

戦略的創造研究推進事業
チーム型研究(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」

研究領域中間評価用資料

研究総括：宮坂 昌之

2015年2月

目 次

1. 研究領域の概要	1
(1) 戦略目標	1
(2) 研究領域	3
(3) 研究総括	4
(4) 採択課題・研究費.....	5
2. 研究総括のねらい.....	7
3. 研究課題の選考について.....	7
4. 領域アドバイザーについて.....	8
5. 研究領域の運営について.....	9
6. 研究の経過と所見.....	11
7. 総合所見	13

1. 研究領域の概要

(1) 戦略目標

① 戦略目標名

「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」

以下に、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」に関し一部を抜粋し、記載する。

なお、全文については、文部科学省発表資料

http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu2/shiryo/attach/1297236.htmを参照のこと。

② 具体的内容

高齢化社会の進展に伴って近年増加しているがん・動脈硬化性疾患(心筋梗塞・脳血管障害等)・変性疾患(アルツハイマー病等)・自己免疫疾患等の発症・進行・重症化に、慢性的な炎症反応が強く関与していることが示唆されている。しかしながら、炎症がどのようにして慢性化し、疾患を惹起・重症化させるか等の機構・機序や慢性化の本来の生理的な意義等は未だ明らかになっていない。

本戦略目標は、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すものである。

炎症研究から生まれた医療基盤を臨床研究へ進展できる段階まで到達させるため、以下の研究内容を想定している。

- ・ 炎症制御の破綻機構を解明する研究
- ・ 炎症慢性化を契機とした疾患の発症機序及び制御に関する研究
- ・ 炎症研究を支える評価技術の開発に関する研究

③ 政策上の位置付け

本戦略目標は、「新成長戦略(基本方針)」(平成21年12月30日閣議決定)の「ライフ・イノベーションによる健康大国戦略」における主な施策である「日本発の革新的な医薬品、医療・介護技術の研究開発推進」に該当する。

また、第3期科学技術基本計画分野別推進戦略のライフサイエンス分野の戦略重点科学

技術「生命プログラム再現科学技術」及びその研究開発内容として挙げられている「脳や免疫機構などの生体の高次調節機構のシステムを理解する研究」に該当する。さらに、より直接的には、ライフサイエンス分野の重要な研究開発課題における「がん、免疫・アレルギー疾患、生活習慣病、骨関節疾患、腎疾患、膵臓疾患等の予防・診断・治療の研究開発」に該当するほか、戦略重点科学技術「標的治療等の革新的がん医療技術」及び「世界最高水準のライフサイエンス基盤の整備」にも関連するものである。加えて、本戦略目標による研究成果は戦略理念「研究成果を創薬や新規医療技術などに実用化するための橋渡し」にも寄与することが考えられる。

炎症は、古くから熱・痛みを伴う赤みや腫れと広く理解され、感染や組織傷害に対して生体が発動する組織修復機構とされてきた。しかし、近年、この炎症が消散せず制御できない状態となって生体を侵襲し、数々の疾患の要因となっていることが示唆されている。これらの疾患には、神経・筋疾患、消化器疾患、精神疾患、代謝性疾患、骨・軟骨疾患、循環器疾患、感覚器疾患、自己免疫疾患、がん等、高齢化社会を迎えた我が国で有病率が高まりつつある疾患も多く含まれている。

また、近年、従来免疫学の分野で扱われてきた炎症という生体现象が、種々の慢性疾患の発病や病態の進行に深く関与し、その生物学的機序の解明が、慢性疾患の克服につながるという科学的知見が発見されてきた。

世界的には、2005年頃から炎症研究が盛んになり、欧米では戦略的な取り組みが開始されている。例えば、英国をはじめとする欧米諸国においては、炎症研究の重要性が国家レベルで検討され、具体的な戦略にもとづく推進施策が実施されている。

しかしながら、我が国では、炎症に関連する免疫等の分野で優れた研究が行われているものの、臨床応用に結び付ける政策的な取組が不十分であった。高齢化社会を迎えている我が国においては、高齢者に多い慢性疾患に対応する科学技術基盤の迅速な強化が不可欠であり、一刻も早く国内の炎症研究への戦略を具体化する必要がある。

