

## ERATO「審良自然免疫プロジェクト」追跡評価報告書

### 総合所見

審良自然免疫プロジェクトは、Toll-like receptor (TLR)をはじめとして、細胞質内の核酸センサーなど、多くの病原体センサーの認識、シグナル伝達機構の解明において、科学技術の進歩に大きな貢献を残している。また、これらの研究に伴い、当該グループが作製した遺伝子改変マウスは全世界に配布されており、自然免疫の分野の発展に大きく貢献していることも特筆すべきである。これらの成果は、獲得免疫系の活性化に、自然免疫系の活性化が必須であるという概念の確立に、大きく貢献した。

本プロジェクトにおいて得られた知見を、次世代ワクチンの開発へと応用する試みも進められている。具体的な例として、Toll-like receptor 9 (TLR9)のリガンドであるオリゴDNAを、インフルエンザや熱帯熱マラリアのワクチンの免疫賦活成分として応用する試みが進められており、有望な結果が得られつつある。近い将来実用化され予防効果が確認されれば、国内外に大きなインパクトをもたらすことは疑う余地がない。

審良静男研究総括は、トムソン・ロイター引用栄誉賞を2008年に、以後、2009年に米国科学アカデミー会員、文化功労者、2010年には慶応医学賞とドイツ免疫学会のアベリー・ランドスタイナー賞、そして2011年にはガードナー国際賞を受賞している。さらにプロジェクトに参加したグループリーダーは、当初は1名が他大学教授、3名が大阪大学准教授であったが、現在は3名全員が大阪大学、京都大学の教授に昇任している。このように、グループとして、継続的かつ発展的に研究が展開していることは、人材の面からも明らかである。

プロジェクト終了後も当該グループは精力的に研究を進めており、自然免疫系を中心にこれまでの研究を進展させるとともに、新たな革新的な結果も次々に報告している。

具体的には、選択的にInterleukin-6 (IL-6)のmRNAの分解を制御するRegnase-1の発見(Nature 2009, Nature Immunol. 2011, Cell 2013)や、M1/M2マクロファージの分化を制御するTrib1やJmjd3などの分子群の発見(Nature 2012, Nature Immunol. 2010)が挙げられる。どの研究成果も極めて高いレベルにあり、今後、新たな研究分野を開拓する可能性を秘めている。

以上、審良自然免疫プロジェクトは、研究成果、応用、終了後の発展、いずれの面からも高く評価できる。特に、研究の面では、世界をリードして、自然免疫の分野の発展に大きく貢献してきた点は、特筆に値する。得られた結果の科学技術への応用については、この時点で判断するのは時期尚早であり、今後の発展が期待される。

### 1. 研究成果の発展状況や活用状況

プロジェクト終了後も審良教授らのグループは精力的に研究を行い、自然免疫系を中心にこれまでの研究を進展させるとともに革新的な発見を次々に行っている。Cell、Nature、Science等に多くの質の高い成果が継続的に発表されており、発表論文総数は304報(約60報/年)にも達することからも、研究が継続して、発展していることがうかがわれる。

従来の、TLR を含めた病原体センサーの研究をさらに発展させるだけでなく、さらに新たな成果も発表している。具体的には、選択的に IL-6 の mRNA の分解を制御する Regnase-1 の発見 (Nature 2009, Nature Immunol. 2011, Cell 2013) がまず挙げられる。細胞の機能は、RNA から合成されるタンパク質が担うが、RNA 分解酵素 Regnase-1 は、IL-6 をはじめとする標的 RNA を分解することで、過剰な炎症応答を防いでいる。その制御が破綻すると、致死性の自己免疫疾患が誘導されることを示し、炎症応答の新たな制御機構を明らかにした。RNA 分解酵素を標的にした、自己免疫疾患、がん、感染症に対する新たな治療法の開発が進むものと期待される。

自然免疫において中心的役割を担うマクロファージは、感染防御、炎症の増強を担う M1 型と、アレルギー、メタボリックシンドローム、さらには組織の修復に関わる M2 型機能的に分類される。M1/M2 マクロファージの分化や維持を制御する Trib1 や Jmjd3 などの分子群の発見 (Nature 2012, Nature Immunol. 2010) は今後の免疫研究にも大きなインパクトを与えられる。さらに、M2 マクロファージの減少に伴いリポディストロフィー様メタボリックシンドロームが発症することから、同細胞が末梢脂肪組織の恒常性維持に重要であることも突き止めた。今後、M2 マクロファージ自身あるいは同細胞に発現する機能分子を標的とした、メタボリックシンドローム、がん、アレルギーなどの疾患克服に向けた研究が活発になることが期待される。

