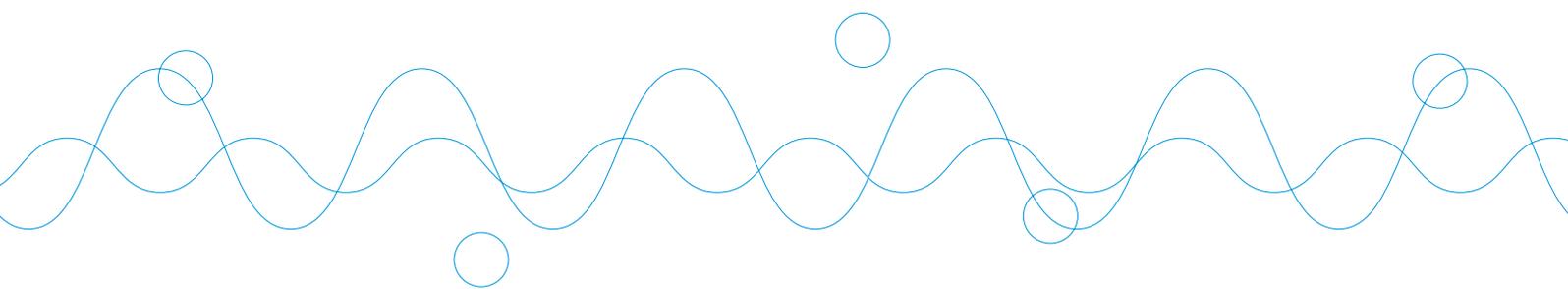


ATTAATC A AAGA CCTAACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA CCTAACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAAC
TGA CCTAACT CTCAGACC

戦略プログラム 免疫系の統合的な制御機能を活用した 重要疾患克服のための基礎的研究

0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
00110 11111100 00010101 011



戦略イニシアティブ

国として大々的に推進すべき研究で、社会ビジョンの実現に貢献し、科学技術の促進に寄与する

戦略プログラム

研究分野を設定し、各チームが強調、競争的に研究することによって、その分野を発展させる

戦略プロジェクト

共通目的を設定し、各チームがこれに向かって研究することによって、その分野を発展させると同時に共通の目的を達成する

Executive summary

本プロポーザルは、いずれも我が国の研究者が中心となって先進的に推進し、近年急速に進展した以下の3つの研究成果を基礎とし、戦略ワークショップ（免疫分野）⁽¹⁾および米国 G-TeC⁽²⁾の成果を踏まえて戦略プログラムとして提案される。その骨子は、近年解明された制御性細胞（特に内在性制御性T細胞）の機能を活用して人為的に免疫力を強化または減弱させることにあり、自然免疫と獲得免疫を統合した新規で汎用性の高い医療基盤の確立を目指すものである（図1）。

3つの研究成果とは、①免疫システムを包括的に抑制的制御する制御性T細胞による免疫寛容機構の解明とその活用、②自然免疫系による感染寄生虫体認識とその感染防御研究の急速な進展に基づく自然免疫と獲得免疫との統合的理解とその活用、③免疫現象の分子メカニズムの解明とその応用に不可欠なより高次の免疫組織構築や免疫器官形成の総括的理解とその活用である。③については、具体的標的として外来病原因子や食物を含む各種外来分子などの人体への最初の侵襲部位である、呼吸器、消化器、生殖器などの粘膜にまず照準を合わせる。

（図1）免疫システムの総合的理解へ



花粉症やアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患、I型糖尿病や関節リウマチなどの自己免疫疾患、AIDSなどの難治性慢性感染症、移植医療における移植片拒絶反応などの克服、また癌の発生、進行に対する免疫的予防、治療は、全世界的に社会ニーズの高い課題である。加えて、昨今、新興・再興性病原体による感染症(例えばトリインフルエンザ)への対応が急がれている。

免疫疾患の原因、発症には、異常あるいは過剰な免疫応答反応が深く関わり、その制御が世界的課題であるが臨床適用はなお容易ではない。HIVなどの病原体、癌抗原に対する有効なワク

チンも実用に至っていない。また、疾病に限らず、老化、先端医療の予後改善など生体が備え持つ恒常性の保持機構（ホメオスタシス）にゆだねられた生活の質（QOL）の向上の根幹には免疫システムが深く関与する。移植医療における移植片への拒絶反応の制御はその極端な一例である。

免疫制御は個体の全身反応の結果である。その質と量(程度)は、『免疫反応が営まれる場』（以下、場と表記）に集合した各種免疫担当細胞の、その場ごとに極めて多彩で個別的な条件変動に即応した細胞増殖や分化・成熟の総体で規定される。従って、分子-細胞レベルでの素過程の解明（①と②）と平行して、場の理解（③）が伴わなければ最新の科学的知見（多くは素過程）の有効な臨床適用は成り立たない。本戦略課題は、これらの統合的理解を基礎原理とし、免疫システムの制御バランスの破綻に伴い発症している日常的で難治性の重要疾患を治療する方法を開発するものである。同時に、移植医療に伴う拒絶反応の制御も対象となる。個別的には、相互に深く連携した以下の諸課題の克服をまず目標とする。

- (1) 難治性の自己免疫疾患（関節リウマチ、自己免疫性糖尿病など）や花粉症、アトピー性皮膚炎、喘息などのアレルギー性疾患の病態の発症と維持における免疫応答を人為的に制御することに基づく安定な治療法の開発、予防的免疫制御法の確立と発病率の低減化。
- (2) 癌免疫誘導の困難さの克服、ならびに担癌状態における免疫応答の低下の解除。ガン治療など高度医療技術の導入に不可避免的に付随する諸障壁（放射線傷害や薬剤副作用など）の解明とその克服法の開発。
- (3) 臓器移植・臓器再生医療などに付随する拒絶反応を自己制御的に克服する新しい免疫制御技術の開発と確立。
- (4) インフルエンザ、下痢症など呼吸器、消化器感染症を含む新興・再興感染症、そしてその原理を悪用したバイオテロに対して、第一次防御を司る粘膜組織を標的とし、自然免疫と獲得免疫の統合的理解を基礎においた新世代ワクチン（食べるワクチン、吸うワクチン）開発戦略の確立。

すなわち、これらは、人体が本来備えた生理的な免疫制御システムを人為的に増強ないし抑制する確かな基盤を創出して病気の予防、病態の改善を目指すもので、原理的に生体に添った穏和な治療法である。同時に、予後の全身ホメオスタシスの自律的な安定化、すなわち根治までを目標とする。

上記の課題の研究は、大学を中心の推進と展開が期待される。大学は後継人材の育成を目的とし、最先端の基礎研究を臨床に繋ぐべき付属病院が併設され、生命科学関連他領域との横断的協同研究の推進も得意である。テーマごとに特化した集約的研究を進める理化学研究所をはじめとする各研究機関、豊かな症例が次々現出し何より人間としての患者がいる病院、そして大学の三者が、それぞれの特性を補完しつつ後継者を育成するネットワークを構築することが意図されるべきである。これは先端的高度医療発展への先導的な基礎固めとなる。

目 次

1章	提案する研究の内容	1
	1. 制御性T細胞の免疫抑制機能の難治性疾患治療への活用	3
	2. 獲得免疫系と自然免疫系の統合に基づく免疫制御の確立	4
	3. 粘膜の免疫応答を制御する——免疫制御の場の把握	4
2章	研究投資する意義	5
	1. 我が国からの難治性疾患克服手段の提起	7
	2. 基礎科学への社会的信頼の回復——人類の福祉への極上の贈り物	7
	3. 医療費削減と国民の健康増進	7
	4. 基礎研究者、臨床家、企業の共同への確実な歩み	8
3章	具体的な研究開発課題	9
	1. 制御性T細胞の免疫抑制機能の活用	11
	2. 自然免疫系と獲得免疫系の統合による新しい治療戦略	13
	3. 粘膜免疫系の活用——感作抗原の入り口防御とワクチン開発	14
	4. その他——制御医療の全体にわたる基礎研究課題	15
4章	研究開発の推進方法	17
	1. 医学系学部を擁する大学の役割——機能的なクラスター群の構築	19
	2. 柔軟性のあるセンター型、プロジェクト型研究体制の導入	19
	3. 研究費投入方法と評価方法の再検討	20
	4. 方向性を持った基礎研究へ——臨床科学へのブレークスルーのために	20
5章	科学技術上の効果	21
	1. 細胞生物学への貢献	23
	2. 免疫理論の新展開——『統御された細胞分化』の起源の解明へ	23
	3. その他——若手研究者の育成と基礎研究者、臨床家、企業の共同	23
6章	社会・経済的効果	25
	1. 医療費の削減と社会健康の増進は両立する——健康への発想の転換	27
	2. 社会の反科学的風潮への基礎科学からの解答	27
	3. 国際競争力への貢献	28

7章 時間軸に対する考察	29
1. 現状の認識	31
2. 全体にわたる着手時期と必要期限	31
3. 個別的課題の解明と制御技術の実用化への必要期限	32
(付録)	
8章 検討の経緯	35
1. 戦略ワークショップ	37
2. 研究者インタビュー	38
9章 国内外の状況——G-TeCの結果	41
1. G-TeCの実施メンバー、調査先（機関）、スケジュールおよび面会研究者	43
2. G-TeCの調査結果の要約	44
3. まとめ	47
引用文献	48

第1章 提案する研究の内容

第1章 提案する研究の内容

本研究課題、すなわち「免疫系の統合的な制御機能を活用した重要疾患克服のための基礎研究」は、我々の体内で免疫応答レベルの増強や抑制を人為的に導き、以下に述べる多くの重要疾患を制御的に治癒せしめる免疫制御医療に道を開くことを目標とする。この研究は、いずれも我が国の研究者がリーダーシップを取って先進的に推進し、現在、世界的に注目される領域となった下記の1.~3.の3項目の研究領域を統合的、相乗的に推進することによって実現される。