④本研究事業の位置付け、他の関連施策との切り分け、政策効果の違い

我が国では、炎症研究を対象とした政策的な目標達成型の施策はまだ行われていない。本戦略目標と関連する研究としては、科学研究費補助金による個人もしくはグループ研究による領域特異的な課題が挙げられるが、「炎症」という生体の現象を体系的に捉え解明するためには、一層戦略的・重点的に取り組む必要がある。

⑤将来実現しうる成果等のイメージ

本戦略目標下における研究開発により、さまざまな疾患の発症や重症化の原因となっている慢性炎症の解明が期待され、ひいては医学研究全体の発展に寄与することが期待される。すなわち、慢性炎症の発生・維持・消散に関わる制御機構の解明が進み、将来の先制的医療の礎となる基盤技術の創出が期待される。具体的には、

- ・生活習慣病によって引き起こされる慢性炎症が関与する疾患の予防
- ・炎症慢性化を契機とした疾患の発症予防と、早期診断・早期治療
- ・慢性炎症が関与する疾患の重症化の阻止

等の成果を通じて中高年から高齢者の健康の維持・増進、生活の質(QOL)の向上、ひいては慢性炎症が関与する疾患に要する医療費の削減が期待できる。

⑥科学的裏付け

これまで、我が国の中高年・高齢者層における発症率・有病率が高い心筋梗塞・脳血管障害等の動脈硬化性疾患やアルツハイマー病等、神経変性疾患の発症・重症化に慢性炎症が深く関与することが解明されてきた。これらの慢性炎症が関与する疾患に対し、我が国は特に免疫学の分野で世界をリードし、炎症の初期機構である分子(ゲノム)・細胞レベルでの免疫反応メカニズムを先駆的に解明してきた。

一方、疾患の発症と密接な関わりが示唆されている組織・器官を超えた炎症の波及や、炎症が消散せずに慢性化する機構・機序については、未だ我が国において研究分野として確立しているとは言い難く、モデル動物実験や患者の生体内の炎症の進行状態を非侵襲的に評価・診断できる技術等の必要性が示されている。

世界的には、炎症という観点から、アルツハイマー病、糖尿病、がん等のさまざまな疾患を捉え直す研究が進み、その研究成果を創薬開発につなげる取組が行われつつある。また、基盤技術に関しては、PET・7テスラMRI等のイメージング技術によって、炎症の実態を可視化・定性化・定量化するためのバイオプロセスマーカーの開発が進められているほか、炎症関連疾患のモデル動物開発(遺伝子改変マウス)やモデル組織の培養技術に関心が向けられている。

炎症研究については、高齢化が社会問題となっている欧米諸国において関心が高まっており、ヨーロッパでは欧州委員会と欧州製薬団体連合会がそれぞれ10億ユーロを出資したInnovative Medicine Initiative(IMI)プログラムの戦略的研究課題の一つとして「炎症」を掲げているほか、英国では炎症関連研究への集中投資が2005年より行われ、エジンバラ大学に炎症研究センターが設立されている。米国では、NIHにより炎症関連疾患の治療技術開発に向けた研究開発課題として2008年には約800件が採択されており、NIH Road Map Initiativeにおける重要課題候補にも「炎症」が取り上げられた経緯がある。

(2) 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」(平成22年度発足)

本研究領域では、炎症が慢性化する機構を明らかにし、慢性炎症を早期に検出し、制御

し、消退させ、修復する基盤技術の創出を目的とする。

具体的には、①炎症制御の破綻機構を明らかにすることにより、炎症の慢性化を誘導、維持する因子を同定する、②炎症の慢性化によりどのようにして特定の疾患(がん、神経変性疾患、動脈硬化性疾患などを含む)が発症するのか、その機序を明らかにし、制御する基盤技術を創出する、③炎症の慢性化の早期発見および定量的な評価を可能にする基盤技術を創出する、などを目指した研究を対象とする。なかでも、従来の基礎のみ、あるいは臨床のみの研究ではなく、十分なエビデンスに基づいた知見を高次炎症調節機構の理解にまで昇華させ、新たな先制医療基盤技術の開発につながられるような視点をもつ研究を重視する。

