

(独) 科学技術振興機構  
戦略的創造研究推進事業  
個人型研究 (さきがけ)

追跡調査報告書

「生体と制御」  
(2001-2006 年度)

研究総括 竹田美文

2012 年 3 月 31 日

## 目次

要旨 .....	1
第1章 追跡調査について .....	3
1.1 調査の目的 .....	3
1.2 調査の対象 .....	3
1.3 研究領域の概要 .....	3
第2章 研究成果の発展状況や活用状況 .....	9
2.1 参加研究者全体の動向 .....	9
2.1.1 研究者の職位の推移 .....	9
2.1.2 原著論文の発表件数 .....	9
2.1.3 特許出願件数 .....	11
2.1.4 研究者の受賞 .....	15
2.1.5 研究者の研究助成金獲得状況 .....	17
2.2 参加研究者の研究成果の発展状況 .....	24
2.2.1 第1期 (10名) .....	24
2.2.2 第2期 (7名) .....	34
2.2.3 第3期 (5名) .....	42
2.3 第2章のまとめ .....	47
第3章 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波及効果 .....	49
3.1 研究課題：「自己免疫性関節炎における骨破壊の分子機構の解明とその制御法の確立」 .....	50
3-1-1 研究期間中における状況 .....	50
3-1-2 研究終了後の研究成果の発展状況 .....	51
3-1-3 研究成果の科学技術の進歩への貢献、研究成果の応用に向けての発展状況 .....	56
3.2 研究課題：「ウイルス感染を制御する特異的レセプター群の解明と新制御法の開発」 .....	57
3-2-1 研究期間中における状況 .....	57
3-2-2 研究終了後の研究成果の発展状況 .....	58
3-2-3 研究成果の科学技術の進歩への貢献、研究成果の応用に向けての発展状況 .....	61
3.3 研究課題：「新しいウイルスゲノム改変系を利用した難治性ウイルスの病原機構の解明」 .....	63
3-3-1 研究期間中における状況 .....	63
3-3-2 研究終了後の研究成果の発展状況 .....	66
3-3-3 研究成果の科学技術の進歩への貢献、研究成果の応用に向けての発展状況 .....	68
3.4 研究課題：「オートファジーによる細胞内侵入性細菌の排除機構の解析と応用」 .....	

.....	70
3-4-1 研究期間中における状況 .....	70
3-4-2 研究終了後の研究成果の発展状況.....	71
3-4-3 研究成果の科学技術の進歩への貢献、研究成果の応用に向けての発展状況	74
3.5 第3章のまとめ.....	76

## 要旨

本資料は、戦略的創造研究推進事業の個人型研究（さきがけタイプ）（以下、さきがけ）の研究領域「生体と制御」（2001－2007年）において、研究終了後一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況を明らかにし、独立行政法人科学技術振興機構（JST）事業及び事業運営の改善等に資する追跡評価のために調査した結果をまとめたものである。

「生体と制御」は、感染症、アレルギー、免疫疾患などの発症メカニズムを生体機能や病原微生物との関わりに着目して解析することにより、これらの疾患の新しい予防法、治療法の基盤を築くことを目標とする研究領域であり、具体的には、細菌、ウイルス、原虫など病原微生物のゲノム情報、ヒトゲノム情報を利用したワクチンの開発、遺伝性疾患の解析あるいは生体防御反応・免疫応答に関わる分子の解析による免疫系疾患の病因解明、および、それらに対する新しい治療方法の探索を目指す研究等が含まれる。その第3期の研究者が研究を終了したときから4年を経過した時点で、参加研究者22名を対象として調査を行った。

調査項目としては、参加研究者全員を対象として、職位、論文、特許、受賞、研究助成金などに関するデータを調査し、さきがけ期間中及び終了後から追跡調査時点までの、全体の数値傾向をもとめ比較した。また、個別研究者の研究成果や活動状況など終了後の発展状況を記載するとともに、主要論文3報を抽出した。

その結果、職位については、さきがけ終了時までには5名が教授に昇格し、追跡調査時点では、さらに9名が昇格して合計14名が教授になるなど、本領域の研究に参加した22名は明確に上位の職についていることが確認された。

原著論文発表数では、さきがけ終了後論文数が、さきがけ期間中論文数を上回る（さきがけ終了後の論文数のさきがけ開始時から調査時点までの総論文数に対する比率が50%を超える）研究者が22名中17名にのぼり、その中の10名は70%を超える比率で、終了後の活発な研究活動と成果の発展を見てとることができる。

特許出願件数では、期間中の出願が12名、19件、終了後の出願は7名、12件であり、出願総数31件のうち調査時点で登録になったものが6件である。そのうち国際出願は2件であった。

研究者の受賞については、突出して多い回数を受賞している研究者があり、その業績がいかに高く評価されているかを示している。

研究助成金に関しては、殆どの研究者が科研費を主体とする研究助成金を獲得して研究を進展させている。中でも、さきがけの終了後、JST SORSTに採択されたもの2名、

CREST が 2 名、 ERATO が 1 名、 文科省グローバル COE プログラムが 4 名あり、 内閣府最先端・次世代研究開発支援プログラムに参加したものが 3 名あった。

各研究者の、 さきがけ終了後の個別の研究成果や活動状況などを調査したところでは、 上記の受賞対象となった研究者が提唱した骨免疫分野の研究はさらに大きく発展し、 自己免疫性骨疾患において免疫細胞と破骨細胞の活性化を促進する遺伝子や体内酵素の発見、 それらの阻害剤の設計と初期臨床試験の計画など、 関節リウマチや骨そしょう症、 或いは神経難病である多発性硬化症、 脊髄損傷などでの治療薬、 或いは遺伝子治療法の開発へと幅広く展開されている。

本研究テーマはかなり挑戦的な提案であったため評価委員の意見が分かれ研究総括が最終的な判断を下し採択された経緯があった。 本件は、 研究総括の目利き機能が有効に発揮されたと好例とすることができる。

また、 病原細菌の宿主細胞への侵入のメカニズム、 ウイルス感染でのウイルスとホストの複合体形成による排除免疫機構の回避、 各種免疫受容体分子の欠損マウス系や病態モデルの作出などのテーマで重要な基礎的発見がなされ、 予防ワクチンや治療薬・治療法への応用が進められている。

インタビュー調査で、 多くの研究者が異分野交流による相互啓発、 および、 その発展型による共同研究の進展を挙げている。 本研究領域では、 シナジー効果が発揮され易い異分野の専門家（免疫学、 細菌学、 寄生虫学、 ウィルス学等） がうまく選定されており今後の研究領域運営に重要な示唆を与えるものと思われる。

以上、 さきがけに選ばれて参加した本研究領域の若い研究者は、 期待に応えた成長を示し、 それぞれの専門領域を確立しながら、 学際的な広がりも持って研究を発展させ、 国際的にも通用する人材に成長しつつあると言える。

## 第1章 追跡調査について

### 1.1 調査の目的

戦略的創造研究推進事業の個人型研究さきがけにおいて、研究終了後一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況を明らかにし、JST 事業及び事業運営の改善等に資するために追跡調査を行う。

### 1.2 調査の対象

本追跡調査はさきがけ研究領域「生体と制御（2001－2006 年度）」の 22 研究課題全てを対象とする。表 1-1 に調査対象と調査対象期間を示す。なお、さきがけは個人型研究であるため、各研究者がそれぞれに 1 研究課題を設定し、研究を展開しているため、参加研究者全員を調査した。

表 1-1 調査対象と調査対象期間

	さきがけ期間	さきがけ終了後調査対象期間	研究課題数
第 1 期	2001 年 12 月－2005 年 3 月	2005 年 4 月－2011 年 9 月	10
第 2 期	2002 年 12 月－2006 年 3 月	2006 年 4 月－2011 年 9 月	7
第 3 期	2003 年 12 月－2007 年 3 月	2007 年 4 月－2011 年 9 月	5

### 1.3 研究領域の概要

「生体と制御」の研究総括は竹田美文（当時、株式会社シネ・サイエンス研究所所長、現在、岡山大学インド感染症共同研究センター所長）であり、研究領域の概要は以下の通りである。

「生体と制御」は、感染症、アレルギー、免疫疾患などの発症メカニズムを生体機能や病原微生物との関わりに着目して、分子レベル、細胞レベルあるいは個体レベルで解析することにより、これらの疾患の新しい予防法、治療法の基盤を築く研究を対象としている。

具体的には、病原微生物のゲノム解析によって明らかになった情報や、ヒトゲノム計画の進展によって得られたゲノム情報を利用したワクチンの開発や遺伝性疾患の解析、あるいは生体防御反応・免疫応答に関わる分子の生体レベルでの解析による免疫系疾患の病因解明、およびそれらに対する新しい治療方法の探索を目指す研究等が含まれる。

この領域の概要に沿って研究を行うため 8 人の領域アドバイザーを定め、研究者の指導に当たった。表 1-2 に領域アドバイザーを示す。

表 1-2 領域アドバイザー

領域アドバイザー	所属	役職	任期
笹川 千尋	東京大学医科学研究所	教授	平成 13 年 8 月～平成 19 年 3 月
鈴木 守	群馬大学	学長	同上
竹田 泰久	中外製薬(株)がん領域部(戦略マーケティングユニット)	部長	同上
光山 正雄	京都大学大学院医学研究科	教授	同上
湊 長博	京都大学大学院医学研究科	教授	同上
宮村 達男	国立感染症研究所	所長	同上
山西 広一	独立行政法人医薬基盤研究所	理事長	同上
渡邊 武	理化学研究所 免疫アレルギー科学総合研究センター	ユニットリーダー	同上

※所属・役職は研究領域終了時を記載

研究課題（研究者）の公募は 2001 年度から 3 年間にわたり、3 度行われ、総計 22 件の研究課題が採択された。表 1-3 に各期の研究課題、研究者ならびに所属機関と役職を示す。

採択された 22 件、22 名の内訳としては、細菌学 6 名、ウイルス学 4 名(プリオン 1 名を含む)、寄生虫学 3 名、免疫学 9 名の若手研究者が選ばれ、それぞれの分野での研究課題に取り組んだ。

表 1-3 研究課題と研究者（第 1 期、第 2 期、第 3 期） (2011 年 10 月調査)

期（採択年度）	研究課題	研究者	所属		
			さがし採択時	さがし終了時	調査時
1 期 (2001 年度)  (10 名)	ウイルス潜伏感染機構の解明とその制御法の確立の試み	上田啓次	大阪大学大学院医学系研究科 助教授	大阪大学大学院医学系研究科 助教授	大阪大学大学院医学系研究科 教授
	ゲノム情報を応用した A 群レンサ球菌感染症の制御法の確立	川端重忠	大阪大学大学院歯学研究科 助教授	大阪大学大学院歯学研究科 助教授	大阪大学歯学研究科 教授
	粘膜病原細菌の感染に対するワクチン開発を目指した新戦略の構築	鈴木敏彦	東京大学医科学研究所 助手	東京大学医科学研究所 講師	琉球大学大学院医学研究科 教授
	自己免疫性関節炎における骨破壊の分子機構の解明とその制御法の確立	高柳 広	東京大学大学院医学系研究科 助手	東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科 教授	東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科 教授
	感染および抗腫瘍免疫における交差性生体制御機構の意義	田中義正	京都大学大学院生命科学研究所 助手	京都大学大学院生命科学研究所 助手	京都大学医学研究科 次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点 特定准教授
	プロテオーム解析による赤痢アメーバの病原機構の解明	野崎智義	国立感染症研究所 室長	群馬大学大学院医学系研究科 教授	国立感染症研究所寄生動物部 部長
	赤血球期マラリア原虫の細胞増殖と脂質代謝・輸送の分子機構の解明	三田村俊秀	大阪大学微生物病研究所 講師	大阪大学微生物病研究所 助教授	国立国際医療センター熱帯医学・マラリア研究部マラリア学研究室 室長
	ウイルスとの共生：生まれながらもつ自然抵抗機構の解明	宮沢孝幸	大阪大学微生物病研究所 助手	帯広畜産大学畜産学部 助教授	京都大学ウイルス研究所細胞生物学研究部門 准教授



	自然免疫による微生物認識の分子機構の解明	牟田達史	九州大学大学院医学研究院 助教授	九州大学大学院医学研究院 助教授	東北大学大学院生命科学研 究科 教授
	サイトカイン受容体による初期 Th1 誘導機構の解明	吉田裕樹	九州大学生体防御医学研究 所 助手	佐賀大学医学部 教授	佐賀大学医学部分子生命科 学講座 教授
2 期 (2002 年度) (7 名)	ウイルス感染を制御する特異的レセ プター群の解明と新制御法の開発	荒瀬 尚	千葉大学大学院医学研究院 助教授	大阪大学微生物病研究所 助教授	大阪大学免疫学フロンティ ア研究センター免疫化学研 究室 教授
	新しいウイルスゲノム改変系を利用 した難治性ウイルスの病原機構の解 明	川口 寧	東京医科歯科大学難治疾患 研究所 助教授	東京大学医科学研究所 助教授	東京大学医科学研究所感染 免疫部門ウイルス病態制御 分野 教授
	プリオン病の治療とワクチン開発の ための基盤構築	坂口末廣	長崎大学大学院医歯薬学総 合研究科 講師	長崎大学大学院医歯薬学総 合研究科 助教授	徳島大学疾患酵素学研究セ ンター 教授
	新規な腸管出血性大腸菌感染症治療 薬の創製	西川喜代孝	国立国際医療センター研究 所 室長	国立国際医療センター研究 所 室長	同志社大学生命医科学部医 生命システム学科 教授
	細菌毒素の宿主細胞内輸送機構の解 明と新規治療法開発の試み	藤永由佳子	岡山大学大学院医歯学総合 研究科 助手	大阪大学微生物病研究所 特任助教授	大阪大学微研附属感染症国 際研究センター 特任教授
	自己抗体誘導性関節炎のメカニズム とその制御機構の解明	松本 功	筑波大学臨床医学系内科 講師	筑波大学臨床医学系内科 講師	筑波大学大学院人間総合科 学研究科疾患制御医学専攻 臨床免疫学 准教授
	ヘリコバクター・ピロリの空胞化致死 毒素の作用機序解析と新しい治療戦 略	和田昭裕	長崎大学熱帯医学研究所 助手	長崎大学熱帯医学研究所 講師	長崎大学熱帯医学研究所細 菌学分野 講師

3期 (2003年度)  (5名)	マラリア原虫の酸化ストレス応答メカニズムの解明と新規治療戦略	河津信一郎	国立国際医療センター研究所 室長	帯広畜産大学原虫病研究センター 教授	帯広畜産大学原虫病研究センター 教授
	リンパ球の分化を制御する転写調節機構の解明と治療への応用	谷内一郎	九州大学生体防御医学研究所 助手	理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター チームリーダー	理化学研究所免疫転写制御研究チーム チームリーダー
	オートファジーによる細胞内侵入性細菌の排除機構の解析と応用	中川一路	大阪大学大学院歯学研究科 講師	東京大学医科学研究所 助教授	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科細菌感染制御学分野 教授
	宿主応答を司る解剖骨格制御機構の解明とその応用	福井宣規	九州大学生体防御医学研究所 助教授	九州大学生体防御医学研究所 教授	九州大学生体防御医学研究所免疫遺伝学分野 教授
	免疫制御性 T 細胞の分化メカニズムの解明とその免疫疾患治療への応用	堀 昌平	理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター 研究員	理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター ユニットリーダー	理化学研究所免疫恒常性研究ユニット ユニットリーダー

さきがけ期間中の成果には世界的に傑出したものが多く、領域事後評価報告書では、特筆すべき成果として下記を挙げている。

- 細菌学分野の研究者は、それぞれの細菌や細菌毒素の研究で病原性発現や治療につながるインパクトの高い研究を展開したと思われる。なかでも、細胞内侵入性細菌に対する新規な防御機構としてのオートファジーの分子論を展開した中川研究者らが挙げられる。
- ウイルス学、寄生虫学分野では、ウイルスの病原機構に関する川口研究者の研究、赤痢アメーバの感染機構を解明した野崎研究者らの優れた成果が挙げられる。
- 免疫学分野では、国際的に注目を浴びている「骨免疫学」という新しい学際的な研究領域を切り拓いた高柳研究者の研究成果は、単に基礎研究としての価値ばかりでなく、関節リウマチ等の自己免疫性関節炎の予防・治療法の開発に結びつく極めてインパクトの大きい研究成果である。
- このほか同分野では、牟田、吉田、荒瀬、福井研究者が、さきがけ期間中にそれぞれ世界をリードする優れた成果を挙げたと思われる。

## 第2章 研究成果の発展状況や活用状況

### 2.1 参加研究者全体の動向

#### 2.1.1 研究者の職位の推移

職位は、研究成果の蓄積が社会から認められたことを確認する一つの指標であると考えられるため、研究者全員のさきがけ採択時、終了時および調査時の職位の推移を図 2-1 に示した。

さきがけ採択時には、准教授（助教授）が 6 名だったが、さきがけ終了時には、5 名が教授に昇格し、助教授も 10 名に増加している。さらに、追跡調査時点では、助教授 9 名が昇格して合計 14 名が教授になるなど、本領域の研究に参加した 22 名は明確に上位の職についていることが確認された。

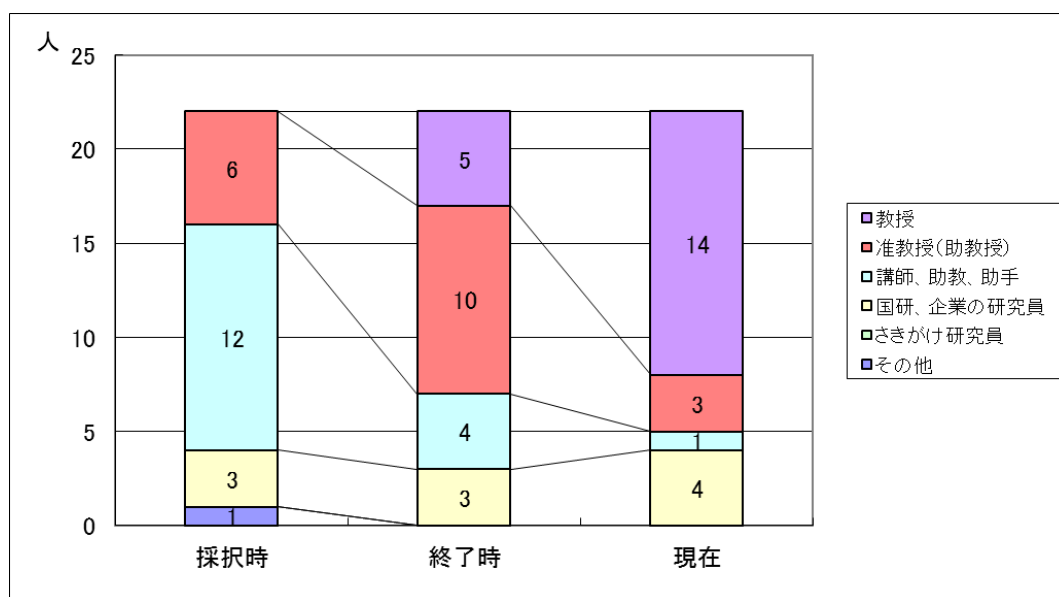


図 2-1 研究者のさきがけ採択時、終了時および調査時の職位の推移

(2011年11月1日調査時点)

#### 2.1.2 原著論文の発表件数

論文発表件数の推移は研究者の研究活動をしめす重要な指標であると考えられるため、さきがけ開始時から調査時までの総論文(原著論文)数と終了後の論文数の個人別推移を比較した。各研究者の論文は、論文データベースScopusを用いて検索し、①プロジェクト

開始年から調査時点まで(1期生については2002年以降、2期生については2003年以降、3期生については2004年以降)に発表された原著論文(Article)数、ならびに、②プロジェクト終了時から調査時点まで(1期生については2005年以降、2期生については2006年以降、3期生については2007年以降)に発表された原著論文(Article)数を求め、②/①の比率を求めた。結果を表2-1に示した。また、終了後の論文数の総論文数に対する比率(%)を算出し、終了後の研究活動の発展状況を計る指標とみなした。

表 2-1 研究者の論文(原著論文数)数 (2011年8月末検索 DB:SCOPUS)

期 (採択年度)	研究課題	研究者	①PJ開始 時からの 論文数	②PJ終了 後の論文 数	% (②/①)
1期生 (2001年度)	ウイルス潜伏感染機構の解明とその制御法確立の試み	上田啓次	17	7	41.2%
1期生 (2001年度)	ゲノム情報を応用したA群レンサ球菌感染症の制御法の確立	川端重忠	42	27	64.3%
1期生 (2001年度)	粘膜病原細菌の感染に対するワクチン開発を目指した新戦略の構築	鈴木敏彦	21	14	66.7%
1期生 (2001年度)	自己免疫性関節炎における骨破壊の分子機構の解明とその制御法の確立	高柳広	37	30	81.1%
1期生 (2001年度)	感染および抗腫瘍免疫における交差性生体制御機構の意義	田中義正	28	22	78.6%
1期生 (2001年度)	プロテオーム解析による赤痢アメーバの病原機構の解明	野崎智義	53	38	71.7%
1期生 (2001年度)	赤血球期マラリア原虫の細胞増殖と脂質代謝・輸送の分子機構の解明	三田村俊秀	13	5	38.5%
1期生 (2001年度)	ウイルスとの共生:生まれながらにして持つ自然抵抗性機構の解明	宮沢孝幸	49	29	59.2%
1期生 (2001年度)	自然免疫による微生物認識の分子機構の解明	牟田達史	23	14	60.9%
1期生 (2001年度)	サイトカイン受容体による初期Th1誘導機構の解明	吉田裕樹	47	35	74.5%
2期生 (2002年度)	ウイルス感染を制御する特異的レセプター群の解明と新制御法の開発	荒瀬尚	30	20	66.7%
2期生 (2002年度)	新しいウイルスゲノム改変系を利用した難治性ウイルスの病原機構の解明	川口寧	61	48	78.7%
2期生	プリオン病の治療とワクチン開発のため	坂口末廣	19	12	63.2%

(2002 年度)	の基盤構築				
2 期生 (2002 年度)	新規な腸管出血性大腸菌感染症治療薬 の創製	西川喜代孝	17	11	64.7%
2 期生 (2002 年度)	細菌毒素の宿主細胞内輸送機構の解 明と新規治療法開発の試み	藤永由佳子	13	5	38.5%
2 期生 (2002 年度)	自己抗体誘導性関節炎のメカニズムと その制御機構の解明	松本功	62	47	75.8%
2 期生 (2002 年度)	ヘリコバクター・ピロリの空胞化致死毒 素の作用機序解析と新しい治療戦略	和田昭裕	29	9	31.0%
3 期生 (2003 年度)	マラリア原虫の酸化ストレス応答メカニ ズムの解明と新規治療戦略	河津信一郎	31	24	77.4%
3 期生 (2003 年度)	リンパ球の分化を制御する転写調節機 構の解明と治療への応用	谷内一郎	23	19	82.6%
3 期生 (2003 年度)	オートファジーによる細胞内侵入性細菌 の排除機構の解析と応用	中川一路	28	13	46.4%
3 期生 (2003 年度)	宿主応答を司る細胞骨格制御機構の解 明とその応用	福井宣規	24	16	66.7%
3 期生 (2003 年度)	免疫制御性T細胞の分化メカニズムの 解明とその免疫疾患治療への応用	堀昌平	18	14	77.8%
全体			685	459	67.0%

本研究領域の研究者の 22 名は、第 1 期 10 名、第 2 期 7 名、第 3 期 5 名であり、さきがけ終了後から調査時までの経過年数はそれぞれ約 7 年、6 年、5 年である。各研究者の終了後論文数、および総論文数に対する終了後論文数の比率を見ると、第 1 期中で、高柳（終了後論文数 30 報、比率 81.1%）、田中（22 報、78.1%）、野崎（38 報、71.7%）、吉田（35 報、74.5%）らが高い数字を示し、さらに川端、宮沢らとなっている。第 2 期では川口（48 報、78.7%）松本（47 報、75.8%）が高く、次いで荒瀬らとなっている。第 3 期では終了後の期間が短いため論文数は減るが、河津（24 報、77.4%）、谷内（19 報、82.6%）らが高い。

