

【新学術領域研究（研究領域提案型）】 生物系



研究領域名 ネオ・セルフの生成・機能・構造

徳島大学・先端酵素学研究所・教授

まつもと みつる
松本 満

研究課題番号：16H06495 研究者番号：60221595

【本領域の目的】

長い間、「セルフ」対「ノン・セルフ」の枠組みが免疫認識のフレームワークと考えられてきた。ところが、HLA（human leukocyte antigen：ヒト白血球型抗原）同士のコホモ会合体が T 細胞に抗原提示するという事実、ならびにミスフォールド蛋白質が HLA と結合して自己抗体の標的になるという意外な事実などが明らかになり、免疫細胞による抗原認識機構として「新たな自己（ネオ・セルフ）」の概念を創出するに至った。また、胸腺での自己寛容の成立、金属・薬剤アレルギー病態、腫瘍に対する免疫応答などの局面でも『ネオ・セルフ』という新たな枠組みを設定することで、様々な現象の謎が解ける可能性がある。本研究領域では構造生物学、ゲノム情報解析、イメージング、数理的アプローチ、1 細胞解析などの多面的・最新の方法論を結集して新たな免疫認識機構を統合的に理解し、難治性免疫疾患の病態解明に臨む。

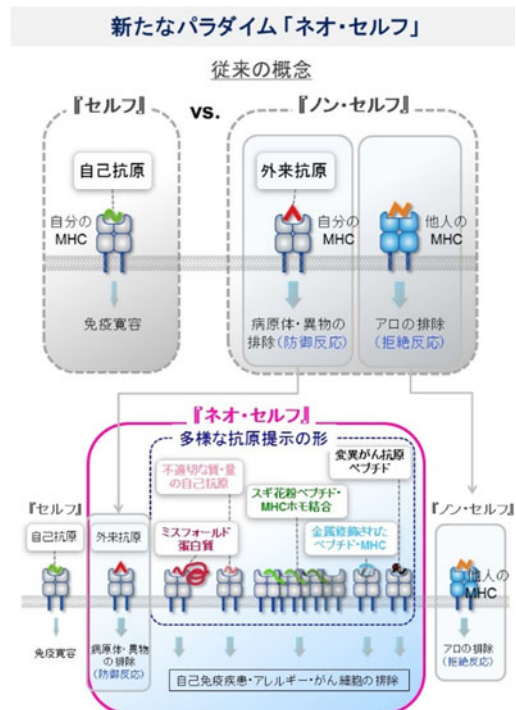
【本領域の内容】

自己免疫疾患およびアレルギーは、それぞれ「セルフ」あるいは「ノン・セルフ」に対する異常免疫応答と捉えられ、このドグマに従って、異常免疫応答のメカニズムを明らかにすることで病気の原因を探ろうとする研究がこれまで繰り返されてきた。ところが、平成 22-26 年度新学術領域研究（HLA 進化と疾病）の研究では、抗原ペプチド-MHC（Major Histocompatibility Complex：主要組織適合抗原複合体、ヒトでは HLA）複合体が通常とは異なる構造をとることで、自己免疫疾患やアレルギーの引き金となっている可能性が見えてきた。すなわち、自己の MHC と提示されるべき抗原（ペプチド）との複合体は従来考えられていたような単純な構造ではなく、多種多様な形態をとることで、様々な免疫応答を惹起することが明らかになった。こうした抗原-MHC 複合体の質的・量的な変化によって引き起こされる免疫応答は従来の「セルフ」、「ノン・セルフ」という抗原分類では考慮されていなかった。そこで、本新学術領域研究では、正常の「自己抗原-MHC 複合体」とは質的・量的に異なる種々の形態をとる「自己抗原-MHC 複合体」を新たに『ネオ・セルフ』と定義し、多面的アプローチによってその実態解明に取り組む。

【期待される成果と意義】

『ネオ・セルフ』という新たな概念を設定することによって初めて、自己免疫疾患やアレルギー、さらに自己の細胞である腫瘍細胞に対する宿主免疫応

答の基本原則が理解できるようになると期待している。これまでの研究のように、自己の組織に攻撃を仕掛ける免疫細胞の異質性を探求するのではなく、異常免疫応答の引き金となる『ネオ・セルフ』の免疫学的ならびに構造生物学的性状を明らかにする試みによって、免疫関連疾患の病態が明らかになるのみならず、腫瘍細胞に対する免疫応答（がん免疫）を効果的に誘導するための基盤作りが可能になる。