(3) 研究総括

宮坂 昌之(大阪大学未来戦略機構 特任教授、フィンランドアカデミー FiDiPro 教授)

(4) 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究代表者	中間評価時 所属・役職	研究課題	研究費*
平成 22 年度	浅原 弘嗣	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科・教授	RNA 階層における炎症の時間軸 制御機構の解明	257
	石井 優	大阪大学大学院 医学系研究科・教授	次世代の生体イメージングに よる慢性炎症マクロファージ の機能的解明	255
	井上 和秀	九州大学大学院 薬学研究院・教授	脳内免疫担当細胞ミクログリ アを主軸とする慢性難治性疼 痛発症メカニズムの解明	234
	清野 宏	東京大学医科学研究所 所長、教授	炎症性腸疾患の慢性化制御機 構の解明と治療戦略の基盤構 築	237
	長澤 丘司	京都大学再生医科学 研究所・教授	炎症の慢性化における造血幹 細胞・前駆細胞ニッチの役割と その制御	230
	成宮 周	京都大学大学院 医学研究科・教授	プロスタグランジンを引き金 とする炎症慢性化機構の解明	411
	松島 綱治	東京大学大学院 医学系研究科・教授	慢性炎症に伴う臓器線維化の 分子・細胞基盤	394
平成 23 年度	小室 一成	東京大学大学院 医学系研究科・教授	老化関連疾患における慢性炎 症の病態生理学的意義の解明	232
	中山 俊憲	千葉大学大学院 医学研究院・教授	気道炎症の慢性化機構の解明 と病態制御治療戦略の基盤構 築	265
	濡木 理	東京大学大学院 理学系研究科・教授	慢性炎症による疾患発症機構 の構造基盤	236
	松本 満	徳島大学疾患酵素学 研究センター・教授	臓器特異的自己免疫疾患の病 態解明による慢性炎症制御法 の開発	200
	安友 康二	徳島大学大学院ヘルスバ イオサイエンス研究部・教 授	稀少遺伝性炎症疾患の原因遺 伝子同定に基づく炎症制御法 の開発	243

平成 23 年度	山本 雅之	東北大学大学院 医学系研究科・教授	環境応答破綻がもたらす炎症 の慢性化機構と治療戦略	408
平成 24 年度	大島 正伸	金沢大学がん進展制御 研究所・教授	消化器がんの発生・進展過程に おける慢性炎症の誘導と役割 の解明	221
	熊ノ郷 淳	大阪大学大学院 医学系研究科・教授	慢性炎症におけるガイドランス 因子の病的意義の解明とその 制御	177
	坂口 志文	大阪大学免疫学フロンテ ィア研究センター・教授	制御性 T 細胞による慢性炎症制 御技術の開発	393
	竹内 理	京都大学ウイルス 研究所・教授	自然免疫における転写後調節 を介した慢性炎症抑制メカニ ズムの解析	206
			総研究費	4,599

*研究費：平成 26 年度上期までの実績額に平成 26 年度下期以降の計画額を加算した金額

2. 研究総括のねらい

炎症とは、赤み、熱、腫れ、痛みを主徴とした反応で、感染や組織傷害に対して生体が発動する組織修復機構と考えられてきた。ところが、加齢とともに増加するがん、動脈硬化、肥満、アルツハイマー病などの種々の疾患のみならず、老化そのものにも、慢性的な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いる。では、なぜ、通常では消退するはずの炎症反応が持続し、慢性化するのか。また、慢性的な炎症がどのような機序で組織に変性をもたらし、さらには種々の疾患を引き起こすのか。これらについては殆どわかっていない。一方、もし、これらのことを明らかにすることができれば、加齢に伴う種々の疾患の予防、制御が可能になり、病気が始まってから治療をするのではなく、その発症に先立ち診断、対処ができる「高齢社会に必要な先制医療」の礎を築くことができる。21世紀初頭には我が国は世界のどの国も経験したことのない高齢社会となることが予想されているが、このような先制医療の礎を築くことにより、国民が健やかに老いることが可能になり、等しく健康で長寿を全うできる社会の形成に大きく資することになる。また、これまでの慢性炎症に対する治療法は、ステロイドや免疫抑制剤などを用いた非特異的なものであったために、日和見感染症の誘発などの問題点が生じているが、もし慢性炎症の誘導、増悪機構を明らかにできれば、これを標的としたより特異的な治療法の開発が可能になる。

