

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：自然免疫とヒト難治性免疫疾患

2. 研究代表者名：瀬谷 司（北海道大学大学院医学研究科 教授）

### 3. 研究概要

ヒト樹状細胞の Toll-like receptor (TLR) とアダプターの分布・機能と細胞応答系の連携を単クローン抗体、RNAi、DNA chipなどで解析した。正常応答をまずdatabase化し、次のがん、ウイルス感染などの樹状細胞応答を比較検討した。結果を難治性免疫疾患の病因・病態の解明に反映させることを目指す。

本研究の基本趣旨は：1. 自然免疫の分子機構を解明する、2. これを生体防御機構の中で獲得免疫とともに位置づけ、ヒトの病態解明、健康の保持にフィードバックする、ことである。この趣旨に合わせてがん、ウイルス疾患、アレルギーなどを微生物成分のレセプター応答として解析し、病態解明への貢献を目指した。

### 4. 中間評価結果

#### 4 - 1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究で、ヒト樹状細胞のTLR分布と応答が明らかになった。本知見をヒト樹状細胞療法の確立に向けてデータベース化を計画している。具体的には、樹状細胞の多彩な免疫応答を個別的にマニピュレートする手技を確立し、結果をがん・感染症の対策に反映できるように、今後より一層努力して欲しい。

#### 4 - 2. 研究成果の現状と今後の見込み

BCG-CWSはTh1応答とCTL誘導に特化したアジュバントとして定義できた。これを基礎資料として、抗がん免疫についてペプチドワクチン療法を補完するための各種アジュバントの開発を行っている。今後、1)NK活性化、Th2応答と抗体産生、Cross-primingなどに特化したアジュバントの開発、2)皮内注射(BCG-CWS)より経口・経鼻アジュバントを指向した剤形、3)がん予防アジュバントの検討など、アジュバント療法の研究により特化し、研究を進めて欲しい。

#### 4 - 3. 今後の研究に向けて

感染対策について、よいワクチンができない難治性感染症に自然免疫の立場から対策を眺望する。抗原投与が良いワクチンにならないのは、TLR-樹状細胞系の活性不全でありうる。DNAワクチン、不活化ウィルスワクチンなどへの至適アジュバントと樹状細胞の至適活性化ステージの解明に向けて、より一層の努力を望みたい。

#### 4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

ヒト免疫難病で早急の対策を迫られている課題にまず挑戦し、解決策を計画している。次にこれらを支える基礎研究に先進技術を導入し、「見えない」真理を可視化していく。樹状細胞はTLRなどを介した成熟化によって多彩な機能を発揮するが、その機能スイッチのメカニズムは多く不明である。Genechipのデータベースは各微生物成分が異なった遺伝子群を活性化することを示唆した。これら機能未知遺伝子群と樹状細胞の機能分配が、いかにリンクするかを解明し、先進医療技術の創製につなげて欲しい。

#### 4 - 5 . 総合的評価

自然免疫とがん治療法の戦略は期待される。がんのアジュバント療法での一層の発展を期待したい。ヒト DC における各 TLR の発現と局在、BCG-CWS, PolyI:C によるシグナル経路、APC における抗ウイルスの TLR 応答など、順調に研究は進展している。今後は採択時の目標であるアジュバント療法の研究により特化すべきである。