

分子免疫制御研究室

http://bsw3.naist.jp/kawai/



(写真左から)

教授：河合 太郎 tarokawai@bs.naist.jp

助教：川崎 拓実 kawast01@bs.naist.jp

助教：織 大祐 dori@bs.naist.jp

ウイルスやがんから身体を守る「自然免疫」の仕組みを明らかにする。

研究を始めるのに必要な知識・能力

旺盛な好奇心と高いモチベーション。

研究室の指導方針

自ら課題を見つけ、実験を通して解決する能力を身に付けてもらうよう指導しています。博士前期課程学生に対しては、主に実社会で即戦力として活躍できるよう研究のスキルやコミュニケーション力のアップを目指した指導を行っています。博士後期課程学生に対しては、論文作成や国際学会での英語発表を通して将来国際舞台で活躍できるような人材を育成しています。

この研究で身につく能力

自己免疫疾患、アレルギー、がんといった自然免疫が深く関与する疾患に対する知識基盤が身につくと共に疾患治療法の作出や医薬品開発に対する意識が高まります。

修了生の活躍の場

製薬・食品関連企業における研究や開発職、CRO等。

研究内容

「自然免疫」はウイルスや細菌といった病原体の感染初期に発動する生体防御システムであり、マクロファージや樹状細胞が中心的な役割を果たしています。これら自然免疫担当細胞は病原体の侵入を察知すると、炎症性サイトカインやインターフェロンといった液性因子を産生し、炎症や抗ウイルス反応の惹起、感染局所への免疫細胞の動員、貪食や殺菌を行います。さらに、自然免疫は、T細胞応答や抗体産生といった病原体（抗原）に特異的な「獲得免疫」の誘導にも必要な応答です（図1）。自然免疫による病原体認識機構は長らく不明でしたが、1996年のショウジョウバエにおけるTollと呼ばれる膜型分子の発見と1998年のヒトにおけるToll様受容体（Toll-like receptor; TLR）ファミリーの発見（いずれも2011年ノーベル賞）を機に、急速に進みました。TLRはヒトで10種類（TLR1-10）、マウスで12種類（TLR1-9, 11-13）存在しており、それぞれ異なる病原体成分を認識する受容体として機能しています（図2）。近年では、TLR以外にも、細胞質内でウイルス感染を認識するRIG-I-like receptors (RLRs) ファミリーといった病原体認識分子も同定されています。重要なことに、自然免疫は病原体のみならず自己成分や環境因子にも反応し炎症を誘導することや、自然免疫系の破綻が自己免疫疾患やアレルギー、炎症性疾患に繋がることが示唆されています。私は、自然免疫の全貌を明らかにすることに加え、自然免疫が関与する疾患の制御法の確立や効率的に獲得免疫誘導ワクチンの開発を目指しています。

主な研究テーマは下記の3つです。

1) 自然免疫受容体を介したシグナル伝達経路の解析

TLRやRLRを介した自然免疫応答を制御する分子の同定や分子間相互作用などの解析を通して、病原体の侵入から排除に至る流れの理解を目指しています。

2) 新たな自然免疫認識機構や炎症誘導機構の解析

自然免疫は傷害を受けて死滅した細胞の成分（DNA、RNA、タンパク質、脂質など）に対しても応答し、炎症性疾患や自己免疫疾患を誘導することが分かってきましたが、詳細な認識機構は不明です。私たちは、この仕組みの理解を目指しています。また、自然免疫はアスベストや花粉といった環境因子に対しても反応します。こうした環境因子に対する認識機構を明らかにすることも目指しています。

3) 新たな免疫制御法の確立

自然免疫受容体下流シグナル伝達経路の活性化制御可能な核酸、蛋白質、脂質などを用いた新たな免疫制御法の確立を目指しています。特に、がんやウイルスに対する獲得免疫を効率よく誘導できる免疫賦活剤の開発を目指しています。

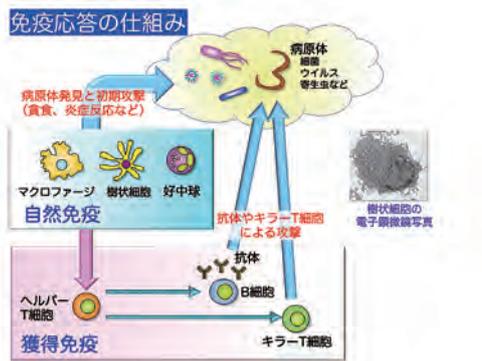


図1

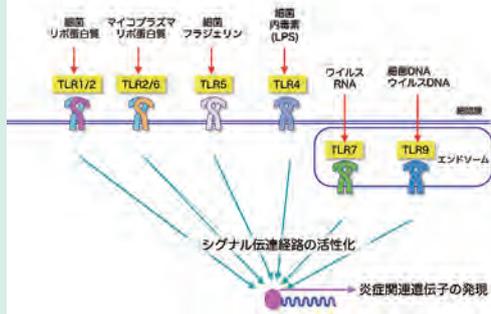


図2

研究業績・共同研究・社会活動・外部資金など

研究業績

- Sueyoshi T, Kawasaki T, Kitai Y, Ori D, Akira S & Kawai T. Hu Antigen R regulates antiviral innate immune responses through the stabilization of mRNA for Polo-like kinase 2. *J Immunol.* 200;3814, 2018.
- Murase M, Kawasaki T, Hakozaiki R, Sueyoshi T, Putri DDDP, Kitai Y, Sato S, Ikawa M & Kawai T. Intravesicular acidification regulates lipopolysaccharide inflammation and tolerance through TLR4 trafficking. *J Immunol.* 200;2798, 2018.
- Kawasaki T, Ito K, Miyata H, Akira S & Kawai T. Deletion of PIKfyve alters alveolar macrophage populations and exacerbates allergic inflammation in mice. *EMBO J.* 36:1707, 2017.
- Kitai Y, Kawasaki T, Sueyoshi T, Kobiyama K, Ishii KJ, Zou J, Akira

S, Matsuda T & Kawai T. DNA-containing exosomes derived from cancer cells treated with Topotecan activate a STING-dependent pathway and reinforce antitumor immunity. *J Immunol.* 198:1649, 2017.

- Kitai Y, Takeuchi O, Kawasaki T, Ori D, Sueyoshi T, Murase M, Akira S & Kawai T. Negative regulation of Melanoma Differentiation-associated Gene 5 (MDA5)-dependent antiviral innate immune responses by Arf-like Protein 5B. *J Biol Chem.* 290:1269, 2015.
- Kuniyoshi K, Takeuchi O, Pandey S, Satoh T, Iwasaki H, Akira S & Kawai T. Pivotal role of RNA-binding E3 ubiquitin ligase MEX3C in RIG-I-mediated antiviral innate immunity. *Proc Natl AcadSci USA.* 111:5646, 2014.
- Kawasaki T, Takemura N, Standley D, Akira S & Kawai T. The second messenger phosphatidylinositol-5-phosphate facilitates antiviral innate immune signaling. *Cell Host Microbe.* 14:148, 2013.