

# 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>

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。免疫機構の中には様々な免疫調節分子が存在し、生体の恒常性や疾患の発症・増悪に関わっています。そのような考え方から、最近では、生体恒常性維持機構の解明や炎症・がん・自己免疫疾患といった疾患病態の解明や治療法の開発を目標としています。免疫調節分子は核酸、タンパク、糖、脂質など多岐に渡り、現在主に研究を行っているものの中には、炎症惹起性タンパクであるHMGB1、自己免疫疾患の発症・増悪に関与する small nuclear RNA、腸管の腸内細菌叢のバランスに貢献する Surfactant protein D (SP-D)、細胞死に伴って放出される炎症抑制性能を持つ脂質 Prostaglandin E2 (PGE2) などがあります。我々は、これらの分子のノックアウトマウスの作製・解析を通して、シグナル伝達、炎症性サイトカインなどの炎症に関連する遺伝子発現制御機構を解析し恒常性維持あるいは疾患病態の解明し、さらに治療法の開発を探っています。また同時に、新たな免疫調節分子の同定も試みています。

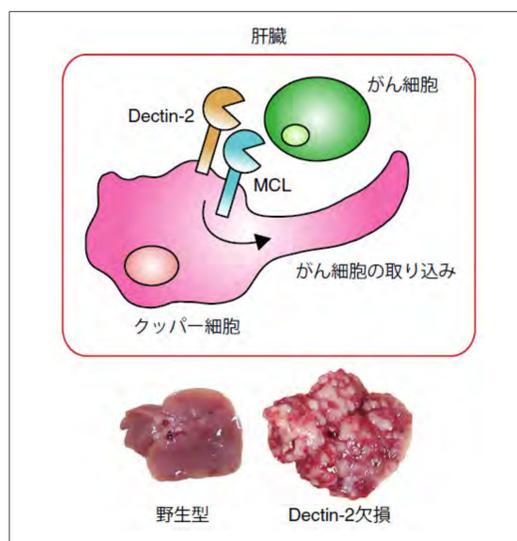
最近の研究から、Toll-like receptorやC-type lectin receptor (CLR)、cytosolic receptorなどのパターン認識受容体と呼ばれる自然免疫受容体が、細菌やウイルス・真菌由来の分子のみならず、自己の細胞死に伴って放出された分子やがん細胞に由来する分子を認識し免疫細胞を活性化することが分かってきています。CLRの一つのDectin-1は腫瘍の糖構造を認識してNK細胞による腫瘍殺傷効果を高めることを私たちは発見しましたが、Dectin-2も腫瘍の抑制に作用することを見出しており、自然免疫受容体による自己分子の認識と抗腫瘍効果という文脈で研究を進めています。

一方、近年生体と共生する常在微生物が、生体免疫系に様々な影響を与えていることが分かってきています。私たちは腸管常在微生物による宿主免疫細胞への刺激、免疫細胞内でのシグナル伝達、遺伝子制御機構の解明を目指し、宿主の免疫機構や組織恒常性への影響を明らかにする研究も行っています。また他にも、抗腫瘍作用を有する新規化合物の作用機序の研究も行っています。

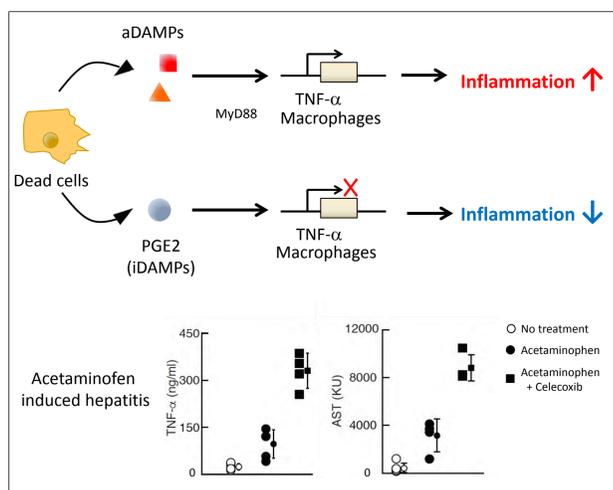
当講座はマックスプランク東京大学統合炎症学センターに所属しており、毎年合同シンポジウムの開催を行うなど活発に活動しています。また、医学系研究科の大学院学生の受け入れを行っています。

