

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：細胞骨格制御シグナルを標的とした免疫難病治療の新戦略

2. 研究代表者：福井 宣規(九州大学 生体防御医学研究所 教授)

3. 研究概要

免疫応答の根幹を為す種々の細胞高次機能は、いずれも細胞骨格の再構築により巧妙に制御されています。本研究では、細胞骨格制御に重要な役割を演じる CDM ファミリー分子群の機能・構造・シグナル伝達機構を包括的に解析し、その成果に立脚して免疫応答を効果的に抑制し得る低分子化合物を同定します。この成果は、自己免疫疾患や移植片拒絶といった免疫難病の画期的な治療法の開発につながるものと期待されます。

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

CDM ファミリー分子である DOCK2 の好中球における細胞内動態の制御機構とシグナル伝達分子との関係を明らかにするとともに、形質細胞様樹状細胞における機能的制御の発見、B 細胞における新しい機能の同定、DOCK2 シグナルブロックによる自己免疫病の発症抑制など、臨床応用の観点からも重要な基礎データとなる新しい展開が見られた。また、DOCK2とは異なる CDM ファミリー分子が三次元環境下での細胞運動を選択的に制御するという発見は大きなインパクトがある。

DOCK2 は DHR-2ドメインを介して Rac と会合し、その GTP-GDP 交換反応を触媒するが、DHR-2ドメインと Rac との複合体の構造決定に成功し、DHR-2ドメインを標的とした DOCK2 阻害剤探索への道が拓けた。

機能・シグナル解析グループ、構造解析グループ、創薬研究グループの連携がよく取れており、研究代表者がしっかりとリーダーシップをとってプロジェクトを推し進めている。

4-2. 今後の研究に向けて

DOCK2 阻害剤探索を進めるためにも、DOCK2 阻害剤の探索と並行して、DOCK2 シグナルを抑制することによって期待される効果や適応される疾患とその副作用について、また既にある免疫抑制剤との差別化、臨床での使われ方など、薬剤開発を支えるサイエンスとして説明することが求められる。

ヒトへの応用を視野に入れた、より一層の進展を期待したい。

4-3. 総合的評価

免疫系に発現している CDM ファミリー分子を対象として、細胞骨格制御シグナルに着目した非常にユニークな研究であり、極めて質の高い成果が得られている。創薬に向けても具体的なスクリーニングの段階に入っており、プロジェクトの進捗状況は順調である。

細胞骨格制御シグナル制御から GVH (移植片対宿主病)などの免疫難病を制御しようとするもので、オリジナリティが高く、社会のニーズが高いテーマなので成果が期待される。

創薬に関しては期待できるデータを得ており、臨床応用に結びつくことを期待したい。