炎症は、急性炎症と慢性炎症に大別される。急性炎症の発症、制御機構は、近年の免疫学の進歩とともに、かなりその詳細が明らかになってきた。しかし、慢性炎症は単なる急性炎症の繰り返しではなく、質的に異なる反応である可能性がある。そうであれば、急性炎症の機構だけを調べても慢性炎症を理解することは難しいと考えられる。炎症制御の破綻が炎症の慢性化、さらには種々の疾患の発症につながると想定されているものの、具体的にどのような因子が慢性炎症を引き起こし、その遷延化を誘導するのかは明らかではない。また、既に同定されている炎症誘導因子の機能的な制御で炎症の慢性化が抑制できるのかについても明らかではない。おそらく、複数あるいは多数の因子が時空間的に複雑な相互作用をする動的な反応の存在が想定される。

本領域では、炎症の慢性化機構や慢性炎症を消退させる制御機構を明らかにする研究のみならず、慢性炎症が原因となる疾患の発症機構を明らかにする研究や、炎症の実態を可視化、定性化、定量化するための技術的な開発も重要視した。特に、個別分子、個別疾患、個別技術の研究にとどまらない、新たな慢性炎症の制御技術の開発や、慢性炎症を契機とした疾患発症機序の解明と制御を目指した挑戦的な研究を期待した。

3. 研究課題の選考について

本研究領域では、平成22年度から3年度にわたり3回の研究提案募集を実施し、炎症が慢性化する機構を明らかにし、慢性炎症を早期に検出し、制御し、消退させ、修復する基盤技術の創出を目指す研究を対象とした。

高齢化社会において急激に増加している、がん、動脈硬化性疾患(心筋梗塞・脳血管障害など)、神経変性疾患(アルツハイマー病など)、自己免疫疾患などは、いずれも国民が健やかに老いることを妨げ、QOLを低下させるもの。最近の研究から、これらの疾患の発症・進行・重症化には、慢性的な炎症反応が深く関与していることが明らかになってきている。ところが、われわれは急激に起こる炎症(いわゆる急性炎症)に関する知識は蓄積してきたものの、慢性的に起こり持続する炎症(慢性炎症)については知識が少なく、その予防法や治療法が十分に開発できていない。このようなことから、慢性炎症に特化した作用機構の研究、検出技術、制御技術などを新たに開発することが戦略目標として設定され、当領域の提案公募が実施されました。

公募の結果から、平成22年度は124件、平成23年度は77件、平成24年度は44件の応募があった。いずれの年度においても、免疫学、生化学、遺伝学や、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、など、広範囲な研究を背景にしたもので、慢性炎症の基礎的研究から治療法、予防法の開発までを視野に入れたレベルの高いものでした。これらの提案に関し、領域アドバイザーの協力を得て書類選考を行い、平成22年度は15件、平成23年度は15件、平成24年度は12件について面接選考を行った。面接選考の結果、最終的に平成22年度は7件、平成23年度は6件、平成24年度は4件を採択した。応募総数は245件、採択課題数は17件であり、平均採択率は6.9%であった。なお、書類選考、面接選考では、利害関係者は一切排除して、厳正かつ中立な選考作業を行い、慢性炎症に対する基盤技術の開発に結びつくことが期待される先駆的な提案を選考することに全力を注いだ。

4. 領域アドバイザーについて

領域アドバイザー名	現在の所属	役職	任期
稲垣 暢也	京都大学大学院医学研究科	教授	平成22年12月～現在
今村 健志	愛媛大学大学院医学系研究科	教授	平成22年12月～現在
植松 智	千葉大学大学院医学研究院	教授	平成22年12月～現在
大杉 義征	一橋大学イノベーション研究センター	特任教授	平成22年12月～現在
高 昌星	信州大学医学部	教授	平成22年12月～現在
高柳 広	東京大学大学院医学系研究科	教授	平成22年12月～現在
瀧原 圭子	大阪大学保健センター、大学院医学系研究科	総長補佐、センター長、教授	平成22年12月～現在
村上 正晃	北海道大学遺伝子病制御研究所	教授	平成22年12月～現在

