谷口研究室

［自然免疫応答の統合的理解　～転写因子、サイトカインを中心として～］

生産技術研究所　炎症・免疫制御学社会連携研究部門 炎症・免疫制御学
マックスプランク東京大学統合炎症学センター
http://www.iis.u-tokyo.ac.jp/~mol-immu/
http://mputc.com/index.html

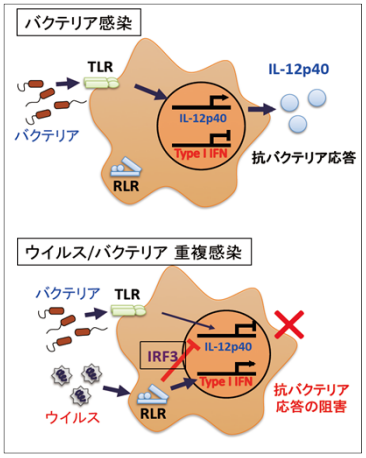
医学系研究科　病因・病理学専攻　協力講座

免疫系におけるシグナル伝達・遺伝子発現の制御機構を中心に研究を進めています。特に、サイトカインと呼ばれる液性因子の研究を推進し、I型インターフェロン、炎症性サイトカインの遺伝子発現調節機構、受容体を介したシグナル伝達機構を中心に解析を行っています。サイトカイン研究は周辺分野にも大きな影響を与え、なかでも、IRF (Interferon Regulatory Factor) ファミリーと呼ばれる転写因子はインターフェロン系の遺伝子発現機構の解明にとどまらず、Th1, Th2免疫応答の制御、ナチュラルキラー細胞の分化、発がんの抑制機構といった幅広い分野に波及効果を及ぼしており、感染症や自己・炎症性疾患、がんと深い関連があることも明らかとなってきています。我々は、ノックアウトマウスの作製・解析を通して、IRFに関する遺伝子発現、シグナル伝達、発がんの抑制など、先駆的な研究を続けています。また、最近の研究から、IRF転写因子の活性化にはToll-like receptorやcytosolic receptorなどのパターン認識受容体と呼ばれる自然免疫受容体が関与することが明らかとなっており、ウイルスや細菌由来の核酸が、さらには細胞死に伴って細胞外に放出された分子やがん細胞に由来する分子が、これらのパターン認識受容体を活性化することが分かりつつあります。これらの受容体シグナルの解明、受容体間のクロストークによる制御機構の統合的理解を深めることで、炎症・自己免疫疾患の克服に向けた分子基盤を確立していきたいと考えています。また、抗腫瘍作用を有する新規化合物の作用機序や腸管免疫系におけるT細胞受容体レパトアの重要性についても研究を行っています。

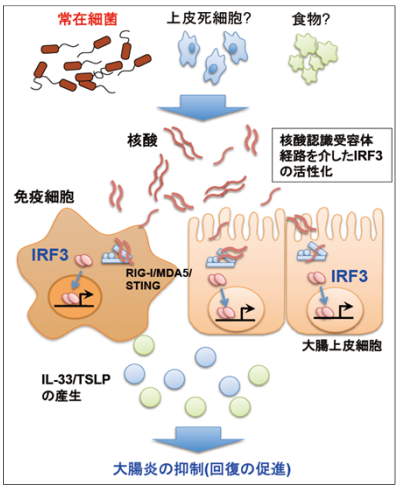
平成26年1月より、マックスプランク東京大学統合炎症学センターがスタートしました。
また、医学系研究科　病因・病理学専攻の協力講座として、引き続き大学院学生の教育に携わらせていただいています。

（現在の研究テーマ）

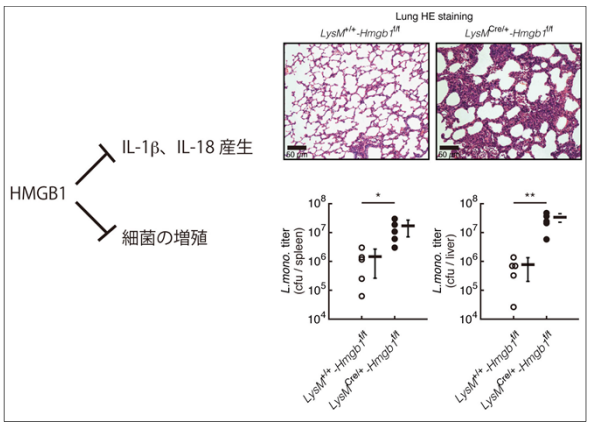
◆新規核酸認識受容体を介した免疫シグナル複合体の解析
◆ＨＭＧＢタンパクによる炎症・自己免疫疾患機序の解明
◆ＩＲＦファミリー転写因子によるがんの免疫応答調節機構
◆新規化合物による抗腫瘍シグナルの解析
◆死細胞による炎症・免疫応答の惹起分子の同定と機能解析
◆免疫調節分子を標的とした炎症・がん・自己免疫疾患治療法の開発
◆腸管免疫系におけるＴ細胞レパトアの重要性



（図1）バクテリア感染時にはTLR経路を介してIL-12p40の発現誘導が起こり、抗バクテリア応答が活性化される（上）。しかしながら、ウイルスに感染した状態ではIRF3によってIL-12p40遺伝子の発現が抑制された状態にあり、抗バクテリア応答ができない(下)。
(Nat. Immunol. 13: 659-666, 2012)



（図2）大腸内に含まれる核酸成分等によってIRF3が活性化され、IL-33およびTSLPの発現が誘導される。このようなIL-33およびTSLPの誘導が大腸炎の抑制に寄与していると考えられる。
(PNAS 109: 21016-21021, 2012)



（図3）ミエロイド系細胞群においてHMGB1を欠失させた遺伝子欠損マウスを作製した。このマウスにLPSまたはリステリア菌を投与すると、マウスはコントロールの野生型マウスと比較し、脆弱性を示し、LPS投与の際にはIL-1β、IL-18といった炎症性サイトカインの産生が亢進し、肺の炎症も増悪した（右上図）。また、リステリア菌を感染させた際には、脾臓、肝臓においてリステリア菌の増殖が増強していた。
(PNAS 110: 20699-20704, 2013)