関節リウマチや自己免疫性糖尿病をはじめ多くの難病を含む自己免疫疾患は、本来攻撃してはならない自己組織に対して自らの免疫系が攻撃する結果、発症する。同様に、アレルギー・アトピーも、本来、免疫機構が作用しない方が望ましい環境抗原物質に対して過剰に反応してしまうことが原因である。いわば「免疫寛容性」の破壊の結果といえる。逆に病原体に対する免疫不応答、免疫寛容は、種々の感染症の発症やその重篤な予後につながる。自己から発生した癌細胞に対し、「非自己」として免疫反応を惹起する方法が確立できれば最も生理的な癌治療法となる。また、逆に、「非自己」である移植片を「自己」とみなし、自己組織に対するのと同じく安定な免疫寛容を導入できるならば、理想的な先端医療となる。すなわち、われわれの健康は「免疫応答が高からず低からず制御」され、時に「寛容性を獲得」しているおかげで成り立っている。この生理的機能の人為的制御さえ可能となれば、多種多様な重要免疫疾患がいわば克服の王道を持つことができるのである。

世界の研究者の努力にもかかわらず、これが成功に至らないのは、免疫寛容現象の制御機構の解明になお一層のブレークスルーが必要であったことに加えて、研究が効率よく進展する分子・細胞レベルの要素過程から、それが実際に機能している高次の統合された『場』である組織・個体の理解とその臨床活用への方法論が不十分であったことによる。

1. 制御性T細胞の免疫抑制機能の難治性疾患治療への活用

制御性T細胞^(4~6)は、正常個体中のT細胞の約10%を占める大きな細胞群で、免疫システムの免疫応答性または恒常性（例えば細胞性免疫と液性免疫のバランス制御など）を抑制的に制御している。例えば、内在性の制御性T細胞を除去ないし減弱させたモデル動物では強い自己免疫症状が現出し、また癌細胞に対する免疫応答が亢進する。逆に、制御性T細胞の活性を増強するとアレルギーや自己免疫症状が軽減し、癌細胞に対する免疫応答が弱まる。すなわち、この細胞は過剰な免疫応答を抑制し、自己成分に対する無応答性（免疫自己寛容）を維持しており、現在、ヒトの自己免疫疾患発症や病態の維持と制御性T細胞の動態や機能が注目され、制御性T細胞の活用による難治疾患治療の可能性に期待が高まっている。

本課題は、マウスおよびヒトの制御性T細胞の発生、増殖、機能発現の解明をさらに進め、さまざまな難治疾患患者におけるその動態を明らかにし、患者体内に内在する制御性T細胞を人為的に操作、制御する技術を確立する。これにより浸襲が少なく、免疫系の生理に則った疾患治療法、予防法を確立する。臨床適用にあたっては、場合に応じて以下の方法論との統合が有用性を格段に増大する。

2. 獲得免疫系と自然免疫系の統合に基づく免疫制御の確立

近年の免疫学研究の最大の収穫の一つである自然免疫系^(7,8)に関与する細胞には細菌やウイルスに特異的な構造パターンを認識する特有のレセプター、例えばToll様受容体:TLRが存在し、侵入する病原細菌やウイルスを認識、排除する。この自然免疫系の作動は、その後の獲得免疫系を有効かつ強力に惹起する働きがある。

すなわち、自然免疫系と既知の獲得免疫系とは互いに独立システムではなく、相互依存的に密に関与しあっているのである⁽⁹⁾。さらに制御性T細胞が獲得免疫のみならず自然免疫の制御にも関与することが示唆され、感染防御やアレルギー発症などについて、その入り口から排除までが一つの防御システムとして把握されることとなった。これは免疫制御機構を理解する新しい強力なパラダイムとなる。例えば、自然免疫を人為的に制御することによって獲得免疫系までを制御して難治疾患を治療する有望な新戦略の構築が可能となる。

3. 粘膜の免疫応答を制御する——免疫制御の場の把握

我々の体は、呼吸器、消化器、泌尿・生殖器という一層の上皮細胞からなる広大な粘膜表面によって外界と直接対峙し、ここが感染寄生体、アレルゲン、食物など侵入する異物の最初の関門となっている。ここに多数の免疫担当細胞群が存在し、自然免疫と獲得免疫を統合して宿主の免疫系全体を誘導・制御するユニークな免疫の『場』となっているのである^(10~12)。

個々の細胞レベルの素過程から、その総体として組織、器官、個体において起こっている現象の全体像を理解するための『場の理論』の整備は、免疫学にとどまらず、発生生物学や癌の進行制御の大きな課題である。近年、発生生物学分野の研究が進み、遺伝子発現序列の進化的プログラミング、場、勾配、極性の分子の実体とその役割、制御などが急速に明らかにされてきた。発生・再生、癌、免疫の分野は『細胞の生物学』として統合され、共通のチームによる戦略的クロストークが可能な域に達しつつある。

粘膜免疫を司る固有の粘膜関連リンパ組織は常に多種多様な抗原群（例えば病原微生物、常在微生物、食物抗原）に対して「正と負の免疫応答」を誘導する『場』であり、入り口から出口までよく把握された免疫制御ネットワークの一典型である。粘膜免疫を原点として1.と2.を統合した次世代ワクチンとしての粘膜ワクチン開発による感染症の克服、アレルギー制御の基盤を作出する。

第2章 研究投資する意義

第2章 研究投資する意義

アレルギー・アトピー、関節リウマチをはじめとする多くの難病群の原因となる自己免疫疾患、癌、新興・再興感染症の治療・予防、そして世界的問題であるバイオテロに対する予防・抑止策、また移植医療における拒絶反応の克服は、どれも世界の医学者、生物学者が競っている課題であり、米国は数倍する研究予算をもってこれに取り組んでいる。その解決の意義は論を待たない。以下、この他の側面を述べる。

1. 我が国からの難治性疾患に対する克服手段の提起

提案の骨子となる3つの研究領域は、そのいずれも我が国の研究者が世界で最先端を切って発見、開発を進め、現在注目されるに至った分野である。ここに提起するそのユニークな統合は相乗的に問題解決を加速することが期待され、米国を始め世界の研究者が注視している現状にある（第9章、G-TeC参照）。

特許権をはじめとする経済効果のみならず、全人类的課題へ我が国の貢献がもたらす社会的文化的意義がある。

2. 基礎科学への社会的信頼の回復——人類の福祉への極上の贈り物

免疫分野のみならず、ガン研究、脳科学、遺伝子科学、タンパク質科学などを通じてわれわれにもたらされた分子・細胞生物学的知見の蓄積は膨大である。実利に結びつかなくとも、これをもとに人類はいまやかつてない豊かな人間観、生物観、自然観を手に入れつつある。この恩恵は深いが社会からは見えにくい。

翻って疾病制御では、「医療の分野は投資額の大きさに比較して社会的、経済的見返り（リターン）が小さい」という声を聞くことがある。これには、ひとつには、基礎研究に基づく医療の進歩の結果、逆に「どうしても克服できない疾病」が象徴的に顕在化してくる点への理解と、いまひとつには、この基礎的知見の蓄積をみてなお、生物学的現象としての疾病は「ヒトの制御がなお届かないほど複雑である」という点への理解が必要である。真に効率的な医療技術の創出のためにはまだ判らないことの方が多く、なおまだ分厚い知識・理論・技術の蓄積を必要としているのである。

そして、「基礎生物科学がようやくいま疾病制御に手が届くところまできた」という現状認識が正しく、本プロポーザルが目指す社会的影響が大きい疾患群への挑戦は、見込みある最初の試金石といえる。その成功がもたらす科学的な『生命認識』、『人間認識』、『自然認識』への信頼の回復は強く待望される。これは、生命科学、基礎生物科学に携わる多くの若者を鼓舞し、勇気づける目に見えない大きな社会的効果もある。彼らがまた新しい人類の未来を開く。

3. 医療費の削減と国民の健康増進

人体自身が本来備えた免疫システムの制御バランスの増強や抑制に基づく「制御的医療」は

ヒトに進化的に備わった疫病克服力の補助修整に基づく医療で、原理的に生体への侵襲が小さく、強力で高い特異性を希求する医薬開発や外科的医療と対置的であり体に優しい。この対置する両者が相補的に並立した推進こそ21世紀医療の課題であり、本プロポーザルはその一方の中核となる。

本プロポーザルの目標は疾病治療にとどまらず、予防から日常的な健康管理への科学的理論の確立を含んでいる。感染症、ガンや自己免疫疾患などの成人病の予防、発症遅延、軽減、安定的QOL確保技術などは、『多くの人々に適用可能な安価な健康の保障』に他ならず、目に見えない医療費の大幅削減への直接的な科学的貢献の基礎となる。

4. 基礎研究者、臨床家、企業の共同への確実な歩み

社会効果が大きいこれら重要疾病の治療に対して、「具体性、実現性ある基礎研究への集中と実践」は、そのプロセスも成果も、基礎と臨床の相互共同化、トランスレーショナルリサーチの促進、企業の参入を必然的に要請し、鼓舞し、促進する。そのための制度改善をも、現実に即して導いていくことが期待される。

第3章 具体的な研究開発課題

第3章 具体的な研究開発課題

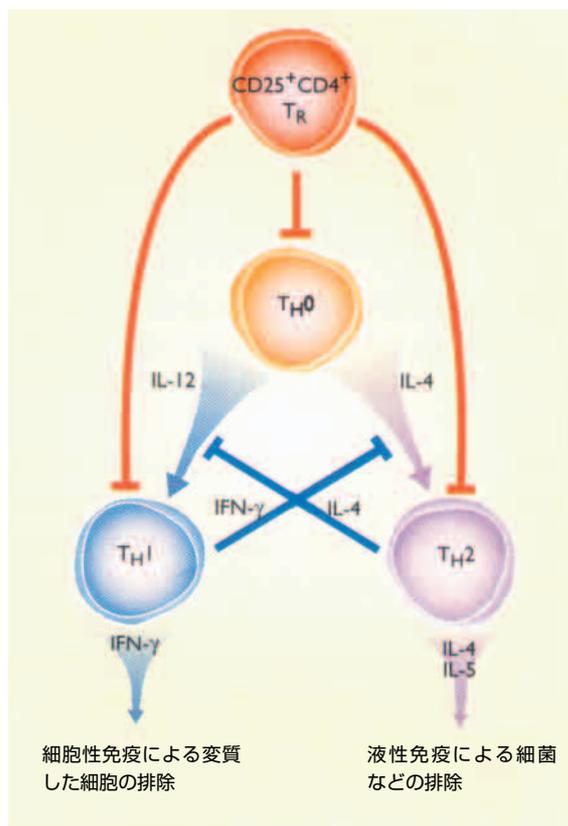
本課題は、免疫制御とその破綻が深く関与する重要疾患群（自己免疫疾患、アレルギー・アトピー、癌、感染症など）を克服するために、わが国の研究者が主導して発見された3つの研究領域、すなわち、(1) 制御性T細胞による免疫寛容の制御、(2) 自然免疫系と獲得免疫系の統合に基づく制御、(3) 「正と負の免疫応答の誘導制御の場」としての粘膜免疫の解明とその人為的制御、を統合して、患者への侵襲の小さい新しい免疫制御技術の理論体系と実践法の確立を目指すものである。

