

戦略的創造研究推進事業
個人型研究(さきがけ)
研究領域事後評価(予備評価)用資料

研究領域
「炎症の慢性化機構の解明と制御」

研究総括: 高津 聖志

2016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	2
(3) 研究総括	3
(4) 採択課題・研究費.....	3
2. 研究領域及び研究総括の設定について.....	7
3. 研究総括のねらい	9
4. 研究課題の選考について	9
5. 領域アドバイザーについて	13
6. 研究領域の運営の状況について.....	14
7. 研究領域のねらいに対する研究成果の達成状況.....	15
8. 総合所見	29

1. 研究領域の概要

(1) 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」

① 具体的な達成目標

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。

- (i) 炎症制御の破綻機構を解明する研究
- (ii) 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
- (iii) 炎症研究を支える評価技術の開発に関する研究

それらの研究によって、高年から高齢者の健康の維持・増進、生活の質（QOL）の向上に結び付く具体的には次のような将来の先制的医療の礎となる基盤技術の創出がなされることを目標とする。

- (i) 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
- (ii) 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
- (iii) 慢性炎症が関与する疾患の重症化の阻止

② 目標設定の背景及び社会経済上の要請

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、具体的な戦略に基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り組みが不十分であった。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。

③目標設定の科学的な裏付け

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研究分野で世界をリードし、炎症の初期にみられる免疫反応とそのメカニズムを分子（ゲノム）・細胞レベルで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開発が必要であると認識されている。

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り組みが行われつつある。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いる。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「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」（2010年度発足）

本研究領域は、生体防御反応であるにもかかわらず、炎症が慢性化することによって生体に悪影響を引き起こす現象の実体解明に向けた研究、すなわち、炎症の慢性化とその維持機構、及び炎症の慢性化が疾患を惹起・進行・重症化する機構の時空間的な解明に挑戦する研究を対象とする。このような研究を推進することにより、炎症の慢性化が関与するさまざまな疾患や臓器不全の予防や治療、創薬につながる新たな医療基盤の創出を目指す。

(3) 研究総括

高津 聖志（富山県薬事研究所 所長、東京大学 名誉教授）

(4) 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究者 (研究型、期間)	所属・役職 上段：研究終了時 下段：応募時	研究課題	研究費 ^{*)}
2010年度	有田 誠 (大挑戦、3年+2年延長)	理化学研究所統合生命医科学研究センター・チームリーダー ----- 東京大学大学院薬学系研究科・准教授	炎症の収束機構の分子基盤の確立と慢性疾患への適用	64
	井垣 達吏 (通常、5年)	京都大学大学院生命科学研究科・教授 ----- 神戸大学大学院医学研究科・准教授	上皮のがん原性炎症が駆動する非遺伝的腫瘍悪性化の分子基盤	106
	大谷 直子 (通常、5年)	東京理科大学理工学部・教授 ----- 癌研究会癌研究所・主任研究員	細胞老化シグナルからみた慢性炎症と癌進展の新しい発症メカニズムの解明	104
	大洞 将嗣 (通常、3年)	九州大学生体防御医学研究所・准教授 ----- 東京医科歯科大学歯と骨のGCOE・特任准教授	イオンバランス破綻による自己免疫疾患の重症化機構の解明	40
	西城 忍 (通常、3年)	千葉大学真菌医学研究センター・特任准教授 ----- 同上	C型レクチンによる炎症反応制御機構の解明	39

2010 年度	澤 智裕 (通常、3年)	熊本大学大学院生命科学研究部・教授 同上・准教授	慢性炎症における活性酸素シグナル伝達制御の分子基盤	37
	杉浦 悠毅 (通常、3年)	慶應義塾大学医学部・講師 浜松医科大学分子イメージング先端研究センター・特別研究員	質量分析イメージングによる炎症メディエーター分子の局在産生の可視化	43
	武田 弘資 (通常、3年)	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授 東京大学大学院薬学系研究科・准教授	ミトコンドリアのストレス受容・応答機構と炎症制御	39
	武田 憲彦 (通常、3年)	東京大学大学院医学系研究科・特任講師 同上・特任助教	低酸素シグナルによる炎症制御の解明と循環器疾患治療への応用	39
	廣田 泰 (通常、3年)	東京大学大学院医学系研究科・講師 焼津市立総合病院産婦人科・医長	マウス生殖モデルを用いた、老化が誘導する炎症メカニズムの解明	45
	茂呂 和世 (通常、5年)	理化学研究所統合生命医科学研究センター・チームリーダー 慶應義塾大学医学部・助教	IL-33産生を伴う慢性疾患と加齢や肥満により増加したナチュラルヘルパー細胞がTh1/Th2バランスの破綻を惹起するメカニズムの解明	72
	山下 政克 (通常、3年)	愛媛大学大学院医学系研究科・教授 かずさDNA研究所ゲノム医学研究室・室長	T細胞記憶のエピジェネティック調節による慢性炎症制御	38
	渡会 浩志 (通常、3年)	東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター・特任准教授 理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター・上級研究員	ナチュラルキラーT細胞による炎症慢性化機構の解明と制御	38

2011 年度	青木 耕史 (通常、3年)	福井大学医学部・ 教授	腸管上皮細胞の粘膜免疫 防御における腸管上皮特 異的ホメオボックス蛋白 質CDX2によるオートファ ジー制御機構とその役割 の解析	40
		京都大学大学院医学研究科・ 助教		
	浅野 謙一 (通常、3年)	東京薬科大学生命科学部・ 准 教授	腸管センチネル細胞を標 的とした炎症性腸疾患治 療法の開発	39
		同上		
	新 幸二 (通常、3年)	慶應義塾大学医学部・ 講師	炎症制御に向けた腸管制 御性 T 細胞の誘導機構の 解明	39
		東京大学大学院医学系研究科・ 特任助教		
	岡田 峰陽 (通常、5年)	理化学研究所統合生命医科学 研究センター・ チームリーダ ー	免疫・炎症研究におけるオ プトジェネティクスの創 生	93
		理化学研究所免疫アレルギー 科学総合研究センター・ ユニ ットリーダー		
	佐々木 純子 (通常、3年)	秋田大学大学院医学系研究科・ 准教授	マクロファージの活性化 調節による慢性炎症の制 御	39
同上・ 講師				
佐藤 克明 (通常、3年)	宮崎大学医学部・ 教授	形質細胞様樹状細胞によ る炎症慢性化機構と制御	40	
	理化学研究所免疫アレルギー 科学総合研究センター・ チ ームリーダー			
七田 崇 (通常、5年)	慶應義塾大学医学部・ 講師	脳組織傷害後の慢性炎症 における免疫制御機構の 解明	106	
	同上・ 特別研究助教			
鈴木 一博 (通常、3年)	大阪大学免疫学フロンティア 研究センター・ 准教授	慢性炎症における免疫細 胞動態の神経性制御機構 の解明	39	
	同上・ 特任准教授			

2011 年度	田中 貴志 (通常、3年)	理化学研究所統合生命医科学 研究センター・チームリーダー 理化学研究所免疫・アレルギー 科学総合研究センター・ユニ ットリーダー	炎症反応を負に制御する 分子機構の解明	39
	中江 進 (通常、5年)	東京大学医科学研究所・ 准教 授 同上・ 特任准教授	炎症誘導因子による炎症 抑制機構の解明と慢性炎 症制御技術基盤の確立	98
	平塚(中村) 佐千枝 (大挑戦、5 年)	東京女子医科大学医学部・ 准 教授 同上	癌の転移前診断の確立と 治療をめざして	95
	巻出 久美子 (通常、3年+4 ヶ月)	東北大学大学院薬学研究科・ 助教 同上	生理活性脂質リゾホスフ ァチジルセリンによる全 身性エリテマトーデス疾 患発症抑制メカニズムの 解析	39
	南野 徹 (通常、3年)	新潟大学医学部・ 教授 千葉大学大学院医学研究院・ 講師	長寿・老化モデルマウスを 用いた慢性炎症機構の解 明	39
	横須賀 忠 (通常、3年)	東京医科大学医学部・ 教授 理化学研究所免疫・アレルギー 科学総合研究センター・ 上級 研究員	MAPK経路の分子イメージ ングによるT細胞活性化 遷延機構の解明	38
2012 年度	大塚 之 (通常、3年)	東京大学医学部附属病院・ 特 任講師 同上・ 助教	炎症に伴うmicroRNA機能 不全が惹起する炎症性発 癌の病態解明と制御法の 開発	40
	加藤 博己 (通常、3年)	京都大学ウイルス研究所・ 准 教授 同上	慢性腎炎発症マウスモデ ルを用いた発症機序の解 明	44
	倉石 貴透 (通常、3年)	金沢大学医薬保健学域薬学類・ 准教授 東北大学薬学研究科・ 助教	内因性リガンドによる進 化的に保存された自然免 疫活性化機構の解明	41

2012 年度	幸谷 愛 (通常、3年)	東海大医学部・准教授	癌細胞由来小分子RNAによる炎症細胞の制御	54
		東海大学創造科学技術研究機構・特任准教授		
	斉藤 貴志 (通常、3年)	理化学研究所脳科学総合研究センター・副チームリーダー	アルツハイマー病の病態悪性化と炎症反応の相互作用の解明	40
		同上		
	佐野 元昭 (通常、3年)	慶應義塾大学医学部・准教授	炎症の制御に基づく心不全の予防と治療	45
		同上・講師		
	菅波 孝祥 (通常、3年)	名古屋大学環境医学研究所・教授	代謝ストレスによる炎症の慢性化機構の解明	48
		東京医科歯科大学難治疾患研究所・准教授		
中村 能久 (通常、3年)	Cincinnati Children's Hospital Medical Center・Assistant Professor	慢性炎症性疾患における病因性二重鎖RNAの解析	42	
	Harvard School of Public Health・Research Associate			
華山 力成 (通常、3年)	金沢大学医薬保健研究域医学系・教授	炎症性マクロファージによるリソソームの開口放出機構	45	
	大阪大学免疫学フロンティア研究センター・特任准教授			
丸山 玲緒 (通常、3年)	札幌医科大学医学部・准教授	ピロリ菌感染の慢性胃炎において中心的な役割を果たす長鎖ncRNAの網羅的探索の試み	40	
	同上・助教			
			総研究費	1,927

*) 各研究課題とも見込み総額

2. 研究領域及び研究総括の設定について (JST 記載)

JST は、国が 1. (1) のとおり定めた戦略目標のもと、研究領域及び研究総括について研究主監会議にて事前評価し、以下のとおり設定した。

(1) 研究領域の設定

- ① 「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」 (CREST)
- ② 「炎症の慢性化機構の解明と制御」 (さきがけ)

本研究領域は、さまざまな疾患の発症や重症化に深く関わることで認識されながらも、そのメカニズムや制御技術については十分に理解されていない慢性炎症について、分野横断的に研究を推進し、多様な疾患や臓器不全の治療・改善に資する成果を得ることを目指す。また、本研究領域においてさまざまな視点を持った研究を推進することにより、複雑な生体现象であると考えられている慢性炎症の実態解明を目指す。

