

2.1.12 免疫・炎症

(1) 研究開発領域の定義

免疫は「ヒトが疫病（感染症）から免れる仕組み」としての理解に端を発し、長年に亘ってその詳細なメカニズムの研究、および医療応用が進められてきた領域である。現在では感染症や自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー性疾患に加え、がん、神経疾患、代謝性疾患など、多様な疾患群の根底に免疫が深く関わっていることが見いだされており、生体の恒常性維持に不可欠の基盤的な生命システムであると言える。それら疾病のメカニズムの理解にとどまらず、免疫機構に着目した医療技術として、抗体/サイトカイン医薬、人工免疫細胞医薬（CAR-T、TCR-Tほか）など、産業インパクトの大きなものが次々と登場している。

(2) キーワード

ヒト免疫学、慢性炎症、マクロファージ、自然免疫リンパ球、抗腫瘍免疫、免疫チェックポイント、免疫ゲノム、神経免疫、免疫代謝、3次リンパ組織、常在細菌、抗体医薬、サイトカイン

(3) 研究開発領域の概要

【本領域の意義】

感染症を免れるため病原微生物を非自己として認識し排除する免疫システムは、がん細胞や移植片も非自己として認識するため、感染症のみならず、がん免疫、移植免疫の観点でも免疫系を理解することが必要である。さらには、免疫システムの制御の破綻により、自己免疫疾患、自己炎症疾患、アレルギー性疾患など多くの人々のQOL低下と関係する様々な疾患が発症する。免疫系の理解と応用展開は、抗体医薬、遺伝子改変免疫細胞医薬（CAR-T、TCR-Tほか）など、巨大な市場を形成、あるいは形成しつつあるイノベーティブな医療技術として結実している。本領域は、生命の理解の深化、および健康・医療技術の創出、の両面において大きな存在感を示している。

【研究開発の動向】

免疫疾患および感染症、炎症性疾患、がん、移植などにおける免疫システムの理解が飛躍的な進展も相俟って、特に21世紀以降、がんおよび炎症性疾患を中心に目覚ましい治療効果を発揮する抗体医薬が開発され、昨今の医薬品市場を席卷し続けている。これは、長年に亘って取り組まれてきた免疫科学の基礎研究の成果の賜である。抗体医薬については、更なる高性能化、および低コスト化の両方向に向けた開発が今後加速するものと考えられる。また、腸内細菌や食物と様々な免疫系との関係も注目を集めており、常在菌と免疫系、あるいは常在菌と疾患群の関係が次々と解き明かされているところであり、細菌叢の制御により疾患を治療しようとする挑戦的な研究も進められている。

基礎研究段階ではあるが、多発性硬化症のような自己免疫疾患のみならず、アルツハイマー病、脳梗塞、自閉症などの精神・神経疾患と免疫系との関係が明らかにされつつある¹⁾。また心筋梗塞や動脈硬化、肥満や糖尿病などの心血管系疾患、代謝性疾患においても免疫系の関与が指摘されている。このような慢性炎症においては、マクロファージのサブセットやサイトカインを産生する自然リンパ球の関与に加え、制御性T細胞（Treg）などの獲得免疫系の役割についても関心が集まっている。

わが国で発見されたTregの研究は今も活発であり、その発生・分化、安定性と可塑性、多彩な機能を制御する分子メカニズムの研究、そして組織修復・組織幹細胞維持・代謝恒常性維持などの非免疫学的機能（生体恒常性維持機能）に関する研究は特に盛んである^{2, 3)}。自己免疫疾患や炎症性腸疾患、アレルギー疾患といった病的な免疫応答に起因する様々な疾患の治療にTregが根本的な解決法をもたらすと期待されている。例えば、体外で増幅したTregを養子移入することで、自己免疫疾患、移植片対宿主病、臓器移植の拒絶反応の抑制を目指す臨床研究も行なわれている^{4, 5)}。一方、抗腫瘍免疫を増強するために、Tregを除去し免疫

抑制機能を抑える技術開発も進められている⁶⁾。

近年、様々な疾患、臓器において、「三次リンパ組織」と呼ばれる炎症性微小環境の形成が報告されている⁷⁾。三次リンパ組織は異所性のリンパ組織で、主にT細胞、B細胞の集簇から成り、その他、抗原提示細胞である樹状細胞、骨格となる線維芽細胞、濾胞樹状細胞、リンパ管、高内皮細静脈などの多様な構成成分が存在する⁸⁾。また、ただ単なる血球の集簇ではなく、その内部でB細胞の成熟、クローン拡大、抗体産生細胞への分化が生じるという二次リンパ器官と類似した機能的側面を持つ⁹⁾。一方、二次リンパ器官と異なり被膜をもたないため、周囲の抗原に暴露されやすく、周囲の細胞群と密接な相互作用を形成する。これまで、三次リンパ組織は自己免疫疾患、慢性感染症、様々な悪性腫瘍、移植片など慢性炎症が惹起される幅広い病態で報告され、加齢に伴う臓器機能低下の一因としての報告も見られる⁷⁻⁹⁾。

医療応用の観点から最も注目を集めているのが腫瘍免疫である。長年に亘って進められてきた、腫瘍細胞が抗原性を獲得するメカニズムの研究に加え、免疫チェックポイント阻害の研究から大きな成果が得られている。その結果として免疫チェックポイント阻害に作用する抗体が臨床現場で大きな注目を集めているが、それ以外にも、様々な抗腫瘍免疫賦活化薬の開発が進められている。一方、免疫チェックポイント阻害薬の効果が見られない患者群の存在も明らかになり、免疫チェックポイント阻害薬に対する抵抗性のメカニズムの解明、臨床予測性の高いバイオマーカー探索、新たな免疫チェックポイント分子の研究などが進められている。また、CAR-Tなど人工的に免疫細胞を改変して治療に応用する試みも実用化に向けて進んでいる。わが国においても腫瘍免疫研究は活性化しているが、世界的なレベルからはやや遠く、医療応用でもオプジーボ（抗PD-1抗体）およびモガムリズマブ（抗CCR4抗体）以外の開発は極めて遅れている。

