



知の扉を
開く

自然免疫を読み解き、 ピンポイントの治療の道を拓く

バイオサイエンス領域 分子免疫制御研究室

教員紹介



河合 太郎 教授



川崎 拓実 助教



織 大祐 助教

や樹状細胞などが認識して食べる。そのときは、病原体の種類まで特定できないが、炎症を起こしたり、樹状細胞が病原体の抗原を提示したりして、第二段階の「獲得免疫」を誘導する。そこで、感染した細胞ごと殺すキラーT細胞や、病原体を特定して攻撃する抗体が働き、自然免疫をすり抜けてきた病原体をピンポイントで処理する。

このような仕組みにもとづき、ワクチン開発など治療の研究が進む中で、「自然免疫」の重要性がクローズアップされているのは、樹状細胞の膜表面に病原体共通の成分、DNAなどを感知するセンサーの受容体(TOLL様受容体など)が多数あり、敵の正体をかなり絞り込んでチェックしていることがわかってきたからだ。河合教授は大阪大学の大学院に在籍時にこの発見に携わって以降、一貫して自然免疫の研究に取り組んでいる。その成果は高く評価され、引用回数の多い論文の著者上位1%のHighly Cited Researchersに免疫学の分野で毎年選出されている。

喘息を軽減

「応用面では自然免疫を基盤に、獲得免疫を効率よく、副作用なく誘導するという研究に取り組んでいます」と河合教授。

最近の成果は、肺に局在するマクロファージの分化・成熟を進め、肺特有の自然免疫の機能を持たせることで、喘息など慢性の炎症疾患を軽減する可能性を示唆したことだ。マクロファージは、体の成長とともに分化し、肺など組織の特性に応じた機能を発揮することが知られている。河合教授、川崎助教らは、生体内のリン脂質(イノシトール5リン酸)を代謝する酵素(PIKfyve)が作れず、喘息を起こしやすくなったマウスの実験から、この酵素が、肺のマクロファージの分化を促進する機構の中心的な役割を担っていることを突き止めた。また、このリン

獲得免疫を誘導

感染した病原体やがん細胞を退治する免疫の生体防御システム。その複雑な機構に関わる物質や細胞などの役割分担が詳細に明らかになるとともに、免疫が破たんした時に生じる病気に対し、予防や治療の焦点が絞り込まれている。河合教授は、「病原体などを異物と認識して自然免疫のシステムを稼働する過程の情報伝達の仕組みを解析。さらに、その伝達経路の異常により生じる炎症性疾患、アレルギー、自己免疫疾患といった病気の成立を調べ、治療に結びつける研究をしています」と説明する。

免疫のシステムは大きく分けて2段階で進行する。第1段階の「自然免疫」では、侵入した病原体を白血球の一種であるマクロファージ

脂質と抗原と一緒にマウスに投与したところ、抗原に特化した抗体が誘導され、効果的なワクチン開発につながることがわかった。

サイトカインストームを防ぐ

一方で、細胞から出される生理活性物質(炎症性サイトカイン)は、炎症などを起こして免疫細胞間の連絡を取るが、この物質が異常に多く放出されるサイトカインストーム(免疫暴走)が起きると、多臓器不全など重篤な症状に陥ることがある。新型コロナウイルス感染症でも重症化した患者にみられ、免疫研究の大きな課題だ。

河合教授は、細菌の成分のリポ多糖(LPS)がTOLL様受容体に感知されることが、サイトカインストームを起こすスイッチの一つになることを世界に先駆け明らかにしている。「単に自然免疫を強めればいいというわけではなく、自然免疫自体を薬剤などで弱くすることにより、サイトカインストームも抑えられる可能性があります。アクセルとブレーキの両方を使い分けるような免疫の操作技術が大切で、この2つの側面から研究を進めています」と話す。

