

研究領域名	内因性リガンドによって誘導される「自然炎症」の分子基盤とその破綻
領域代表者名	三宅 健介 (東京大学・医科学研究所・教授)
研究期間	平成21年度～25年度

全ての多細胞生物が共有する恒常性維持機構における新概念、「自然炎症」の創出

1. 本領域の目的

ショウジョウバエからヒトまで保存されている病原体センサーは、病原体を特異的に認識し、自己成分には認識しないと考えられてきた。一方、病原体センサーの認識機構の解明が進むにつれ、このセンサーは自己由来内因性リガンドにも応答し、恒常的な炎症反応（自然炎症）を誘導している可能性が明らかになりつつある。即ち、腸管において、常在菌と病原体センサーが平衡状態にあるように、代謝産物などの内因性リガンドと病原体センサーの平衡状態が存在し、組織の恒常性維持に貢献していると考えられる。内因性リガンドは、量的に過剰になること、あるいは尿酸結晶のような疾患特異のリガンドに質的に変化することにより、非感染性炎症を誘導する可能性を我々は考えている。従来、炎症あるいは組織障害時においてのみ内因性リガンド・病原体センサー相互作用は、検討されてきたが、健常時でも代謝産物と病原体センサーの相互作用が機能しており、この全貌を理解する上で、健常時から組織障害時まで不連続ではなく連続的なものとして理解する必要があると考え、本研究領域では自然炎症という概念を提唱する。ショウジョウバエ遺伝学、マウス免疫学、ヒト臨床内科学の、3分野を自然炎症という概念で有機的に関連させて学際的な研究を展開し、自然炎症という新たな視点から非感染性慢性炎症疾患の本質を明らかにすることが本領域提案の狙いである。

2. 本領域の内容

ハエ、マウス、ヒトにおいて、内因性リガンド・病原体センサー相互作用の検出システムの系を確立し、その系を用いて内因性リガンドを検索する。健常時、および慢性炎症疾患由来のサンプルも検索する。また、内因性リガンドが、病原体センサーを介していかなる応答を細胞に誘導するのか、遺伝子発現を中心に調べてゆく。さらにリガンド・センサー相互作用が如何にサイトカイン産生に関連しているか、いかに炎症性疾患病態と関わっているのか、病態生理的意義の解明を目指す。

3. 期待される成果

これまで、感染症を中心に解析が進められてきた病原体センサーが、非感染性の炎症疾患にも関わっていることを示すことで、病原体センサーを中心とする自然免疫システムの新たな側面を明らかにすることができ、新たなパラダイム形成が期待できる。また、その機能が、ハエからヒトまで共通した基盤からなっていることを示すことができれば、生物学上、大変重要な知見といえる。また、これまでサイトカインの側面から理解されてきた非感染性炎症疾患を病原体センサーの観点から、捉えなおすことも重要な成果といえる。

【キーワード】

病原体センサー：病原体成分を直接認識し、活性化シグナルを伝達することで、防御反応を誘導する。自然免疫機構における病原体認識の中核をなしている。

【科学研究費補助金審査部会における所見】

ハエからヒトまで保存されている病原体センサーが、非感染時においても自己内因性リガンドに応答し弱い炎症を誘導していることが明らかとなってきた。本研究領域では、これを「自然炎症」と定義し、この分子基盤を解明することを目的とする。自然免疫研究は格段の発展を遂げているが、これまでに領域代表者は当該分野に大いに貢献してきた。従来の自然免疫と内因性の病態を分子レベルで結びつけ、特に Toll 様受容体が内因性リガンドを認識することに着目した点において、新しい学術分野として興味深い提案となっている。領域組織は、領域代表者を中心に比較的若手の研究者を結集してよくまとまり、ショウジョウバエからヒトに至るあらゆる段階の研究者を加えていることから有機的な研究が期待される構成となっている。新規リガンドの同定方法や、個々の計画研究の連携などに改善すべき点はみられるものの、本研究領域が提唱する概念は非常に独創的であり、得られる結果は基礎的な生命科学の発展のみならず、ヒトにおける病態の解明にも寄与することが期待される。

内因性リガンドと病原体センサーによって誘導される自然炎症