この3つの研究領域は、疾患ごとにその関与するレベルがそれぞれ異なり、ある部分では独立に、またある部分では相互相乗的に研究開発が進められる。

1. 制御性T細胞の免疫抑制機能の活用

(背景) 免疫応答を負に制御する制御性T細胞は、全T細胞群のうち約10%という非常に大きな比率を占め、T細胞受容体を発現して免疫監視機能を体現し、特異的転写因子Foxp3を発現し、細胞性免疫(Th1)、液性免疫(Th2)の両者に抑制的制御を可能とすることにより、獲得免疫全体のあり方を統合的に制御する(図2)。すなわち、過剰な免疫応答を抑制し、自己成分に対する免疫応答の負の制御(抑制すなわち免疫寛容)に関与すると考えられる^(4~6)。

(図2) 制御性T細胞はナイーブT細胞、Th1、Th2細胞の活性を抑制する
(Sakaguchi,2003より)⁽⁵⁾



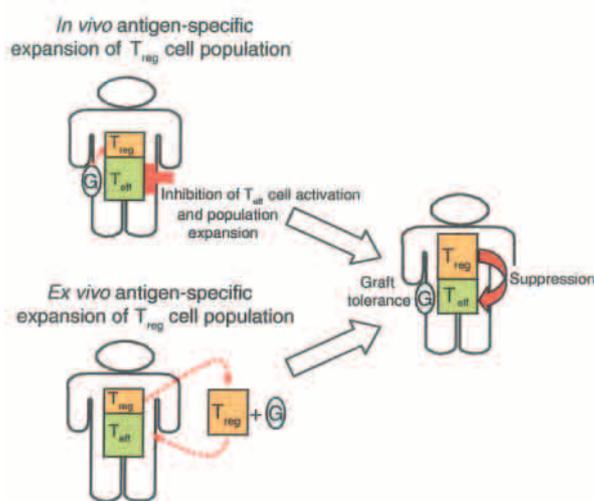
制御性T細胞(CD25⁺CD4⁺T_R)は細胞性免疫へのヘルパーT細胞(Th1)に対しても、液性免疫へのヘルパーT細胞(Th2)に対しても、さらにTh1、Th2の大元のナイーブT細胞(Th0)に対しても、その細胞増殖を抑制する。その結果、そのT細胞受容体を持つすべてのヘルパーT細胞にかかる免疫応答が抑制される。

例えば、内在性の制御性T細胞を除去ないし減弱させたモデル動物では強い自己免疫症状が現出し、ガンに対する免疫が亢進する。逆に制御性T細胞の活性を増強するとアレルギーや自己免疫症状が軽減し、ガンに対する免疫誘導が弱まる。制御性T細胞の活性が一義的にこれらの疾患の発症や病態維持に關与する事実は重い。この細胞を活用した難治疾患治療、移植における拒絶反応の低減化に全世界的な期待が高まっている。

(研究開発課題)

- (1) マウスとヒトの異同を明確にしつつ、制御性T細胞の胸腺内分化、セレクション、増殖と分化、免疫抑制活性の発現の研究を強力に推進する。
- (2) 手がかりが得られつつある自己免疫疾患（関節リウマチや自己免疫性糖尿病など）における制御性T細胞の動態を明らかにし、患者体内に内在する制御性T細胞を人為的に操作し制御する臨床適用可能な方法を確立する。
- (3) 免疫制御機構の異常あるいは過剰応答に由来する花粉症、アトピー性皮膚炎や喘息などのアレルギー性疾患における制御性T細胞の動態と生理的自己制御の態様を明らかにする。アレルギーの入り口である上気道粘膜、腸管粘膜における自然免疫と粘膜免疫の統合と相乗して研究開発を進め、その取り込み門戸での効果的かつ安定的な予防法・治療法の確立を目指す。
- (4) 臓器移植で移植された異個体組織の識別的排除を、制御性T細胞の特性を生かして抑制的制御することによる新たな拒絶反応制御技術を作成する（図3）。黄色の制御性T細胞による抗原特異的な制御が課題であり、集約した研究を行う。

(図3) 制御性T細胞による移植片拒絶反応の制御の例 (Sakaguchi,2005より) ⁽⁶⁾



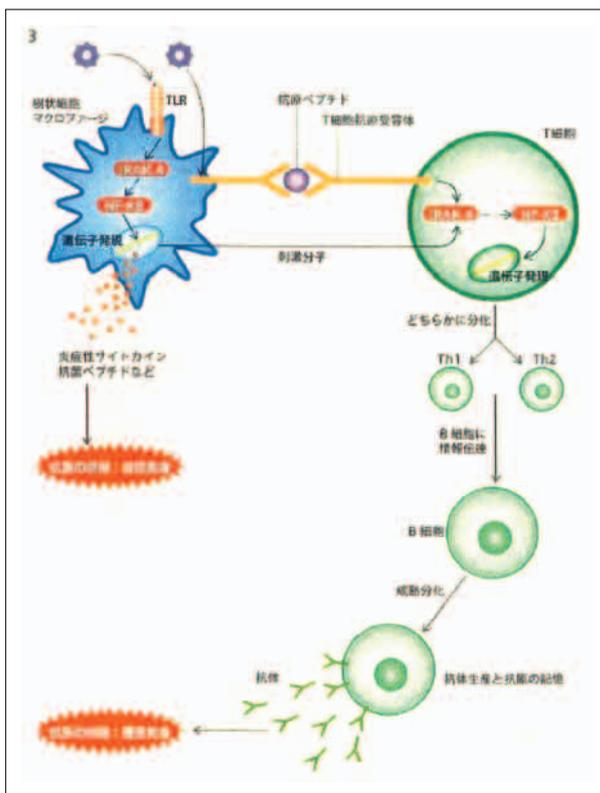
黄色のTreg（制御性T細胞）と草色のTeff（ヘルパーT細胞）の細胞量のバランス（量比）の制御。草色が勝れば移植片(G)は拒絶されずに生着し移植は成功する（右）。このための2つの方法を模式的に示す。（左上）は、被移植患者の生体内(in vivo)で移植組織の抗原特異的な制御性T細胞を増幅させ、移植片排除に關わるTeffの割合をおさえる方法。下は、被移植患者の制御性T細胞を生体外(ex vivo)に取り出し、生体外で抗原特異的な制御性T細胞を増幅させておいて、移植片と共にこれを生体に戻し移植する方法。

(5) 担癌状態の癌患者には強い免疫抑制が見られ、癌特異的抗原性に対する免疫（抗腫瘍免疫）の低応答により癌の排除が困難となる。制御性T細胞の特性は、この宿主の免疫抑制を弱め、免疫応答を強化するために活用できることが期待される（米国では一部、卓効が示されている（第9章））。より幅広い各種の癌への、図3における黄色のTreg（制御性T細胞）と草色のTeffの量のバランスを治療に適用できるユニークな制御技術の開発を目指す。また、予防的な免疫制御法の確立に成功すれば癌発生の低減化が実現できる。

2. 自然免疫系と獲得免疫系の統合による新しい治療戦略

(背景) 近年、免疫学研究の手法が大きく変化、展開した。最大の収穫は、自然免疫に関与する細胞群、病原寄生体の識別分子の同定、その免疫制御における役割の解明である^(7~9)。自然免疫系に関与する細胞には細菌やウイルス構成要因を識別する特異なレセプター(Toll様受容体：TLR)が存在し、侵入する病原細菌やウイルスを認識、排除する。さらにこれに留まらず、自然免疫の作動はその後の獲得免疫を強力に惹起する（図4）。そして、制御性T細胞が自然免

(図4) 自然免疫系は獲得免疫系と相互依存的に異物に対応（西村,2006より）⁽⁸⁾



TLRによって異物を認識したマクロファージや樹状細胞（左上の青細胞）は、炎症性サイトカインや抗菌ペプチドなどを産生して異物（抗原）を排除する（自然免疫）。それと同時に、このマクロファージや樹状細胞（青細胞）は、この異物情報を、T細胞系（緑細胞）へと伝達することにより、T細胞システムの稼動を誘導する。こうして、自然免疫系より遙かに特異性の高い獲得免疫系が稼動を始めることになる。両々相まって侵入異物はすこぶる適応的に排除されていく。自然免疫系による異物排除はきわめて速やかに起こる一方、獲得免疫系による異物排除はやや遅れて起こる。

疫応答をも抑制し、さらに、いくつかのTLRを発現していることも判ってきている。すなわち、獲得免疫系と自然免疫系とは互いに独立システムではなく免疫応答の発現に相互依存的に密接に関与し合い、ここに制御性T細胞の関与も暗示されるのである。

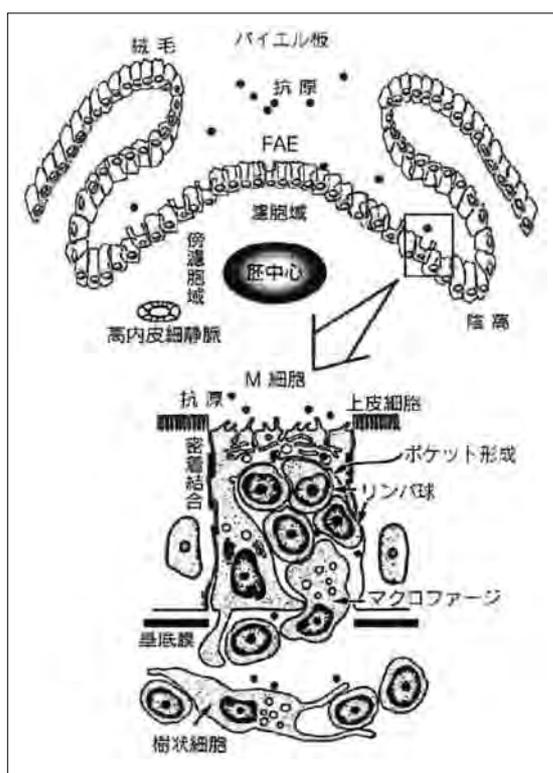
(研究開発課題)

