

● 小原 乃也 特定助教

Daiya OHARA (Program-Specific Assistant Professor)

研究課題: 自然免疫は如何にして、特定の病原体に対して最適化された獲得免疫系を駆動するか？

—樹状細胞の多様性から考察する—

(How innate immunity drives the optimized acquired immunity for combating specific pathogens? —Considering the highly heterogenous nature of dendritic cells (DCs)—)

専門分野: 免疫学 (Immunology)

受入先部局: 医生物学研究所 (Institute for Life and Medical Sciences (LiMe))

前職の機関名: 医生物学研究所 (Institute for Life and Medical Sciences (LiMe))



私の専門は医学・生命科学領域の中の免疫学と呼ばれる学問分野です。免疫学の究極の目標は、免疫細胞を理解し、自由自在に操ることで、あらゆる免疫関連疾患（感染症・自己免疫疾患・腫瘍 etc…）の病因病態解明を行うこと、そして既存の治療に比べて優れた治療法を見出すことであると考えております。

私は免疫細胞の中でも特に、“樹状細胞 (Dendritic cells, DC)” と呼ばれる免疫細胞に着目した研究を展開しています。DC はまさに“免疫の司令塔”として働き、T 細胞を主体とした獲得免疫系を駆動することで、病原体を排除します。白眉プロジェクトでは、この DC の理解を深めることで、様々な感染症に対して、DC がどのように適切な免疫応答を誘導しているのかを明らかにします。また、本研究で得られる知見を応用して、新興・再興感染症に対する次世代ワクチンの創生を目指します。

My area of expertise lies in the field of immunology, a discipline within life and medical sciences. The ultimate objective of immunology is to achieve a comprehensive understanding of immune cells and their functions and uncover the etiologies and pathogenic mechanisms of various immune-related diseases, including infectious diseases, autoimmune diseases, and cancers. Furthermore, by enabling precise manipulation of immune cells, it aims to develop therapeutic strategies that surpass the efficacy of current treatment modalities.

My research focuses on a specific type of immune cell called “Dendritic cells (DCs)”. DCs serve as the “commander” of the immune system, orchestrating adaptive immune responses driven by T cells to eliminate invasive pathogens. Through this Hakubi Project, I aim to deepen our understanding of DCs and elucidate how they orchestrate appropriate adaptive immune responses against various infectious diseases. Moreover, leveraging the insights gained from this research, I strive to pioneer the development of next-generation vaccines to combat emerging and re-emerging infectious diseases.

DCs による T 細胞の分化誘導のメカニズム

DCs がどのようにして特定の病原体を認識し、その排除に最適化された獲得免疫プログラムを駆動するのか？という問いは免疫学における最も重要な問いの一つです。T 細胞による獲得免疫応答には大きく分けて 1 型 (Th1)、2 型 (Th2)、17 型 (Th17) の 3 つの型が存在し、それぞれが特定の種類の病原体の排除を担当します (例: Th1 はウイルス、Th2 は寄生虫、Th17 は真菌など)。どのような型の T 細胞が誘導・活性化されるかは樹状細胞 (Dendritic cells, DC) が分泌するサイトカインの種類によって決定されます。例えば、サイトカイン IL-23 は Th17、IL-12 は Th1 の分化・活性化を支配します。それでは、DCs は特定の病原体をどのように識別することで、適切なサイトカインを分泌し、ひいてはその病原体の排除に適切な型の獲得免疫応答

を誘導するのでしょうか？

これまでの仮説・パターン認識受容体による病原体の識別

これまでのところ、DCs による病原体の識別は、DCs が持つパターン認識受容体によって行われていると考えられています。すなわち、DCs 上のどのようなパターン認識受容体分子がシグナルを受けるかで、DCs が分泌するサイトカインが決まり、駆動する獲得免疫応答が決定すると考えられています (図 A)。例えば、DCs が真菌成分であるマンナンをその受容体である Dectin で認識すると、Th17 細胞を活性化するサイトカインである IL-23 を分泌し、17 型免疫応答が誘導されます。

