

科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ
「先制医療基盤を創出する炎症研究」
報告書

平成21年2月



Executive Summary

JST-CRDSは、重要研究領域「先制医療基盤を創出する炎症研究（Pre-emptive Medicines Developed by Inflammation Research）」を、「様々な疾患や組織修復の初期像であり、慢性化によって組織機能不全を起す炎症に着眼して、急性から慢性への進行と、組織を超えて及ぼす生理作用の機構を解明する基礎研究を推進し、病態の進行に先駆けて医療的処置を行い、悪化を抑制する、先制医療の基盤技術を創出する研究開発」と定義した。この研究の推進により、炎症に起因する各種慢性疾患に対する医療基盤が創出されるものと考え、研究開発戦略の策定に着手した。

本報告書は、「先制医療基盤を創出する炎症研究」の研究開発戦略の策定に資するために平成20年9月に開催された「科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ」の内容をとりまとめたものである。ワークショップにおいて「先制医療基盤を創出する炎症研究」の定義、炎症研究の推進でもたらされる科学的、社会的意義を本ワークショップで議論した結果、炎症研究は高齢化社会を迎える我が国において必要とされる医療の基盤を形成する上で重要であり、喫緊に推進すべき課題であることが確認された。一方で、その推進においては研究課題の構造、推進方法などの課題点も明らかになった。

即ち、高齢化の進行に伴い、即、死に至る疾患から長期間患う疾患へ医療ニーズが展開しつつある状況を鑑み、先制医療を形成していく重要性が確かめられた。一方、昨今の医学研究において、慢性炎症は多くの疾患の病因と認識されるようになり、神経・筋疾患、消化器疾患、精神疾患、代謝性疾患、骨・軟骨疾患、循環器疾患、感覚器疾患、自己免疫疾患、がんなど、高齢化と密接に関連する疾患群との関連が認められつつあることも分かった。炎症に着眼した研究の推進において、炎症が契機となっている疾患は、一般に、炎症が消散せず、慢性化を経て、最終的に疾患発症まで至るには長期的な経過をたどる事実は重要である。その上で、研究開発を進める上で現状では炎症の急性と慢性の分岐点の評価技術が未成熟である点に留意すべきと考えられた。また、炎症の研究は、一部で免疫研究を含むが、組織修復や恒常性維持も含まれる学際的研究であり、新しい科学を創出する意義も理解された。一方で、炎症研究施策の設計に際しては、国際的に創薬が難しい状況下、炎症研究から基盤技術を創出する研究課題の構造が重要であることも認識された。同時に、炎症研究という新しい分野への研究コミュニティの誘導、ないし、担い手となる研究者層の充実が我が国の課題であると考えられた。

これらの結果をふまえて、今後、JST-CRDSは、“炎症の慢性化”を主軸に、国外調査等をへて、炎症、また炎症慢性化の定義の検討も含めて、戦略プログラム「炎症の慢性化機構の解明と制御」として研究課題の項目とそれらの構造、そして推進方法を検討していく。

目 次

1. はじめに	1
2. ワークショップ概要	2
3. 各討議者からの研究領域の提案	4
3.1. 「臨床の視点からの俯瞰」	
3.1.1: 「新興融合分野としての“自己炎症”の新しい概念」	
西岡 久寿樹 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター	4
3.1.2: 「神経・筋疾患における炎症と変性」	
吉良 潤一 九州大学医学部神経内科	6
3.2. 「医療産業における課題」	
3.2.1: 「医療産業から見た重要（炎症関連）疾患と開発課題 –製薬企業の立場から–」	
谷口 忠明 万有製薬株式会社 研究開発本部	8
3.2.2: 「医療産業における課題」	
河野 鉄 株式会社カン研究所	10
3.2.3: 「「線維化」治療の重要性と開発課題」	
米山 博之 株式会社ステリック再生医科学研究所	12
3.3. ディスカッション	15
3.4. 「炎症研究課題」	
3.4.1: 「Autoimmune and inflammatory diseases caused by defects in programmed cell death and erythropoiesis」	
長田 重一 京都大学大学院医学研究科	16
3.4.2: 「急性炎症」	
小安 重夫 慶應義塾大学医学部	19
3.4.3: 「炎症と寛容の間で 炎症慢性化に関する今後の重要研究対象」	
清野 研一郎 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター	21
3.4.4: 「動脈硬化と炎症」	
佐田 政隆 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	23
3.4.5: 「組織、個体における炎症慢性化システムの解明」	
竹田 潔 大阪大学大学院医学系研究科	26
3.4.6: 「Osis の細胞分子生物学：これからの炎症・免疫研究」	
永井 良三 東京大学大学院医学系研究科	28
3.4.7: 「炎症機転からの神経変性への新しい視点」	
小野寺 理 新潟大学脳研究所	31

3.4.8: 「炎症から、線維化と EMT」	
宮園 浩平 東京大学大学院医学系研究科	35
3.5. 研究課題についての全体討議	37
4. 研究戦略についての全体討議	
4.1. 「炎症の定義、ひいては炎症という言葉の妥当性」	39
4.2. 「研究課題の構造化と研究推進方策」	40
4.3. 「総論」	41
5. まとめ	42

1. はじめに

炎症は、多様な疾患の発症や損傷された組織・器官の修復に共通な生体反応の初期過程であり、炎症が慢性化すると組織や器官は機能不全に陥る。ここに提唱する「先制医療基盤を創出する炎症研究」にあつては、急性（初期）炎症が進行し慢性化することで個体（生体）全体に及ぶ生理作用のしくみを解明する基礎研究を展開、推進し、炎症の慢性化に起因する病態の進行と悪化を先制的に制御・抑制しうる新しい医療技術の創出を促すことを目標としている。本領域を推進することにより、炎症の慢性化に起因する糖尿病や動脈強化などの各種慢性疾患の予防医療に対する貢献、ならびに、従来は炎症という観点からの基礎研究が進んでこなかった、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症などの神経疾患の発症機序の解明や根治治療法の開発への貢献が大いに期待される。

本報告書は、重要研究領域「先制医療基盤を創出する炎症研究」の研究開発戦略策定に資するために平成20年9月に開催された「科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ」の内容をとりまとめたものである。ワークショップでは、「急性炎症の進行過程」、「炎症慢性化が起こす疾患発症機構」、「炎症関連分子が組織を超えて及ぼす生理作用」を討議の3本柱として、2名のコーディネーターのファシリテートの下、第一級の研究者より選出された11名の当該分野の有識者によって討議を行った。本書では、参加有識者によるプレゼンテーションと当日の議論を踏まえ、今後の当該研究領域の研究推進において重要と考えられる技術的課題、具体的な推進方策を整理している。

なお、本報告書におけるワークショップでの引用については、元の発言、図表を十分尊重したうえで、ライフサイエンスユニットの判断において適宜、追加、削除、改訂などを行ったものである。

[1] はじめに

[2] ワークショップ概要

[3] 各討議者からの研究領域の提案

[4] 研究戦略についての全体討議

[5] まとめ

2. ワークショップ概要

研究開発戦略立案の一環として、本ワークショップ「先制医療基盤を創出する炎症研究」においては、「急性炎症の進行過程」、「炎症慢性化が起こす疾患発症機構」、「炎症関連分子が組織を超えて及ぼす生理作用」を討議内容とした。ここにおいては、病因発生と疾患発症の因果関係を可視化する炎症研究から、先制医療の基盤技術を創出する研究開発戦略のあり方を検討した。これにより将来の副作用を生まずに炎症機構をスマートに制御する、あるいは、慢性化への分岐点を検知する医療の創出に貢献するものである。さらに、研究開発における技術的、研究システムのボトルネックの現状把握を行い、公的資金を投入する意義を明らかにし、これらのワークショップの成果を元に、本戦略の立案を進めていく。

【日時と会場】

平成20年9月14日（日） 9時30分～18時

科学技術振興機構 研究開発戦略センター（東京都千代田区麹町）

【コーディネーター】

長田 重一 京都大学大学院医学研究科

西岡久寿樹 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

【討議者】

小野寺 理 新潟大学脳研究所

吉良 潤一 九州大学医学部神経内科

河野 鉄 株式会社カン研究所

小安 重夫 慶應義塾大学医学部

佐田 政隆 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

清野研一郎 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

竹田 潔 大阪大学大学院医学系研究科

谷口 忠明 万有製薬株式会社 研究開発本部

永井 良三 東京大学大学院医学系研究科

宮園 浩平 東京大学大学院医学系研究科

米山 博之 株式会社ステリック再生医科学研究所

【オブザーバー】

生田 知子 文部科学省研究振興局 ライフサイエンス課

*所属はワークショップ開催当時のもの、五十音順、敬称略

【スケジュール】

AM (9:30-12:00)

- CRDSのミッション説明
- 炎症の定義・炎症研究戦略の仮説提示
- セッション1：臨床の視点からの俯瞰
 - ・事務局俯瞰図提示
 - ・臨床サイドから発表；疫学的および医療的観点からの炎症関連疾患群の構造について
 - ・臨床像について全体討議
- セッション2：医療産業における課題
 - ・企業サイドから発表；医療産業からみた重要炎症関連疾患と開発課題
 - ・医療産業化にむけた課題について全体討議

PM (13:00-17:30)

- セッション3：研究課題
 - ・炎症研究3課題の提示
 - ・炎症研究課題1；
急性炎症；炎症消散にいたる分子標的、細胞機能の解明の現状と、今後の重要研究対象について
 - ・炎症研究課題2；
炎症慢性化；組織、個体における炎症慢性化システムの解明の現状と、今後の重要研究対象について
 - ・炎症研究課題3；
疾患発症；炎症による病因形成と疾患発症の解明の現状と、今後の重要研究対象について
 - ・今後重要となる炎症研究内容について全体討議
- セッション4：研究戦略のまとめ
 - ・炎症の定義、ひいては炎症という言葉の妥当性
 - ・研究課題の構造化と研究推進方策
 - ・総論

[1]
はじめに[2]
ワークショップ概要[3]
各討議者からの
研究領域の提案[4]
研究戦略についての
全体討議[5]
まとめ

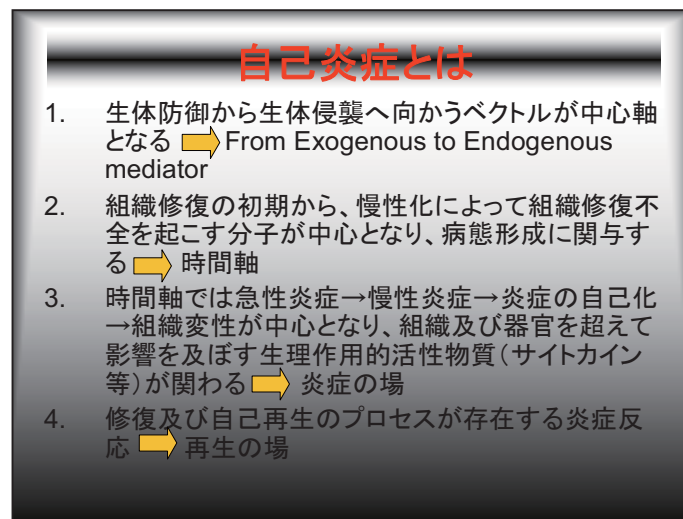
3. 各討議者からの研究領域の提案

3.1. 「臨床の視点からの俯瞰」

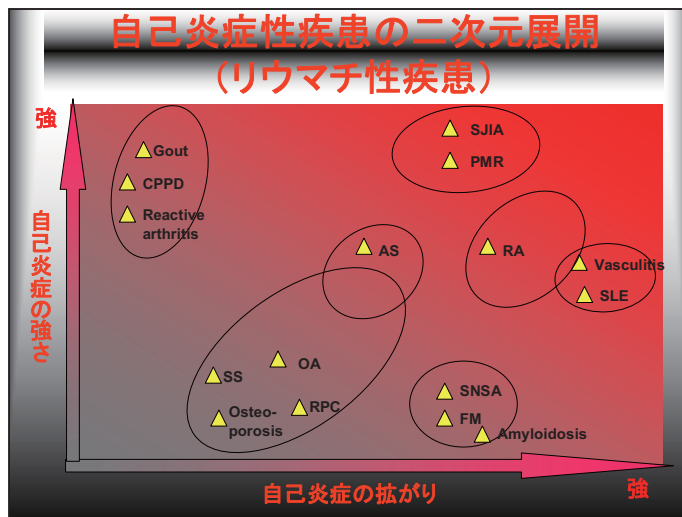
3.1.1: 「新興融合分野としての“自己炎症”の新しい概念」

西岡 久寿樹 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

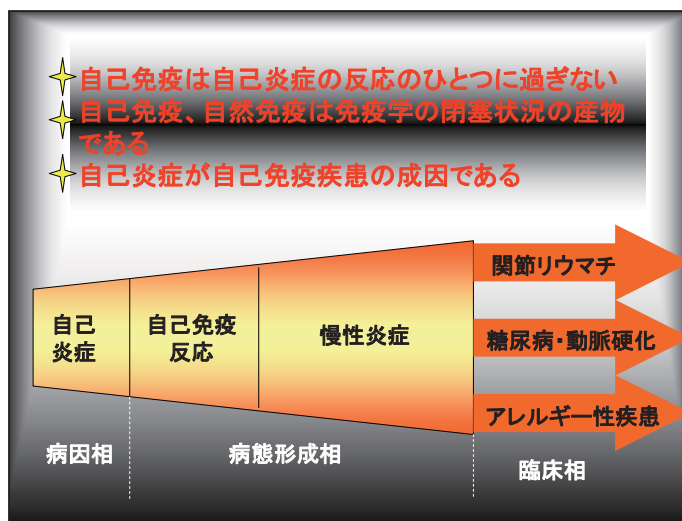
- 炎症は、生体防衛から生体侵襲に向かうことを中心軸とした自己における活動である。組織修復及び自己再生のプロセスも炎症反応であり、生体防衛である自己炎症と、それに対する免疫応答を軸とする従来の免疫学とは異なる。
- 生体のディフェンス、防御機構、感染免疫、それから細胞死、こういうものがひとつの自己炎症というくくりになる。
- 時間軸の観点では、自己炎症の進展のプロセスは、まず自己炎症のトリガーがあり、慢性化が起こって組織炎症を起こす。それから、組織修復が不全となって機能分子の組織破壊が起こり、病態形成に關与する、と捉えることができる。
- 組織変性が中心となり、器官を超えて影響を及ぼすという、炎症の場からの考察も重要である。