横溝 岳彦	順天堂大学大学院医学研究科	教授	平成 22 年 12 月～現在
吉村 昭彦	慶應義塾大学医学部	教授	平成 22 年 12 月～現在

領域アドバイザーの人選にあたっては、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・評価技術など、広範囲な研究提案に対応すべく、これらの研究分野で優れた実績をもつ研究者の中から人選した。また、所属機関として、国立大学、私立大学、企業から幅広く参画いただき、また疾患に関する研究提案を的確に評価いただく観点から、臨床医にも参画をお願いした。

5. 研究領域の運営について

(1) 採択課題キックオフミーティング

本研究領域では、先述のように平成 22 年度より 3 年度にわたり、合計 17 研究課題を採択した。研究領域の運営に当たり、研究開始当初に「採択課題キックオフミーティング」として、採択された直後に研究代表者らが一堂に集まり、研究計画の発表およびディスカッションの場を設けた。本ミーティングには課題採択時に参画した領域アドバイザーに加え、研究成果の企業化・実用化の観点から、守秘義務を課した上で企業研究者にも参画を依頼し、企業化・実用化に向けたアドバイスを行っていただいた。

(2) 研究チームのサイトビジット

採択翌年度以降、全チームについて毎年 1 回研究総括が研究実施場所を訪問し、研究代表者のみならず、主たる共同研究者および若手研究者の研究発表およびディスカッションの場を設けた。本サイトビジットでは、研究計画に照らした研究進捗状況、研究施設や設備、研究体制の把握および確認と、研究の具体的な進め方や方向性について意見交換を行い、研究チームと認識の共有を図った。また、JST 領域担当も必ず同行し、予算や研究員の雇用など研究代表者からの質問に対応した。これまでに実施されたサイトビジット回数は 53 回に及んでいる(平成 27 年 2 月末現在)。

(3) 研究進捗報告会

研究領域に参加する研究参加者が一堂に会する「研究進捗報告会」を平成 24 年度以降毎年度 1 回開催している。「研究進捗報告会」の開催目的は、研究の進捗状況を把握するとともに、研究チーム間の相互理解を促進し、連携を密にすることである。「研究進捗報告会」では、研究代表者からの詳細な研究進捗状況および成果の口頭発表やポスター発表に基づき、領域アドバイザーを交えて議論を行っている。また、研究代表者のみならず主たる共同研究者・若手研究者の積極的な参加を歓迎し、研究領域が目指すものについて共有を図り、併せて当該分野における人材育成が適切になされるよう配慮した。なお、年度毎の参

加者数は、平成 24 年度 78 名、平成 25 年度 127 名、平成 26 年度 134 名であった。

(4) 研究課題の中間評価

平成 25 年度には平成 22 年度採択の 7 研究課題の中間評価を、平成 26 年度には平成 23 年度採択の 6 研究課題の中間評価を行った。中間評価結果については、公開の中間評価結果報告書および研究総括からの領域アドバイザーのコメントも含んだ非公開のコメントを書面にまとめて、各研究代表者にフィードバックしている。評価の結果、研究計画の改善が必要と判断された研究課題については研究計画の修正を指導・助言した。平成 27 年度には平成 24 年度採択課題の中間評価を行う予定である。

(5) 研究総括・領域アドバイザー会議

研究総括と研究チームとの意見交換に加え、研究総括と領域アドバイザーとの意見交換や認識合わせも重要であると考え、研究進捗報告会や評価会などの機会を利用して、研究総括と領域アドバイザーとが研究領域の運営・指導のありかたについて議論する、研究総括・領域アドバイザー会議を開催している。

