

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名：細胞骨格制御シグナルを標的とした免疫難病治療の新戦略
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):

研究代表者

福井 宣規(九州大学 生体防御医学研究所 主幹教授)

主たる共同研究者

横山 茂之((独)理化学研究所横山構造生物学研究室 上席研究員)

宮田 桂司(アステラス製薬株式会社 研究本部 上席専任理事)

3. 事後評価結果

○評点：A+

○総合評価コメント：

本研究では、細胞骨格制御シグナル分子であるCDMファミリー分子の中で、免疫系に特異的に発現するDOCK2を同定し、DOCK2がリンパ球や好中球の遊走・活性化に不可欠なRac活性化分子であり、その欠損により、アロ移植片拒絶や自己免疫疾患の発症が阻止できることを世界に先駆けて証明した。さらに、これらの成果に基づき、DOCK2を含め免疫系に発現する6種類のCDMファミリー分子を対象にして、それらの機能解析と共に、創薬開発に向けた研究を展開した。その結果、下記の特筆すべき研究成果を挙げている。

1. DOCK2の機能を抑制できるCPYPPという化合物を同定し、新規免疫抑制剤のプレリード化合物として位置づけると同時に、同化合物がDOCK1にも作用し乳がんの浸潤を抑制することを見出した
2. マスト細胞の脱顆粒反応に重要な分子を同定し、その欠損マウスではアナフィラキシーショックに抵抗性を示すことを明らかにした
3. ヒト複合型免疫不全症の責任遺伝子であるDOCK8が間質組織内での樹状細胞の遊走応答に関わることを明らかにした

これら一連の研究は、極めて独創性が高く、世界に先駆けてDOCKファミリーの免疫系細胞におけるシグナル系での役割を解明したと同時に、それらを治療標的分子とした創薬研究へ道を拓いたと云える。特に、研究代表者グループによる機能解析と構造解析チームによる立体構造解析の成果を統合し、創薬チームの阻害剤開発へとつなげる共同研究体制が良く機能している。今後、免疫疾患のみならず、がん、神経疾患などへの応用展開も期待できる。