- 自己炎症を、広がりと強さで捉えることもできる。その場合、リウマチによる関節炎が局所によるものとすれば、それが全身に広がったサイトカインストームも炎症の視野に入る。
- 免疫学の発展による治療薬への発展には、自己炎症のコンセプトが重要である。このコンセプトによって、生体のディフェンス、防御機構、感染免疫、細胞死などを統合した研究と、臨床に向けた開発が可能となる。



- 研究対象としては、感染、動脈硬化・発癌、リウマチ・アレルギー性疾患、さらに脳神経疾患などがあり、その成果として、炎症の一次制御・二次制御・三次制御として、急性期治療の導入や慢性期へのその進展の阻止という新規治療の開発などが考えられる。
- サイトカインを用いて、細胞全体を制御する臨床研究も進めている。



質疑応答

- Natureで提唱されている、Para-inflammationの概念と「自己炎症」はどう異なるのか。
 →非常に類似した概念。まず自己炎症があって、それに対する反応として、自己免疫が動く、という意味で Auto-inflammationという言葉を用いている。

[1] はじめに

[2] ワークショップ概要

[3] 各討議者からの研究領域の提案

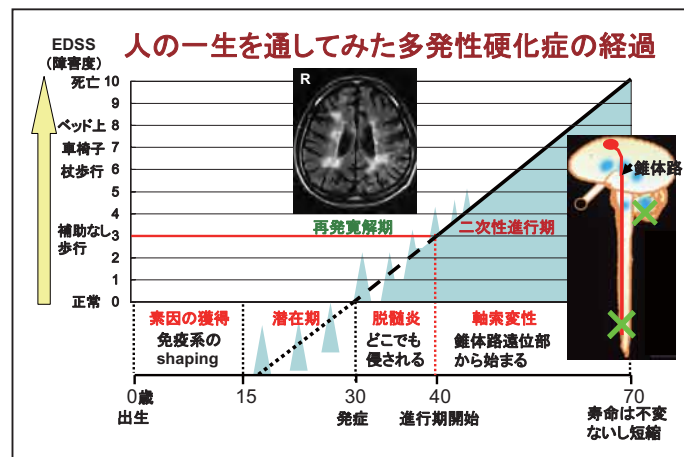
[4] 研究戦略についての全体討議

[5] まとめ

3.1.2: 「神経・筋疾患における炎症と変性」

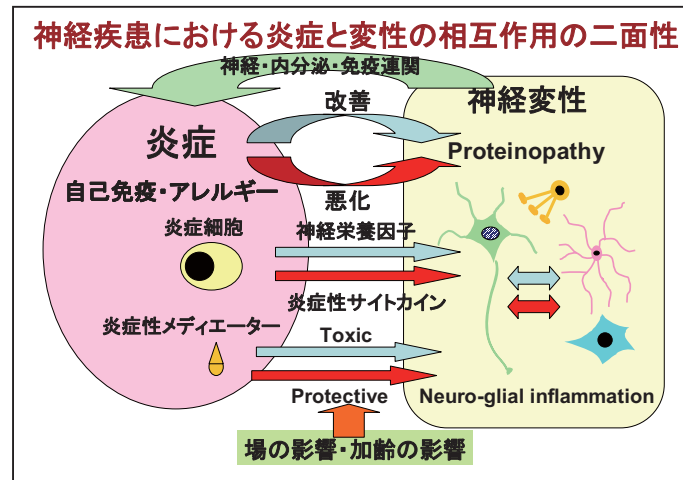
吉良 潤一 九州大学医学部神経内科

- 神経系の研究においては、炎症と変性が異なる研究分野として独立しており、炎症では神経免疫学会として活動している。両者の交流はあまりないのが現状。
- 炎症性神経疾患としては、多発性硬化症が最も多く、世界で約250万人程度。アルツハイマー病は我が国では100万人程度である。
- 多発性硬化症は、臓器（この場合は髄鞘）特異的な自己免疫疾患と考えられており、経過と共に神経の萎縮がみられる。これには、抗原特異的なプロセスの他に、非特異的に活性化マクロファージやミクログリアが関連するプロセスもある。



- アルツハイマー病では、グリアの変性において強い炎症が起こっている。また、封入体筋炎のように、筋細胞にアミロイドβが蓄積し、炎症細胞の浸潤を起こすような疾患もある。
- 神経系のリンパ球の関与する炎症を押さえてもなお、変性や炎症が進行する、というのが大きな問題。変性では、難溶性の物質の蓄積があるが、これらをワクチンなどによる炎症反応を用いて除去する治療も試されている。
- Superoxide Dismutase1 (SOD1) の蓄積による神経細胞の死滅では、神経細胞におけるSOD1を選択的になくしても、進行は遅くはなるものの止まらないことがわかっている。
- 神経系の疾患における炎症のパラメーターとなるバイオマーカーは、髄液中から得るのが適している。例えば、IL-8、17と病巣のサイズは正相関する。多発性硬化症では、G-CSFのような神経栄養因子が高くなっている。これらのバイオマーカーによって、ある程度の病理学的なタイプとサイズが判断できる。
- BDNFは加齢と共に減少しており、炎症における加齢の重要性を示している。
- 変性疾患においても、髄液中の炎症性サイトカインが高くなっている。例えば、G-CSFの増加もみられる。一方で、G-CSFはALSモデルマウスでは神経保護作用（抗アポトーシス作用、神経新生促進）をもつ。

- 神経疾患では、炎症が変性を改善する場合もあり、悪化させる場合もあるという二面性を持つ。これらは、炎症の場の影響や、加齢の影響もあると考えられている。しかし、この分野の研究はほとんどなされていない。



- 神経疾患では、炎症と内分泌、免疫との連関に関する研究がほとんどされていない。
- 炎症、変性に加えてNeuro-imagingのような神経生理学、脳機能の研究も重要である。
- 全身の炎症がサイトカイン・ケモカインなどのメディエーターを介して中枢神経に二次的に炎症・神経障害を起こすことも知られており、神経障害の機序として重要な可能性がある。

質疑応答

- 多発性硬化症における抗原特異的なプロセスと、抗原非特異的なプロセスは異なる疾病なのか、同じものの時間軸の違いなのか。
 - 抗原特異的なプロセスがトリガーであると考えられるが、非常に早い時期から非特異的なプロセスも起こっていると考えている。具体的には、はっきりした抗原に対し、T細胞、B細胞が炎症を起こし、ミクログリア、マクロファージが神経を破壊する面と、アミロイドβなどの蓄積がグリアを活性化し、T細胞などに依らず炎症をおこす面がある。
- 神経系と免疫系の相似性についてはどのような研究がされているか。
 - 疾患レベルで免疫系と神経系の関連を研究している例はあまりないが、神経系と免疫系で共通する分子が使われている。そのような面からの研究は進展している。Non-Cell-Autonomous cell deathというグリアを絡めた観点での神経細胞死・変性プロセスの研究がある。特にALSで研究が行われているが、結論はでない。

[1] はじめに

[2] ワークショップ概要

[3] 各討議者からの研究領域の提案

[4] 研究戦略についての全体討議

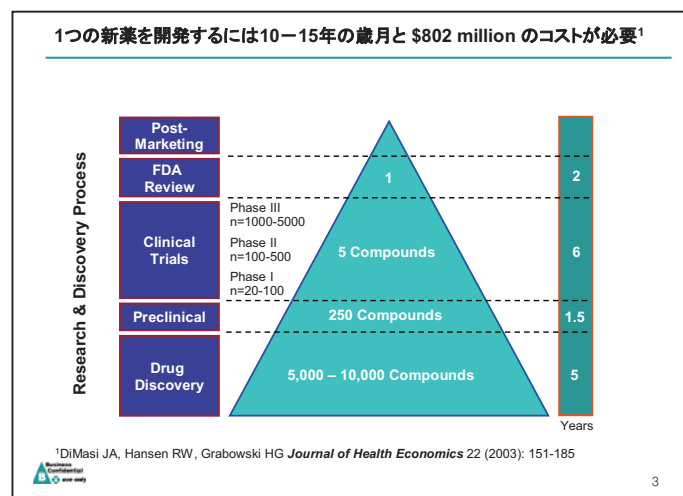
[5] まとめ

3.2. 「医療産業における課題」

3.2.1: 「医療産業から見た重要（炎症関連）疾患と開発課題 – 製薬企業の立場から –」

谷口 忠明 万有製薬株式会社 研究開発本部

- 万有製薬のつくば研究所では、糖尿病、肥満、がんの領域で研究を行っている。
- 薬剤の開発プロセスに関しては、ディスカバリーのフェイズで、5,000～10,000のコンパウンドをスクリーニングし、そのうち250程度で動物による安全性試験を行う。その上で、人での臨床試験を行っている。
- このプロセスには、10～15年の年月と約一千億円の投資がかかる。

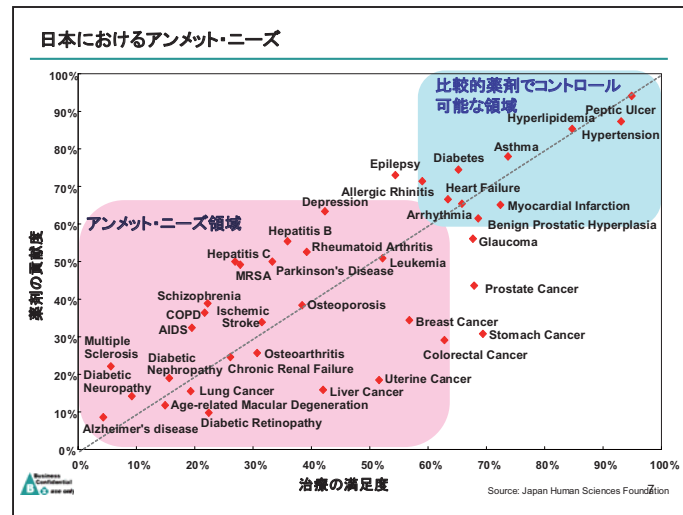


- 各々のステップにおける成功率は以下の通り。

新薬開発の成功確立

Stage	Success rate (%)
Pre-clinical*	50
Phase I	56
Phase II a	52
Phase II b	71
Phase III	89
Overall	9

- 医薬品の開発に伴って、治療への満足度が上昇している疾患群もあるが、アルツハイマー病などの中枢神経系疾患、糖尿病、悪性新生物等の領域では、いまだに Unmet Medical Needsが多い。



- 研究開発の成果を臨床現場に持ってくるには、開発プロセスでの成功率を如何に上げるか、にかかっている。特に、臨床効果のサロゲートマーカーとなるようなバイオマーカーや、新しいイメージングのテクノロジーをいかに臨床と基礎の研究者の協力で開発し、成果に結び付けることが成功の鍵である。
- 治療の領域では、患者の増加が予想される中枢神経疾患領域、がん、糖尿病や肥満が重要と考えられる。
- 遺伝子解析を用いたテーラーメイド医療も積極的に考えていく必要があるだろう。
- 予防という観点では、ワクチンの開発も非常に重要であり、たとえば子宮頸がんに対するHPVワクチンがある。しかし、日本の行政側の受け入れ体制は未だ十分とは言えない。
- 疾患メカニズムの解析という点では、日本に強みがある。しかし、その応用化を目指す基盤技術の点では、人材、法制度ともにまだ十分ではないと考えられる。

質疑応答

- 企業側の研究者も、臨床現場をよくするべきではないか。
 - 海外では、臨床経験をもった多くの医師が製薬企業で新薬の開発に従事している。そこは日本と明らかに異なっている。
- 治療方法が進めば、さらに課題が見えてくるという循環があるのではないか。
 - より良い薬を作る、という意味では常にハードルは高くなっていく。その意味では創薬が難しくなっていくのは間違いはない。だからこそ、研究投資を続ける必要がある。
- 疾患の根本原因が不明でも、疾患そのものをコントロールできる場合もあるのではないか。
 - 根治できればベストではあるが、疾患による二次的な障害を軽減することによりQOLを向上する医薬品開発も、今後は考えていくべきと考える。