免疫応答の基盤としてのゲノムの解析も急速に進展しつつある。次世代シーケンスの進歩により、遺伝子多型、トランスクリプトーム、さらにはリンパ球サブセットの関連が網羅的に明らかとなりつつある¹⁰⁾。また、遺伝子多型情報とエピゲノム情報を統合して、免疫疾患の遺伝的リスクがどの免疫担当細胞サブセットに濃縮されているか評価するアプローチにより、ヒト免疫疾患の病態の理解が深まりつつある¹¹⁾。特に関節リウマチの関節滑膜、全身性エリテマトーデスの腎臓、炎症性腸疾患の腸管粘膜など、ヒト免疫疾患の局所のマササイトメトリーやシングルセルRNAシーケンス解析は、炎症局所の免疫担当細胞の構成と治療抵抗性と関連する、特定の免疫担当細胞を明らかにしつつある¹²⁻¹⁴⁾。このような炎症局所の知見は、創薬標的の同定や疾患の層別化に大きく寄与することが期待される。日本における同様のデータの集積は必要だが、先行する海外データも活用することで必要サンプル数は抑制できる可能性があり、日本人の知見を得るための戦略が求められる。

予防医学への免疫学の貢献は、長い歴史に渡り、ワクチンへの応用という形で非常に大きい。直近の特筆すべき事例はCOVID-19に対するワクチンであり、欧米の研究者や製薬企業が10-20年近く前から取り組んできたmRNAワクチン（LNP）である。わが国でも様々な形でワクチン開発が展開されているが、今後はパンデミック対策も視野に入れ、従来の延長線上ではないワクチン実用化に向けた戦略転換が必要と考えられる。

世界的にも免疫研究は大きく活性化しているが、医療技術創出の観点の強まりも相俟って、旧来よりマウス免疫学において蓄積されてきた知見を一気に止揚させ、マウス免疫学にとどまらずいよいよ本格的にヒト免疫学を推進しようとする潮流が年々強まっている。

(4) 注目動向

【新展開・技術トピックス】

腫瘍免疫分野において、T細胞による免疫応答を負に制御するCTLA-4やPD-1の作用を抑制することで免疫応答のブレーキを解除するという概念（免疫チェックポイント阻害）により、抗CTLA-4抗体や抗PD-1抗体が臨床試験で著効を示している。現在では抗CTLA4抗体と抗PD-1抗体との併用療法やTregの除去抗体、抗CCR4抗体との併用をはじめとした様々な抗体との併用、あるいは他の抗がん薬との併用療法の効果が検討されている。「免疫応答の負の制御を解除」という観点では、Tregの除去も有効である事が動物実験

で示され、種々の腫瘍への応用開発が進められている。また、様々な抗がん薬や生理活性物質への干渉（例えばCOX阻害薬）との組み合わせが調べられている¹⁵⁾。一方でチェックポイント阻害に抵抗性の腫瘍や抵抗性を示す患者群の存在も明らかになり、抵抗性の分子機構の解明と解除方法の研究が盛んに進められている。さらに、免疫チェックポイント抗体を使用の際、致死的な副作用が発生するケースがあることが重大な問題となっており、その機序の解析に基づく阻害・防止方法の開発は喫緊の課題である。しかし、マウスモデルでは限界があり、免疫ヒト化マウスなどを活用したヒト腫瘍とヒト免疫系を効率よく研究する手法の開発が求められている。さらにフォスファターゼやSOCSなどの細胞内シグナル伝達阻害分子やTregのマスター遺伝子であるFoxp3なども広義のチェックポイント分子といえる。今後は細胞表面分子に加え、細胞内分子や転写因子もチェックポイント阻害の対象として研究が拡大すると思われる。

肥満、糖尿病、癌、アルツハイマー病など、多様な疾患に「慢性炎症」が関与することが明らかにされてきている。しかし、慢性炎症を実験的に研究するシステムが不足しており、この分野は必ずしも必要とされている程に進んでいない。マクロファージに様々なサブセットが存在することや新しいサイトカイン産生性自然リンパ球（innate lymphoid cell: ILC）の発見は、線維化や組織修復に関する理解に新たな方向性を与えており、今後の展開に期待がもたれる研究が進みつつある¹⁶⁾。

神経系と免疫系の密接な相互関係の解明が進展している。多発性硬化症のような自己免疫疾患はもとより、ミクログリアを介した様々な自然免疫反応が疼痛、神経伝達やアルツハイマー病と関連することが報告されている。例えばアルツハイマー病のモデルマウスではIL-23を欠損させるとAβの沈着が減少することが報告されている¹⁷⁾。また、脳内のインターフェロンγが社会行動を促進させることや、インフラマゾームの活性化が加齢による学習能力の低下と関連することなども報告されている¹⁸⁾。これらの詳細なメカニズムの解明はこれからであるが、免疫系と神経系の相互作用に関する研究はますます発展すると考えられる。

Tregの発生・分化と機能のメカニズムについての基礎研究が進展するとともに、Tregを“living drug”として用い、自己免疫疾患、移植片対宿主病（GvHD）、臓器移植の拒絶反応の緩和に応用しようという試みも活発である⁵⁾。Tregが抗腫瘍免疫を弱めていることも明らかになり、Tregの除去や機能抑制を介したがん治療の可能性に注目が集まっている⁶⁾。Tregの発生・分化に関しては、マスター転写因子Foxp3の発現を制御する様々な細胞外からのシグナルと遺伝子発現制御機構が同定されるとともに、Tregの発生・分化と維持におけるFoxp3による制御とエピジェネティクス制御の重要性が示された²⁾。Foxp3発現やエピジェネティクスを制御することで、様々な疾患の治療に用いることのできる機能的に安定なTregを誘導する試みが始まっている¹⁹⁾。Tregと腸内細菌との関係性についての研究も大きく進んでいる。多くのTregは胸腺内において自己抗原を強く認識することで分化する一方、Tregは末梢組織、特に腸管粘膜などのバリア組織において腸内細菌抗原や食物などの無害な外来性抗原により効率的に誘導され、腸管のみならず全身の免疫系の恒常性維持に重要であることが明らかにされた。そして、腸管においてTregを選択的に誘導する腸内細菌種とその代謝産物が同定され始めている²⁰⁾。アレルギー疾患や炎症性腸疾患、自己免疫疾患など様々な免疫疾患の環境要因として腸内細菌叢の乱れ(dysbiosis)が注目されているが、腸内細菌によるTreg誘導は、腸内細菌と様々な疾患を結びつける一つのメカニズムとしても脚光を集めている。Tregの機能とその制御メカニズムについても、ここ数年で新しい知見が得られている。Tregは不均一な細胞集団であり、リンパ組織のみならず、様々な非リンパ組織にも局在し、組織環境、炎症環境からの様々なシグナルに応じて遺伝子発現を多様に変化させ、異なるサブセットに機能分化することが明らかにされた。そして、これら組織に局在するTreg（組織Treg）は、組織局所において免疫抑制機能と抗炎症性機能を示すのみならず、組織や全身の恒常性の維持に重要な役割を担うことが明らかにされてきている^{3, 21)}。例えば、内臓脂肪組織に集積するTregは、代謝性炎症を抑制することで全身の代謝恒常性に影響を及ぼす。加えて、Tregは組織を構成する非免疫細胞とも相互作用し、傷害された組織の修復を促進し、組織幹細胞の自己複製・分化を制御することが報告されている。また、神経変性疾患や代謝性疾患など、慢性炎症が関わる様々な病態の制御への関与も示唆されている。従って、これらの組織Tregの機能や恒常性を操作することで、単に病的な免疫応答を抑制するのみならず、これらの病的