研究領域①においては、炎症の慢性化機構や慢性炎症に基づく疾患の発症・重症化機構の解明を目的とし、複雑系である慢性炎症の実態の理解を目指す。さらに、得られた成果を通して、先制医療の基盤技術の創出を目指す。そのためには、多面的な視点あるいは学際的なアプローチを持った研究を推進することが必要であり、本研究領域の研究を行うにあたり、CRESTを設定することは適切である。

研究領域②においては、さまざまな未解明の慢性炎症に関する現象の解明を通して、疾患を引き起こす新たな要因を明らかにしていくことを目指す。そのような疾患との関係性を明らかにしていくためには、個人の独創的・先鋭的な新たなアプローチによる挑戦的研究を推進することが必要であり、本研究領域の研究を推進するにあたり、さきがけを設定することは適切である。また、さきがけでは、分野横断的な交流の促進により、炎症の慢性化機構や慢性炎症と疾患を結ぶ機構の解明という共通な目標に向かったシナジー効果が生まれ、疾患の治療や改善につながる知見が新たに得られることも期待できる。

以上のように、上記2研究領域は、戦略目標達成に向けて適切に設定されており、2つの研究領域の相乗効果による慢性炎症研究の加速が期待される。慢性炎症を切り口にした本研究領域は、さまざまな炎症性疾患に関する生命科学に対して、新たな視点やアプローチを与え、先見性の高い優れた研究提案が多数見込まれる。

(2) 研究総括の設定

高津聖志は、免疫分野、特にサイトカインによる免疫と炎症の制御に関する研究の第一人者であり、インターロイキン5 (IL-5) 及びそのレセプターの遺伝子クローニングと構造決定を先駆けて行ったことで、世界的にも知られている。IL-5 が好酸球性炎症に深く関与することを見いだした同氏の研究実績は、多くの国際国内受賞からも見てとることができ、本研究領域を推進するのに必要な知見・先見性・洞察力を十分に有していると見られる。

また、日本免疫学会会長、日本炎症・再生医学会理事、アジア・オセアニア免疫学会会長、国際免疫学会連合(IUIS)理事など、国内外の学会の要職を歴任しており、免疫・炎症分野の研究者からの信頼も厚い。そのうえ、『Biochemical and Biophysical Research Communications』などの国際誌のエディターや、東北大学大学院21世紀COEプログラム評価委員長など多数の評価委員を歴任していることから、公平な評価を行い得ると見られる。

さらに、前述した学会の要職に加え、東京大学医科学研究所の副所長、現職として富山県薬事研究所の所長を務めており、適切なマネジメントを行うことができる豊富な経験と能力を有していると思われる。加えて、同氏が代表を務めた研究プロジェクト(科学技術

振興調整費)の事後評価では、同氏の若手研究者の育成も含めたリーダーシップが高く評価されている。

以上のように、高津聖志氏は当該分野に関する研究の第一人者であり、さまざまな分野の研究者からの信頼も厚い。同氏は、本研究領域に集まった研究者をリードして世界的な研究を推進していくことができると思われるので、本さがけ研究領域の研究総括として適任であると考えます。

3. 研究総括のねらい

21世紀に入り高齢化社会における健康保持とそのための医学的ニーズが強くなっている。そのような中で、医学全般の分野では「炎症の慢性化」への注目が高まっている。それは、慢性炎症が、加齢とともに増加する「がん、生活習慣病、アルツハイマー病など」種々の疾患に促進的要因として関与することが示唆されているからである。炎症は外的環境要因(感染病原体、環境錯乱物質、生活環境など)や内的環境要因(加齢、栄養、ストレス、代謝など)に対する生体の防御反応であると認識されている。しかし、近年、種々の疾患(がん、アルツハイマー病などの神経変性疾患、糖尿病、動脈硬化性疾患、自己免疫疾患など)の局所において炎症細胞の浸潤と慢性的な炎症が観察され、それが組織変性と疾患の重症化の重要な要因となっていることが分かってきた。

ところが、炎症の慢性化がどのような機序で組織変性や疾患の重症化を引き起こすのか、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については不明な点が多いのが実状である。また、生体の高次機能は免疫系-神経系-内分泌系などのネットワークを介した複雑系により成り立っている。そのため、これらの時空間的な調節と炎症の慢性化との関連性を解明することも重要であり、それらのことを明らかにできれば、加齢に伴う種々の疾患の予防、診断、治療、創薬開発が可能になり、高齢化社会に必要な先制医療の基盤技術の創出に大きく資することになる。

なお、今回、同じ戦略目標の達成に向けて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」もスタートすることから、CREST研究領域とも積極的に連携し、さがけ・CRESTの場に集まった人達が一体となって、慢性炎症の機序の解明などに向けて進んでいきたい。

4. 研究課題の選考について

(1) 募集方針

本研究領域では、炎症制御の破綻が炎症の慢性化につながる機構及び炎症の慢性化が組織変性や疾患を惹起・進行・重症化する機構に関する研究、ならびにそれら機構の時空間的な制御の研究を対象とする。また、複雑系とされる慢性炎症の機構を理解するには、多面的な視点や考え方が必要である。そこで、本研究領域では「炎症の慢性化」という切り

口で臨床医学、基礎医学、基礎生物学を含めたさまざまな分野の研究者を結集し、活発な交流や連携を深められる研究領域体制とし、具体的には下記の視点を持った研究を推進することを表明して募集を実施した。

- ①分子や細胞の階層から迫る研究に加え、組織や臓器の階層から迫る視点
- ②細胞や組織、臓器間の相互作用、個体全体でのダイナミクスなど、慢性炎症を複雑系として捉える視点
- ③エピジェネティクスや機能性非コードRNAなど、他生命科学分野からの視点
- ④遺伝子産物、生理活性物質、細胞やそれらの動態を検出・測定する技術的な分野からの視点
- ⑤慢性炎症の制御による関連疾患を標的とした創薬などの医療応用を見据えた視点

(2) 選考方針

審査にあたっては、応募者と利害関係のある評価者の関与を避け、他制度による助成とその対象課題にも留意し、公正な判断を期した。書類・面接選考では、研究構想の意義、研究計画の妥当性と独創性、準備状況と提案研究課題の実現性、ブレークスルーを感じさせるもの、世界での競争力のあるものを考慮し、またさきがけの趣旨に照らして、研究課題とその実施体制の独立性、ならびに新課題への挑戦性などとともに、「炎症の慢性化の制御機構の解明」の発展にどれだけ貢献できるかという点を重視した。

(3) 選考過程と結果

2010年度に286件、2011年度に201件、2012年度に125件、総数612件の応募があった。何れも各研究提案について3名の領域アドバイザー・外部査読者による査読を行い、その結果に基づく書類選考会での検討を経て、面接選考を行う93件の研究提案（2010年度40件、2011年度29件、2012年度24件）を決定した。面接選考では応募者の口頭発表と質疑応答の後に総合討論を行い、出席した領域アドバイザーの意見を参考に研究総括が候補者を選定し、最終的に37件の研究課題（2010年度13件、2011年度14件、2012年度10件）を採択した。

採択にあたっては、研究内容が研究領域のねらいに合致し質の高い研究提案を優先させたが、当初の採択方針通り、自然免疫系、獲得免疫系、起炎性の細胞ストレス/細胞や組織および臓器間の相互作用、発がんとその悪性化、老化・肥満・心血管障害・糖尿病・神経系疾患、そして新規手法による測定・解析といった研究分野において、分子・細胞や組織・臓器の階層から迫る研究課題、近年注目されているエピジェネティクスや機能性非コードRNAに焦点を当てた研究、遺伝子産物、生理活性物質、細胞やそれらの動態を検出・測定する技術、さらには研究対象とした疾患に対する治療薬開発を目指すものを採択できた。結果として、国内全域と米国を含む臨床医学、基礎医学、基礎生物学分野の研究者による分子・細胞・組織・個体レベルで迫るハイレベルな挑戦的研究課題が、バランスよく配置す

ることができたと考える（図 1）。

第一回の選考では、免疫応答と炎症の関連する研究提案が半数以上を占めていたが、ストレスと炎症、がんと炎症の研究、質量分析イメージングなど多種多様な研究課題が選ばれた。方法論的には遺伝子・分子・細胞から組織・生理・行動にわたり、扱う細胞も T 細胞から NKT 細胞、ナチュラルヘルパー細胞、生殖細胞、各種がん細胞など、技術的には自動細胞解析法、分子イメージング、遺伝子改変マウスの作出と解析を含む。第二回の選考では、がん、老化・生活習慣病、脳神経炎症、SLE、IBD、ほか多くの慢性炎症関連疾患を対象として、T 細胞活性化やその遷延化機構の解明と制御、炎症誘導及び抑制因子、消化器免疫制御、マクロファージのサブポピュレーションや分化制御、pDC の役割、Treg 誘導、がん転移機構等に関する研究提案が選ばれた。技術的には、各種遺伝子改変マウスはほとんどの提案で用いられ、分子・生体イメージングを駆使する提案も含まれている。第三回の選考では、がん、メタボリックシンドローム、心不全、慢性胃炎、腎炎、アルツハイマー病など広範な慢性炎症関連疾患を対象としており、また炎症の慢性化に関与すると考えられる、機能性非コード RNA の探索や機能解析、自然免疫系の新規内因性リガンドの探索、新たなマクロファージ機能の解析など挑戦的な研究提案が選ばれた。

