

免疫ダイナミズムの統合的理解と免疫制御法の確立



夢はバラ色

審良 静 男*

Comprehensive understanding of immune dynamism :
toward manipulation of immune responses

1. はじめに

内閣府主導の「最先端研究開発支援プログラム」が3月20日にスタートしました。日本中で30選ばれた研究課題の一つに私たちの審良プロジェクト「免疫ダイナミズムの統合的理解と免疫制御法の確立」があります。研究者にとって自由度の高い多年度にわたる研究資金（最終年度まで繰越可能）であることと、「サポートチーム」の結成等、研究者が研究に専念できる支援体制の確立が求められているということが特徴で、平成25年度までのプロジェクトになっています。私たちは、大阪大学を中心に免疫機構を解明することで感染症・癌ワクチンや難病治療法の開発につなげたいと研究をおこなっています。

現在、国民の5人に2人がアレルギー性疾患を患い、年間医療費8000億円の医療費が必要となっています。また、リウマチ、膠原病などの自己免疫疾患には国民の200人に1人が罹患しており、年間に約3000億円の医療費が使われています。すなわち免疫疾患を制御することは、国民4000万人の健康と、1兆円以上の医療費の問題を解決する前提となっています。一方、世界では年間1500万人もの命が感染症で失われ、新型インフルエンザ、HIV、SARSなどに代表される新興感染症など感染症の脅威も未だ消え失せてはいません。更に、免疫系が癌の発症、防御と深く関わることもよく知られています。従っ

て、免疫を真に理解しこれを制御することは、現代社会が直面するアレルギー、自己免疫病、感染症や癌を克服し、健康・安全社会を実現する上で非常に重要です。私たちの研究は、我が国が目指す健康・安全・安心社会を実現していくために必要不可欠であり、真の免疫機構の理解に基づいた世界に先駆け免疫先端医薬品の開発は、産業の国際競争力の強化、さらには「健康技術立国」としてのわが国の国際地位の向上にもつながると期待されています。

2. 自然免疫と獲得免疫

免疫とは病原体や癌細胞などを排除する機構です。免疫の破綻は自己免疫疾患やアレルギー、感染症など様々な疾患の原因となります。従って、免疫を知り、自由に操作することは免疫疾患の治療法を開発する上で非常に重要です。

免疫は大きく、病原体の初期認識に関わる自然免疫と、免疫記憶に重要な獲得免疫機構に分けることが出来ます。これまで長い間、自然免疫と獲得免疫は独立していて、自然免疫は細菌、ウィルス、寄生虫が体の中に入ってきた時、単にそれを取りこんで貪食する作用だと考えられてきました。しかし私たちの研究で、自然免疫を司るマクロファージ（貪食細胞）に病原体の受容体（Toll-like receptor : TLR）があることがわかりました。しかも驚くことに受容体TLR9は細菌のDNAを認識していたのです(1)。免疫とは無縁と考えられていたDNAの受容体があるという報告は世界中に驚きを持って迎えられました。TLRがないと獲得免疫が誘導されないこと、また病原体の成分によってマクロファージはいろいろな種類のサイトカイン（情報伝達物質）を出すことより、TLRが獲得免疫への橋渡しとして重要な役割を担うことも分かってきました(図1)(2)。自然免疫に関する私たちの研究は、1998年～



*Shizuo AKIRA

1953年1月生
大阪大学大学院 医学研究科 (1984年)
現在、大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 拠点長
TEL : 06-6879-8303
FAX : 06-6879-8305
E-mail : sakira@biken.osaka-u.ac.jp

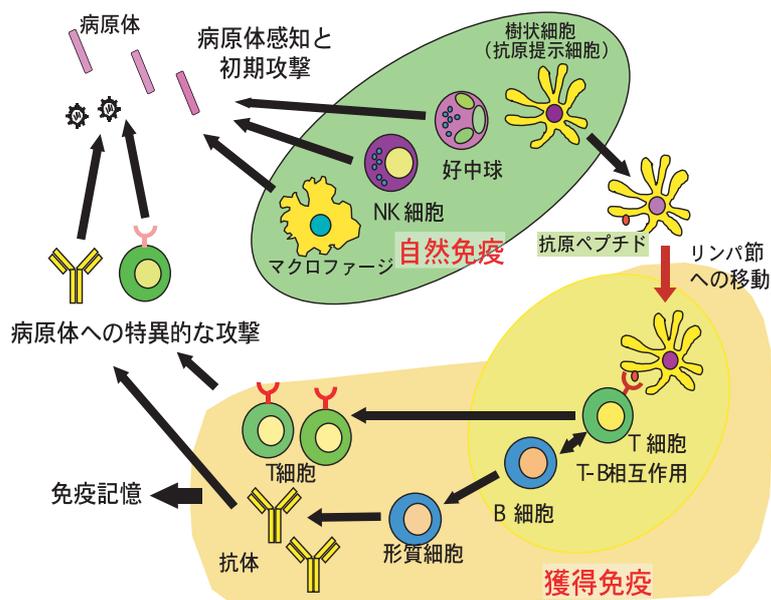


図1：自然免疫と獲得免疫

2008年、免疫分野での論文被引用総数世界第1位などの形として評価されています。

3. 最先端研究開発支援プログラム（審良プロジェクト）で目指すこと

これまで、自然免疫、獲得免疫に関わる個々の細胞がどのように病原体を認識し応答するかに関し急速に解明が進んできました。しかしながら、免疫細胞制御の包括的理解にはほど遠い状況です。また自然免疫機構のみをとってもその調節メカニズムは充分に分かっていません。このプロジェクトでは、現在までに明らかとなった鍵となる分子・細胞について、分子間・細胞間の相互作用の全体像を解明するために、自然免疫から獲得免疫までの動的機構を、イメージング技術やシステムズバイオロジーを用いて包括的、統合的に理解することを目的としています。そのため6つのサブテーマを設け、互いに連携を図ることにより、研究を推進しています。