- (1) 自然免疫を人為的に制御することにより獲得免疫系の制御や難治疾患の治療戦略を組むことはきわめて有望な新規の戦略で、疾患ごとに山積する個々の臨床課題について強力な共同体制を構築して基礎研究を推進する。
- (2) 制御性T細胞に発現する分子（例えばTLR）を操作して制御性T細胞の免疫応答調節能力をコントロールする可能性を追求する。自然免疫と獲得免疫を統合した生体防御システムを操作することにより、治療のみならず、予防も含めた個別疾患の解決を目指す基礎理論と実践法を構築する。

3. 粘膜免疫系の活用——感作抗原の入り口防御とワクチン開発

(背景) 粘膜組織を覆っている上皮細胞とその下部に局在する多数の免疫担当細胞は粘膜免疫ネットワークを形成し、感染寄生体、アレルゲン、食物などの自然感染や感作の最初の関門である。ここを入り口とする多くの疾病の発現は、粘膜組織における正と負の免疫応答誘導・制御の『場』にあって、その構成要素間の複雑な相互制御作用の破綻として生じている^(10,11)。従って、単一要素への干渉のみでは制御医療は不十分な場合が多く、要素過程が重層した『場』の統合的理解（たとえば構造（組織構築）と時間推移など）に準拠した予防・治療戦略をもってはじめて可能になる。粘膜組織に存在する各種免疫担当細胞（図5）は、自然免疫と獲得免疫を

(図5) 小腸粘膜における免疫担当細胞。外来抗原の入り口としてのM細胞と集結した免疫担当細胞群（幸、清野,2002より）⁽¹⁰⁾



小腸のパイエル板のドーム状部分の上皮細胞層 (FAE)には一定の割合でM細胞（下）が分布している。M細胞内にはポケット部があり、ここに取り込まれた抗原物質の抗原性は、基底膜を越えてドーム下部にかけて分布するマクロファージ、樹状細胞などの抗原提示細胞、免疫担当細胞へと伝達される。かくして感作・活性化された抗原特異的Th細胞、IgA前駆B細胞は、抗原特異的分泌型IgAを産生誘導される。その一方、粘膜免疫誘導のための循環帰巣経路(CMIS)を介して、遠隔の実効組織にホーミングし、ここでも抗原特異的分泌型IgAを産生することにより、粘膜免疫は抗原侵入局所にとどまらず拡大することになる。

統合的に制御し宿主の免疫系全体を制御する場となっていることが近年急速に明らかにされている。

インフルエンザウィルスや種々のアレルゲンの入り口である上気道粘膜、腸内感染や食物アレルギーの入り口である腸粘膜、エイズをはじめとする種々の性感染症の入り口である生殖器粘膜など広大な表面積を有する粘膜が『場』となる疾病は多彩であり、粘膜免疫を免疫制御の場の一典型として掘り下げ、予防・治療戦略まで構築することの普遍性は高い。

(研究開発課題)

- (1) 上気道粘膜、腸管粘膜、生殖器粘膜に固有な粘膜関連リンパ組織を標的として、自然免疫と獲得免疫の統合系としての防御機構の解明と病理病態理論の整備を目指す。感染成立、アレルゲン感作成立などの機序の解明を急ぎ、粘膜免疫に特有な制御性T細胞をはじめとする粘膜免疫制御ネットワークの効果的な活用の道を開拓する。
- (2) インフルエンザ、下痢症などの呼吸器、消化器感染症、アレルギー・アトピーの制圧を目指し、第一次防御組織である粘膜における自然免疫と獲得免疫の制御による新しい粘膜ワクチン開発戦略を確立する。日本が最高水準にある自然免疫、粘膜免疫の成果、すなわち、TLRの病原寄生体センサー（感染認識）機能の強化、抗菌ペプチド、インターフェロン、サイトカイン物質による補強などの手法はすべてワクチン戦略、治療戦略に生かされる。また、粘膜免疫系において有効な賦活化アジュバント・免疫調節因子の研究開発が重要課題となる。
- (3) 口腔・鼻腔に始まる消化器・呼吸器系などすべての粘膜系はいわば体の「外」に直接面しており、内科的、外科的な診断・投与・処置へのアクセスが容易という大きな利点がある。これは医療技術だけでなく、国民の食品などを介した日常的健康保持技術の基礎ともなる。つまり、ヒトが日常多種多様なものを取り込む粘膜という場を通じた免疫制御は、まさしくヒトの生理的行為を介したものであり、国民に受け入れやすく日常的健康保持の新規の方法論を提起する。

4. その他——制御医療の全体にわたる基礎研究課題

- (1) 高度医療技術導入に伴う諸障壁の回避
ガン医療、移植医療のみならず多くの高度医療技術の導入には、不可避免的に放射線傷害や薬剤副作用などの諸障壁が立ち上がる。より安全、より安定、より生理的な免疫応答制御への要請はきわめて大きく、そのための研究開発が急がれており、これに答える。
- (2) ライフサイエンス諸領域の進歩との同調
ゲノム情報の活用、遺伝子多型 (SNPs) 情報の活用などの方法論の確立を当該分野と共同的に推進する。

(3) 人材育成と企業との連携

免疫カスケードとその制御は、定性的解析と同時に定量的解析（プロテオミクス、分子イメージングなど）が今後重要になる。若手の教育やトレーニング、工学系、光学系など関連分野研究者・企業との連携を急ぐ。

(4) トランスレーショナルリサーチの強力な推進

基礎研究課題としての本ポロポーザルの推進にはトランスレーショナルリサーチとの強力な共同態勢を図る。

第4章 研究開発の推進方法 — 研究の場は大学が中心

第4章 研究開発の推進方法 — 研究の場は大学が中心

本研究の課題は基礎生命科学を基盤とし、免疫制御分野にとどまらず世界の基礎生物学、基礎医学分野の研究者の協力のもとに推進されねばならない。従って、学術の推進と後進の養成を目的とする大学アカデミアが中心となるだろう。そして、拠点となる研究者が課題ごとに大小のチームを組んで公共の研究施設、病院、企業の研究者との緊密な協力のもとに推進するための効果的な方法が構築されねばならない。

1. 医学系学部を擁する大学の役割——機動的なクラスター群の構築

大学は、大学病院を持ち、教育機関として若手の育成を担い、医学系を中心とした関連生命科学領域との横断的共同体制を構築できるという機動的な特質から、本研究課題推進の核となりうる。たとえば、教授をリーダーとしてテーマごとに機動的な大小様々な研究クラスターが次世代若手研究者を中心として生まれ、研究推進へのミッションを志向した理化学研究所（例えば免疫・アレルギー科学総合センターなど）をはじめとする各研究所、センターと協同しつつ、臨床症例の蓄積を持つ病院との協力システムを構築することが必要である。知的クラスター形成がより容易になった大学法人化のメリットが生かされねばならない。

「基礎免疫学で可能性が示された新しい予防・治療法の臨床応用の推進」と「疾患研究からの疑問・問題点を明確に基礎研究者に伝えるシステムの整備」は、「病気を見て、再現し、そして治す・予防する」という医学の根幹へのトランスレーショナルリサーチ（TR）上の大きな眼目である。この実現は研究推進の原動力となり、若者への教育効果もきわめて大きい。病院の同じフロアーに基礎研究者と臨床医学者が研究室や病室を共同管理し、臨床免疫の先進的な研究と成果の展開が効率的に推進されている米国の柔軟なシステムは参考にされるべきである。

2. 柔軟性のあるセンター型、プロジェクト型研究体制の導入

上記の実現のために、各研究クラスターを統合できる目的達成型の柔軟なセンター型・プロジェクト型の体制（例、ワクチン開発基礎研究センターなど）の導入が有効である。研究進捗のクロストーキングと施設や大型機器の有効利用のためにも、テーマを共有する研究者の共同利用をサポートする体制作りが必須で、研究機関の整備もこれらへの配慮が必要である。

米国では、ITN (Immune Tolerance Network、免疫寛容ネットワーク)と呼ばれる基礎免疫研究者、臨床免疫研究者、政府関係者、企業関係者などから構成される強力な研究チームが結成され、免疫寛容に基づいた臨床応用研究（臓器移植、自己免疫疾患、アレルギーなど）を推進し、多くの臨床治験がおこなわれている。このような研究体制の構築は参考にされよう。

3. 研究費投入方法と評価方法の検討

基礎研究の進展状況に照らした妥当かつ有効な資金投入と評価が可能ないように、トップダウンの改革が急がれる。研究進展への強い要請から、基礎分野では教室間の垣根は近年急速に排除されつつあるが、臨床分野では臨床上の要請から科別、臓器別、臨床病理病態別などの壁がなお残存している。研究費の合理的投入の実現のためにも、研究推進上の要請との推敲に基づく適切な再構成が強く求められる。また、省庁別などの研究費配分の一本化が検討されねばならない。複線化の場合は妥当な理由付けが必要である。

「明快さ」と「完結性」の追求は科学的方法論上の命題である。また同時に、成果により評価されることが資源の配分の宿命である。ところが免疫分野に限っても、「モデルを使った成果の明快さ」に比べ、「複雑で個別的な疾患」の解明とその克服の困難さを乗り越える方法論は明確でない。個別研究の明快さと完結性の追求は、必ずしも統合的研究の推進にプラスにならない場合があることを銘記すべきである。息長くゆとりのある評価方法の確立が必要である。さらに、個から発信される研究の重要性を理解・尊重し、それを統合的にサポートし育てる体制作りも必要であろう。

4. 方向性を持った基礎研究へ ―― 臨床科学へのブレイクスルーのために

研究の妥当な評価のためには、疾患を基礎科学によって克服するだけの蓄積はまだ不足しているという基本認識が重要である。その一方、基礎免疫学の発展なくして疾患の制圧はないこともまた明らかである。インフラや制度整備などを別とすれば、疾患の研究費は基礎研究に使われているのが日本のみならず世界の現状である。これを押し進めるには、基礎科学からわずかずつでも有効な臨床効果を生み出さねばならない。

