

課題番号: LS011
助成額: 156百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成23年2月10日
～平成26年3月31日

自然免疫におけるオートファジー誘導と組織恒常性維持の分子機構解析

矢野 環 東北大学大学院薬学研究科 准教授
Tamaki Yano



専門分野

自然免疫と炎症

キーワード

免疫学／細胞生物学／自然免疫／オートファジー

WEBページ

http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seimei/seimei_original.html

研究背景

細胞内寄生細菌など細胞内に侵入して増殖する病原体は抗生物質が効きにくく、その感染の制御法解明が急務である。オートファジーと呼ばれる細胞内物質分解系は、病原体の細胞内への侵入が認識されることによって誘導され、その排除に働く。オートファジー異常および病原体認識の異常は、炎症性腸疾患の原因になる。

研究目的

遺伝学的操作が容易、かつ自然免疫を獲得免疫の非影響下で研究できるショウジョウバエをモデル生物として使い、ヒトに応用可能な最先端の研究を行う。感染や炎症に関わるオートファジーの機構を総合的に理解、その制御法を明らかにし、細胞内侵襲性病原体による感染症と炎症性腸疾患に対する新規治療薬の基盤的知見を得る。

実績

代表論文: J. Biochemistry, 150, 143-149, (2011)
一般雑誌: 人材育成情報誌 オガーレ! Vol.11, P.4-5 (2013年3月)

研究成果

細胞内寄生細菌に対するオートファジー誘導機構解明とその制御

細胞内寄生細菌に対するオートファジー誘導に細胞内病原体センサーとアダプターの多量体形成を介した機構があるという概念を創出した。また、その制御に機能する分子ドメインを決定し、オートファジー誘導の制御への知的基盤を得た。

オートファジー不全による腸管上皮組織恒常性異常の原因解明

ショウジョウバエ遺伝学を駆使し、オートファジー不全による腸管上皮組織異常の原因遺伝子を網羅的に解析し、腸管常在菌による炎症シグナルの制御不全を原因とした幹細胞異常増殖による上皮細胞極性異常が腸管炎症の原因であることを解明した。オートファジー不全によるシグナル制御不全の改善が炎症性腸疾患の根治療法となる。

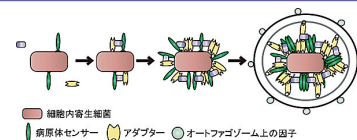


図1: 細胞内寄生細菌へのオートファジー誘導の模式図。独立して菌に結合する病原体センサーとアダプターが互いに依存して多量体を形成することがその本質であり、それに必要な分子面を明らかにした。

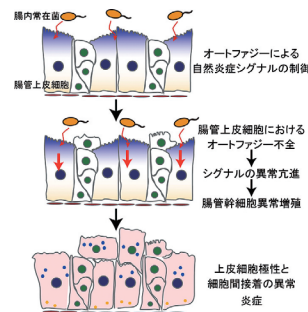


図2: クローン病病態原因の模式図。従来不明であった根本原因を明らかにした。

2030年の
応用展開

菌に対するオートファジー誘導の分子機構を解明し細胞内寄生細菌感染を制御する新規医薬品の分子ターゲットを得たことにより、従来の抗生物質に耐性な菌に対する新規創

薬が可能となった。また、病態原因が不明であるクローン病等の炎症性腸疾患の原因を解明したことにより、これに基づく根治療法の開発が期待される。