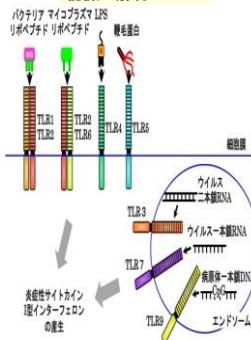


免疫学フロンティア研究センター・自然免疫学
微生物病研究所・自然免疫学（審良静男教授）

病原体の感染から私たちの体を守る免疫機構は、大きく自然免疫と獲得免疫に分けることができます。B細胞やT細胞が関わる獲得免疫とは異なり、自然免疫は非特異的で下等なシステムであると考えられていました。しかしながら、自然免疫はToll-like receptor (TLR)などのパターン認識受容体を介して病原体を特異的に認識し、サイトカインやインターフェロンの産生を誘導することにより病原体の排除を行うことが明らかになりました。また、自然免疫には刺激性の自己成分に反応し、痛風や糖尿病などの生活習慣病の発症に関わる負の側面があることが明らかになってきています。さらに、自然免疫に関わる細胞であるマクロファージには、炎症を誘導するだけでなく、脂肪代謝、創傷治癒やがん転移などの様々な応答を制御する機能があることも明らかになってきています。私たちは共に自然免疫を研究し、免疫疾患の原因究明や治療法の確立を目指す仲間を募集しています！

TLRによる病原体認識の解明



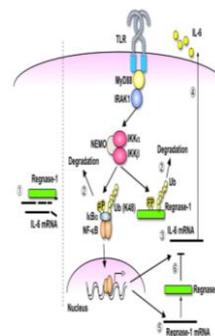
TLRは、ショウジョウバエから哺乳類まで保存された受容体で、細菌やウイルスなどの病原体に特徴的な成分を認識します。我々は、哺乳類に約10種類存在するTLRがそれぞれ異なる病原体成分を認識することを、遺伝子欠損マウスを解析することにより明らかにしてきました。病原体の成分を認識したTLRは、サイトカインやインターフェロンの産生を誘導することにより、宿主を病原体の感染から守ります。

自然免疫細胞サブセットの解明



M2型マクロファージは寄生虫感染、アレルギー応答、脂肪代謝、創傷治癒やがん転移などに関与しているマクロファージサブセットの一つです。私たちは、アレルギー誘導性成分キチン刺激によって出現するM2型マクロファージの誘導にヒストン脱メチル化酵素Jmjd3を介した転写因子IRF4の発現誘導の役割、組織常在性のM2型マクロファージの分化には、Trib1による転写因子C/EBPαの発現抑制の役割を明らかにしました。さらに、難病の繊維症発症メカニズムの一端に関わる、疾患特異的マクロファージSatMを発見しました。現在はマクロファージの分化や機能に関わる因子の解析、遺伝子改変マウスを用いて、創薬に繋がる研究を進めています。

自然免疫応答調節機構の解析

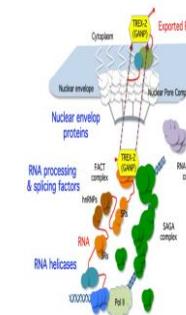


TLRによる自然免疫応答は厳密にコントロールされ、過度な炎症により宿主が傷つくことを防いでいます。私たちは、TLR刺激により発現誘導されるRNA分解酵素Regnase-1を同定し、この酵素がTLR刺激により誘導される炎症性サイトカインのmRNA分解に関わることを見出しました。Regnase-1は転写後修飾を制御することにより、炎症性疾患の発症を防ぐ役割を果たしています。また、Regnase-1による転写後修飾は、T細胞の活性化制御においても重要な役割を果たすことが明らかになってきました。現在は、各種細胞におけるRegnase-1の役割について詳細な検討を進めています。

参考文献

Sato et al, *Nature*, 2017.
Maeda & Akira, *Int. Immunol.*, 2017.
Maeda & Akira, *review, Immunitty*, 2016.
Mino et al, *Cell*, 2015.
Singh et al, *Nat. Commun.*, 2013.
Uehata et al, *Cell*, 2013.
Sato et al, *Nature*, 2013.
Iwasaki et al, *Nat. Immunol.*, 2011.
Sato et al, *Nat. Immunol.*, 2010.
Matsushita et al, *Nature*, 2009.

免疫応答におけるRNA代謝の解析



近年、種々の非コーディングRNAが機能性RNAとしての役割を担っていることが知られてきました。しかしながら、核内で転写された莫大な数のRNA種が、核膜孔を経て細胞質へ運ばれていく過程に、どのようにしてRNAヘリケースやスプライシング因子などのRNA結合分子群と相互作用をしながら調節されているかについては明らかではありません。RNA代謝においてRNA輸送体TREX-2が、いくつかの標的RNAを制御していることを見出しています。この制御機構を中心として、次世代シーケンス解析と超解像度顕微鏡技術を駆使しながら、免疫応答に関わる機能性RNAの選択性機構と細胞局在調節の解明に向けて取り組んでいます。

連絡先：審良静男・前田和彦・佐藤荘

email: sakira@biken.osaka-u.ac.jp
kazmaeda@biken.osaka-u.ac.jp
sohsato@biken.osaka-u.ac.jp

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
大阪大学免疫学フロンティア研究センター自然免疫学
TEL: 06-6879-8303
URL: http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/laboratory/shizuo_akira/
<http://hostdefense.ifrec.osaka-u.ac.jp/ja/index.html>