[1] はじめに

[2] ワクチンシロップ概要

[3] 各討議者からの研究領域の提案

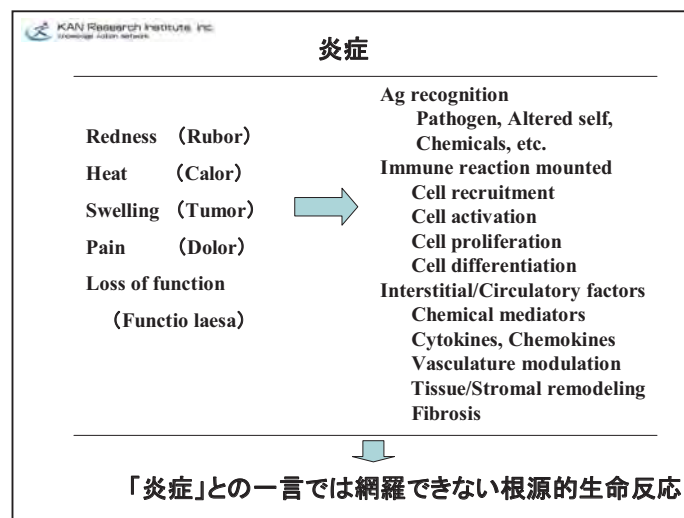
[4] 研究戦略についての全体討議

[5] まとめ

3.2.2: 「医療産業における課題」

河野 鉄 株式会社カン研究所

- 臨床的には、発赤、発熱、腫脹、疼痛、機能障害という五徴をもって炎症所見とする。
- 近代免疫学の進歩は、この五徴を、分子あるいは細胞レベルでの現象として説明することを可能とした。そこでわかってきたことは、炎症反応は、単に免疫細胞だけでなく、臓器実質細胞や間質細胞なども含めた、直接的ならびに間接的な多細胞間コミュニケーションによって成立しているものであるということである。また、急性期炎症反応の総和として現れる組織障害は、いずれは実質や間質の再構築や線維化へと進展するとともに終焉を迎えるといったように、その反応は極めてダイナミックである。炎症を主たる病理とする疾患には、感染症や自己免疫疾患、アレルギー性疾患などが挙げられる。一方、分子あるいは細胞レベルの炎症機構は、組織破壊と修復をともなうほぼ全ての疾患に関与していることも明らかであり、「炎症」という二文字で表現することさえも不適切かと思えるほど、きわめて根源的な生命反応である。



- 炎症研究に限らず、医科生物学研究の多くの部分は、動物を用いた基礎研究によって発展してきた。それは創薬研究においても同様ではあるが、ヒトへの応用を最終目的としている性格上、研究の早期からヒトの試料を用いた研究が必要であるのは自明である。
- しかしながら、ヒト試料を用いた分子標的探索研究を実施することは、医療産業界のみならずアカデミアにおいても、容易ではない。ヒト試料を取り入れた活発な研究を可能にする仕組みづくりは、更なる科学の発展を目指す上で可及的速やかに構築されるべきものである。

- 生体試料バンクは、試料の採取・保存様式やその状態、試料に付随する医学情報の信頼度などを担保した上で、アクセス度の高いものであることが必須であり、その早急な構築が今後のわが国の研究力向上につながると思う。
- 生体試料バンクでは、インフォームドコンセントに加え、病理診断、病歴、病理専門医による組織診断ならびに臨床医学的評価といった情報が必須である。また、試料が同一ボランティアからのペアードサンプル（正常部と病変部）の形で提供されることも重要である。これらの業務が標準化された作業工程でなされることによつて、試料間のばらつきが最小化し、信頼度の高いものとなる。

ヒト生体試料バンク

- ・ 試料提供ボランティアへのインフォームドコンセント
- ・ 試料提供ボランティアの医療履歴の保管、個人情報保護
 - ・ 臨床診断と病歴
 - ・ 病理専門医による組織診断ならびに評価
- ・ バイオハザードとなる感染症のチェック
- ・ 試料の種類
 - ・ 血清、血漿、血液細胞、尿、便、組織
 - ・ RNA, DNA, パラフィン包埋、凍結保存
- ・ 標準化作業工程(SOP)にもとづく試料の採取と保存
 - ・ 組織採取における採血時間(抽出から凍結まで)
 - ・ 正常組織とのペア試料
- ・ 明快かつシンプルな知財管理

試料保管にかかわる専門職員の確保
試料データベースの構築
汎用性のある運用

これからの「炎症研究」
“VITAL” policy for Human Health

Vision of common goal
Integration of knowledge
Target defined
Active Linkage
to dedicate to human health

1. 研究ビジョンの共有： 病める人々の手助けになりたい。
2. 分子あるいは細胞レベルの現象を個体生命反応に翻訳する：
細分化された炎症研究について、横断的かつ統合的な解釈をすすめ (knowledge integration)、生体ホメオスタシス機構を理解する。
3. ヒトの健康保持・増進に貢献しうる技術や医薬の創出を明確なゴールとして
4. 患者さんとご家族の悩みに耳を傾けつつ、組織の垣根を超えた活発なコラボレーションを展開する。

- 炎症反応は疾患領域を跨ぐ多くの疾患に関与する生体反応である。よつて、疾患研究・創薬研究においては、異分野の研究者間で、疾患の理解と治療への還元というゴールを共有し (Vision of common goal)、それぞれの領域で得られた知見を統合することによつて理解を深め (Integration of knowledge)、ひとたび目標を定めたら (Target defined)、組織の垣根を超えた活発な連携 (Active linkage) をもつて、研究を推進していくことが肝要である。

[1] はじめに

[2] ワークショップ概要

[3] 各討議者からの研究領域の提案

[4] 研究戦略についての全体討議

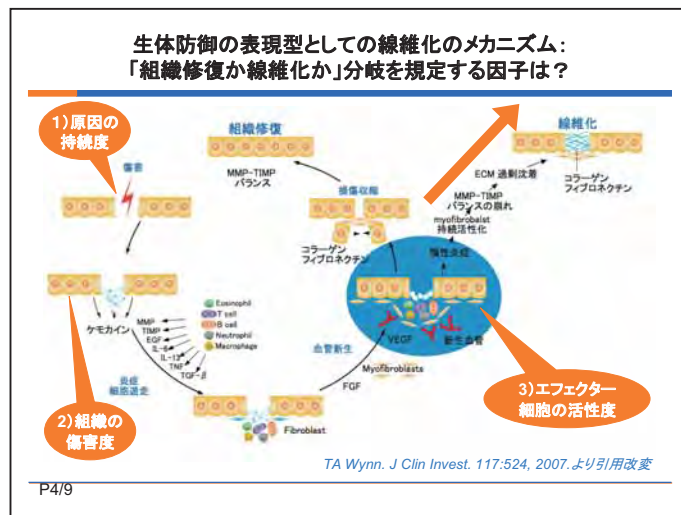
[5] まとめ

- 研究の遂行にあたっては、患者やその家族、医療従事者などと交流をもち、悩みを傾聴し、これを科学の言葉に置き換えることによって、本来のUnmet Medical Needsを見極めるよう努めねばならない。

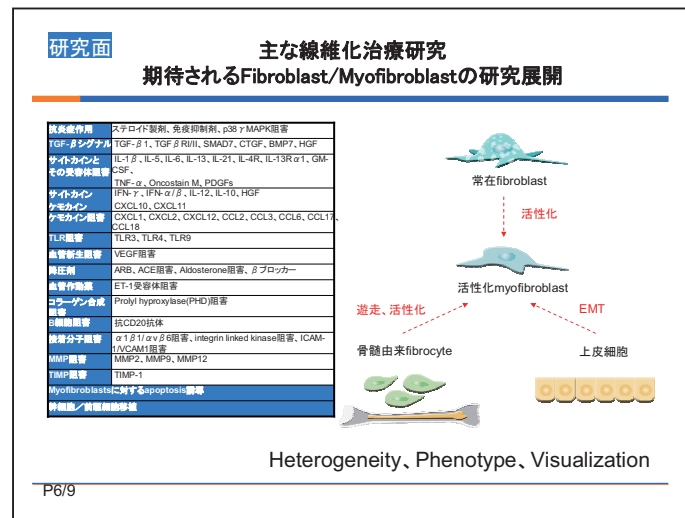
3.2.3: 「線維化」治療の重要性と開発課題」

米山 博之 株式会社ステリック再生医科学研究所

- これまでの線維化疾患は肝硬変などの特定臓器の慢性炎症の終末像という扱いであったが、2007年のキーストンシンポジウムで、Fibrosisがテーマになり、線維化がOn-goingな生体防御反応のひとつの表現型である、という新しい考え方がコンセンサスを得た。
- 線維化は多くが原因不明で、決定的な診断、治療法もない。さらに患者数では、潜在患者数を含めると、非常に膨大である。新しい観点でとらえればサイレントキラーといえる。
- 線維化の原因としては、生体への侵襲に対する生体防御応答である炎症免疫応答が起こり、それによる組織修復がうまくいかない場合には、線維化になるという考え方がある。
- どのぐらい原因が持続するか、最初に組織の障害がどの程度出てくるか、そして実際に病変を起こす局所で、エフェクター細胞がどの程度活性化するか、という3つを制御することで、線維化の治療薬のターゲットを探していくことができる。



- 線維化の治療薬のターゲットの研究としては、Fibroblastの研究が盛んになっている。とくに、Fibroblastの活性化、骨髄由来Fibrocyteの遊走、活性化。それからEMT（上皮間葉系細胞変換）などが盛んである。肝臓では、伊東細胞や、他の細胞のHeterogeneity、Phenotypeのスイッチも研究されている。
- 非アルコール性脂肪性肝炎（Non-alcoholic steatohepatitis; NASH）の患者さんでは、移植をしても新しく移植を受けた肝臓がまたすぐ線維化するため、局所的なファクターだけではなく、全身的なファクターも関係しているだろうと考えられている。



- 一方で、開発のネックになるのは、患者の経過が長期なために、開発機関も長期化することが挙げられる。新しい線維化をよりよく解析できる疾患モデル、バイオマーカーあるいはイメージングなどがあれば、開発期間を短縮することが可能だが、現状は良いものがない。
- 生検によらない診断法の確立と普及、膨大な予備軍から治療対象者をストレスなく選別する方法、迅速な治療効果・予後判定も必要。
- 線維化の疾患、特に難病の治療による効果の例としては、経済効果がある。例えばクローン病の方が社会に復帰できると、年収も含めQOLが向上する。

[1] はじめに

[2] ワークショップ概要

[3] 各討議者からの研究領域の提案

[4] 研究戦略についての全体討議

[5] まとめ

医療面 **経済的損失:難病(クローン病狭窄)の一例**
抗線維化医薬の出現は患者QOL向上に直結

(国内/年間)

		一人あたり	国内総患者数2万人 (狭窄患者:6千人)
直接医療費	レミケード	200万円	400億円
	バルーン拡張術	36万7,200円	73億4,400万円
	外科手術	13万7,000円	8億2,200万円
直接医療費以外の費用	通院交通費	38,500円 (年平均)	7億7,000万円
生産性費用	病欠日数と仕事における生産性の損失	58万8,032円	101億6,064万円
計		313万532円	589億19,664円

P8/9

3.3. ディスカッション

前半の二つのセッションの発表を下に、ワークショップ参加者全員でディスカッションを行った。

- バイオリソースの確保、その恒久的な体制が整っていないのが問題ではないか。
 - ・ 省庁での継続的な予算化が検討されるべき。
 - ・ 企業や研究者側も負担するべきではないか。
 - ・ 神経疾患は、頻度が少なくかつ経過も長期にわたるので、できるだけ一つの機関に集約するのがよいのではないか。国と民間のコンソーシアムはできないか。
 - ・ 医療費で見れば、生活習慣病など炎症性の慢性疾患の占める割合が最も大きいだろう。そこへの研究費配分は厚くすべきではないか。
 - ・ 各々が努力して獲得した試料を、簡単には共有できないのではないか。
- バイオマーカーの研究は重要であるものの、そこに特化した研究をするのは難しい印象もある。
 - ・ バイオマーカー研究へのアプローチがバラバラに行われているのも問題点の一つ。生体防御や自己炎症に関するバイオマーカーもなく、これらを系統だてて研究していく必要がある。
- 産学の連携が昔よりも難しくなっている印象がある。製薬企業の外で行われている研究との連携を重要視すべきではないか。特に日本では、臨床への橋渡しに関する規制が世界で最も厳しい。
- 慢性疾患になったことで、効果検証が非常に困難になっている。これも開発が困難になっている原因であろう。
- 薬の開発が難しくなっているのは世界中同じ状況である。特許の問題もある。これに対して、アメリカではアカデミアと産業との連携をクラスター（サンディエゴなど）でつくり、政府や民間のファンドから出資を受けている。また知財を研究機関からベンチャー企業へ移行する法整備も必要である。
- 行政からの予算にも、市場性という視点をいれるべきである。知財がどう生まれ、どう育てるかを考える視点が重要である。
- 日本では、アメリカと比較してライフサイエンスの予算が非常に少ない。このため集中投資する分野を決める必要がある。一方で、省庁の垣根を越えるのは難しい。これには、ライフサイエンス全体のピクチャーを描けない、という問題の関与も大きい。
- 炎症研究のような分野融合研究は進めてほしい。