な免疫応答や慢性炎症、様々な病原体により傷害された組織を修復し、正常な組織の構造と機能を再生することができるものと期待できる。そして、様々な組織においてTregの機能と集積を制御する分子機構、特に組織特異的なシグナルと遺伝子発現制御機構について研究が進んでいる^{3, 20, 22)}。Tregを用いた細胞療法については臨床研究が世界的に進行している⁵⁾。Treg全体を抗原非特異的にポリクローナルに増殖させて疾患治療に用いることに加え、chimeric antigen receptor (CAR) や改変T-cell receptor (TCR) を発現させることでTregに抗原特異性を賦与する試みや、CRISPR/Cas9などのゲノム編集法によりTregの機能を強化するなど、「次世代型Treg細胞療法」の開発研究が進められている⁵⁾。

三次リンパ組織は加齢においても形成されやすくなり、老化による臓器機能低下の一因としても注目されており、特に、腎臓病領域においては解析が進んでいる²³⁻²⁶⁾。高齢者は急性腎障害後に慢性腎臓病・末期腎不全に移行しやすいことが知られているが、その一因が三次リンパ組織の形成と炎症の遷延による修復不全である可能性が報告されている²⁴⁻²⁶⁾。さらに、高齢腎での三次リンパ組織の形と成熟、それによる腎機能障害には老化関連T細胞 (Senescence-associated T cell : SAT cell)、老化関連B細胞 (Age-associated B cell : ABC) のCD153-CD30シグナルを介した相互作用が必須であることが明らかとなり、今後の治療法の開発が期待される²⁴⁾。加齢に伴う腎障害に加え、様々な腎臓病においても三次リンパ組織の形成と予後との密接な関連が報告されている。とりわけ、移植腎においては成熟した三次リンパ組織を形成した群は予後不良である²⁷⁾。加えて、ループス腎炎の疾患活動性と相関すること、IgA腎症の腎予後不良因子となることが報告されており、疾患横断的な腎予後決定因子として注目されつつある^{28, 29)}。三次リンパ組織は肺癌、大腸癌、膵癌、乳癌など多様な悪性腫瘍でも形成される⁷⁾。多くの悪性腫瘍において三次リンパ組織の存在は良好な予後と関連すると報告されており、これには三次リンパ組織による抗腫瘍免疫が関与すると考えられている。加えて、複数の癌モデルにおいてチェックポイント阻害薬投与後の三次リンパ組織の誘導とそれによる抗腫瘍効果も報告されている^{7, 30)}。一方で、一部の悪性腫瘍の進展に関与するという報告もあり、癌における三次リンパ組織のheterogeneityが示唆される⁷⁾。このほか、三次リンパ組織は関節リウマチ、シェーグレン症候群、橋本病など、幅広い自己免疫疾患においても形成される^{9, 31)}。三次リンパ組織内では二次リンパ組織同様に胚中心が形成され、それが自己抗体血中濃度や疾患活動性、臓器障害度と相関するとの報告もあり、自己免疫疾患の病態形成への関与が示唆される^{7, 9)}。三次リンパ組織はさまざまな臓器で形成され、本邦でも盛んに研究されている。肺に形成される三次リンパ組織はinducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) と呼ばれ、呼吸器感染症においては臓器保護的に作用する一方、喘息や慢性閉塞性肺疾患などの慢性炎症疾患では増悪の一因となる^{32, 33)}。多発性硬化症 (Multiple sclerosis : MS) の動物モデルであるexperimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) では、三次リンパ組織の形成を抑制することで軽症化するが³⁴⁾、ヒトでも病勢の強い二次性進行型MSで脳脊髄膜に三次リンパ組織が認められる^{35, 36)}。さらに、マウスの接触性皮膚炎モデルやヒトの二次性梅毒、lupus erythematosus profundusなどの炎症性皮膚疾患においてskin-associated lymphoid tissue (SALT) と呼ばれる三次リンパ組織の形成が報告されており、様々な皮膚病との関連性が示唆される^{37, 38)}。また、三次リンパ組織はB型肝炎やC型肝炎、自己免疫性肝炎や原発性硬化性胆管炎などの肝臓病でも認められる。特にC型肝炎においては47-78%と高頻度に形成され、肝線維化と相関するという報告もあるが、病態における意義は未解明である³⁹⁻⁴¹⁾。その他、1型糖尿病患者やそのモデルマウスの膵臓の膵島周囲に三次リンパ組織が形成され、それによる膵島破壊が示唆されている^{42, 43)}。心移植後の心内膜下にQuilty lesionと呼ばれる三次リンパ組織が形成されることが知られているが、この病変が拒絶やその前兆なのか議論されている⁴⁴⁾。三次リンパ組織は動脈硬化をきたした血管の外膜にも形成される⁴⁵⁾。腸間膜、大網、縦隔、性腺周囲、そして心臓周囲等の脂肪組織に存在する三次リンパ組織はfat-associated lymphoid clusters (FALC) と呼ばれ、漿膜における免疫反応に重要な役割を持つと考えられている^{46, 47)}。

これまでのGWAS研究で、多くの疾患と関連する遺伝子多型の同定、さらに疾患関連遺伝子の同定が進んでいる⁴⁸⁾。既に多くの国際的な共同研究の成果が発表されており、疾患関連多型はほぼ同定され尽くしてき

