大学
医学部



● 鍵となる問い

T細胞と体細胞の反応は生涯にわたって数え切れない回数起こります。T細胞は、自己細胞と反応する事で生存シグナルを受け取りますが、認識された自己細胞は、T細胞に抗原を提示するのみで、自らはメリットを享受しないのでしょうか。本研究ではT細胞に自己認識される細胞の側に起こる「功」を問い、これを明らかにする事を目標とします。

● 領域に期待したいこと

私たちはこれまでマウスを用いて研究を行っておりますが、ヒトに発展させたいテーマもあります。領域メンバーとして、免疫学を専門とする多くの皆様と情報交換、共同研究を行う事を期待します。

● とくいわざ

各種自己免疫疾患モデル（EAE、T細胞性皮膚炎、外分泌部膵炎、I型糖尿病、等）および、がん免疫治療モデルの作成と免疫学的、分子生物学、生化学的解析。また、免疫老化の形質を呈するマウス、IL-2-mCherry レポーターマウス等の提供が可能です。

A02 自己認識を起点とした恒常性維持・疾患発症機序の解明

T細胞免疫システムにおける自己・非自己認識の相克

准教授

新田 剛

東京大学大学院
医学系研究科



● 鍵となる問い

本研究では、胸腺内の自己抗原とTCRとの交叉反応を介して外来抗原反応性T細胞レパトアが適度に調節されているという独自の仮説を検証することを目的とする。従来の「分子模倣 (molecular mimicry)」を逆転させた独自の概念であり、免疫系による「自己・非自己認識」の境界を決めるしくみの本質が内包されていると考えられる。本仮説を検証し、免疫学に一石を投じる創造的な成果を発信してゆきたい。

● 領域に期待したいこと

TCR/BCR配列解析やシングルセル技術の発展により、生理的・病的意義をもつ抗原受容体を容易に同定することが可能となった。しかし、抗原受容体の構造から抗原を特定するのはいまだ困難といわざるをえない。アルゴリズムによる予測にも限界があり、従来の網羅的な細胞実験や運に頼る要素も多い。この点を打破できる方法論や経験則を樹立できるか、領域内の研究者との意見交換や共同研究の可能性に期待する。

● とくいわざ

- ・ゲノム編集による遺伝子改変マウス作製（一塩基置換、複数遺伝子KO、flox、大規模ゲノム欠失（最大2Mb）、Cre-KI、GFP-KI、B6以外の系統でのKIなど）。
- ・免疫組織ストロマ細胞のフローサイトメーター解析とソーティング。
- ・TCRレトロジェニックマウスの作製、TCRシーケンス解析。

A02 自己認識を起点とした恒常性維持・疾患発症機序の解明

表皮バリア脂質を感知する免疫センサーの同定とその意義の解明

主席研究員

平林 哲也

東京都医学総合研究所



● 鍵となる問い

表皮バリアの鍵となるアシルセラミド代謝経路の異常が免疫系によりどのように認識され、皮膚の恒常性維持や疾患病態とどう繋がっているのか？その際に生じる炎症応答の生理的・病理的意義は何であるか？

● 領域に期待したいこと

実験プロトコルの公開、提供可能なマテリアルや解析技術の紹介なども含めて、多角的アプローチにより共同研究を推進することで、当初は思いも寄らなかったような飛躍的な研究の発展に繋がるような領域になることを期待したいです。

● とくいわざ

脂質代謝酵素（特にPNPLAファミリーやホスホリパーゼA2ファミリー）の欠損マウスを利用した代謝や機能の解析（皮膚、肝臓、脳神経系）、皮膚組織や培養ケラチノサイトの解析、脂質分析（リン脂質、セラミド、糖脂質など）、可溶性低分子のメタボロミクス解析、マイクロアレイ解析、脂質代謝酵素の活性測定など

A02 自己認識を起点とした恒常性維持・疾患発症機序の解明

免疫センサーLILRA2の自己認識による血管恒常性機構の解明

准教授

平安 恒幸

金沢大学
先進予防医学研究センター



● 鍵となる問い

本研究は、免疫活性化レセプターLILRA2のリガンド探索の過程で、自己由来成分を新規リガンドとして同定したことをきっかけに始まりました。この新規リガンドは血管恒常性に重要な役割を担う分子であり、LILRA2は血管恒常性に寄与する可能性が考えられます。これらを踏まえた本研究の鍵となる問いは、「LILRA2が自己由来分子を認識することの有益な生体応答と病的な生体応答は何か？」であります。

● 領域に期待したいこと

私たちの研究室では、同定したリガンドの機能から免疫センサーの機能予測を行っております。免疫センサーは、非自己分子をリガンドとして認識する場合とは異なり、自己由来分子をリガンドとする場合は機能を予測することが困難であり、様々な角度から検証する必要があります。本領域では、免疫センサーの自己認識と疾患に関わる専門家の先生方との交流を通して、幅広い分野を勉強させていただければ幸いです。

● とくいわざ

白血球レセプター複合体と呼ばれる遺伝子領域には、LILRファミリーやKIRファミリーなど霊長類に特有な免疫レセプターが多数コードされております。これらの多重遺伝子ファミリーはSNPsやコピー数多型など高度な遺伝的多様性を示す上に相同性が高いため、解析するためには専門性を要します。研究代表者は、この専門性を活かし、ヒトの遺伝子多型に基づいた機能解析やレセプターのリガンド同定手法を得意としています。