[1] はじめに

[2] ワークショップ概要

[3] 各討議者からの研究領域の提案

[4] 研究戦略についての全体討議

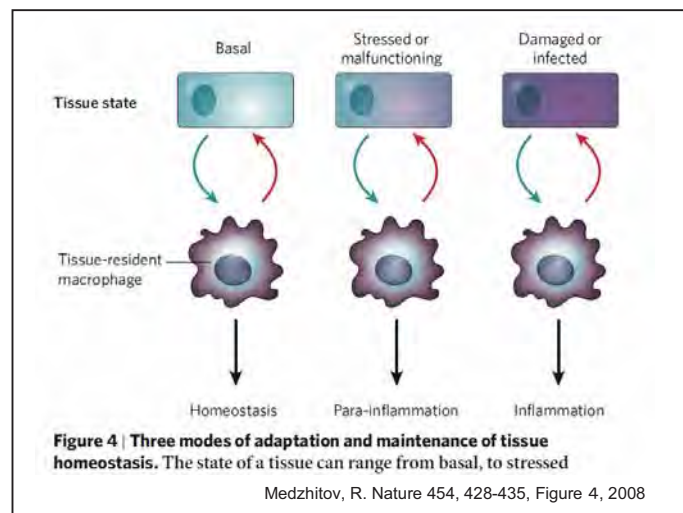
[5] まとめ

3.4. 「炎症研究課題」

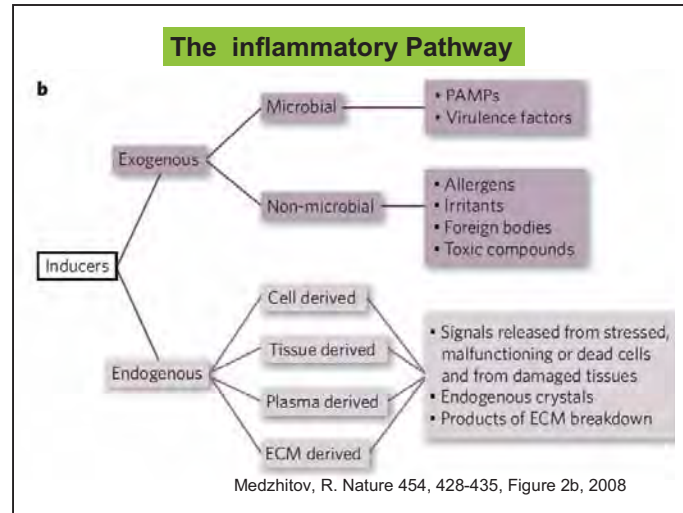
3.4.1: 「Autoimmune and inflammatory diseases caused by defects in programmed cell death and erythropoiesis」

長田 重一 京都大学大学院医学研究科

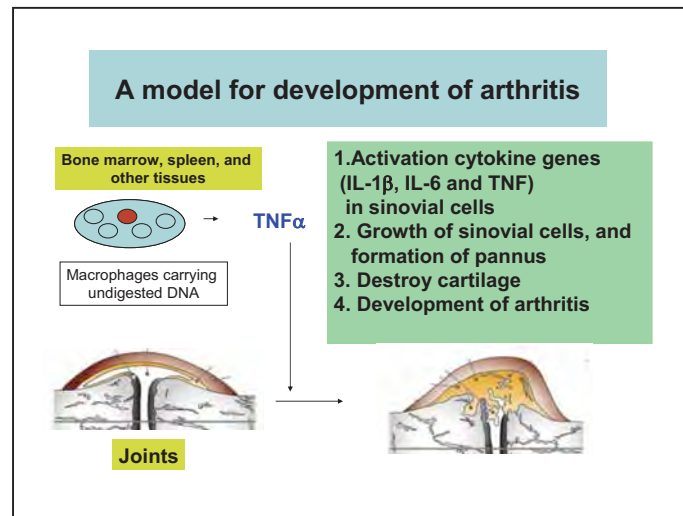
- アポトーシス（不要になった細胞や害となる細胞を取り除く細胞死のメカニズム）をおこした細胞に対する生体反応には、炎症なのか自己免疫なのか区別がつかない例がある。炎症、自己免疫の定義を再考すべきではないか。
- Medzhitov（イエール大学の免疫学者）は炎症（Inflammation）には段階があり、組織の損傷により引き起こされるいわゆるinflammation以外に、Inflammationにいく手前の段階、Para inflammationがあるとしている（Medzhitov, Nature 454, 428-435, 2008）。



- Para Inflammationは一見、正常な体内でも起こっていると考えられ、動脈硬化、あるいは糖尿病にもこのような炎症がからんでいるのではないかと議論されている。すなわち、動脈硬化などは、急性的におこる炎症によるのではなく、慢性的におこっているPara inflammationという観点で理解できないか検討されている。
- ところで、アポトーシスを起こした細胞はマクロファージによって貪食されなければならない。この細胞が貪食されないか、貪食された後そのDNAが分解されなかった場合に、種々の疾患が生じる。それが自己免疫なのかMedzhitovの言うPara Inflammationなのか、検討している。



- 例を述べると、アポトーシス細胞の貪食に関与している分子が生体内でうまく作動しないと、抗DNA抗体や抗核抗体が過剰に産生されて腎炎を引き起こす。これはおそらく自己免疫疾患だろう。すなわち、死細胞がマクロファージによって貪食されないと、細胞が破裂してその内容物が免疫系を活性化するのはないかと考えている。しかし、これがどのようにして腎炎などの炎症へと導くのか全くの謎である。



- 一方、死細胞のDNAをマクロファージ内で分解する酵素DNase IIが働かなくなると、関節炎が発症する。滑膜細胞が異常に増殖し、軟骨や骨が変形、破壊されヒトのリウマチ性関節炎に似た症状を示す。この際、関節ではTNF、IL-6などのいわゆる炎症性サイトカイン遺伝子が活性化されており炎症がおこっていると確認できる。しかし、DNAの分解異常がなぜこのような現象を引き起こすのか全く不明であり、そのメカニズムの解明に取り組んでいる。

[1] はじめに

[2] ワークショップ概要

[3] 各討議者からの研究領域の提案

[4] 研究戦略についての全体討議

[5] まとめ

- 結局、バクテリアの感染、ウィルスの感染がなくても、我々の体内で、通常起こっている細胞死や赤血球の分化異常が、関節炎や自己免疫タイプの炎症性疾患を引き起こす可能性がある。

質疑応答

- Damage-Associated Molecular Pattern molecules (DAMP) に関して質問するが、デンジャーシグナルと免疫の関わりというのはどれくらい明らかになっているのか。

→ここで言うDAMPとはHigh-Mobility Group Box 1 Protein (HMGB1) や熱ショックなどによって細胞から（ダメージシグナルが）出てきて免疫系を活性化する、という意味で用いている。HMGB1や熱ショックタンパク質がマクロファージを直接活性化させる可能性が指摘されており、最近、HMGB1に対する受容体の存在も報告された。

- 尿酸もDAMPとかわかれている。最近、「HMGB1はトールライク(Toll-like)のレセプター (TLR) に結合する」などの報告があり、DAMP関連の知見は増えてくるという予感をしている。

→確かに、尿酸もDAMPと考えられる。この分子に対しては細胞内にNOD familyのレセプターが存在する。また、HMGB1に対してはTLR4以外にRAGEと呼ばれる分子も受容体として報告されている。

- (例示された) 関節炎が炎症であるということは誰も疑わないと思う。急性期炎症において、このような滑膜損傷のディフューズプロセッシングはある程度分かっているのか。最初のトリガーから慢性にならないと関節滑膜が増殖しない。最初のトリガリングからプロセスというのはある程度わかっているのか。

→このマウスでの関節滑膜の増殖は生後、数ヶ月で始まる。手足の先端の関節から徐々に症状が現れる。アポトーシスはいろいろな組織でおこりマクロファージはそれを処理している。DNase II遺伝子が欠損すると、様々な組織のマクロファージで、DNAを壊すことができず、このマクロファージは活性化されると考えられる。それがしばらく経つと関節炎を引き起こす。間に何かがあるか。活性化されたマクロファージはTNFを発現していることから、TNFが何かやっているのではと思う。実際にTNFのノックアウトと掛け合わせれば一切病気が出て来ない。

(コメント) そのところが非常に興味深い、ものすごく大事だ。

- 核が適切に処理をされないということが炎症を起こすという話は非常に興味深い。遺伝的に欠損などのモデルを使っておられると思うが、後天的に遺伝子が欠損するようなこととか考えられるか？

→実際、DNase II遺伝子のコンベンショナルなノックアウトマウスを作ると致死になる。そこで、生まれた後でこの遺伝子をコンディショナルにノックアウトさせている。ヒトでもこの遺伝子自身がノックアウトされては生まれてこないであろう。DNase II遺伝子上に変異があるのか、ローレベルしか発現していないなどの可能性もある。ドイツのグループも盛んに調べており、DNase II遺伝子上にリウマチ性関節炎の男性特異的なSNPがあると発表している。今後の検討課題であろう。

■このモデルはリンパ球が関係ない、抗原特異性がないにも関わらず関節の所で特異的に炎症が起こるという点に興味を持っているが、他の組織で炎症の生じる例はあるのか？

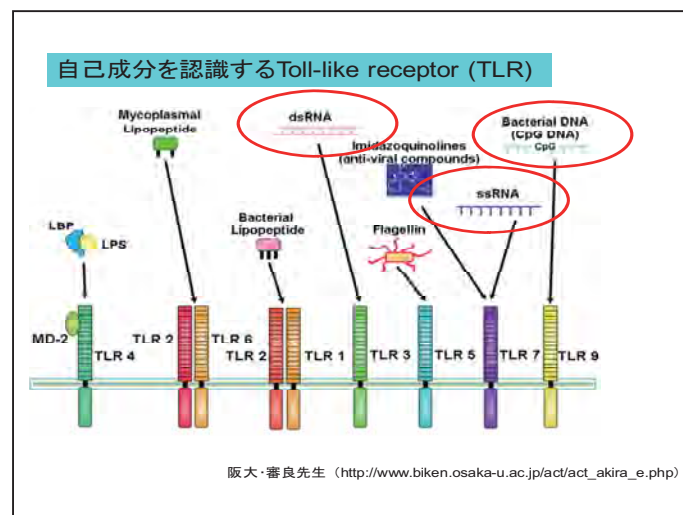
→8ヶ月くらいの時点では、明らかな炎症は皮膚、腸などでは見ることはできない。たまに肺において炎症が見られるが、明確に観察されるのは関節だけ。なぜ関節だけなのか、免疫系が動いていない理由など、全く分かっていない。そういう意味ではヒトのリウマチの原因も分かっていない。我々が開発したマウスがいいモデルになると思っている。

3.4.2: 「急性炎症」

小安 重夫 慶應義塾大学医学部

■炎症は感染防御が重要。

■感染を検知するトールライクレセプター (Toll-like Receptor)、レクチン、あるいは細胞内の受容体であるNODやRIG-I、は異物の認識も行う。貪食細胞、補体、自然抗体、インターフェロンは炎症の惹起に重要。



[1] はじめに

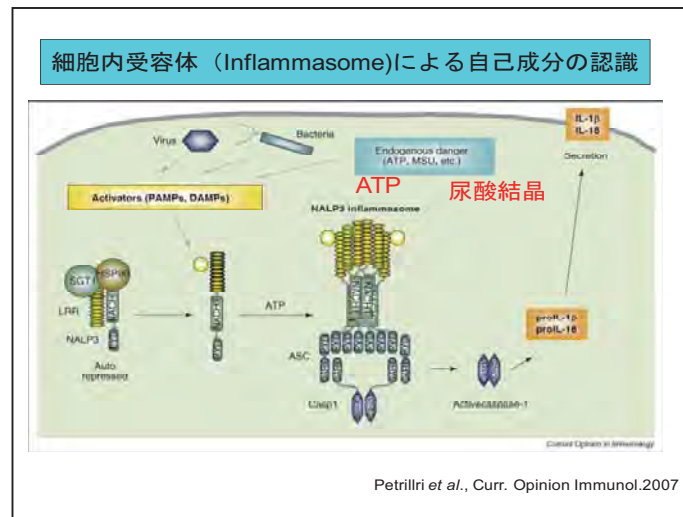
[2] ワークショップ概要

[3] 各討議者からの研究領域の提案

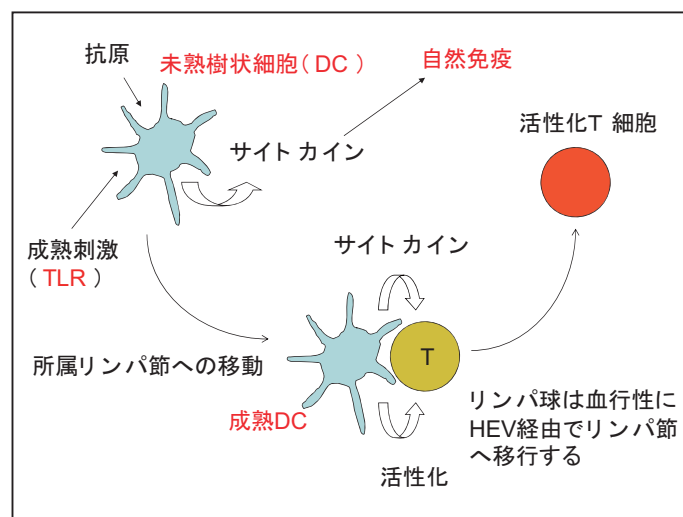
[4] 研究戦略についての全体討議

[5] まとめ

- 炎症は毛細血管の拡張による充血、局所の発熱、透過性の亢進による滲出現象まで3、4週間を要する。
- 炎症は体外由来の微生物だけでなく、体内の自己成分が異物として認識されて炎症が誘導される場合もある。
- 細胞内にあるインフラマソームという構造体はサイトカイン遺伝子発現に直接寄与するのではなく、カスパー1の活性化、IL-1の切断と分泌を介して炎症に寄与することが最近わかってきた。