(6) 研究成果の公開

研究成果を研究者に公開するために、平成 25 年 2 月にさきがけ研究領域炎症の慢性化機構の解明と制御」研究領域(高津聖志研究総括)および CREST 研究領域「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」(菅村和夫研究総括)と合同で国際シンポジウム「Frontiers in Immunology and Inflammation: from Molecules to Disease」を開催し、研究領域における世界レベルの成果について、関連する分野の研究者にアピールした。また、常時研究成果を社会に向けて情報発信することに留意し、研究領域ウェブサイト(ホームページ)についてはさきがけ領域と共同で構築し、研究領域の紹介、研究成果の発信を行った。また、これまでに JST が 17 回のプレスリリースを行い(研究実施機関との連名含む)、それらは新聞などのメディアに数多く取り上げられた。

(7) 研究費の配分

各研究課題の研究費は採択時に査定を行い、適切な配分を行った。研究開始後は、研究進捗を年次研究報告書やサイトビジット等を通じて把握することで、研究加速が必要と判断された課題や特に研究が進んでいる課題については、限られた予算内ではあるが、総括裁量経費あるいは JST の研究加速経費等により研究経費の補充を行った。

- ① 国際強化支援策による海外研究機関との共同研究支援
- ② 国際強化支援策によるシンポジウム開催支援
- ③ JST 男女共同参画計画に基づく、CREST 研究費で雇用している研究員のライフイベント(出産・育児・介護等)に係る支援

6. 研究の経過と所見

研究は計画に沿って概ね順調に進められている。海外誌への論文発表は 541 報(平成 26 年 12 月末現在)であり、うちインパクトファクターがおおよそ 10 以上のトップジャーナルの掲載が 140 報含まれており、学術的に優れた研究成果が得られている。また、科学技術イノベーション創出への貢献という点でも、これまでに 40 件の国内・国際特許出願がなされている。また、数名の研究代表者は「紫綬褒章」、「日本学士院賞」、「上原賞」、「日本免疫学会賞」、「武田医学賞」、「日本学術振興会賞」等の著名な賞を受賞しており、その研究業績に対する高い評価を得ている。

研究課題の中間評価は、平成 22 年度、23 年度に採択した 13 研究課題分が終了しているが、いくつかのチームに対しては、今後重点をおくべき研究課題を指定し、そこに焦点を絞ること、チームの編成を再考することなどの指導・助言を行った。

以下、これまでに特に優れた研究成果を挙げた研究課題について、成果の具体的な内容と今後の見通しを記載する。

(1) 清野チーム(平成 22 年度採択、研究課題名：炎症性腸疾患の慢性化制御機構の解明と治療戦略の基盤構築)

本研究課題は、腸管リンパ組織・細胞内共生細菌、上皮細胞糖鎖、腸管粘膜自然免疫細胞をターゲットとし、腸管の恒常性維持および破綻のメカニズムを解明する事により、慢性炎症性腸疾患の新規治療・予防・診断法の開発を目指している。腸管二次リンパ節であるパイエル板内、および大腸マクロファージ内で共生関係を構築している特定の細菌がもつ炎症抑制機構やマスト細胞の活性化調節機構については、いずれも極めて新規性の高い知見が得られており、医薬的応用へのシーズが生まれてきている。また、腸管免疫機構の解明に向けた産学官とのネットワーク形成、国内外の研究者との連携に熱心であり、地道な活動を継続している。

研究開始以来、腸管における慢性難治性炎症の制御法を新たに開発するために、動物モデル、ヒト検体をうまく用いて、非常に優れた研究成果が生み出されている。現在の形で研究を進めることにより、今後も大きな成果が生み出されることが期待できるが、さらに「新たな血」を導入することにより、serendipitous な研究成果を生み出すことが期待される。また、腸管に常在する細菌あるいはその産物による免疫制御の方法が明らかになれば、経口的に免疫制御する方法が可能になると考えられ、医学的に非常に大きな可能性を秘めていると言える。

(2) 中山チーム(平成 23 年度採択、研究課題名：気道炎症の慢性化機構の解明と病態制御治療戦略の基盤構築)