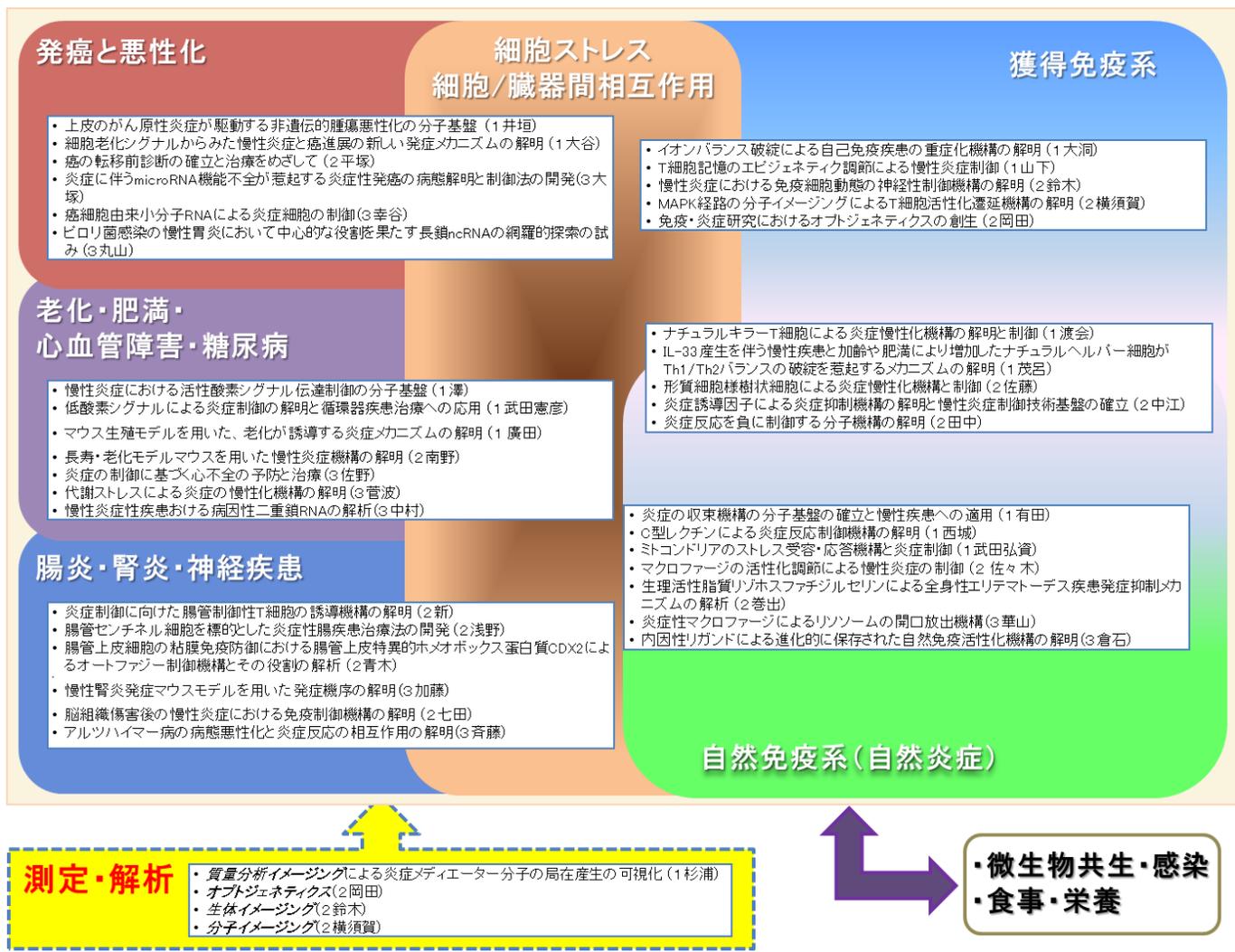


図1 研究分野における採択した研究課題（研究者：数字は期を示す）の配置

5. 領域アドバイザーについて

(2015年12月14日現在)

領域アドバイザー名	所属	現役職	任期	専門分野
烏山 一	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科	教授	2010年11月～ 2017年3月	免疫・アレルギー分野
佐田 政隆	徳島大学大学院医歯薬学研究部	教授	2010年11月～ 2017年3月	循環器内科学
反町 典子	国立国際医療研究センター研究所	プロジェクト長	2010年11月～ 2017年3月	消化管免疫学
戸邊 一之	富山大学医学部	教授	2010年11月～ 2017年3月	糖尿病、代謝・内分泌学
長田 重一	大阪大学免疫学フロンティア研究センター	教授	2010年11月～ 2017年3月	生化学
福井 宣規	九州大学生体防御医学研究所	教授	2010年11月～ 2017年3月	免疫学
古市 泰宏	株式会社ジーンケア研究所	代表取締役会長	2010年11月～ 2017年3月	分子生物学
三浦 正幸	東京大学大学院薬学系研究科	教授	2010年11月～ 2017年3月	発生遺伝学
宮坂 昌之	大阪大学未来戦略機構	特任教授	2010年11月～ 2017年3月	免疫学
宮坂 信之	東京医科歯科大学	名誉教授	2010年11月～ 2017年3月	膠原病・リウマチ内科
宮園 浩平	東京大学大学院医学系研究科	教授	2010年11月～ 2017年3月	分子病理学
山村 隆	国立精神・神経医療研究センター神経研究所	部長	2010年11月～ 2017年3月	免疫性神経疾患

本研究領域で取り扱う学問分野は幅広く、基礎学問分野としては分子生物学、免疫学、病理学、遺伝学、エピジェネティクスや機能性非コード RNA など、臨床的な学問分野としてはアレルギー・リウマチ、癌、神経、消化管、循環器、糖尿病・代謝などであるが、それらの各分野における日本のトップサイエンティスト 12 名が領域アドバイザーとして就任した。

6. 研究領域の運営の状況について

本研究領域の第1回公募は通常より半年遅れて2010年10月に開始され、そのため第一期生の研究期間は通常より半年短いものとなった。

さきがけ研究を推進するにあたって、多くは開始直後に研究者のラボを訪問するサイトビジットを実施し研究環境の確認を行った。研究者にはさきがけ研究課題のみならずそれを想起するに至った研究経緯・背景をヒアリングすると共に、今後日本を代表するPrincipal Investigatorとなるための研究遂行上における倫理面などへの自覚を促した。また、独立前の研究者の上司やメンターには、さきがけ研究が円滑に実施できるよう適切な協力を依頼した。

これまでの約5年間に、10回の領域会議を実施した。研究者、領域アドバイザーともに臨床・基礎医学、基礎生物学分野の専門家であるため、領域会議では多面的視点から各研究課題の進捗やその後の方向性に関する活発な質疑応答とともに、アドバイスや時には厳しい意見がなされたほか、会議後の交流会では研究面ばかりでない人的交流も深めた。さらに、各自に発表時のビデオ撮影動画を送付し、各「領域会議の記録」を作成し、それらを取りまとめて関係者に配布した。この記録に基づいて、次回の領域会議で研究者が前回の宿題について回答することも多かった。また、第2回領域会議からは領域アドバイザーによる講演を行い、研究領域関係者の研究交流を深め、さらに先達の経験などに触れる機会を設けた。その結果、多くの研究領域内の研究者間で共同研究が実施され、論文発表に結実したものもある。具体的には、大谷直子研究者と新幸二研究者 (Nature, 499 (2013))、茂呂和世研究者と中江進研究者 (Immunity, 40 (2014), Immunity, 43 (2015), Nat. Immunol., 16 (2015))、佐野元昭研究者と杉浦悠毅研究者 (Hypertension, 63 (2014))、有田誠研究者と佐野元昭研究者 (J. Exp. Med., 211 (2014)) の成果があげられる。

本さきがけ研究領域と同時に立ち上げられた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」研究領域との連携を重視し、領域会議へのCREST研究総括の出席や第4回以降におけるCREST研究者の講演の実施、2013年1月以降には研究領域ウェブサイトの統合などを実施した。2015年4月に国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) が設立され、CREST「慢性炎症」研究領域が移管になった後は、両研究総括 (AMEDでは研究開発総括) は相互の研究領域の領域アドバイザーに就任し、連携関係を維持した。

2011年9月にはウェブサイトを立て上げ、研究領域の研究活動・成果の迅速な開示に努めた。また、CREST「慢性炎症」研究領域とのウェブサイトの統合時には、一般の閲覧者に対するJST事業の理解に資するため「JSTの仕組みと本研究領域の成り立ち」を追加した。

日常的な事前確認により、機動的な予算の配分・変更 (費目変更、増額、前倒し、後倒し、繰り越し措置)、論文発表のプレスリリース (2015年12月24日時点で予定を含み32件)、各種賞への推薦などについて、研究者の研究活動の支援を行った。

研究期間中に異動となる研究者が多く、それに伴い昇進して37名中11名が教授となった。その他18名が機関内で、あるいは異動時に昇進し、その内3名は研究室を主宰する独

立職となった。採択時と現時点におけるポジションの比較を図2に示す。

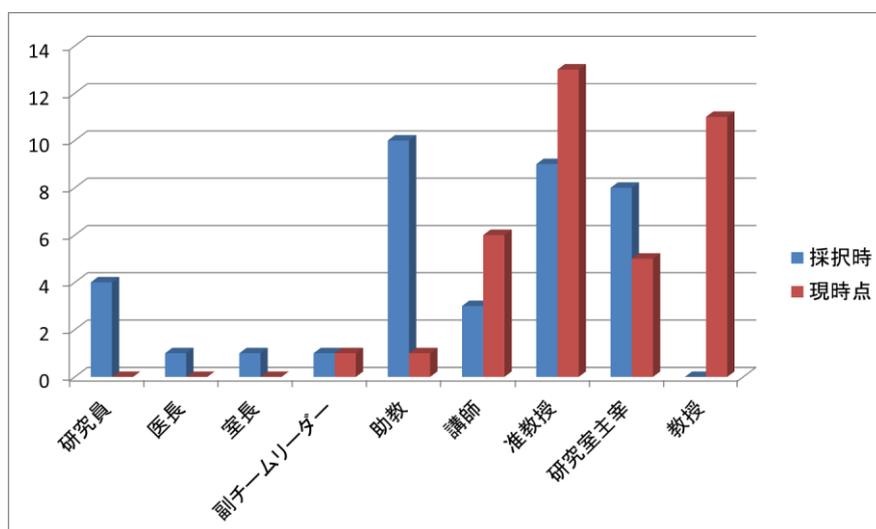


図2 採択時と現時点におけるポジションの比較 (人数)

7. 研究領域のねらいに対する研究成果の達成状況

炎症が起こるのは体外・体内の物質が、何らかのきっかけでその物質に反応し炎症を惹起する受容体などが認識し、そのシグナルが細胞内に伝わるためである。その反応の入り口には自然免疫系が、さらにより進化した獲得免疫系が炎症反応の中核システムである。従来、免疫研究と言えば獲得免疫系の研究であったが、当初は微生物の構成成分に反応するものとして例えばトル様受容体 (TLR) を嚆矢として発見された自然免疫系の受容体分子が、生体内成分にも反応して炎症を引き起こし、その後の獲得免疫系の活性化をも制御することが分かってきた。そのため、改めて自然免疫系の無菌的な炎症への関与が精力的に研究されるようになった。また、それら免疫系の反応システムは、細胞内の多様な分子の働きと連動して作動するため、種々の細胞に対するストレスによっても活動が亢進されるとともに、別の細胞や臓器の働きによっても影響を受ける。炎症反応は、通常であれば比較的短期に収束するものであるが、上記のような複雑系によって制御されているため、時として慢性に経過して各種疾患の形成につながると考えられている。

そのような炎症の慢性化機構を解明し、制御する手がかりを得ようと本領域を立ち上げ、これまで活動してきた。

研究成果の対外発表としては、現在までに国際誌への論文掲載 330 件、国内誌への論文掲載 168 件、国際会議での発表 253 件 (うち招待講演 138 件)、国内会議での発表 497 件 (うち招待講演 288 件)、特許出願は 15 件 (うち海外出願 7 件) となっている。図3に、半期ごとの研究発表数の推移をグラフ化した。持続的で活発な研究活動が行われていることを示している。また、それらの研究水準の高さは、多くの国際論文が著名誌に掲載されていることから明らかと考える (表1)。