本研究課題は性格上これにふさわしく、その中核をなす三本柱の課題のすべてが疾患の新規の予防法・治療法の確立への出口の見える基盤形成を目指している。この意味でも基礎学術の保持と発展を基礎に教育（若手の鼓舞と育成）を推進する大学が核となることは自然である。これは臨床効果に対する社会の期待にある程度答えつつ、基礎と臨床の着実な進歩を待つ粘り強い資金支援により支えられる。

第5章 科学技術上の効果

第5章 科学技術上の効果

1960年度ノーベル賞受賞者、バーネットとメダワーのクローン細胞概念の提唱に始まる近代免疫学は、「免疫現象」という狭小な世界に限定された一科学領域ではない。現在に至るまで発生・再生、ガン生物学の分野における細胞分化論の展開を基礎づけ、理論上も技術開発上も分子遺伝学と生化学を基礎におく細胞生物学進展の事実上の橋頭堡となってきた。

1. 基礎細胞生物学への貢献

制御性T細胞の機能、自然免疫を構成する細胞性機能の個々の分子機能、多種類の細胞群からの粘膜という『場』における免疫機能システムの構築は、そのどれも「個別機能単位が明確でかつ統合機能の適応的意味まで具体的に指摘できる」という免疫学で特に顕著な特質が生かされて細胞生物学の発展に寄与する。列挙すれば、抗原情報の細胞間伝達機序、受容体とリガンドの相互作用とこれに始まる細胞内のシグナル伝達、T細胞受容体と組織適合抗原の意味の解明、幹細胞から各種免疫細胞の分化系譜とその制御、各種免疫細胞の分化マーカーによる同定とその機能の厳密なネットワーク解明、遺伝子レベルでは、DNA組み換え、RNAによる制御の全体調節などどれをとっても免疫学内の成果に留まるものではない。

2. 免疫理論の新展開——『統御された細胞分化（例えば個体発生）』の起源の解明へ

自然免疫と獲得免疫はそれぞれ固有の独自性を確保しつつ、かつ統合されて生体防御を成立させている。この仕組みの具体的、実体的肉付け作業からは、免疫学そのものの発展に寄与する新しい理論提起がいくつも期待される。

制御性T細胞は、多様な他種細胞群に対する抑制的制御によって全体統括を実現しつつ、個体全体にとって適応的な特異機能を引き出している。この振る舞いは、多細胞体において細胞間相互作用による多様な分化機能が生み出されるときの普遍的な基本様式と想定され、その確かな存在をここに窺わせている。制御性T細胞がT細胞ポピュレーションの10%にも及ぶ大きな細胞比率を占めていることの意味もここに見出さう。

多細胞個体の中に、分化細胞集団が全体として統御された機能システムとして新しく成立、進化をとげてくる機微は、全体抑制的制御の絶対的存在が前提となっており、これによって（のみ）、多様な新分化機能の獲得、すなわち進化が可能であつたらしい。前史時代、非生産的な病態に陥った個体（同胞）は、素早く淘汰されることこそ適応的であることを考えるべきである。この全体認識は、新しい免疫理論のみならず、発生生物学、癌生物学をはじめ諸分野への深い影響が期待される。

3. その他——若手研究者の育成と基礎研究者、臨床家、企業の共同

実験科学の蓄積としての免疫分野の発展が臨床的イノベーションを生み出し、人類課題の臨

床医療の成功に結びつくこと（人類福祉への貢献）は、純粹基礎科学に期待し、地道で泥臭い「細胞現象」を追求する若い人材を鼓舞する優れた教育効果を生む。多様な生物現象を示すリアルな細胞に慣れた若手が枯渇することは、生物科学ひいては医科学の大きな衰退を招く危険がある。

また、日本は基礎研究者、臨床家、企業の効果的な共同研究開発が不得手である。社会効果が大きいこれら重要疾病治療への基礎と臨床の具体性ある集中的研究の実践は、基礎と臨床の相互理解と結合、企業の参入を必然的に要請する。

第6章 社会・経済的效果

第6章 社会・経済的効果

免疫制御の仕組みは、われわれの胎児期以降の成長とともにデリケートな動的バランスのもとに発達整備され、これには食習慣、生活習慣から医療履歴までを含む社会的、文化的な生活環境が深く関与する。事実、環境の劇的変化に基づく現代人、特に子供たちの免疫システムの過敏化や弱体化、破綻が指摘されて久しい。この課題への対応には、身近な外来因子（例えば花粉やそばなどアレルゲン）が日常生活の中でいかに過敏反応をもたらし、また自己免疫病のような自己組織の排除を駆動するかの地道な基礎科学が必須である。これによる広義の科学的公衆衛生意識の普及が、医療の社会的、経済的構造の改善のために実は必須なのである。

1. 医療費の削減と社会健康の増進は両立する——健康への発想の転換

本課題の目標は、免疫制御に起因する重要疾患の治療と同時に、幼児時代から老人にまで及ぶ疾病予防、成人病の予防、発症遅延、安定的QOL確保技術に直結する「制御的克服」にある。これが成功すれば、多くの人々に適用可能な安価な健康の保障への道につながり、医療費の大幅削減への直接的な科学的貢献となる。

現代医療のあり方に対する科学者の批判は小さくない。社会の期待に過不足なく的確に答える科学技術イノベーションが主導して答えねばならない。

一般に高度医療技術は、薬剤（化学物質）投与にせよ細胞治療や外科的施術にせよ、原理的に個別的要素（過程）に対する効率的効果を追求するために、効果が強いほど対象病変や病巣部以外の健康な生体に対するマイナス効果が大きくなる。これに対して、本課題が推進する、人体自身が本来備えた免疫システムの制御バランスの増強や抑制に基づく「制御的医療」は、いわばヒトに進化的に備わった疫病克服力の補助的修整に基づく医療であり、生体に優しく、その効果は生体ホメオスタシスの助けを借りて自然に全身的に及ぶ。

すなわち、「疾病とその治癒」に対する基本的理解の転換が社会に求められている。たとえば、免疫疾患の存在のみならず、実は免疫メカニズムの存在自体が、「ヒトが生物として環境と対峙しつつ存在する限り逃れられない必然である」という自然認識、人間認識を基礎に理解される。これといかに協調しつつ健康を追求するかという発想こそが社会に求められる。「環境と自己との共生関係を構築する免疫制御」という新しい発想での予防・治療法の開発である。ここでいう免疫制御は、分子・細胞基盤に基づく個、場としての最新の科学的成果に裏付けられた生体ホメオスタシスの理論と技術なのである。

2. 社会の反科学的風潮への基礎科学からの解答

超常現象への嗜好など反科学的風潮は科学者の想像を超えて深まっており、若い世代の「科学離れ」（正しくは「ありのままの自然」離れ）もまた、われわれに明るい未来を示さない。こ

の一つの理由に、わが国の生物教育では、「人体への興味」と「自然多様性への興味」が軽視されている事情がある。

この現状に鑑み、人体が環境と対峙しつつ生きていることへの理解を基礎とした疾病克服の有効性発揮の意義は大きい。免疫制御は、神経・内分泌系からの全身制御、精神活動（ストレスなど）の人体ホメオスタシスへの影響などとも深く相関する。現代医科学の最新、最良の成果は、国民の人体認識、健康認識と共有できるかたちで社会還元されねばならない。これに答えるには、20世紀後半に著しい進展を見た分子細胞生物学の、社会に見える貢献が最良の薬であり、本課題はこれに答えるものである。

科学者コミュニティからは敬遠されがちであった東洋医学、健康食品、代替医療の科学的価値の公平な評価がいま強く要請されている。基礎生命科学の蓄積がよりよく生かされたこれらの適切な評価を進めるためにも、日常的疾病に対する免疫予防・制御医療の掘り下げと判りやすい成果が重要なのである。

3. 国際競争への貢献

本課題の分野では我が国の研究者が世界の先頭を走ってきた。現在、世界中で、免疫制御、特に制御性T細胞に着目した基礎・臨床研究がさかんなことは、我々の米国G-TeC（第9章）でも立証されている。この歴史を踏まえ、我が国がなおこの分野で先頭を維持することは必須と考える。この発展の多くは各国との科学者の協力体制でもたらされ、ことに欧米との相互協力は重要であった。相互の特性を有効に生かした良好な協力体制、競合的進歩を今後も持続することによって、我が国はその実力にふさわしい国際的信頼が得られる。ライフサイエンス分野における米国とわが国の国家予算規模の甚大な差（約1/10）を考慮するなら、幸いにも我が国が先頭を切ったこの分野への重点的援助は重要で、国際貢献のみならず、治療法や治療因子の開発競争（特許権など）で後れを取る危険は避けねばならない。

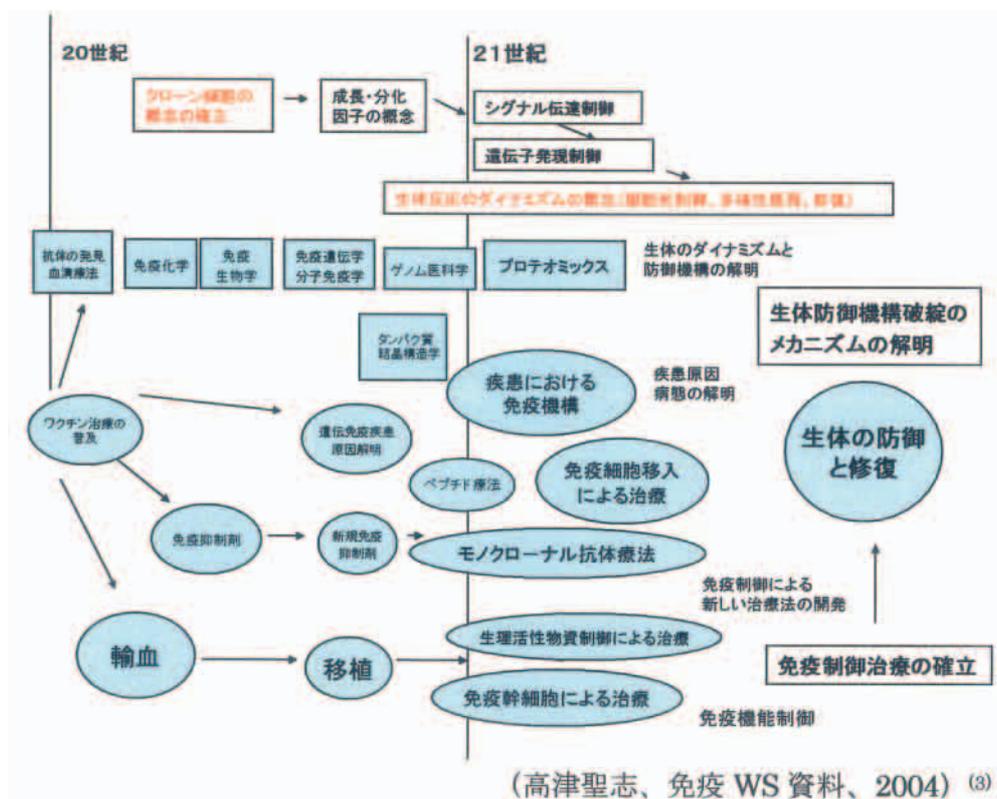
第7章 時間軸に対する考察（着手時期、必要期間、期限）

第7章 時間軸に対する考察（着手時期、必要期間、期限）

1. 現状の認識——歴史的位置づけ

クローン細胞の概念の確立を基礎に成立した近代免疫学は、約半世紀を経て「免疫制御の全体像の把握」を可能にしつつある。この具体的成果が、その人為的制御の可能性を明示したのである。これによって人類懸案の癌、感染症、自己免疫疾患の克服の成否がいま問われる段階にある（図6）。