さきがけ終了後の論文数が、さきがけ期間中の論文数を上回る研究者が 22 名中 17 名にのぼり、その中の 9 名は 70%を超える比率であった。全体での集計数では、全期間の総論文数 685 報、終了後論文数 459 報、終了後論文数の比率は 67.0%で、さきがけ後の研究活動の発展を見てとることができる。

### 2.1.3 特許出願件数

特許出願件数は基礎研究から産業への貢献を分析する一つの指標であると考えられるため、さきがけ期間中と終了後の特許出願数を各研究者について調査した。表 2-2 には出願総数 31 件のうち調査時点で登録になったもの 6 件を示した。

表 2-2 特許リスト (2011年8月末検索 DB:ATMS)

採択年度	研究者	出願番号	公開番号	特許番号	発明者／考案者	出願人／権利者	発明の名称	国際出願番号
2001年度 (平成13年)	高柳広	特願 2003-340619	特開 2004-154132	特許 004548701号	高柳 広, 谷口 維 紹	国立大学法人 東京 医科歯科大学	破骨細胞形成を抑制する 化合物のスクリーニング 方法	-
2001年度 (平成13年)	野崎智義	特願 2004-342754	特開 2006-151849	特許 004061410号	所 正治, 北出 幸 夫, 野崎 智義	国立大学法人金沢大 学, 国立大学法人岐 阜大学, 国立感染症 研究所長	クリプトスポリジウム症の 治療又は予防薬	-
2001年度 (平成13年)	宮沢孝幸	特願 2004-246470	特開 2006-061057	特許 004649145号	伊藤 千恵子, 今井 祐子, 村上 保人, 川上 和夫, 宮沢 孝幸, 望月 雅美, 岸 雅彦	共立製薬株式会社	ワクチン製造用株化細胞 およびウイルス	-
2002年度 (平成14年)	西川喜代 孝	特願 2006-528873		特許 004744443号	西川 喜代孝	独立行政法人科学技 術振興機構	毒素中和性ペプチドのス クリーニング方法とSTX2 阻害性ペプチド並びにベ ロ毒素中和剤	WO2006001542 (A1) 2006-01-05 (JP00474443(B) 2011-05-20 CN101068560 (B) 2011-03-09 AU2005257527 (B2) 2008-10-16)



採択年度	研究者	出願番号	公開番号	特許番号	発明者／考案者	出願人／権利者	発明の名称	国際出願番号
2002 年度 (平成 14 年)	和田昭裕	特願 2005-241771	特開 2007-057334	特許 004677525 号 (2011.02.10)	和田 昭裕, 平山 壽哉, 長谷川 慎, 山崎 栄樹	国立大学法人 長崎 大学, 学校法人関西 文理総合学園	ヘリコバクター・ピロリの空 胞化毒素の検出試薬およ び検出方法	-
2003 年度 (平成 15 年)	河津信一 郎	特願 2006-537772		特許 004568842 号 (2010.08.20)	奥 浩之, 小見 和 人, 栗山 佳祐, 山 本 隼也, 山田 圭 一, 片貝 良一, 佐 藤 久美子, 鈴木 守, 河津 信一郎, 狩野 繁之	国立大学法人群馬大 学	熱帯熱マラリア原虫のエノ ラーゼ蛋白質の部分ペプ チドの製造方法	WO2006035815 (A1) 2006-04-06 (JP4568842 (B2) 2010-10-27 US7713926 (B2) 2010-05-11)

さきがけ期間中に特許を出願したのは22名中12名、件数では19件であった。さきがけ終了後に特許を出願したのは7名、12件となっている。出願総数31件のうち国際出願されたものは2件（西川、河津）であった。また、実用化フェーズに向かっているものがあるか否かに関しては不明である。

出願件数の多かった研究者は、西川(4件)、野崎(3件)、三田村(3件)、川口(3件)などであった。

#### 2.1.4 研究者の受賞

各種機関からの受賞は、さきがけ研究者が外部からどの程度評価されているかの一つの証左である。さきがけ期間中と終了後の受賞について、表 2-3(a)と表 2-3(b)にそれぞれ示した。

さきがけ期間中の受賞者は10名であった。受賞回数の多い順では高柳5回、松本2回、中川2回などであった。さきがけ終了後の受賞者は4名で、受賞回数では高柳8回、松本2回などであった。

特筆すべきは、延べ13回受賞している高柳で、その業績がいかに高く評価されているかがわかる。賞の中には欧米の学会からの受賞や、国内の日本学士院などレベルの高い受賞が含まれている。

表 2-3 受賞リスト (2011年8月末検索)

##### (a) さきがけ期間中

採択年度	受賞者名	賞の名称	授与機関	受賞年
2001年度 (平成13年)	川端 重忠	小林六造記念賞	日本細菌学会	2005/4
2001年度 (平成13年)	高柳 広	第一回学術振興会賞	日本学術振興会	2005/3
2001年度 (平成13年)	高柳 広	Fuller Albright Award	アメリカ骨代謝学会	2004/10
2001年度 (平成13年)	高柳 広	学会賞	日本リウマチ学会	2004/4
2001年度 (平成13年)	高柳 広	サイエンス誌若手科学者賞	Amersham Bioscience and Science	2002/11
2001年度 (平成13年)	高柳 広	Young Investigator Award	International Cytokine Society	2002/10
2001年度 (平成13年)	野崎 智義	坂口光洋記念医学振興基金特別奨励賞	慶應義塾 坂口光洋記念医学振興基金	2002/1

2001 年度 (平成 13 年)	宮沢 孝幸	学会賞	日本獣医学会	2004/4
2002 年度 (平成 14 年)	藤永 由佳子	黒屋奨学賞	日本細菌学会	2004/4
2002 年度 (平成 14 年)	松本 功	フラテ研究奨励賞	北海道大学医学部同窓会	2005
2002 年度 (平成 14 年)	松本 功	奨励賞	日本内科学会	2003/4
2002 年度 (平成 14 年)	和田 昭裕	黒屋奨学賞	日本細菌学会	2003/3
2003 年度 (平成 15 年)	中川 一路	黒屋奨学賞	日本細菌学会	2006/3
2003 年度 (平成 15 年)	中川 一路	科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞	文部科学省	2006/4
2003 年度 (平成 15 年)	福井 宣規	学会賞	日本免疫学会	2003/12
2003 年度 (平成 15 年)	堀 昌平	科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞	文部科学省	2006/4

(b) さきがけ期間後

採択年度	受賞者名	賞の名称	授与機関	受賞年
2001 年度 (平成 13 年)	高柳 広	平成 21 年度骨代謝学会学術賞	日本骨代謝学会	2009/7/24
2001 年度 (平成 13 年)	高柳 広	平成 20 年度井上学術賞	(財)井上科学振興財団	2009/2/4
2001 年度 (平成 13 年)	高柳 広	平成 20 年度持田記念学術賞	公益財団法人 持田記念医学薬学振興財団	2008/10/17
2001 年度 (平成 13 年)	高柳 広	2006 International Research Prize	オーストリア骨代謝学会	2006/11
2001 年度 (平成 13 年)	高柳 広	ゴールド・メダル	東京テクノフォーラム 21	2006/4

2001 年度 (平成 13 年)	高柳 広	文部科学省・科学技術政策研究所が選ぶ科学技術への顕著な貢献 in 2005(ナイスステップな研究者)	文部科学省	2005
2001 年度 (平成 13 年)	高柳 広	科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞	文部科学省	2005/4
2001 年度 (平成 13 年)	高柳 広	学術奨励賞	日本学士院	2005
2001 年度 (平成 13 年)	野崎 智義	第 55 回小泉賞	日本寄生虫学会	2008/4
2001 年度 (平成 13 年)	吉田 裕樹	奨励賞	日本インターフェロン・サイトカイン学会	2006/7
2002 年度 (平成 14 年)	荒瀬 尚	日本免疫学会賞	日本免疫学会	2011
2002 年度 (平成 14 年)	松本 功	平成 23 年ノバルティス・リウマチ医学賞	公益財団法人 日本リウマチ財団	2011
2002 年度 (平成 14 年)	松本 功	平成 20 年筑波大学附属病院臨床医学研究奨励賞	筑波大学	2008

### 2.1.5 研究者の研究助成金獲得状況

研究者の研究助成金の獲得ならびに獲得金額は、研究者が外部からどの程度評価され、研究を進展させているかの一つの証左であることから、各研究者のさきがけ期間中と終了後の研究助成金獲得状況について調査し、表 2-4 に示した。

殆どの研究者がさきがけ期間中・終了後を通して科研費を主体とする研究助成金を獲得している。中でも野崎、川端、牟田、吉田、荒瀬、川口、谷内、福井、堀らが多額の研究助成金を受けている。

科研費以外の大型或いは特定の研究助成金を獲得しているものとして、JST SORST (高柳、荒瀬)、CREST (荒瀬、福井)、ERATO (高柳)、文科省グローバル COE プログラム (高柳、野崎、河津、福井)、厚生労働科学研究費補助金 (野崎)、内閣府最先端・次世代研究開発支援プログラム (川口、藤永、中川) に採択され研究を進展させている。

表 2-4 研究者の研究助成金獲得状況 (2011年8月末検索 DB:科研費DB等)

【1期生】

研究者	研究費	研究テーマ名	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11
上田啓次			1期生		さきがけ期間後								
	科研費 特定領域研究	ウイルス潜伏感染特異的遺伝子発現制御に関わるウイルスゲノム構造基盤と核内構造関連											
	科研費 基盤研究(B)	ウイルス潜伏感染遺伝子による感染動態制御と宿主遺伝子発現動態制御の解析											
川端重忠			1期生		さきがけ期間後								
	科研費 基盤研究(B)	ヒト病原性レンサ球菌が産生する付着・定着因子群の機能解析											
	科研費 特定領域研究	病原性レンサ球菌の組織侵入と増殖に関与する分子群の解析											
	科研費 基盤研究(B)	A群レンサ球菌のフィブロネクチン結合タンパクの感染防御抗原としての可能性											
	科研費 特定領域研究	A群レンサ球菌が有する咽頭組織定着機構の解析											
	科研費 基盤研究(B)	免疫担当細胞に対して分子凝態を呈するレンサ球菌由来タンパク質の同定および機能解析											
鈴木敏彦			1期生		さきがけ期間後								
	科研費 基盤研究(B)	細菌が分泌するカスパーゼ-1活性化抑制エフェクターの機能											
	科研費 特定領域研究	病原性ビブリオ属細菌による宿主炎症誘導機構											
	科研費 基盤研究(B)	粘膜病原細菌による宿主抗原提示細胞の細胞死と炎症誘導の分子機構											
	科研費 若手研究(A)	ヘリコバクター・ピロリの粘膜感染機構における分子基盤の確立											
高柳広			1期生		さきがけ期間後								
	科研費 基盤研究(S)	骨吸収と骨形成の共役機構に基づく新たな骨疾患治療法の開発											
	科研費 若手研究(A)	サイトカインシグナルによる骨代謝制御の分子機構											
	科研費 学術創成	骨免疫学の創成											
	文科省 グローバルCOEプログラム	歯と骨の分子疾患科学の国際教育研究拠点											
	JST SORST	破骨細胞分化シグナルに基づく自己免疫性関節炎の制御											
	JST ERATO	高柳オステオネットワークプロジェクト											
田中義正			1期生		さきがけ期間後								
	科研費 特定領域研究	PD-1/PD-L1系のシグナル遮断による新規がん免疫療法の開発											
	科研費 特定領域研究	窒素含有型ビスホスホン酸によるがん標識免疫療法の基盤解析											
	科研費 特定領域研究	PD-1/PD-L1システム遮断と非ペプチド性抗原を用いた新規抗腫瘍免疫療法の開発											
野崎智義			1期生		さきがけ期間後								
	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	マトリョーシカ型進化原理(総括班)											
	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	ミトコンドリアの進化の多様性											
	科研費 基盤研究(B)	赤痢アメーバの細胞分化の分子基盤の解明											
	科研費 基盤研究(B)	病原性原虫の病原因子輸送の分子基盤に関する研究											
	科研費 特定領域研究	感染における病原体内トラフィックの解明											
	科研費 特定領域研究	原虫感染における含硫アミノ酸代謝の役割											
	科研費 基盤研究(B)	DNAマイクロアレイを用いた赤痢アメーバ病原機構の網羅的解明											
	科研費 特定領域研究	赤痢アメーバにおける鉄硫黄タンパク質の生合成機構の解明											
	科研費 特定領域研究	赤痢アメーバにおける鉄硫黄タンパク質の生合成機構の解明											
	文科省 グローバルCOEプログラム	幹細胞医学のための教育研究拠点 生体防御系代謝解析クラスター											
	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 新型インフルエンザ 等新興・再興感染症研究	顧みられない病気に関する研究											
	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 政策創成総合研究	エイズに関連する日和見原虫感染症に対する新規創薬に関する研究											
	宮沢孝幸			1期生		さきがけ期間後							
科研費 基盤研究(B)		ネコ免疫不全ウイルスの感染増殖機構の解明											
科研費 基盤研究(B)		食肉目由来レンチウイルスの宿主域決定機構の解明											
科研費 奨励研究(A)→若手研究(B)		ファージディスプレイ法を用いたネコ免疫不全ウイルスのレセプター群の解析											

研究者	研究費	研究テーマ名	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11
			1期生			さきがけ期間後							
牟田達史	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	炎症応答における選択的遺伝子発現を決定する転写後制御機構											
	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	病原体センサー活性化に伴う選択的遺伝子発現誘導機構とその破綻											
	科研費 基盤研究(B)	恒常性維持における炎症反応制御とその異常における誘導型転写制御因子の機能											
	科研費 特定領域研究	がんの発生と進展の過程におけるNF-κBの標的制御因子IκB-ζの役割											
	科研費 特定領域研究	核内NF-κB制御因子IκB-ζによる自己応答制御とその異常											
	科研費 基盤研究(B)	刺激誘導型因子群による多段階転写制御機構の解析											
	科研費 基盤研究(B)	転写の亢進と抑制の双方に機能する核蛋白質IκB-ζによる自然免疫活性化の制御機構											
	科研費 特定領域研究	自然免疫系の活性化におけるシャペロンの機能											
吉田裕樹			1期生			さきがけ期間後							
	科研費 特定領域研究	新規免疫抑制性サイトカインIL-27による免疫制御とその治療応用											
	科研費 特定領域研究	原虫感染時のサイトカインによる炎症誘導機構の解析とその制御に関する研究											
	科研費 特定領域研究	新規免疫抑制性サイトカインIL-27による免疫制御機構の解明と治療応用											
	科研費 特定領域研究	原虫感染時のサイトカインによる免疫・炎症病変形成機構の解析とその治療応用											
	科研費 特定領域研究	小胞体ストレス性細胞死におけるミトコンドリアの関与とその異常による細胞死耐性機構											
	科研費 特定領域研究	小胞体ストレス性細胞死におけるミトコンドリアの関与とその異常による細胞死低抗性											
	科研費 特定領域研究	IL-27およびWSX-1(IL-27受容体)による感染防御機構の解明と治療応用											
	科研費 特定領域研究	小胞体ストレス誘導性細胞死におけるミトコンドリア依存性アポトーシス経路の役割											
	科研費 特定領域研究	IL-27およびWSX-1(IL-27受容体)による免疫反応制御機構の解明											
	科研費 基盤研究(B)	IL-12サイトカインファミリーとその受容体による免疫反応制御機構の解明											
	科研費 特定領域研究	新規サイトカイン受容体WSX-1によるTh1誘導機構の解析											
	科研費 特定領域研究	新規サイトカイン受容体WSX-1によるTh1誘導機構の解析											
	科研費 特定領域研究	アポトーシス抵抗性細胞における癌化と細胞死の解析											

科研費	特別推進			
	特定領域			
	新学術領域			
	基盤(S)	基盤(A)	基盤(B)	
	若手(S)	若手(A)	若手(B)	
JST				
その他	NEDO、厚労省など国の競争的資金制度に採択されたもの			



【2期生】

研究者	研究費	研究テーマ名	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11
荒瀬尚			2期生			さきがけ期間後							
	科研費 基盤研究(B)	ヘルペスウイルスの感染機構の解明											
	科研費 特定領域研究	新規ウイルスレセプター・抑制化PILRを介する新たなウイルス感染機構の解明											
	科研費 特定領域研究	腫瘍糖鎖抗原特異的な抑制化レセプターを標的とした新規免疫誘導法の開発											
	科研費 特定領域研究	PILRによるCD45を介した新たなT細胞自己応答制御機構の解明											
	科研費 基盤研究(B)	ペア型レセプターによる新たな免疫制御機構の解明											
	科研費 特定領域研究	新規ウイルスレセプター・抑制化PILRを介する新たなウイルス感染機構の解明											
	科研費 基盤研究(B)	NK細胞レセプターファミリー分子PILRを介した新たな免疫制御機構の解明											
	科研費 特定領域研究	ペア型レセプターによる免疫監視・制御のメカニズム											
	科研費 基盤研究(B)	新規NK細胞レセプターファミリー分子による免疫制御機構の解明											
	科研費 特定領域研究	新たな遺伝子クローニングシステムNACSを応用した疾患遺伝子の同定											
	科研費 特定領域研究	自然免疫によるウイルス感染細胞認識機構の解明											
	科研費 特定領域研究	NK細胞による腫瘍細胞認識機構の解明											
	JST CREST	アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術「ペア型レセプターを標的とした免疫・感染制御技術の開発」											
JST SORST	感染症を制御する特異的免疫レセプターの解明												
川口寧			2期生			さきがけ期間後							
	内閣府 最先端・次世代研究開発支援プログラム (ライフ・イノベーション)	新しい抗ウイルス戦略構築をめざしたヘルペスウイルス感染機構の解析											
	科研費 基盤研究(B)	単純ヘルペスウイルス因子の多面的機能解析											
	科研費 特定領域研究	ウイルスプロテインキナーゼによる宿主細胞制御とそれに基づくウイルス増殖機構の解析											
	科研費 基盤研究(B)	リアルタイムイメージングを利用したヘルペスウイルス感染細胞の時空間的解析											
	科研費 特定領域研究	ウイルスプロテインキナーゼによる宿主細胞制御とそれに基づくウイルス増殖機構の解析											
	科研費 若手研究(A)	生細胞を用いたリアルタイムイメージングによるヘルペスウイルス制御因子の機能解析											
	科研費 特定領域研究	新たな抗ウイルス戦略をめざしたヘルペスウイルス感染初期過程の解析											
	科研費 特定領域研究	EBウイルスによる宿主細胞の腫瘍化初期過程の解析											
	科研費 特定領域研究	新しい抗ウイルス戦略をめざしたヘルペスウイルス遺伝子発現制御因子の解析											
	科研費 特定領域研究	新しい抗ウイルス戦略をめざしたヘルペスウイルス遺伝子発現制御因子の解析											
	科研費 若手研究(A)	ウイルスライブラリーを用いた新しいHSVワクチンおよび遺伝子治療ベクターの開発											
	科研費 基盤研究(B)	BACシステムを用いた簡便な組み換えヘルペスウイルス作成法の開発											
坂口末廣			2期生			さきがけ期間後							
	科研費 特定領域研究	プリオン病における神経細胞変性死の分子機構解明											
	科研費 特定領域研究	プリオン病における神経細胞変性死の分子機構解											
	科研費 特定領域研究	PrP pre-mRNA 3'プロセッシング異常と神経細胞死の分子機構解明											
西川喜代孝			2期生			さきがけ期間後							
	科研費 基盤研究(B)	クラスター効果を利用した抗インフルエンザ薬の開発											

研究者	研究費	研究テーマ名	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11
藤永由佳子			2期生			さきがけ期間後							
	内閣府 最先端・次世代研究開発支援プログラム (ライフ・イノベーション)	ポツリヌス毒素複合体の体内侵入機構の解明と経粘膜ワクチンデリバリーとしての応用											
	科研費 基盤研究(B)	ポツリヌスHAと腸管上皮細胞の相互作用の解明											
	科研費 特定領域研究	ポツリヌスHAの細胞間バリア破壊作用の分子機構と病態における意義について											
	科研費 特定領域研究	ポツリヌス神経毒素複合体の宿主腸管上皮細胞バリア通過機構の解明											
	JST 平成20年度シーズ発掘試験(A:発掘型)	ポツリヌス毒素の粘膜バリア透過機構を利用した新規なDDSの開発											
和田昭裕			2期生			さきがけ期間後							
	科研費 奨励研究(A)→若手研究(B)	ヘリコバクター・ピロリの病原性遺伝子群の機能解析											
	JST 平成21年度シーズ発掘試験(B:発展型)	下痢原性大腸菌の病原性の強さの蛋白化学的手法による評価											
	JST 平成20年度シーズ発掘試験(A:発掘型)	下痢原因となる病原細菌のガングリオシドプローブを用いた病原性の診断											
	JST 平成19年度シーズ発掘試験	ガングリオシドをツールとした病原細菌の病原性の診断											

科研費	特別推進			
	特定領域			
	新学術領域			
	基盤(S)	基盤(A)	基盤(B)	
	若手(S)	若手(A)	若手(B)	
JST				
その他	NEDO、厚労省など国の競争的資金制度に採択されたもの			





【3期生】

研究者	研究費	研究テーマ名	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11
河津信一郎					3期生		さきがけ期間後						
	科研費 基盤研究(B)	チオレドキシニベルオキシダーゼファミリーがマラリア原虫寄生適応に果たす役割の解明											
	科研費 基盤研究(B)	チオレドキシニベルオキシダーゼがマラリア原虫の宿主寄生適応に果たす役割の解明											
	科研費 特定領域研究	熱帯熱マラリア原虫の細胞内寄生成立における抗酸化酵素系の役割の解明											
	科研費 特定領域研究	熱帯熱マラリア原虫の細胞内寄生成立における抗酸化酵素系の役割の解明											
	文科省 グローバルCOEプログラム	アニマル・グローバル・ヘルス											
	JST 平成21年度シーズ発掘試験(A:発掘型)	血液及びマダニ検体から小型ピロプラズマ原虫を検出するイムノクロマト法の開発											
JST 平成20年度シーズ発掘試験(A:発掘型)	ウシ小型ピロプラズマ病血清診断用抗原の標準化												
谷内一郎					3期生		さきがけ期間後						
	科研費 特定領域研究	抗原受容体シグナルを核内細胞運命決定に変換する機構の解明											
	科研費 基盤研究(S)	T細胞分化を制御する転写因子ネットワークの解明											
	科研費 特定領域研究	TCRシグナルにより制御される核内細胞運命決定機構の解明											
	科研費 基盤研究(B)	Runx転写因子機能不全による免疫疾患の発症機序の解明											
	科研費 特定領域研究	クロマチン制御を介した免疫細胞の分化や細胞機能の調節機構の解明											
	科研費 基盤研究(B)	CD4サイレンシングの分子機構とリンパ球分化過程におけるRunxの役割の解明											
科研費 特定領域研究	組織特異的Runx不活性化による発がんモデルマウスの作製と発がんの分子機構の解明												
中川一 路					3期生		さきがけ期間後						
	内閣府 最先端・次世代研究開発支援プログラム(ライフ・イノベーション)	病原性細菌のゲノム情報を応用した細菌感染特異的オートファジー誘導による感染防御法の開発											
	科研費 基盤研究(B)	レンサ球菌属における種特異的ゲノム進化機構の解明											
	科研費 特定領域研究	細胞内侵入性細菌に対する細胞内認識システムとオートファジー誘導の解析											
	科研費 基盤研究(B)	A群レンサ球菌による炎症惹起メカニズムとオートファジーの調節機構の解析											
	科研費 若手研究(B)	歯周病原性細菌の宿主細胞内侵入と歯周組織破壊機構の分子生物学的解析											
福井宣規					3期生		さきがけ期間後						
	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	樹状細胞の3次元での動きを制御する分子ネットワークとその時空間ダイナミクス											
	科研費 基盤研究(A)	Rac活性化を担うCDMファミリー分子群の生体機能とその制御機構											
	科研費 特定領域研究	DOCK180を介した細胞運動・細胞浸潤の制御機構とその生理的意義											
	科研費 特定領域研究	胚発生過程の器官形成を制御するDOCK180の上流で機能する細胞外因子の探索											
	科研費 特定領域研究	HIV NefによるT細胞機能異常における宿主シグナル伝達分子DOCK2の役割											
	科研費 特定領域研究	免疫応答の質的制御に関わるサイトカイン受容体のタンパク質分解機構の解明											
	科研費 基盤研究(B)	自然免疫システムにおけるCDMファミリー分子の役割とその制御機構の解明											
	科研費 特定領域研究	CDMファミリー分子による免疫監視システムの制御機構											
	科研費 基盤研究(B)	免疫・造血系細胞の発生・分化・機能発現におけるホスファチジルセリン受容体の役割											
	科研費 特定領域研究	リンパ球遊走に不可欠な分子DOCK2を標的とした宿主応答制御法の開発											
	科研費 特定領域研究	細胞運動を制御するCDMファミリー分子のシグナル伝達の解明とその機能解析											
	科研費 基盤研究(B)	リンパ球の細胞高次機能制御におけるCDMファミリー分子DOCK2の役割											
	文科省 グローバルCOEプロジェクト												
JST CREST	アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術「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」												

