

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：臓器特異的自己免疫疾患・炎症疾患の制御機構の理解とその人為的制御

2. 研究代表者：平野 俊夫(大阪大学 総長)

3. 研究概要

自己免疫疾患や慢性炎症性疾患の発症機序として、我々は、非免疫系細胞がサイトカイン依存的に免疫系細胞の活性化を増幅させて悪循環を誘導している機構が存在する事を見いだしました。本研究では、
1. 本悪循環に関与する、更なる因子の同定、2.悪循環の標的分子の同定、3.臓器特異的に悪循環を抑制する方法の開発を行います。本研究により、自己免疫疾患、アレルギーの治療、さらに、癌治療、効率的なワクチン開発の基盤技術確立を目指します。

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

リウマチの発症機序において、その形成細胞の同定など分子解析が進み、4つの独立した事象が局所的な IL-6 アンプの慢性的な活性化を誘導して、臓器特異的な自己免疫疾患を発症するという4ステップモデルを提唱した。

EAE マウスモデルにおいても4ステップモデルが適応出来ることを、凍結切片による3次構造解析を用いた実験データで示唆した。IL-6 アンプの成立素因として、交感神経との関連を具体的に示し、交感神経系と免疫系をつなぐ興味深い研究成果が得られた。

亜鉛投与にてコラーゲン誘導性の関節炎が発症抑制されるメカニズムの解析では、亜鉛が STAT3分子に直接結合して IL-6 刺激を伝えないことを証明した。

課題達成のために研究代表者がリーダーシップを取って、研究協力者と連携し、チームとして連携して研究を進めた。

4-2. 今後の研究に向けて

IL-6 アンプの分子機構を解明できる段階にきており、他のサイトカインがどのように組み込まれるのか、今後の展開を期待したい。今後具体的なメカニズムの解明に焦点をあてて研究を展開すれば、免疫系という枠にとらわれない生命現象の理解に大きく貢献すると期待される。

IL-6 の下流にある IL-17A の活性化機序における、候補遺伝子の探索も絞り込みの段階に来ており、リウマチなどの治療に有効な薬剤ターゲットを提供できる可能性が出てきた。

4-ステップモデルが本当にヒトの自己免疫疾患で証明できるかどうか、ヒトの SLE や RA 患者検体を用いて検討すべきである。

in vivo イメージングに関わる研究項目や、STAT3への亜鉛結合部位、亜鉛結合アミノ酸の同定については他のグループとの共同研究への展開が望まれる。

4-3. 総合的評価

自己免疫疾患の発症について新たに4ステップモデルを提唱し、それを動物モデルで検証している。研究は計画以上に進捗し、レンチウイルスを使って生体内で疾患誘導する系や GWAS を使ってリウマチ原因遺伝子を検索する系などを成功しており、研究レベルは高く、独創性も高い。精力的なアプローチに加えて病態究明のために、免疫学、分子生物学的発想とはほど遠い、生体の力学と生理学を組み込んだ発想を持ち、病態解明に取り組んでおり、インパクトを与える研究といえる。

EAE マウスモデルにおいて EAE 発症に深く関与している分子を明らかにすることができ、その分子を制御することで、EAE の発症を制御できる可能性を示した。特に EAE において炎症細胞の侵入門戸を同

定した点は興味深い知見である。

提案した研究課題における更なる成果を期待している。