

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 受容体制御による新しい免疫療法の構築

2. 研究代表者： 高井 俊行(東北大学 加齢医学研究所 教授)

3. 研究概要

IgG および MHC クラス I の抑制性受容体である FcγRIIB と LILRB など免疫制御性受容体を標的としたアレルギー、自己免疫疾患の新たな治療法を構築します。γ グロブリン大量静注療法のポリッシュアップ、アゴニスティックリガンド等の開発を通じて自己寛容力をエンハンスし、さらに免疫系ヒト化マウス NOG においてこれら前臨床研究を成熟させ、ヒト免疫系の制御に活用できるレベルにまで展開します。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

制御性受容体 PIRB の新規リガンドとして Nogo を見出し、しかも Nogo は MHC-I に比して結合親和性が極めて高く、免疫抑制が誘導されることを示したことは、インパクトの大きな発見である。

また、血液製剤 IVIg が作用する細胞分子機構について新たなしくみが存在する可能性を示唆する結果が得られたこと、ダニ抗原による喘息モデルでは、NKT 細胞上の OX40 が治療標的となることを明らかにするなど、興味深い成果が得られた。

さらに免疫系ヒト化マウスの樹立や、過敏性肺臓炎のモデルマウスの作出に成功し、TLR9-MyD88 シグナルの重要性を突き止めるなど重要な成果が得られた。

4-2. 今後の研究に向けて

IVIg の研究では対象とする細胞や分子を系統的に調べ、新しい制御系の解明につなげていただきたい。これまでの研究における新たな発見を、本チームで樹立したヒト化マウスを用いて検証し、ヒトへの応用につなぐことに期待する。さらに臨床研究からの情報も導入して、IVIg が治療効果を得られる疾患の作用機序を明らかにすることが望まれる。

Nogo の免疫系における機能解析については、欠損マウスでの影響も検討しており、ヒトへの展開が期待される。分子生物学的に制御性受容体の機能とその異常がもたらす病態を明らかにし、免疫抑制系の増強を介した疾患制御を目指すという発想を指示する研究の推進を期待したい。

新たに加わった臨床系の研究グループとの共同研究においては各研究グループのベクトルを合わせ、研究代表者の研究を中心に挑戦的な研究を遂行されたい。

4-3. 総合的評価

受容体制御による免疫療法は今後ターゲットにすべき重要な研究開発領域である。PIR-B/LILRB に関する研究はオリジナリティが高く、トランスレーショナルリサーチへの展開が大いに期待できる。

IVIg の作用機序解明や、免疫系における Nogo の機能解明は、これからの研究課題として新たな展開が期待されるので頑張ってください。

また、免疫系ヒト化マウスのシステムは、CREST の他のメンバーとの共同研究として、汎用されることを期待する。

臨床系の研究グループを新たにチームに加えるなど、臨床応用を視野に入れた研究を進めている点は評価されるが、当初の計画と比べると一部遅れが見られるというコメントもあった。研究代表者の強力なリーダーシップのもと、今後の巻き返しが期待される。