研究者	研究費	研究テーマ名	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11
			堀昌平								3期生		さきがけ期間後
	科研費 基盤研究(B)	制御性T細胞分化の分子基盤の解明											
	科研費 若手研究(A)	制御性T細胞分化と機能の分子基盤の解明											
	科研費 特定領域研究	制御性T細胞による自己認識と自己免疫の制御											
	科研費 若手研究(A)	Foxp3による免疫制御機構の解明											
	科研費 特定領域研究	Foxp3による免疫恒常性維持機構の解明											

科研費	特別推進			
	特定領域			
	新学術領域			
	基盤(S)	基盤(A)	基盤(B)	
	若手(S)	若手(A)	若手(B)	
JST				
その他	NEDO、厚労省など国の競争的資金制度に採択されたもの			

	科研費
	JST
	NEDO
	その他

## 2.2 参加研究者の研究成果の発展状況

### 2.2.1 第1期 (10名)

#### (1) 上田 啓次 (課題名: ウイルス潜伏感染機構の解明とその制御法確立の試み)

##### (a) さきがけ期間中の主な研究成果

ヒトγヘルペスウイルスに属するカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV) の潜伏感染から増殖感染への切り替えメカニズムと制御に関する研究を行った。

その成果としては、潜在感染の樹立と維持に必須の因子 LANA(latency-associated nuclear antigen, ORF73)が、ウイルスゲノムの末端の GC-rich 末端反復配列 (TR) に結合するために必要とする宿主因子 PARP1 を分離することに成功した。

##### (b) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、科研費 特定領域「ウイルス潜伏感染特異的遺伝子発現制御に関わるウイルスゲノム構造基盤と核内構造関連」(2005～2006年度)で研究を進展させた。

具体的には、KSHV の潜伏感染に関与している遺伝子 LANA を制御しているインスレーターの存在について検討し、LANA の上流の K14-vGPCR 遺伝子領域に DNaseI 高感受性領域が存在することを検出し、インスレーターの存在が示唆された。さらに、その遺伝子構造の解析を進めている。また、肝炎ウイルスの感染受容体の同定研究、抗原蛋白 HBs と外来ペプチドの融合体を応用したワクチンの開発 (特許出願中) などを進めている。

##### (c) 主要論文<sup>1</sup>

① Sakakibara S., Ueda K., Nishimura K., Do E., Ohsaki E., Okuno T., Yamanishi K., "Accumulation of heterochromatin components on the terminal repeat sequence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus mediated by the latency-associated nuclear antigen", J. Virol. 78, 7299-7310 (2004)

② Ueda K., Ishikawa K., Nishimura K., Sakakibara S., Do E., Yamanishi K., "Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) replication and transcription factor activates the K9 (vIRF) gene through two distinct cis elements by a non-DNA-binding mechanism", J. Virol., 76, 12044-12054 (2002)

③ Ohsaki E., Ueda K., Sakakibara S., Do E., Yada K., Yamanishi K. "Poly(ADP-ribose) polymerase 1 binds to Kaposi's sarcoma-associated

---

<sup>1</sup>基本的にはさきがけ採択以降～現在までの論文を SCOPUS を用い、名寄せ、所属等で検索を行い作成した論文リストの中から、基本的には被引用件数の多い方から、さきがけとの関連性を確認し、抽出した。

herpesvirus (KSHV) terminal repeat sequence and modulates KSHV replication in latency”, *J. Virol.*, 78, 9936-9946 (2004)

(2) 川端 重忠(課題名:ゲノム情報を応用したA群レンサ球菌感染症の制御法の確立)

(a) さきがけ期間中の主な研究成果

A群レンサ球菌の中でヒトに重篤な症状を起こす侵襲型レンサ球菌及び劇症型A群レンサ球菌について、発症機構や劇症化に関わる宿主因子の解明を目指した。

その結果、A群レンサ球菌の重症化因子の1つとして、インフルエンザウイルスによる先行感染が重要であることを示し、A群レンサ球菌の全ゲノム情報から新規病原因子を同定することに成功した。

(b) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、科研費 特定領域「病原性レンサ球菌の組織侵入と増殖に関する分子群の解析」(2006~2010年度)を獲得して、大型テーマとして発展させた。また、並行して、科研費 基盤(B)「A群レンサ球菌のフィブロネクチン結合タンパクの感染防御抗原としての可能性」(2006~2007年度)も獲得している。

研究成果としては、さきがけにおいて確立したA群レンサ球菌での実験手技と研究知見を基に、肺炎の起炎菌である肺炎レンサ球菌の肺胞組織への侵入と増殖機構の研究に取組み、まず、肺炎レンサ球菌の表層に発現するフィブロネクチン結合蛋白 PfbA を新規に同定し、それを介して上皮細胞へ侵入する機構を明らかにした。

さらに、肺炎レンサ球菌が組織へ侵入後、ホストの自然免疫系を回避する機構を調べた結果、同菌が発現するエノラーゼが好中球を感染部位へ誘導した後、NETosis 細胞死を起こさせることで免疫を回避し、さらに深部組織へと侵入する機構を推定し、それに関与する新規な nrc 遺伝子及び受容体タンパク myoblast antigen 24.1D5 を同定した。

さきがけ終了後の2005年には、第1回学術振興会賞、日本細菌学会小林六造記念賞を受賞している。

(c) 主要論文

① Nakagawa I., Kurokawa K., Yamashita A., Nakata M., Tomiyasu Y., Okahashi N., Kawabata S., Yamazaki K., Shiba T., Yasunaga T., Hayashi H., Hattori M., Hamada S., “Genome sequence of an M3 strain of *Streptococcus pyogenes* reveals a large-scale genomic rearrangement in invasive strains and new insights into phage evolution”, *Genome Res.*, 13, 1042-1055 (2003)

② Terao Y., Kawabata S., Nakata M., Nakagawa I., Hamada S., “Molecular characterization of a novel fibronectin-binding protein of *Streptococcus pyogenes*

strains isolated from toxic shock-like syndrome patients”, *J. Biol. Chem.*, 277, 47428-47435 (2002)

③ Tamura F., Nakagawa R., Akuta T., Okamoto S., Hamada S., Maeda H., Kawabata S., Akaike T., “Proapoptotic effect of proteolytic activation of matrix metalloproteinases by *Streptococcus pyogenes* thiol proteinase (Streptococcus pyrogenic exotoxin B)”, *Infect. and Immun.*, 72, 4836-4847 (2004)

### (3) 鈴木 敏彦 (課題名：粘膜病原細菌の感染に対するワクチン開発を目指した新戦略の構築)

#### (a) さきがけ期間中の主な研究成果

赤痢菌の感染は粘膜細胞に侵入して成立するが、その過程に必須なエフェクター蛋白の機能の一部を明らかにした。また、赤痢菌が抗原提示細胞の細胞死を誘導する分子機構の一端を明らかにした。さらに、ワクチン候補株を作製して感染防御を誘導することを確認し、新世代の赤痢菌ワクチン開発の基礎を示した。

#### (b) さきがけ終了後の発展状況

科研費 基盤 (B) 「粘膜病原最近による宿主提示細胞の細胞死と炎症誘導の分子機構」(2006～2007年度)、科研費 特定領域「病原性ビブリオ属細菌による宿主炎症誘導機構」(2009～2010年度)などを獲得している。

これにより、赤痢菌による細胞死と炎症誘導機構についての研究を進展させ、その細胞死とカスパーゼ-1活性化機構には宿主の NLR ファミリー(NLR; Nucleotide-binding domain and leucine rich repeat)の Ipaf および ASC が必須であることを、それぞれの遺伝子欠損マウス由来のマクロファージを用いることによって解明した。また、ビブリオ菌やコレラ菌のカスパーゼ-1活性化機構についても解析し、新しい機構であることを報告した。

#### (c) 主要論文

① Ogawa M., Yoshimori T., Suzuki T., Sagara H., Mizushima N., Sasakawa C., “Escape of intracellular *Shigella* from autophagy”, *Science*, 307, 727-731 (2005)

② Mimuro H., Suzuki T., Tanaka J., Asahi M., Haas R., Sasakawa C., “Grb2 is a key mediator of *Helicobacter pylori* Cag A protein activities.”, *Molecular Cell*, 10, 745-755 (2002)

③ Jang M.H., Kweon M.-N., Iwatani K., Yamamoto M., Terahara K., Sasakawa C., Suzuki T., Nochi T., Yokota Y., Rennert P.D., Hiroi T., Tamagawa H., Iijima H., Kunisawa J., Yuki Y., Kiyono H., “Intestinal villous M cells: An antigen

entry site in the mucosal epithelium”, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 101, 6110-6115 (2004)

#### (4) 高柳 広 (課題名：自己免疫性関節炎における骨破壊の分子機構の解明とその制御法の確立)

##### (a) さきがけ期間中の主な研究成果

骨破壊の分子機構の解明のために、骨吸収と骨形成の制御に必須の分子の同定と機能の解明を行った。その結果、破骨細胞の分化のマスター転写因子や、同シグナルを伝える免疫グロブリン様受容体を発見した。

これらの成果を基に、骨代謝学と免疫学の境界領域である骨免疫学を提唱し、骨破壊制御による治療の基盤を樹立した。

##### (b) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、JST SORST「破骨細胞分化シグナルに基づく自己免疫性関節炎の制御」(2004～2006年度)を、科研費 学術創成「骨免疫学の創成」(2005～2009年度)を、さらに、その後継としてJST ERATO「高柳オステオネットワークプロジェクト」(2009～2013年度)の主要研究プロジェクトを主宰し、また、文科省グローバルCOEプログラム「歯と骨の分子疾患科学の国際教育研究拠点」(2008～2012年度)に選定されている。

さきがけの研究はSORSTへと引き継がれ、その結果、骨破壊と再生に関するメカニズムの理論体系がほぼ出来上がった。とくに、リウマチなどの自己免疫性関節炎における破骨細胞の分化を誘導する細胞が、Th17型T細胞であることを解明し、転写因子NFATc1 (Nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1)が破骨細胞分化を促進し増加させるマスター遺伝子であることを明らかにしたこと、さらに、NFATの上流に位置するカルモジュリン結合タンパクとCREB転写因子(cyclic AMP response element-binding protein)の役割の検討は、今後疾患の治療戦略への重要な分子的基礎を与えるものである。

さらにその後の研究において、酵素のカテプシンKが上記免疫細胞と破骨細胞の活性化を促進することを見出し、その阻害薬を企業との共同研究で設計し、骨粗しょうや関節リウマチを対象に臨床試験を計画している。

また、免疫T細胞の活性化因子であるI $\kappa$ B- $\zeta$  (An Inducible Regulator of Nuclear Factor- $\kappa$ B) 遺伝子の欠損マウスを作製して、攻撃型のT細胞の顕著に減少したこと、発症させた多発性硬化症の病態が軽かったことなどを証明し報告した<sup>2</sup>。関節リウマチのほか、神経難病である多発性硬化症、脊髄損傷などでの治療薬、或いは遺伝子治療への

---

<sup>2</sup> Okamoto, K. et al, Nature, 464(7298), pp. 1381-1385 (2010)

可能性が広がると思われる。

さきがけ期間中、既にアメリカ骨代謝学会の Fuller Albright Award, 日本リウマチ学会学会賞などを受賞しているが、さきがけ終了後も、その研究成果と学会への貢献に対して、第1回日本学術振興会賞(2005年)、第1回日本学士院学術奨励賞(2005年)、文部科学大臣表彰若手科学者賞(2005年)、オーストリア骨代謝学会 2006 International Research Prize, 持田記念学術賞(2009年)、日本骨代謝学会学術賞(2009年)など多数の賞を受賞している。

(c) 主要論文

① Takayanagi H., Kim S., Koga T., Nishina H., Isshiki M., Yoshida H., Saiura A., Isobe M., Yokochi T., Inoue J.-I., Wagner E.F., Mak T.W., Kodama T., Taniguchi T., “Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts”, *Dev. Cell*, 3, 889-901 (2002)

② Takayanagi H., Kim S., Matsuo K., Suzuki H., Suzuki T., Sato K., Yokochi T., Oda H., Nakamura K., Ida N., Wagner E.F., Taniguchi T., “RANKL maintains bone homeostasis through c-fos-dependent induction of interferon- $\beta$ .”, *Nature*, 416, 744-749 (2002)

③ Sato K., Suematsu A., Okamoto K., Yamaguchi A., Morishita Y., Kadono Y., Tanaka S., Kodama T., Akira S., Iwakura Y., Cua D.J., Takayanagi H., “Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction”, *J. Exp. Med.*, 203, 2673-2682 (2006)

(5) 田中 義正 (課題名: 感染および抗腫瘍免疫における交差性生体制御機構の意義)

(a) さきがけ期間中の主な研究成果

ヒト  $\gamma\delta$  型 T 細胞の感染免疫作用と抗腫瘍免疫作用の交差性を利用した新しい腫瘍標的免疫療法を確立するための基盤解析を行った。その結果、 $\gamma\delta$  型 T 細胞の感染免疫学的側面を利用したピロリン酸モノエステル系化合物による  $\gamma\delta$  型 T 細胞の増殖誘導や、窒素含有型ビスホスホン酸処理により感作した腫瘍細胞の効率よい障害などを見出した。今後、ヒト腎がんに対する抗腫瘍免疫療法への適用が期待される。

(b) さきがけ終了後の発展状況

さきがけでの成果を基に、 $\gamma\delta$  型 T 細胞を用いて腎がんに対するパイロット臨床試験を行っている。腎摘出した進行患者から自家性  $\gamma\delta$  型 T 細胞を培養し、2週間後毎、6-12回投与した。その結果、5例中3例で腫瘍細胞の増殖の遅延が認められた。

科研費 特定領域「PD-1/PD-L1 (Programmed Death 1/ Programmed death ligand 1) 系のシグナル遮断による新規がん免疫療法の開発」(2008~2009 年度)を獲得し、PD-1 および PD-L1 分子のテトラマーを用いた機能試験を行っている。これらを添加すると、腫瘍細胞上で PD-L1 の効果が減殺され、抗腫瘍効果を増強させることが可能であると考えられた。

(c) 主要論文

①Iwai Y., Ishida M., Tanaka Y., Okazaki T., Honjo T., Minato N., “Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade”, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 99, 12293-12297 (2002)

②Okazaki T., Tanaka Y., Nishio R., Mitsuiye T., Mizoguchi A., Wang J., Ishida M., Hiai H., Matsumori A., Minato N., Honjo T. “Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice”, Nature Medicine, 9, 1477-1483 (2003)

③Kobayashi H., Tanaka Y., Yagi J., Osaka Y., Nakazawa H., Uchiyama T., Minato N., Toma H., “Safety profile and anti-tumor effects of adoptive immunotherapy using gamma-delta T cells against advanced renal cell carcinoma: A pilot study”, Cancer Immunology, Immunotherapy, 56, 469-476 (2007)

(6) 野崎 智義 (課題名：プロテオーム解析による赤痢アメーバの病原機構の解明)

(a) さきがけ期間中の主な研究成果

腸管寄生原虫赤痢アメーバの小胞輸送と病原機構について研究した。赤痢アメーバの食食の特殊性を明らかにし、病原性に直接関与する蛋白因子を解明した。とくに、小胞輸送に特異的な細胞内オルガネラの同定と空胞の成熟機構を発見し、さらに分子プローブを用いて可視化することに成功した。

(b) さきがけ終了後の発展状況

厚生労働科学研究費補助金「エイズに関連する日和見原虫感染症に対する新規創薬に関する研究」(2004~2006 年度) および「顧みられない病気に関する研究」(2008~2010 年度) で主任研究者を勤め、文科省グローバル COE プログラム「幹細胞医学のための教育研究拠点 生体防御系代謝解析クラスター」(2008 年度~) に選定されている。

科研費としては、基盤 (B) 「DNA マイクロアレイを用いた赤痢アメーバ病原機構の網羅的解明」(2005~2006 年度)、「病原性原虫の病原因子輸送の分子基盤に関する研



究」(2008~2010年度)、特定領域「原虫感染における含硫アミノ酸代謝の役割」(2006~2010年度)など多数を獲得している。

さきがけ後、赤痢アメーバの病原機構に関与する遺伝子やタンパクについての網羅的解析を活発に展開している。赤痢アメーバの全遺伝子 9435 のうち 7712 遺伝子をカバーするアレイを作製した。病原性の有無によって異なる株を確立し、遺伝子の発現量を解析し比較した。その中から、病原性に絡むシステインプロテアーゼ(CP)の細胞内輸送を調節する内在性のタンパク IPC を発見しその機能を明らかにした。赤痢アメーバには病原性に関与する CP が 50 種以上存在しており、それらの遺伝子の多重的変化の解析を進めている。

これらの業績により、2008 年日本寄生虫学会小泉賞を受賞した。

#### (c) 主要論文

① Ghosh S., Chan J.M.W., Lea C.R., Meints G.A., Lewis J.C., Tovian Z.S., Flessner R.M., Loftus T.C., Bruchhaus I., Kendrick H., Croft S.L., Kemp R.G., Kobayashi S., Nozaki T., Oldfield E., “Effects of Bisphosphonates on the Growth of *Entamoeba histolytica* and *Plasmodium* Species in Vitro and in Vivo”, *J. Med. Chem.*, 47, 175-187 (2004)

② Okada M., Huston C.D., Mann B.J., Petri Jr. W.A., Kita K., Nozaki T., “Proteomic analysis of phagocytosis in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*”, *Eukaryot. Cell*, 4, 827-831 (2005)

③ Gilchrist C.A., Houpt E., Trapaidze N., Fei Z., Crasta O., Asgharpour A., Evans C., Martino-Catt S., Baba D.J., Stroup S., Hamano S., Ehrenkauffer G., Okada M., Singh U., Nozaki T., Mann B.J., Petri Jr. W. A., “Impact of intestinal colonization and invasion on the *Entamoeba histolytica* transcriptome”, *Mol. and Biochem. Parasitol.*, 147, 163-176 (2006)

#### (7) 三田村 俊秀 (課題名: 赤血球期マラリア原虫の細胞増殖と脂質代謝・輸送の分子機構の解明)

##### (a) さきがけ期間中の主な研究成果

熱帯熱マラリア原虫のトリアシルグリセロールが、熱帯熱マラリア原虫感染赤血球内において機能する分子であること、また、血清中脂質成分であるパルミチン酸とオレイン酸の赤血球内への取り込みに関与する因子を同定した。また、新規抗マラリア薬開発につながる標的分子に関する知見を得た。

##### (b) さきがけ終了後の発展状況

厚生労働科学研究費補助金「顧みられない病気に関する研究」（2008～2010年度）の分担研究者を勤めている。

さきがけでの知見をもとに、マラリア原虫の脂肪酸成分と赤血球の関係についての研究を継続しており、オレイン酸がマラリア原虫の赤血球内での成育に不可欠であることを報告している。

(c) 主要論文

① Hanada K., Palacpac N.M.Q., Magistrado P.A., Kurokawa K., Rai G., Sakata D., Hara T., Horii T., Nishijima M., Mitamura T., “Plasmodium falciparum phospholipase C hydrolyzing sphingomyelin and lysocholinephospholipids is a possible target for malaria chemotherapy”, *J. Exp. Med.*, 195, 23-34 (2002)

② Palacpac N.M.Q., Hiramane Y., Mi-Ichi F., Torii M., Kita K., Hiramatsu R., Horii T., Mitamura T., “Developmental-stage-specific triacylglycerol biosynthesis, degradation and trafficking as lipid bodies in Plasmodium falciparum-infected erythrocytes”, *J. Cell Sci.*, 117, 1469-1480 (2004)

③ Mi-Ichi F., Kita K., Mitamura T., “Intraerythrocytic Plasmodium falciparum utilize a broad range of serum-derived fatty acids with limited modification for their growth”, *Parasitology*, 133, 399-410 (2006)

(8) 宮沢 孝幸（課題名：ウイルスとの共生：生まれながらにして持つ自然抵抗性機構の解明）

(a) さきがけ期間中の主な研究成果

サルがヒト免疫不全ウイルス (HIV) に対して抵抗性をもつ現象に注目して、レトロウイルスの宿主特異性決定機構および病原性発現機構について研究した。その成果として、ヒトやサルがマウス白血病ウイルスに対して抵抗因子を持ち、サルのこの因子は HIV に対しても抵抗性を発揮することを証明し、その遺伝子をクローニングした。さらに、レトロウイルスのレセプターを効率よくクローニングする系を確立した。

2004年度の日本獣医学界賞を受賞している。

(b) さきがけ終了後の発展状況

科研費 基盤 (B) 「食肉目由来レンチウイルスの宿主域決定機構の解明」（2005～2007年度）、「ネコ免疫不全ウイルスの感染増殖機構の解明」（2009～2011年度）、および科研費 挑戦的萌芽「病原性コアラレトロウイルスの解明と制御へ向けての基礎研究」（2009年度～）を獲得して研究を発展させている。

具体的には、さきがけでの基礎的知見を基にネコの免疫不全ウイルス (FIV) の感染メ

カニズムを解析し、感染に必要とする受容体分子が CD134 依存的であることを特定し、また、感染状態が異なる変異ウイルス株 TM2PI を取得して受容体との関係を解析するなどの成果を挙げている。これらの知見は FIV ワクチンの改良に有用である。また、研究成果をコアラレトロウイルスへと応用し、新たな展開を示している。

(c) 主要論文

①Shimojima M., Miyazawa T., Ikeda Y., McMonagle E.L., Haining H., Akashi H., Takeuchi Y., Hosie M.J., Willett B.J., “Use of CD134 as a Primary Receptor by the Feline Immunodeficiency Virus”, *Science*, 303, 1192-1195 (2004)

②Ericsson T.A., Takeuchi Y., Templin C., Quinn G., Farhadian S.F., Wood J.C., Oldmixon B.A., Suling K.M., Ishii J.K., Kitagawa Y., Miyazawa T., Salomon D.R., Weiss R.A., Patience C., “Identification of receptors for pig endogenous retrovirus”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 100, 6759-6764 (2003)

③Nakamura M., Tohya Y., Miyazawa T., Mochizuki M., Phung H.T.T., Nguyen N.H., Huynh L.M.T., Nguyen L.T., Nguyen P.N., Nguyen P.V., Nguyen N.P.T., Akashi H., “A novel antigenic variant of Canine parvovirus from a Vietnamese dog”, *Arch. Virol.*, 149, 2261-2269 (2004)

(9) 牟田 達史 (課題名：自然免疫による微生物認識の分子機構の解明)

(a) さきがけ期間中の主な研究成果

微生物表層由来物質による自然免疫受容体 TLR(Toll-like Receptor)の活性化に関しては、真菌の構成成分である  $\beta$ -グルカンがその高次構造依存的に細胞刺激活性があることを示した。新規誘導型核蛋白質  $I\kappa B-\zeta$  (An Inducible Regulator of Nuclear Factor- $\kappa B$ )による細胞応答制御については、in vitro の解析によって、この分子の NF- $\kappa B$ (nuclear factor- $\kappa B$ )結合性及び転写活性化能とその特異的誘導機構について明らかにした。