（図6）本研究課題の歴史的位置



2. 全体にわたる着手時期と必要期限

本プロポーザルの基礎となる多くの課題の研究は、すでに我が国をはじめ各国で多様に着手されている。本プロポーザルはこれらの統合をもとに我が国の特異性を生かした推進の強化と加速化をはかるものである。

5年後には、「いくつかの特殊な疾患例」については免疫制御技術による克服は終了すると推定される。特殊なガン（メラノーマの数例）については、すでに米国NIHで顕著な成果が得られつつある（後述）。本プロポーザルの推進により、5年後には「いくつかの特殊な疾患例の克服」というレベルから、普遍的な疾患、日常的健康保持にまで克服が拡張できるレベルまで到達すると考えられる（3.(2)の補記参照）。

3. 個別的課題の解明と制御技術の実用化への必要期限

(1) 制御性T細胞の制御機能および増殖と分化の場と機構の解明

現在世界中で取り組まれているが、臨床適用への完全な理論の整備にはなお5年～10年を要しよう。具体的には、これに関与する細胞表面受容体とそのリガンド、液性調節物質、シグナル伝達機構の解明が順次進められる。その間における臨床適用が先行しよう。

(2) 制御性T細胞の臨床応用の普遍化と限界の明示

臨床への実用性に限定すれば、むこう5年が勝負であろう。

(補記) 基礎研究と並行した臨床例の蓄積が重要で、成功例の有無、成功例、失敗例の性格づけ(研究計画以外の「偶然」も確実に存在)が重要となる。例えば、制御性T細胞の発見とその機能の解明などでは、わが国が先頭に立った(例えば京都大学、坂口志文など)⁽⁴⁻⁶⁾が、そのガン治療への期待は、米国においてヒトメラノーマの極めて高効率の治癒成功例において証明された(NIH、Steve Rosenberg)。重要なことは、これに伴って、あらためて、「いかなる理由で、この種のガンで、またこの処置で、卓効が見られたのか」という「明確な基礎研究課題」が研究者の眼前に現れる点である。米国NIH、我が国をはじめ世界での課題を念頭に次の研究が進められる。こうした基礎と臨床の協合した研究開発の進行は、さまざまな関連領域への波及効果と相乗作用が期待され、多くの未来ある若者に優れた夢と経験を提起し続ける。

(3) 免疫的自己-非自己判定(免疫寛容)のカギとなる胸腺における抗原提示機構の解明

さらにいくつかの重要な進展を踏まえて、およそ5年後には全貌が語れる可能性がある。過去30年来の懸案であり、制御性T細胞の発見は大きな転機となった。

(4) アレルギー・アトピー、自己免疫疾患、感染症などについて臨床治療、予防に直結する素過程の解明

3～5年で相当の展開が予想される。個別の疾病および個別の症例ごとに展開は変わるが、個々の現象の妥当な普遍化が技術開発のカギとなる。一般に思いがけない特殊例が突破口になる場合も多いが、これには各研究者の地道な基礎研究と、優れた臨床家の直感の基礎がある。日本人研究者の蓄積と能力に期待できる。

(5) 自然免疫と獲得免疫の統合による免疫制御機構の全貌の解明

向こう3年間にさらに大きな展開(新しい構成要素の発見や、『場の問題』の斉合的な理論化など)があり、5年をめどに多くの研究者に支持が得られる一定の総合化が予測される。

(6) 粘膜組織における免疫応答の総合的理解と制御の成功

課題が順次解決され、5年程度で広大な免疫の場としての粘膜免疫について「制御可能」な域に達するだろう。理論より粘膜ワクチン開発等の試行の成果が理解を先導する可能性がある。その間、これを基礎づける妥当な理論的臨床研究が必須である。骨髄、胸腺、リンパ節等の、『場』の急速な研究の進捗と相補する。

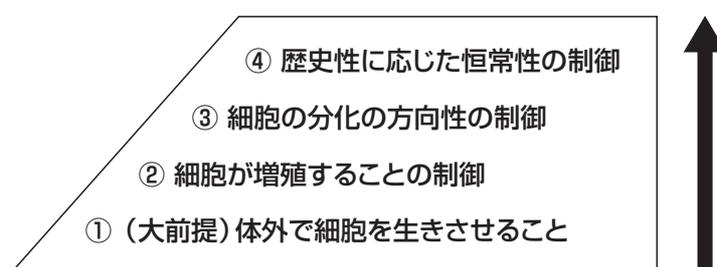
以下の(7)～(9)の3つの課題は、基礎細胞生物学からトランスレーショナルリサーチに架かる課題であるが一応挙げておく。

(7) 人体に導入する細胞の取り扱い技術

確立にはなお5～10年を要するであろう。臨床での試用が優先するのですでに盛んに試行されているが原理的な問題は解決されているとはいえない。制御性T細胞の場合も、精製（細胞種の選別）、生体外操作、生体内導入などの技術が含まれる。就中、重要課題は、生体外操作すなわち「体外に取り出した細胞」の取り扱い、特に、培養下での増殖、分化制御、そして保存、選別などの技術である（図7）。

この課題は、移植医療にも全く同様にあてはまる。すなわち、「細胞の自律的制御能におまかせ」して自然に解決する場合（移植片は自然に宿主生体になじみ問題が生じない）と、解決しない場合（例えば、たとえ拒絶反応を克服しても、癌化する、異型組織化する、周囲に悪影響を発する、など）の整理検討と科学的な峻別がこれからである。この峻別には、高度な知識と経験に裏付けられた細胞生物学的な『細胞認識』が必要である。移植・再生医療は、

(図7) 「体外に取り出した細胞」の取り扱い（分化制御）上の課題の階層構造



(④の歴史性とは、「その細胞」が生体内でそれまで経てきた時間的、構造的履歴、すなわち、細胞の位置やその計時変動、或いは環境因子（神経系・血管系、細胞間相互作用、液性因子など）の働きかけとその計時変動などによって規定される）

ある程度これを「棚上げ」しつつ進まざるを得ない宿命を持つ。その本質的解決には、発生生物学分野で急速に発展している知識（遺伝子発現序列の進化的プログラミング、場、勾配、極性の分子的実体とその役割、制御など）の蓄積と、これを移植医療に適用するための技術開発が必要であり、相当の時間を要することが重要である。

臨床試験が比較的容易な諸外国（米国、中国など）の、「棚上げ」に基づく成果の検討は明らかに重要な進歩をもたらすが、これを「そのまま頂いて利用すること」の倫理的、経済的議論の解決は欠かせない。

(8) 細胞または有効因子の体内への導入技術

5～10年後には「標準化」の可能な技術の確立が期待される。ケースバイケースという面を無視できる普遍的な技術の革新が期待される。

(9) 免疫制御治療への適応のモニタリングと予後管理技術

5～10年を要する。標準化のためには、基礎研究の進展と、医師、医療体制の質の向上（転換）が欠かせない。

(付録) 第8章 検討の経緯

(付録) 第8章 検討の経緯

1. 戦略ワークショップ

免疫分野の戦略ワークショップは、科学技術振興機構・研究開発戦略センターの渡辺一雄、野田正彦が主として担当し、その企画、準備、実施にあたった。参加者および日程は以下の通りであった。結果（成果）の詳細は「科学技術の未来を展望する学会戦略ワークショップ（免疫分野）報告書」（2005年）を参照されたい。

(1) 日時・場所：平成16年4月2日～3日、
東京渋谷、セルリアンタワー東急ホテル

(2) 参加者

高津 聖志	東京大学医科学研究所	教授	総括責任者
山本 一彦	東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 アレルギーリウマチ内科	教授	臨床分野 オーガナイザー
久保 允人	理化学研究所 横浜研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター シグナル・ネットワーク研究チーム (3月まで：東京理科大学 生命科学研究所 免疫生物学部門)	チームリーダー	
小安 重夫	慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室	教授	
坂口 志文	京都大学再生医科学研究所 生体機能調節学分野	教授	
西本 憲弘	大阪大学寄付講座	教授	
長田 重一	大阪大学大学院生命機能研究科 時空生物学	教授	細胞機能分野 オーガナイザー
井上 純一郎	東京大学医科学研究所 癌・細胞増殖大部門 分子発癌分野	教授	
阪口 薫雄	熊本大学大学院 医学薬学研究部	教授、研究部長	
吉村 昭彦	九州大学 生体防御医学研究所	教授	
田中 啓二	東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所	副所長	
宮園 浩平	東京大学大学院医学系専攻	教授	
西川 伸一	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 幹細胞研究グループ	グループ ディレクター	血液再生分野 オーガナイザー
須田 年生	慶應義塾大学医学部 発生・分化生物学講座	教授	

(次ページに続く)