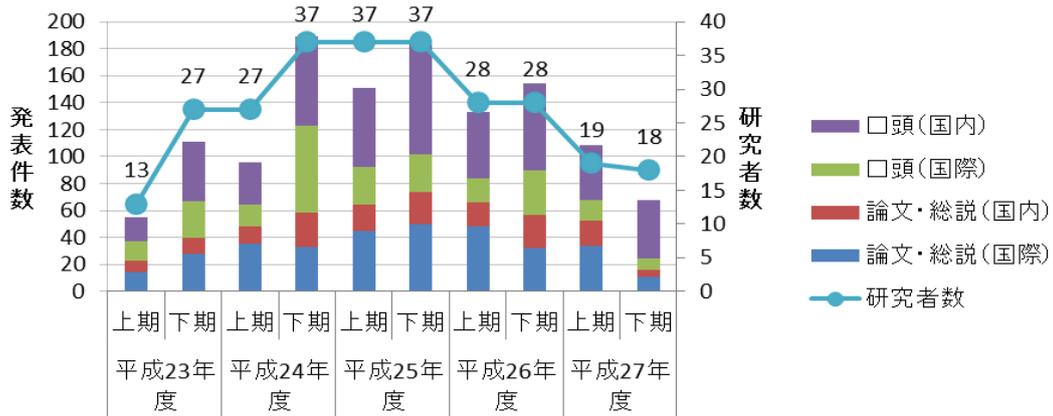


図3 半期ごとの発表数の推移
(2015年12月14日までの集計のため2015年度下期は参考)

表1 掲載雑誌例

雑誌名	件数	雑誌名	件数
Nature	4	Circulation	1
Nature Medicine	3	Circulation Research	2
Nature Immunology	12	The Journal of Clinical Investigation	2
Nature Communications	13	Proceedings of the National Academy of Sciences of USA	17
Nature Methods	1	Blood	3
Nature Neuroscience	2	PLOS Biology	1
Nature Chemical Biology	1	Diabetes	3
Cell	1	Journal of Biological Chemistry	8
Cell Metabolism	4	Cancer Discovery	2
Molecular Cell	3	Science Translational Medicine	1
Developmental Cell	2	Gut	1
Cell Host & Microbe	1	Journal of Allergy and Clinical Immunology	2
Science	1	The American Journal of Human Genetics	1
Science Signaling	4	Nature Protocols	1
Immunity	14	Journal of The American Society of Nephrology	2
The Journal of Experimental Medicine	6	Cancer Research	1
Immunological Reviews	1	Nucleic Acids Research	2
Journal of Immunology	11		
Current Biology	1		

プレス発表は32件と数多く、国内ばかりでなく、海外メディア(Los Angels Times)で取り上げられたもの(大谷直子研究者)もあった。

本研究領域で採択した各研究課題の主たる研究分野を自然免疫系、獲得免疫系、発癌と悪性化、老化・肥満・心血管障害・糖尿病、腸炎・腎炎・神経系、測定・解析に分類し（図1）、それに従って、以下に研究課題ごとの研究成果について述べる。なお、あくまでも主たる研究分野への各研究課題の分類であって、各研究課題の実際の研究では主たる研究分野から他の研究分野へも踏み込んで検討しているものがほとんどである。

(1) 研究領域全体として見た場合の特筆すべき研究成果

① 自然免疫系

EPA や DHA などの ω 3 系脂肪酸を前駆体として酵素 12/15-リポキシゲナーゼ (12/15-LOX) 依存的に生成される新規の抗炎症性メディエーターとして、心不全モデルマウスの心臓のリモデリングを抑制する 18-HEPE、食物アレルギーモデルの症状を緩和する 17, 18-EpETE、好中球性炎症を強力に抑制するレゾルビン E3、12-OH-17, 18-EpETE を同定した。また、炎症収束期に出現して 12/15-LOX を高発現する特異な好酸球やマクロファージの亜集団が炎症の制御に関与するという新知見を見いだしている。このように、炎症の収束に関与する脂質メディエーターや細胞とそれらの機能や相互作用を解析することにより、創薬ターゲットの探索に役立つ情報を提供するとともに、 ω 3 系脂肪酸の食品として意義について科学的に証明し、社会的にも注目される成果をあげた。(有田誠研究者)

② 自然免疫系と獲得免疫系の双方に関係する課題

最近見いだされた 2 型自然リンパ球 (Group 2 innate lymphoid cell, ILC2) に分類されるナチュラルヘルパー (NH) 細胞は大量の Th2 サイトカインを産生することから、その特性や各種炎症性疾患との関わりについて研究を推進した。特に、マウスモデルを用いた疾患研究では、IL-33 の気管内投与で誘導する非アトピー性喘息モデルにおいて、タンパク質抗原と同時投与による喘息モデルで生じるステロイド抵抗性が、抗原投与により発現が上昇する TSLP に依存し、その TSLP が NH 細胞をステロイド抵抗性にすることを証明し、さらに TSLP により活性化される STAT5 を阻害する薬剤スクリーニングの結果、既存薬ピモザイドが阻害効果を持つことを見だし、その投与によりステロイド抵抗性が解除されることを証明した。また、寄生虫・真菌感染モデルや IL-33 誘導性喘息モデルにおける NH 細胞による炎症反応を IFN と IL-27 が収束させること、高脂肪食誘導性肥満において NH 細胞が肥満やインスリン抵抗性、M1 マクロファージの誘導に重要であることなどを見いだした。さきがけ研究開始当初は自然リンパ球という言葉すら生まれていなかった中で研究を開始したが、NH 細胞の Th1/Th2 バランスの破綻を惹起するメカニズムという当初研究課題については、NH 細胞の活性化/抑制機構と各種疾患モデルマウスにおける NH 細胞の役割を解析することにより、炎症性疾患の新規の発症機構の解明や肥満・糖尿病の病態形成に関する新たな視点を付け加えるなど、大きな成果をあげることができた。(茂呂和世研究者)

③獲得免疫系

交感神経が免疫系に及ぼす影響とそのメカニズムについて研究し、 $\beta 2$ アドレナリン受容体が刺激を受けて活性化すると、リンパ球のリンパ節への保持に関わるケモカイン受容体 (CCR7 及び CXCR4) と G タンパク質共役型受容体同士で複合体を形成し、ケモカイン受容体の反応性が亢進することにより、リンパ球のリンパ節からの脱出を抑制することを明らかにした。さらに、ヒトの多発性硬化症及びアレルギー性皮膚炎のマウスモデルにおいて、 $\beta 2$ アドレナリン受容体を介する刺激を加えることより抗原特異的 T 細胞のリンパ節からの脱出と炎症部位への移動が阻害され、その結果として症状の進行が抑制されることを明らかにした。本さきがけ研究は、神経系と獲得免疫系の連携、さらには先勝性疾患への役割における新たな研究分野を開拓するものと国内外において大いに評価されている。(鈴木一博研究者)

④発癌と悪性化、細胞老化

世界に先駆けて構築したショウジョウバエ遺伝的モザイク法を駆使した腫瘍悪性化モデルを利用し、Ras が活性化した細胞でミトコンドリア呼吸鎖の機能障害が発生すると、がん抑制経路 (Hippo 経路) を阻害して Upd (炎症性サイトカイン IL-6 のホモログ分子) などを発現するようになり、周囲の良性腫瘍を悪性化 (強い増殖促進や浸潤・転移能を獲得) することを明らかにした。さらに、細胞非自律的な腫瘍悪性化の分子機構を解析し、Ras 活性化とミトコンドリア機能障害を起こした細胞は活性酸素種を大量に産生して JNK シグナルを活性化し、JNK シグナルが Ras シグナルと協調して Hippo 経路が不活化した結果 Upd 産生が誘導されて、これに応答する周辺細胞が JAK/STAT シグナル依存的に腫瘍悪性化を引き起こすこと (がん原性炎症と命名) を明らかにした。また、Ras 活性化とミトコンドリア機能障害を起こした細胞は、がん抑制タンパク質 p53 などの活性化により細胞老化の特徴である細胞周期の停止を招来し、それが JNK シグナル活性の増強に必須の役割を果たして、炎症性サイトカインなどを分泌する SASP 現象を呈していることを明らかにした。がん原性炎症を起こした変異細胞が、がんの発生や進展を促す微小環境において重要な役割を果たしている可能性を実験的に示した。そのメカニズムが哺乳類においても生ずるもので新たながん治療戦略の基盤となり得るものなのか、またその生理的役割は何なのか、など興味が尽きない。(井垣達吏研究者)

細胞老化は重要な発癌防御機構であるが、老化細胞から炎症性サイトカインなどを持続分泌する現象 (SASP) を随伴することから、細胞老化から見た慢性炎症とがんの進展に焦点を合わせ、研究を推進した。化学発癌剤 DMBA を塗布されたマウスに高脂肪食を摂餌すると肝がんが高率に発症する系を用いて、高脂肪食摂取や遺伝的な肥満により腸内で増殖した特定のグラム陽性細菌が一次胆汁酸から多量のデオキシコール酸を生成し、それが腸肝循環により肝臓に到達して肝星細胞の細胞老化を誘導し、その肝星細胞から炎症性サイトカインなどを持続分泌する現象 (SASP) を引き起こし、結果として肝星細胞の近くの肝細

胞で肝がんの発症を促進することを明らかにした。また、SASP 因子の発現が、肥満で増加するグラム陽性腸内細菌の細胞壁成分リポタイコ酸による TLR2 経路の活性化を伴う炎症誘導機構（COX2 の誘導とプロスタグランディンの産生）により亢進することを見いだしている。本研究において、肥満、腸内細菌、細胞老化と発癌とのダイナミックな関係を示した成果と論文は、広範な研究領域の研究者に対してばかりでなく、国内外においても社会的に大きなインパクトがあった。本研究課題である、肥満-細胞老化-がん進展の新たな発症メカニズムの解明の骨子となる成果を示すことができた、と高く評価できる。本研究は、さきがけ研究者間での共同研究を含む交流が研究進展に重要な要素となったことも大いに意義があった。（大谷直子研究者）

⑤老化・肥満・心血管障害・糖尿病

細胞内 DNA 損傷-引いては老化の原因ともなる活性酸素の 2 次シグナル分子である 8-ニトロ cGMP により S-グアニル化されるタンパク質としてミトコンドリア熱ショックタンパク質と細胞老化の制御に関わる H-Ras を同定し、それらの S-グアニル化タンパク質の機能解析を行うと共に、心筋梗塞モデルにおける炎症・細胞老化促進機構への S-グアニル化 H-Ras の関与を明らかにした。同時に同定した心臓内でほとんど発現しないニトロ cGMP の細胞内代謝・分解を行う 2 つの酵素が生成するイオウ代謝物（硫化水素）により 8-ニトロ cGMP シグナルが収束することなどを明らかにする報告を行った。独創性・新規性の高い活性酸素シグナルの制御に関する成果である。（澤智裕研究者）