(b) さきがけ終了後の発展状況

新たな研究費として、科研費 基盤 (B) 「刺激誘導型因子群による多段階転写制御機構の解析」(2006~2007 年度)、「恒常性維持における炎症反応制御とその異常における誘導型転写制御因子の機能」(2009~2011 年度)、科研費 特定領域「がんの発生と進展の過程における NF- $\kappa B$  の標的制御因子  $I\kappa B-\zeta$  の役割」(2008~2009 年度)、「核内 NF- $\kappa B$  制御因子  $I\kappa B-\zeta$  による自己応答制御とその異常」(2008~2009 年度)、科研費 新学術領域「病原体センサー活性化に伴う選択的遺伝子発現誘導機構とその破綻」(2009~2011 年度)などを獲得している。

本研究者らが発見した誘導型核蛋白質 I $\kappa$ B- $\zeta$ を主体に、転写制御機構に関する研究を進めている。転写後制御に必要な I $\kappa$ B- $\zeta$  mRNA エlementを検索し、3'-末端領域の165ヌクレオチドが特定された。I $\kappa$ B- $\zeta$ との特異的結合タンパクを数種類得ている。また、I $\kappa$ B- $\zeta$ の誘導促進と抑制に関与する因子、プロモーター、核内 NF- $\kappa$ Bとの複合体の形成など、その多段階制御の機構を明らかにした。さらに、微生物死菌由来成分による炎症応答の誘導について、I $\kappa$ B- $\zeta$  遺伝子欠損マウスと野生型マウスとの対比で各種サイトカインの応答を比較するなど、活発な研究を展開している。

(c) 主要論文

① Yamamoto M., Yamazaki S., Uematsu S., Sato S., Hemmi H., Hoshino K., Kaisho T., Kuwata H., Takeuchi O., Takeshige K., Saitoh T., Yamaoka S., Yamamoto N., Yamamoto S., Muta T., Takeda K., Akira S., “Regulation of Toll/IL-1-receptor-mediated gene expression by the inducible nuclear protein I $\kappa$ B- $\zeta$ ”, *Nature*, 430, 218-222 (2004)

② Kataoka K., Muta T., Yamazaki S., Takeshige K., “Activation of macrophages by linear (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucans. Implications for the recognition of fungi by innate immunity”, *J. Biol. Chem.*, 277, 36825-36831 (2002)

③ Yamazaki S., Muta T., Matsuo S., Takeshige K., “Stimulus-specific induction of a novel nuclear factor- $\kappa$ B regulator, I $\kappa$ B- $\zeta$ , via toll/interleukin-1 receptor is mediated by mRNA stabilization”, *J. Biol. Chem.*, 280, 7444-7451 (2005)

(10) 吉田 裕樹 (課題名: サイトカイン受容体による初期 Th1 誘導機構の解明)

(a) さきがけ期間中の主な研究成果

リガンド不明のサイトカイン受容体 WSX-1 の生体内における役割を解明し、シグナル伝達経路を解析することを目指した。WSX-1 のリガンドが IL-27 であることを示し、WSX-1 が Th1 反応の減弱と感染への抵抗性減弱に関与することを証明した。特に、IL-27/WSX-1 複合体が炎症反応を抑制することを明らかにしたことは、今後の発展が期待できる新規な知見である。

(b) さきがけ終了後の発展状況

科研費 特定領域研究「小胞体ストレス性細胞死におけるミトコンドリアの関与とその異常による細胞死抵抗性」(2006~2007年度)、「原虫感染時のサイトカインによる免疫・炎症病変形成機構の解析とその治療応用」(2007~2008年度)、「原虫感染時のサイトカインによる炎症誘導機構の解析とその制御に関する研究」(2009~2010年度)および「新規免疫抑制性サイトカイン IL-27 による免疫制御と治療応用」(2010~2011

年度) など多数を獲得して研究を発展させている。

さきがけでの研究成果を基盤に、新たな免疫抑制性サイトカインとして注目されている IL-27 について、炎症性疾患やがん免疫療法への治療応用の可能性を目標にした基盤研究を精力的に展開している。具体的には、IL-27 受容体を欠損するマウスを作成し、そのマウス由来の樹状細胞では抗原提示能が亢進し、抗原でパルスしたこの樹状細胞を固体内に移入することにより、腫瘍に対する強い防御免疫を誘導することができ、アジュバント療法の可能性を示した。その他、アレルギー疾患やリウマチ疾患の軽減、あるいは抗原虫療法などへの適用を目指した基礎的な研究を展開している。

また、IL-27 欠損マウスは人間の膜性腎炎によく似た症状を発症し、細胞性免疫の低下と発症が背景にあることを示唆していることから、将来、膜性腎炎や難病である全身性エリテマトーデスの治療法の開発に役立つと思われる。

さきがけ終了後、2006 年日本インターフェロン・サイトカイン学会奨励賞を受賞している。

#### (c) 主要論文

①Takayanagi H., Kim S., Koga T., Nishina H., Isshiki M., Yoshida H., Saiura A., Isobe M., Yokochi T., Inoue J.-I., Wagner E.F., Mak T.W., Kodama T., Taniguchi T., “Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts”, *Dev. Cell*, 3, 889-901 (2002)

②Takeda A., Hamano S., Yamanaka A., Hanada T., Ishibashi T., Mak T.W., Yoshimura A., Yoshida H., “Cutting edge: Role of IL-27/WSX-1 signaling for induction of T-bet through activation of STAT1 during initial Th1 commitment”, *J. Immunol.*, 170, 4886-4890 (2003)

③Hamano S., Himeno K., Miyazaki Y., Ishii K., Yamanaka A., Takeda A., Zhang M., Hisaeda H., Mak T.W., Yoshimura A., Yoshida H., “WSX-1 is required for resistance to *Trypanosoma cruzi* infection by regulation of proinflammatory cytokine production”, *Immunity*, 19, 657-667 (2003)

#### 2.2.2 第 2 期 (7 名)

(1) 荒瀬 尚 (課題名: ウイルス感染を制御する特異的レセプター群の解明と新制御法の開発)

##### (a) さきがけ期間中の主な研究成果

NK 細胞やマクロファージ等の自然免疫細胞が発現するペア型レセプターによる病原

体認識を研究することにより、病原体に対する宿主の感染抵抗性や病原体の宿主免疫からの逃避機構を明らかにすることを目指した。その結果、新たなペア型レセプターとそのリガンド4種類をクローニングすることに成功した。これをベースに、黄色ブドウ球菌とマラリア原虫のペア型レセプター認識機構を明らかにし、当初の計画を上回る成果をあげた。

#### (b) さきがけ終了後の発展状況

さきがけの終了後、研究は JST SORST「感染症を制御する特異的免疫レセプターの解明」(2006～2009年度)、さらに JST CREST「ペア型レセプターを標的とした免疫・感染制御技術の開発」(2009年度～)として大きな発展を示している。

科研費についても、基盤(B)「NK細胞レセプターファミリー分子PILRを介した新たな免疫抑制機構の解明」(2006～2007年度)、「新規ウイルスレセプター抑制化PILRを介する新たなウイルス感染機構の解明」(2007～2008年度)及び(2009～2010年度)、「ペア型レセプターによる新たな免疫抑制機構の解明」(2008～2010年度)、「腫瘍糖鎖抗原特異的な抑制化レセプターを標的とした新規がん免疫誘導法の開発」(2008～2009年度)など、多数を獲得している。

さきがけで提起したペアレセプターの進化モデルをもとに、病原体と感染細胞の認識機構の解明を進めた。単純ヘルペスウイルス(HSV)感染細胞に抑制化受容体PILR(Paired immunoglobulin-like type 2 receptor  $\alpha$ )が発現していることを確認し、そのリガンドがHSV-1のエンベロープ分子であるGlycoprotein B(gB)であることを同定した。HSV-1はこの抑制化レセプターを介して宿主の免疫応答を惹起せずに細胞に侵入するという新たな感染機構のモデルを提示した。また、PILRの分子的認識機構が今までに例のないものであることを明らかにした。

また、水痘や帯状疱疹のウイルスの侵入においては、ウイルス表面糖タンパクgBが細胞表面の膜タンパクMAG(myelin-associated glycoprotein)と結合し、ペアの形で細胞内に侵入し感染するとしている。これらの知見は、新たな抗ウイルス薬創生の基礎となりうるものである。

米国科学誌CELL(下記主要論文②)に報告したこれらの成果が注目をひき、新聞(日経 2008.3.21)や雑誌の記事としてとりあげられた。

これらの業績により、2010年日本免疫学会賞を受賞した。

#### (c) 主要論文

①Carlyle J.R., Jamieson A.M., Gasser S., Clingan C.S., Arase H., Raulet D.H., “Missing self-recognition of Ocl/Clr-b by inhibitory NKR-P1 natural killer cell receptors”, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 101, 3527-3532 (2004)

②Sato T., Arii J., Suenaga T., Wang J., Kogure A., Uehori J., Arase N., Shiratori I., Tanaka S., Kawaguchi Y., Spear P.G., Lanier L.L., Arase H., “PILR  $\alpha$  Is a Herpes Simplex Virus-1 Entry Coreceptor That Associates with Glycoprotein B”, *Cell*, 132, 935-944 (2008)

③Shiroishi M., Kuroki K., Ose T., Rasubala L., Shiratori I., Arase H., Tsumoto K., Kumagai I., Kohda D., Maenaka K., “Efficient leukocyte Ig-like receptor signaling and crystal structure of disulfide-linked HLA-G dimmer”, *J. Biol. Chem.*, 281, 10439-10447 (2006)

(2) 川口 寧 (課題名: 新しいウイルスゲノム改変系を利用した難治性ウイルスの病原機構の解明)

(a) さきがけ期間中の主な研究成果

単純ヘルペスウイルス (HSV) をモデルとしてウイルス研究のための新しい技術開発に取り組み、完全長のウイルス感染性クローンを大腸菌に保持させることに成功した。このヘルペスウイルス改変ベクターを利用して、ウイルスの増殖と機能発現機構を解明した。さらに、光学顕微鏡によってウイルス粒子の観察に成功し、生きた細胞におけるリアルタイムイメージング技術を確立し、関連領域に大きなインパクトが期待できる。

(b) さきがけ終了後の発展状況

科研費 特定領域「ウイルスプロテインキナーゼによる宿主細胞制御とそれに基づくウイルス増殖機構の解析」(2007~2008年度)、(2010~2011年度)、科研費 萌芽「既存の抗ヘルペス薬とは異なる作用機序の薬剤スクリーニング系の開発」(2008~2009年度)、科研費 基盤 (B) 「リアルタイムイメージングを利用したヘルペスウイルス感染細胞の時空間的解析」(2008~2010年度) を、さらに、2011年度より、最先端・次世代研究開発支援プログラム「新しい抗ウイルス戦略構築をめざしたヘルペスウイルス感染機構の解析」を獲得し研究を進展させている。

さきがけで開発した新たなウイルスプロテインキナーゼ (PK) のアッセイ技術を用いて、HSV の遺伝子 PKUs3 の基質がエンベロープ糖タンパク gB であること、同遺伝子の PK による酸化部位が 887 位のアミノ酸スレオニンであることを同定した。また、PKUs3 の活性を制御するリン酸化部位として 147 位のセリンを同定し、同部位を認識するモノクローナル抗体を作成して PK の制御の動態を検討した。さらに、同じく開発したリアルタイムイメージング技術を用いて、ウイルス粒子タンパクの縮合様式と細胞からの放出などの抽出に成功している。

この技術を用いて、標識をつけたヘルペスウイルスを細胞に感染させたときに反応する受容体 NM-IIA (non-muscle myosin IIA) を確認した。細胞内の酵素がウイルスに反応し

てNM-IIAが細胞表面に出てウイルスの感染を助けた。ウイルス性角膜炎のマウスにこの酵素の阻害物質を点眼したところ、感染は防止され治療効果が認められた。口唇ヘルペスや性感染の治療薬の開発も期待される<sup>3)</sup>。

(c) 主要論文

- ① Kawaguchi Y., Kato K., Tanaka M., Kanamori M., Nishiyama Y., Yamanashi Y., “Conserved protein kinases encoded by herpesviruses and cellular protein kinase cdc2 target the same phosphorylation site in eukaryotic elongation factor 1  $\delta$ ”, *J. Virol.*, 77, 2359-2368 (2003)
- ② Satoh T., Arii J., Suenaga T., Wang J., Kogure A., Uehori J., Arase N., Shiratori I., Tanaka S., Kawaguchi Y., Spear P.G., Lanier L.L., Arase H., “PILR  $\alpha$  Is a Herpes Simplex Virus-1 Entry Coreceptor That Associates with Glycoprotein B”, *Cell*, 132, 935-944 (2008)
- ③ Kato A., Yamamoto M., Ohno T., Kodaira H., Nishiyama Y., Kawaguchi Y., “Identification of proteins phosphorylated directly by the Us3 protein kinase encoded by herpes simplex virus 1”, *J. Virol.*, 79, 9325-9331 (2005)

(3) 坂口 末廣 (課題名：プリオン病の治療とワクチン開発のための基盤構築)

(a) さきがけ期間中の主な研究成果

正常プリオン蛋白の生理学的機能の解明と、特異抗体や SiRNA (small interfering RNA) による異常プリオン蛋白の産生抑制、プリオンワクチンの研究に取り組んだ。その結果、正常プリオンが、虚血による細胞死から神経細胞を保護する機能を有することを示し、異常プリオンの産生を抑制する SiRNA の作製に成功した。また、異種組換えプリオン蛋白による抗体を作製した。

(b) さきがけ終了後の発展状況

厚生労働科学研究費補助金「プリオン病における免疫反応の解明とそれに基づく診断・治療法の開発」(2007~2009年度)などの分担研究者として参加している。

さきがけの研究を基礎として、マウス脳 cDNA ライブラリーを対象として、プリオン蛋白の N-末半分 (PrP23-120) をプローブとするプリオン結合分子のスクリーニングを行い、新規な膜蛋白である sGpsn2 を同定した。この sGpsn2 は N-末端領域の 15 アミノ酸が欠失した異常蛋白であった。同蛋白は培養細胞において著明な細胞死を誘導した。このような異常蛋白の凝集体が神経細胞死を惹起するメカニズムについてさらに検討を

---

<sup>3</sup> Arii, J et al., *Nature* 467(7317), pp 859-862 (2010)



続けている。

(c) 主要論文

① Yamaguchi N., Sakaguchi S., Shigematsu K., Okimura N., Katamine S., “Doppel-induced Purkinje cell death is stoichiometrically abrogated by prion protein”, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 319, 1247-1252 (2004)

② Kawatake S., Nishimura Y., Sakaguchi S., Iwaki T., Doh-Ura K., “Surface plasmon resonance analysis for the screening of anti-prion compounds”, *Biol. Pharm. Bull.*, 29, 927-932 (2006)

③ Yamanaka H., Ishibashi D., Yamaguchi N., Yoshikawa D., Nakamura R., Okimura N., Arakawa T., Tsuji T., Katamine S., Sakaguchi S., “Enhanced mucosal immunogenicity of prion protein following fusion with B subunit of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin”, *Vaccine*, 24, 2815-2823 (2006)

(4) 西川 喜代孝 (課題名：新規な腸管出血性大腸菌感染症治療薬の創製)

(a) さきがけ期間中の主な研究成果

病原性大腸菌 0157 が産生するベロ毒素 (志賀毒素: Stx) の骨格ユニット構造を研究し、経口投与可能な糖鎖含有型 Stx 吸着剤を合成し有効性を確認した。さらに、糖鎖に代わるペプチド性 Stx 結合ユニットの合成に成功し、それを組込んだ毒素中和剤を開発、感染実験での高い効果を確認した。臨床応用が期待されている

(b) さきがけ終了後の発展状況

科研費 基盤 (B) 「クラスター効果を利用した抗インフルエンザ薬の開発」 (2006～2008 年度) を獲得し研究を進展させている。

具体的には、ウイルスの表面蛋白 HA (ヘマグルチニン) の 3 量体が強く標識細胞に結合するというクラスター効果に注目したウイルス結合阻害剤の開発を試みた。さきがけで細菌の毒素吸着のため合成したペプチド性ユニット技術を適用して作製した 3 量体を用いて抗ウイルス効果を検討している。

また、さきがけで志賀毒素の Gb3 (Gal-Gal-Glc-セラミド) 認識部位に特異的に結合するペプチドのモチーフを同定したが、このモチーフをもつ新規化合物は、志賀毒素に結合したのちゴルジ体から小胞体への輸送を特異的に阻害し強力な毒性阻害活性を示すことを見出した。

ベロ毒素の中和剤 PPP-tet (tetraivalent form of PPP-pep) など新規化合物については国内での特許登録がなされ、国際特許も出願しており、その医薬的応用を検討中である。

(c) 主要論文

- ① Watanabe M., Matsuoka K., Kita E., Igai K., Higashi N., Miyagawa A., Watanabe T., Yanoshita R., Samejima Y., Terunuma D., Natori Y., Nishikawa K., “Oral Therapeutic Agents with Highly Clustered Globotriose for Treatment of Shiga Toxigenic Escherichia coli Infections”, J. Infect. Dis., 189, 360-368 (2004)
- ② Nishikawa K., Matsuoka K., Watanabe M., Igai K., Hino K., Hatano K., Yamada, A., Abe N., Terunuma D., Kuzuhara H., Natori Y., “Identification of the optimal structure required for a Shiga toxin neutralizer with oriented carbohydrates to function in the circulation”, J. Infect. Dis., 191, 2097-2105 (2005)
- ③ Watanabe M., Igai K., Matsuoka K., Miyagawa A., Watanabe T., Yanoshita R., Samejima Y., Terunuma D., Natori Y., Nishikawa K., “Structural analysis of the interaction between Shiga toxin B subunits and linear polymers bearing clustered globotriose residues”, Infect. Immun., 74, 1984-1988 (2006)

(5) 藤永 由佳子 (課題名: 細菌毒素の宿主細胞内輸送機構の解明と新規治療法開発の試み)

(a) さきがけ期間中の主な研究成果

コレラ毒素とボツリヌス毒素の腸管上皮細胞での輸送経路とその機構の解明に取り組んだ。その結果、コレラ毒素はホロ酵素の状態で、細胞膜から小胞体まで、B サブユニットが脂質ラフト中の GM1 ガングリオンドに結合して輸送されることを明らかにした。また、ボツリヌス毒素については、毒素の精製、抗体作製、アッセイ系の確立を行った。

(b) さきがけ終了後の発展状況

科研費 特定領域「ボツリヌス神経毒素複合体の宿主腸管上皮細胞バリア通過機構の解明」(2005~2007 年度)、科研費 基盤 (B) 「ボツリヌス HA 腸管上皮細胞の相互作用の解明」(2005~2007 年度) などを獲得している。また、この間、JST 平成 20 年度シーズ発掘試験 A 「ボツリヌス毒素の粘膜バリア透過機構を利用した新規な DDS の開発」(2008 年度) に採用されている。

さらに、2011 年、日本学術振興会の最先端・次世代研究開発支援プログラムに採択された。研究テーマは「ボツリヌス毒素複合体の体内侵入機構の解明と経粘膜ワクチンデリバリーとしての応用」である。

さきがけ期間中の成果を基礎として、ボツリヌス神経毒素複合体が腸管上皮細胞バリアを通過するモデルを発展させ、細胞間接着を担う E-カドヘリンと結合することを報告し注目をひいている。この効率的な輸送機構を利用することにより、将来は粘膜経路ワクチンが開発できるのではないかと考えている。

(c) 主要論文

①Fujinaga Y., Wolf A.A., Rodighiero C., Wheeler H., Tsai B., Allen L., Jobling M.G., Rapoport T., Holmes R.K., Lencer W.I., “Gangliosides That Associate with Lipid Rafts Mediate Transport of Cholera and Related Toxins from the Plasma Membrane to Endoplasmic Reticulum”, *Mol. Biol. Cell*, 14, 4783-4793 (2003)

②Fujinaga Y., Inoue K., Watarai S., Sakaguchi Y., Arimitsu H., Lee J.-C., Jin Y., Matsumura T., Kabumoto Y., Watanabe T., Ohyama T., Nishikawa A., Oguma K., “Molecular characterization of binding subcomponents of *Clostridium botulinum* type C progenitor toxin for intestinal epithelial cells and erythrocytes”, *Microbiology*, 150, 1529-1538 (2004)

③Nishikawa A., Uotsu N., Arimitsu H., Lee J.-C., Miura Y., Fujinaga Y., Nakada H., Watanabe T., Ohyama T., Sakano Y., Oguma K., “The receptor and transporter for internalization of *Clostridium botulinum* type C progenitor toxin into HT-29 cells”, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 319, 327-333 (2004)

(6) 松本 功 (課題名：自己抗体誘導性関節炎のメカニズムとその制御機構の解明)

(a) さきがけ期間中の主な研究成果

自己抗体誘導性関節炎におけるヒト抗 GPI 抗体の病因的意義の解明と、ヒトの細胞及びヒト型抗体を用いた疾患モデルの作製に取り組んだ。結果的には、他動物の生体内での反応をヒト細胞で再現するには至らなかった。

(b) さきがけ終了後の発展状況

科研費 基盤 (C) 「自己免疫誘導性関節炎の制御機構と治療」(2007～2008 年度)、同「自己免疫誘導性関節炎における新規制御分子の病因的意義」(2009～2011 年度) を獲得している。また、厚生労働科学研究費補助金 「新たな診断・治療法開発のための免疫学的手法の開発に関する研究」(2005-2007 年度)、および「免疫疾患の病因・病態解析とその制御戦略へのアプローチ」(2008～2010 年度) において分担研究者を勤めている。

さきがけの成果を基盤として上記の研究においてマウスでの GPI 関節炎モデルを作製し、優れた動物モデルとしてリウマチの病因および治療効果の translational research に使用している。特に、関節炎特異的 TNF 誘導分子 TIARP (TNF $\alpha$ -induced adipose-related protein) の発現解析、関節炎制御機構との関連、治療効果との関係などの研究で成果をあげ、病態因子として確立をめざしている。

これらの成果により、2011 年度の日本リウマチ財団ノバルティス・リウマチ医学賞を受賞している。

(c) 主要論文

①Matsumoto I., Zhang H., Muraki Y., Hayashi T., Yasukochi T., Kori Y., Goto D., Ito S., Tsutsumi A., Sumida T., “A functional variant of Fc-gamma receptor IIIA is associated with rheumatoid arthritis in individuals who are positive for anti-glucose-6-phosphate isomerase antibodies.”, *Arthritis Res. Ther.*, 7, R1183-1188 (2005)

②Kai H., Shibuya K., Wang Y., Kameta H., Kameyama T., Tahara-Hanaoka S., Miyamoto A., Honda S.-I., Matsumoto I., Koyama A., Sumida T., Shibuya A., “Critical role of M. tuberculosis for dendritic cell maturation to induce collagen-induced arthritis in H-2b background of C57BL/6 mice”, *Immunology*, 118, 233-239 (2006)

③Iwanami K., Matsumoto I., Tanaka-Watanabe Y., Inoue A., Mihara M., Ohsugi Y., Mamura M., Goto D., Ito S., Tsutsumi A., Kishimoto T., Sumida T., “Crucial role of the interleukin-6/interleukin-17 cytokine axis in the induction of arthritis by glucose-6-phosphate isomerase”, *Arthritis Rheum.*, 58, 754-763 (2008)

(7) 和田 昭裕 (課題名：ヘリコバクター・ピロリの空胞化致死毒素の作用機序解析と新しい治療戦略)

(a) さきがけ期間中の主な研究成果

ヘリコバクター・ピロリが産生する VacA 毒素(vacuolating cytotoxin A)の作用機序について研究を行った。その結果、VacA の標的分子を特定するとともに、その結合に重要な糖鎖を同定した。また、VacA の作用として、MAP キナーゼ (mitogen-activated protein kinase)の活性化、Bax の活性化とチトクロームの遊離によるアポトーシスの惹起など、今後の治療戦略につながる貴重な知見を得た。

