

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



学術変革領域研究(A) 令和4～8年度

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

自己指向性免疫学

ごあいさつ

学術変革領域「自己指向性免疫学」もこの4月で4年目を迎えました。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、領域全体の活動が広が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。今後も引き続き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



HLA発現フォームの違いとバランスに基づく自己指向性免疫の理解

鍵となる問い

ヒト白血球抗原（HLA）はT細胞にシグナルを入力する分子として知られるが、その古典的な理解のみで免疫バランスの恒常性を説明できるだろうか。私はこれまでに、 $\beta 2$ ミクログロブリンと結合しない「非典型的HLA」の存在を明らかにし、それが免疫毒性に関与する可能性を示唆した。本研究では、非典型的HLAの分子の実態、結合する自己分子、およびそれが誘導する免疫応答の広がりを解明し、自己指向性免疫の深い理解を目指す。

領域に期待したいこと

第1期に続き、第2期も、領域の素晴らしい皆様との熱いディスカッションを期待しています。そして、手厚い研究支援も本領域の特徴だと思いますので、積極的に利用することで、研究のさらなる発展につなげたいです。

とくいわざ

低分子薬物の動態・毒性学的研究、分子間の結合コンピュータシミュレーション、マウスケラチノサイトの単離・培養



自閉スペクトラム症における $\gamma\delta$ T細胞の抗原と意義の解明

鍵となる問い

リンパ球の活性化を制御する脳内抗原を明らかにしたい。

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、自閉スペクトラム症モデル、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。



非典型的細胞内核酸センサーを介した 自然免疫応答の構造科学的解明

鍵となる問い

免疫受容体はどのように外来物質を認識して免疫応答を引き起こすのかについて長年研究を進めてきました。特に核酸の場合、自己核酸と非自己核酸を正確に区別して応答する必要があります。それがどのように達成されているのかを明らかにし、その破綻によって引き起こされる疾患に対する薬剤や治療法開発の糸口を見出したいと考えています。

領域に期待したいこと

私はこれまで主に自然免疫に関与する受容体の構造生物学的な研究を行ってきました。本領域では、免疫学を専門とするメンバーが多数いらっしゃるので、班会議などを通して先生方と交流できるのを楽しみにしております。

とくいわざ

タンパク質の相互作用解析やX線結晶構造解析、クライオ電子顕微鏡解析による構造解析を得意としています。



共生微生物由来代謝産物を感知する MAIT細胞による功と罪

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考えています。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：眼を標的とした自己免疫性疾患マウスモデル

解析技術：MAIT細胞の認識抗原スクリーニング技術、視機能評価技術

自己認識受容体の質の違いによる 生体応答の変化

特別教授

清水 重臣

東京科学大学
総合研究院

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。

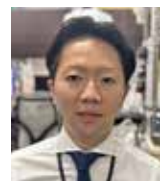
とくいわざ

ミトコンドリアやゴルジ体などのオルガネラ解析

$\gamma\delta$ T細胞が自己として腸内細菌を 認識する功罪の解明

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て共生関係を構築し、腸内細菌叢として維持しています。自己としての認識と維持にはヘルパー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、ヘルパー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V α 6 $^{+}$ $\gamma\delta$ 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

班員の皆様と一丸となって、『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』という領域の理念の実現に期待しております。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を含めて頂けるようになれば嬉しく存じます。質量分析、NGS解析、ケミカルバイオロジーを始めとした充実した研究支援も魅力的です。

とくいわざ

腸内細菌叢の解析、有機酸の測定、腸の免疫細胞の解析、代謝フラックス解析、ノトバイオオートマウスを用いた研究は、頻繁に実施しています。腸上皮のオルガノイドの作成も含めて、腸上皮細胞の解析も守備範囲となります。



Tollによる免疫応答の制御と 個体差発現の分子機構

鍵となる問い

無脊椎動物のTollを介した自然免疫応答はTLRとは異なり、感染に伴って体液中の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、Tollリガンドであるpro-spatzleを切断して成熟させ、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Tollが活性化するのか、免疫応答の個体差は何が決めるのかを理解したいと考えています。

領域に期待したいこと

Tollの活性化にはセリンプロテアーゼの切断カスケードが必要ですがこの仕組みはTLRとは異なります。しかし、哺乳類でも補体や血液凝固ではセリンプロテアーゼの切断カスケードが使われます。免疫応答の個体差も種を超えてみられます。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。アポトーシス不全個体でTollを介する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、カスパーゼ活性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精力的に行っています。



