

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：細胞内シグナル制御による免疫リプログラミング

2. 研究代表者：吉村 昭彦(慶應義塾大学医学部 教授)

3. 研究概要

ヘルパーT細胞は免疫の司令塔と言われ、正のエフェクターT細胞と負の抑制性T細胞に分化し、免疫応答のバランスを決定します。その制御破綻がアレルギーや自己免疫疾患に直結します。我々はT細胞分化の方向性を決定するSOCS遺伝子群を発見しました。本研究においてさらにT細胞分化を維持する分子機構を解明し、エフェクターを抑制型T細胞へ転換する、すなわち正を負にリプログラムする方法論の開発と免疫疾患治療への応用を目指します。

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

SOCS1がTregの安定化に重要であることを明らかにし、Th17分化の調節因子として、たんぱく質リン酸化酵素JNKや転写因子Eomesoderminが関与していることを発見した。

また、Foxp3の誘導に関する転写因子としてNr4a2を見いだしており、Treg活性を高めることができること、またTh17をある条件下でTregに変換できることを示し、同時にTh1を抑制することから治療応用が期待される。

さらにプロスタグランジンE2が消化管のマクロファージや樹状細胞の活性化を抑制することやJAK阻害剤がTh1からTregへの誘導に働くことなどを見いだした。

新たな展開として、IL-13、IL-5を産生する新規リンパ球、ナチュラルヘルパー細胞やIL-17産生細胞が脳梗塞に関与していることを発見し、これらはさきがけ研究へと発展した。

競合性の高い分野でリーダーシップを発揮し、2つの研究がさきがけ研究へ分離発展するなど、適切に研究の切り分けを行いつつ、研究を強力に進めている。

4-2. 今後の研究に向けて

既にSOCS1、Smadによる制御系とともに、リプログラミング因子として、PGE2やNR4a2を同定してきており、これらの発見から次のステップとしてのTregの強化薬の開発が望まれる。

研究代表者はリプログラミングを、遺伝子変化を伴わなくても、免疫細胞の分化や分化の方向性、エフェクター細胞の機能を変化させることを含めた定義とし、制御性樹状細胞、Th1/Th2と脱分化、リプログラミングの3方向から研究を進めている。抗原特異性を変化させずに、機能を変換できる仕組みの研究であり、多面的に解析している。今後は免疫応答リプログラミングを可能にする遺伝子、化合物を検索するとしており、海外の有カグループと競合する分野ではあるが、既にいくつかの候補があるので、期待できると思われる。

4-3. 総合的評価

研究タイトルにあるTh1からTregへの転換(ダイレクトリプログラミングの本命)こそやや進捗が遅れているが、競争の激しい分野で樹状細胞やヘルパーT細胞を標的とし、レベルの高い多くの成果を出している。

戦略目標の達成に向けて実験系の工夫と最先端技術を有効に取り入れて精力的な研究を遂行しており、新しい免疫抑制剤の基盤となる、社会的、医学的にインパクトの高い研究成果が期待できる。

今までのインパクトの高い基礎研究の成果をいかに疾患モデルに反映し、ヒト自己免疫疾患の病態説明、さらに治療への展開につなげるかが今後の課題であるといえる。