

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：炎症・免疫反応のケモカインと樹状細胞による制御

2. 研究代表者名：松島 綱治

(東京大学大学院医学系研究科分子予防医学 教授)

3. 研究概要：

本研究では、ケモカインと樹状細胞に焦点をあて Th1/Th2 優位免疫反応制御、CTL 誘導・維持の分子機構を明らかにし、これらの研究成果の炎症/免疫疾患治療、感染症ワクチンの新戦略提供への発展を目的とする。これまでの主な成果として、1) 骨髄系と形質細胞系の2つの樹状細胞前駆体の骨髄から血中への動員が、ケモカイン MIP-1 α /CCL3-CCR1/5 システムによって制御されていること、2) 骨髄系前駆体は末梢炎症局所に浸潤するのに対し、形質細胞系前駆体はリンパ節にケモカインMig/CXCL9-CXCR3 依存的に高内皮細静脈を通過して遊走し、傍皮質領域で抗原提示細胞と細胞接触を介して Th1 のみならず抗ウイルス性 CTL 誘導に関与することを明らかにした。3) GVHD に関与するアロ抗原認識 CTL 誘導の最初の場がパイエル板であることを発見した。さらに、4)ケモカインと細胞接着因子を標的として GVL/T 効果を保ちながら GVHD を軽減する方法を開発した。

4. 中間評価結果：

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

樹状細胞 (DC) に関する新知見は基礎的にレベルの高いものであり、特に DC サブセットとその前駆細胞それぞれの特性と機能について追及され、DC の免疫系 (キラーT 細胞など) の調節作用が解明されたことは高く評価される。また、同時に本研究における柱の一つであるケモカインやその受容体 (CCR5) についてもその免疫反応における抗原認識における役割を明らかにした。すなわち、1) 血中樹状前駆細胞の遊走経路とその機序を明らかにし、また炎症・免疫反応に関わる細胞群の挙動と機能の獲得・変化を *in vivo* で捉えることに成功して「ヘルパー樹状細胞」という新しい概念を提唱するに至った、2) がん免疫療法等に応用し得る樹状細胞ワクチン作製に関して、MIP1- α 投与で動員・集積させた樹状細胞に *in vitro* で抗腫瘍免疫を誘導するという基本的手法の確立まで進め、今後の臨床応用が期待できる段階にきている、3) 骨髄移植に際して、GVL/T 効果を保持しつつ GVHD を回避し得る方法として、CX3CR-1 および MAdCAM-1 を分子標的とすることにより、予防・治療し得る可能性を見出している。

今後の研究課題として、生体内樹状細胞の4つの亜集団間の相互作用を視覚的にとらえる研究や、ケモカイン/ケモカイン受容体の新たな機能を見出すための CCR5 と T細胞受容体 (TCR) のクロストークとその生理的意義解明の研究へと進めている。さらに樹状細胞

胞の役割に関していくつかの興味深い未発表データがあり、それらの研究の発展も期待される。

国外でもDC並びに各種ケモカインに関する研究は行われているが、本研究は分子-機能-疾病との関連を考えながら焦点を絞って研究を行っている点、基礎的、臨床的な立場からしても独自性が高く世界をリードしているものと考えられる。しかし、外国のグループも強力なところが同様のテーマに参入しており、今後の発展については、いまある未発表データを効率的に良い雑誌にまとめあげることができるかどうかにかかっている。

代表者のグループ構成を含め、共同研究者の構成も研究目的に添って適確に行われており、協調体制もよい。特に課題に焦点を絞って各グループが研究を進めていることは評価される。しかし、近畿大学、独協医科大学の貢献がやや不明瞭である、という意見もあった。

本研究は研究方向の広さと研究資材の経費から考えて助成されている研究費は決して多くはないと思われる。その範囲で有為な研究が行われていることから研究費の使い方は適当であると考えられる。

今後の研究については、これまでの成果に基づき DC サブセットの機能をサブセット間の相互作用や T/B 細胞応答への影響などをより深く追及すると共に、細胞動態を可視化することを計画するといった基礎的な面と共に自己免疫疾患、感染症、癌などの治療に向けた臨床面での研究を計画している。これらはこれまでの研究をより意義のあるものとするために大切な方向と思われる。しかし、残りの2年は、応用よりも樹状細胞の基礎的研究に焦点を絞って研究を進めるべきである、という意見もあった。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

成果はかなり出ている、DC に関するものは科学的なレベルも高く、また今後の臨床への応用を考える上で興味ある結果である。今後共応用を急がずにじっくりと基礎研究を行っていけば臨床応用への可能性も高くなるものと思われる。論文もコンスタントに発表がなされている。それ以外に未発表データとして樹状細胞のリンパ組織への遊走を生体レベルで見てゆこうという方向性は大変ユニークで今後有望な結果が期待される。樹状細胞の遊走経路と、分化段階での機能的変動、ケモカイン・インテグリンの関与を *in vivo* で捉えることに成功しており、それらの研究成果は多くの一流誌に投稿されている。

科学的・技術的インパクトは高く、とくに俯瞰的な視点でそれぞれの現象を捕らえ、その先の研究を拡大していることは極めて印象的である。樹状細胞のなかでも plasmacytoid DC の役割に重点をおいて研究をしようとしている。この分野は、現在免疫学でももっともホットな領域である。しかし、多くのグループがしのぎを削っているので、今後のさらなる進展が必要である。

免疫学的にきわめて注目すべきテーマを扱っている、樹状細胞の遊走を制御することで、免疫応答をどのように制御しうるのか、今後の進展が興味深い。がん免疫療法、自己免疫

疾患、骨髄移植に伴う GVHD の回避等については、現時点ではマウスにおける基礎データが得られた段階であり、今後さらにヒトへの適用が図られ、臨床応用に向けて研究が進展するものと思われる。

4-3. 総合的評価：

ケモカイン研究において代表者はそれらの研究の初期に遊走因子 IL8 を発見し、これまで世界のケモカイン研究をリードしてきた。本研究もその流れに乗るものであろうが炎症や免疫反応を母体とした疾病を考慮し、ケモカインの役割を多面的に追及している。特に現在世界的に注目を集めている樹状細胞についてその役割を追及し種々の新知見を得ている。また骨髄系および形質細胞系の樹状前駆細胞の骨髄から血中への動員機序とそれらの炎症局所・リンパ節への遊走経路を明らかにし、リンパ節における pDC の新規な役割を発見するなど、数々のユニークで新規な学術的成果が得られており、それらをベースに動物ではあるが、種々の炎症・免疫関連疾患の治療・予防法につながる手法を確立するなど、当初計画に即した成果が得られてきている。それらの延長線上にある今後の研究計画は、ヒトの免疫関連疾患の診断・予防・治療への応用により近づけるものと期待され、より活発に継続されるべき課題と判断される。