



領域代表者	大阪大学微生物病研究所・教授 山崎 晶（やまさき しょう）		研究者番号:40312946
研究領域情報	領域番号：22A304 キーワード：免疫センサー、自己認識、生体恒常性、免疫疾患	研究期間：2022年度～2026年度	

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

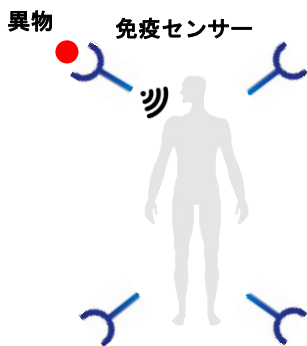
●研究の全体像

パンデミックを経て、免疫学は一般社会にとって極めて身近な存在になった。宿主免疫の重要性は万人の知るところとなり、ワクチンは短期間で世界に普及した。このように、免疫学はヒトの病気に極めて近い学問分野である一方、長年科学的に解明されていない現象や疾患が数多く残っている。とりわけ、「如何にして免疫系は自分の体を攻撃することなく（自己寛容）、変容する異物を適切に攻撃できるのか。」という基本的な問いに対する明確な解答も未だ得られていない。我々は、こうした未解明の問題を解決するには、これまでの概念とは異なる新たな視点・技術に基づく学際的かつ組織的なアプローチが必要であると考えた。

これまで、免疫系は、病原体など異物の認識・排除に特化したシステムであり、専ら「外」を見ていると考えられてきた。ところが近年、自然免疫（先天性免疫）、獲得免疫（適応免疫）を担う多くの免疫センサーが自己分子を認識することが明らかとなり、自己分子（タンパク質、核酸、脂質、糖鎖、代謝産物等）の量的・質的変動を感知することで恒常性を維持する「功」の役割を持っていることが少しずつわかってきた。実際、領域メンバーらは免疫系による自己認識の実例を独自に見出してきたことから、こうした自己認識は、偶発的な交差反応ではなく、むしろ生体に本来内包される必然なのではないかと考えるようになった（図1）。認識の対象となる自己分子は多岐に渡ることから、これらの有機物で構成されるあらゆる生命現象の素過程は、直接・間接的に免疫系とリンクすると考えられるため、その実体の解明は幅広い生命現象や疾患の新たな理解に寄与すると期待される。こうした独自の知見とアイデアに基づき、私たちは、免疫システムによる自己認識を再定義することで、生命科学に新たなレイヤーをもたらし、未知の生命現象の解明に繋がる確度の高い取り組みが可能になると確信し、本領域を組織した。

従来の考え方：

免疫センサーは専ら外を見ている



本領域の提言：

免疫センサーは内も見ている

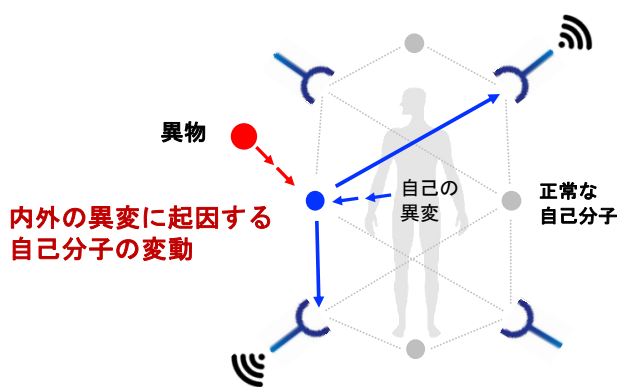


図1 本領域が提唱する発想の転換

●現状と問題点

これまでに、病原体を攻撃する有益な応答は比較的良く理解されている。一方、自己認識に関しては、誤って自分を攻撃してしまう有害な側面（罪）が少しずつ分かってきている状況である。これに対し、自己認識の有益な側面（功）はほとんど明らかにされていない。免疫システムが持つ「自己指向性」に目を向けることで、保護性応答の分子実体を表と裏の両面から明らかにできるのではないかと考えた（図2）。