コドンバイアス認識を介した 自己指向性免疫応答の解明

鍵となる問い

コドンはタンパク質コード領域の主たる構成要素ですが、コドンの使い分けにどのような意味があるのかはあまり明らかになっておりません。私どもはこれまで同義コドンの使い分けを認識し、mRNAの選択的な分解を誘導する因子を同定し、この因子の破綻が炎症応答を引き起こすことを見出しました。この発見を足掛かりとして、生体におけるコドンの認識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

本領域はアットホームな雰囲気です。密なディスカッションができる環境であると感じており、2期目も参加させていただくことができ大変嬉しく存じます。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いるので、共同研究や議論の機会をいただくことで自らの研究を発展させ、また領域に貢献できれば幸いです。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。

Th17細胞の自己認識における脂質代謝の作用と病原性応答への意義解明

室長

遠藤 裕介

かずさ DNA 研究所
オミックス医科学研究室



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います。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、T細胞自体の脂質変化を生み出し、Th17バイアスのトリガーとなる外因性肥満環境因子は一体何なのか？を「学術的な問い」とし、肥満特有のTh17バイアスにおける抗原応答の本質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/ペプチドの同定など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。また、脂質とタンパクの会合技術が得意な先生方とぜひ一緒に仕事ができれば幸いです！

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
- ・シングルセル解析

自己シグナルが引き起こす"貪食"マクロファージを介した腫瘍成長制御の遺伝的基盤

教授

大澤 志津江

名古屋大学
大学院理学研究科



鍵となる問い

マクロファージががんを正にも負にも制御することが明らかになりつつあるが、がん原性細胞が放出する自己由来分子やシグナルに対し、マクロファージがどのように応答して双方向の作用を引き起こすのかは不明である。本研究では、ショウジョウバエをモデルとし、「マクロファージががん促進性自己シグナルを認識するメカニズム」と「がん抑制性・がん促進性の機能をマクロファージに発揮させるがん原性細胞の特性」の解明を目指す。

領域に期待したいこと

免疫学をはじめとした幅広い分野の先生からのご助言とご支援を通じ、進化的に保存された新たな自己シグナルの解明に貢献できたら幸いです。

とくいわざ

ショウジョウバエ遺伝学的解析・器官培養系でのライブイメージング



胸腺における自己抗原提示の パラドックスに迫る

鍵となる問い

胸腺の髄質において起きる負の選択では自己抗原に対して強く反応するT細胞はアポトーシスを起こして除去される。胸腺腫に重症筋無力症が特異的に合併することは長年の謎であったが、我々は病原の可能性のある神経および筋の抗原を特異的に高発現する胸腺上皮細胞nmTECを発見し、空間トランスクリプトーム解析で局在を同定した。しかし、髄質において負の選択が起きにくくなっているかどうかは不明であり、本研究での解明を試みる。

領域に期待したいこと

重症筋無力症などの自己免疫性神経筋疾患患者さんたちを診療しながら、サンプルをもらってゲノム解析やscRNASeq、空間トランスクリプトーム解析をしています。患者さんの経過と合わせて得られた網羅的データを見ていると自己免疫は色々なメカニズムによって起きることを実感でき、研究をする醍醐味を味わうことができるのですが、ドライ解析だけだと因果関係の証明までなかなかできないのがもどかしいところです。領域の先生方からは今日的な自己認識の考え方や機能解析技術を学べたらと思っています。

とくいわざ

臨床と研究、WetとDryの連携力が強みです。重症筋無力症などの臨床検体解析データに興味のある方はお気軽にご連絡ください。



組織線維化における好中球の自己免疫 センサーCD300aの機能解明

鍵となる問い

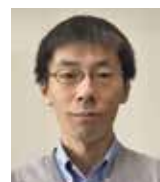
好中球は、細菌感染時の菌排除に大きな役割を果たす細胞で、その寿命は非常に短いものと考えられてきましたが、非感染性の炎症で組織に集簇した好中球は、週単位の寿命を持ち、炎症の増悪を介して組織の線維化に関与していることが近年明らかになりつつあります。その制御メカニズムの詳細を、免疫細胞に発現する自己センサーCD300aの解析を通じて、明らかにしたいと思っています。