たと思われる。その中で、統計学的有意差を有する疾患関連多型のみでは多因子疾患の遺伝率のごく一部しか説明し得ないという結果が報告され⁴⁹⁾、いわゆる missing heritability を説明する概念として、有意水準を満たさない無数の多型の集合が遺伝率を制御するという polygenic model⁵⁰⁾ や、大きなエフェクトサイズを有するレアバリエントが遺伝率に関与するというモデル⁵¹⁾ が提唱されている。さらに多因子疾患の予後予測についても、一定以上の頻度で見られる common SNP 情報だけでは困難であると認識されつつある⁵³⁾。2018年には、全ゲノムの600万SNPの情報を用いてエフェクトサイズの小さな多型も考慮する polygenic risk score (PRS) により、冠動脈疾患のリスクが数倍高い集団を同定できることが報告された⁵³⁾。免疫疾患でもPRSを用いたリスク評価が報告されてきており、いよいよゲノムからの疾患リスク予測が現実のものとなってきた。疾患（関節リウマチ）コホートにおけるPRS解析による骨破壊予測も報告され始めており⁵⁴⁾、PRSからのリスク経路同定も進むと予想される。その一方で、PRSは人種特異性が高いため、日本人ゲノムデータの蓄積が急務となっている。また全ゲノム解析や希少な変異や多型の解析も重要な方向性である。世界的には、希少な変異を手掛かりにした創薬は多くの実績があり、日本では単一変異疾患を対象にAMEDの未診断疾患イニシアチブ（IRUD）が進行しているが、この領域はさらに充実させていく必要がある。一方で、多因子疾患の理解にはゲノムの変異以外のマルチオミクス情報の統合が必須となる。ゲノム解析と並行して、ヒト自己免疫疾患などで患者由来の末梢血などからリンパ球や骨髄系細胞のサブセットを分画してRNA-seqを行なうことで細胞種ごとの遺伝子発現パターンを研究する方法、全ゲノムレベルでのChIPシーケンスによって細胞ごとのエピジェネティクスを比較する方法、あるいは1細胞などに分画して発現解析を行なう手法も確立されつつある。遺伝子多型と遺伝子発現の関連を解析する expression quantitative trait locus (eQTL) 解析も、PRSなどの臨床につながるゲノム情報に新たなレイヤーを加える解析として期待される⁵⁵⁾。2021年には免疫系の機能ゲノムデータベースとして世界最大規模のものが日本から発表され⁵⁶⁾、SLE (systemic lupus erythematosu) の免疫経路の統合解析につながるなど⁵⁷⁾、世界を先導している面もある。COVID-19においても、機能ゲノム解析とシングルセル解析を組み合わせた報告が公開予定である⁵⁸⁾。今後PRSにeQTLを加味したtranscriptional risk score (TRS) の開発は一つの方向性と考えられる。一方で海外では多型の機能解析として、CRISPRを用いて多くの多型の機能をシングルセルレベルで解析する Perturb seqが開発されているが、この手法では日本は遅れている^{59, 60)}。海外からは疾患における多数例のシングルセル解析の報告も出てきている^{61, 62)}。今後日本人におけるシングルセル解析のデータは必要と考えられるが、遺伝子発現はゲノムほど人種差がない可能性があり、どのように蓄積していくのかは十分検討する必要がある。

T細胞、B細胞レパトアは、MHC (Major Histocompatibility Complex) 領域の関与と多彩な自己抗体の出現を特徴とする自己免疫疾患において以前から重要視され解析されてきたが、レパトアの多様性から全体像を把握する事が困難であった。近年、次世代シーケンサーを用いた網羅的解析によりその解像度が飛躍的に改善し、網羅的なレパトアの取得が可能になった。さらに、これらの大規模データを処理して有意義な情報を引き出すためのバイオインフォマティクスの手法が次々に開発されている。既に大規模データセットを取得した米中の企業から感染症や自己免疫疾患特異的レパトア同定の報告がある。米国ではリンパ系造血器腫瘍の微小残存病変の追跡においてレパトアを用いた診断法がFDAから認可を受けており、今後、がん・自己免疫疾患・神経疾患・感染症など幅広い疾患領域においても進展が期待できる。一方で、特にわが国では独自の大規模データセットやバイオインフォマティクスの専門家の不足が問題となっている。また、免疫系は様々な分子や細胞サブセットのネットワークにより構築されているが、レパトアも抗原特異性や細胞表現系といった様々な階層が複雑に関係しており、その複雑性・多様性のため未だ理解は十分ではない。レパトアをシーズとした創薬としてがん領域や感染症領域における抗体医薬品や細胞医薬品が期待されるが、さらにワクチンを含む新しい免疫制御法に基づく医薬品やバイオマーカーの開発のため、大規模なデータセット取得と並行し、より高次の情報を組み合わせた免疫プロファイリング技術を用いた解析が今後の鍵になると期待される。1細胞解析技術による表現型や抗原特異性とレパトア情報の同時取得や、質量分析を用いた抗体レパト

ア解析技術など、リッチな情報を取得できる様々なレパトア解析技術が開発されており、わが国からの新規技術開発はまだ希少であるが、先見性を持ったいくつかのグループによりマウスのレパトア解析によるシステム免疫学や、ウイルス抗原に対するTCRの機能的階層性などの研究が開始されている⁶³⁻⁶⁶⁾。わが国ではマウスを中心とする免疫学の蓄積が豊富であり、臨床研究者と質量分析や1細胞解析技術などバイオテクノロジーとバイオインフォマティクスの専門家が連携することで、ユニークなデータセットを構築し極めて広範囲の医学研究において多くの知見の創出が期待される。

マクロファージは1世紀以上も前に発見された細胞であるが、免疫系の細胞の中では死細胞などの生体内のゴミを貪食する役割程度しかないと考えられており、他の免疫細胞とは異なり殆ど注目されてこなかった。しかし最近の研究から、これまでのマクロファージは1種類しかないという概念が覆され、複数のサブタイプが存在していることが徐々に明らかとなり、現在では多くの研究者がマクロファージ研究を行っている。特に日本からは線維化や骨破壊に関連する新たなマクロファージサブセットが複数報告されており^{67, 68)}、日本のマクロファージ研究のレベルは世界でもトップクラスと考えられ、今後更に注力すべき分野の1つである。また、この研究分野は産業界からも注目されている。それぞれのサブタイプが疾患ごとに存在しており、病態に特異的に関わることを示唆されてきていることから、国内だけでなく海外のメガファーマまでがマクロファージサブタイプ自身を標的とした創薬化、またその分化・活性化に関わるdruggableな分子の阻害剤の取得を開始しており、各マクロファージの疾患への特異性の高さから、著しく副作用の少ない薬の開発へと繋がると考えられる。

自然免疫系においては、パターン認識受容体の実体が数多く同定され、その細胞内シグナル伝達経路や制御機構に関する研究データが蓄積された。また、これらの基礎研究の成果を基盤として、ワクチン開発におけるアジュバントの理解や応用（特にCOVID-19でのmRNA-LNPワクチンプラットフォームの有効性へつながる）が進み、さらには腫瘍微小環境での自然免疫応答を標的としたがん治療アプローチへの応用が試みられている⁶⁹⁻⁷²⁾。