3-1：自然免疫から獲得免疫活性化機構の解明

免疫は性質の異なる細胞が、他の細胞と相互作用しながら体内を循環する複雑系のネットワークです。審良グループは、遺伝子欠損マウスを作製することにより、マクロファージ上のパターン認識受容体 (Pattern - recognition receptors: PRRs) の役割を解析してきました。その結果、各TLRの受容機構が判明し、刺激によって誘導された細胞内伝達物質が、

さらに別種の細胞内伝達物質の発現を制御するという二段階での発現制御メカニズムの存在等が明らかになりました。現在、遺伝子欠損マウス間で遺伝子発現の比較検討を行い、遺伝子発現ネットワークの包括的理解を目指しています。

3-2：イメージング技術の開発

免疫ネットワーク、さらにはその破綻による病態を真に理解するために、免疫細胞の活動の実態・動態・全体像を時間軸まで入れて捉えることができる新たなイメージング技術の開発 (分子イメージング、生体イメージング) が必要です。現在、細胞やタンパク質イメージングに広く使われている蛍光プローブは可視光を必要とするため、光の透過性に限界のある生体内反応を見ることはできません。そこで蛍光プローブ開発の専門家である大阪大学・菊地和也教授がプロジェクトに加わりました。MRI (磁気共鳴イメージング) は、高い空間分解能で生体深部を画像化できる測定法です。MRIで可視化できるプローブを使って生体内の生きた免疫細胞を観察したり、加水分解酵素の¹⁹F-MRIプローブの開発を行い (3)、生物個体内における酵素活性の可視化を行うことが期待されています (図2)。

一方、多光子顕微鏡を用いたイメージングにおける日本の草分けである大阪大学・石井優准教授は、マウスを生かしたままの状態、骨髄における免疫細胞の可視化に初めて成功しています (4)。また、

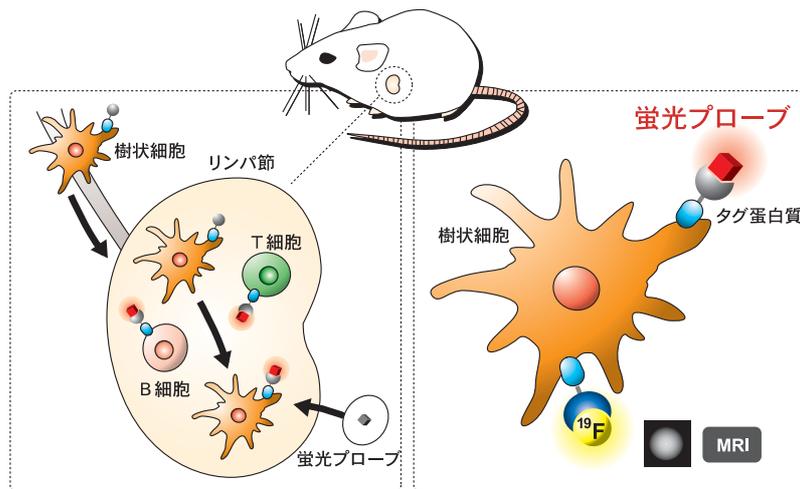


図2：免疫細胞のラベル化と動的挙動観測蛍光及びMRIを用いて追跡する

ラマン顕微鏡を用いたイメージングの専門家である大阪大学・Nicholas Smith 准教授は、免疫応答時の細胞内小器官や細胞質変化を、ラベルをしないで生きたまま調べようとしています。

3-3：より多角的な研究を

システムズバイオロジーの研究に関しては東京大学・中井謙太教授、免疫に関わる蛋白質構造情報を解析し、機能解析につなげる目的では北海道大学・稲垣冬彦教授が各々サブテーマリーダーとして加わっています。

免疫関連分子の活性化にはその細胞内局在、トラフィックが重要であることが明らかになってきています。本研究では自然免疫系の解析に細胞生物学的視点を加え、そのダイナミズムを解析します。

3-4：将来への応用

私たちのプロジェクトでは、自然免疫、獲得免疫を制御する方法論を組み合わせることにより、自己免疫疾患、アレルギー疾患、感染症、癌ワクチン開発を推進するための、免疫医薬、ワクチンなどの応用的な研究も行います。更に、免疫制御分子の構造生物学的アプローチ、さらにはそれらを基盤とした画期的な免疫操作技術、臨床診断法、創薬スクリーニング法の開発を目指しています。

- (1) Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, Matsumoto M, Hoshino K, Wagner H, Takeda K, Akira S. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature*. 408(6813):740-745:(2000)
- (2) Yamamoto M, Yamazaki S, Uematsu S, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Kaisho T, Kuwata H, Takeuchi O, Takeshige K, Saitoh T, Yamaoka S, Yamamoto N, Yamamoto S, Muta T, Takeda K, Akira S. Regulation of Toll/IL-1-receptor-mediated gene expression by the inducible nuclear protein IkappaBzeta. *Nature*. 430(6996):218-222:(2004)
- (3) S. Mizukami, R. Takikawa, F. Sugihara, M. Shirakawa, & K. Kikuch Dual Functional Probe to Detect Protease Activity for Fluorescence Measurement and ^{19}F MRI. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48, 3641-3643(2009)
- (4) Ishii M, Egen JG, Klauschen F, Meier-Schellersheim M, Saeki Y, Vacher J, Proia RL, Germain RN. Sphingosine-1-phosphate mobilizes osteoclast precursors and regulates bone homeostasis. *Nature*. 458: 524-528:(2009)