(b) さきがけ終了後の発展状況

JST 平成 19 年度シーズ発掘「ガングリオシドをツールとした病原細菌の病原毒性の診断」(2005～2009 年度)、同 20 年度シーズ発掘試験 A「下痢原因となる病原細菌のガングリオシドプローブを用いた病原毒性の診断」(2008 年度) および同平成 21 年度シーズ発掘試験 B「下痢原性大腸菌の病原毒性の強さの蛋白化学的手法による評価」(2009 年度) に採択された。

さきがけの研究を基礎に、本菌の病原性について、空胞化毒素 VacA および 4 型分泌装置で宿主に注入されるエフェクター分子 CagA の感染における役割についてさらに解析している。VacA の宿主受容体蛋白は 2 種の受容体型チロシンフォスファターゼ

(RPTP $\alpha$  と RPTP $\beta$ ) である事を明らかにした。VacA が p21 の発現を阻害し、PI3K/Akt 経路を活性化し、CagA は p21 発現を抑制し、その作用に VacA が影響しないことが判った。これら因子の病態との相関について検討を続けている。

(c) 主要論文

①Yahiro K., Wada A., Nakayama M., Kimura T., Ogushi K.-I., Niidome T., Aoyagi H., Yoshino K.-I., Yonezawa K., Moss J., Hirayama T., “Protein-tyrosine phosphatase b, RPTPb, is a *Helicobacter pylori* VacA receptor.”, *J. Biol. Chem.*, 278, 19183-19189 (2003)

②Nakayama M., Kimura M., Wada A., Yahiro K., Ogushi K.-I., Niidome T., Fujikawa A., Shirasaka D., Aoyama N., Kurazono H., Noda M., Moss J., Hirayama T., “*Helicobacter pylori* VacA Activates the p38/Activating Transcription Factor 2-mediated Signal Pathway in AZ-521 Cells.”, *J. Biol. Chem.*, 279, 7024-7028 (2004)

③Yamasaki E., Wada A., Kumatori A., Nakagawa I., Funao J., Nakayama M., Hisatsune J., Kimura M., Moss J., Hirayama T., “*Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin induces activation of the proapoptotic proteins Bax and Bak, leading to cytochrome c release and cell death, independent of vacuolation.”, *J. Biol. Chem.*, 281, 11250-11259 (2006)

### 2.2.3 第3期 (5名)

#### (1) 河津 信一郎 (課題名: マラリア原虫の酸化ストレス応答メカニズムの解明と新規治療戦略)

##### (a) さきがけ期間中の主な研究成果

マラリア原虫の細胞内レドックス (酸化・還元) バランスの制御と宿主内適応、増殖のメカニズムについて基盤的な研究を行った。その結果、同原虫の遺伝子発現のメカニズムについて新たな知見を見出して、今後の新規マラリア制御法開発の基盤を提供した。

##### (b) さきがけ終了後の発展状況

科研費 基盤 (B) 「チオレドキシソニルオキシダーゼがマラリア原虫の宿主寄生適応に果たす役割の解明」 (2008~2010 年度)、同「チオレドキシソニルオキシダーゼファミリーがマラリア原虫の宿主寄生適応に果たす役割の解明」 (2011 年度~) を獲得して研究をさらに発展させている。

具体的には、さきがけの知見を基礎としてミトコンドリア抗酸化蛋白である 2-Cys 型 Prx 遺伝子をノックアウトしたマラリア原虫株を作製し、このトランスジェニック原虫を用いて、酸化ストレス応答に関与する因子や、遺伝子機能の変動、原虫の感染後の赤血球内での増殖、抗マラリア薬に対する感受性の変化などを調べている。同様の手法を用いて、他種のトランスジェニック原虫の作製も試みている。

(c) 主要論文

- ①Yano K., Komaki-Yasuda K., Kobayashi T., Takemae H., Kita K., Kano S., Kawazu S.-I., “Expression of mRNAs and proteins for peroxiredoxins in Plasmodium falciparum erythrocytic stage”, Parasitol Int., 54, 35-41 (2005)
- ②Kobayashi T., Sato S., Takamiya S., Komaki-Yasuda K., Yano K., Hirata A., Onitsuka I., Hata M., Mi-ichi F., Tanaka T., Hase T., Miyajima A., Kawazu S.-I., Watanabe Y.-i., Kita K., “Mitochondria and apicoplast of Plasmodium falciparum: Behaviour on subcellular fractionation and the implication” Mitochondrion, 7, 125-132 (2007)
- ③Kawazu S.-I., Komaki-Yasuda K., Oku H., Kano S., “Peroxi-redoxins in malaria parasites: Parasitologic aspects”, Parasitol, Intl., 57, 1-7 (2008)

(2) 谷内 一郎 (課題名: リンパ球の分化を制御する転写調節機構の解明と治療への応用)

(a) さきがけ期間中の主な研究成果

高等生物における分化の制御において、クロマチン構造の修飾と遺伝子発現の解明に取り組んだ。また、リンパ球の分化制御における Runx ファミリーの機能を、遺伝子改変マウスを作製して行い、Runx 複合体が関与する喘息様疾患や炎症性腸疾患の新たな治療法につながる成果を挙げた。

(b) さきがけ終了後の発展状況

科研費 基盤 (B) 「Runx 転写因子機能不全による免疫疾患の発症機序の解明」(2007~2008 年度)、科研費 特定領域「TCR シグナルにより制御される核内細胞運命決定機構の解明」(2008~2009 年度)、および大型の科研費 基盤 (S) 「T 細胞分化を制御する転写因子ネットワークの解明」(2009~2011 年度) を獲得している。

さきがけの成果を基に、T 細胞分化制御技術の開発による医学・免疫学の発展、及び医療への応用を目指している。とくに免疫応答を負に制御しその異常が自己免疫疾患の発症と深く関与する制御性 T 細胞 (Treg) の分化に着目し、Runx 転写因子の影響、Foxp3 遺伝子との複合体の形成などを明らかにした。さらに、新たな自己免疫疾患モデルマウ

スを確立して、Treg細胞分化を制御する転写因子ネットワークを解明する成果を得て注目されている<sup>4</sup>。

(c) 主要論文

① Egawa T., Eberl G., Taniuchi I., Benlagha K., Geissmann F., Hennighausen L., Bendelac A., Littman D.R., “Genetic evidence supporting selection of the V $\alpha$  14i NKT cell lineage from double-positive thymocyte precursors”, *Immunity*, 22, 705-716 (2005)

② Kramer I., Sigrist M., De Nooij J.C., Taniuchi I., Jessell T.M., Arber S. “A role for Runx transcription factor signaling in dorsal root ganglion sensory neuron diversification”, *Neuron*, 49, 379-393 (2006)

③ Egawa T., Tillman R.E., Naoe Y., Taniuchi I., Littman D.R., “The role of the Runx transcription factors in thymocyte differentiation and in homeostasis of naive T cells”, *J. Exp. Med.*, 204, 1749-1957 (2007)

(3) 中川 一路 (課題名：オートファジーによる細胞内侵入性細菌の排除機構の解析と応用)

(a) さきがけ期間中の主な研究成果

生体内に侵入した病原細菌の排除機構として、従来からの貪食細胞によるものとは別に、オートファジーと称する機構が存在することを明らかにした。特に、A群レンサ球菌と黄色ブドウ球菌に対するオートファジーによる感染防御機能について独創的で重要な新知見を見出し、オートファジーの分子論を展開した。

さきがけ終了時、2006年日本細菌学会黒屋奨学賞及び文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞している

(b) さきがけ終了後の発展状況

科研費 基盤 (B) 「A群レンサ球菌による炎症惹起メカニズムとオートファジーの調節機構の解析」(2007～2008年度)、同「レンサ球菌属における種特異的ゲノム進化機構の解明」(2009～2011年度)などを、さらに2011年度より、最先端・次世代研究開発支援プログラム「病原性細菌のゲノム情報を応用した細菌感染特異的オートファジー誘導による感染防御法の開発」を獲得し研究を発展させている。

さきがけで提唱したオートファジーの分子論について、さらに研究を展開している。感染菌であるレンサ球菌が宿主によるオートファジーを回避する機構について詳細に

---

<sup>4</sup> Kitoh, A. et al, *Immunity* 31(4), pp.609-620 (2009)

検討した結果、同菌の ActA 蛋白が関与し、宿主細胞蛋白との複合体を作ってオートファジー認識を逃れている機構を明らかにした。このほか、オートファジーの誘導に必要な糖蛋白分子の立体構造、炎症反応との関係などを明らかにしている。

(c) 主要論文

① Nakagawa I., Amano A., Mizushima N., Yamamoto A., Yamaguchi H., Kamimoto T., Nara A., Funao J., Nakata M., Tsuda K., Hamada S., Yoshimori T., “Autophagy defends cells against invading group A Streptococcus”, *Science*, 306, 1037-1040 (2004)

② Yamasaki E., Wada A., Kumatori A., Nakagawa I., Funao J., Nakayama M., Hisatsune J., Kimura M., Moss J., Hirayama T., “Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin induces activation of the proapoptotic proteins Bax and Bak, leading to cytochrome c release and cell death, independent of vacuolation.” *J. Biol. Chem.*, 281, 11250-11259 (2006)

③ Yoshikawa Y., Ogawa M., Hain T., Yoshida M., Fukumatsu M., Kim M., Mimuro H., Nakagawa I., Yanagawa T., Ishii T., Kakizuka A., Sztul E., Chakraborty T., Sasakawa C., “Listeria monocytogenes ActA-mediated escape from autophagic recognition”, *Nature Cell Biology*, 11, 1233-1240 (2009)

(4) 福井 宣規 (課題名：宿主応答を司る細胞骨格制御機構の解明とその応用)

(a) さきがけ期間中の主な研究成果

免疫系に特異的に発現する DOCK2 (Dedicator of cytokinesis 2) がリンパ球遊走や免疫シナプス形成に不可欠な分子であることについて研究を進展させた。DOCK2 によるリンパ球ホーミングの制御機構、NKT 細胞の発生における DOCK2 の役割、DOCK2 による好中球遊走の制御機構などに関して極めて重要な研究成果を挙げた。

(b) さきがけ終了後の発展状況

さきがけの研究は JST CREST 「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」 (2008～2011 年度) に引継がれた。また、文科省 グローバル COE プロジェクト (2007～2011 年度) に参加している。

科研費としては、特定領域「胚発生過程の器官形成を制御する DOCK180 の上流で機能する細胞外因子の探索」 (2008～2009 年度)、同「DOCK180 を介した細胞運動・細胞浸潤の制御機構とその生理的意義」 (2008～2009 年度)、科研費 基盤 (A) 「Rac 活性化を担う CDM ファミリー分子群の生体機能とその制御機構」 (2010～2011 年度) などを獲得し、活発に研究を展開している。



具体的には、さきがけの成果を基盤に、JST CREST において DOCK2, DOCK180 分子の機能の研究を発展させている。成果の 1 つとして、DOCK180 欠損マウス胎児を作製したところ、血管内皮細胞の機能に異常が生じたことから、この分子が心血管形成に重要な役割を果たしていることを見出し、そのメカニズムを明らかにした。また、免疫系に発現する CDM ファミリー分子を対象に機能およびシグナル伝達機構について解析を行い、自己免疫疾患や難病の新しい治療法の開発を目指している。

(c) 主要論文

① Nombela-Arrieta C., Lacalle R.A., Montoya M.C., Kunisaki Y., Megias D., Marques M., Carrera A.C., Manes S., Fukui Y., Martinez-A C., Stein J.V., “Differential requirements for DOCK2 and phosphoinositide-3-kinase 2 during T and B lymphocyte homing”, *Immunity*, 21, 429-441 (2004)

② Handa Y., Suzuki M., Ohya K., Iwai H., Ishijima N., Koleske A.J., Fukui Y., Sasakawa C., “Shigella IpgB1 promotes bacterial entry through the ELMO-Dock180 machinery.”, *Nat. Cell Biol.*, 57, 121-128 (2007)

③ Nombela-Arrieta C., Mempel T.R., Soriano S.F., Mazo I., Wymann M.P., Hirsch E., Martinez-A. C., Fukui Y., Von Andrian U.H., Stein J.V., “A central role for DOCK2 during interstitial lymphocyte motility and sphingosine-1-phosphate-mediated egress”, *J. Exp. Med.*, 204, 497-510 (2007)

(5) 堀 昌平 (課題名: 免疫制御性 T 細胞の分化メカニズムの解明とその免疫疾患治療への応用)

(a) さきがけ期間中の主な研究成果

致死的自己免疫疾患である IPEX (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked) の原因遺伝子である転写因子 Foxp3 が、制御性 T 細胞特異的に発現するメカニズムについて研究を発展させた。とくに Foxp3 が誘導される分子メカニズムと、Foxp3 による免疫制御 T 細胞の発生・分化と同細胞による免疫抑制の分子メカニズムに関して貴重な成果を挙げた。

さきがけ終了時、2006 年文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞している。

(b) さきがけ終了後の発展状況

科研費 特定領域「制御 T 性細胞による自己認識と自己免疫の制御」(2007~2011 年度)、若手 (A) 「制御 T 性細胞分化と機能の分子基盤の解明」(2008~2010 年度) などを獲得している。

さきがけにおいて取組んだ、免疫抑制機能を有する T 細胞 Treg のマスター遺伝子

Foxp3 の機能について、種々の欠損マウス、変異マウスを作製し解析している。また、Treg による自己認識と自己免疫の制御の機構についての研究を始めている。

(c) 主要論文

①Chai J.-G., Xue S.-A., Coe D., Addey C., Bartok I., Scott D., Simpson E., Stauss H.J., Hori S., Sakaguchi S., Dyson J., “Regulatory T cells, derived from naive CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T cells by in vitro Foxp3 gene transfer, can induce transplantation tolerance”, *Transplantation*, 79, 1310-1316 (2005)

②Komatsu N., Mariotti-Ferrandiz M.E., Wang Y., Malissen B., Waldmann H., Hori S., “Heterogeneity of natural Foxp3<sup>+</sup> T cells: A committed regulatory T-cell lineage and an uncommitted minor population retaining plasticity”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 106, 1903-1908 (2009)

③Tsuji M., Komatsu N., Kawamoto S., Suzuki K., Kanagawa O., Honjo T., Hori S., Fagarasan S., “Preferential generation of follicular B helper T cells from Foxp3<sup>+</sup> T cells in gut Peyer's patches”, *Science*, 323, 1488-1492 (2009)

## 2.3 第2章のまとめ

さきがけ期間中、及び終了時から追跡調査時点までの、職位の推移、原著論文の発表件数、特許出願件数、研究者の受賞、研究助成金獲得状況などを調べ比較した。

職位については、さきがけ終了時までには5名が教授に昇格し、追跡調査時点では、さらに9名が昇格して合計14名が教授になるなど、本領域の研究に参加した22名は明確に上位の職についていることが確認された。

原著論文発表数では さきがけ終了後論文数が、さきがけ期間中論文数を上回る研究者が22名中17名にのぼり、その中の9名は70%を超える比率であった。22名全体の集計でも、総論文数685報のうち終了後論文数459報、比率67.0%となり、終了後の活発な研究活動と成果の発展を見てとることができる。

特許出願件数では、さきがけ期間中の出願が12名、19件、終了後の出願は7名、12件であり、出願総数31件のうち調査時点で登録になったものが6件である。国際出願されたものは2件である。基礎的現象の解明が主体の本研究課題では、特許出願件数が多くないのはやむをえないかもしれない。

研究者の受賞については、突出して多い回数を受賞している研究者（高柳）があり、その業績がいかに高く評価されているかを示している。

研究助成金に関しては、さきがけ終了後に於いてもほとんどの研究者が科研費など多くの研究助成金を獲得しており、研究が進展している表れといえる。また、さきがけの

終了後、JST ERATO に採択されたものが 1 名（高柳）、CREST が 2 名（荒瀬、福井）、SORST が 2 名（高柳、荒瀬）であり、最先端・次世代研究開発支援プログラムに採択されたものが 3 名（川口、藤永、中川）、文科省グローバル COE プログラムに参加しているものが 4 名（高柳、野崎、河津、福井）あった。

以上のようにさきがけ終了後の状況について、数値をベースにした全体的な解析を行い、職位、論文数、研究費の獲得などにおいて、全体として発展しているとの結果であった。

研究者個別の状況については、研究論文内容、誌上記事、受賞なども含めてさきがけ終了後の個別の研究成果や活動状況などを調査した。

上記の受賞対象となった高柳が提唱した「骨免疫学」分野の研究はさらに発展を示し、自己免疫性骨疾患において免疫細胞と破骨細胞の活性化を促進する遺伝子や体内酵素の発見、それらの阻害剤の設計と初期臨床試験の計画など、関節リウマチや骨そしょう症、或いは神経難病である多発性硬化症、脊髄損傷などでの治療薬、或いは遺伝子治療法の開発等骨を中心とした全身制御系 (ERATO 高柳オステオネットワークプロジェクト) へと発展している。

また、寄生虫学分野では、赤痢アメーバの感染機構に関与する遺伝子やタンパクについて網羅的解析を行い、病原性との関係を明らかにした野崎、細菌学分野では、レンサ球菌がオートファジーを回避して宿主細胞へ侵入する機構を明らかにした中川、或いはボツリヌス神経毒素複合体が腸管上皮細胞バリアを通過するモデルを示し、経粘膜ワクチンへの応用を試みている藤永の研究が注目されている。

さらに、ウィルスの感染機構に関して、ヘルペスウイルス感染により発現する新たな受容体を同定しその機構を解明した川口、同じくペア型レセプターによる宿主細胞の免疫の逃避機構を発展させ、新たな抗ウイルス薬創生の可能性を示した荒瀬をはじめ多くのテーマで重要な基礎的発見がなされ、予防ワクチンや治療薬、治療法への応用が検討されている。

### 第3章 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波及効果

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波及効果について、詳しく知るために、データベース調査等で得られた、原著論文、特許、および受賞等のデータを基に、研究総括と討議して、本領域の代表事例として、研究課題 4 件を選定した。選定した代表事例について、インタビュー調査や論文調査等により、その内容をまとめた。

### 3.1 研究課題：「自己免疫性関節炎における骨破壊の分子機構の解明とその制御法の確立」

研究代表者：高柳 広 (所属) 東京医科歯科大学 教授

#### 3-1-1 研究期間中における状況

##### (1) 本研究開始の頃の状況(背景)

関節リウマチ (RA) に代表される自己免疫性関節炎は全世界の人口の約 1% の患者を有する最も頻度の高い自己免疫疾患の一つである。滑膜の炎症に伴い骨破壊を生じるため、患者の運動機能は著しく制限されるが、この骨破壊を防止する治療法は確立されていない。これまでの研究から、関節炎性骨破壊において破骨細胞が重要な役割を果たし、この破骨細胞の誘導には TNF ファミリーのサイトカインである破骨細胞分化因子 (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand : RANKL) が重要であることが分かっていた。

##### (2) 主な狙いと研究成果

さきがけにおいては、この RANKL の細胞内シグナル伝達に注目し、破骨細胞分化を制御する分子メカニズムを解明し、新たな骨破壊治療法への分子基盤を確立することをめざして研究を行った。特に重点を置いたのが RANKL 誘導遺伝子の網羅解析である。従来 RANKL の細胞内シグナル伝達に関与すると考えられている分子は、NF- $\kappa$ B, MAP kinase, AP-1 などが知られていた。しかし、これらのシグナル分子は多くの他のサイトカイン等によっても活性化されることから、RANKL 下流には、未知の特異的なシグナル伝達分子が存在するはずであると予想して、RANKL 誘導遺伝子のトランスクリプトーム解析を行った。

#### **【破骨細胞の分化のマスターレギュレーター転写因子 NFATc1 の発見】<sup>5,6</sup>**

トランスクリプトーム解析による最大の成果は、転写因子 NFATc1 が、破骨細胞の分化のマスターレギュレーター(分化決定分子)であることを解明した点にある。RANKL は NFATc1 を大量に誘導することで破骨細胞の分化を促進することが明らかになり、世界ではじめて破骨細胞分化特異的な転写プログラム的一端が解明された。さらに、この破骨細胞分化における NFATc1 の活性化には細胞内カルシウムシグナルの活性化やカルシウム依存的に活性化されるフォスファターゼであるカルシニューリンが重要であることが明らかになった。これらの新規シグナル経路を詳細に解析することで、破骨細胞分化機構の全貌が明らかになり、それを利用した新規骨疾患治療の可能性が拓かれた。

また、RANKL 下流におけるカルシウムシグナルの活性化機構の解析を続けた結果、DAP12 や Fc $\gamma$  と会合する免疫グロブリン様受容体群を介したシグナルがカルシウムシ

---

<sup>5</sup> Dev Cell 3, pp.889-901(2002)

<sup>6</sup> Nature 428, pp. 758-763(2004)

グナルの活性化に必須であることが分かった。この結果は、NFATc1 上流のカルシウムシグナル伝達経路の解明に道を拓く成果と言える（図1 破骨細胞前駆細胞内の黄色矢印を参照）。

**【RANKL シグナルの自己制御因子としてのIFN-βの意義の解明】<sup>7</sup>**

IFN-βの遺伝子欠損マウスの骨組織を検討したところ、IFN-βが破骨細胞分化の抑制においても必須の役割を担うことが明らかになった。また、IFN-βによるRANKLシグナルの抑制標的が転写因子c-Fosであることも解明した。さらに、IFN-βを投与することで、in vivoにおいてもマウスの炎症性骨破壊モデルの治療に成功した。これらの結果から、IFN-βやIFN-β誘導剤あるいは、c-Fos経路の抑制剤の研究開発を進めれば、炎症性骨疾患の治療に新たな道を拓く可能性が示された（図1 破骨細胞内の青色矢印を参照）。

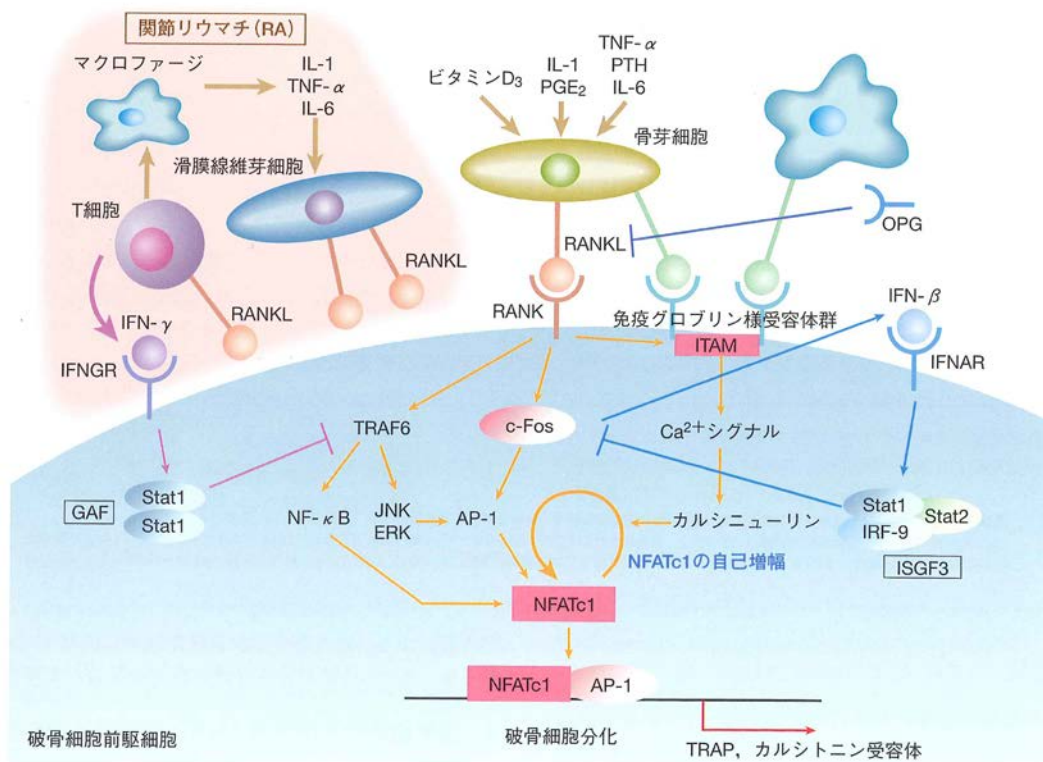


図1 破骨細胞分化を制御する RANKL シグナルとそのクロストーク

(出典：細胞工学 Vol.24 No.7 694(2005))