独自に開発した子宮特異的 p53 欠損マウスを用いた早産モデルの解析から、母体側の子宮における Akt-mTORC1 経路の活性化を介した細胞老化に伴う炎症が早産を引き起こし、また細菌感染に伴う子宮内におけるプロゲステロン濃度の低下（妊娠維持能力の低下）によりその早産がさらに促進されることを示し、治療の試みとして mTORC1 阻害剤投与とプロゲステロンの補充療法が有効であることを実験的に証明した。産婦人科臨床領域における基礎研究は必ずしも進んでおらず、本研究の質の高い成果は科学的に高く評価されると同時に、高齢出産に焦点を当てている点で社会的にもインパクトがあるものと考えられる。（廣田泰研究者）

食餌誘導性肥満モデルにおいて、肥満と高カロリー食負荷により老化状態となった脂肪細胞が、p53 依存的にセマフォリン 3E (Sema3E) を分泌し、それに対して Sema3E の受容体であるプレキシシン D1 を高発現する骨髄由来のマクロファージが引き寄せられて脂肪組織に浸潤し、脂肪炎症と糖代謝異常（インスリン抵抗性や耐糖能異常）を引き起こすことを明らかにした。さらに、糖尿病患者でも血中 Sema3E レベルの上昇を確認しており、ヒトにおいてもこの Sema3E-プレキシシン D1 経路が糖代謝異常に関与している可能性を示唆する発表を行った。その他に、高カロリー食負荷によって糖尿病を発症させたマウスの血管における p53 発現上昇により、血管細胞のグルコース輸送分子 Glut1 産生が障害されると共に、血管細胞での一酸化窒素産生の低下に伴う筋肉細胞内でのミトコンドリア合成抑制の結果

として骨格筋におけるエネルギー消費量の低下をも招来することにより、余剰となったカロリーが内臓脂肪として蓄積して脂肪組織における炎症が生じ、肥満や糖尿病がさらに進行する悪循環が起こることを見いだした。(南野徹研究者)

心不全に至るリスク因子である肥満・高血圧や心筋梗塞、大動脈解離の病態における分子治療標的探索のフィールドとして炎症反応に着目し、各種のマウスモデルを駆使して、次のような成果をあげることができた。

- (i) 心筋梗塞後の創傷治癒過程において、樹状細胞がマクロファージの機能を制御することにより、治癒過程を促進させて心不全発症を抑制する。一方 γ δ T細胞は、心臓における主たる IL-17 分泌細胞として、心筋梗塞後の炎症の遷延化過程に関与している。
- (ii) 心筋梗塞急性期に呼吸困難（低酸素血症）を引き起こす肺内の液体成分の貯留に、肺微小循環にトラップされ異常に活性化した好中球による肺の血管内皮細胞傷害が関与する。NK細胞は IL-10 を分泌し、好中球による肺の血管内皮細胞傷害を抑制する。
- (iii) 心不全を予防する効果があることが疫学的に証明されているオメガ 3 脂肪酸の効果として、マクロファージが生成する EPA 由来の 18-HEPE が炎症や線維化を抑制し、心不全に対する予防効果を発揮する。
- (iv) 大動脈解離発症後に脆弱化した血管壁の伸展により、外膜側の細胞において好中球走化性因子 CXCL-1/G-CSF の発現が亢進し、外膜側に浸潤した好中球が IL-6 を産生して、血管壁の外から内に向かって血管の炎症を引き起こすが、この現象が急性大動脈解離の患者で共通している可能性があること、などを明らかにした。

以上のように、心不全の病態には、既存療法が対象としている神経・体液性因子だけでなく、免疫系の異常が深く関与していることを明らかにした。(佐野元昭研究者)

メタボリックシンドロームの病態基盤として、脂肪組織や肝臓における慢性炎症性変化と全身への影響について解析し、次のような研究成果をあげた。

- (i) 飽和脂肪酸が TLR4 を介してマクロファージの炎症性サイトカイン産生を誘導する以外に、TLR4 非依存的に炎症性サイトカイン IL-6 産生を引き起こす機序として、ストレス誘導性転写因子 ATF4 を介する経路を見いだした。
- (ii) 慢性脂肪組織炎症の結果として脂肪組織の線維化が起こり、さらに肝臓等における異所性脂肪蓄積を招来するが、その病態形成においてキーとなる分子として、脂肪組織炎症の核となる crown-like structure (CLS) を構成する炎症促進性 M1 マクロファージに局在し、病原体センサーとして知られる Mincle を同定し、脂肪組織局所において CLS を中心として、間質の線維化が生じることを初めて明らかにした。
- (iii) 中枢性の摂食調節に重要なメラノコルチン 4 型受容体 MC4R を欠損するマウスに高脂肪食を負荷することで、肥満やインスリン抵抗性を伴って脂肪肝、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)、肝細胞癌を経時的に、ほぼ 100% の確率で発症する新たな疾患モデルを確立した。単純性脂肪肝から NASH を発症する過程の肝臓組織において、肥満脂肪組織の CLS と類似する肝臓 CLS が形成され、ここを起点として線維化が生じることを明らかにし

た。また、このモデルの病態を ω -3 多価不飽和脂肪酸の EPA 摂餌が抑制することを見だし、本モデルが評価系として有用であることを見いだした。(菅波孝祥研究者)

肥満などの代謝性ストレス下で、内在性の二重鎖 RNA (dsRNA) に結合して活性化し、肥満における炎症反応を誘導してインスリン抵抗性や 2 型糖尿病の発症に関わる PKR (Double-stranded RNA dependent protein kinase) が結合する内在性 RNA を探索し、H/ACA box 型 snoRNA (small nucleolar RNA) などが PKR を活性化することを明らかにした。さらに、PKR が関わる炎症性反応やインスリン抵抗性の誘導機構を詳細に解析し、肥満時の肝臓において PKR は Dicer や TRBP (TAR RNA-binding protein) などのタンパク質と結合しており、ob/ob マウス肝臓の TRBP の発現を抑制すると、肝臓での PKR や JNK の活性低下、炎症性因子の発現減少、インスリンシグナルが亢進して耐糖能が改善することを確認した。2 型糖尿病発症における内在性 RNA の重要性・意義について世界にさきがけて発表し、その一連の病態に関与する治療標的になる可能性のある分子を明らかにすることができた。(中村能久研究者)

⑥腸炎・腎炎・神経疾患

制御性 T 細胞を誘導するヒト腸内細菌として、芽胞を形成するクロストリジウム目に属する 17 菌株を同定した。その制御性 T 細胞の誘導メカニズムとして、17 菌株が産生する短鎖脂肪酸によって刺激された大腸上皮細胞から、制御性 T 細胞の分化に必須のサイトカインである TGF- β が強産生されることを見いだしている。さらに、その 17 菌株の投与により、腸炎モデルや食物アレルギーモデルの病態や症状が抑制されることを確認し、世界的にもインパクトのある発表を行った。現在、本知見の臨床応用に向けた研究を行っており、その展開が大いに期待できる。(新幸二研究者)

化学変異原 ENU を用いて得られたループス様腎炎を自然発症するマウスを詳細に解析し、腎炎発症の原因が、細胞内ウイルス RNA センサーである MDA5 の G821S 変異であることを発見した。また、この変異により MDA5 が構造変化を起こして恒常活性化型となることを、原子間力顕微鏡を用いて明らかにした。このマウスでは MDA が恒常的に活性化され、結果として樹状細胞やマクロファージの恒常的な活性化と炎症性サイトカインの発現、とりわけインターフェロン産生の上昇、T 細胞の活性化と B 細胞による自己抗体の産生を引き起こし、抗体、補体を含む免疫複合体が糸球体に沈着することが慢性腎炎の原因であることを示した。このマウスの腎炎の所見は、ヒト SLE で見られるループス腎炎に似ていることを示した。最近、ループス腎炎患者においても MDA5 の変異が発見され、このマウスがループス様腎炎などの自己免疫疾患の良いモデルとなることが期待されている。(加藤博己研究者)

脳梗塞モデルの脳虚血誘導時において、脳組織壊死巣拡大に関与するダメージ関連分子パターン (DAMPs) として、脳虚血誘導 24 時間をピークに強発現する Peroxiredoxin (Prx) を同定した。Prx は、細胞死に伴って細胞外に放出され、周囲に浸潤したマクロファージを TLR2/TLR4 を介して活性化し、IL-23 や IL-1 β のような炎症性サイトカインを産生させて、

脳内炎症を引き起こすことを初めて示した。また、Prx ファミリー分子に共通の α 3-helix 構造が、DAMPs として作用するのに重要であることを突き止めた。さらに、抗 Prx 中和抗体の投与による壊死巣拡大の抑制が、脳梗塞発症後 12 時間まで有効であることを示し、Prx が脳梗塞における新たな治療標的となり得ることを示した。今後、Prx の作用制御など、神経疾患における炎症の収束を早めることにより慢性化を阻止し、組織修復を促進するような新規治療法の開発へとつながる研究への進展が大いに期待できる。(七田崇研究者)

アルツハイマー病 (AD) モデルマウスとして従来使用されてきた、 $A\beta$ を蓄積させる APP 過剰発現マウス (APP-Tg マウス) の欠点である種々の artifact を、遺伝子ノックイン (KI) 手法により克服し、新規 AD モデルマウス (APP-KI マウス) の開発に成功し、論文として発表した。そのインパクトは顕著であり、論文発表からわずか 1 年半で 130 件以上の共同研究に発展しており、APP-KI マウスは AD 研究のための新たな世界基準ツールとなったと言える。Swedish 変異と Iberian 変異を導入した第二世代、さらに Arctic 変異も追加導入した第三世代などの APP-KI マウスを作出し、ヒト AD により近似したアミロイド沈着と神経炎症を呈することを確認している。神経炎症がアミロイド病理の下流に位置していることを明らかにしたが、現在さらにタウ病理も再現すべく、マウスの改良を目指している。世界の AD 研究において、本 APP-KI マウスの重要性は広く認識され始めており、企業等との共同研究も推進している。(斉藤貴志研究者)

⑦測定・解析

質量分析イメージングの手法を発展させ、これまで局在可視化の手段がなかった、低濃度 (ナノ～サブナノ M) で存在する低分子炎症メディエーターなどの時空間的なイメージング法を確立した。それを達成するため、メディエーター分子の死後分解を抑制する組織サンプル調製法の確立、飛躍的な検出感度向上のための切片上での化合物誘導体化 (イオン化効率向上) 法の開発、非特異的なノイズ低減のための多段階質量分析法の適用などの技術開発を行い、アセチルコリン、アラキドン酸カスケードやエネルギー代謝経路の一連の化合物、リゾリン脂質類、アミノ酸類などの複数分子を同時に組織切片上において質量分析し、イメージングすることを達成した。これまでに、脊髄損傷、脳梗塞、心筋梗塞、ニューロパチー、がんなどのモデルに本手法を適用して成果をあげており、今後、より広範な研究領域で汎用されることが期待できる画期的な技術であると評価できる。(杉浦悠毅研究者)

