

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：自己免疫疾患制御分子の同定による新規治療法の開発

2. 研究代表者：岡崎 拓（徳島大学 疾患プロテオゲノム研究センター 教授）

3. 研究概要

自己免疫疾患の効果的な診断法、および根治療法の開発には、疾患の成立機序を詳細に解明することが不可欠ですが、自己免疫疾患は多遺伝子疾患であるため原因遺伝子を解明することは極めて困難であり、思うように進んでいませんでした。そこで本研究では、病態成立の遺伝要因がより単純であるモデル動物を利用することにより、その原因遺伝子を全て同定して病態成立機序の全貌を解明し、新規治療法の開発につなげることを目的としています。

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

研究代表者は自己免疫疾患発症における遺伝的素因の解析に関する専門家であり、一部に研究開始の遅れがみられるものの、着実に研究が進捗している。

疾患モデルマウスでの遺伝的解析では、I 型糖尿病モデルの原因遺伝子としてこれまでに報告されていた *Idd3* 遺伝子座に含まれる IL-2 遺伝子の多型ではなく、免疫抑制受容体 PD-1 と関連して制御する原因遺伝子の存在を示す結果が得られている。

また、自己免疫疾患制御分子 LAG3 の機能解析においては、LAG-3 が PD-1 と協調して T 細胞の活性化を抑制し、自己免疫疾患の発症制御に関与することを見いだした。

LAG3・PD-1 を介した腫瘍の制御に関しては、国内外の競争が非常に激しく、計画変更を余儀なくされた。

4-2. 今後の研究に向けて

計画の大方を占めている 3 つの疾患モデルマウスの遺伝的解析について、非常に時間と労力を要するプロジェクトであることから、全ての疾患についてのマウスの創出を控えて、糖尿病に集中するなどの特定化・集中化が必要と思われる。

LAG-3 の機能解析では興味深い成果も得られているので、今後効率的に研究を推進することが望まれる。

腫瘍免疫賦活法開発に関しては、腫瘍の解析に非常に時間がかかることから研究計画の大幅な縮小が望まれる。

自己免疫疾患の発症理解の点で、戦略目標への貢献と社会的インパクトを期待したい。

4-3. 総合的評価

遺伝的解析では、ゲノムレベルの解析から従来の演繹的概念を否定し得る結果の創出が評価できる。疾患の責任遺伝子が同定できれば、科学的小および社会的意義は極めて大きい、今の時点では必ずしもインパクトのある成果が出ているとは言えない。遺伝的解析には時間がかかるので、中・長期的に評価したい。

LAG-3 分子が自己免疫疾患発症に関与していることを明らかにした点では一定のインパクトがあり、LAG-3、PD-1 を中心に欠損マウスを駆使して堅実な成果を出している。非常に競争の激しい分野ではあるが、本研究の独自性といえる自己免疫性疾患発症と LAG-3 の機能不全の研究結果から、治療応用に向けて研究が展開できることに期待したい。

少しずつ研究成果も出始めており、今後の進展が期待される。課題達成型研究としてもう少し研究計画を絞り込み、最終目標を明確にした上で、最新の知識と技術を導入して今後の研究に挑戦して欲しい。