免疫学的記憶は適応免疫だけの特徴であると考えられていたが、自然免疫応答の記憶についての研究が進み、2回目の感染時により迅速で強力な応答を促す仕組みが自然免疫系にもあることが報告されている。これは自然免疫記憶（innate immune memory）あるいは“trained immunity”と呼ばれている。この仕組みは適応免疫の記憶の仕組みとは根本的に異なり、応答性に特異性は無く、またメカニズムもBCGなどの特定のPAMPsによるパターン認識受容体下流での細胞内代謝系のリプログラミングやエピジェネティックな転写のリプログラミングによることが報告されている。最近では、これらをワクチンや免疫療法の応用する試みもなされている⁷³⁻⁷⁵⁾。

自然免疫リンパ球（ILCs）については、NK（natural killer）以外にも新たなサブセットが発見され、体系化されてから10年超え、組織の恒常性、形態形成、代謝、修復、再生など、とくに組織局所における多彩な役割が明らかにされてきた。加えて、アレルギーや喘息、尋常性乾癬、腸管の炎症性疾患などの多くの疾患病態におけるILCsの関与も次々に報告され、最近では神経と免疫との関連性の中で特に末梢神経によるILCs機能調節に関する研究が注目されている⁷⁶⁻⁷⁹⁾。

【注目すべき国内外のプロジェクト】

欧米では、マウス免疫学およびヒト免疫学がバランス良く推進され、多様な病態の共通基盤原理としての免疫系の理解と制御、そして医療技術開発が比較的スムーズに展開している。一方で、わが国ではマウス免疫学の基礎研究を中心とした研究開発投資がなされてきた。例えば文科省の拠点整備事業の一環で2007年に設立された免疫研究拠点IFReCが挙げられる（現在は、中外製薬の巨額の資金拠出の元で運営（2017～2027年、総額100億円））。また、2022年よりAMED-CREST/PRIME「免疫記憶の理解とその制御に資する医療シーズの創出」領域が発足し研究が開始されている。

(5) 科学技術的課題

基礎研究面での課題としては、免疫記憶の解明、老化と免疫、炎症の収束と修復（再生）、全身の様々な臓器に於けるローカルな免疫機構（臓器との相互作用）、などの今後重要性が高まるであろう免疫機構を明らかにする研究手法の開発が挙げられる。また、そのような免疫機構の基盤である染色体制御を含めた細胞のバイオロジーの研究手法も重要である。多くの重要な細胞の機能にはスーパーエンハンサーが関与しており、スーパーエンハンサーの構造の理解が免疫機構の理解につながる。スーパーエンハンサーの構築には相分離（Phase separation）が重要であるが⁸⁰⁾、細胞機能の理解に重要な相分離の研究は日本では進んでおらず、これらの免疫周辺領域の研究との連携も必須である。

多様な臓器で三次リンパ組織の形成が確認され、動物モデルでの研究が進められると共に、その臨床的意義も部分的に明らかとなりつつあるが、形成機序や病態形成メカニズムは不明点が多く、三次リンパ組織に着目した治療法開発のためには今後の基礎研究の進展が望まれる。これまでに報告された研究では、それぞれ三次リンパ組織の定義やマーカーなどの評価法が異なっており、それが一因で臨床的意義の評価を困難にしている側面があり、今後、評価法の標準化により、その臨床的意義が明らかになることが望ましい。

応用開発面の課題としては、自己免疫の抑制による抗腫瘍効果の引き出し方法、抗原性の低いがんへの対処方法、免疫チェックポイント阻害薬の低分子化、細胞内チェックポイント分子に対する阻害薬の開発、抗がん薬との組み合わせ、iPS技術の応用やSTEMセルメモリーT細胞（Tscm）の利用、CAR-Tとの組み合わせ、ゲノム・トランスクリプトーム情報からの診療と治療へのフィードバックなどが挙げられる。

マウス免疫学にとどまらずヒト免疫学の推進がわが国における喫緊の課題であり、そのための方策の1つとして、ヒト免疫系を高精度に再現したモデル動物系が挙げられる。例えば、免疫関連遺伝子をヒト型に置換した免疫ヒト化マウスの作製および、その利用を多くの研究者へと解放する基盤整備が必要である。また、免疫学の応用開発という観点からは、これまでも言われてきたような薬理学や工学などとの学横断的な研究に基づき、企業と連携させる場作りをより積極的に行う必要がある。

(6) その他の課題

免疫を含む広範囲の分野で基礎研究を志向する若者が著しく減っている。特に、多くの医学系大学で基礎系の分野が壊滅的な状況である。免疫学は臨床にも近い重要な基礎研究領域であるにもかかわらず、基礎免疫学を志向する医学部出身者は著減している。

ヒト免疫学を推進するためには、基礎研究者と臨床医学者との連携が必須であるが、そのためのプラットフォームの整備が大幅に遅れている。ヒト免疫学の推進のため、例えば健康人の白血球を献血検体からルーチンで確保するシステムの構築や患者由来の様々なサンプルを全国から集め保存し、研究者が利用できるリソースセンターの整備も重要と思われる。また、動物モデルを中心とする免疫学者とヒト臨床研究を行なう研究者を束ねる組織や枠組み（研究班など）の構築が必要である。公的研究費のみでは予算規模が限られるため、産学連携を促進する枠組みも重要である。

