



領域代表者	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科免疫学教室・教授	
	佐藤 荘（さとう たかし）	研究者番号:60619716
研究領域情報	領域番号：22B302 キーワード：間質、疾患、細胞の多様性、複雑系細胞間クロストーク	研究期間：2022年度～2024年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

私達が健康長寿を達成するためには、感染症、自己免疫疾患、がん、線維症、炎症、メタボリックシンドローム等の様々な疾患に対する個々の治療・予防法を確立する必要がある。しかし、これらの多くの疾患発症・増悪メカニズムの全貌は未だ明らかにされていない。病気の発症や進行過程の中で、これまでは臓器の実質とその空間に存在する細胞の研究が主にされてきた。本領域は実質主体の視点を転換し、間質に焦点を当てる。従来「間質」が付く病気（例えば、間質性肺炎、尿細管間質性腎炎、間質性膀胱炎など）において、「間質」は様々な原因に由来する病態が生じる「場所」を示しており、原因や状態を反映してこなかった。また、炎症・線維化は、間質で主に起こるが個々の臓器や疾患における間質応答の特異性は全くと言ってよいほど理解が進んでいない。またがんには豊富な間質を認めるが、実質のみの病変と理解されがちである。つまり、「間質」と「間質に存在する細胞」の臓器・疾患特異性、さらには、間質の学問領域としての統合的理解は不十分である。しかし近年の研究から、間質に存在する特定の細胞の変化やそれらのクロストークの研究の必然性は認識され始めている。現在の間質研究の多くは組織学的、もしくはCT等の画像的な解析が中心に行われており、**病態の変化と共に間質にどのような細胞集団が出入りしてどの細胞同士が相互作用（クロストーク）を取りあっているかという点、また間質における様々な細胞や間質性細胞間クロストークが実質機能にどのように影響しているかという点など、間質における現象は未解明なままである。**

例えば間質性肺炎は、肺の間質が肥厚することにより肺実質の換気能と拡散能が著しく低下する病気であるが、実際に疾患の発症に際して、間質性細胞集団（線維芽細胞、免疫細胞、血管、神経）の間でどのような細胞間クロストークが生まれるのか、またそのクロストークの実質に対する機能的意義は未だ明らかになっていない（図1）。その他の疾患に関しても、実質空間での研究は進んでいるが、間質空間の研究は殆どなされていない。したがって、**病態の発症・増悪に伴って間質に出現する様々な細胞集団のダイナミズムやクロストークを明らかにすることが、様々な疾患の発症・増悪メカニズムを完全に理解する上で喫緊の課題である。**

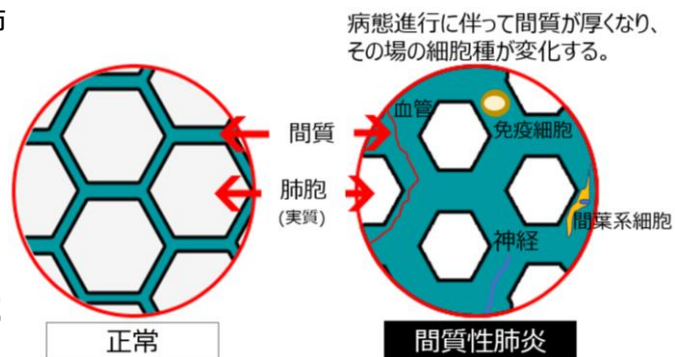


図1 病気が起こった際の間質の変化

病態の進行に伴って変化する間質の細胞を研究するにあたり、単一細胞種に絞った解析では、これまで未解明の病態の発症進行原理を完全に理解することは難しい。本計画では、**疾患発症・増悪過程でこれまで殆ど着目されてこなかった間質の複数細胞種間クロストークに焦点を当て、その場に入出入りする細胞ダイナミズムや分子的特徴を網羅的に明らかにし、それぞれの関係性を繙き、疾患発症メカニズムを統合的に理解することを『間質リテラシー』とした。**これらの研究から、今まで曖昧であった間質を正確に再定義することで、これまでわからなかった疾患発症メカニズムを明らかにしたいと考え、本領域の着想に至った。

## ●この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

本研究課題では「**間質**」を切り口として、その“場”を構成する主要成分で分類される4つの領域（①免疫系②神経系③血管リンパ管系④間葉系）が、既存の学術の枠を超えて領域横断的に研究を行うことにより、病態の発症・進展において、**間質に時空間特異的に出現する多様な細胞群（間質性細胞と定義する）の細胞間クロストーク（複雑系細胞クロストークと定義する）を明らかにする**。さらに、**間質性細胞間クロストークの変化が実質に与える影響を明らかにすることにより、疾患の進行機序の全貌を解明する（図2）**。

具体的には、以下の3点を到達目標とする

- ①間質にいる各細胞集団間のクロストークを明らかにする
- ②共時的に起こる免疫、神経、血管・リンパ管、間葉系間のクロストーク（複雑系細胞クロストーク）を解明する
- ③間質性細胞集団によるクロストークの変化が及ぼす実質への影響を繙く