A02 自己認識を起点とした恒常性維持・疾患発症機序の解明

自己糖鎖認識機構の制御によりがん認識能を増強したCAR-NK細胞の開発

教授

保仙 直毅

大阪大学大学院
医学系研究科



● 鍵となる問い

(前) がん細胞を認識し排除する機能を持つNK細胞が有する自己認識センサーの一つである抑制性Siglec受容体のシグナルを活性化シグナルに変換することより、より(前) がん細胞認識能、すなわち免疫監視能を高めたCAR-NK細胞を開発することが可能か？

● 領域に期待したいこと

基礎研究者とのコラボレーションによる新たな細胞操作技術の開発

● とくいわざ

CAR-T細胞開発などのtranslational researchを中心にやっております。Clinical sampleを用いた検討のお手伝いができると思います。

A02 自己認識を起点とした恒常性維持・疾患発症機序の解明

LAG-3によるself-pMHCII認識を起点とした恒常性維持機構の解明

助教

丸橋 拓海

東京大学
定量生命科学研究所



● 鍵となる問い

TCRによるself-pMHCII認識がもたらす有益な応答および不都合な応答についての理解は進んでいる。一方で、TCRとは異なる特徴を持つ「免疫センサー」LAG-3によるself-pMHCII認識がどのような有益な生体応答をどのようにもたらしているのか、という課題は、免疫システムが内包する自己指向性の持つ生理的意義「功」およびその破綻に伴う疾患発症「罪」の理解を深める上で重要な問いであると考えます。

● 領域に期待したいこと

領域内共同研究によって自身にとって専門外、不得意、未知の解析技術を補完することで、研究課題のスムーズな遂行と発展に期待したい。というのはもちろんのこと、それ以上に、自分とは異なる(あるいは似た)視点、方法論、哲学等をお持ちの領域内の先生方との出会いを通して、新たな研究のアイデアや将来にわたって交流が続いていくような研究仲間が得られることを期待している。

● とくいわざ

- ・多量体化タンパク質を用いることによる高感度かつ安定的なタンパク質-タンパク質間相互作用の検出
- ・免疫補助受容体がT細胞の活性化に与える影響を鋭敏且つ定量的に評価可能な実験系
- ・様々な遺伝的背景のLAG-3およびPD-1遺伝子改変マウス
- ・独自に樹立した、様々な特徴を有するLAG-3およびPD-1抗体
- ・上記の実験系および実験材料を用いた任意の特性を有する変異体のスクリーニングおよび表現型解析

A02 自己認識を起点とした恒常性維持・疾患発症機序の解明

T細胞受容体による自己認識強度によって変動する生体防御応答とその分子基盤の解明

特任助教（常勤）

森 大輝

大阪大学
感染症総合教育研究拠点



● 鍵となる問い

T細胞は胸腺での自己認識を元を選択され成熟する。その中でも、自己親和性の高い抹消T細胞は生体防御反応にも有益であることが報告されているが（Mandl et al, 2013; Fulton et al, 2015）、多くの感染症モデルでは特定のTCR tgモデルが用いられているために、その詳細はほとんど明らかではない。本研究では感染モデルから同定した抗原特異的TCRを網羅的に解析することで、T細胞による“自己指向性”が生体防御応答に与える役割の解明を目指す。

● 領域に期待したいこと

留学先より帰国したばかりの若手研究者として、本領域に加えさせていただいたことを大変ありがたく思います。今後の自己の研究の発展や知見を深める場として、領域会議などで多くの研究者と交流し、自己研鑽の機会にできるように頑張ります。また、自分の専門分野以外の様々な免疫学研究の発表が見聞きできることを楽しみにしております。

● とくいわざ

マルチカラーフローサイトメトリー、CRISPR-Cas9を用いたT細胞での遺伝子改変、感染実験モデル、など

A02 自己認識を起点とした恒常性維持・疾患発症機序の解明

自然免疫受容体による腫瘍由来分子認識の功と罪の解明

特任准教授

柳井 秀元

東京大学
先端科学技術研究センター



● 鍵となる問い

自然免疫受容体は擬似的な自己細胞である腫瘍細胞に由来する分子群を認識し、腫瘍の排除に「功」の作用を発揮すると考えられる一方、自然免疫応答によって生じる炎症は腫瘍増殖を促進する「罪」の働きを有することも知られている。しかしながら、自然免疫受容体が認識する腫瘍細胞由来分子や特徴は明らかではなく、また腫瘍進展における自然免疫応答の関与には未解明な点が多い。本研究において明らかにしていきたい。

● 領域に期待したいこと

免疫受容体が認識する自己分子の探索、同定と活性化する免疫応答についての解明研究を行う上で、連携可能な研究者との共同研究を進めたい。また、免疫系が内向きの反応を起こす必要性や意義についての議論や考察を深めたい。

● とくいわざ

私たちはマウス腫瘍の転移モデルや発癌モデルマウスでの腫瘍免疫について自然免疫応答に関連する遺伝子欠損マウスを用いた解析を多く行っています。また、蛍光タンパクを用いた近接ラベリング法を用いての腫瘍免疫微小環境の捕捉、解析にチャレンジしています。腫瘍の増殖に伴って変化していく免疫応答を時空間的に明らかにしていきたいと考えています。

編集人 徳島大学大学院医歯薬学研究部 教授 安友 康二
発行人 大阪大学微生物病研究所 教授 山崎 晶
発行所 大阪大学微生物病研究所 分子免疫制御分野
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
Phone : 06-6879-8306

領域 HP : <https://self-ref-imm-percept.biken.osaka-u.ac.jp/>
Twitter : <https://twitter.com/ImmunoThyself>

.....
本領域では twitter を開設しています

[<https://twitter.com/ImmunoThyself>]
論文発表などを掲載しますのでご利用ください。