本研究課題は、炎症の慢性化と病態の遷延化に大きな役割を果たすと考えられる「有害な病原性記憶ヘルパーT(Th)細胞」の形成・生存・機能維持の分子機構を明らかにすることを目的とし、記憶 Th 細胞の形成・機能転換の分子機構や、記憶 Th 細胞微小環境の解析を分子・細胞・個体レベルで進めると共に、病原性記憶 Th 細胞の制御による新たな治療戦略

の確立のため、気道炎症慢性化に関わる機能分子を標的にした慢性炎症制御法の開発、ヒト難治性慢性気道炎症疾患における病的記憶 Th 細胞の関与について解析を行っている。

研究開始以来、気道炎症の慢性化における病原性記憶 Th 細胞の各サブセットの重要性がマウスにおいて明らかになり、またアレルギー反応を引き起こす Th2 細胞分化を転写因子 Sox4 が抑制することなどが明らかになっている。また、臨床検体を用いて病原性記憶 Th 細胞の関与について精力的な解析が進められている。さらに特筆すべきは、本研究課題の成果が世界トップクラスの論文に数多く掲載されていることである。研究チーム構成に関しても、研究代表者の強力なリーダーシップのもと、若手の基礎研究者から臨床研究者に至る数多くの研究者の連携・協力とともに研究が進められている。今後とも、慢性炎症性疾患、特に難治性の慢性気道炎症性疾患の新たな診断・治療法に繋がるさらなる成果の創出が期待される。

(3) 濡木チーム(平成 23 年度採択、研究課題名：慢性炎症による疾患発症機構の構造基盤)

本研究課題は、慢性炎症による疾患発症機構の構造基盤の解明を目指し、GPCR を介して慢性炎症惹起に関与する脂質メディエーター産生酵素、Toll 様受容体の下流で自然免疫に働くシグナル伝達タンパク質、核内において細胞内シグナルを末梢で制御する転写調節因子タンパク質等を中心に、タンパク質(複合体)の立体構造を X 線結晶構造解析により解明し、立体構造から提唱される作業仮説を検証するための機能解析を行っている。これにより、慢性炎症の発症・維持機序について原子分解能レベルでの解明を目指している。

研究開始以来、種々の炎症関連分子の結晶化と構造解明に関して世界に先駆けてインパクトの高い成果が得られ、また同時に推進している CRISPR/Cas9 の構造研究ではより優れたゲノム編集技術への応用の可能性が見込まれる。また、チーム内における共同研究者との連携も密接になされており、製薬会社やベンチャー企業との共同研究により創薬への応用も視野に入れているなど、研究成果の社会還元に関しても十分な取り組みがなされている。

(4) 安友チーム(平成 23 年度採択、研究課題名：稀少遺伝性炎症疾患の原因遺伝子同定に基づく炎症制御法の開発)

本研究課題は、ヒトの稀少遺伝性の炎症性疾患の原因遺伝子を同定し、その機能解析を通じてヒト炎症性疾患の発症、病態形成に関わる重要経路を明らかにすることを目的としている。これまでに、ゲノムサンプルを用いた連鎖解析、エクソーム解析により原因遺伝子を同定し、その機能的意義について動物モデルを樹立することにより明らかにしてきている。また、脂肪萎縮を伴う自己炎症性症候群、家族性寒冷蕁麻疹、家族性肺線維症の原因遺伝子を同定し、それぞれの動物モデルを樹立することにも成功しており、それぞれの原因遺伝子がどのようにヒトの慢性炎症性疾患の発症に関わるのか、またより頻度の高い慢性炎症を基盤とする疾患群の病態にどのような役割を持つかということを明らかにする

上で極めて重要な知見とツールが得られている。

研究開始以来、特に希少遺伝性炎症性疾患の原因遺伝子同定とそれに基づく炎症制御法の開発においては想定を超える進捗が見られている。ここにゲノム編集技術を活用することにより、さらに良い病態解析モデルや治療モデルの作製が期待できる状況となっている。今後は、炎症性疾患の家族発症例のみならず、孤発例にまで研究の対象を広げることが期待される。

(5) 坂口チーム(平成 24 年度採択、研究課題名：制御性 T 細胞による慢性炎症制御技術の開発)