本研究で提唱する仮説・病原体特化型 DCs

私は、これまで17型免疫応答の誘導・活性化に必須のサイトカインであるIL-23に着目して研究を進めてまいりました。その成果として、IL-23を産生する細胞を可視化するレポーターマウスの作出に成功しました[1, 2]。このマウスはIL-23を産生している細胞、すなわち、17型免疫応答を誘導・活性化している細胞を特異的に可視化できる強力なツールです。このマウスを解析すると、定常状態では腸管の一部のDC集団だけがIL-23を産生していました。また、IL-23は腸管病原性大腸菌の排除に必須の役割を果たすのですが、腸管病原性大腸菌が感染したマウスでもIL-23を産生するDCsはごく一部のDCsに限られました。興味深いことに、IL-23産生DCsは免疫細胞が多く存在する絨毛や陰窩の粘膜固有層という構造ではなく、腸管関連リンパ組織という集塊構造に特異的に分布していました(図B)。この腸管関連リンパ組織にはIL-23によって活性化し、病原体の排除を行う3型自然リンパ球という細胞が大量に存在しているので、IL-23産生DCsの局在パターンは極めて理にかなっていると考えられます。この研究から、特定の病原体の排除は、実は限られた種類の高度に専門化されたDCsによって行われているのではないかと考えるようになりました。すなわち、各病原体の排除に特化したT細胞を分化誘導するための“病原体特化型DC”が存在するという仮説を立てました(図C)。

病原体特化型 DCs のとその応用による次世代ワクチン開発

本白眉プロジェクトでは、①上記の病原体特化型DCの概念を実証すること、②病原体特化型DCを応用した次世代ワクチンの創生を目指します。特に、結核特化型DCに焦点を当て、研究を進めます。結核は、世

界人口の2-3割が感染していると推測されており、年間死者100万人以上で、2023年度は新型コロナウイルスを抜いて、感染症による死因順位1位となっております。一方で、現在広く使用されているBCGワクチンは乳幼児期に摂取すると効果が認められるものの、大人や感染者に摂取しても効果が限定的であるという問題があります。

IL-23は病原性大腸菌の排除のみならず、結核等の抗酸菌の排除にも極めて重要な役割を果たします。大規模患者リクルートが可能にする遺伝学研究によって、IL-23が正しく機能しない患者は、結核や抗酸菌感染に高い感受性を示すということが明らかになりました[3]。そこで、本研究ではIL-23レポーターマウスを用いて、結核特化型DCの特徴を明らかにします。次に、結核特化型DCを自由自在に誘導・活性化する方法を確立し、次世代結核ワクチンの創生につなげたいと考えております。

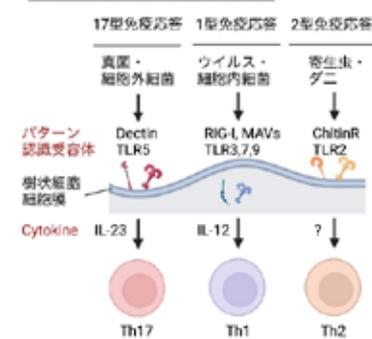
参考文献

[1] Daiya Ohara, Yusuke Takeuchi, Hitomi Watanabe, Yoonha Lee, Hiroki Mukoyama, Toshiaki Ohteki, Gen Kondoh, Keiji Hirota; Notch2 with retinoic acid license IL-23 expression by intestinal EpCAM⁺ DCIR2⁺ cDC2s in mice. *J Exp Med* 5 February 2024; 221 (2): e20230923. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20230923>

[2] Daiya Ohara, Yusuke Takeuchi & Keiji Hirota. Type 17 immunity: novel insights into intestinal homeostasis and autoimmune pathogenesis driven by gut-primed T cells. *Cell Mol Immunol* 21, 1183–1200 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41423-024-01218-x>

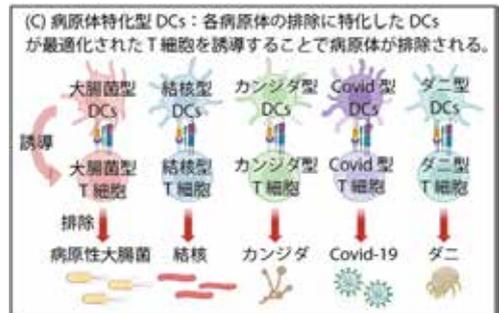
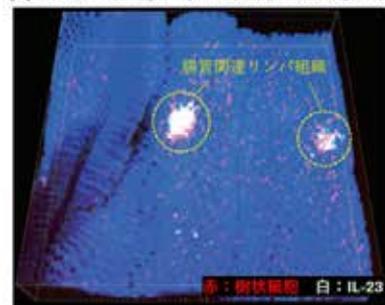
[3] Boisson-Dupuis S, Ramirez-Alejo N, Li Z, et al. Tuberculosis and impaired IL-23-dependent IFN- γ immunity in humans homozygous for a common *TYK2* missense variant. *Sci Immunol*. 2018;3 (30):eaau8714. doi:10.1126/sciimmunol.aau8714

(A)従来の仮説：パターン認識受容体による病原体の識別と獲得免疫の誘導



Biorender.com で作成

(B) IL-23産生細胞の局在；大腸の3次元画像



Biorender.com で作成