- 獲得免疫反応に由来する炎症は、抗原を取り込んで成熟した末梢の樹状細胞が所属リンパ節に移行し、獲得免疫を起動しリンパ球を活性化することで生じる。活性化されたリンパ球は炎症の部位にさらに入り込み、それを拡大させる。



- 内因性の炎症誘因物質による急性炎症研究も重要である。
- インフラマソームに変異が起こることによって家族性の炎症疾患になる。
- 自己免疫疾患に関してホメオスタシスをどう考えるかというのも非常に重要な問題である。

- 制御性T細胞が実際にどういうところで病態に関与し慢性炎症を制御する役割をもっているか、まだ分からない部分が多くある。
- 組織特異性がどうやって決まっているかの解明も重要である。

質疑応答

- デンジャーシグナルについて。

→生体にとって害のないものと害のあるものを区別するためのものがデンジャーシグナルだといったのが、Polly Matzingerの最初の主張だと理解している。分子的な例を挙げると病原微生物、DNA、ある種のRNA、尿酸の結晶、HMGB1などが考えられる。

コメント

- 「自然免疫を惹起する機構を人為的に操作するということを、どのように展開をしていけば慢性炎症を制御する創薬に繋がっていくのか。」
- アイデアはない。炎症部位では必ずフィードバックメカニズムが働いているように見えるがそれが破られるか破られないかで次のステップ（慢性化）への対処が決まってくる。現在では多くの疾患研究が慢性の状態を扱っている。慢性の状態を普遍的に考えるか疾患ごとに異なっていると考えるか、でストラテジーが違ってくると思っている。

3.4.3: 「炎症と寛容の間で 炎症慢性化に関する今後の重要研究対象」

清野 研一郎 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

- 免疫寛容のメカニズムはいまだ完全には解明されていない。そのうちの1つのメカニズムとして免疫系の中で制御細胞として働くNKT細胞が免疫寛容の維持において重要であること、またNKT細胞による免疫抑制細胞のはたらきには慢性の刺激が必要ということ突き止めた。
- SIRSはシステミックインフラマトリーレスポンス、サイトカインストームであり、抗サイトカイン療法、ステロイド等の治療を考える（敗血症・多発外傷・熱傷などが原因）
- CARSはアンティインフラマトリーになっている病態で敗血症に抗TNF抗体等の治療をするとむしろ症状を悪くする。
- 慢性炎症の理解には分子生物学も重要。
- NKT細胞を活性化する物質（ α ガラクトセルセアミド）を腹腔投与するとサイトカインが時間単位で多量に出てくるが、経鼻投与では血中のサイトカインに変化は起きない。

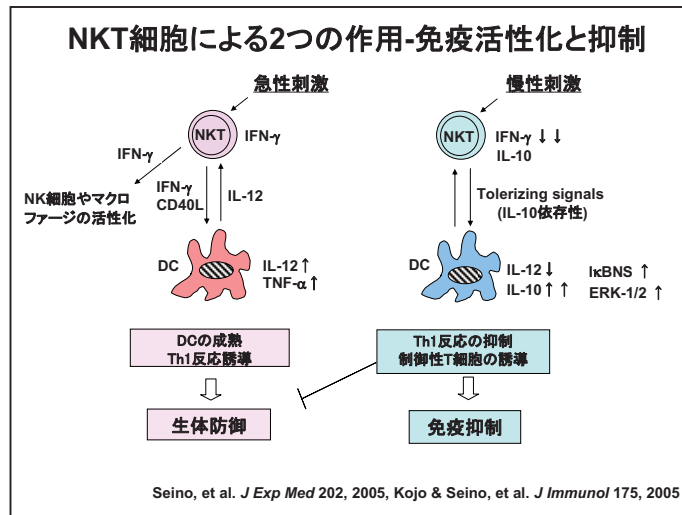
[1] はじめに

[2] ワークショップ概要

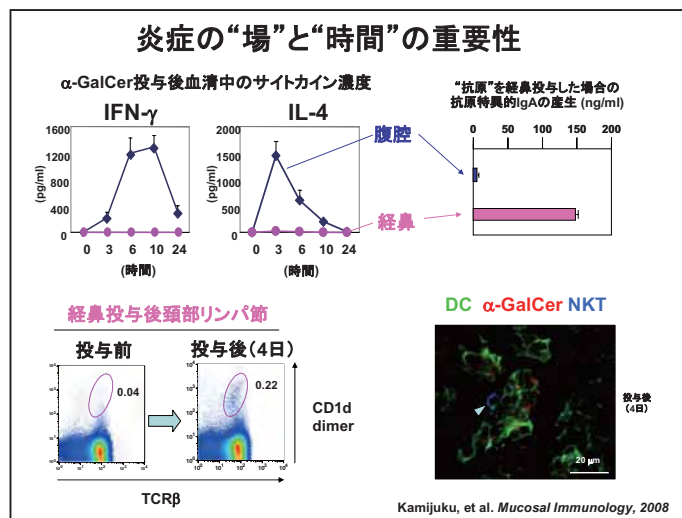
[3] 各討議者からの研究領域の提案

[4] 研究戦略についての全体討議

[5] まとめ



- 炎症の場と時間の制御が、臨床応用において非常に重要（注射ワクチンから、経鼻ワクチンの開発へ、など）
- 移植後の動脈硬化のような慢性拒絶反応には現在のところ効果的な治療はなく、薬も効かない。研究領域として1つの良いファンディングターゲットではないか。
- 今後の研究対象として重要なのは「慢性炎症に伴う免疫抑制機構」「新しいワクチンの開発」、「慢性拒絶反応」、「免疫寛容のメカニズムと誘導法」などが挙げられる。



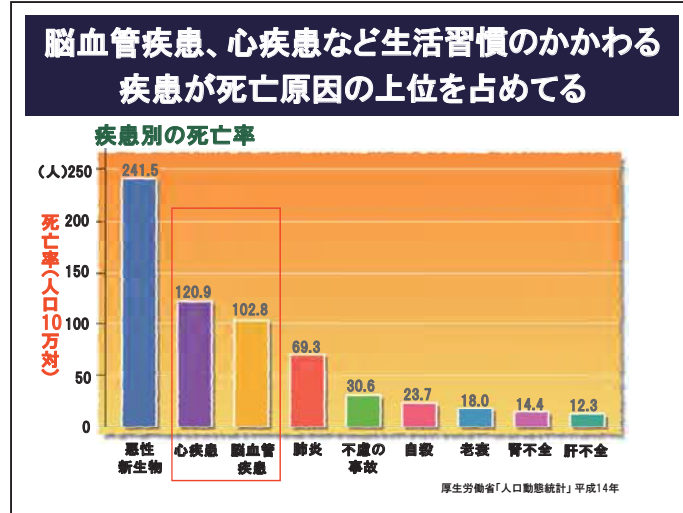
質疑応答

- 経鼻投与のところで、IgAは出るけれどもサイトカインは血中に出ていないということだが、粘膜局所ではサイトカインが時間単位で出ていたりしないのが。→日単位で出ていた。

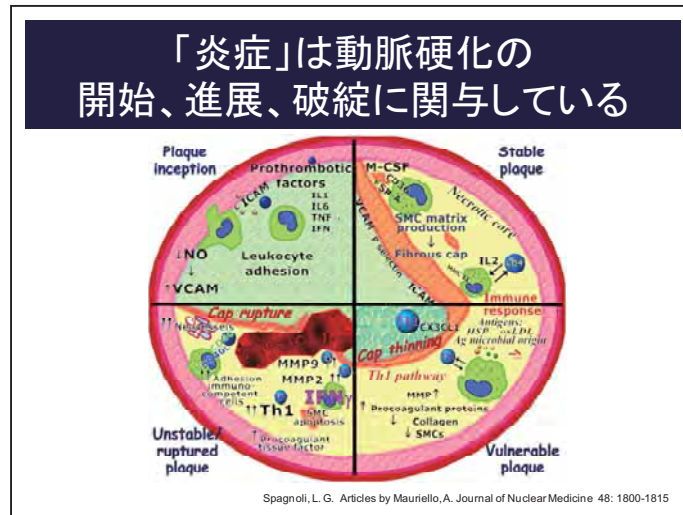
3.4.4: 「動脈硬化と炎症」

佐田 政隆 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

- 臨床的観点から慢性炎症をみると、悪性疾患、動脈硬化を原因とする心疾患、脳血管死を含めると死因全体の3分の1を占める。これらの疾患ではすぐにはなくなるわけではないので、医療費の上で非常に重要な問題である。



- 動脈硬化においては、脂質の代謝研究が行われていたが、この15年間余で、脂質の異常だけではなくて炎症病ではないかということを示す結果が報告されてきた。疫学上からも証明されている。



[1] はじめに

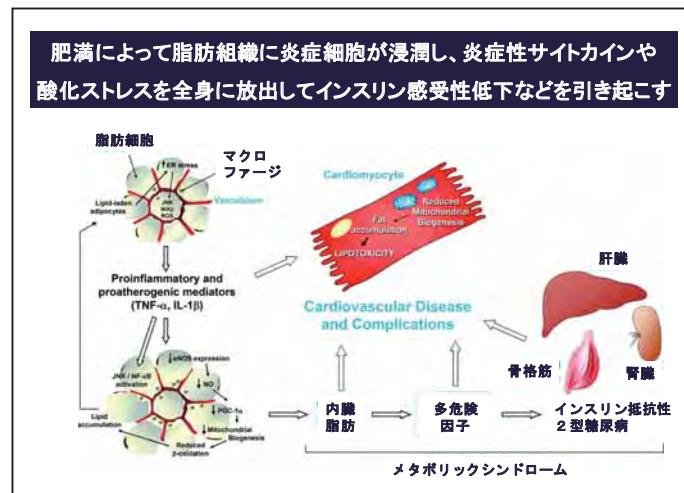
[2] ワークショップ概要

[3] 各討議者からの研究領域の提案

[4] 研究戦略についての全体討議

[5] まとめ

- 炎症としての動脈硬化の治療法としては、スタチンについて確立しており、心筋梗塞の発症の予防にも重要。
- 動脈硬化の炎症がなぜ血管壁で局所的におこるかはわかっていない。
- 生活習慣病（脂質異常症、高血圧、糖尿病）、喫煙などが、血管壁における炎症を引き起こすのかもわかっていない。
- 動脈硬化は50年など期間をかけて、メタボリックシンドロームや生活習慣が惹起して、慢性化することが推察される。メカニズムはわかっていないが、今後5年10年大きな進歩というのが期待できるのではないか。



- 慢性炎症病としての動脈硬化の診断治療法の開発（血管壁に特異的なマーカーを用いたイメージング診断技術）に関心を持っている。
- 動脈硬化の炎症としての診断によって治療法、新薬の開発、医療産業の活性化、そして生活習慣病にかかる医療費の削減が期待される。

質疑応答

- 新薬の開発に興味があるが、動脈硬化のように10年20年で進むような疾患について、炎症メカニズムを狙っていくような新薬とはどういうところに落ちつくのか。
 - 非常に難しい。例えばCOX-2インヒビターは一時期期待されたが逆に心筋梗塞を増やすことがわかった。もちろんステロイドは駄目、大体の免疫抑制剤は（症状を）悪くする。ただ抑えればいいというものではないようだ。
- （診断治療におけるマーカーについて）CRPでは駄目で、（血管壁に）ローカルなものを可視化する分子イメージングに言及していたが、実際今でも例えばFDG-PETでかなり綺麗に動脈硬化層が見えると聞いたことがある。それについてどう思うか。
 - 頸動脈において久留米の研究者が取り組んでいるが、特異度がはっきりせず、周囲で少し炎症が起こっている程度だ。

■(局所的なマーカーによる分子イメージングを用いた診断治療技術開発において) 非常に難しいのは、安価なイメージング法を用いなければ(臨床応用は)難しいのではないかという気がしているが。

→特異に冠動脈だけから出てくるもの(心臓特異的ホルモンであるBNPによって心内圧が測定できるようなもの)が見つければよいと思う。

■高感度でCRPをディテクトした際、臨床的には、全身では弱い炎症が起こっていると考えるのか、どこか局所的に炎症が起こりそれが血中には弱く流れていると考えるのか。

→(全身での炎症と考えている。)太っている方の例を見るとCRP0.2など非常に高い値が持続する。痩せていても冠動脈疾患になる人でも高いという例がある。ただし、健康診断においてCRP0.2だから冠動脈疾患だとは言えない。他の所から来ている可能性もある。冠動脈の炎症を特異的にディテクトするようなマーカーがあればよいと思う。

■スタチンがCRPを下げるのはどうしてか。

→1つはコレステロールを下げることもかもしれない。あとは、スタチンは直接の抗炎症作用があるということが言われている。グラニルグラニルピロリン酸やsmall G proteinなどの系を抑制すると言われている。ただ臨床的にはコレステロールを下げるだけじゃないかとも言われている。

