

研究課題別 事後評価結果

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： 松島 綱治（東京大学 医学系研究科 教授）

3. 研究内容及び成果

本研究は、ケモカインと樹状細胞(DC; Dendritic Cell)に焦点を当ててその免疫制御反応の分子機構を明らかにするとともに、新しい炎症／免疫制御剤の開発、新規がん治療法開発の基盤作成を目指した。その結果、以下の成果を得た。

1) ケモカインと DC サブセットによる免疫応答制御

血液循環する炎症関連 DC 前駆体を同定し、抗原提示細胞である DC のサブセット、すなわち mDCs と pDCs の移動機序に関する新説と pDC が”immune-networker”あるいは”helper DC”として機能するという新しい概念を提示した。また、局所リンパ節における抗ウイルス性 CTL (Cytotoxic T Lymphocyte) 誘導の場免疫応答を負に制御すると想定される制御性 T 細胞の末梢リンパ節への移動機序とリンパ節内局在、細胞クラスター形成を明らかにした。さらに、従来 CTL メモリー細胞は繰り返し感染において同じクローンが永続的に expansion, contraction を繰り返すとされた通説を覆し、抗原特異的 CTL メモリーがクローナルな入れ換えを伴う多様な集団で構成されているという全く新しい仮説を提示した。

2) 自己免疫疾患の DC 異常分化

マウス全身性エリテマトーデス自然発症モデルで、B 細胞ケモカイン(BLC; B-Lymphocyte Chemoattractant)異所性高発現と B1 細胞の遊走異常の病理学的意義に関して多くの知見が得られた。また、IL-2 存在下で胸腺 CD4 T 細胞と B1 細胞の共培養により活性化される CD25 陽性 CD4T 細胞が Foxp3 陽性であり、B1 細胞が Treg(Regulatory T Cell)を活性化することが明らかとなった。今後、これらの発症機序に関する知見に基づいた治療モデルの確立が期待される。

3) GVHD の回避と選択的 GVL/T 誘導法の開発

急性の移植片対宿主病(GVHD; Graft Versus Host Disease)誘導時パイエル板におけるドナーCD8 T 細胞のアロ抗原認識、そしてこの場におけるエフェクターCD8 T 細胞への分化が、急性 GVHD 発症の鍵であることがわかった。これは、エフェクターCD8 T 細胞の遊走を制御することにより GVT(Graft-Versus-Tumor)効果と GVHD を区別する新規予防・治療法を提案するものであり、今後同種造血幹細胞移植がより安全かつ効果的ながん免疫療法として発展する上で重要な貢献をされると考えられる。

4)ケモカイン受容体 CCR2 会合新規分子 FROUNT の同定

FROUNT はクラスリン重鎖相同(CHCR)領域を保持する新規の細胞内タンパク質であり、ケモカイン刺激に伴いケモカイン受容体 CCR2と共局在し、そのクラスター形成を促進し、細胞内遊走シグナルを正に制御することを明らかにした。また、マイクロチャンバーシステムを用いた細胞遊走能解析より、FROUNT 強制発現によるケモカインに対する遊走感受性の上昇と、FROUNT 機能抑制による遊走活性の減少を見出した。さらに、骨髄再構築マウスシステムを用いた個体レベルでの FROUNT 機能阻害実験において、CCR2 依存的なマクロファージの炎症局所への浸潤が有意に抑制された。これらの結果は、FROUNT が単球・マクロファージの遊走・浸潤を制御する CCR2 機能調節分子であることを示唆しており、FROUNT は CCR2 関連の慢性炎症性疾患に対する新たな創薬標的分子となることが期待される。

以上のように研究代表者は免疫細胞の細胞移動・活性化におけるケモカインと DC の役割について多くの新しい知見をもたらし、これに関わる新しい遺伝子 Frount を発見した。これらの成果は、今後の難治性炎症免疫疾患の新しい治療法を示唆し、治療薬剤開発の標的遺伝子候補として注目される。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

「GVHDの予防治療」に関する国内外での活発な特許出願に加え、Nature Immunology等のトップジャーナルに数多くの英文論文を切れ目無く発表した。また、国内外の学会に招聘されて特別講演を行っている点等は高く評価出来る。

抗原刺激の繰り返しにおいて、誘導されるT細胞クローンが異なることの発見は、従来の常識的理解を覆すもので大きなインパクトがある。ケモカインの作用に必要な新しい遺伝子Frountは、今後炎症治療等の分野で高い利用価値を持つことが期待される。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

免疫学分野で現在注目を集めているDCに焦点を定め、これに関連するケモカイン類、その受容体、細胞遊走等によるダイナミックなネットワークの構成というアイデアで免疫学の中心課題に挑戦しており、科学への貢献は非常に大きい。

Frount遺伝子は、今後炎症治療等の分野で高い利用価値を持つことが期待され、世界をリードする発見になると思われる。

また、抗原の反復刺激により、異なるT細胞クローンが誘導される発見は従来の常識的理解を覆すものとして注目される。

4-3. その他の特記事項(受賞歴等)

白血病治療等に用いられる骨髄移植に伴う急性GVHDは、今もなお重篤な副作用である。急性GVHDを引き起こすアロ-MHC認識ドナー由来CD8陽性Tリンパ球のCTLへの分化はパイ

エル板がPrimary Siteとなって生じるという発見は、GVHD回避の新規方法を提供するものとして、2003年1月13日の毎日新聞朝刊をはじめ、日本経済新聞、日本科学新聞で報道された。

また、ケモカイン受容体CCR2は、リウマチ性関節炎、動脈硬化症等の様々な慢性炎症性疾患の発症に密接に関わっていることが知られている。しかし、いまだ明らかにされていないその複雑なシグナル伝達機構等によりCCR2阻害剤開発および治療が困難な状態にある。CCR2機能を直接制御する細胞内制御タンパク質FROUNTの発見は、新たな研究領域の開拓と創薬開発への道を提供するものとして2005年7月4日の毎日新聞朝刊、Nature Gatewayで報道された。