

CREST「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」

研究領域中間評価報告書

総合所見

炎症は発赤、発熱、腫脹、疼痛を主徴とした生体反応で、一過性の可逆的な反応で特徴づけられる急性炎症は、感染や組織傷害に対して生体が発動する組織恒常性維持機構として捉えられてきた。しかしながら、ここ 20 年の間に、多くの病態を慢性的な炎症反応として捉える見方が提唱され、がん、動脈硬化、肥満、アルツハイマー病等の疾患のみならず、老化等にも、持続性の慢性炎症が促進的要因として関与することが強く示唆されてきた。このような背景の中で、CREST 研究領域「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」は、戦略目標「炎症の慢性化機構の解明に基づく、がん・動脈硬化性疾患・自己免疫疾患等の予防・診断・治療等の医療基盤技術の創出」の元に、我が国が強みを持つ免疫学研究を基盤としつつ、がん・幹細胞・分子生物学・脳科学等、多分野の観点から「炎症」に着眼し、通常は消散する急性炎症が慢性化する機構や、慢性化した炎症が疾患を発症させる機構を解明・制御し、高齢化社会で求められる先制医療の礎の創出を目指して設定された。

本研究領域の目指す①炎症の慢性化を誘導、維持する因子の同定、②炎症の慢性化を基盤とする難治性疾患の発症機序の解明と制御に関する基盤技術の創出、③炎症の慢性化の評価法の基盤創出、等を十分に満たす研究成果が得られるように、研究課題の選考方針や領域アドバイザーの起用等の各所に研究総括の努力が見られる運営がなされている。研究課題の選考においては、慢性炎症の早期検出、制御、消退、修復といった四つの観点で基礎研究からの治療法および予防法の開発までを視野に入れて、炎症を中心とした免疫分野の他に、生活習慣病や神経炎症分野を専門とする研究者の中から先駆的な提案が 17 課題採択された。また、領域アドバイザーは広範な研究課題に対応可能な、幅広い分野で優れた実績を持つ研究者や臨床医からバランス良く構成され、適切であった。さらに、研究総括のサイトビジットを通して、各チームへの適切な指導を行ったことは評価できる。

その結果、研究領域として、炎症性腸疾患の慢性化機構の解明、気道炎症の慢性化機構の解明、希少遺伝性炎症疾患の原因遺伝子同定、制御性 T 細胞による慢性炎症制御技術の開発等、世界的にも高い水準の研究成果を挙げている。しかしながら、個々の研究成果は優れているが、本研究領域における目標である急性炎症が慢性化する機構や慢性化した炎症が疾患を発症させる機構については十分に解明されたとは言えない。今後は、「慢性炎症を定義する新しい概念」が提言できるような研究の進展が望まれる。また、各研究チーム間での連携や臨床医との共同研究を推進することにより慢性炎症の統合的な理解を深めることを期待する。

研究成果からの科学技術イノベーション創出に関しては、慢性炎症の機構解明および制御に向けた基盤構築として、スクリーニング方法、新規標的分子の用途等で国内・国際特許が 40 件出願されており、基盤技術の構築という観点からは評価できる。本研究領域が推進している炎症の慢性化の早期診断、予防法の開発および治療法の開発を可能にする基盤

技術の創出については、標的抗原、原因遺伝子及び創薬標的分子の発見が見られた。今後は、産業への応用等の実用化を視野に入れた具体的なロードマップの作成が必要になってくると思われる。

以上を総括し、本研究領域は総合的に優れていると評価できる。

1. 研究領域としての研究マネジメントの状況

【研究課題の選考方針について】

慢性炎症が原因となる疾患の発症機構の解明、炎症の実態を可視化、定性化、定量化する技術を重視して、高いレベルでの基盤技術の創出が期待される先駆的な 17 の研究課題が選考された。特に慢性炎症の早期検出、制御、消退、修復といった四つの観点で基礎研究から予防法および治療法の開発まで、炎症を中心とした免疫分野の他に、生活習慣病や神経炎症分野からも広く採択されており、研究課題の選考は適切に実施されたといえる。

【領域アドバイザーの構成について】

領域アドバイザーには、免疫学、生化学、遺伝学、がん、代謝、神経変性疾患、循環器、消化器、炎症の制御技術、検出・評価技術等広範な研究課題に対応可能な、幅広い分野で優れた実績を持つ研究者や臨床医 10 名を起用しており、バランスの良い人選となっている。

【研究領域のマネジメントについて】

研究総括は、これまでに 50 回を超すサイトビジットを実施している。その際に、各チームに対して、CREST の課題解決型の研究趣旨と本研究領域の目標を徹底したことや、若手研究者の研究発表とディスカッションを通じて研究の具体的進め方や方向性について個別指導を行ったことは評価に値する。加えて、毎年 1 回の研究進捗報告会を実施して、領域アドバイザーの他に企業研究者の参画を得て、研究成果の企業化・実用化の観点からの助言を取り入れた。また、17 チーム間で、6 件の共同研究が推進されていることは評価できる。

これらのマネジメントの工夫により、優れた研究成果を挙げている研究チームが目立つ一方で、研究成果が芳しくない研究チームも一部見受けられるので、そのようなチームをどのように改善して行くかが、今後の課題である。