■自身の臨床対象として高安病やループスの血管炎を扱っているが、動脈硬化は基本的に自己免疫疾患に極めて近いものだと思う。動脈硬化とそれらの疾患に関連性があるという仮定で研究を進めていくことについてどう思うか。

→共通するところもあると思うが、高安動脈炎などは、(動脈硬化と)病態もかなり違うので、共通する炎症もあるが、違った経路があるのではないか。

[1] はじめに

[2] ワークショップ概要

[3] 各討議者からの研究領域の提案

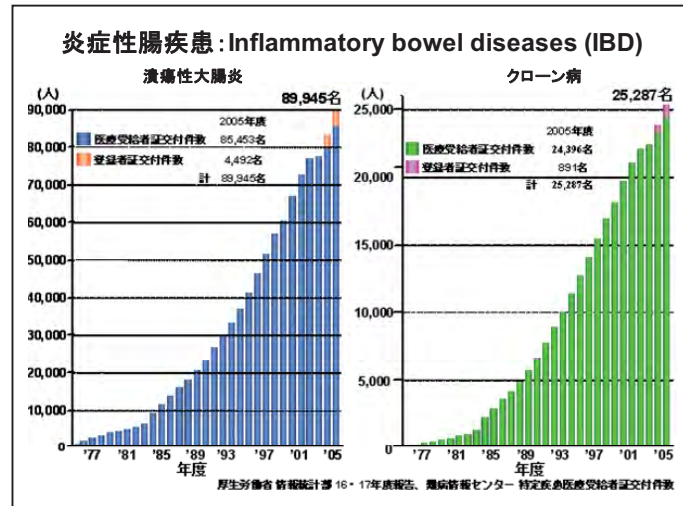
[4] 研究戦略についての全体討議

[5] まとめ

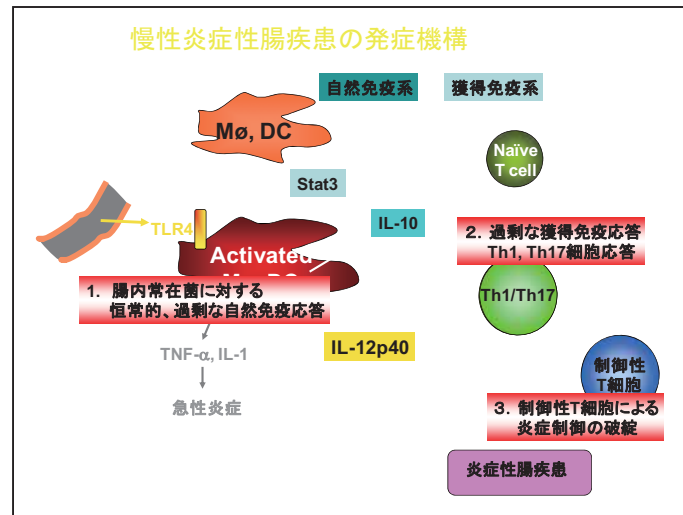
3.4.5: 「組織、個体における炎症慢性化システムの解明」

竹田 潔 大阪大学大学院医学系研究科

- 炎症慢性化の分子機構には個体レベルでの解析が絶対必要。
- 慢性炎症性腸疾患の代表例として潰瘍性大腸炎及びクローン病があり、近年増加傾向（欧米ではもともと多かった）。



- マウスのモデル実験から腸内常在菌に対する免疫応答によって腸管の特異的な慢性炎症が起こっていることがわかってきた。遺伝子改変マウスを用いた解析で詳細な機構を解明中。
- 自然免疫系による炎症反応、獲得免疫系による炎症反応という観点から分子機構の解析を進めることが重要。
- 自然免疫系の炎症反応の経路の多くはNF- κ Bによって制御されているにもかかわらず、早く誘導されるもの（TNF・IL-1など急性炎症に関与）と遅く誘導されるもの（T細胞応答の制御に関わる遺伝子）がある。
- 上記2種の遺伝子制御によって、特にT細胞の制御が行われていることをさらに解析することで、T細胞の暴走を抑えられるようになるかもしれない。



- 自然免疫系の活性について、最近Th17細胞が慢性炎症性腸疾患の発症にも関わることが分かってきた。腸内常在菌から出てくるATPが腸管特異的な樹状細胞に働きかけ、Th17細胞の分化に必要なサイトカインの産生し、分化を促している。ATPによるTh17の分化誘導が過剰になるとやはり炎症性腸疾患が発症するんだということを明らかにした。
- Toll様受容体による微生物の認識がIL-12の産生を促してTh1を作るという暴走も慢性炎症性腸疾患を引き起こす。
- 今後は、サイトカインの産生制御、分化の制御機構などをそれぞれのステップで解析し、慢性炎症性疾患の発症・制御機構を明らかにしていくことが重要。それぞれの観点で分かったことから、最も効果的に、どこで制御すれば炎症の慢性化を防げるのかということをはっきりとさせるのではないかと考えている。

質疑応答

- 腸内常在菌による過剰な免疫応答は、何がトリガーになるのか。例えば、潰瘍性大腸炎の患者さんにおける腸内常在菌は健康な人と違うのかどうかなどは研究でわかっているのか。要は何がトリガーになっているのか。
- 常在菌の種類の違いについては分かっていないが、ミュータント動物の実験で、普段腸管に局在するような自然免疫系の細胞（細胞内センサー、NODのミュータント）というものが腸内常在菌に反応しないという、宿主側のファクターによって炎症が引き起こされると分かっている。ただし、ヒトにどこまで応用できるかというのとは分かっていない。

[1] はじめに

[2] ワークショップ概要

[3] 各討議者からの研究領域の提案

[4] 研究戦略についての全体討議

[5] まとめ

(コメント)

→最近腸内細菌のメタゲノム解析が非重要視されている。常在菌のメタゲノム解析が非常に大事だが、特定領域としてのゲノム研究が継続されないので、どうやって実施するかが、大きな問題になっていると思う。

■T細胞が活性化された組織側がどう反応するかという研究というのはどうやって行うのか？同じように活性化されても反応する系としない系があると思うが。

→そういった観点では正直まだ研究は進んでいない。免疫細胞側からの解析しかできていないのが現状で、これからの課題だ。

■T細胞が暴走を止める機構についての研究は？治療的な成果などはでているか。

→治験的成果としてはまだ分かっていない。T細胞の暴走を止めようとした場合の1つの手立ては、暴走自身を直接止めるような制御性T細胞がある。また、T細胞の活性化を促す樹状細胞系が恒常的な活性化、異常な活性化状況になることによって、T細胞の暴走を導いたりすることがマウスのモデルから分かっている。それを利用して人為的に活性を制御できればT細胞の暴走を長期的に押さえられると考えている。

3.4.6: 「Osisの細胞分子生物学：これからの炎症・免疫研究」

永井 良三 東京大学大学院医学系研究科

■-osisの細胞分子生物学・医学という観点から炎症あるいは免疫学のこれからのを考えている。

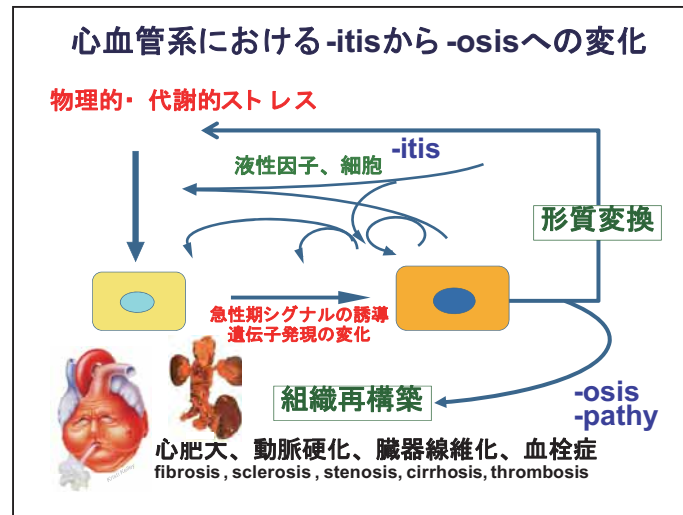
■今世の中では、人口動態が急速に変わっている（少子高齢化）。高齢者の医療費、医療の分配と負担の分担の問題がある。これから日本人の死亡率（人口あたり）が高くなっていく。

■日本の高齢者は90%以上が生活習慣病や循環器疾患など炎症性疾患を持ちながらゆっくり死んでいくため、医療費がかかる。炎症性疾患には、医療のニーズと極めて関連が深く、医療産業のマーケットの対象として重要である。

■ガンの研究費と炎症性疾患の研究費には大きな解離があり、なかなか人材も育っていない。

■-osis（ファイブローシス、スクレローシス、ステノーシス、シローシス、スロンポーシス、ステアトローシスなど）は、一連の臓器障害、機能障害を起こすような病気、〇〇病、〇〇症と呼ばれるものを指す。

- 物理的、代謝的、感染、化学的なストレスによって急性炎症のシグナル（遺伝子）が発現して細胞が変わる過程は-itisといえ、そこにさまざまな細胞の形質転換が起こって適応するが（例、心臓肥大、臓器線維化など）、臓器の三次元構築が大きく変わると、病気（-osis）を発症する。
- EMT（上皮間葉系細胞変換）など繊維化が起きる多様なメカニズムを上手に抑えれば、-osisも抑えられると考えられる。
- 肝硬変（伊東細胞の増加と繊維化による血管の内皮細胞が目詰まりを起こし肝臓の実質細胞も機能障害を起こす）はまさに-osis、シロースである。



- 肥満（脂肪細胞の肥大）はステアトーシスであり、脂肪細胞の間を見なくては-osisとしての理解ができない。肥満すると既存の脂肪細胞が大きくなり、同時に小型の脂肪細胞の新生と血管新生が起こり、そこに炎症細胞が多量に集積する。血管新生因子の抗体を投与すると、既存の細胞だけが大きくなり、間質の反応は抑えられ、インスリン抵抗性が改善する。
- 今までライフサイエンスの光があまり当たっていなかった間質組織には、細胞の分化、炎症、各種の病態形成に関わる非常に大きな世界がある。分子イメージングで間質を調べると肥満が炎症とセットであることが示される。
- 自身の研究で単離した血管平滑筋や線維芽細胞の形質転換における転写因子、KLF5（Kruppel-like factor 5）は幹細胞、ES細胞の維持に非常に重要で、ノックアウトすると個体は生まれてこないが、50%減らすといろいろなストレスをかわして、臓器障害がおこりにくくなる。ガンも育ちにくい。

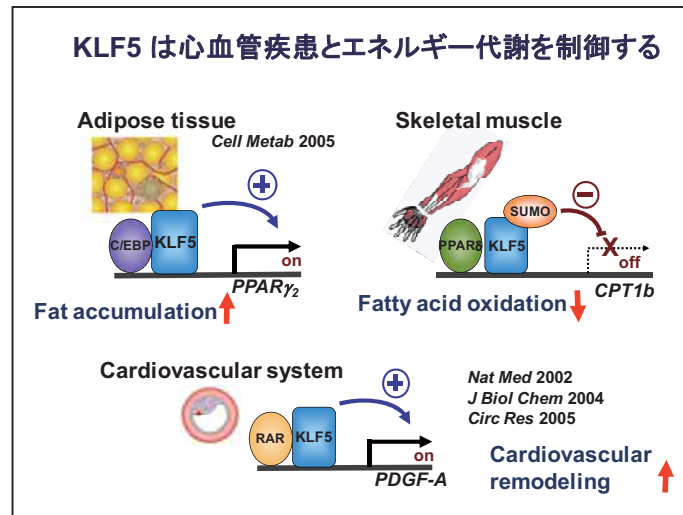
[1] はじめに

[2] ワークショップ概要

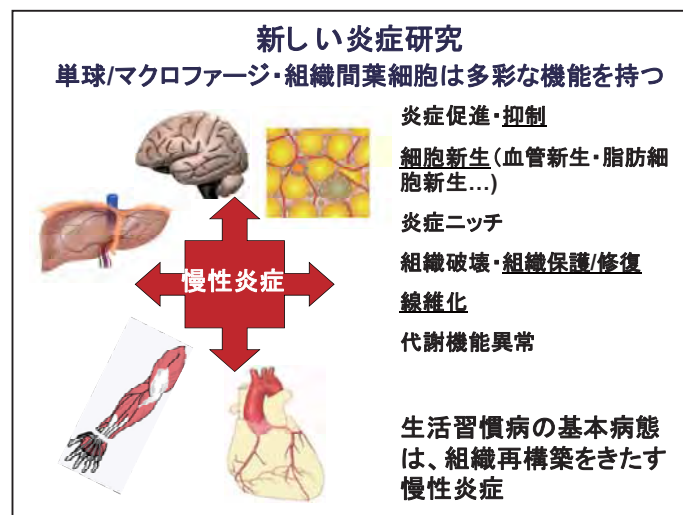
[3] 各討議者からの研究領域の提案

[4] 研究戦略についての全体討議

[5] まとめ



- KLF5は間質細胞に多量にあり、薬の標的としての可能性ももつ。転写因子自体というよりも結合する核内受容体に作用して、細胞の活性化を抑える。動物では綺麗に血管障害を抑制し、ガンの成長も抑制する。
- 慢性炎症は様々な組織の病態に関わる。生体は、過剰な食品や自己成分と病原体の侵入を誤認して、炎症を惹起し組織再構築を起こしてくると考えられる。最近の周りには脂肪が付着しており、過剰な飽和脂肪酸の摂取で内臓脂肪に炎症が生ずるとい話は、接点がある。メタボリックシンドロームと自然免疫のバイオロジーは新しい生物学の課題である。
- 間質細胞の生物学や疾患生物学に基づいたストレス応答、組織再構築の医学をすること、その概念に基づいた医療を展開することが、-osisの細胞分子医学ということではないか。