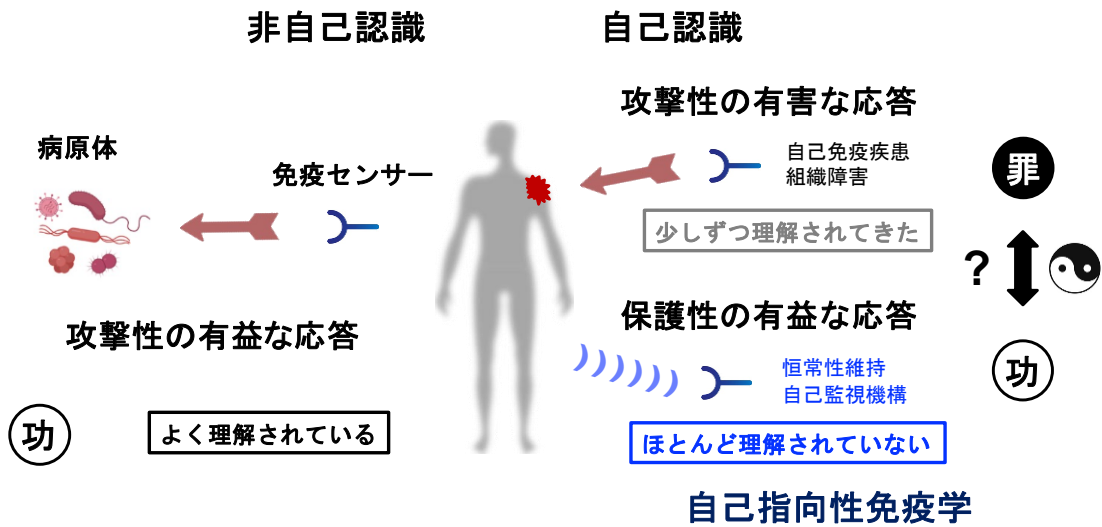


図2 現状と問題点及び本領域で注力する領域

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

本研究領域では、免疫システムによる自己認識の「実体を知る」「意義を明らかにする」「活用する」という以下に示す3つのプロジェクトを並行して推進する。

プロジェクト1「実体を知る」 世界最先端の分離・分取・分析システムと、鋭敏なバイオアッセイ系を統合したプラットフォームを用いて、免疫センサーが認識する自己成分の「前向きな」戦略的同定を行う。同定した相互作用をもとに免疫センサーによる自己認識ネットワークの解明を目指す。

プロジェクト2「意義を明らかにする」 自己認識の「功」を、その破綻から紐解くことを目指す。近年、普遍的な細胞機能に先天的な変異が生じると免疫系に異常が起こることが報告され、免疫システムによる細胞機能の監視機構の存在が示唆されている。破綻の機序を調べることでその実体を可視化し、監視機構の分子実体とその意義の解明を目指す。

プロジェクト3「活用する」 本領域で明らかにする自己認識ネットワークの活用を目指す。定期的な自己成分の定量データをロードすることで、反応する内部センサーのパターン化と生体応答の予測を行う。その時系列変動から疾患の傾向を予測する方法論を確立し、健康長寿社会の実現への貢献を目指す。

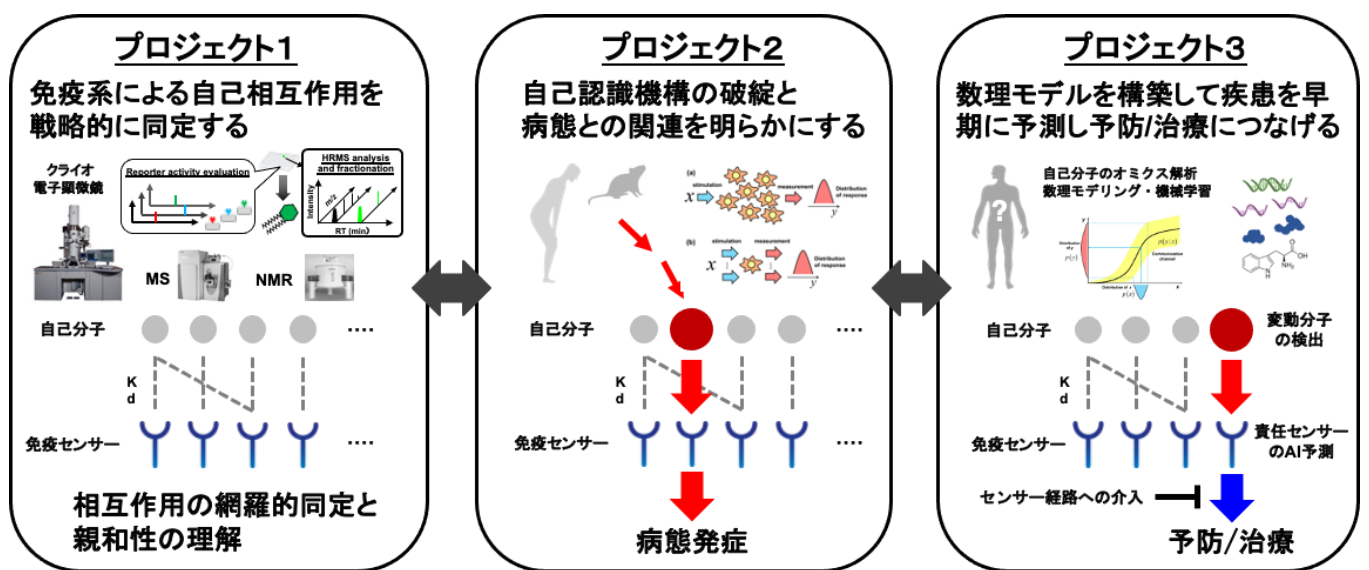


図3 研究の進め方と将来展望