高浜 洋介	徳島大学 ゲノム機能研究センター	教授	
小澤 敬也	自治医科大学内科学講座血液学部門	教授	
中畑 龍俊	京都大学大学院医学研究科 発生発達医学講座 発達小児科学	教授	
宮野 悟	東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター	教授	情報分野 オーガナイザー
ウラジミル・ブルシク	Institute for Infocomm Research, Singapore	代表	
北野 宏明	株式会社ソニーコンピューターサイエンス研究所	取締役副所長	
白川 太郎	京都大学大学院社会健康医学系専攻 健康要因学講座 健康増進・行動学	教授	
烏山 一	東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 感染分子制御学分野	教授	アドバイザー

2. 研究者インタビュー

(1) 第1回訪問

- *日時・場所： 2005年5月25日、東京大学医科学研究所
- *訪問先：高津聖志、東京大学医科学研究所教授（2004年4月戦略ワークショップの総括コーディネーター）
- *訪問者：渡辺一雄（科学技術振興機構、研究開発戦略センター、シニアフェロー）、野田正彦（科学技術振興機構、研究開発戦略センター、シニアフェロー（当時フェロー））
- *ワークショップの内容の整理取りまとめと、「免疫制御」の課題抽出について総合的な意見を聴取した。

(2) 第2回訪問

- *日時・場所： 2005年6月30日、久留米大学医学部
- *訪問先：福間利英、久留米大学医学部寄生虫学教室教授
- *訪問者：渡辺一雄（科学技術振興機構、研究開発戦略センター、シニアフェロー）
- *免疫学と感染症、特に寄生虫・原虫学の現状について意見を聴取交換した。

(3) 第3回訪問

- *日時・場所： 2005年7月28日、九州大学生体防御医学研究所
- *訪問先：吉村昭彦、九州大学生体防御医学研究所教授

- * 訪問者：渡辺一雄（科学技術振興機構、研究開発戦略センター、シニアフェロー）
- * 細胞内のシグナルカスケードの制御の取り組みについて意見を聴取した。

(4) 第4回訪問

日時・場所： 2005年8月2日、東京大学大学院医学研究科

- * 訪問先：山本一彦、東京大学大学院医学研究科教授
- * 訪問者：渡辺一雄（科学技術振興機構、研究開発戦略センター、シニアフェロー）、野田和彦（科学技術振興機構、研究開発戦略センター、シニアフェロー(当時フェロー)）
- * 基礎免疫学の臨床応用の課題につきアレルギー・アトピー等を例に意見を聴取した。

(5) 第5回訪問

日時・場所： 2005年8月4日、東京大学大学院医学研究科

- * 訪問先：宮野 悟、東京大学大学院医学研究科教授
- * 訪問者：渡辺一雄（科学技術振興機構、研究開発戦略センター、シニアフェロー）、野田和彦（科学技術振興機構、研究開発戦略センター、シニアフェロー(当時フェロー)）
- * 数理生物学、システムバイオの進展と基礎免疫学とその臨床応用における課題につき意見を聴取した。

(6) 第6回訪問

日時・場所： 2005年8月11日、京都大学再生医科学研究所

- * 訪問先：坂口志文、京都大学、再生医科学研究所教授
- * 訪問者：渡辺一雄（科学技術振興機構、研究開発戦略センター、シニアフェロー）
- * 制御性T細胞の臨床展開とそのため基礎研究の課題につき意見を聴取した。

(7) 第7回訪問

* 日時・場所： 2005年9月12日、徳島大学、ゲノム機能研究センター

- * 訪問先：高浜洋介、徳島大学、ゲノム機能研究センター教授
- * 訪問者：渡辺一雄（科学技術振興機構、研究開発戦略センター、シニアフェロー）
- * 免疫制御における『場』の問題に対する取り組みの現状につき意見を聴取した。

(付録) 第9章 国内外の状況

(付録) 第9章 国内外の状況

国外の状況は、G-TeCを、本提案課題を念頭に置き、もっとも免疫学分野の研究の盛んな米国において行った(G-TeC調査報告書参照)。やや詳しく要点を抄録する。

1. G-TeCの実施メンバー、調査先(機関)、スケジュールおよび面会研究者

a. 実施メンバー

高津聖志(東京大学医科学研究所教授) 総括責任者: 前日本免疫学会会長

烏山 一(東京医科歯科大学教授) 免疫発生学・基礎アレルギー学の第一人者として参加

清野 宏(東京大学医科学研究所教授) 粘膜免疫分野の開拓者、第一人者として参加

坂口志文(京都大学再生医科学研究所教授) 制御性T細胞の発見者、第一人者として参加

山本一彦(東京大学大学院医学研究科教授) 臨床免疫(内科学、アレルギー・アトピー)の専門家として参加。

渡邊一雄(科学技術振興機構・研究開発戦略センター、シニアフェロー) 企画、実施責任者。

b. 調査先、スケジュールおよび面会研究者

(1) カリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF) 医学部、2005年11月17日~23日

- ① Abul Abbas, Prof. and Chairman of Pathology 免疫病理学と自己免疫病の世界的権威、標準教科書執筆者。
- ② William Seaman, Prof. of Medicine and Microbiology and Immunology: NK細胞とがん、関節リウマチの研究者。
- ③ Lewis Lanier, Prof. and Vice Chairman, Dept. of Microbiology and Immunology, Director of Research in UCSF Cancer Center: NK細胞とがん免疫の研究で世界をリード。
- ④ Jason Cyster, Prof. of Microbiology and Immunology, and Investigator, Howard Hughes Medical Institute: ケモカインとリンパ球の trafficking の研究者。
- ⑤ Mark Anderson, Associate Prof., Diabetes Center and Dept. of Medicine: 免疫寛容と自己免疫病、ゲノム研究。

(2) 国立衛生研究所(NIH)、アレルギー感染症研究所(NIAID/NIH)、がん研究所(NCI/NIH)

2005年11月17日~23日

- ① Steven Rosenberg, Chief of Surgery Branch, NCI: ヒト癌の免疫療法の世界の第一人者。
- ② William Paul, Director of the NIAID, Laboratory of Immunology, NIAID: T細胞活性化とアレルギー、AIDS 研究の統括。NIHにおける免疫学研究の第一人者。
- ③ Alfred Singer, Chief of Laboratory of Immunology, NCI: 胸腺内T細胞分化、T細胞活性化と免疫制御。免疫寛容の基礎的メカニズムの第一人者。
- ④ Karl Western, Assistant Director for International Research, NIAID: 日米医学協力事業や国際共同研究の統括。
- ⑤ Daniel Rotrosen, Director, Division of Allergy, Immunology and Transplantation, NIAID: 感染症、骨髄移植、ワクチン開発、免疫病の研究統括と評価。

⑥ Keiko Ozato, Chief of Laboratory of Immunology, NICHHD: サイトカイン、インターフェロンおよび組織適合抗原の構造と発現調節メカニズムの研究者。約37年前に渡米。

(3) アラバマ大学バーミングハム校 (University of Alabama at Birmingham, UAB)

2005年11月22日

① Jiri Mestecky, Prof. of Microbiology and Medicine, UAB: 分泌型 IgA 形成に重要なJ鎖の発見者。感染症に対する粘膜ワクチン開発への基礎・応用研究。粘膜免疫の第一人者。

② Prosper Boyaka, Associate Professor of Microbiology, UAB: バイオテロ対策用粘膜ワクチン開発へ向けて先導的基礎研究を展開。

(4) パロアルト市スタンフォード大学

2005年11月23日

① Stephen Galli, Prof. of Pathology : アレルギー研究の世界的権威。

(5) アトランタ市エモリー大学、ヒト免疫センター (Lowance Center for Human Immunology)

2005年10月3～4日

① Jorg J. Goronzy, Prof. and Director, Lowance Center for Human Immunology : ヒトの自己免疫疾患および血管炎、動脈硬化、老化の免疫学の第一人者。

② Cornelia M. Weyand, Prof., Lowance Center for Human Immunology

2. G-TeC の調査結果の要約

a. 米国研究者から見た日本の免疫学

日本における免疫学研究は目を見張るものがあり、特に、サイトカインの構造と機能、抗原レセプターからのシグナル伝達、抗体遺伝子組み換え制御、アポトーシスと免疫細胞発生、自然免疫におけるTLR (Toll様受容体) の役割、制御性T細胞の研究などに独創的な研究成果が多く、これらは世界のトップレベルにある。就中、1990年代後半からの自然免疫分野や制御性T細胞による免疫制御分野における日本の若手免疫研究者の国際的輩出は素晴らしく、この背景には日米両国研究者の緊密な連携と共同研究がある。

粘膜免疫についても、その存在すら懐疑的であった1970年代から、一部の日本人研究者は、その存在について研究を開始・展開し、常に外界に接している第一線の免疫の場としての粘膜免疫の今日における確立に貢献した。今後のさらなる発展が期待される。

この他に、科学立国として世界の感染症克服に貢献する研究の中核として、基礎・応用研究を推進することが期待される。たとえばその第一歩として国家戦略に基づいた中規模の次世代ワクチン開発に向けたワクチン開発・研究センターの設立が期待された。特に日本がリーダーシップをとった粘膜免疫システムのユニーク性の解明を応用した粘膜ワクチンは新興・再興感染症だけでなくバイオテロ対策用としても注目され、そのコンセプトは次世代ワクチン開発に不可欠である。

また、日本固有の特徴があり、社会的に解決が求められている疾患（糖尿病、関節リウマチなどの自己免疫疾患など）の克服に向けた総合的な取り組みの重要性を考え、これらを対象に基礎と臨床を結合した中規模臨床免疫研究センターの設立などが考えられてよい。

b. 制御性T細胞、自然免疫、粘膜免疫に関する米国の研究進展状況

制御性T細胞の分化と選択がもっともホットで重要な研究課題となっている。

- ① アレルギー、自己免疫疾患の制御に関して、制御性T細胞の活性化による糖尿病治療の大型プロジェクトがUCSFのJeffrey Bluestoneを中心に進行中であった。
- ② NCIにおいて、制御性T細胞の研究成果に基づく固形がんの免疫療法に目覚しい成績を得ていた。メラノーマ患者の腫瘍内に浸潤したリンパ球を試験管内増殖させ、外科手術後にT細胞除去の薬剤投与を受けた患者に戻し移入すると、高い確率でがんの退縮が認められた(Steven Rosenberg)。
- ③ がん抗原特異的T細胞のT細胞受容体遺伝子を患者由来のT細胞に遺伝子導入してから、患者に投与する新規先進治療法が試みられ、一定の成功を見ている。今後、この療法がなぜ有効であるかの解析と共に、他のプロトコールとの併用効果、メラノーマ以外の固形腫瘍においてもこの治療法が有効であるのか検索予定である。日本人研究者との共同研究を期待している。
- ④ 抗CTLA-4抗体投与により制御性T細胞の機能を弱化すると共に腫瘍反応性リンパ球を活性化する免疫療法も試みられ、有効ではあるが副作用として自己免疫症状も観察された。自己免疫発症の回避をいかにするか。自然免疫実効細胞 (NK細胞, NKT細胞およびマクロファージなど)との併用効果など検討中である。
- ⑤ エイズ患者の治療には高い期待がもたれていた。
- ⑥ 骨髄移植に伴う拒絶反応の制御性T細胞による抑制が課題で、成功すれば移植に伴う拒絶反応制御に直結する。

c. 制御性T細胞に限定しない獲得免疫に関するトピックス

- ① Th1/Th2バランスとその制御：

特定抗原に対するTh1/Th2応答のバランスを制御する機構は依然不明。基礎研究の継続が重要。寄生虫感染によりTh2優位になるメカニズムが判れば新規アレルギー治療戦略が見つかるかもしれない。

