

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：核酸を主体とした免疫応答制御機構の解明とその制御法の開発

2. 研究代表者：谷口 維紹（東京大学 生産技術研究所 特任教授）

3. 研究概要

核酸に対する自然免疫応答は感染防御や自己免疫疾患に深く関与します。各種核酸に特異的な受容体が同定される一方、全ての核酸に対する普遍的な認識機構は全く知られていません。本研究では最近我々が同定した、あらゆる核酸が免疫原性を獲得するために必須である結合たんぱく質を中心に、その下流で機能する新規分子群や適応免疫との連携機構を解析します。さらに、当該結合たんぱく質に対する拮抗物質などを用いて免疫応答の制御法の確立を目指します。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

核酸を中心に免疫応答の活性化・制御に関する6つの分子生物学的研究課題でそれぞれに優れた成果を挙げている。

核酸認識に広く必要な HMGB タンパク群については、そのシグナル系を明らかにしたとともに、核酸認識の新規受容体 NAS1、NAS2 を同定し、その機能の解析を進めている。

これら HMGB タンパク群に関する研究の下、核酸刺激を抑制できる物質として低分子化合物 IMF-001 の同定と HMGB アンタゴニスト ISM ODN の開発に成功している。IMF-001 が、EAE などの自己免疫疾患のみならず、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ MAPK の活性化を介して、がん抑制にも有効であるという当初予想しない新しい展開があった。ISM ODN については EAE や敗血症などのモデルマウスへの投与実験より、その薬効が確かめられている。

また、ウイルス/バクテリア重複感染時の宿主の免疫反応の分子メカニズム解析の中で、細胞質核酸認識受容体 RLRs 活性化によるインターフェロン調節因子 IRF3 の誘導によって、TLRs シグナルを介した IL-12p40 が抑制され、適応免疫系の高バクテリア応答が抑制されるといった新知見を得た。

4-2. 今後の研究に向けて

方向性として、核酸認識機構の解明とそれによって誘導される炎症反応と疾患の制御法の確立へのアプローチは、着実に現実化しており、大変期待される。各種モデルで効果のある化合物が見出されているが、効果のメカニズムや標的に対する選択性などの検討が今後必要となる。

HMGB1 コンディショナルノックアウトマウスの解析から、炎症を促進または抑制するという相反する機能を発見した。これが何に起因するのかを明らかにすることが今後の課題と言える。

RLRs シグナルと TLRs シグナルのクロストークを制御する分子メカニズムの解析については、多重感染症や喘息の治療戦略について企業との共同研究を開始しており、今後の臨床応用が期待される。

4-3. 総合的評価

Hmgb1 コンディショナルノックアウトマウス等の解析により核酸認識機構の全貌を明らかにする計画であり、科学的レベルはきわめて高く、研究成果も十分に挙がっている。6つの研究項目を掲げ、それぞれ優れた学術的成果を挙げ、若手研究者も育成しながらトップジャーナルに発表していることは大いに評価できる。核酸に対する免疫応答機構を制御することで感染症、自己免疫疾患に対する新たな治療法を開発することを目指しており、炎症制御の候補化合物が得られていることから、新規治療法開発に対する期待が持てる。

ここから独自性の高い治療法が生まれてくるか、今後のさらなる精進に期待したい。