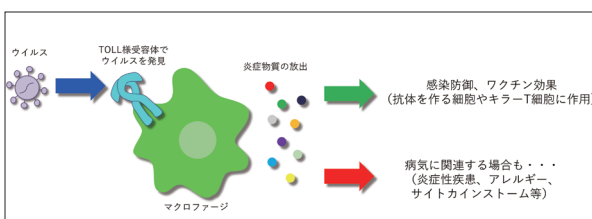
ウイルス対策については「ウイルスは血液中ではなく、細胞内に入り込んでしまうので体液性免疫である抗体は届きにくい。むしろ、ウイルス感染が全身に広がらないうちに感染細胞を丸ごと殺すキラーT細胞を自己の体内に誘導する方がよいでしょう」と提言する。河合教授らは、肺にある自然免疫の細胞の中には、キラーT細胞を効率よく誘導する機能を持った細胞があることから、この細胞を試験管内で培養し、ウイルスの抗原を加えたあと、体内に戻すと、キラーT細胞が誘導されることを確かめている。「細胞の移植を利用した新しいワクチン開発の研究を考えています」と紹介する。

「免疫のシステムの異常の原因や影響を調べることで、様々な病気の発症に関わる仕組みがわかりつつあります。その複雑な細胞間のネットワークの構図を読み解き、ピンポイントで免疫をうまくコントロールできるような治療応用の研究をめざしていきたい」と抱負を語る。

インフルエンザ

肺組織に特化したマクロファージを研究してきた川崎助教は、インフルエンザウイルスが再感染した時の自然免疫の役割を調べている。1回目の感染により、自然免疫のマクロファージ、抗原を提示する樹状細胞が獲得免疫の抗体などを誘導し、特定のウイルスを攻撃する体勢が肺組織内に備わっているが、2回目の感染でもマクロファージが稼働し、迎え撃つ肺獲得免疫の働きを適切に制御するという重要な機能を発揮していることがわかり、詳細に調べている。

「自然免疫の視点から、現象を解き明かしていきたい」という川崎助教のモットーは「眼前の難問を何とかしないと何とかならない」。



▲ マクロファージによるウイルスの発見と炎症

趣味のテニスについても「得点効率などスタッツ(統計)を使って、勝利の戦略を立てるところが、研究者としての性に合っています」と話す。

タイショウガに効果あり

織助教は、免疫が関係する病気の発症の経緯や治療薬の効果を調べている。その一つは、組織が線維化して呼吸困難になる「肺線維症」で、肺における感染症が発症原因の一つと考えられている。この病気に関わるとされる遺伝子の機能を自然免疫の観点から調べたところ、免疫センサーのTOLL様受容体の情報伝達の調節に関わる遺伝子だということがわかった。

また、抗炎症作用がある治療薬として、研究を進めているのが、スパイスに使われるタイショウガ(ナンキョウ)の成分の一つ、ACA(1-アセトキシカピコールアセテート)。マレーシアのマラヤ大学との共同研究により、サイトカインストームにも関係する炎症性サイトカインの一つインターロイキン1の産生を強く抑えることがわかった。マウスを使った実験では潰瘍性大腸炎が改善し、抗炎症剤としての効果も確かめられた。

「免疫が関わる病気のメカニズムを解き明かし、効果的な薬の開発に繋げたい」と織助教。「そこにある謎に真面目に向き合う」のが信条で、本学は「意欲的な学生が多く、落ち着いた環境で研究にはうってつけです」と話す。

ブレーキ役の分子を発見

学生も自然免疫の研究を進展させるテーマに挑んでいる。

加納規資さん(博士後期課程2年)は、自己免疫疾患の関節リウマチの発症や、新型コロナウイルス感染症のサイトカインストームに関係している炎症性サイトカインの産生に強力なブレーキをかけている分子を発見した。炎症性疾患の治療は、悪影響が大きい炎症性サイトカインの産生を抑えることが重要なだけに、加納さんは「この分子の作用機序を調べ、発現をうまく制御できる方法を見つけていきたい」と意欲を見せる。

奥出遥奈さん(博士後期課程3年)は、自己免疫疾患で皮膚が角質化する「乾癬」の発症の仕組みを調べている。マウスにTOLL様受容体を活性化させる薬剤をかけて、細胞の反応を調べたところ、炎症性サイトカインに加えて、活性酸素種も生じていることがわかり、病態との関連を調べている。「薬品会社に就職は内定していますが、この研究を完成し博士号を取得することが先決です」と研究への思いは強く「とにかく前に進み続けたい」という。その点、「本学は伸び伸びと実験ができる環境」と評価している。



▲加納 規資さん



▲奥出 遥奈さん

▶ バイオサイエンス領域 分子免疫制御研究室

<https://bsw3.naist.jp/courses/courses209.html>