ヒト免疫学を推進する中で、個人情報に該当する遺伝情報を扱うことが増えている。2013年に米国臨床遺伝・ゲノム学会が、遺伝子解析の被験者に開示すべき59遺伝子のリストを示した。日本のヒト研究現場では二次所見の返却などの遺伝情報の扱いにコンセンサスが構築されておらず、この面の遅れはゲノムデータ収集の支障となりうることから、整備は急務である。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 基礎免疫学をめざす若手（特にMD）が減少 免疫の生化学的・分子生物学的メカニズム研究は強いが、免疫インフォマティクス（レパトア等）、免疫工学（CAR-T、TCR-Tほか）といった次世代の免疫基礎研究は遅れているが、徐々に国内でも研究者層が拡大
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 生物製剤市場の拡大により、炎症分野の創薬に新たな製薬企業が取り組みを開始したが、独自のシーズを有する企業は少なく、例えばRORγt阻害薬など世界的に激しい競争分野では大半が撤退 アクテムラ、ニボルマブに続く国産のシーズ由来の生物製剤がない
米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 長年にわたって世界の基礎免疫学研究をリードしており、ヒト免疫学の研究の重要性をいち早く提唱し研究を推進 免疫インフォマティクス（レパトア等）、免疫工学（CAR-T、TCR-Tほか）といった次世代の免疫研究を次々と切り拓いており、今後も免疫分野において大きな存在感を発揮し続けるものと考えられる。
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ベンチャー/スタートアップによる創薬が活発 世界的に強い影響力をもつ大企業が、生物製剤の開発を積極的に推進 最先端の医療技術シーズの臨床開発・実装において中国に先を越される事例が徐々に始めているが、それでも積極的な姿勢（および資金、開発環境など）は昔も今も変わらない ゲノム研究と免疫応用研究の融合が加速
欧州	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 伝統ある免疫学の基礎研究を着実に展開しており、研究成果の独創性、インパクトは高い NGSを用いた免疫ゲノム解析技術で世界を先導しており、免疫インフォマティクスの領域においても米国と比肩し得る基礎技術が開発されている トレンドを追わずトレンドを創り出そうとする姿勢が顕著
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 疾患への応用研究に対し、欧州各国のみならず様々な企業が研究費を実施、研究開発が盛ん 世界的に強い影響力をもつ大企業が、新規生物製剤の開発を積極的に推進 臨床応用研究に必須のヒト検体を用いた免疫レパトア解析はドイツを中心に展開されており、日本にも技術輸出が行われている
中国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 研究者人口が多く、論文の量だけでなく、質についても急速に向上 ヒトのサンプルを用いた研究が多い 優れたヒト化動物モデルの開発など、応用研究への橋渡しとなる領域も急速に活性化
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 近年、最先端のチャレンジングな医療技術（リスクも大きい）の開発、導入を次々と進めており、従来はそのような医療技術は米国が先導し続けてきたが米国を上回るスピードでの開発事例もいくつか登場
韓国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 従来、臨床研究が中心であり基礎研究者層は日欧米に比べると薄い、近年論文の質が大きく上昇
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 欧米と比べると現時点の応用研究は弱いが、主要大学に大型予算が投じられ、世界的に著明な研究者が招聘し研究力を強化しており、今後加速すると思われる 大学内にベンチャー企業の研究室を設置する大学があるなど、応用展開に向けた活動が積極的になされている

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

関連する研究開発領域

- ・ 遺伝子治療 (*in vivo* 遺伝子治療/*ex vivo* 遺伝子治療) (ライフ・臨床医学分野 2.1.5)
- ・ マイクロバイオーム (ライフ・臨床医学分野 2.3.3)

参考・引用文献

- 1) Filiano AJ, et al., “Unexpected role of interferon- γ in regulating neuronal connectivity and social behaviour.” *Nature* 535, no. 7612 (2016) : 425-9. DOI: 10.1038/nature18626
- 2) Hori S. “Lineage stability and phenotypic plasticity of Foxp3+ regulatory T cells.” *Immunol. Rev.* 259, no. 1 (2014) : 1592-72. DOI: 10.1111/imr.12175
- 3) Panduro M, et al., “Tissue Tregs.” *Annu Rev Immunol.* 34 (2016) : 609-633. DOI: org/10.1146/annurev-immunol-032712-095948
- 4) Raffin C, et al., “Treg cell-based therapies: challenges and perspectives.” *Nat Rev Immunol.* 20, no. 3 (2019) : 158-72. DOI: 10.1038/s41577-019-0232-6
- 5) Bluestone JA, et al., “Treg cells - the next frontier of cell therapy.” *Science* 362, no. 6411 (2018) : 154-155. DOI: 10.1126/science.aau2688
- 6) Togashi Y, et al., “Regulatory T cells in cancer immunosuppression - implications for anticancer therapy.” *Nat Rev Clin Oncol*, 16, no.6 (2019) : 356-371. DOI: 10.1038/s41571-019-0175-7
- 7) Schumacher TN and Thommen DS. “Tertiary lymphoid structures in cancer.” *Science* 375, no. 6576 (2022) : eabf9419. doi : 10.1126/science.abf9419
- 8) Sato Y, et al., “Tertiary lymphoid tissues: a regional hub for kidney inflammation.” *Nephrol Dialysis Transplant* (2021) : gfab212. doi : 10.1093/ndt/gfab212
- 9) Bombardieri M, et al., “Ectopic lymphoid neogenesis in rheumatic autoimmune diseases.” *Nat Rev Rheumatol* 13, no. 3 (2017) : 141-154. doi : 10.1038/nrrheum.2016.217
- 10) Roederer M, et al., “The genetic architecture of the human immune system: a bioresource for autoimmunity and disease pathogenesis.” *Cell* 161, no. 2 (2015) , 387-403. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.046
- 11) Finucane HK, et al., “Heritability enrichment of specifically expressed genes identifies disease- relevant tissues and cell types.” *Nat Genet* 50, no. 4 (2018) : 621-629. DOI: 10.1038/s41588-018-0081-4
- 12) Zhang F, et al., “Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry.” *Nat Immunol.* 20, no. 7 (2019) : 928-42. DOI: 10.1038/s41590-019-0378-1

