

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：液性免疫制御による新しい治療法の開発

2. 研究代表者：黒崎 知博（大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 特任教授）

3. 研究概要

関節リウマチを始めとする自己免疫疾患においては、プラズマ細胞から自己抗体が産生され、この自己抗体が、疾患の引き金・増悪に関与している重要な要因と考えられています。本研究では、自己抗体産生プラズマ細胞、およびその前駆細胞であるメモリーB細胞を標的にし、これらの細胞に特異的な活性化・抑制化・生存必須ファクターを同定します。さらに、それを用いて末梢自己寛容力を亢進させる新しい治療法の開発を目指します。

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

B細胞による免疫応答に関して、扱いが難しいメモリーB細胞やIL-10の役割に光を当てて研究を進め、メモリーB細胞の活性化、遺伝子発現のメカニズムを示した。共同研究グループと連携して、メモリーB細胞の存在場所やIL-10による炎症抑制機能などを明らかにしている。

また、NP抗原およびインフルエンザウイルスに対する二次抗体産生に関して多面的に解析しており、メモリーB細胞の特徴である迅速活性化メカニズムについて3つのメカニズムが協調的に働いていることを提唱するに至り、おおむね順調に進捗している。

IL-10産生の抑制性B細胞の概念はすでにあるものの、メモリーB細胞がIL-10を産生して免疫に対して抑制性に働くという研究は独創性が高いといえる。

堅実な成果を挙げてきているが、学術的、応用的インパクトはやや物足りないという意見もあった。

4-2. 今後の研究に向けて

マウス、ヒトのメモリーB細胞にて、その制御に関与すると考えられる転写因子Bach2の集中的な解析により、メモリーB細胞についての理解が深まることが期待される。

また、外来抗原に対するメモリーB細胞と自己抗原に対するメモリーB細胞の解析から、自己免疫疾患の病態解明につながることを期待される。

自己抗原に反応するメモリーB細胞についての知見は、自己免疫疾患発症制御に応用できる可能性があり、戦略目標への貢献も期待できるが、臨床応用を考慮した場合の具体的な計画が望まれる。

IgGシアル酸モデルを検定している共同研究グループとの連携が足りないように思われるが、今後連携が強まることが期待される。

4-3. 総合的評価

取扱いが難しいメモリーB細胞の研究は評価でき、液性免疫制御による免疫病の治療法の開発は重要といえる。外来抗原に対するメモリーB細胞と自己抗原に対するメモリーB細胞の解析から、メモリーB細胞によるIL-10産生がEAEを抑制することを示すなど自己免疫疾患の病態解明に資する成果が得られており、今後のさらなる展開が楽しみである。

IgGシアル酸モデルにおけるモデルマウスの作製は、進展が遅れているようだが、自己免疫疾患の新規治療法の開発に向けて重要であるので、その成果が期待される。

これまでの成果の臨床応用に関して、戦略的に検討を重ね努力する必要がある。