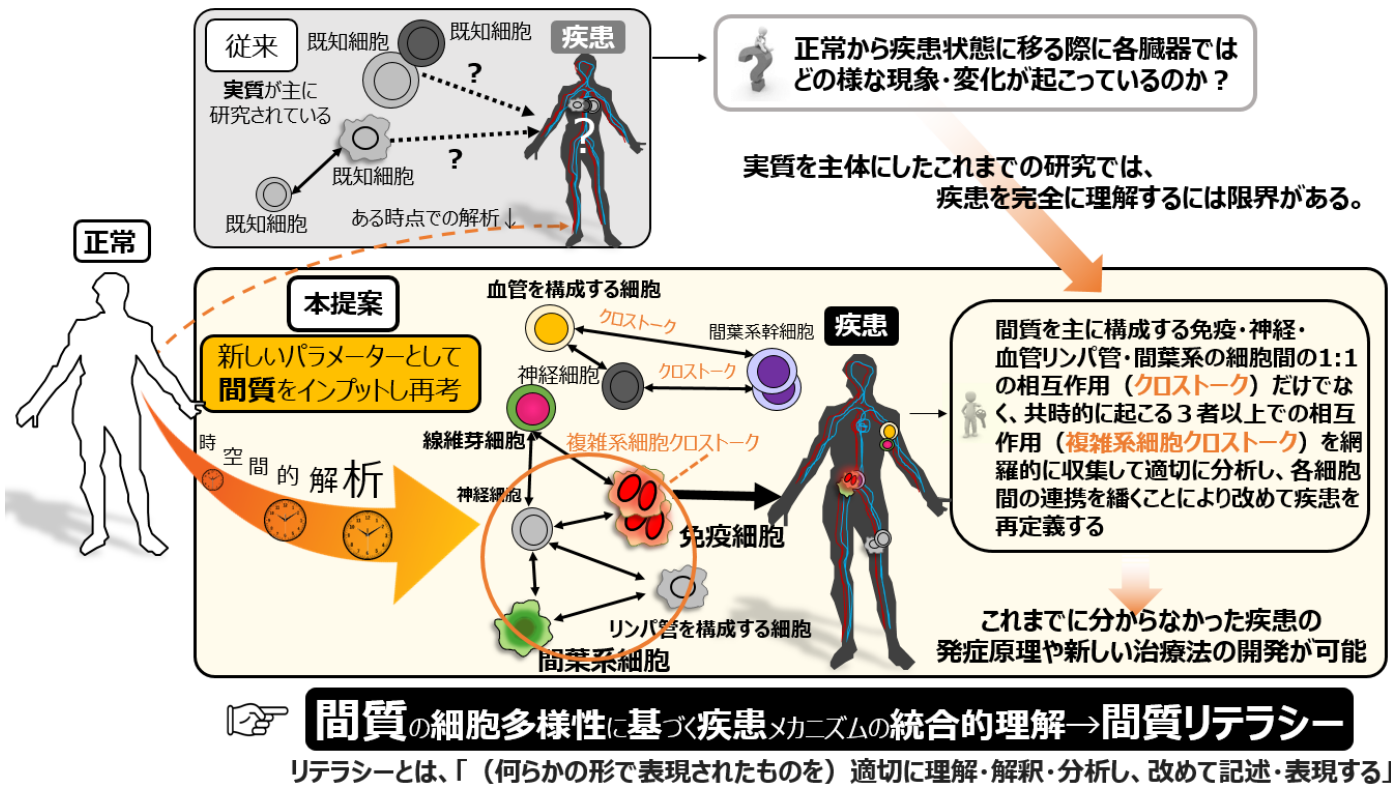


図2 間質リテラシー領域にて明らかにする目標

## ●学術的な進展社会生活への影響と学術的な進展

本研究課題の大きな柱は、間質から病態を理解するというアプローチを実現するために、間質に存在している細胞に着目し、4つの研究領域が統合的に働く細胞間相互作用を解明するという視点である。疾患の進行に伴って間質空間に現れる様々な細胞とそのクロストークと言う複雑系に焦点をあて、病勢における間質機能を再定義することが、疾患発症・増悪化機序の解明につながる。本研究成果は、疾患介入・治療法の開発に新たな切り口を開く可能性を秘めており、社会的意義は極めて高い。また、本領域では脳、肺、肝臓、腸、骨髄と幅広い臓器やそれらの臓器で起こる多様な疾患を標的としているが、今回標的としていない疾患や臓器に関しても、間質側からのアプローチが疾患の全体像をとらえるための有効な手段として認識され、ここで得られた知見を他臓器に応用すれば、更なる疾患の理解へと繋がるのが推測される。本研究を通して、既存の学問や研究領域の枠に収まらない「**間質リテラシー**」領域の学問を創設し、変革をもたらす事が大いに期待される。

<https://interstitial-literacy.org/>

ホームページ等