- 13) Arazi A, et al., "The immune cell landscape in kidneys of patients with lupus nephritis." *Nat Immunol* 20, no. 7 (2019) : 902-914. DOI: 10.1038/s41590-019-0398-x
- 14) Martic C, et al., "Single-cell analysis of Crohn's disease lesions identifies a pathogenic cellular module associated with resistance to anti-TNF therapy." *Cell* 178, no. 6 (2019) : 1493-1508. DOI: 10.1016/j.cell.2019.08.008
- 15) Zelenay S, et al., "Cyclooxygenase-Dependent Tumor Growth through Evasion of Immunity." *Cell*, 162, no. 6 (2015) : 1257-70. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.015
- 16) Ginhoux F, and Guilliams M., "Tissue-Resident Macrophage Ontogeny and Homeostasis." *Immunity*. 44, no. 3 (2016) : 439-49. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.024
- 17) Vom Berg J., "Inhibition of IL-12/IL-23 signaling reduces Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline." *Nat Med*. 18, no. 12 (2012) : 1812-9. DOI: 10.1038/nm.2965
- 18) Singhal G et al., "Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review." *Front Neurosci*. 8, no. 315 (2014) : 1-13. DOI: 10.3389/fnins.2014.00315
- 19) Akamatsu et al. "Conversion of antigen-specific effector/memory T cells into Foxp3-expressing Treg cells by inhibition of CDK8/19." *Sci Immunol*. 4, no. 40 (2019) : eaaw 2707. DOI: 10.1126/sciimmunol.aaw2707
- 20) Tanoue T, Atarashi K, Honra K. "Development and maintenance of intestinal regulatory T cells." *Nat Rev Immunol*. 16, no.5 (2016) : 295-309. DOI: 10.1038/nri.2016.36
- 21) Ito M, et al. "Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery." *Nature* 565 (2019) : 246-250.
- 22) Hayatsu, et al. "Analyses of a mutant Foxp3 allele reveal BATF as a critical transcription factor in the differentiation and accumulation of tissue regulatory T cells." *Immunity*. 47, no.2 (2017) : 268-283.e9. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.07.008
- 23) Sato Y and Yanagita M. "Immunology of the ageing kidney." *Nat Rev Nephrol* 15, no. 10 (2019) : 625-640. doi : 10.1038/s41581-019-0185-9
- 24) Sato Y, et al., "CD153/CD30 signaling promotes age-dependent tertiary lymphoid tissue expansion and kidney injury." *J Clin Invest* 132, no. 2 (2022) : e146071. doi : 10.1172/JCI146071.
- 25) Sato Y, et al., "Heterogeneous fibroblasts underlie age-dependent tertiary lymphoid tissues in the kidney." *JCI Insight* 1, no. 11 (2016) : e87680. doi : 10.1172/jci.insight.87680
- 26) Sato Y, et al., "Developmental stages of tertiary lymphoid tissue reflect local injury and inflammation in mouse and human kidneys." *Kidney Int* 98, no. 2 (2020) : 448-463. doi : 10.1016/j.kint.2020.02.023
- 27) Lee YH, et al., "Advanced Tertiary Lymphoid Tissues in Protocol Biopsies are Associated with Progressive Graft Dysfunction in Kidney Transplant Recipients." *J Am Soc Nephrol* 33, no. 1 (2022) : 186-200. doi : 10.1681/ASN.2021050715
- 28) Shen Y, et al., "Association of intrarenal B-cell infiltrates with clinical outcome in lupus nephritis: a study of 192 cases." *Clin Dev Immunol* 2012, (2012) : 967584. doi : 10.1155/2012/967584
- 29) Pei G, et al., "Renal interstitial infiltration and tertiary lymphoid organ neogenesis in IgA nephropathy." *Clin J Am Soc Nephrol* 9, no. 2 (2014) : 255-264. doi : 10.2215/CJN.01150113
- 30) Allen E, et al., "Combined antiangiogenic and anti-PD-L1 therapy stimulates tumor

- immunity through HEV formation.” *Sci Transl Med* 9, no. 385 (2017) : eaak9679. doi : 10.1126/scitranslmed.aak9679
- 31) Zhang QY, et al., “Lymphocyte infiltration and thyrocyte destruction are driven by stromal and immune cell components in Hashimoto's thyroiditis.” *Nat Commun* 13, no. 1 (2022) : 775. doi : 10.1038/s41467-022-28120-2
- 32) Shinoda K, et al., “Thy1+IL-7+ lymphatic endothelial cells in iBALT provide a survival niche for memory T-helper cells in allergic airway inflammation.” *Proc Natl Acad Sci U S A* 113, no. 20 (2016) : E2842-E2851. doi : 10.1073/pnas.1512600113
- 33) Marin ND, et al., “Friend or Foe: The Protective and Pathological Roles of Inducible Bronchus-Associated Lymphoid Tissue in Pulmonary Diseases.” *J Immunol* 202, no. 9 (2019) : 2519-2526. doi : 10.4049/jimmunol.1801135
- 34) Shinoda K, et al., “CD30 ligand is a new therapeutic target for central nervous system autoimmunity.” *J Autoimmun* 57 (2015) : 14-23. doi : 10.1016/j.jaut.2014.11.005
- 35) Mitsdoerffer M and Peters A. “Tertiary Lymphoid Organs in Central Nervous System Autoimmunity.” *Front Immunol* 7 (2016) : 451. doi : 10.3389/fimmu.2016.00451
- 36) Magliozzi R, et al., “Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology.” *Brain* 130, Pt 4 (2007) : 1089-1104. doi : 10.1093/brain/awm038
- 37) Natsuaki Y, et al., “Perivascular leukocyte clusters are essential for efficient activation of effector T cells in the skin.” *Nat Immunol* 15, no. 11 (2014) : 1064-1069. doi : 10.1038/ni.2992
- 38) Kogame T, et al., “Putative Immunological Functions of Inducible Skin-Associated Lymphoid Tissue in the Context of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue.” *Front Immunol* 12 (2021) : 733484. doi : 10.3389/fimmu.2021.733484
- 39) Wong VS, et al., “Fibrosis and other histological features in chronic hepatitis C virus infection: a statistical model.” *J Clin Pathol* 49, no. 6 (1996) : 465-469. doi : 10.1136/jcp.49.6.465
- 40) Delladetsima JK, et al., “Histopathology of chronic hepatitis C in relation to epidemiological factors.” *J Hepatol* 24, no. 1 (1996) : 27-32. doi : 10.1016/s0168-8278 (96) 80182-6
- 41) Luo JC, et al., “Clinical significance of portal lymphoid aggregates/follicles in Chinese patients with chronic hepatitis C.” *Am J Gastroenterol* 94, no. 4 (1999) : 1006-1011. doi : 10.1111/j.1572-0241.1999.01004.x
- 42) Korpos É, et al., “Identification and characterisation of tertiary lymphoid organs in human type 1 diabetes.” *Diabetologia* 64, no. 7 (2021) : 1626-1641. doi : 10.1007/s00125-021-05453-z
- 43) Liu SW, et al., “Lymphotoxins Serve as a Novel Orchestrator in T1D Pathogenesis.” *Front Immunol* 13 (2022) : 917577. doi : 10.3389/fimmu.2022.917577
- 44) Duong Van Huyen JP, et al., “The XVth Banff Conference on Allograft Pathology the Banff Workshop Heart Report: Improving the diagnostic yield from endomyocardial biopsies and Quilty effect revisited.” *Am J Transplant* 20, no. 12 (2020) : 3308-3318. doi : 10.1111/ajt.16083
- 45) Le Borgne M, Caligiuri G, and Nicoletti A. “Once Upon a Time: The Adaptive Immune Response in Atherosclerosis--a Fairy Tale No More.” *Mol Med* 21, Suppl 1, S13-S18. doi :