(2) 科学技術の進歩に資する研究成果

①自然免疫系

C 型レクチンファミリー分子である Dectin-1 と Dectin-2 が、それぞれ真菌成分である β グルカンと α マンナンの機能的レセプターであることを明らかにするとともに、細胞内へ取り込まれた病原真菌による炎症反応は、Dectin-1 と Dectin-2 の 2 種類の分子によっては

ば完全に担われていることを見いだした。また、これらの分子は IL-10 産生を介して炎症を負に制御していることも見いだした。(西城忍研究者)

炎症反応は外的・内的環境要因に対する生体の防御反応であり、細胞ストレスに感受性の高いミトコンドリアが炎症反応を制御している可能性について、ミトコンドリアのストレス受容・応答に働く分子として見いだした PGAM5 の分子機能解析を中心とした研究を実施した。その結果、PGAM5 はミトコンドリアの傷害や機能低下の程度を感知し、その程度に応じた細胞応答を促すためのシグナル伝達を担っており、ショウジョウバエを用いた個体レベルでの解析の結果、熱ショックによる神経細胞のアポトーシスを抑制する作用を示すのみならず、複眼特異的な PGAM5 の過剰発現がアポトーシスを促進することから、PGAM5 は context-dependent なアポトーシス制御因子であることを見いだした。さらに、機能の低下したミトコンドリアが NLRP3 インフラマソームを活性化することが知られているため、その過程における PGAM5 の役割についても検討を加えている。(武田弘資研究者)

ホスファチジルイノシトール-3, 4, 5-三リン酸(PIP3)分解酵素で血球細胞特異的に発現する SHIP1 の欠損マウスで見られた肺炎が、マクロファージ (MΦ) 特異的 SHIP1 欠損マウスでは発症しないことから、当初期待された SHIP1 欠損型 MΦ が肺炎の根本原因であるという仮説は否定されたが、高脂肪食負荷によるインスリン抵抗性についての検討では、MΦ 特異的 SHIP1 欠損マウスの脂肪組織における M1MΦ の増加と M2MΦ の減少が認められて全身性のインスリン抵抗性が増悪し、一方 MΦ 特異的 PTEN マウスの脂肪組織では M1MΦ の減少と M2MΦ の増加が認められ全身性のインスリン抵抗性が改善した。このことから、SHIP1 欠損型 MΦ と PTEN 欠損型 MΦ は慢性炎症病態を修飾する MΦ であることを明らかにすることができた。(佐々木純子研究者)

慢性炎症の病態におけるマクロファージの役割を、リソソームの開口放出という観点から検討し、リソソームと細胞膜の融合を促進する分子として myoferlin を同定した。そして、myoferlin 欠損マクロファージでは、細菌を貪食し消化した後に発生する残渣の開口放出が障害され、蓄積した残渣がファゴリソソーム内で刺激を入れ続けることによって、IL-6 や IL-1β、TNF-α などの炎症性サイトカインの発現誘導が長期間増強されることを見いだした。この結果から、マクロファージが細菌を貪食した後にその残渣を適切に放出することが炎症の収束に必須である、という新たな概念を提案した。一方、重度の細菌感染の結果、マクロファージによるリソソームの開口放出が過剰になると、多量のリソソーム酵素が放出され、周囲の健全な細胞や組織の傷害を引き起こすことを見いだした。(華山力成研究者)

ショウジョウバエを用いて新規の自然免疫活性化機構の解明を目指した研究において、To11 経路の活性化を起こしやすい培養細胞を見だしゲノムワイド RNAi スクリーニングを実施し、dMyd88 などのシグナル伝達因子をユビキチン化して To11 経路のシグナル伝達を活性化する新規シグナル伝達因子 Sherpa を同定し、その機能を明らかにした。今後、哺乳類での解析も進め、新たな炎症制御法の開発につながることを期待できる。(倉石貴透研究者)

②自然免疫系と獲得免疫系の双方に関係する課題

iNKT 細胞の発生・分化過程にまで遡る詳細な解析を行うことにより、これまでほぼ均質な細胞集団であると考えられていた iNKT 細胞が、実は異なる種類のサイトカインを分泌する IL-17RB を発現しない従来タイプの iNKT1 細胞と、IL-17RB を発現する新たな iNKT2 細胞との亜集団に分類できることを明らかにした。また、新たに同定した iNKT2 細胞がウイルス感染による小児喘息の責任細胞であることの可能性を、マウスモデルで示した。多様な作用を有する iNKT 細胞の本質的機能については、本細胞の発見からこれまで長らく捉え難かったが、本研究結果が多くの研究者の疑問に解を与えたことは高く評価できる。(渡会浩志研究者)

形質細胞様樹状細胞 (pDCs) に特異的に発現する分子である Siglec-H を欠損したマウスと、pDCs を特異的に消失させたマウスを作製し、pDCs において Siglec-H が有する

- (i) TLR7/TLR9-MyD88 依存的な IKK- α と、NF- κ B の活性化を介する炎症性サイトカイン (I 型インターフェロン) 産生の抑制機能
- (ii) 通常型樹状細胞の活性化調節機能や、抗原特異的エフェクターCD4⁺T 細胞と CTL の誘導の調節機能

を明らかにした。(佐藤克明研究者)

免疫系細胞に発現し、炎症反応制御に働く分子 PDLIM2 は、樹状細胞においては TLR などのシグナルにより活性化して核内に移行してきた NF- κ B を、T 細胞においては IL-6 などのシグナルにより活性化して、核内に移行してきた転写因子 STAT3 をユビキチン化してプロテアソーム分解することで、過剰な Th1/17 細胞の分化を負に制御することを明らかにした。また、独自に同定した PDLIM4 は、T 細胞において標的タンパク質をユビキチン化することなく、細胞質内において LIM ドメインを介してタンパク質脱リン酸化酵素 PTPBL をリクルートし、STAT4/3 を脱リン酸化することにより、Th1/2/17 細胞分化を負に制御することを明らかにした。さらに、PDLIM4 の LIM ドメイン内の SNP が、関節リウマチやバセドウ病の疾患感受性と相関することなどを明らかにしている。(田中貴志研究者)

マウス炎症性大腸炎を悪化させる因子と考えられていた IL-33 の役割について、IL-33 欠損マウスにヒト大腸炎と近似する複数の T 細胞依存性の大腸炎を誘導して解析したところ、IL-33 欠損マウスは野生型マウスに比し自己免疫様大腸炎を早く発症し、重症化することを見いだしたことから、IL-33 が T 細胞依存性の自己免疫様大腸炎の発症や病態を抑制すると解釈できる。(中江進研究者)

③獲得免疫系

カルシウムイオンチャネル ORAI1 と、小胞体上に発現する制御分子 STIM1 と STIM2 によって制御されるストア作動性カルシウム流入が、胸腺において「アゴニスト選択」を受け一連の免疫抑制性の T 細胞 (Foxp3 陽性の制御性 T 細胞、iNKT 細胞、CD8 α 陽性 TCR α β 陽性の腸管上皮間リンパ球) の発生時における選択後の増殖や分化に必須であることを、

マウスで発見するとともに、ストア作動性カルシウム流入の欠損は、抑制性 T 細胞の全喪失と自己反応性 T 細胞の不完全な除去を引き起こし、その結果 IL-4 を産生する濾胞ヘルパー T 細胞への分化亢進を惹起することによって自己免疫疾患を発症し、さらに IL-4 を産生する濾胞ヘルパー T 細胞への分化を亢進することで病態が進行・重症化することを示した。また、シェーグレン症候群患者の末梢血においても、疾患の重症化に伴い、STIM1 や STIM2 の発現が低下することを明らかにした。(大洞將嗣研究者)

ヘルパー T 細胞の終末分化や、細胞老化といった炎症形質を誘発するイベントに対するエピジェネティック調節因子の一つである Menin の抑制作用が、その下流で働く転写抑制因子 Bach2 発現の維持により達成されていること、また 2 型ヘルパー T 細胞分化に対する TGF β の抑制作用に、転写抑制因子 Sox4 の発現が関与していることを見いだすと共に、この Sox4 の T 細胞における発現が、マウス喘息モデルの病態形成を抑制すること、さらに IL-5 産生阻害薬 SH-2251 が、IL-5 遺伝子座のクロマチンリモデリングと IL-5 産生 2 型ヘルパー T 細胞分化を選択的に抑制することを明らかにした。(山下政克研究者)

リンパ濾胞にホーミングする制御性 T 細胞 (Treg) を選択的に消失する遺伝子改変マウスを作出したところ、生後 6 週齢以降に活性化 T 細胞による脾腫と骨髄炎を発症、自己抗体産生を伴う血球細胞の減少と致死性の疾患が見られること、それが赤血球前駆細胞の激減によることを見いだした。発症したマウスの解析から、その病態形成には増加したある種のエフェクター T 細胞が関与することを突き止めている。(岡田峰陽研究者)

抗原提示細胞により T 細胞が活性化される際のシグナル分子の動態を独自の分子イメージング技術を駆使して解析し

- (i) 活性化 T 細胞において、PD-1 のリガンドが存在する時に PD-1 は TCR と同一のクラスターを形成し、PD-1 の細胞内チロシンモチーフのリン酸化に誘導された SHP2 がリクルートされ、MAPK 経路の中心分子 Erk を脱リン酸化して T 細胞機能を抑制すること
- (ii) リンパ球特異的なアクチン脱キャッピングタンパク質 Rltpr が、CD28 と PKC θ 及び足場タンパク質 Carma1 と共に複合体を形成し、NF- κ B 経路を介して T 細胞を活性化させる機能と、CD28 のインターナリゼーションに関与するアクチン重合を促進させる機能とを同時に担っていること
- (iii) 制御性 T 細胞に発現する CTLA-4 が PKC- η と特異的に会合し、免疫シナプス面に集まって細胞間の局所接着を亢進させ、抗原提示細胞上の CD86 分子をトロゴサイトーシスすることにより抗原提示細胞機能を抑制すること

を見いだした。なお、最近承認された抗 PD-1 抗体による抗がん療法の高い臨床効果の作用メカニズムを説明するうえで重要な PD-1 シグナルを明確に示したため、その発表を行った論文は多数引用された。(横須賀忠研究者)

④発癌と悪性化

転移性の癌を移植したマウスにおいて、転移以前に転移予定臓器において血管透過性の

亢進が見られることを見だし、転移予定局所における環境の変化と炎症反応を解析した結果、移植した癌組織より分泌された CCL2 が、将来転移予定部位である肺血管組織において高発現する CCR2 を刺激して S100A8 や SAA3 を発現させ、それらが TLR4/MD-2 複合体に作用して血管透過性を亢進させ、転移を促進することを突き止めた。担癌マウスモデルにおいては、血管透過性亢進が起き CCR2 が高発現している部位ではフィブリノーゲンの発現が見られるが、ヒト癌患者の肺組織においても、フィブリノーゲンの発現と一致して CCR2 と S100A8 が発現亢進している部位を見だし、がん転移の診断や予防に役立つ分子基盤の資するものと期待する。(平塚(中村) 佐千枝研究者)