- ② 自然免疫活性化と感染制御、疾病発症制御：

自然免疫の活性化がウイルス感染の制御やワクチン開発に重要である。

d. アレルギー研究について

- ① 緊急性のある課題は、1) アトピー性小児喘息、2) 成人難治性喘息、3) 慢性閉塞性肺疾患(COPD)の克服で、新規治療法の開発が期待される。抗サイトカイン抗体、抗サイトカイン受容体抗体や抗IgE抗体療法が試みられ、IL-13などのサイトカイン拮抗剤の開発が推進されているが、安全性や効果対コストから有効なものは少ない。炎症局所へのリンパ球の移動や炎症局所からのリンパ球の排出のメカニズムを研究し、その拮抗剤や促進剤の開発やその制御法を確立するのは新しい研究方向である。蛋白質-蛋白質間相互作用を立体構造的に解明し、拮抗剤を探索するのも今後は重要なアプローチと思われる。NIHでも構造解析に必要な大型機器の導入に踏み切っている。

② 抗原特異的な制御性T細胞を自由に炎症局所で活性化する方法を開発できれば、新規のアレルギー治療法に繋がる。

③ アレルゲンの取り込みの場である粘膜免疫との関連も課題である。

e. 自己免疫研究

関節リウマチの治療に抗TNF抗体が有効で汎用されるが、抗体投与により結核症を発症する場合の克服が重要。長年研究されてきたSLE発症機構に関し新規な治療法は開発されていない。アテローム性動脈硬化症が自己免疫疾患の範疇に入るのか、その発症機構の研究とともに、治療法として抗CD20抗体など炎症を押さえる抗体療法が有効なのかが現在注目されている。

f. 粘膜免疫に関与する細胞群とその分化に関する研究

日本が先導的役割を果たしている制御性T細胞、自然免疫、粘膜免疫の基礎研究領域の横断的知的クラスターを構築することで、応用展開をそのまま粘膜免疫系に生かせれば日本発の優れた「粘膜ワクチン」、「粘膜免疫療法」の基盤となる研究開発イノベーションが期待される。

① ほとんどの病原微生物が粘膜面を介して侵入する事実と、そこに強力な粘膜免疫機構が存在する事実を考え合わせると、今後のワクチン開発戦略として「粘膜ワクチン」は必須である。第二世代口タウウイルスワクチンの開発とその有用性が明らかになってきたが、今後は安全性の確認が必要であろう。

② 米国ではインフルエンザに関しては経鼻ワクチンが認可され、医療現場での使用が始まっている。エイズワクチンに関して、HIVの生殖器粘膜を介しての侵入防御を確立する観点からも「粘膜ワクチン」のコンセプトは不可欠。

③ 有効なアジュバント開発：ワクチンの実現化に向けて粘膜アジュバント・粘膜免疫調節因子は重要で多くの試作が進んでいる。今後の発展が期待される。コレラトキシンは強力なワクチン特異的免疫増強効果を示すが、ワクチンとして使用するには安全性の検討と無毒化変異型アジュバントの開発が必要。

④ 粘膜抗原の送達法の開発：粘膜免疫の誘導制御の要となる粘膜関連リンパ組織に効果的にワクチン抗原を送達（デリバリー）する技術開発。上記、アジュバントの併用も検討する必要。

⑤ 新世代ワクチン開発研究：予防ワクチンの開発か、治療ワクチンの開発か、その戦略が重要。

g. エイズ治療のワクチン戦略とその有用性に関する研究

エイズワクチンの開発は、治療ワクチンが必要であるが、これが効果を示したことはない。予防型ワクチン開発を目指すべきであろう。HIV ウイルスは記憶T細胞内に長期間潜伏感染する。ワクチン開発にはCD8+ 細胞を標的にした開発が必要になる。同時に、中和抗体が有効との考えもあるので、ワクチン開発とともに、適切な細胞性・液性免疫の両者を同時に惹起するアジュバントの開発、樹状細胞を標的とした細胞療法の利用も考えられる。

HIVの侵入、潜伏、増殖の場としての生殖器官や消化器系を対象とした粘膜ワクチンの開発は、新世代ワクチン開発として有効であろう。

いずれの場合も、粘膜免疫の誘導・制御に制御性T細胞をはじめとする粘膜系制御性細胞集団がどのような制御作用を示すか解析する必要がある。

h. その他

- ① ゲノム研究との連携強化が必要。免疫不全症のバイオマーカー、自己免疫患者個人レベルでの遺伝子発現のプロファイリングなど。
- ② 急性白血病患者への骨髄移植治療による移植片対腫瘍効果（G-V-T effect）の成績がイタリアと米国で異なる。理由はHLAクラスII分子のミスマッチ（多型）の頻度の違いによるらしい。日本人の場合は？
- ③ 抗TNF抗体治療後の結核発病率に人種間に違いがある。TNFのSNPsによる可能性が考えられる。
- ④ TLRsのSNPsとアレルギーなどの発症頻度の研究が必要。
- ⑤ 母子免疫の解析：受精から出産まで、母子免疫の研究を多面的に推進するのも興味深い。低出生率の原因解明の一助となるかもしれない。さらに、母乳・生殖粘膜を基点とした新視点での感染症対策用ワクチン開発につながる母子粘膜免疫の研究領域を開く可能性がある。

3. まとめ

我が国の免疫学が分野によってはすでに世界で指導的立場に立っており、医療分野の制度的、予算的制約の中で今後どのように研究を展開するのか注視されていることが実感された。われわれが取り上げた「制御性細胞による疾患制御」の基礎確立と臨床適用は世界的な緊急課題との共通認識があり、今後数年間勝負であろう。「粘膜系という『場』に注視した自然免疫と獲得免疫の統合」から感染制御、疾患制御に取り組む課題は、学問的にも社会的にも裾野の広い世界的な課題となる。免疫学の発展の帰結として、いま課題となっている「場」の問題にも、粘膜という絞った現象系からの説明は免疫理論全体への好影響が期待される。これらを統合した研究開発課題の策定が待望される。

自然免疫、粘膜免疫については我が国が国際的にリーダーシップをとっており、基礎医学、生物学（細胞生物学、組織学など）の底力もあり、追従を許していない。粘膜を「入り口」に発症するアレルギー・アトピー、感染症への諸対策をはじめ、全人類的課題としてのワクチン開発など、今後、底辺は拡大するだろう。

わが国は、民間企業の先端医療への挑戦的取り組みが消極的である。例えばワクチン開発が国家戦略となっていないのは日本だけである。また、国家戦略に基づいた目的達成に向けた優秀な研究者の交流の促進のためにも、大学・公的研究機関と民間企業の間での有機的人事交流の環境が欠落している。この克服には社会効果が大きい疾病治療への基礎と臨床の集中と実践が有効で、これにリードされることにより制度改善は必然的に加速するだろう。

引用文献

- (1) 独立行政法人科学技術振興機構研究開発戦略センター江口グループ (2005) 科学技術の未来を展望する学会戦略ワークショップ (免疫分野) 報告書。
- (2) 独立行政法人科学技術振興機構研究開発戦略センター江口グループ (2006) G-TeC調査報告書：免疫系の制御機能を活用した重要疾患の克服。(印刷中)
- (3) 高津聖志(2004) 科学技術の未来を展望する学会戦略ワークショップ (免疫分野) 発表資料、(独) 科学技術振興機構研究開発戦略センター江口グループ主催 (渋谷、東京)。
- (4) 高橋武司・坂口志文(2002) 制御性T細胞と自己免疫疾患。蛋白質・核酸・酵素47(16)：2331-2335.
- (5) Sakaguchi, S.(2003) Regulatory T cells: Mediating compromises between host and parasite. Nature Immunology 4(1):10-11.
- (6) Sakaguchi, S.(2005) Naturally arising Foxp3-expressing CD25+ CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. Nature Immunology 6(4):345-352.
- (7) 山本雅祐・審良静男(2004) TIRドメインを含むアダプター分子群がTLRシグナル伝達経路を担っている——MyD88依存的経路とMyD88非依存的経路の分子的機序。 実験医学 22(5)(増刊),28-34.
- (8) 西村尚子(2006) 新たな受容体の発見で進む免疫の全体像の解明。JST News 3(3),4-7.
- (9) 改正恒康・邊見弘明(2004) Toll様受容体による自然免疫と獲得免疫のクロストーク。 実験医学 22(5)(増刊),189-195.
- (10) 幸 義和・清野 宏(2002) M細胞：その発達と機能。蛋白質・核酸・酵素47(16)：2325-2330.
- (11) 福山 聡・清野 宏(2004) NALT組織形成メカニズムの特異性と粘膜免疫におけるその機能。 実験医学 22(5)(増刊),177-183.

戦略プログラム

**免疫系の統合的な制御機能を活用した
重要疾患克服のための基礎的研究**

独立行政法人 科学技術振興機構研究開発戦略センター

制作担当 江口グループ

〒102-0084 東京都千代田区二番町3番地

電話 03-5214-7486

ファックス 03-5214-7385

<http://crds.jst.go.jp/>

平成18年7月

©2006 CRDS/JST

許可なく複写・複製することを禁じます。
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。