以上により、本研究領域の研究マネジメントは優れていると評価できる。

2. 研究領域としての戦略目標の達成に資する成果

(1) 得られた研究成果の科学技術への貢献

研究成果として、海外誌への論文発表は 541 報であり、学術的に高い水準である。また、いくつかの研究チームは国際学会で招待講演を行って、世界的に注目されている。

中でも①清野チームの炎症性腸疾患の慢性化制御機構の解明では、特定の細菌による腸管恒常性維持やマスト細胞の慢性腸疾患への関与など新たな知見が得られている。②中山チームの気道炎症の慢性化機構の解明では、慢性気道炎症の病原性記憶ヘルパー T 細胞 Th2 の発見や Th2 抑制性の転写因子 Sox4 から、慢性炎症性疾患の発症と病態の慢性化が示唆されている。③濡木チームの慢性炎症による疾患発生機構の構造基盤では、慢性炎症の脂質メディエーター産生酵素の ATX:Autotaxin の立体構造に基づいた阻害剤の創出から、慢性

炎症の制御に新たな方向が示された。④安友チームの希少遺伝子炎症疾患の原因遺伝子の同定とその炎症制御法の開発では、家族性寒冷蕁麻疹の原因遺伝子 FCAS4 の同定とその動物モデルの樹立から病態発症のメカニズムを示した。⑤坂口チームの制御性 T 細胞による慢性炎症制御技術の開発では、制御性 T 細胞の遺伝子発現における転写因子 Foxp3 依存的な制御と非依存的なエピゲノム制御の構成からは、慢性炎症の新たな制御法開発への道が拓かれつつある。⑥熊ノ郷チームの網膜色素変性における原因遺伝子発見では、セマフォリン Sema4A が網膜色素変性の発症を制御することから遺伝子治療の可能性を示唆している。いずれも炎症性疾患の発症、病態の慢性化、あるいは炎症の消退の制御の解明につながる大きな発見である。

しかしながら、これらの研究成果は炎症の未知のメカニズムや既知の分子の役割を知る上での重要なものであるが、急性炎症が慢性化する機構における急性炎症と慢性炎症との切り分けが明確ではない現状を考えると、慢性炎症と判断できるエビデンスは何か等統合的な理解を明確にし、「慢性炎症を定義する新しい概念」を提言できるようにさらに研究を推進して欲しい。

また、安友チームの希少遺伝子炎症疾患の原因遺伝子の同定における臨床医の役割は、多大なものであるため、他のチームも臨床医との共同研究を展開することを期待する。

以上により、研究成果の科学技術への貢献については特に高い水準が期待できると評価できる。

(2) 研究成果の科学技術イノベーション創出への貢献

特許出願数は国内・国際特許の合計が 40 件であり、基盤技術の観点からは、科学技術イノベーション創出への貢献は高いと考えられる。特に井上チームの P2X4 受容体拮抗薬とその急性期疼痛への応用、中山チームの抗 CD69 抗体によるアレルギー疾患の用途特許、濡木チームの ATX 阻害剤の物質特許は産業への応用性がうかがえ、高く評価できる。しかしながら、慢性炎症の機構解明および制御に向けた基盤として、スクリーニング方法の特許、新規標的分子の用途特許もさることながら、今後、益々多様化する治療体系についても念頭に置いた実践的な知財戦略を考える必要があると思われる。なぜなら、科学技術の進歩に伴い、これまでとは異なったアプローチによる治療、例えば、遺伝子治療、細胞治療等の新たな手法を提案していく必要があるからである。

また、本研究領域が推進している慢性炎症の早期診断、予防法の開発および治療法を開発を可能にする基盤技術の創出については、具体的な研究成果として、坂口チームの関節リウマチの標的抗原としての 60S リボソームたんぱく質 L23A の同定や、熊ノ郷チームの網膜色素変性における原因遺伝子 Sema4A の発見等が挙げられる。今後は、産業への応用に向けた実用化を視野に入れた具体的なロードマップの作成が必要になってくるとと思われる。既に慢性炎症に対して ATX の立体構造から画期的な創薬標的を発見した濡木チームでは民間企業との共同研究が開始されており、さらなる進展が期待される。

以上により、研究成果の科学技術イノベーション創出への貢献については、高い水準が期待できると評価できる。

3. その他

CREST は、社会的・経済的ニーズに対応するインパクトの大きなイノベーションシーズを創出するための課題解決型のチーム研究である。各研究者の研究成果がいかに関社会に還元されるのか、疾患に悩む人々を救う新規診断・治療法に結びつくのか、を明確にする必要がある。

また、近年、「がん免疫」の概念からがんに対する免疫系の賦活化療法を可能にする薬剤の上市に伴い、諸外国ではがん免疫研究が脚光を浴びており、2020 年には現在の薬物療法に代わって、がん免疫療法が世界基準になるとの予測もある。このような外部環境の中、がん細胞の生存を維持・促進する慢性的な炎症細胞の存在と環境を tumor environment と称し、がんと慢性炎症の融合研究が盛んになりつつある。このようなアプローチは医療現場に直結し社会的・経済的なインパクトの大きいことから、本研究領域においても、検討されることを期待する。

以上