領域に期待したいこと

本領域研究により、新たな視点や解析技術を得て自己免疫センサーの機能解明の研究に還元して本研究をより発展させるとともに、新たな研究の推進につながれば、と考えております。したがって、本領域の様々な分野の先生方との交流を得られる機会が多々あることを期待しています。

とくいわざ

生体における免疫応答を解析するために、様々な疾患モデルをマウスで樹立しています。臓器線維化および炎症モデルとして、心筋梗塞、急・慢性腎不全、肝障害、特発性肺線維症、脳梗塞、そのほか、腸炎（薬剤誘導性、T細胞移植、虚血）、がん、敗血症や、アレルギー疾患などの誘導、およびこれら生体組織における免疫細胞の解析を得意としています。



自己反応性「MP細胞」の内含する 相反的な炎症制御機能の解明

鍵となる問い

「メモリー表現型（MP）細胞」はナイーブ細胞が自己抗原を認識することにより産生され、自然免疫的感染防御という生理機能を有するCD4⁺T細胞です。一方、MP細胞は自己免疫活性という病理機能も有しますが、健常状態ではそのような「罪」はMP細胞自身の免疫抑制機能という「功」により不顕在化していることが分かりました。本研究ではMP細胞のこのような炎症促進・抑制機能という両価性を解明したいと考えています。

領域に期待したいこと

我々はこれまでに、MP細胞が自己抗原認識依存的に産生されることを明らかにしてきましたが、同細胞集団を形成する具体的な自己抗原は同定されておりません。また、MP細胞は均質な集団ではなく、遺伝子発現パターンによりいくつかの亜分画に分類されることが分かってきました。本領域研究では自己抗原の同定や一細胞レベルでの遺伝子発現解析につき、共同研究などを通じてお力添えをいただけますと幸いです。

とくいわざ

MP細胞とTh1、Th2、Th17、Treg分化との関係性を探るため、各種マスター転写因子レポーターマウスや遺伝子欠損マウス等を用いて研究を行っています。「とくいわざ」と言えるようなものではありませんが、チームワークを大切にしながらこれからも頑張っていきたいと思っています。



染色体不分離に伴う免疫原性核酸の 発生機構解明およびがん治療への応用

鍵となる問い

異所性DNAや二本鎖RNAなどの免疫原性核酸を蓄積した細胞を異常細胞として免疫細胞が認識して排除するという、自然免疫が担う本来の機能に関する分子機序の理解を深めるとともに、すでに豊富な臨床実績がある薬剤等を「免疫原性核酸の誘導」という観点から再評価して、抗がん剤投与の適切な患者選択・治療選択に有用な患者層別化マーカー開発に繋がる研究を目指したいと考えています。

領域に期待したいこと

私自身は、がん細胞生物学やシグナル伝達系の研究領域を専門としていますが、免疫学領域の基礎研究者の方々との交流を通じて新たな視点を学びたいと考えています。

とくいわざ

免疫細胞とがん細胞の相互作用を解析するための3次元共培養、免疫不全マウス移植モデルと正常免疫マウス移植モデルの治療効果の比較などを通じて、抗がん剤/分子標的薬を投与した際の遺伝子発現の変化、免疫微小環境の変化などをシーケンス解析、Flow-cytometryやMulti-Color IHCなどにより解析しています。



非感染的に誘導される進化的に 保存された自己指向性免疫機構の解明

鍵となる問い

研究代表者は、ハエ幼虫に軽く触れるという非損傷性ストレス刺激や他の物理的ストレスが、自然免疫を強く誘導することを見出しました。ストレスは自己リガンドを体内に発生させ、無菌炎症開始の第一ステップである自己指向性自然免疫の活性化を誘導するという作業仮説に基づき「ストレスが自己指向性自然免疫を誘導するメカニズムは何か？」という学術的問いに答えるため研究を進めます。

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。



MHCクラスIIによる新規自己指向性 免疫制御機構の解明

鍵となる問い

MHCクラスII欠損によって惹起される大腸炎における自己指向性免疫の実体と共生微生物の役割、そしてMHCIIによるそれらの制御機構は何か、が鍵となる問いです。

領域に期待したいこと

研究領域のみなさんとの共同研究やディスカッションの機会を楽しみにしています。

とくいわざ

領域で取り組む研究内容では腸管免疫が中心となりますが、得意な実験は感染実験です。最近は専らワクシニアウイルスを使用することが多いですが、リステリア菌、水泡性口内炎ウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（急性感染または持続感染モデル）などを扱った経験があります。