癌組織における microRNA (miRNA) の全般的な発現低下がしばしば報告されている。また炎症に伴う生体ストレス (TNF α などの炎症性サイトカイン刺激) によって miRNA による遺伝子発現抑制機能が阻害されることから、「遺伝子発現を配列依存的に制御する miRNA の機能を慢性炎症が持続的に阻害し、それによる全般的な miRNA の機能低下によって炎症続発性の癌が惹起される」という仮説を立て、研究を開始した。そこで、miRNA の成熟に必須の Dicer 遺伝子を腸管上皮細胞特異的にノックアウト (KO) したマウスを作出し、実験的に炎症続発性の大腸癌を誘導したところ、野生型やホモ KO マウスに比べ、Dicer 発現量が中等度のヘテロ KO マウスで最も腫瘍形成性が高いことを見出した。現在、この成績に基づき純化した細胞株を用いて、責任遺伝子の *in silico* 解析を進めている。また、miRNA の機能を全体的に増強する化合物を探索して ROCK 阻害剤を見だし、炎症続発性大腸癌モデルマウスに投与したところ、miRNA 機能が回復し腫瘍形成も抑制されたことから、持続炎症続発性腫瘍の発生に miRNA 機能の低下が背景の病態として関与し、その機能増強により腫瘍形成を抑制できる、というデータを取得している。既存 ROCK 阻害剤のドラッグリポジショニングを視野に入れた展開を期待している。(大塚基之研究者)

EBV 陽性ホジキンリンパ腫の腫瘍中にはわずか 1%程度しか腫瘍細胞が存在せず、腫瘍細胞は大部分を占める周囲の多種多様な炎症細胞の存在下でしか生着できないことから、その腫瘍細胞と炎症細胞との相互作用について、分泌性小分子 RNA の観点から検討を行い、腫瘍由来分泌性小分子 RNA がエクソソームに内包され単球/マクロファージに特異的に取り込まれること、腫瘍由来分泌性小分子 RNA を内包するエクソソームが、免疫抑制性の M2 マクロファージで高発現する遺伝子の発現上昇を引き起こしてマクロファージを腫瘍支持性へ変化させること、ヒト EBV 陽性びまん性大細胞型リンパ腫患者病理検体における EBV コード miRNA の一つである BART13 の標本全体の発現量や、腫瘍細胞あたりの産生量と生存期間が有意に相関すること、造血系ヒト化 NOG マウスに EBV 感染させる EBV リンパ増殖疾患モデルを確立して、EBV コード miRNA 欠損株と野生型 EBV の作用を検討したところ、欠損株において炎症や腫瘍の形成がされにくく、EBV コード miRNA に炎症惹起、腫瘍形成促進作用があることを明らかにした。今後、エクソソームや特定のマクロファージサブセットを除去するなど、現在有効な治療法のない EBV 関連リンパ腫に対する新たな治療につながる事が期待できる。(幸谷愛研究者)

⑤老化・肥満・心血管障害・糖尿病

炎症において組織に浸潤してくるマクロファージや間質の線維芽細胞などが、HIF が活性化しやすい炎症組織の低酸素状態にあつて、どのように組織リモデリングに関与しているのか解析してきた。皮膚創傷治癒モデルでは、マクロファージ由来の HIF- α 標的因子である VEGF の分泌促進が創傷治癒に促進的に働き、また自然発症腫瘍増殖モデルでは線維芽細胞における HIF-1 α 依存的な低酸素シグナルが、マクロファージの腫瘍組織内への遊走を促進して腫瘍の増殖を抑制することを明らかにした。さらに、体内最大臓器である皮膚のケラチノサイト特異的に HIF-1 α あるいは HIF-2 α を欠損したマウスにおいて、HIF-1 α 欠損では血圧が上昇して運動負荷時の血管拡張能が低下し、反対に HIF-2 α 欠損では血圧の低下が認められ、Angiotensin II 投与による血圧上昇や心線維化の程度の軽減が認められ、皮膚ケラチノサイトにおける HIF- α スwitchングが、血圧調節を介して心臓リモデリングにおいて重要な役割を果たしていることを確認した。(武田憲彦研究者)

⑥腸炎

CD169 陽性マクロファージが腸管の粘膜筋板近くの粘膜固有層に局在して、自然免疫依存性の炎症性腸疾患における症状の促進に寄与すること、その腸炎促進作用の一端として、上皮傷害に伴い細菌成分 (LPS) や死細胞由来の内因性物質 (HMGB1) に CD169 陽性マクロファージが反応して CCL8 を高産生し、Ly6Chi の炎症性マクロファージの遊走を促進するためであることを示した。このことにより、CD169 陽性マクロファージや CCL8 が、炎症性腸疾患の治療ターゲットである可能性を示唆した。(浅野謙一研究者)

(3) チャレンジングな研究で今後の展開が期待される研究課題

腸管上皮に特異発現するホメオボックス転写因子 CDX2 が、ATG7 に結合してオートファジーを活性化し赤痢菌の細胞内での生存を抑制するほか、転写因子として ICEBERG (CARD18) の発現を上昇させることによりインフラマソームの活性化を抑制して炎症を制御すること、さらには CDX2 変異マウスでは DSS 誘導マウス大腸炎が著しく増悪することを見いだしている。本研究により、初めて ICEBERG の炎症抑制機能が明らかとなったが、この分子はヒトゲノム特異的な遺伝子であり、CDX2 のより詳細な炎症制御への関与を検討するためには、新たな実験系の工夫などが必要と考えられる。(青木耕史研究者)

リゾホスファチジルセリン (LysoPS) 産生酵素である PS-PLA1 が、全身性エリテマトーデス (SLE) 患者で選択的に上昇することを見だし、SLE のモデルマウスとして汎用されている MRL/lpr マウスに LysoPS を投与すると、脾臓及びリンパ節の肥大が顕著に抑制されることなどから、LysoPS シグナルの SLE 病態、さらには慢性炎症疾患への関与について、MRL/lpr マウスを遺伝的背景とする、LysoPS 関連分子である、PS-PLA1、受容体の LPS1、LPS2、LPS3 のそれぞれを欠失したノックアウト (KO) マウスを作出したが、ループス腎炎パラメータにおける野生型 MRL/lpr マウスとの間に有意な差が認められなかった。しかし、LPS2-KO

と LPS3-K0 では、MRL/lpr マウスで見られる脾臓やリンパ節の腫脹がさらに亢進して lpr 細胞の増加が見られ、さらに創製した LPS2 や LPS3 受容体に対する選択的アゴニストを MRL/lpr マウスに投与したところ、脾腫やリンパ節腫脹の抑制と lpr 細胞の減少が認められたことから、LysoPS が lpr 細胞のような異常リンパ球の増殖制御に係っていることを明らかにした。また研究の過程で LysoPS 受容体選択的アゴニストの創製、微量 LysoPS 測定系を確立して今後の LysoPS 関連研究に応用、発展させることができる成果と考える。(巻出久美子研究者)

ピロリ菌感染胃炎から胃癌への発癌過程を研究モデルとして、次世代シーケンサーを用いて実際の臨床検体の分子プロファイルを解析することにより、慢性炎症からの発癌に関与する長鎖 ncRNA (lncRNA) を同定し、その機能的意義を明らかにすることを目標とした。上部消化管内視鏡の生検検体から、腺管分離法によって得た上皮細胞を用いた ChIPSeq 法を確立して解析を実施し、担癌患者の非癌部背景粘膜で不活性化している lncRNA を 150 種類、活性化している lncRNA を 50 種類同定している。現在、それらの機能や癌での発現特異性などについて、公共データベースなどのデータと比較しながら解析を進めている。発現制御や機能アッセイにはより多くの研究手法を導入する必要があるが、得られた貴重な臨床データから今後のさらなる発展が期待できる。(丸山玲緒研究者)

(4) 受賞

日本学術振興会賞、文部科学大臣表彰若手科学者賞、ゴットフリード・ワグネル賞や、日本炎症・再生医学会、日本免疫学会、日本インターフェロン・サイトカイン学会、日本生化学会、日本心不全学会などの学会賞をはじめ、研究機関や民間財団の賞を受けた研究者は 24 名、延べ 54 件に上る。

(5) 本研究領域に続く研究資金の獲得状況

ほぼ全員が、表 2 のように科学研究費助成事業、日本医療研究開発機構の各種支援事業、さきがけ (再採択 2 名) あるいは民間財団などから、研究資金を獲得できており、本さきがけ研究領域期間終了後も、研究を継続できる状況になっている。

表 2 本研究領域に続く研究資金の獲得状況

制度名	役割	
	代表	分担
科学研究費助成事業 新学術領域研究	13	1
科学研究費助成事業 基盤研究 (S)	1	0
科学研究費助成事業 基盤研究 (B)	12	2
科学研究費助成事業 基盤研究 (C)	3	1
科学研究費助成事業 若手研究 (A)	4	0

科学研究費助成事業 若手研究 (B)	1	1
科学研究費助成事業 挑戦的萌芽研究	11	4
日本医療研究開発機構研究費 革新的がん医療実用化研究事業	2	0
日本医療研究開発機構研究費 AMED PRIME	2	0
日本医療研究開発機構研究費 産学連携医療イノベーション創出プログラム	0	1
日本医療研究開発機構研究費 難治性疾患実用化研究事業	0	2
日本医療研究開発機構研究費 革新的先端研究開発支援事業インキュベートタイプ	0	1
革新的研究開発推進プログラム (ImPACT)	0	1
科学技術振興機構 さきがけ	2	0
アステラス病態代謝研究会研究助成金	1	0
上原記念生命科学財団研究助成金	1	0
かなえ医薬振興財団助成金	1	0
第一三共生命科学研究振興財団研究助成金	2	0
ノバルティス科学振興財団研究奨励金	1	1
加藤記念バイオサイエンス振興財団研究助成金	0	1
持田記念医学薬学振興財団持田記念研究助成金	4	1
合計	61	17

8. 総合所見

(1) 研究領域のマネジメントについて（研究課題選考、研究領域運営）

本研究領域は、炎症が慢性化することによって生体に悪影響を引き起こす現象の実体解明に向けた研究を対象とした。また、臨床医学、基礎医学、基礎生物学を含めたさまざまな分野の若手研究者を結集し、活発な交流や連携を深められる体制を目指した。

書類・面接選考では、研究計画の妥当性と独創性、準備状況と提案課題の実現性、ブレークスルーを考慮し、独立性と挑戦性を重視した。選考会では、領域アドバイザーの見解が異なる場合もあったが、自由闊達に意見交換をしたうえで結論をだすように心がけた。結果として、総数 612 件の応募の中から 37 研究課題（3 年型 29 件、5 年型 8 件）を採択した。研究提案は自然免疫系、獲得免疫系、炎症性ストレス/細胞や組織そして臓器間の相互作用、発がん和悪性化、老化・肥満・心血管障害・糖尿病・神経系疾患、新規手法による測定・解析の分野に分子・細胞・組織・個体レベルで迫るハイレベルな挑戦的な研究課題である。それぞれの分野で独創的な発想に基づき、先駆的な技術を駆使・開拓する研究を推進した。