10.2119/molmed.2015.00027

- 46) Moro K, et al., “Innate production of T (H) 2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit (+) Sca-1 (+) lymphoid cells.” *Nature* 463, no. 7280 (2010) : 540-544. doi : 10.1038/nature08636
- 47) Cruz-Migoni S and Caamaño J. “Fat-Associated Lymphoid Clusters in Inflammation and Immunity.” *Front Immunol* 7: 612, doi : 10.3389/fimmu.2016.00612
- 48) Okada Y, et al., “Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery.” *Nature* 506 (2014) , no. 7488: 376-81. DOI: 10.1038/nature12873
- 49) Teri A. Manolio, et al., “Finding the missing heritability of complex diseases.”, *Nature*, 461, (2009) : 747-753.
- 50) Yang J, et al., “Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height.” *Nat Genet.* 42, no. 7 (2010) : 565-569. DOI: 10.1038/ng.608
- 51) David Holmes, “Unlocking the secrets of adult human height ” *Nature* 542 (2017) : 186-190.
- 52) Solveig K. Sieberts, et al., “Crowdsourced assessment of common genetic contribution to predicting anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis” *Nat Commun.* 7, no. 12460 (2016) .
- 53) Khera AV, et al., “Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations.” *Nat Genet.* 50, no. 9 (2018) : 1219-1224. DOI: 10.1038/s41588-018-0183-z
- 54) Suguru Honda, et al., “Association of Polygenic Risk Scores With Radiographic Progression in Patients With Rheumatoid Arthritis.”, *Arthritis Rheumatol.* 2022 ; 74 (5) : 791-800.
- 55) Ishigaki K, et al., “Polygenic burdens on cell-specific pathways underlie the risk of rheumatoid arthritis.” *Nat Genet.* 49, no.7 (2017) : 1120-1125. DOI: 10.1038/ng.3885
- 56) Mineto Ota, et al., “Dynamic landscape of immune cell-specific gene regulation in immune-mediated diseases.”, *Cell.* 2021 ; 184 (11) : 3006-3021
- 57) Masahiro Nakano, et al., “Distinct transcriptome architectures underlying lupus establishment and exacerbation.”, *Cell*, 185 (18) : 3375-3389.e21. doi: 10.1016/j.cell.2022.07.021.
- 58) “Japan COVID-19 Task Force: a nation-wide consortium to elucidate host genetics of COVID-19 pandemic in Japan.” (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.17.21256513v1>, 2022年12月確認)
- 59) Jacob W Freimer, et al., “Systematic discovery and perturbation of regulatory genes in human T cells reveals the architecture of immune networks.”, *Nat Genet.* 2022 Aug;54 (8) : 1133-1144
- 60) Joseph M Replogle, et al., “Mapping information-rich genotype-phenotype landscapes with genome-scale Perturb-seq.”, *Cell.* 2022 Jul 7 ; 185 (14) : 2559-2575.e28
- 61) Richard K Perez, et al., “Single-cell RNA-seq reveals cell type-specific molecular and genetic associations to lupus.”, *Science.* 2022 Apr 8 ; 376 (6589) : eabf1970
- 62) Seyhan Yazar, et al., “Single-cell eQTL mapping identifies cell type-specific genetic control of autoimmune disease.”, *Science.* 2022 Apr 8 ; 376 (6589) : eabf3041
- 64) Ichinohe T, et al., “Next-generation immune repertoire sequencing as a clue to elucidate the landscape of immune modulation by host-gut microbiome interactions.”, *Front Immunol.* 9

2.1

- (2018) : 668. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00668
- 65) Nitta T, et al., “Human thymoproteasome variations influence CD8 T cell selection.” *Sci Immunol.* 2, no. 12 (2017) : ean5165. DOI: 10.1126/sciimmunol.aan5165
- 66) Hosoi A, et al., “Increased diversity with reduced “diversity evenness” of tumor infiltrating T cells for successful cancer immunotherapy.” *Sci Rep.* 8, no. 1058 (2018) . DOI: 10.1038/s41598-018-19548-y
- 66) Miyama T, et al., “Highly functional T-cell receptor repertoires are abundant in stem memory T cells and highly shared among individuals.” *Sci Rep.* 7, no. 1 (2017) : 3663. DOI: org/10.1038/s41598-017-03855-x
- 67) Satoh T, et al., “Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involves in fibrosis.” *Nature* 541, no. 7635 (2017) : 96-101. DOI: 10.1038/nature20611
- 68) Hirao A, et al., “Identification of a novel arthritis-associated osteoclast precursor macrophage regulated by FoxM1.” *Nat Immunol*, 20, no. 12 (2019) : 1631-1643. DOI: 10.1038/s41590-019-0526-7
- 69) Mulligan M J, et al., *Nature*, 586, no. 7830, 589-593 (2020). DOI: 10.1038/s41586-020-2639-4
- 70) Karikó K K et al., *Mol. Ther.*, 16, 1833-1840 (2008). DOI : 10.1038/mt.2008.200
- 71) Kaijaje S H, et al., *Journal of Nanobiotechnology* 20, 276 (2022). DOI: 10.1186/s12951-022-01478-7
- 72) Tameshbabu S, et al., “Targeting Innate Immunity in Cancer Therapy.” *Vaccines* 9, no. 2, 138 (2021). DOI: 10.3390/vaccines9020138
- 73) Taks EJM et al., *Annu Rev Virol.* 9, no. 1, 469-489 (2021). DOI: 10.1146/annurev-virology-091919-072546
- 74) Geckin B et al., *Curr Opin Immunol.* 77, 102190 (2022). DOI: 10.1016/j.coi.2022.102190
- 75) Mantovani A and Netea, M G. *Engl J Med* 383, nol. 11, 1078-1080 (2020). DOI: 10.1056/NEJMcibr20 11679
- 76) Vivier E et al., *Cell* 174, 1054-1066 (2018). DOI: 10.1016/j.cell.2018.07.017
- 77) Klose CSN et al., *Current Opinion in Immunology* 56, 94-99 (2018). DOI: 10.1016/j.coi.2018.11.002
- 78) Klein Wolterink RGJ et al., *Ann. Rev. Neurosci.* 45 : 339-360 (2022). DOI: 10.1146/annurev-neuro-111020-105359
- 79) Yano H and Artis D. *Curr Opin Immunol* 76, June 2022, 102205. DOI: 10.1016/j.coi.2022.102205.
- 80) B. R. Sabari, et al., “Coactivator condensation at super-enhancers links phase separation and gene control.” *Science* 361, no. 6400 (2018) : eaar3958. DOI: 10.1126/science.aar3958