3-1-2 研究終了後の研究成果の発展状況

(1) さきがけの研究成果は、SORST「破骨細胞分化シグナルに基づく自己免疫性関節炎の制御」（2004年12月～2007年3月）、科研費の学術創成研究「骨免疫学の創成」（2005年度～2009年度）に引き継がれ研究が行われた。さらに、本研究は、ERATO「高柳オス

<sup>7</sup> Nature 416, pp. 744-749(2002)

テオネットワークプロジェクト」(2009年度～2014年度)へ展開され研究が精力的に進められている。

SORST、学術創成研究では、NFATc1によるOSCAR遺伝子制御、破骨細胞分化におけるNFATc1の必須性、骨芽細胞による骨形成におけるNFATの重要性、破骨細胞誘導性T細胞の探索、CaMKIV-CREB経路による破骨細胞制御機構の解明、抗リウマチ薬による骨破壊抑制効果の作用機序等について研究が行われ、NFATc1と破骨細胞誘導性T細胞サブセット等の重要性とその役割や機能、および、さきがけ研究を開始するきっかけとなったT細胞による破骨細胞制御という研究領域における疑問等多くの課題が解決され、炎症性骨破壊の病態がほぼ解明された。

### 【破骨細胞分化における制御機構の解明】<sup>8,9</sup>

破骨細胞の分化は、M-CSFとRANKLおよび免疫受容体の共刺激により誘導され、下記スキームで進行することを明らかにし、制御機構の解明に貢献した(図2参照)。

- A : M-CSFが受容体であるc-Fmsを介して破骨前駆細胞の生存と増殖を制御し、RANKLの受容体であるRANKの発現を誘導する。
- B : RANKLの結合によりRANKにTRAF6がリクルートされるとともに、免疫受容体に会合するアダプター分子DAP12やFcR $\gamma$ のITAMモチーフがリン酸化される。免疫受容体は、RANKの共刺激シグナルとして働き、破骨細胞分化に必須の役割を担う。
- C : RANKとリン酸化された免疫受容体アダプター分子は、Syk, Btk/TecやPLC $\gamma$ を介してCaシグナルを活性化する。RANKにリクルートされたTRAF6は、その下流のNF- $\kappa$ Bの活性化を引き起こす。NF- $\kappa$ Bは、非常に早い時期からNFATc1プロモーターに結合しているNFATc2と協調して初期のNFATc1の誘導を促す。
- D : Caシグナルは、カルシニューリンを活性化して、破骨細胞分化のマスター転写因子であるNFATc1を自己増殖させる。一方、Caシグナルはカルシニューリン-NFATc1経路に加え、CaMKIVを活性化し、下流の転写因子CREBをリン酸化する。リン酸化されたCREBはc-Fosを誘導する。c-Fosを含むAP-1転写複合体がNFATc1の自己増幅に重要である。
- E : NFATc1は、AP-1, PU.1, MITF, CREBなどの転写因子群と協調しながら、破骨細胞を特徴付ける遺伝子の発現を誘導する。

---

<sup>8</sup> Nat Med 12, pp. 140-1416(2006)

<sup>9</sup> Cell 132, pp. 794-806(2008)

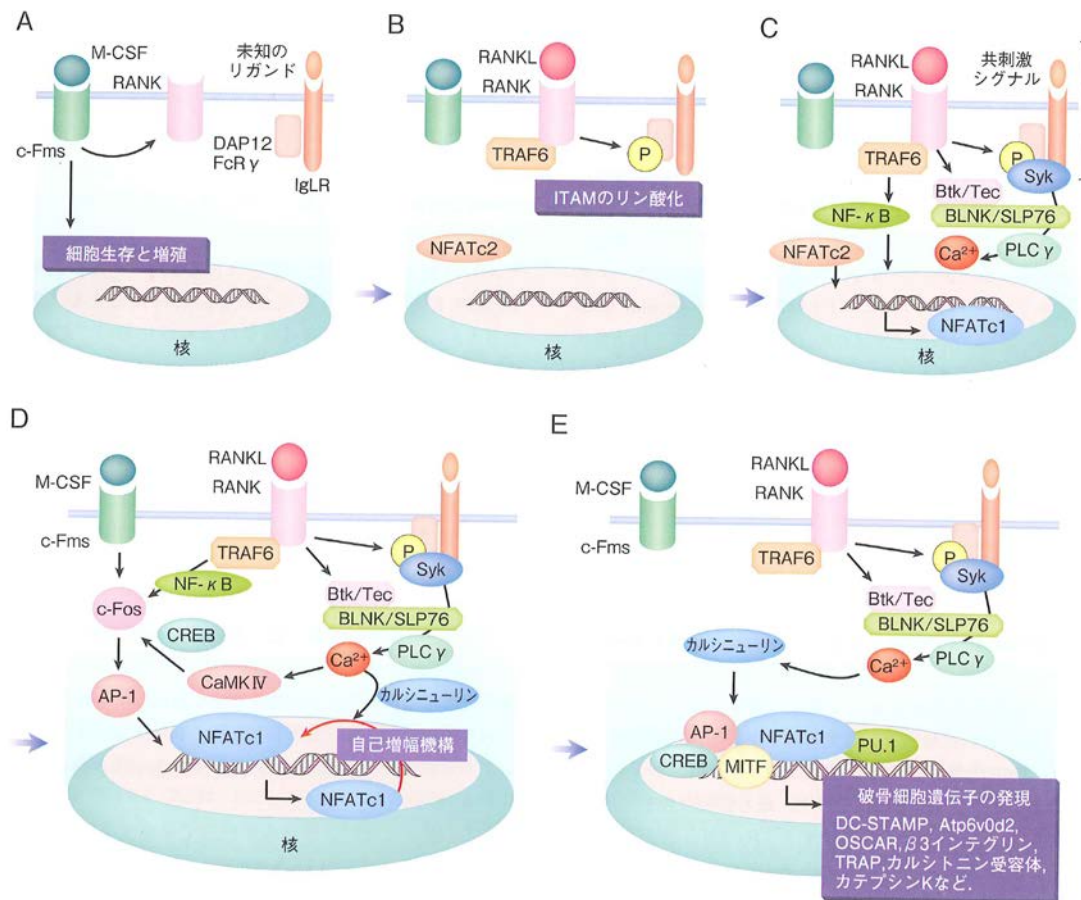


図2 破骨細胞分化における制御機構

(出典：細胞工学 Vol.30 No.3 694(2011))

【破骨細胞誘導性T細胞の探索】<sup>10</sup>

関節リウマチでは、炎症滑膜にヘルパーT細胞が集積することは知られていたが、なぜこのようなT細胞活性化が骨吸収細胞である破骨細胞を誘導するのか、真の骨破壊性T細胞サブセットはどのような性格のものかは長らく不明であった。そこで、ヘルパーT細胞の破骨細胞分化への作用を詳細に検討した結果、Th1, Th2細胞はそれぞれIFN- $\gamma$ , IL-4 を介して破骨細胞分化を強く抑制することが見いだされた。一方、Treg細胞は破骨細胞分化に対する作用があまり顕著でなかった。IL-23によって誘導されるTh17細胞は、破骨細胞分化に促進的であり、特に骨芽細胞と骨髄細胞の共存培養系にTh17細胞を作用させると、VitD<sub>3</sub>, PGE<sub>2</sub>等のRANKL発現を誘導する因子がなくても破骨細胞分化を誘導することができたことから、主に破骨細胞分化支持細胞におけるRANKL誘導を介して破骨細胞形成を促進することが明らかになった。IL-17 やIL-23 の遺伝子欠損マウスにおいては炎症性骨破壊に伴う破骨細胞形成が著しく低下しており、Th17 細胞が、炎症

<sup>10</sup> J Exp Med 203, pp. 2673-2682(2006)



と骨破壊を結びつける破骨細胞誘導性T細胞サブセットであることが解明された（図3参照）。

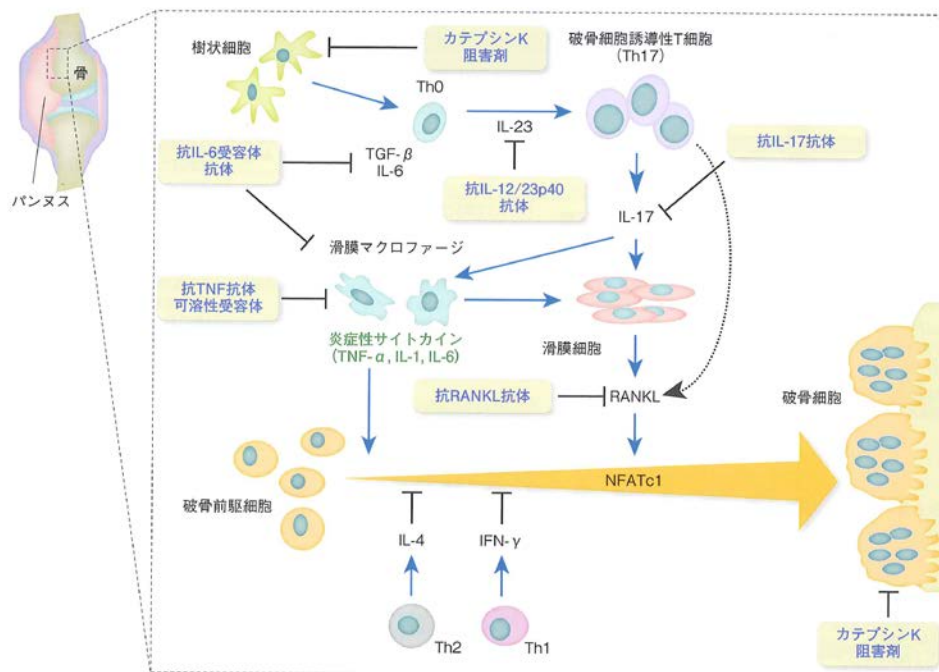


図3 炎症性骨破壊のメカニズムと治療戦略

(出典：細胞工学 Vol.30 No.3 694(2011))

### 【抗リウマチ薬の作用機序解明と新たな治療標的の可能性】<sup>11,12</sup>

抗リウマチ薬による関節リウマチの骨破壊抑制機構の機序には不明な点が多い。ピリミジン合成抑制効果をもつ免疫抑制剤として知られ、臨床的に骨破壊抑制効果をもつ leflunomide について検討を進め、leflunomide はRANKLによるNFATc1発現を特異的に抑制し、その結果として、骨破壊抑制効果を示すことを明らかにした。破骨細胞分化培養系を用いてメトトレキサート (MTX)、サラゾスルファピリジン (SASP) およびブシラミン (Buc) の単独および併用添加における破骨細胞分化への影響を検討した。その結果、各薬剤の単独添加、あるいは、併用添加の効果が確認され、NFATc1 の転写レベルでの発現に作用点を有する薬剤が破骨細胞性骨破壊疾患に有用であることが明らかとなった。

一方、破骨細胞分化制御や炎症性骨破壊のメカニズムが解明されたことで新たな治療標的の可能性が示され、その一部は実証された（図2，3参照）。

- ・ 卵巣摘出骨粗鬆症モデルや炎症性骨破壊モデルで治療効果が示されたCaMKIV 阻害剤

<sup>11</sup> Science 319, pp. 624-627(2008)

<sup>12</sup> Nature 464, pp. 1381-5(2010)

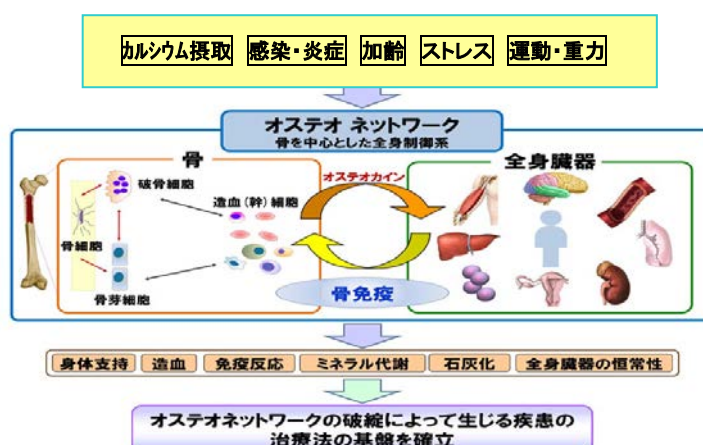
- Th17 細胞の分化や増殖を担うIL-6, IL-23、Th17細胞が産生するIL-17 などのエフェクター分子の阻害剤
- 破骨細胞が特異的に分泌する骨基質分解酵素であるcathepsin Kの阻害剤（経口投与可能cathepsinK 阻害剤NC-2300 を開発し、RA が発症したラットの治療に有効なことを明らかにした）
- Th17細胞分化のマスター転写因子RORと協調的に働いてIL-17の産生に必須な分子であるI $\kappa$ B $\zeta$ の阻害剤
- Caシグナルを活性化するBtkの阻害剤（某医薬メーカーと共同開発中）

ERATO「高柳オステオネットワークプロジェクト」では、これまでの研究の中心であった骨と免疫系の関係にとどまらず、脊椎動物の生体系を「骨による外界からの刺激感受と骨による全身の生体系制御システム=オステオネットワーク」として捉え、骨と全身生体系（免疫、内分泌、神経、筋肉等）との相互作用を分子レベルで解明することを目指している。本プロジェクトの成果は、生命システムの理解を深めるのみならず、メタボリック症候群、炎症性疾患、異所性石灰化、肝性骨異栄養症といった、骨と他臓器に共存する種々の疾患の解明や、それらに対する新薬開発の基盤となることが期待されている（図4参照）。

最近のトピックスとして、以下の成果を挙げる事が出来る。<sup>13,14</sup>

- 破骨細胞を育てることで骨を作りかえる指令を出す細胞が、骨に埋め込まれた骨細胞であり、RANKLを強力に発現していることを突き止めた。
- 免疫の調節に関わるタンパク質「Sema4D」が骨芽細胞に働きかけ、骨の形成を抑制していることを初めて突き止めた。マウス実験でSema4Dに対する中和抗体を用いて骨の再生に成功しており、骨粗鬆症や関節リウマチ等の新しい治療薬開発に繋がる可能性が高い。

図4  
オステオネットワーク



<sup>13</sup> Nature Medicine 17, pp. 1231-1234(2011)

<sup>14</sup> Nature Medicine 17, pp. 1473-1480(2011)

### 3-1-3 研究成果の科学技術の進歩への貢献、研究成果の応用に向けての発展状況

#### (1) 研究成果の科学技術の進歩への貢献

骨は、脊椎動物が持つ特有な組織であるにもかかわらず、これまでその役割は、単に生体を支持し運動を可能にする硬い組織としての認識に留まっていた。高柳は、骨は免疫を司る重要な器官であるという新しい観点より、RA の炎症性骨破壊のメカニズムを究明し、これまでブラックボックスであったシグナル因子、特に、破骨細胞の分化のマスターレギュレーター転写因子 NFATc1 の発見やそのシグナル伝達機構を世界に先駆け明らかにした。これらの科学技術の進歩への貢献は、Nature, Science, Cell 等のハイインパクトな論文への多くの投稿や日本リウマチ学会賞、アメリカ骨代謝学会 Fuller Albright Award 等の数多くの受賞を見ても明らかである。

#### (2) 研究成果の応用に向けての発展状況

- ・ 社会的・経済的な効果・効用および波及効果

上記 RA の炎症性骨破壊のメカニズムを明らかにすることで、新たな治療標的、これまでにはない治療戦略を示した実績は、RA の新たな治療薬開発に繋がる道筋を付けたと考えることが出来、特効薬開発に結びつけばその社会的・経済的な効果・効用は極めて大きい。

さらに、ERATO で提案されている「オステオネットワーク」が進展すれば、RA のみならず、内分泌、神経、筋肉等の重篤な疾患のメカニズム解明、その結果として、新たな治療標的や革新的治療戦略へと発展する可能性が高く、その波及効果は計り知れない。

- ・ 人材育成状況

さきがけのグループメンバーであった古賀貴子は PD から東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 客員助教に昇進している。さきがけ(数名)でスタートした研究が、現在、ERATO プロジェクトを主とした 30~40 名の研究グループに拡大している(古賀貴子は ERATO プロジェクトのグループリーダー)。挑戦的な研究課題に取り組み、その目的を達成する過程で今後多くの研究者が育成されていることが期待される。

- ・ その他(さきがけの意義、JST に対する意見)

さきがけに採択されたことで独立した環境、体制で自らが発案したテーマである骨免疫の研究を開始することが出来た。また、研究開始当時 Affymetrix GeneChip は 350 万円/7 点測定と非常に高価であったがこれを用いてマウス全遺伝子をカバーするゲノムワイドでのスクリーニングを行うことが可能となり研究が大幅に進捗した。

作用機序の成果をより効率的かつ効果的に治療薬開発に活かすには、薬剤の開発を行うことの出来るグループと共同で研究開発を進めることが出来る体制の構築が重要である。

### 3.2 研究課題：「ウイルス感染を制御する特異的レセプター群の解明と新制御法の開発」

研究代表者：荒瀬 尚 (所属) 大阪大学 教授

#### 3-2-1 研究期間中における状況

##### (1) 本研究開始の頃の状況(背景)

ウイルスは様々な手法を用いて免疫防御システムから逃れる手段を獲得してきた。その一つの手段として、ウイルスは抑制化レセプターのリガンドを獲得した。つまり、免疫細胞は自己応答性を抑えるために様々な抑制化レセプターを発現しているが、ウイルスはそれを巧みに利用し、宿主免疫応答を逃れている。それに対し、マウスを用いた解析より、生体は抑制化レセプターをウイルス特異的な活性化レセプターに進化させウイルス感染に対処してきたという新たな仮説を提唱した (図1 参照)。<sup>15</sup>

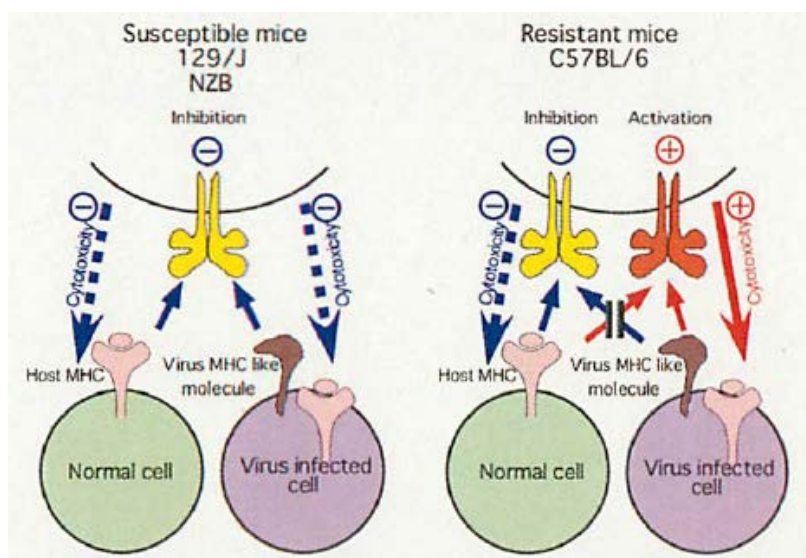


図1. ペア型レセプターによるサイトメガロウイルス感染制御機構

##### (2) 主な狙いと研究成果

さきがけにおいては、NK 細胞やマクロファージ等の自然免疫細胞が発現する抑制化と活性化レセプターから成るいわゆるペア型レセプターに関して、その病原体認識を明らかにすることによって、病原体に対する宿主の感染抵抗性決定機構や病原体の宿主免疫逃避機構を解明し、感染症の制御方法の開発を目的とした。

【ペア型レセプターPIIR (Paired immunoglobulin-like type 2 receptor  $\alpha$ ) とリガンドの解析]<sup>16</sup>

<sup>15</sup> Science 296, pp. 1323-1326(2002)

<sup>16</sup> J. Exp. Med. 199, pp. 525-533(2004)

病原体の認識に関与する新たなペア型レセプターを同定する目的で、NK細胞のcDNAライブラリーより、新たな活性化ペア型レセプターPILRをクローニングした（PILRは、末梢血中では、単球、好中球、樹状細胞に発現が多い）。さらに、PILRのリガンドをクローニングした。PILRとそのリガンドの機能について解析を進めた結果、活性化PILRのリガンドとしてクローニングしたリガンドは抑制化PILRによっても強く認識されること、また、細胞によって活性化および抑制化PILRの発現パターンが異なることを明らかにした。

#### 【PILR による細菌の認識】

PILRが細菌を認識するかどうかについて可溶性PILRを用いて検討した結果、黄色ブドウ球菌やリステリア菌が可溶性PILRによって認識されることが判明した。そこで、抑制化PILRを発現しているマクロファージと共培養すると、PILRリガンドを発現していない黄色ブドウ球菌は、マクロファージを活性化してIL-6の産生を誘導するのに対し、PILRリガンドを発現している黄色ブドウ球菌は、マクロファージの活性化能が低く、PILRが黄色ブドウ球菌による免疫逃避に関与している可能性が考えられた。

#### 【マラリア原虫のペア型レセプターを介した新たな免疫逃避機構】

既存のペア型レセプターについて可溶性レセプターを作製し、それらのリガンドがマラリア原虫感染赤血球上に発現しているかどうかを解析した結果、一つの可溶性抑制化レセプターでマラリア原虫感染赤血球が認識されることを示した。さらに、抑制化レセプターNFAT-GFP レポーター細胞を作製して、感染赤血球と共培養すると、レポーター細胞が活性化されGFP を発現することを明らかにした。

以上より、ウイルスのみならず、細菌や原虫等の病原体もペア型レセプターのリガンドを獲得し、免疫応答を制御している可能性を世界に先駆けて明らかにした。

### 3-2-2 研究終了後の研究成果の発展状況

(1) さきがけの研究成果は、JST SORST「感染症を制御する特異的免疫レセプターの解明」（2006～2009年度）に引き継がれ、ペア型レセプターPILRを経由する単純ヘルペスウイルス（HSV）と水痘帯状疱疹ウイルスの感染機構について研究が進められた。さらには、JST CREST「ペア型レセプターを標的とした免疫・感染制御技術の開発」（2009年度～）へと引き継がれ、現在、ペア型レセプターを標的とした免疫・感染制御について研究が大きく展開されている。

科研費についても、基盤（B）「NK細胞レセプターファミリー分子PILRを介した新たな免疫抑制機構の解明」（2006～2007年度）、「ペア型レセプターによる新たな免疫抑制機構の解明」（2008～2010年度）、科研費 特定領域「新規ウイルスレセプター

抑制化 PILR を介する新たなウイルス感染機構の解明」(2007～2008年度)、「腫瘍糖鎖抗原特異的な抑制化レセプターを標的とした新規がん免疫誘導法の開発」(2008～2009年度)、「新規ウイルスレセプター抑制化 PILR を介する新たなウイルス感染機構の解明」(2009～2010年度)等が獲得された。

#### 【単純ヘルペスウイルス (HSV) の感染機構】<sup>17, 18</sup>

HSVのウイルス粒子の表面には種々の糖たんぱく質が存在し、その中でも glycoprotein D (gD) と glycoprotein B (gB) が必須な分子として知られている。これまでに、gDが細胞表面分子であるHVEMやNectinと会合することが知られており、gDとこれらの分子との相互作用が重要な役割を担っていると考えられていた。一方、gBは膜融合に関与する分子として、重要な機能を担っていると考えられていたが、細胞表面分子のどのような分子と会合するかは不明であった。従って、gBと特異的に会合する分子の同定は、HSVの感染機構を解明する上で非常に重要である。

