

研究課題別事後評価結果

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. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):

研究代表者

平野 俊夫(大阪大学 総長)

主たる共同研究者

村上 正晃(大阪大学 大学院生命機能研究科 准教授)

3. 事後評価結果

○評点: A

○総合評価コメント:

本研究では、臓器特異的自己免疫疾患における抗原に依存しない免疫応答のメカニズム「IL-6アンブ(炎症アンブ)」の存在を実証し、その発症機構として、①「加齢に伴うヘルパーT細胞の自律的な活性化」に伴って、②「関節の微少な出血や運動ストレスにより関節へ活性化ヘルパーT細胞の集結」を導き、ついで③「活性化ヘルパーT細胞が発現するサイトカインがIL-6アンブを活性化」し、④「局所に存在する遺伝子変異あるいは感染などの因子が炎症アンブを慢性化させる」という「4ステップモデル」が提唱されている。この研究の中で、下記の重要な発見があった。

1. 多発性硬化症モデルマウスを用いて、病原性T細胞が神経系に侵入する脊髄脳関門の突破口として、第5腰椎の背側血管を同定した
2. この発見を基に、独創性の高い「ゲート理論」を構築し、IL-6アンブ関連遺伝子についてヒトとマウスのゲノムワイドスクリーニングから、候補遺伝子を絞り込み、Epregralin-ErbB1経路の重要性を突き止めた
3. Epregralin-ErbB1経路の阻害薬で関節リウマチモデルマウスの関節炎の抑制効果を見出した

上記の研究成果は、当初計画の研究項目をほぼ達成し、さらに新たな展開を見せている。臨床検体、変異マウスの提供など国内外研究機関と連携も活発になされている。また、イノベーションの創出という点では、複数の炎症アンブ関連遺伝子が同定されて、すでに企業との共同研究が開始されており、今後の展開が期待される。

本プロジェクトで一貫して進められてきた独創的なIL-6アンブ理論は、疾患の臓器特異性を説明するために重要であり、自己免疫疾患の発症から神経系と免疫系のクロストークが関与する病態の解明まで、新しい概念と研究領域を切り開いたと云える。これらの成果は、将来の自己免疫疾患の新規治療法の開発につながるものと期待される。