### (現在の研究テーマ)

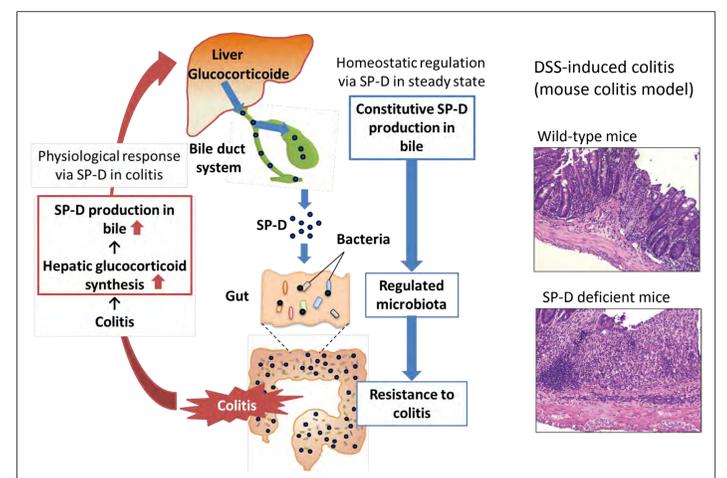
- ◆免疫調節分子を標的とした炎症・がん・自己免疫疾患の病態解明と治療法の開発
- ◆死細胞による炎症・免疫応答の惹起分子の同定と機能解析
- ◆腸管常在微生物による腸管組織恒常性維持機構の解明
- ◆新規化合物による抗腫瘍シグナルの解析



(図1) C型レクチン受容体Dectin-2が、肝臓常在マクロファージであるクッパー細胞によるがん細胞の取り込みを亢進し、肝転移を抑制する。Dectin-2と複合体を作ることが知られている別のC型レクチン受容体MCLも、この抗腫瘍応答に必須である(上段)。Dectin-2欠損マウスでは肝転移が著明に亢進した(下段)。(PNAS 113: 14097-14102, 2016)



(図2) 細胞は死にゆく際に、damage-associated molecular patterns (DAMP)を放出し、免疫細胞を活性化して炎症を増悪させることが知られている(activating DAMP;aDAMP)。死細胞は同時にPGE2を放出しTNFαの転写抑制することにより炎症を抑えることが、本研究により証明された(inhibitory DAMP;iDAMP)(上段)。アセトアミノフェン誘導性肝炎モデルに、PGE2合成阻害剤(Celecoxib)を投与すると肝炎は増悪する(下段)。細胞死によるaDAMPとiDAMPのバランスにより生体の恒常性が維持されると考えられる。(PNAS 113: 3844-3849, 2016)



(図3) Surfactant protein D (SP-D)は、胆嚢上皮細胞から定常的に胆汁中に分泌され、腸管内の一部の細菌の増殖を抑制し常在菌叢の維持していることを発見した。一方、腸管の炎症が肝グルココルチコイド産生の亢進を促し、胆嚢のSP-D産生を高め、腸管から胆管系調節機構があることを明らかにした(左図)。実際、SP-D遺伝子欠損マウスにdextran sodium sulfate (DSS)を経口投与して大腸炎を発症させると、野生型マウスよりも重篤な大腸炎を示す。右図は大腸炎時の各マウスの大腸病理組織を示す(右図)。SP-Dが腸内細菌叢を制御することにより腸管の恒常性維持に寄与していることが示された。(PNAS 114: 10178-10183, 2017)