ウイルスは抑制化レセプターのリガンドを発現することにより免疫応答を抑制する。本研究に於いて、抑制化ペア型レセプターの一つPILRがHSV感染細胞に発現する Glycoprotein Bを認識することを初めて明らかにした。さらに、Glycoprotein BはHSVの感染に必須なエンベロップ分子であることから、PILRのHSV感染における機能を解析すると、PILRは単純ヘルペスウイルスの細胞内エントリーに関与していることが判明した。特に、HSVの感染には、gDのHVEMやNectinとの相互作用とgBとPILRとの相互作用との双方が必要であり、PILRはHSVの感染に重要なエントリー共レセプターとしてウイルスに利用されていることが明らかになった。この様に、ウイルスは、抑制化レセプターを免疫逃避に用いるばかりでなく、細胞内に侵入するためにも利用することが示された(図2参照)。

---

<sup>17</sup> Cell 132, pp. 935-944(2008)

<sup>18</sup> J. Virol. 83, pp.13042-13045(2009)

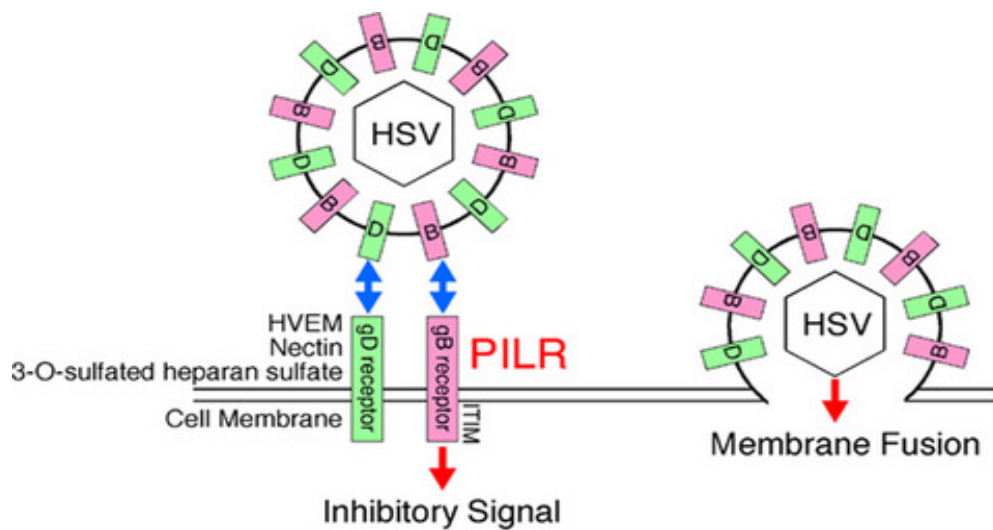


図2. ウイルスの細胞内エントリーの分子機構の解明

【水痘帯状疱疹ウイルスの感染機構】<sup>19</sup>

水痘帯状疱疹ウイルスに関して、PILRの関与を調べたところ、水痘帯状疱疹ウイルスのgBにはPILRが会合しなかった。ところが、PILRと同様なペア型レセプターについて解析を進めたところ、神経系に特異的に発現しているSiglec-4(Sialic acid binding immunoglobulin-like lectin-4)=Myelin associated glycoprotein(MAG)が水痘帯状疱疹ウイルスのgBと会合することが判明し、さらに、MAGとgBとの相互作用が水痘帯状疱疹ウイルスの感染の際の膜融合に関与していることが判明した。これまで、水痘帯状疱疹ウイルスの感染の際の膜融合に関与している分子は知られていなかったことから、本発見は、水痘帯状疱疹ウイルスの感染機構において非常に重要な知見である。以上より、免疫細胞の発現するペア型レセプターとウイルスとの相互作用の解析を進めることにより、ウイルス学において20年来明らかにされなかった単純ヘルペスウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスの感染機構が解明された(図3参照)。

<sup>19</sup> Proc. Natl. Acad. Sci. USA 107, pp. 866-871(2010)

## 単純ヘルペスウイルス 水痘帯状疱疹ウイルス

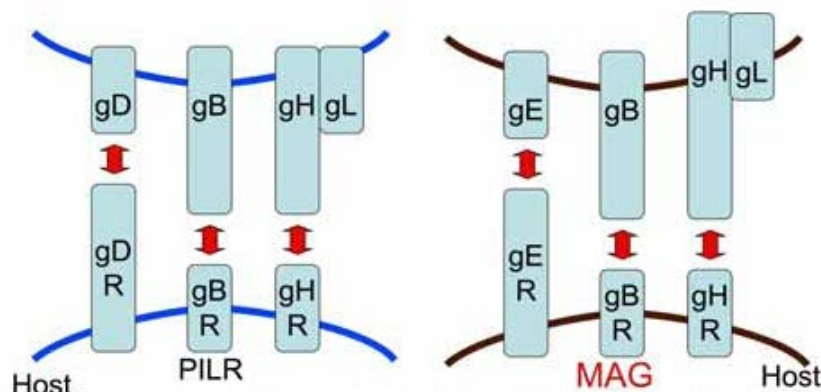


図3. 水痘帯状疱疹ウイルスの感染機構

### 【ペア型レセプターを標的とした免疫・感染制御技術】

PILRの免疫応答に与える影響について、PILR欠損マウスを用いて解析した。その結果、PILR欠損マウスでは、LPS投与後顆粒球の組織への浸潤が顕著に亢進し炎症の原因となっていることが明らかとなった。

### 3-2-3 研究成果の科学技術の進歩への貢献、研究成果の応用に向けての発展状況

#### (1) 研究成果の科学技術の進歩への貢献

単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、黄色ブドウ球菌、マラリア原虫等の難治性感染症の感染制御機構について、抑制化レセプターの一つである PILR に着目しその機能（膜融合や免疫逃避等）を世界に先駆けて明らかにした科学技術の進歩への貢献は大きい。その功績の高さは著名な論文への数多くの採択や 2011 年度日本免疫学会賞受賞等より明らかである。

#### (2) 研究成果の応用に向けての発展状況

- ・ 社会的・経済的な効果・効用および波及効果

PILRに代表される抑制化レセプターのリガンドを発現させ免疫応答を抑制する免疫逃避機構はウイルス、細菌、寄生虫の感染のみならず、がん細胞にも存在すると考えられ、これらの作用機序を明らかにし、免疫逃避を阻害する薬剤、例えば、可溶性PILRの開発へと結びつけば医薬、医療への貢献は計り知れない。



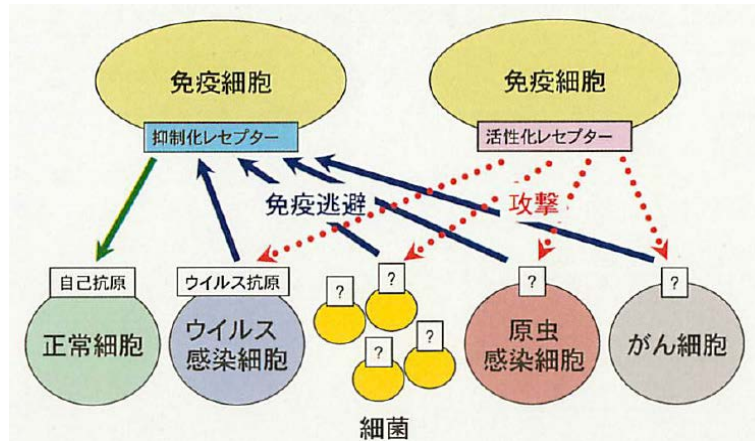


図4. ペア型レセプターによる病原体認識

- ・ 人材育成状況

さきがけのグループメンバーであった白鳥行大は PD から東京理科大学 生命科学研究 所 助教に昇進している。

- ・ その他（さきがけの意義、JST に対する意見）

さきがけの「生体と制御」の研究領域で専門の異なる研究者が邂逅し、荒瀬（免疫）と川口（ウイルス）の共同研究が始まり、ペア型レセプター-PILR の膜融合に於ける重要な役割についての新発見に繋がった意義は重要である（本共同研究は現在も継続中であり成果もあがっている（研究課題：新しいウイルスゲノム改変系を利用した難治性ウイルスの病原機能の解明（川口）の項参照）。同様に、黄色ブドウ球菌の研究については、荒瀬（免疫）と中川（細菌）の間で、マラリア原虫の研究については、荒瀬（免疫）と三田村（寄生虫）の間で、共同研究が開始されており異分野融合による研究の促進と今後の発展が期待される。

### 3.3 研究課題：「新しいウイルスゲノム改変系を利用した難治性ウイルスの病原機構の解明」

研究代表者：川口 寧 (所属) 東京大学 教授

#### 3-3-1 研究期間中における状況

##### (1) 本研究開始の頃の状況(背景)

ヒトヘルペスウイルス群は8種類が同定され、それぞれのウイルスがヒトに多様な病態を引き起こすこと、さらに、単純ヘルペスウイルス(HSV)は、ヘルペスウイルスのプロトタイプであり、ヒトに口唇ヘルペス、性器ヘルペス、脳炎、眼疾患、皮膚疾患、小児ヘルペス等を引き起こすことが知られていた。また、アメリカ合衆国では、年間1,000万人以上が再発性の性器ヘルペスに罹患し、HSV 感染症単独の医療費でも、年間30億ドル(約3,500億円)であると試算されていた。

##### (2) 主な狙いと研究成果

さきがけにおいては、HSVをモデルとし、ヘルペスウイルス研究における新しいテクノロジーの開発を試みた。また、それらを効率的に利用することによってウイルスの増殖機構および病原性発現機構を解明することを目的とした。

#### **【大腸菌遺伝学とウイルス学の融合：新しいヘルペスウイルス(HSV)改変系の確立】**

ウイルス研究において、ウイルス改変系は極めて重要な技術となる。しかし、巨大ゲノムを有するヘルペスウイルスの改変過程は煩雑であり、変異体の作製には熟練と長期間を要した。川口は、野生体の性状を有した完全長のHSV感染性クローンを大腸菌に保持させることに成功し、また、大腸菌のジェネティクスを利用することによって、簡便かつ迅速にウイルスゲノムに変異を導入することを可能にした。本系の確立によって、従来1～2ヶ月要した組み換えウイルスの作製が、最短1週間程度で可能になった。本系は、様々なHSV 研究にも利用可能であり、既に国内外数十を超える研究室に分与され、HSVの基礎研究、ベクター開発に貢献している(図1参照)。

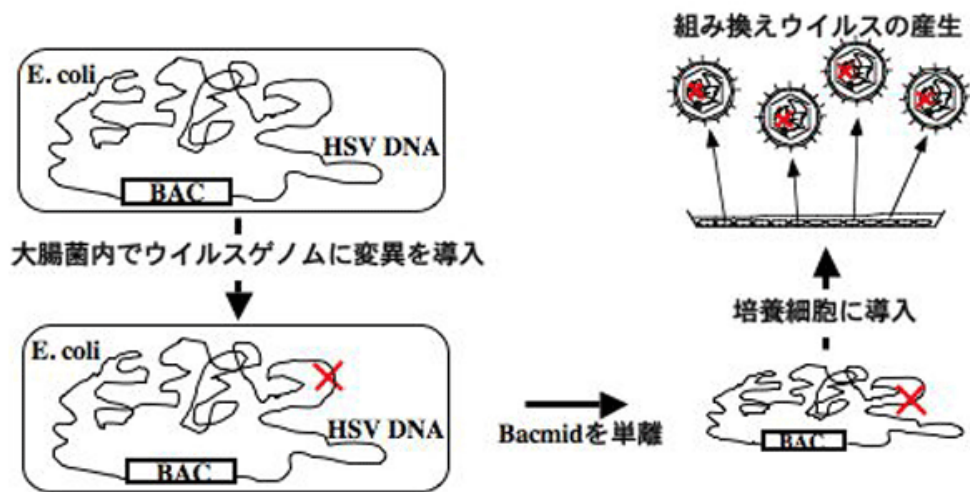


図1. 新しいヘルペスウイルス改変系のスキーム

【HSV改変系を利用したウイルス増殖機構の解明】

HSV改変系を利用して、これまで不明であった以下の二点が明らかにされた。

- ①UL51遺伝子産物は、核外におけるウイルス粒子成熟過程に大きな役割を果たしていること
- ②UL13のPK（プロテインキナーゼ）活性はウイルスの増殖に寄与しているが、ウイルス遺伝

子の発現制御には関与していないこと、また、UL13はPK活性以外の未同定な機能を有し、

その機能がウイルス遺伝子の発現制御を行っていること

【UL13の機能発現機構の解明】<sup>20</sup>

ウイルスプロテインキナーゼ（HSV PK）の機能発現機構解明の第1ステップは、標的基質を同定することにある。しかし、HSV PKに対するウイルス側の標的因子が次々に同定されたのに対し、宿主細胞標的因子に関わる知見は皆無であった。川口はHSVがコードするPKであるUL13が宿主翻訳因子EF-1 deltaをリン酸化することを明らかにした。本知見は、ウイルス特異PKの宿主細胞標的因子を、ウイルス学ではじめて同定したものとなった。また、UL13と宿主細胞PKである細胞周期依存PK（cdks）が同一アミノ酸をリン酸化することを見出し、UL13の機能が、宿主細胞PKであるcdksの模倣であることが明らかになった（図2参照）。

<sup>20</sup> J. Virol., 77, pp. 2359-2368(2003)

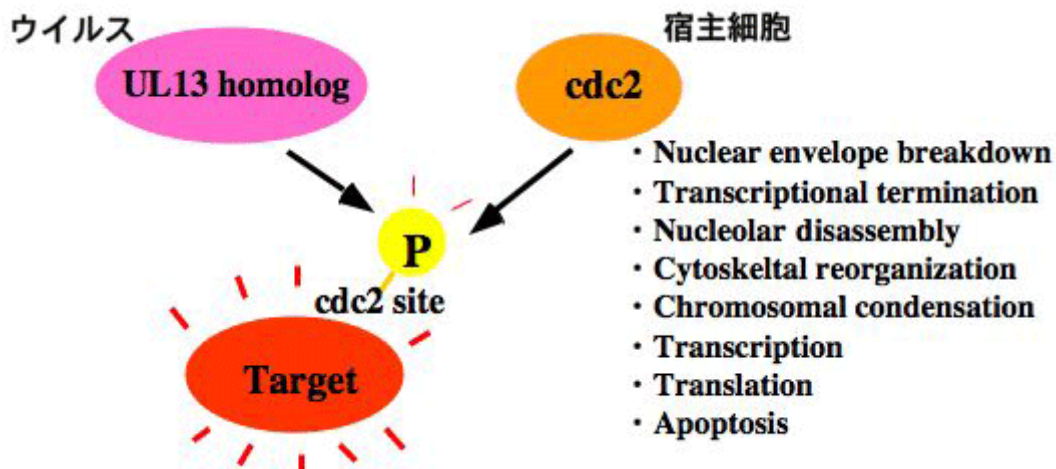
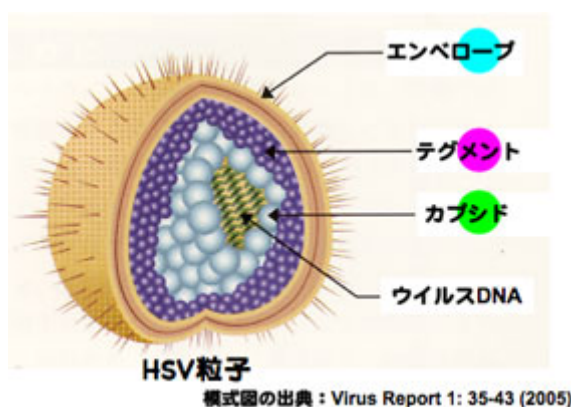


図2. HSV PK UL13 の機能発現機構

【光学顕微鏡によるウイルス粒子の可視化：生細胞におけるリアルタイムイメージング系の確立】<sup>21</sup>

HSV粒子の各コンポーネントをそれぞれ異なる蛍光タンパク質で標識した組み換えウイルスを作製することにより、(i) 生きた感染細胞におけるウイルス粒子を光学顕微鏡で観察すること、(ii) 生きた感染細胞におけるウイルス粒子成熟過程の一部を可視化することに成功した（図3、4参照）。

本手法を用いて、HSV感染によって、カプシド、テグメント、エンベロープが集積する新しいウイルス粒子成熟の‘場’が、細胞の基底面に多数形成されることを、さらに、ウイルス粒子成熟の‘場’に、HSV感染によって細胞質に拡散したトランスゴルジネットワーク (TGN: *Trans-Golgi Network*) のマーカーが特異的にリクルートされていることを明らかにした。



<sup>21</sup> J. Virol., 82, pp. 5198-5211(2008)

図3. 組み替えウイルス YK608 の模式図

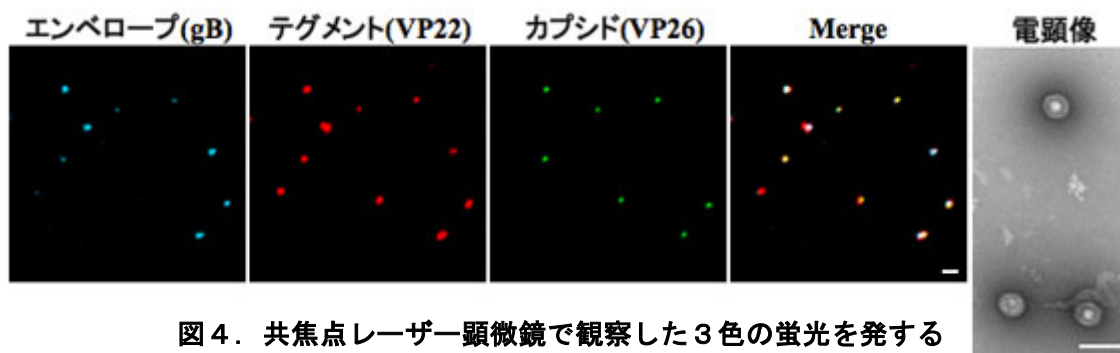


図4. 共焦点レーザー顕微鏡で観察した3色の蛍光を発するウイルス粒子

### 3-3-2 研究終了後の研究成果の発展状況

(1) さきがけの研究成果は、科研費 特定領域「ウイルスプロテインキナーゼによる宿主細胞制御とそれに基づくウイルス増殖機構の解析」(2007～2008年度)、(2010～2011年度)、科研費 萌芽「既存の抗ヘルペス薬とは異なる作用機序の薬剤スクリーニング系の開発」(2008～2009年度)、科研費 基盤(B)「リアルタイムイメージングを利用したヘルペスウイルス感染細胞の時空間的解析」(2008～2010年度)に引き継がれ進展した。2011年度からは、最先端・次世代研究開発支援プログラム「新しい抗ウイルス戦略構築をめざしたヘルペスウイルス感染機構の解析」に採択され研究が大きく展開されている。

#### 【HSV PKの活性化機構とウイルス病原性の発現】<sup>222324</sup>

HSV PKの1つであるUs3の活性化が自己リン酸化によって極めて厳密に制御されていることを明らかにし、その活性制御はウイルス病原性発現に大きな役割を果たしていることを明らかにした。また、ウイルス病原性発現に寄与するUs3の基質を複数同定し、ウイルス病原性発現の分子機構を明らかにした(図5参照)。

<sup>22</sup> J. Virol., 82, pp. 6172-6189(2008)

<sup>23</sup> J. Virol., 83, pp. 250-261(2009)

<sup>24</sup> J. Virol., 83, pp. 5773-5783(2009)

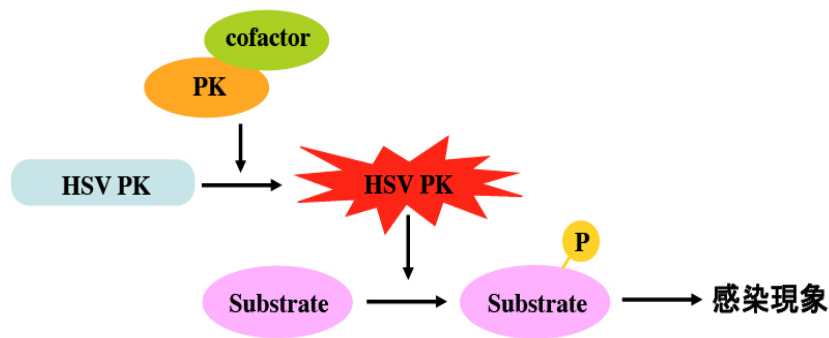


図5. HSV PKの活性化機構とウイルス病原性の発現

【ヘルペスウイルス新規受容体の発見】<sup>25</sup>

ウイルスはウイルス粒子上にある糖タンパク質が細胞膜上にある特異的な受容体と会合することによって細胞内に侵入する。これまでの研究からHSVの細胞侵入にはウイルス粒子上にある糖タンパク質Bおよび糖タンパク質Dがそれぞれ異なる受容体と会合することが必要であると考えられてきた。しかし、生体内でのウイルス感染に主要な役割を果たすgD受容体は明らかになっている一方で、糖タンパク質Bに対する受容体は不明であった。川口は、HSVの糖タンパク質Bが非筋肉ミオシンIIA (NM-IIA: non-muscle myosin IIA)の重鎖(NMHC-IIA: non-muscle heavy chain IIA)と会合することにより、ウイルスが細胞内(主としては、上皮細胞内、神経細胞内等)に侵入することを見出した。受容体は通常、細胞膜表面に発現していることが知られているが、NM-IIAは細胞表面にはそれほど発現しておらず、ウイルスの侵入開始に伴い速やかに細胞表面に誘導され受容体として機能するという新しく、また、興味深い現象を世界に先駆けて明らかにした。このユニークなNM-IIAの細胞表面への誘導は、細胞のタンパク質リン酸化酵素であるミオシン軽鎖キナーゼ(MLCK: myosin light chain kinase)によるNM-IIAの制御軽鎖(RLC: regulatory light chain)のリン酸化によって引き起こされており、ミオシン軽鎖キナーゼの特異的阻害剤であるML-7はNM-IIAの細胞表面への誘導を抑制し、単純ヘルペスウイルス感染を阻害できることが明らかになった。さらに、マウス角膜炎モデルにおいて、ML7を感染前にマウスに点眼すると、マウスの角膜炎症状および致死率が顕著に低減した。これらの結果は、「HSVがNM-IIAを速やかに細胞表面に誘導し、受容体として利用することによって細胞に侵入する」という全く新しい感染機構を解明したという点で学術的に高い意義を有するだけでなく、NM-IIAおよびその制御機構を標的としてHSV感染症に対する新薬を開発できる可能性を示している。本研究はNatureに掲載され、国内新聞各紙で報道された。

<sup>25</sup> Nature 467, pp. 859-862(2010)

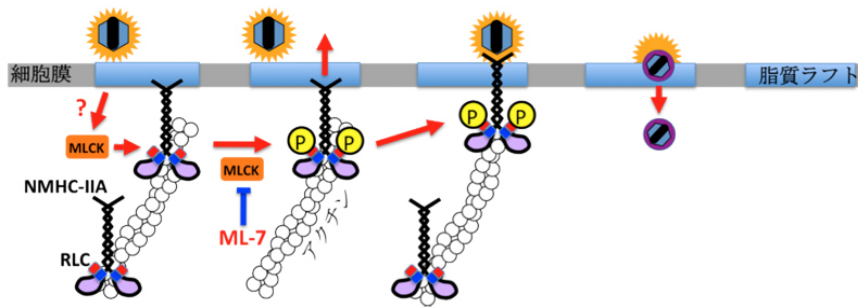


図6. ウイルスの細胞内エントリーの分子機構の解明

【新しい抗ウイルス戦略構築をめざしたヘルペスウイルス感染機構の解析】<sup>26,27</sup>

HSVの主要エンベロープ糖蛋白質gBの細胞内での輸送機構制御がHSVの神経病原性に  
 関与しているという知見を得た。また、HSV粒子構成因子であるgBおよびカプシド蛋白  
 質VP26を異なる蛍光蛋白質で標識した組み換えウイルスの作製に成功した。本共同研究  
 により、HSVの神経軸索におけるHSVの輸送を可視化することが可能となり、神経軸索輸  
 送は、主に' Separate Model' で輸送されるが、' Marriage Model' でも輸送されるこ  
 とを明らかにし、HSVの神経軸索輸送の論争にほぼ終止符を打つことが出来た。