研究の開始直後に、研究者のラボを訪問するサイトビジットを実施し、研究環境を確認

した。研究者には研究課題の推進のみならず、日本を代表する Principal Investigator となるための倫理面への自覚も促した。10 回（毎年 2 回）の領域会議ではパワーポイントによる発表を行い、多面的視点から各研究課題の進捗や方向性に関し活発な質疑応答をした。質問や意見、助言が途切れることのない場になった。また、領域アドバイザーや CREST「慢性炎症」研究領域の研究者による特別講演を実施し、経験談も含め話題を提供して頂いた。アウトリーチ活動として、市民公開講座（富山市）を実施した。

本研究領域は 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」研究領域との連携を重視し、領域会議への CREST 研究総括の出席や CREST 研究者の講演の実施、研究領域ウェブサイトの統合などを実施した。また、シンポジウムを共催するなど積極的に連携を保ち、研究領域運営で協力を得た。炎症領域の学際研究の隆盛も本研究領域研究者の活躍の場を提供してくれる結果となった。果敢に研究を推進する研究領域になった。

(2) 研究領域としての研究成果

医学全般の分野で「炎症の慢性化」への注目が高まっている。慢性炎症が「がん、生活習慣病、アルツハイマー病など」の疾患に促進的要因として関与するからである。炎症は外的環境要因（感染病原体、環境錯乱物質、生活環境など）や内的環境要因（加齢、栄養、ストレス、代謝など）に対する生体の反応であるが、炎症細胞の浸潤と組織変性、疾患の重症化の重要な要因となることが分かった。本領域の推進により、炎症の慢性化とその制御に関する研究のプラットフォームができつつある。

免疫系-神経系-内分泌系のネットワークは高次機能の調節に重要である。それらの時空間的な調節と炎症の慢性化を解明する研究が進んだ。肥満と組織炎症及び線維化へのメカニズムとその抑制薬の研究、アルツハイマー病の新しいモデルマウスの開発が進んだ。β2 アドレナリン受容体の活性化と概日リズム、免疫応答の関与も明らかにされた。今後、加齢に伴う高次機能系の変化と免疫・炎症応答の研究、それに伴う種々の疾患の治療への応用、創薬開発が可能になり、先進医療の基盤技術の創出に資すると思われる。

炎症を惹起する病原体や体内の代謝物が、トル様受容体（TLR）を介してそのシグナルを伝え、標的細胞を活性化し炎症を引き起こすとともに、その後の獲得免疫系を活性化する。炎症や免疫系は、種々の細胞に対するストレスによっても惹起される。本領域の研究により、通常であれば比較的短期に収束する炎症反応が、時として慢性に経過して各種疾患の形成につながるメカニズムの一部が解明された。

研究成果として、現在までに国際誌への論文掲載 330 件、国際会議での発表 253 件（うち招待講演 138 件）を公表している。インパクトの高い論文が著名な国際誌に掲載されていることから、研究水準も高いと思われる。

本研究領域で採択した各研究課題の主たる分野は、自然免疫系、獲得免疫系、発癌と悪性化、老化・肥満・心血管障害・糖尿病、腸炎・腎炎・神経系、測定・解析に分類されるが、他の研究分野へも踏み込んで共同研究を実施し、重要な発見につなげている。

研究期間中に研究機関を異動した研究者も多い。それに伴い昇進して 37 名中 11 名が教授となった。その他 18 名が機関内あるいは異動時に昇進し、その内 2 名は独立職となった。ほとんどの研究者が炎症分野をリードする人材に成長しており、大変喜ばしいことである。

(3) 科学技術イノベーション創出への展望

本研究領域において、複数の研究者が炎症現場や細胞内での代謝産物とそれによる炎症惹起の関連、疾病の発症や増悪化との関連を調べている。とりわけ、新規炎症収束性脂質メディエーターを多数見だし、炎症の収束に関与する細胞や脂質メディエーターの役割を明らかにした。創薬ターゲットの探索に役立つ多くの情報を提供すると思われる。自然リンパ球という言葉すら生まれていなかった中で、2型自然リンパ球（ILC2）であるNH細胞の研究を先駆的に推進し、肥満、アレルギー、寄生虫感染症など各種疾患における役割を明らかにした。アレルギーにおけるステロイド抵抗性を減弱できる薬剤の開発など、将来のイノベーションにつながる可能性がある。肥満、腸内細菌、細胞老化と発癌とのダイナミックな関係を示した成果、Ras活性化とミトコンドリア機能障害による癌の悪性化の研究等は、国内外において社会的に大きなインパクトを与えた。肥満-細胞老化-がん進展の新たな発症機構の解明が、新規の制癌剤の開発に結び付くと期待している。腸内細菌のバランスの変化が炎症性腸炎やアレルギーの発症につながることを示した研究は評価も高く、炎症性腸炎の治療に有効な手段を新規に開発できると考える。

企業との共同研究を実施している研究者もおり、またイノベーション創出の目安の一つである特許出願は現時点で15件（うち海外出願7件）である。基礎研究の成果が今後の有用な特許出願につながることを期待している。

(4) 本研究領域を設定したことの意義、科学技術に対する貢献、問題点等

炎症の慢性化の研究は、炎症のモデル動物や臨床検体を利用した組織学的な研究を中心に進められていた。炎症の慢性化に病原体により活性化される自然免疫が重要である。病原体の識別に関与するTLRの発見、活性化されたTLRを介するサイトカインの産生による炎症の惹起と増悪化が明らかにされた。研究開始以前、TLRが病原体構成成分のみならず生体の不要な構成成分によっても活性化され、非感染性の炎症（自然炎症）を惹起し、肥満・糖尿病・高血圧・動脈硬化に関与することが示唆された。その後、自然免疫・自然炎症の研究が急速に発展し、慢性炎症の引き金となることも分かった。しかし、生体の恒常性維持に重要な炎症が、いかなる機構で慢性化するのかは明らかでなく、その研究手法も手探りであった。そのような折に本研究領域がスタートした。本研究領域では、炎症の惹起と時空間的な変化、炎症の収束に関与する細胞やメディエーターと各種イオンを検出する技術革新の分野で研究は急速に進展し、炎症の慢性化の機構が分子細胞レベルでおぼろげながら見えてきた。本研究領域を設定したこと、研究領域設定の時期はまさにタイムリーであり、国際競争に後れをとることなく炎症研究全体の推進と共同研究の実施がスムーズに進んだ。本研究領域での研究を推進できた意義は大きく、科学技術に及ぼす貢献も大きいと考える。

炎症の慢性化機構を制御して疾病の予防や医療に結び付けるには、より活発かつより多くの炎症慢性化に関する時空間的な研究が必須である。高齢化社会における生活習慣病や難治疾患を克服すべく、国策として炎症の慢性化の解明とその制御の研究は継続すべきであろう。本研究領域の成果により、免疫研究分野の研究推進の方向性がようやく明確化されつつある時期に研究領域が終焉することを考えると、何かの新たな事業で継続されていくことが強く望まれる。また、研究期間に関し、5年型研究の進捗と発展が顕著であること

を考慮すると、すべての研究課題の研究期間を5年とすることを提言したい。

(5) 今後への期待や展望

本研究領域は、専門領域の異なる幅広い分野から参加した37名の研究者が炎症の慢性化に関し、幅広い分野で独創的な発想と革新的な技術を駆使して意欲的な課題に挑戦し、基礎研究ならびに技術革新の両面で大きなインパクトを与える、高いポテンシャルの成果をあげたと考える。炎症の開始と慢性化に関し多面的な研究を展開し、生体の恒常性維持から医療や食品学などへの展開を目指す研究として、引き続き発展が期待できる。研究者の多くは3年半という短い研究期間ではあったが、半数以上の研究者は各々の目標に到達できたと思う。目標達成が十分でなかった研究者も、今後の研究の方向性に手応えを感じ、近い将来において次世代炎症研究の旗手として活躍できると、研究領域代表者の立場から判断する。幸いほとんどの研究者が本研究期間終了後の研究資金を獲得できており、各研究者が本研究領域での研究を契機に「炎症の慢性化と疾病制御」の研究や関連する技術基盤の進展、世界の炎症研究の旗手として貢献するものと確信する。

(6) 感想、その他

JSTのトップダウン型戦略目標のもとに研究課題が設定される「さきがけ研究」では、比較的若い研究者が選抜対象となる。さきがけ研究は課題追及型の研究であるとともに、個々の創造性や自由な発想による研究も可能な支援事業である。本研究領域は多分野の専門家が炎症の慢性化の機構や制御法を多面的に追求するものであり、炎症領域の研究組織でも初めての試みに近いものであった。したがって、戦略目標ならびに研究領域の課題の趣旨に沿った研究であれば、研究の範囲や進め方は研究者個人の自由な発想と提案を尊重する方針をとった。結果的に研究者同士の交流や共同研究も活発になされ、多くの先進的な研究成果が生まれたと思っている。今後も、将来の我が国における炎症学研究やイノベーションにつながる数多くの成果が報告されるものと期待している。

各研究者が領域アドバイザーに支えられながら研究本務を全うしてくれたことに、深い感謝の意を表したい。本研究領域の運営に関して領域アドバイザー12名の存在と協力が不可欠だった。豊富な知識と経験を踏まえた適正な評価が、研究課題選考に際しても将来性のある有能な研究者の採択につながった。また、領域会議や研究報告会で、研究者への研究展開や問題解決への糸口に関して適切な助言を頂いた。さらに、研究期間終了後の研究課題評価に際して、領域アドバイザーのコメントが貴重な判断材料になった。領域アドバイザーの尽力に感謝したい。また、元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」(CREST「慢性炎症」)研究領域の宮坂昌之研究総括(現AMED-CREST研究開発総括)には、研究領域発足当初から本研究領域との研究領域間連携のため領域会議などに出席して頂いたが、研究領域が国立研究開発法人日本医療研究開発機構に移管になった2015年度からは本研究領域の領域アドバイザーに改めて就任して頂き、変わらぬ人的な研究領域間連携体制を保つことができたことに感謝したい。本研究領域は研究期間中に研究機関を異動・昇進した研究者も多く、さきがけ研究を通じて、ほとんどの研究者がそれぞれの研究分野をリードする人材に成長しており、大変喜ばしいことである。一方で、研究機関の異動に伴い事務的に色々クリアすべきこともあったと思うが、結果的にほぼ研究

者の希望に沿うように解決がなされた。領域事務所と JST 本部の研究領域担当との間に緊密な連携が形成され、一体となって解決が図られ、よいサポートが得られたことに感謝したい。最後に、領域事務所の技術参事及び事務参事には研究総括にも研究領域研究者にもきめ細かな対応を頂いた。これなくしては本研究領域の運営は成り立たなかったと言っても過言ではない。ここに重ねて感謝したい。