本研究課題はほとんどの免疫応答の抑制的制御に関与するリンパ球である制御性 T 細胞 (Treg) を標的として、自己免疫病などの慢性炎症、臓器移植における慢性拒絶をいかに抑制するか、あるいは腫瘍免疫のようにがん抗原に対する免疫応答をいかに引き起こすかについての機構を解明することを目的としている。本研究の成果は、新しい免疫応答制御法の開発、さらには次世代の免疫抑制剤、免疫賦活剤の開発につながるものと期待されている。

研究開始以来、Treg の遺伝子発現が、Foxp3 依存的な転写制御と、エピゲノムに関連した Foxp3 非依存的な制御で構成されることを明らかにしており、本結果は、機能的に安定な Treg を作製し、慢性炎症の新しい制御法を開発する上で重要な知見である。研究代表者はこれまでに顕著な研究成果を数多く挙げており、今後の研究期間内においても制御性 T 細胞による慢性炎症制御技術の開発に向けた成果の創出が期待される。

7. 総合所見

(1) 研究成果の見通し

研究総括が設定した具体的な実現目標に向けて着実に研究が進行している。すでに、炎症性腸疾患の慢性化制御機構の解明、気道炎症の慢性化機構の解明、慢性炎症による疾患発症機構の構造基盤、希少遺伝性炎症疾患の原因遺伝子同定に基づく炎症制御、制御性 T 細胞による慢性炎症制御技術の開発などで世界をリードする顕著な成果が産出されており、そのことは、多数の、トップジャーナルへの原著論文掲載、プレスリリース、学術貢献に対する受賞からも知ることができる。今後も一層の発展が期待できる。

一方で、一部の研究課題では、当初研究計画通りに進行しなかったため研究の進展が遅れているが、それらについては厳正な中間評価、サイトビジットにおける忌憚のない論議、研究総括による重点的な指導・助言により研究加速が促されており、年限内での研究目標の達成に向けたマネジメントを今後とも行っていく。

(2) 研究領域のマネジメントについて

研究の進展状況を把握し、さらに研究を加速するための助言を与えるために、①年度毎の年次研究報告書と次年度年次研究計画書の提出、②年1回のサイトビジット、③年1回の研究進捗報告会している。③では、研究総括とアドバイザー全員が、研究の進捗状況の評価、今後の研究の方向性についての助言を文書で研究代表者にフィードバックしている。時には、研究の進行中に予想外の新知見に遭遇して、当初の研究目標からずれが生じるケースが見られたが、これらについては、サイトビジットや中間評価後のフォローアップにより、適切なアドバイスをを行い、軌道修正を促している。

(3) 本研究領域を設定したことの意義と今後の展望

本研究領域は、平成22年に発足したが、先述のように、慢性炎症は単なる急性炎症の繰り返しではなく、質的に異なる反応である可能性があり、そうであれば、急性炎症の機構だけを調べても慢性炎症を理解することは難しいと考えられる。では、慢性炎症は急性炎症と何が異なるのか、どうして炎症が慢性化するのか。実は、その原因を解明し制御することにより、広範な病気に対する治療法を探ることが、私達の研究領域の重要な研究課題である。

本研究領域では、これまで述べたように、炎症が慢性化する機構を明らかにし、慢性炎症を早期に検出し、制御し、消退させ、修復する基盤技術の創出を目的とした次のような研究を推進している。

①炎症制御の破綻機構を明らかにすることにより、炎症の慢性化を誘導、維持する因子を同定する。

②炎症の慢性化によりどのようにして特定の疾患(がん、神経変性疾患、動脈硬化性疾患などを含む)が発症するのか、その機序を明らかにし、制御する基盤技術を創出する。

③炎症の慢性化の早期発見および定量的な評価を可能にする基盤技術を創出する。

そして、従来の基礎のみ、あるいは臨床のみの研究ではなく、十分な実証に基づいた知見を集積しながら、高度に複雑な炎症調節機構を理解しようと努めている。その成果は、高齢化社会の進展に伴って近年増加しているがん・動脈硬化性疾患(心筋梗塞・脳血管障害など)・神経変性疾患(アルツハイマー病など)・自己免疫疾患等の発症・進行・重症化を克服する、新たな先制医療基盤技術の開発につながると確信している。

以上