質疑応答

- -itisというものの状態が慢性化した状態が-osisという理解でよいか。
→単なる慢性化ではなくて、例えば形態形成に関わる遺伝子などが誘導されてくる。それによって三次元の臓器構築が変わることが、-osisの基本病態と考えられる。
- 間質には炎症性変化があるのではないか。そのKLF5の働きについての考えは。モノサイトはその場合は何もやっていないのか。
→そこが自分たちの興味だ。線維芽細胞に選択的にKLF5をノックアウトすると、いろいろな病態形成を抑制できる。モノサイトについては分かっていない。モノサイト特異的に遺伝子をノックアウトできると、機能が分かってくると思う。
- -itisから-osisへの分岐は、ある意味で不可逆的な変化という捉え方だとすると、そこは新たな遺伝子発現を介するのかわ。1つの考え方として、その過程を逆行させられれば、新たな治療になると思うが。
→必ずしも不可逆的ではないと思う。動物モデルで、ある程度肥大や狭窄が起こっても、遺伝子発現を抑制すると回復は可能と思う。
- 遺伝子発現を抑制するだけで改善するのか、さらにそこからいくつかのターニングポイントを経て改善するのか。
→形態形成に関わる遺伝子転写群が局所的に一斉にオンになり、病態形成を進める可能性はある。その悪循環を切れれば、病気と共存し、QOLを改善できると思う。

3.4.7: 「炎症機転からの神経変性への新しい視点」

小野寺 理 新潟大学脳研究所

- 神経変性疾患の進行において慢性炎症機転が関与しているとする、新しい融合領域を作って提案していけるかどうか。
- 神経には変性疾患という病態概念がある。この本質はいまだ不明であるが、高齢者の神経疾患の多くがこの範疇に分類されている。また難治性であり、疾患の進行を止めるところか進行を抑制する治療法も提案されていない。
- 神経変性疾患は、今までは炎症性疾患とは全く異なるプロセスとして考えられていた。しかし、最近、両者の病態には関連があるのではないかと指摘されている (Trends in Neuroscience、Nature Immunologyに総説あり)。

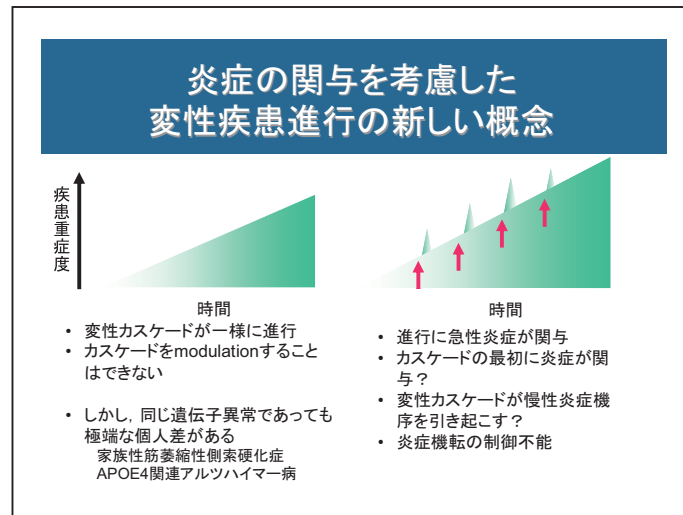
[1] はじめに

[2] ワークショップ概要

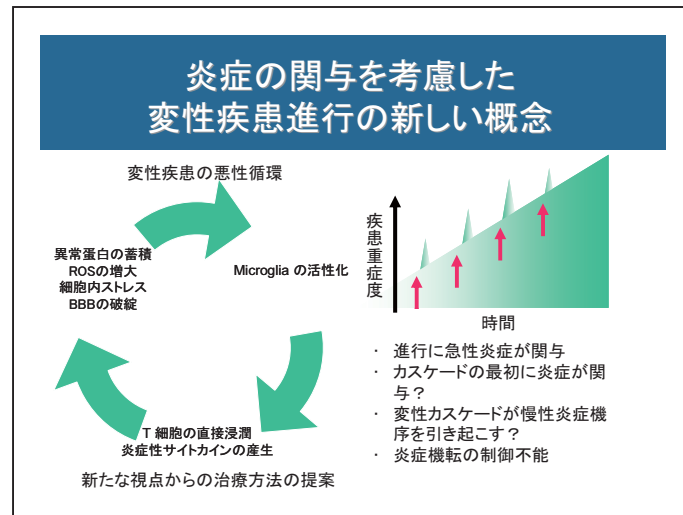
[3] 各討議者からの研究領域の提案

[4] 研究戦略についての全体討議

[5] まとめ



- 炎症と変性の関連を示すものとして次のような物が挙げられる。急性炎症の代表的な疾患として細菌性髄膜炎がある。この疾患では炎症が治まった後も重篤な認知症をきたす事例が多い。この事例は認知症を引き起こす神経変性に対し、炎症機転が密接に関与している可能性を示す。またクリティカルイルネスシンドロームという病態がある。これは非常に強い全身性の炎症性疾患のあと運動神経、感覚神経の強い変性を引き起こす病態である。また急性炎症に伴うせん妄という病態がある。これも炎症と神経機能に密接な関連があることを推察させる。
- 変性疾患における炎症機転の関与として次のような事があげられる。一つはアルツハイマー病やパーキンソン病への抗炎症治療（抗炎症薬、抗体療法）の有効性がある。さらにいくつかの神経疾患において造血幹細胞移植の有効性が示されている疾患がある。またある種の変性疾患ではマクロファージやミクログリアの浸潤が指摘されている。
- いままで神経変性のプロセスは変性のカスケードが始まると一様に悪化すると考えられてきた。しかし、遺伝性の変性疾患で、同じ遺伝子異常があっても同じ臨床型にならない事例はたくさん知られている（家族性筋萎縮性側索硬化症のSOD1変異、アルツハイマー病におけるAPOE4など）。もしかするとこれらの変性のプロセスには、症状を悪化させる他の因子が必要なのではないか。その因子として、急性の炎症が関与している可能性がある。この炎症のプロセスを制御することで、変性疾患の進行を抑えることができる可能性がある。
- 炎症の関与を想定した神経変性の進行機序として次のようなカスケードが提唱される。異常蛋白の蓄積、ミクログリアの活性化、サイトカインの放出、これがさらに異常蛋白の蓄積などのストレスを惹起する。このような悪循環ができていく可能性がある。このカスケードを止めることで神経変性疾患への新しい治療の提案ができるかもしれない。



■現時点で炎症機転の関与が疑われている神経疾患として、アルツハイマー病、パーキンソン病、ポリグルタミン病、脳卒中、副腎白質ジストロフィー症等があげられる。また免疫制御療法が有効な神経疾患として副腎白質ジストロフィー症、脳卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病などが挙げられる。

■炎症と変性を結ぶ例として副腎白質ジストロフィー症の例を紹介する。本症は遺伝性の脂肪酸の代謝異常症である。通常は緩やかに神経変性が進行し、歩行障害を来すが、中には急速に脳の白質に病変が出て、2年くらいで寝たきりになる例がある。この急速な進行に対して、造血幹細胞移植が有効であることが知られている。この効果は遺伝子を修復することではなく、移植細胞が病変部位に遊走し、そこでの炎症を制御している機序が考えられる。本症は神経変性過程と炎症過程が共存する疾患と位置づけられる。

■その他に、慢性の炎症機構からのアプローチが期待される非免疫性の神経疾患として提案できる物として、認知症、特に血管性認知症があげられる。特に脳血管関門の破綻で励起される慢性炎症プロセスによる病態の進展が一つのテーマになるかもしれない。脳実質における炎症の場として、血液脳関門を含む微小循環系は大変注目される。以前から小血管病変とアルツハイマー病が高頻度に合併することが知られている。小血管病変とアルツハイマー病の関連が炎症という観点からつながれば非常にフィールドが大きい。このような炎症を制御するにはいくつかの候補薬剤があり、研究を推進する意味がある。

■また、研究技術においては、近年進歩がある。脳においては、ミクログリアが微小環境をサーベイランスしていると唱えられている。この微小環境のサーベイランスシステムが、慢性炎症の場として重要である。近年になってようやく、生きた状態でミクログリアの微小環境のサーベイランスシステムをみる手法が提案され、この領域を研究できる環境になった (Science,2005)。

[1] はじめに

[2] ワークショップ概要

[3] 各討議者からの
研究領域の提案[4] 研究戦略についての
全体討議

[5] まとめ

- 慢性炎症の定義としては、サイトカインなどメディエーターの制御異常を伴う正常化維持のプロセスの異常と考える。

質疑応答

- 脳の細胞が死ぬプロセスは解明されているか。脳細胞にもアポトーシスのようなプロセスがあるのか。

→変性というプロセスは生理的な量を超えた細胞死である。変性では激しくは死なず静かに数が減っていく。病的にも細胞反応がない状態でただ数だけ減っていく。この過程が、いわゆるアポトーシス様の反応かどうか議論がある。脳に関して言えば、アポトーシスでもネクローシスでもない第三の細胞死の形態があるのではないかとする説もある。脳における細胞死の研究の進展が遅いのは、グリアの環境まで再構築した培養システムが困難であり、それを追えるだけの技術がないことにある。今後コンフォーカル顕微鏡や二光子励起レーザー顕微鏡などを用いて解析できるようになる。

- 副腎白質ジストロフィーに対して造血幹細胞移植を臨床ではじめた理由は何か。

→副腎白質ジストロフィーは遺伝性の代謝異常である。それを正常な細胞で修復すればいいだろうと試みられた。

- アルツハイマー病、パーキンソン病では造血幹細胞移植を臨床でやられているか。

→やられていない。パーキンソン病では臨床例があったかもしれないが、現状ではあきらかな効果は報告されていない。脳卒中は韓国のグループから有効であるとする報告がある。

- グリアの役割について。神経細胞にどういふグロウスファクターを出しているか、ストレスにどう対応しているか。そもそもグリアに特異的な遺伝子あるいはクレマウスみたいなものがあるのかどうか。マイクログリアが特別なグロウスファクターを出している可能性は？

→グリア特異的なCreマウスとしてはGFAP-Creというのがある。しかし胎生期にいろいろな細胞で発現してしまうため、グリア単独というのはまだ難しい。特別なものがあるかどうかというのは今は答えられる知識がない。マイクログリアについても解っていない。

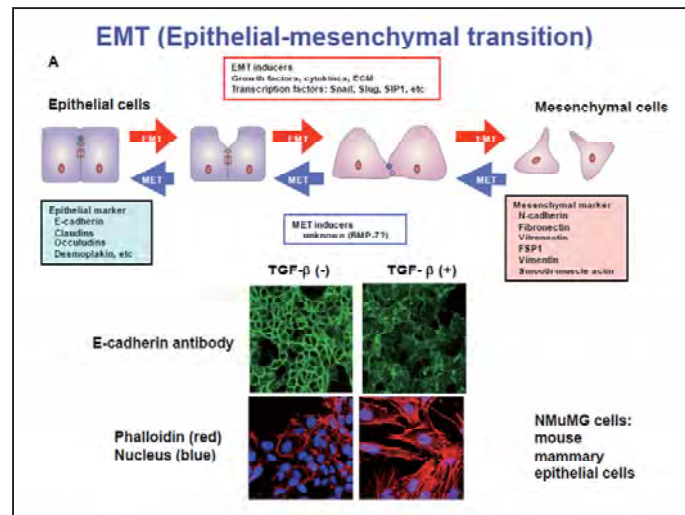
- (意見) アルツハイマー病では抗体療法（マイクログリアの活性化など、適切な炎症を起こすことが変性を防ぐ）が注目されている。炎症をうまく制御し、いい炎症を起こすことが重要ではないか。慢性炎症と、それに伴う変性プロセスという視点は新しい研究フィールドになる。マイクログリア、マクロファージ、グリアの相互作用と神経変性との関連は重要だ。

→今年Nature Medicineにアルツハイマー病のモデルで炎症性サイトカインのシグナル伝達を遮断すると症状が改善するという報告があった。一方アルツハイマー病では抗体療法のように炎症により症状を緩和させる治療法も提案されている。このことから考えると、指摘のとおり、炎症をうまく制御することが重要と考える。

3.4.8: 「炎症から、線維化とEMT (上皮間葉系細胞変換)」

宮園 浩平 東京大学大学院医学系研究科

- 炎症という範囲が広がってしまう。何を指すのか、いいキーワード、いいキャッチフレーズが必要ではないか。
- 強皮症は病期の初期の浮腫が起こっている（炎症）時期と、後期の萎縮が起こっている（線維化）時期があり、それが1つの「強皮症」という言葉で使われている。それぞれの病期でどういう治療をするかということをよく考えないと完全に線維化が起こってしまって萎縮が起こっている時期に一生懸命炎症を止めようとしても効果がない。急性炎症から慢性炎症の移行をきちんと把握し治療法を考えていくことが必要だ。
- EMTという言葉が欧米で注目されている（ネイチャー系雑誌にレビュー論文あり）。上皮様の細胞が間葉系の細胞になるところに、サイトカイン、増殖因子、転写因子が関係している。