いずれの研究成果も極めて高いレベルにあり、今後、新たな研究分野を開拓する可能性があると思われる。

## 2. 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な効果・効用及び波及効果

### 2.1 科学技術の進歩への貢献

TLR をはじめとして、細胞質内の核酸センサーなど、多くの病原体センサーの認識、シグナル伝達機構の解明において、科学技術の進歩に大きな貢献を残している。また、これらの研究に伴い、当該グループが作製した遺伝子改変マウスは全世界に配布されており、世界をリードして自然免疫の分野の発展に大きく貢献していることも特筆すべきである。これら、審良グループの成果は、獲得免疫系の活性化に、自然免疫系の活性化が必須であるという概念の確立に、大きく貢献したことは重要である。特に、MyD88 遺伝子改変マウスなどを用いた個体レベルの解析が、この概念の確立に大きく貢献している。このような結果に基づいて、病原体センサーのリガンドがワクチンのためのアジュバント開発に応用されつつある。特に、TLR9 など核酸センサーのリガンドであるオリゴ DNA については、ワクチンへの応用を目指した開発が精力的に審良グループでも進められたことも、評価されるべきである。

### 2.2 応用に向けての発展

本プロジェクトが、次世代ワクチンの開発に貢献したことは疑問の余地がない。これまで、経験的、実験的な手法にのみ頼っていた免疫賦活剤の開発に、理論的な道筋をつけた功績は高く評価される。本プロジェクトの成果によって、次世代ワクチン開発への期待が高まっている。具体的な例として、TLR9 のリガンド、オリゴ DNA については、インフルエンザや熱帯熱マラリアのワ

ワクチンの免疫賦活成分としての応用が試みされており、有望な結果が得られつつある。いずれのワクチンも、実用化へ向けて、多くの大学や研究施設との共同研究が進展しており、近い将来実用化されれば、国内外に大きなインパクトをもたらすことは疑う余地がない。特に、これまで不可能に近かった効果の高いマラリアワクチンの開発が可能となれば、地球規模で、社会的にも経済的にも波及効果が絶大であることは言うまでもない。

### 2.3 参加研究者の活動状況

審良静男研究総括は、トムソン・ロイター引用栄誉賞を2008年に受賞し、以後、2009年に米国科学アカデミー会員、文化功労者、2010年には慶応医学賞とドイツ免疫学会のアベリー・ランドスタイナー賞、そして2011年にはガードナー国際賞を受賞している。

プロジェクトに参加したグループリーダーは、当初は1名が他大学教授、3名が大阪大学准教授であったが、現在は3名が大阪大学、京都大学の教授に、1名が奈良先端科学技術大学院大学の独立准教授に昇任している。当該プロジェクト終了後、教授に昇任した若手PIが日本学術振興会賞をはじめ、日本免疫学会研究奨励賞などを受賞している。

当時プロジェクト研究員として参画した4名のうち3名はそれぞれキャリアアップした職位で研究を継続している。各若手PIは、独立後も、JSTのCRESTをはじめとする大型研究費、あるいはワクチン開発を目指した厚生労働省や経済産業省の研究費を取得しており、現在も継続的かつ発展的に研究が展開している指標として高く評価できる。

このように、プロジェクトの遂行を通じて若手研究者が挙げた質の高い研究成果が、現在の職位獲得と各賞の受賞に有効に機能していると判断できる。

### 3. その他

ERATO研究制度は、既存の組織や研究にとらわれない独創的な課題達成型基礎研究を取り組む「人：卓越したリーダー」に億単位の莫大な先行投資を行うものである。これは言い換えれば、ERATOの研究課題の選考において、英知と洞察力に加えて、投資判断力としての一種の賭け心、つまりリスクを許容する度量が重要となる。そのために、JSTのERATOを推進する組織を、産官学からバランスよく構成すべきである。また、「人」を支援する制度であると同時に、5年の時限を持っており、その「人」のキャリアの一時期のみを支援することになるので、5年間の支援のゴールを明確に持つことは、研究を推進する側、支援する側双方にとって重要な点である。

以上