図：従来の「セルフ」対「ノン・セルフ」の概念に替わる新たな免疫認識の形を探る

【キーワード】

自己免疫疾患：何らかの原因により、免疫系が自分自身の組織や臓器に攻撃をしかけるようになり発生する病態。

MHC：白血球をはじめとするヒトの免疫細胞表面に発現し、免疫応答に重要な役割を担う分子。個人ごとに異なり、きわめて多様性に富む。理由は不明だが、様々な自己免疫疾患の発症と関連性がある。

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度－32 年度
1,064,600 千円

【ホームページ等】

<http://www.tokyo-med.ac.jp/neoself/>



Title of Project : Creation, function and structure of neo-self

Mitsuru Matsumoto
(Tokushima University, Institute for Enzyme Research,
Professor)

Research Project Number : 16H06495 Researcher Number : 60221595

[Purpose of the Research Project]

A classical concept of “self” vs. “non-self” has been a long belief of immune-cell recognition. However, recent findings suggested that there must be other forms of immune-cell recognition: first, a homophilic HLA (human leukocyte antigen) presents antigens to T cells. Second, an HLA in complex with misfolded protein can become the target of autoantibodies. Based on these findings, we are now proposing a novel concept of “neo-self” by which we are hoping to elucidate many immunological enigmas such as the mechanisms for the establishment of self-tolerance within the thymus, pathogenesis of allergy against metals and/or drugs, and inefficient cancer immunotherapy. Our aim is to reveal the pathogenesis of intractable immunological disorders by introducing many state-of-the-art technologies including structural biology, genomic analysis, imaging technique, bioinformatics and single-cell analysis.

[Content of the Research Project]

Many studies have been conducted with the belief that autoimmune disease and allergy are the abnormal immune responses against “self” and “non-self”, respectively, with limited success. However, during the course of research project of “HLA evolution and the disease” (FY2010-2014), it turns out that complex between peptide antigen and MHC (pMHC) is not a simple structure that had been appreciated. Instead, existence of many forms of pMHC have been found, which was unexpected in an immunological concept of “self” vs. “non-self”. Based on these findings, we will elucidate the exact nature of pMHC in a quantitative and qualitative way with a proposal of a novel concept of “neo-self”.

[Expected Research Achievements and Scientific Significance]

By conducting the studies with the novel concept of “neo-self” from different viewpoint, we are hoping that we will be able to elucidate the mechanisms underlying many immunological disorders such as autoimmune disease and metal and/or drug allergic reactions. We are also hoping that we will be able to establish the basic knowledge for the development of a novel cancer immunotherapy.

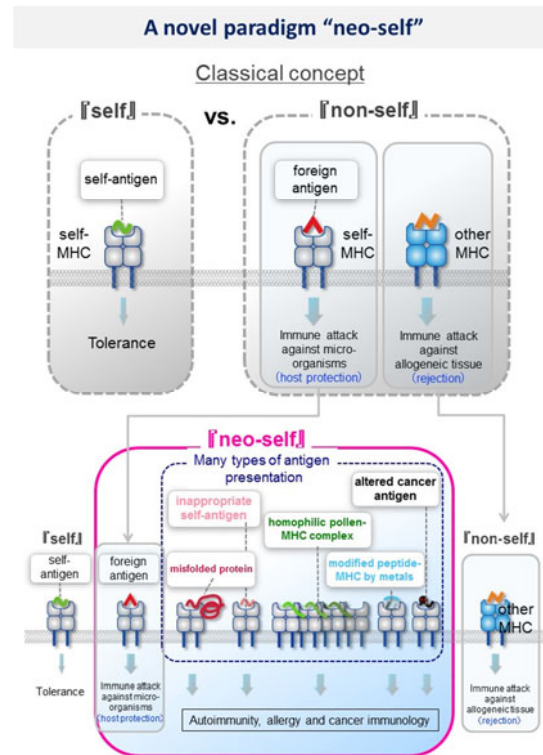


Figure: Searching for an alternative model for a classical concept of “self” vs. “non-self”

[Key Words]

Autoimmune disease: abnormal condition in which immune system attacks our own body. The exact mechanisms for this phenomenon need to be determined.

MHC: molecules expressed by immune cells, which have a huge variation among the people. Although the mechanisms have not been revealed yet, there is a strong association between the types of MHC and the susceptibility of various autoimmune diseases.

[Term of Project] FY2016-2020

[Budget Allocation] 1,064,600 Thousand Yen

[Homepage Address and Other Contact Information]

<http://www.tokyo-med.ac.jp/neoself/>