3-3-3 研究成果の科学技術の進歩への貢献、研究成果の応用に向けての発展状況

(1) 研究成果の科学技術の進歩への貢献

大腸菌遺伝学とウイルス学の融合による新しいHSV 改変系の確立、光学顕微鏡による  
 ウイルス粒子の可視化による生細胞におけるリアルタイムイメージング系の確立と言  
 うウイルス学の研究を行うために重要な基盤技術を構築しウイルス学の研究促進に貢  
 献した。さらには、この基盤技術を用いてウイルス感染機構の研究を進め新規受容体  
 NM-IIA を発見した成果の重要性は、Nature に代表される多数の著名な論文投稿、あ  
 るいは、最先端・次世代研究開発支援プログラムに採択された実績より明らかである。

(2) 研究成果の応用に向けての発展状況

- ・ 社会的・経済的な効果・効用および波及効果

新規受容体の発見とその制御機構の解明は、HSV感染症に対する新薬開発のターゲッ  
 トが受容体自体の阻害剤のみならず受容体の膜への移動の抑制剤であることを示し、ウ  
 イルス感染症に対する医薬開発のアプローチのルートが一つではないことを明らかに  
 し、さらに、この発見が正しいことを動物病態モデルで実証した。このような成果は、  
 脳炎等の重篤な炎症を事前に（感染する前に）阻害できる革新医薬の開発に繋がるもの

<sup>26</sup> J. Virol., 85, pp. 5003-5015(2011)

<sup>27</sup> J. Virol., 85, pp. 5919-5928(2011)

として非常に期待され、事実、本知見をベースとした研究開発が某製薬メーカーと共同で進められている。

同様に、Us3の活性制御がウイルス病原性発現に大きな役割を果たしていることを示し、新しいワクチン等の開発に有効な指針を与えている。

- ・ その他（さきがけの意義、JST に対する意見）

さきがけに採択されたことで独立したグループを持つことが出来、また、必要な機器類を揃えることが可能となった。また、免疫学、細菌学、寄生虫学等の専門分野が異なる研究者、かつ、各々の分野でトップクラスの研究者と交流することで相互に啓発された。その結果として荒瀬（免疫）との共同研究が開始され、ウイルス侵入のキーステップ（非筋肉ミオシン IIA の細胞膜表面への移動と gB 受容体との会合）を見出す世界初の画期的成果に繋がった意義は極めて重要である（他の成果については、（研究課題：ウイルス感染を制御する特異的レセプター群の解明と新制御法の開発（荒瀬）の項参照））。



### 3.4 研究課題：「オートファジーによる細胞内侵入性細菌の排除機構の解析と応用」

研究代表者：中川 一路 (所属) 東京医科歯科大学 教授

#### 3-4-1 研究期間中における状況

##### (1) 本研究開始の頃の状況(背景)

以前、病原微生物の細胞内への侵入は、「細胞内寄生性細菌」と呼ばれる一群の細菌のみの持つ特化した機能と考えられていたが、近年、A 群レンサ球菌や歯周病原性細菌といった多くの細菌で報告されるようになった。しかし、その細胞内での動態は、ほとんど明らかにされていなかった。通常、細胞内寄生性細菌は宿主細胞の細胞質内で増殖して、細胞外へ出ることなく感染を拡大していくと考えられる。ところが、A群レンサ球菌では細胞質内に菌が認められるにもかかわらず、菌の増加は認められないことから通常の排除システムとは全く異なるシステムが存在するのではとの考えに至った。

##### (2) 主な狙いと研究成果

さきがけにおいては、オートファジーが外来性の病原細菌の殺菌と排除にどのように関わっているのか、すなわち生体防御機構での重要性を解明することを目指した。

#### 【A 群レンサ球菌に対するオートファジーによる感染防御機構】<sup>28</sup>

A 群レンサ球菌は細胞に付着した後、エンドソームに取り込まれ細胞侵入を果たす。そして、溶血毒素ストレプトリシン0により、エンドソーム膜を溶かして速やかに細胞質へと脱出し、エンドソーム系による分解・消化を逃れる。しかし、細菌は細胞質内に現れたオートファゴソームの膜構造に覆われ、再度捕獲される。A 群レンサ球菌はこの束縛からは逃れることができず、オートファゴソーム膜は細菌を次々と捕まえ巨大化し、やがてリソソームと融合し、内部の捕獲細菌はすべて消化される。オートファゴソーム形成に必要なAtg5 遺伝子を欠失させた細胞にA 群レンサ球菌を感染させたところ、オートファゴソームに囲まれる菌は全く観察されず、かつ正常細胞に比較して菌の分解が著しく抑制され、細胞内からは約80 倍の菌が回収される。以上、細胞内に侵入したA 群レンサ球菌がオートファゴソーム様構造に取り込まれ、その後、その構造とリソソームの融合によって分解される機構、オートファジーによる感染防御機構が働いていることを明らかにした(図1 参照)。

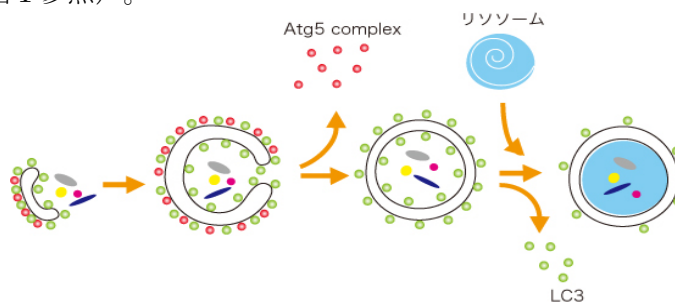


図1. オートファジーの模式図

<sup>28</sup> Science, 306, pp. 1037-1040(2004)

### 【黄色ブドウ球菌】<sup>29</sup>

A 群以外のレンサ球菌、およびブドウ球菌属の菌を用いて細胞内侵入性およびオートファゴソームによる分解が起こりえるのか否かについて検討した。レンサ球菌属では、B 群レンサ球菌、口腔内レンサ球菌に属する血清型の異なる20株について検討を加えたが、いずれの菌も上皮細胞には侵入性をほとんど示さず、オートファジーの誘導は認められなかった。次にグラム陽性菌の代表菌株である、ブドウ球菌属について同様の解析を行った。ブドウ球菌は、主に*S. aureus* (黄色ブドウ球菌)、*S. epidermidis* (表皮ブドウ球菌)、*S. saprophyticus* (腐性ブドウ球菌) に大別される。このうち、*S. epidermidis* (20株)、*S. saprophyticus* (5株)では、細胞内侵入性が認められなかった。しかし、黄色ブドウ球菌12株全てにおいて細胞内侵入性が認められ、いずれも巨大なオートファゴソーム内に菌が捕獲されていた。黄色ブドウ球菌は、ヒトや動物の皮膚、消化管内などの体表面に常在し、通常は無害であるが、皮膚の切創や刺創などに伴う化膿症や膿痂疹、毛囊炎、セツ、癰、蜂巣炎など種々の皮膚軟部組織感染症から、肺炎、腹膜炎、敗血症、髄膜炎などに至るまで様々な重症感染症の原因となる。黄色ブドウ球菌は、細胞内に侵入し、オートファジーのターゲットとなることを明らかにした。

#### 3-4-2 研究終了後の研究成果の発展状況

(1) さきがけの研究成果は、科研費 基盤 (B) 「A群レンサ球菌による炎症惹起メカニズムとオートファジーの調節機構の解析」(2007~2008年度)、同「レンサ球菌属における種特異的ゲノム進化機構の解明」(2009~2011年度)などに引き継がれた。さらに、2011年度より、最先端・次世代研究開発支援プログラム「病原性細菌のゲノム情報を応用した細菌感染特異的オートファジー誘導による感染防御法の開発」に採択され研究が大きく展開されている。

#### 【A群レンサ球菌の全ゲノム発現解析による外来性遺伝子獲得機構】

A群レンサ球菌は、病原性細菌としてはゲノムサイズが比較的小さい(1.8 Mb)ながら、多彩な病態を惹起することから、これまでに個々の病原性遺伝子について、その関連性が研究されてきた。しかし、既知の多くの病原性遺伝子については臨床から分離されるほとんどの菌株で保存されているものが多く、菌株特異的な病原性遺伝子については、その病態との関わりを明確に示した研究は進められていない。そのため、A群レンサ球菌については、世界各国でそのゲノム解析が精力的に進められ、単一の菌種としては、現在データベースに登録されているだけでも13株のゲノム情報が登録されている。

これらの菌株のゲノム情報をもとに比較機能解析を行い以下の知見が得られた。A群レンサ球菌の菌株間でもっともばらつきの大きい領域、すなわち菌株に特異的な遺伝子

---

<sup>29</sup> 蛋白質核酸酵素, 54, pp.1002-1008(2009)

領域は、外来性遺伝子であるプロファージ領域に集中し、最大でA群レンサ球菌の全遺伝子の30%程度に達するほど多量であり（図2）、これらの遺伝子群がA群レンサ球菌の多彩な病原性に関与しているのではないかと考えられた。また、このプロファージ領域にはスーパー抗原やヒアルロニダーゼ遺伝子などA群レンサ球菌の病原性に関わる複数の遺伝子群がコードされており、これらの分布は菌株間でばらついていることが明らかとなった。

このプロファージ領域などの外来性遺伝子の領域について解析を進める過程で、A群レンサ球菌の菌株でも、プロファージを多数持っている菌株が存在する一方で、まった

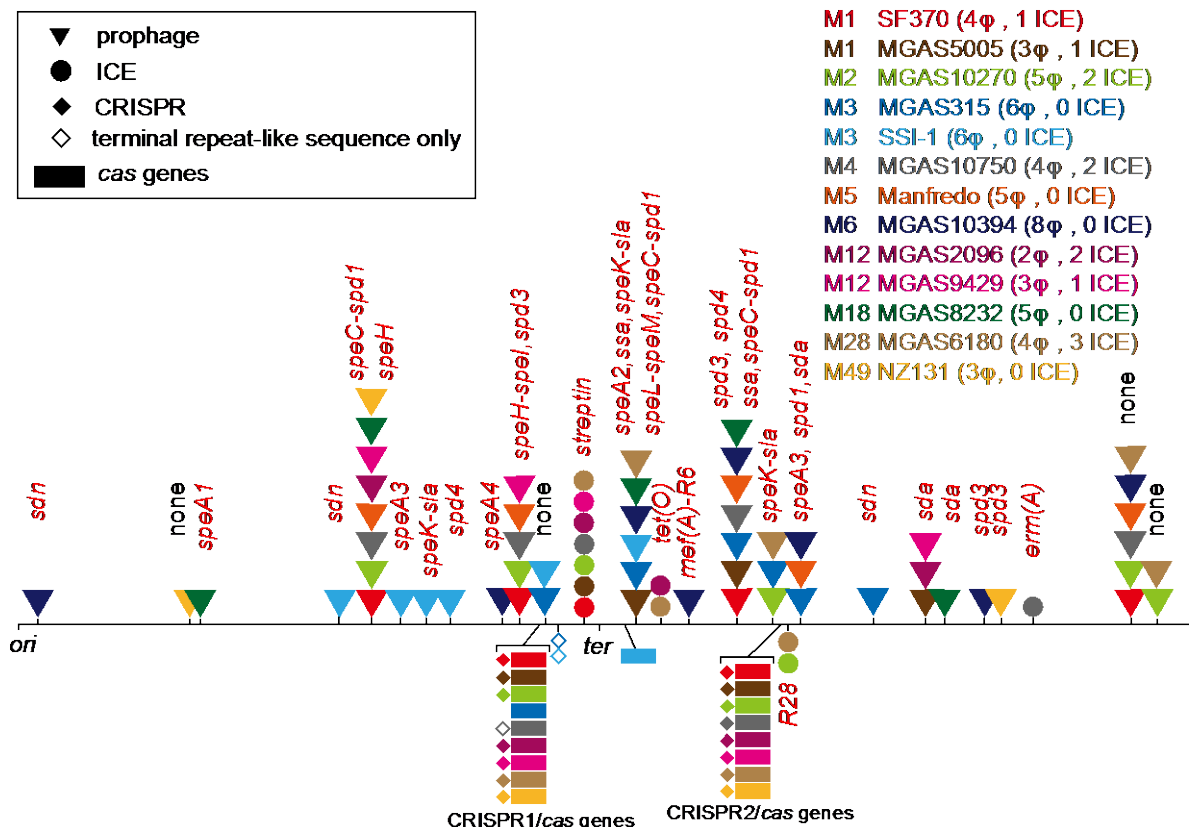


図2 A群レンサ球菌の保有するプロファージ (Nozawa et al., PLoS One, 2011)

くプロファージ領域を持たない菌株が存在することが明らかとなってきた。

そこで、これらの差を明らかにすべく、さらに詳細に検討を行ったところ、A群レンサ球菌では、clustered regularly interspaces short palindromic repeats (CRISPR) と呼ばれる外来性遺伝子の制御機構に何らかの問題があるのではないかと考えられた。この CRISPR 領域は、近年多くの細菌種で報告が相次いでいる細菌のもつ「獲得免疫機構」である。バクテリオファージやプラスミドといった外来性遺伝子は、細菌にとっては外来性遺伝子を獲得するチャンスであるが、時として生存に不利な遺伝子を取り込ん

だり、ファージの場合であれば溶菌を引き起こす可能性がある。そのため、多くの細菌種では Cas 遺伝子を用いて、外来からの遺伝子断片をその菌の染色体内に 25-36 塩基程度に断片化して取り込み（スペーサー）、この配列と同じ遺伝子断片が侵入した場合には、遺伝子ごと切断することにより排除するシステムがある。このようなシステムは、これまで「制限酵素」として知られているが、制限酵素が 4-8 塩基の決まった塩基配列をターゲットにしていることに対して CRISPR では、外から一度取り込んだ遺伝子に対してのみ機能するという点で、高等生物のもつ「獲得免疫系」と同じような働きをもつと考えられる。このスペーサー領域の配列を解析したところ、A 群レンサ球菌ではランダムにファージを取り込んでいくわけではなく、「ある特定の菌種に感染できるファージに規定されている」ことが明らかとなった。これは、今後の A 群レンサ球菌の感染の流行を予測する上で非常に重要な知見であり、現在流行している菌株から将来の流行予測が可能になるのではないかと考えている。

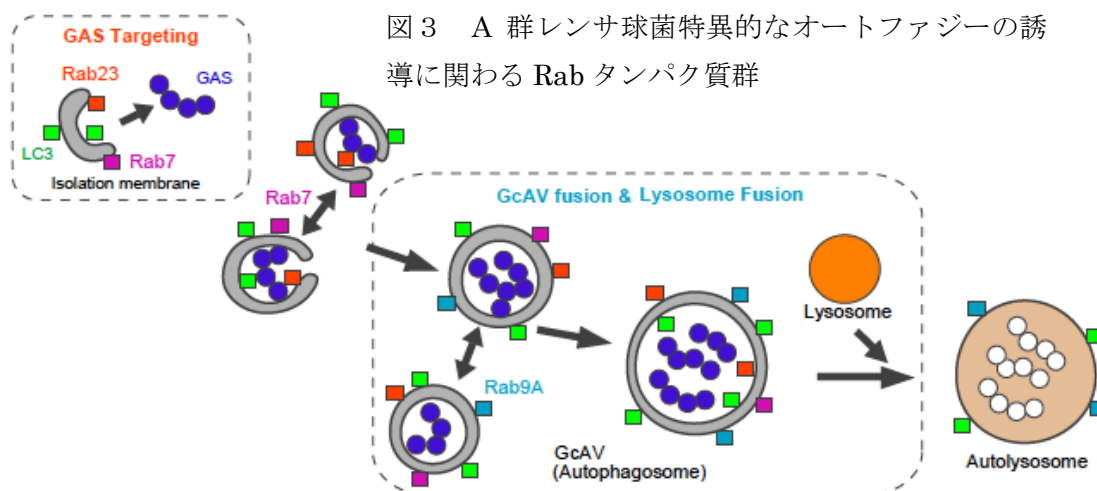
それでは、なぜ CRISPR が存在するにも関わらず多数のファージを取り込んでいる菌株が存在するのであろうか？ そこで、菌株間での違いを遺伝子発現レベルで解析するため、全ゲノムでの遺伝子発現を網羅的に解析できる「A 群レンサ球菌タイリングアレイシステム」を構築することで、遺伝子のみならず非コード領域での制御性 RNA なども解析できる発現解析システムを構築し、CRISPR 領域の発現機能解析を行った。その結果、多数のプロファージを取り込んでいる劇症化感染症由来の SSI-1 株では、CRISPR そのものの機能が阻害されているため、多数の病原性因子を獲得し、その結果重篤な病態を引き起こしている可能性が高いことを明らかとした。

### 【オートファジーを細菌特異的に誘導する因子】

オートファジーによる病原性細菌の獲得については、現在では様々な菌種で報告されている。しかし、これまでのオートファジーの研究については、そのほとんどが、飢餓状態で誘導されるオートファジー、すなわち栄養要求性に基いた誘導メカニズムについてであり、細菌感染特異的な誘導メカニズムについては不明であった。特に、通常の飢餓で誘導されるオートファジーが、直径 0.5~1  $\mu\text{m}$  程度であるのに対して細菌感染で誘導されるオートファジーでは、その 10 倍以上になるため、新規の膜合成系や供給系が大きく異なっていることが予測される。そこで、A 群レンサ球菌について特異的に誘導されるオートファジーを明らかとすべく、宿主因子、細菌因子双方からの研究を進めている。

宿主因子についての解析は、まず菌が感染する経路に特異的な分子の探索から開始した。A 群レンサ球菌は、宿主に侵入する際にエンドサイトーシス経路を介することから、エンドサイトーシスから、宿主細胞内のメンブレントラフィックに関わる分子群について解析を行った。その結果、A 群レンサ球菌を取り囲むオートファゴソームの形成には、菌 1 つ 1 つをくるむ小さなオートファゴソームが形成され、それが融合を繰り返すこと

により、巨大なオートファゴソームを形成することを明らかにした (Sakurai *et al.*, JBC, 2010, Yamaguchi *et al.*, PLoS Pathog., 2009)。さらに、A 群レンサ球菌感染時に特異的に機能する分子を探索したところ、新たに2つの分子、Rab9A と Rab23 がその形成に必須であることを明らかにした (図3)。このうち Rab23 は、生体内での機能ははまだ不明であったが、今回の研究により、オートファジーシステムが菌を認識する初期段階で機能していること、また Rab9A は Rab7 と協同して菌を取り囲んだ小さなオートファゴソームの融合を促進することで、巨大なオートファゴソームを形成することを明らかにした (Nozawa *et al.*, Cell. Microbiol. 2012, in press)。



さらに、菌側のファクターとして、オートファジーに認識されるのに必要な分子の探索も行っている。A 群レンサ球菌を含むグラム陽性菌では、グラム陰性菌と比較すると遺伝子導入効率が著しく低く、そのため遺伝子破壊株の作製は容易ではない。これまでは、非常に低い導入効率のもので遺伝子破壊株を作製していたため、効率が非常に悪く特定の遺伝子を追求することが極めて困難であった。そのため、まず、この遺伝子導入方法の検討を行い、通常法に比べると 1000 倍以上の導入効率を誇る方法の開発に成功した (この方法については、現在特許申請中である)。その方法を用いて、オートファジーのターゲットの候補遺伝子約 80 種について、現在遺伝子破壊株の作製とスクリーニングを行っている。この中からオートファジーのターゲットとなる分子を特定することができれば、新規創薬のターゲットとなることが期待できる。

### 3-4-3 研究成果の科学技術の進歩への貢献、研究成果の応用に向けての発展状況

#### (1) 研究成果の科学技術の進歩への貢献

生体内に侵入した病原細菌が生体内より排除される機構として、従来知られている貪食細胞による排除機構とは別の機構が存在することを提言し、A 群レンサ球菌と黄色ブドウ球菌に対する感染防御機構を明らかにすることでオートファジーが存在することを世界に先駆けて明らかにした。さらに、現在、遺伝子情報まで遡ってオートファジー

の発現機構を究明している。これらの成果と取り組みは、極めて独創的であり、Scienceに代表される多数の著名な論文投稿、文部科学大臣表彰若手科学者賞や日本細菌学会黒屋奨学賞の受賞、あるいは、最先端・次世代研究開発支援プログラムに採択された実績より高く評価することができる。

## (2) 研究成果の応用に向けての発展状況

- ・ 社会的・経済的な効果・効用および波及効果

全ゲノム情報まで遡ってオートファジーの発現機構が明らかになれば、細菌因子によるオートファジー誘導とその制御技術が構築され、その結果として、抗生物質に頼らない新たな治療法の提案が可能となる。昨今、重要な問題の一つである耐性菌の対応にも本治療法は十分に有効な可能性があり、その社会的・経済的波及効果は極めて大きい。

- ・ その他（さきがけの意義、JST に対する意見）

さきがけに採択されたことで共焦点レーザー等の高価な分析装置・設備を一通り揃えることが出来た。その結果、それまでは泊まり込みの出張測定に頼っていた分析が瞬時に出来るようになり研究が大幅に加速された。また、細菌学、寄生虫学、免疫学等の専門分野が異なる研究者、例えば、高柳（免疫）、川口（ウイルス）等と交流することで人脈が形成されその後の研究に活かされた。また、その発展型として、鈴木（細菌感染による炎症）との共同研究が開始され、研究の加速・促進に役立っている。

### 3.5 第3章のまとめ

高柳は、骨は単なる構造材ではなく免疫を司る重要な器官であるという新しい観点より、破骨細胞の分化のマスターレギュレーター転写因子 NFATc1 を発見し、さらに、そのシグナル伝達機構を究明することによって RA の炎症性骨破壊のメカニズムを明らかにした。また、その応用展開として、RA の新たな治療標的、これまでにはない治療戦略を示した。これらの実績の高さは、Nature, Science 等のハイインパクトな論文、日本リウマチ学会賞、アメリカ骨代謝学会 Fuller Albright Award 等の数多くの受賞等から明らかである。整形外科医の挑戦的かつ革新的な提案が JST さきがけの研究総括竹田(目利き) に採択されたこと、さらに、その後、JST SORST、文科省グローバル COE プログラム、JST ERATO の継続的な資金を得て大きく発展したこと、これらの事実は、今後の科学技術政策を考える上で極めて重要な示唆を与える。

荒瀬は、単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、黄色ブドウ球菌、マラリア原虫等の難治性感染症の感染制御機構について、抑制化レセプターの一つである PILR に着目しその機能(膜融合や免疫逃避等)を世界に先駆けて明らかにした。

川口は、新しい HSV 改変系の確立、光学顕微鏡を用いたウイルス粒子のリアルタイムイメージング系の確立と言う重要な基盤技術を構築し、この技術を用いて研究を進め新規受容体 NM-IIA、および、その表面移動がキーステップであると言う全く新しいウイルス感染機構を発見した。

中川は、生体内に侵入した病原細菌が生体内より排除される機構として、従来知られている貪食細胞による排除機構とは別の機構が存在することを提言し、A 群レンサ球菌と黄色ブドウ球菌に対する感染防御機構を明らかにすることでオートファジーが存在することを世界に先駆けて明らかにした。

以上、数々の成果が得られた理由として、インタビュー調査を行った4名の多くより挙げられた下記要件は、今後のさきがけ運営に重要な知見を与える。

- ・さきがけに採択されたことで独立したグループを持つことができた。また、高価なため購入できなかった装置、機器類を揃えることが可能となり研究が大幅に加速された。
- ・免疫学、細菌学、寄生虫学等の専門分野が異なる研究者、かつ、各々の分野でトップクラスの研究者と交流することで相互に啓発された。その結果として、荒瀬(免疫)と川口(ウイルス)、荒瀬(免疫)と中川(細菌)、中川(細菌感染)と鈴木(細菌炎症)等々の共同研究が進められ、優れた成果が得られた。