加齢により増加するIgGの自己認識の実態とその意義の解明

鍵となる問い

老化により出現する自己抗体の全体像の把握、その生理的意義、そしてそれらを司る分子メカニズムの解明。

領域に期待したいこと

自身が免疫学の専門家ではないため、研究の方向性、方法論、データの解釈など、全般に渡り少しの遠慮もないご指導を頂ければ有り難く存じます。既に老齢マウス組織内の抗体結合タンパク質プロファイルや、高齢マウスと循環系を共有させた若齢マウスの組織に流れ込む抗体の種類のデータなどについて解釈に難しさを感じている部分があり、これらを含む複数の案件について領域内の交流を通じて道を拓いて行きたいと考えております。

とくいわざ

マウスを用いて老化研究を行っており、関連知識やマテリアルなどに関して協力できる点があればと思います。またプロテオミクス解析やバルクRNA-Seq解析も頻繁に行っており、これらの点においても協力できる点があるかもしれません。多種の哺乳動物種・系統の遺伝子発現プロファイルデータを用いた種間比較解析は得意とするところです。



免疫センサーによる死細胞クリアランス制御と炎症慢性化機構の解明

鍵となる問い

臓器局所の微小環境でどのような細胞間相互作用が生じ、それがどのように細胞の形質変容をもたらし、炎症を遷延させ、病態を形成していくのか。病態に可塑性はあるのか、point of no returnのpointはどこなのか。これらについて、個体レベルから分子レベルまで、大きく細やかな視点を持って明らかにしていきたいと思います。

領域に期待したいこと

素晴らしいチームに加えて頂き、ありがとうございます。様々な解析技術や多様な免疫細胞について学ばせて頂きたいと思います。

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）、急性肝障害（2/3肝切除）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

免疫センサー補体成分C1qによるB細胞自己寛容維持と自己免疫疾患発症制御機序の解明

客員教授

鏑田 武志

日本大学
歯学部



鍵となる問い

補体古典経路の最初の分子C1qは免疫複合体を認識する以外に、種々の微生物を直接認識し、補体経路の活性化などによりこれら微生物を排除する免疫センサーであるとともに、phosphatidyl serineやcalreticulinなどの自己分子を認識し、SLE発症を強力に抑制する。そこで、どのような仕組みでC1qの自己認識がSLEの発症を抑制するのが鍵となる問いである。

領域に期待したいこと

すでに行われていることと思いますが、活発な情報やサンプルの交換、共同研究を期待します。

とくいわざ

種々の抗原へのB細胞の応答をin vitroで解析する技術

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

脳発達プロセスにおける自己認識機構を介したセルフcDNA量依存的な「功」と「罪」

助教

中嶋 秀行

九州大学
大学院医学研究院



鍵となる問い

近年、L1-mRNAから逆転写されたL1-cDNAが自己由来の機能性分子として作用することで炎症反応を引き起こし、病態発症に関与することが明らかとなってきた。しかし、これまで長らく同一生命体内で共存してきたL1から産生されるL1-cDNAは、有用な機能は持たなかったのか？この疑問に答えるため、本研究では正常脳発達時における内因性因子L1のcDNAを介したシグナル機構の生理的意義を明らかにする。

領域に期待したいこと

これまで神経科学を専門として研究を行っており、免疫学の領域に参加させてもらうのは初めてなので、領域のスタンダードな考え方などを身につけたい（感じたい）と思っています。また、2期目の公募からの参加で知り合いが少ないため、領域メンバーとの直接的な交流機会が多くあるとうれしいと思っています。

とくいわざ

精神・神経疾患のモデルマウスを用いて研究を行っており、社会性や記憶形成等に関連するマウスの行動解析は一通りできます。また、疾患患者由来iPS細胞から脳オルガノイドを作製し解析する技術は確立しています。



T細胞の自己・非自己認識を決定する 交叉反応性ペプチドの同定

鍵となる問い

本研究では、胸腺内の自己抗原とTCRとの交叉反応によってT細胞レパトアが適度に調節されるという仮説を検証することを目的とする。従来の「分子模倣 (molecular mimicry)」を逆転させた概念であり、免疫系による自己・非自己認識の境界を設定するしくみの本質が内包されていると考えられる。本仮説の根拠となる自己抗原ペプチドを同定し、免疫学的自己と非自己は連続的であることを実験的に証明する。