[1] はじめに

[2] ワークショップ概要

[3] 各討議者からの研究領域の提案

[4] 研究戦略についての全体討議

[5] まとめ

- EMTの例として、マウスの上皮細胞にTGF- β を加えるとE-カドヘリンがなくなり、アクチンが再構築して間葉系の細胞になっている。一方で小安先生が話されたようなEMTの逆のプロセス（MET）はあるか、ということが重要である。線維化の過程でEMTを起こし間葉系になった細胞が線維症に関係しているとする、間葉系になった細胞を上皮様細胞に戻してあげるようなメカニズムが分かればよいのではないか。EMTの過程が可逆性なのか不可逆性なのかはほとんど分かっていないが、方法はあるはずだ。METというのは将来非常にいいキーワードになるのではないか。
- 2002年ごろから、線維症を起こしている組織では骨髄由来の細胞が関係している（EMTを起こして線維芽細胞になった細胞が線維症に関係している）ことが指摘されてきた。病変の組織にある線維芽細胞の3~4割はEMT由来のものではないかと言われている。

質疑応答

- 間葉系細胞を上皮細胞に戻す場合、*vitro*では遺伝子を入れてiPS細胞作製というような形を作ろうと思えばよいが、*vivo*で治療として行う場合の方法は？
→*vitro*では、TGF- β の作用と拮抗するなどの手法で上皮に戻すことができる。発生の段階ではMETというのはけっこう記載がある。腎臓の尿細管上皮がいったん線維芽細胞になったものをBMPでMETを起こさせたというデータもあるので、外的なシグナルによって（上皮様細胞に戻すことは）可能ではないかと思う。
- 外的に他のサイトカインなどを入れることによって変えることができるのか？いわゆる正常な生体ではそういうことが起こりうるのか。病気のときにはMETは起こり得るのか。
→可能である。外的にサイトカインなどを入れることによって変えることができる（創傷治癒に向かうか線維化に向かうかのクリティカルポイントのところ、METの話とかなりリンクしているのではないかと、というコメントあり）。

（コメント）

上皮様の細胞がEMTを起こすと、浸潤を起こしていく。また、転移したところでもう1回がん細胞はMETを起こしてそこに生着するという報告をしている研究者もいる。METは我々が思った以上に生体のなかで起こっているのかもしれない。

（コメント）

炎症とがんの間にはかなり重要な関係があり、がんの発生のところでは臨床が重要だということも間違いないと思う。腫瘍組織にあるマクロファージをターゲットに発がんを予防しようという案は随分言われている。

3.5. 研究課題についての全体討議

各発表者からの研究紹介、提案を集約すると、基礎研究としては以下のような研究項目が現状で重要視されていることが明らかになった。

- ・ 自己の細胞処理不全による炎症機構
- ・ 内因性受容体による自己成分の認識と慢性炎症
- ・ 炎症の組織特異性
- ・ 慢性炎症に伴う免疫抑制機構
- ・ 新しいワクチン開発
- ・ 慢性拒絶反応
- ・ 免疫寛容のメカニズムと新しい誘導法
- ・ 炎症を指標にした動脈硬化進展、破綻のマーカー開発
- ・ 炎症を標的とした治療法、新薬の開発
- ・ T細胞の過剰応答の制御機構
- ・ 非実質細胞の生命科学と疾患生物学に基づくストレス応答と組織再構築の医学・医療
- ・ 脳微小環境の炎症と神経疾患
- ・ 上皮間葉移行の制御機構

また、これらの研究項目の推進にあたっての留意点、着眼点としては以下の意見がだされた。

- ・ 上皮間葉移行の制御機構
- ・ イニシエーターをどうとらえるかが重要
- ・ 免疫応答ではない初期応答を考える必要がある
- ・ 急性、慢性のエフェクター
- ・ 急性炎症（好中球、マクロファージ、サイトカインによる一過性の生体応答。炎症が鎮まると正常になる）の分野に関してはずいぶん研究はされている。むしろ慢性炎症（原因となるものが除かれない状態）についての研究を進めることが重要
- ・ 炎症をおこした組織・器官の再構築
- ・ 治療・予防につながるものをターゲットにすべきでは。原因を排除するのか病態を抑えるのか？
- ・ 老化に関わるものが多く、共存を考えるべき。悪化を抑制することがポイントではないか

[1] はじめに

[2] ワークショップ概要

[3] 各討議者からの研究領域の提案

[4] 研究戦略についての全体討議

[5] まとめ

上記の議論を踏まえ、慢性炎症の制御、という観点から、推進すべき研究内容を整理すると、下記のようなものが挙げられた。

- 炎症の原因となるものが除かれない状態（慢性化）による病態形成
- 炎症における生体組織反応の生物学
- Para-inflammationによる病態形成
- ApoptosisでもNecrosisでもない細胞死（と炎症）
- 炎症の組織特異性
- 慢性炎症の段階的進行過程（慢性炎症の進行における急性応答、フォーカスの形成）

4. 研究戦略についての全体討議

4.1. 「炎症の定義、ひいては炎症という言葉の妥当性」

- ・ローマ時代の炎症の定義

Celsus (30BC-38AD) は、炎症を、Rubor et tumor cum calore et dolore (redness and swelling with heat and pain) と記述した。すなわち、古から炎症は、様々な原因による組織傷害に対して、生体が発動する治癒プロセスと理解されていた。

- ・現代において炎症に内包される生命現象

大きく分けて抗原認識、免疫応答、間質・循環性因子発動が挙げられる。抗原認識は、感染源、変性した自己物質、化学物質、などの非自己としての認識を意味する。免疫応答は、具体的には細胞の誘導、活性化、増殖、分化などである。また、間質・循環性因子とは、化学伝達物質、サイトカイン、ケモカイン、血管、組織・間質の再編成、線維化であり、抗原認識、免疫応答の後、炎症急性期あるいは炎症慢性化にともない発動されるものを指す。

- ・炎症の定義

生命科学の急速な進展で、炎症を定義だてるのは難しいものの、「炎症は生体が有害な刺激を受けた際に発動される免疫応答および組織修復であり、その症状として発赤、熱感、膨張、疼痛、機能障害が挙げられる。」と暫定的に定義だてることにする。

- ・研究戦略における炎症とという言葉の妥当性

炎症が消散せず、持続する炎症の慢性化は、組織の機能不全、異形成、破壊をもたらす罹患状態と認められつつある。炎症の慢性化は様々な疾患と関わることで明らかになりつつある。昨今の医学研究において、慢性炎症は多くの疾患の要因と認識されるようになり、一方で、炎症自体は、罹患状態ではなく、多くの人々において、深刻なものではないとみなされているため、単に炎症という言葉で冠するのではなく、「炎症の慢性化」とまで言及することで、研究戦略の妥当性を表現できるのではないかと考えられた。

[1] はじめに

[2] ワークショップ概要

[3] 各討議者からの
研究領域の提案

[4] 研究戦略についての全体討議

[5] まとめ

4.2. 「研究課題の構造化と研究推進方策」

- ・研究課題原案の再考

本WSでは、事務局案として、急性炎症、炎症慢性化、疾患発症の三項目をあげて、議論を進めてきた。前項から、炎症の慢性化を重要視して、研究課題を構造化していくことが妥当であろうと考えられた。

- ・炎症の慢性化のまとめ

炎症が消散せず、持続することで、組織の機能不全、異形成、破壊をもたらす罹患状態。炎症の慢性化は様々な疾患と関わるということが明らかになりつつある。炎症が慢性化する原因は、様々な抗原物質、生体応答機能の破綻、間質環境の変化などが考えられているが、未解明な点が多いということが明らかとなった。

- ・研究課題再構成の方向性

炎症の慢性化を基軸として、研究課題を再構成していく必要がある。それにあたり、「急性炎症」の項目は再検討が必要であろうと考えられた。具体的には、急性炎症が消散せず、慢性化することを内包する項目に改める必要がある。また、炎症慢性化自体が罹患状態とも呼べると理解されたため、「疾患発症」を特にとりあげることにも再考すべきと考えられた。

- ・追加検討事項

炎症関連研究を進める上で、炎症関連疾患の組織特異的発症、また、長期間にわたる発症プロセスを鑑み、時空間を考慮した解析が重要であるため、研究課題としてとりあげる必要があるかもしれない。

- ・研究推進方策

現在、炎症を標榜して研究を進めている研究者は我が国では少ない。しかし、潜在的に本研究分野に参入できる研究者層は少なくないことが明らかとなった。それをふまえて、目的志向型の研究施策の展開のみならず、研究者層の拡大を可能とする施策も重要であると考えられた。研究推進は高齢化進行を考えると喫緊であり、また、それを数年にとどまらない期間展開する必要性が認められた。

4.3. 「総論」

- ・ 研究開始の契機

慢性炎症は多くの疾患の要因と認識されるようになり、神経・筋疾患、消化器疾患、精神疾患、代謝性疾患、骨・軟骨疾患、循環器疾患、感覚器疾患、自己免疫疾患、がんなど、高齢化と密接に関連する疾患群との関連が認められつつあることが分かった。炎症関連の研究を開始する契機を今、迎えていることは確かである。

- ・ 科学としての意義

炎症関連疾患は、多岐にわたる、我が国がこれまで進めてきた、がん研究、脳研究と関連しながら、さらに免疫研究、再生医学研究とも関連し、ライフサイエンスの中で学際的分野を創出する可能性がある。そこから新しい科学やブレイクスルーがもたらされる可能性がある。

- ・ 研究戦略策定において分析すべき事項

一方、原点回帰をすると、米国や英国では炎症関連施策の施行実績があるが、なぜ我が国ではこれほど重要性がある炎症研究が重要視されなかったのか、冷静に分析する必要があると考えられる。国外でもNIH Road Map候補となりながらも、成立しなかった事実を注視する必要がある。

- ・ 公的資金投資意義の確認

多岐にわたる疾患に炎症の慢性化が関わることが認められつつあり、公的資金を投資する必要性はある。しかし、研究成果を社会実装させるためには医薬品産業の力が不可欠であり、炎症関連研究の達成目標をどこにおくおかの議論が必須である。シーズ創出のみでよいのか、またはトランスレーショナルリサーチを考慮していくのかを明確にしていく必要がある。施策としてのフィージビリティを十分に検討すべきであろう。

[1] はじめに

[2] ワークショップ概要

[3] 各討議者からの研究領域の提案

[4] 研究戦略についての全体討議

[5] まとめ

5. まとめ

本ワークショップにおいて「先制医療基盤を創出する炎症研究」の定義、炎症研究の推進でもたらされる科学的、社会的意義を本ワークショップで議論した結果、炎症研究は高齢化社会を迎える我が国において必要とされる医療の基盤を形成する上で重要であり、喫緊に推進すべきであることが確認された。一方で、その推進においては研究課題の構造、推進方法などの課題点も明らかになった。

即ち、高齢化の進行に伴い、即、死に至る疾患から長期間患う疾患へ医療ニーズが展開しつつある状況を鑑み、先制医療を形成していく重要性がさらに高まりつつあることが確かめられた。一方、昨今の医学研究において、慢性炎症は多くの疾患の病因と認識されるようになり、神経・筋疾患、消化器疾患、精神疾患、代謝性疾患、骨・軟骨疾患、循環器疾患、感覚器疾患、自己免疫疾患、がんなど、高齢化と密接に関連する疾患群との関連が認められつつあることも分かった。炎症が契機となっている疾患には、急性炎症、慢性化を経て、最終的に疾患発症まで至るまでに、10年単位の長期的な経過をたどるものが含まれる、という事実も重要である。その上で、現状では炎症の急性と慢性の分岐点の評価技術が未成熟である点に留意すべきと考えられた。また、炎症の研究は、一部で免疫研究を含むが、組織修復や恒常性維持も含まれる学際的研究であり、新しい科学を創出する意義も理解された。一方で、炎症研究施策の設計に際しては、国際的に創薬が難しい状況下、炎症研究から基盤技術を創出する研究課題の構造が重要であることも認識された。同時に、炎症研究という新しい分野への研究コミュニティの誘導、ないし、担い手となる研究者層の充実が我が国の課題であると考えられた。

今後、研究開発戦略センターにおいて、“炎症の慢性化”を主軸に国外調査等をへて、炎症、また炎症慢性化の定義の検討も含めて研究開発戦略として策定していく。具体的には、国際比較、すなわち、疫学、研究開発力、医薬品産業力、施策展開、規制などの観点の調査を実施し、その結果をふまえて、戦略プログラム「炎症の慢性化機構の解明と制御」として研究課題の項目とそれらの構造、そして推進方法を検討していく。

■ 報告書作成メンバー ■

江口吾朗	上席フェロー	(ライフサイエンスユニット)
石井哲也	フェロー	(ライフサイエンスユニット)
福士珠美	フェロー	(ライフサイエンスユニット)
山本雄士	フェロー	(臨床医学ユニット)
川口 哲	フェロー	(ライフサイエンスユニット)

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ報告書

「先制医療基盤を創出する炎症研究」

CRDS-FY2008-WR-11

独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

平成21年2月

ライフサイエンスユニット

〒102-0084 東京都千代田区二番町3番地

電話 03-5124-7486

ファクス 03-5124-7385

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

©2008 JST/CRDS

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。