領域に期待したいこと

TCRの一次構造をもとに抗原ペプチドを特定するのはいまだ困難であり、アルゴリズムによる予測にも限界がある。領域から提供されている自己ペプチドライブラリーや構造解析などの技術支援、および領域内の研究者との共同研究、意見交換、方法論や経験則の共有によって、上記の問題点が克服されることを期待する。また、本研究で得られるT細胞やストロマ細胞に関する成果を共有することで他の研究者の課題解決にも貢献したい。

とくいわざ

- ・免疫組織ストロマ細胞（胸腺に限らず）の調製、フローサイトメーター解析、ソーティング。
- ・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、Cre-KI、GFP-KI、B6以外の系統でのKIなどの実績あり）。
- ・レトロジェニックマウスの作製（TCR発現マウスなど）。



免疫センサーLILRA2の 自己認識による功と罪の解明

鍵となる問い

免疫活性化レセプターLILRA2のリガンドであるフィブリノーゲンは、自己である血小板だけでなく非自己である細菌にも結合する分子であり、LILRA2は内（自己）と外（非自己）を見分けてい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、「免疫センサーLILRA2が自己由来分子フィブリノーゲンを認識することによる「功」と「罪」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

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、レセプターのリガンド同定手法、特異的なモノクローナル抗体の作製を得意としています。



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

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ます。本研究では、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、を鍵となる問いとして設定し、免疫システムが内包する自己指向性の理解につながるような研究成果が得られればと思っています。

領域に期待したいこと

領域内共同研究や意見交換による研究課題のスムーズな遂行と発展はもちろんのこと、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ます。

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



Lipolytic cytokine としての sPLA₂による免疫制御の功と罪

鍵となる問い

細胞外小胞 (EV) はsPLA₂の反応の場を提供します。sPLA₂による脂質分解を受けたEVは、sPLA₂の種類やEVの脂質組成に応じて、病態の抑制—「功」にも増悪—「罪」にも作用します。すなわちsPLA₂は、細胞外脂質センサーであると同時に、EV修飾を介して細胞間相互作用を担うlipolytic cytokineとしての側面を持っています。しかしながら、その分子機構は完全には解明されていません。

領域に期待したいこと

研究代表者はこれまでに脂質生物学研究で多くの業績を挙げ、免疫調節因子としてのsPLA₂の機能を報告してきました。本領域に参画することにより、脂質解析技術や脂質関連の欠損マウスを領域に開示・提供することで、新たな共同研究の創出につなげたいと考えています。当該領域が有する免疫学の最新解析技術と知識は、本研究に新たな視点を導入し推進するための一助となります。

とくいわざ

脂質の網羅解析 (リピドミクス) は日常的に行なっています。脂質関連の遺伝子改変マウスを多く保有しており、特にPLA₂関連の欠損マウスはほぼ全種類を揃えています。これらを用いて様々な病態モデル (アレルギー、免疫疾患、代謝疾患、神経疾患、がんなど) を解析しています。



T細胞の新たな認識機構： セルフとネオセルフの識別機構の功罪

鍵となる問い

教科書的な概念である「自己と非自己の識別」だけでは自己免疫疾患のメカニズムを十分に説明できません。自己免疫疾患において、攻撃対象となる“自己”とは一体どのような抗原か？MHCクラスII分子の抗原提示異常により生ずる「ネオセルフ」は、自己分子であるにも関わらず、T細胞に異物として認識されます。本研究では、ネオセルフがもたらす功と罪の解明を目的とします。

領域に期待したいこと

研究の発展のためには、同じテーマを違う角度から研究している方々と話すことが非常に有効だと考えます。また、領域内の先生方がどのような研究者人生を歩んできたのかも興味があります。

とくいわざ

タンパク解析、トランスジェニックマウスを用いた移植実験、組織染色、scRNA-seqなど。最近は、自己免疫疾患患者やマウスのTCRライブラリーを作成し、その抗原特異性について解析しています。

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/>
X (旧Twitter) : <https://X.com/ImmunoThyself>

.....
本領域では X (旧 Twitter) を開設しています

[<https://X.com/ImmunoThyself>]

論文発表などを掲載しますのでご利用ください。

