

戦略的創造研究推進事業
－CRESTプログラム－

研究領域「免疫難病・感染症等の先進医療技術」

研究領域事後評価用資料

平成21年3月17日

1. 戦略目標

「先進医療の実現を目指した先端的基盤技術の探索・創出」

現在、ヒトゲノム計画の進展により、遺伝子の情報等遺伝子レベルでの生命現象が明らかになりつつあり、これらの知見を活用した新たな医療技術への期待が増大しつつある。

急速な高齢化社会を迎えて、今後の社会をより豊かで活力のあるものとするためには、現状では克服が困難な疾患に対する新たな医療技術等の技術革新が望まれている。

このため、戦略目標として「先進医療の実現を目指した先端的基盤技術の探索・創出」を設定し、DNA・たんぱく質工学技術、遺伝子ワクチン作製利用技術、ヒト幹細胞確立技術等の新しい医療技術の創出に向けた先端的基盤技術の探索・創出を進める。

なお、本戦略目標の下で行われることが想定される研究としては、例えば、DNA・たんぱく質・細胞工学技術の確立・高度化、遺伝子ワクチンの開発等が考えられる。

2. 研究領域

「免疫難病・感染症等の先進医療技術」（平成13年度発足）

ー遺伝子レベルでの発症機構の解明を通じた免疫難病・感染症の新たな治療技術の創製を目指してー

（領域の概要）

この研究領域は、再生医療や抗体工学等を含む先進医療のうち、免疫に関わる各種疾患（例えば免疫由来各種難病や各種感染症）に対する先進医療技術を中心とし、その他関連する先進医療技術も含め、次世代の医療技術の基礎と応用に関する研究を対象とするものです。

具体的には、免疫難病（自己免疫疾患やアレルギー等）の発症機構の遺伝子レベルでの解明とそれに基づいた新しい治療法、例えば抗体療法、遺伝子治療、DNAワクチン、幹細胞治療等の開発および結核、マラリア、エイズ等の細菌、原虫、ウイルス感染症に対する新しいワクチンや創薬の開発につながる基礎的研究を行う。

3. 研究総括

岸本 忠三 （大阪大学大学院生命機能研究科 教授）

（前研究総括） H16.12 ～ H19.2

山西 弘一 （独立行政法人医薬基盤研究所 理事長）

4. 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究代表者	終了時 所属・役職	研究課題	研究費
平成 13年度	河岡 義裕	東京大学 教授	インフルエンザウイルス感染過程の解明とその応用	576
	瀬谷 司	北海道大学 教授	自然免疫とヒト難治性免疫疾患	356
	高井 俊行	東北大学 教授	IgL 受容体の理解に基づく免疫難病の克服	501
	中西 憲司	兵庫医科大 教授	I L-18を標的とした自然型アトピー症の治療戦略	356
	三宅 健介	東京大学 教授	病原体糖脂質認識シグナル伝達機構の解明	478
平成 14年度	清野 宏	東京大学 教授	M細胞の免疫生物学的解明とそれを標的とする粘膜ワクチンの開発	382
	小安 重夫	慶應義塾大 教授	病原微生物の宿主免疫系との共生戦略の解明による治療・制御法の開発	504
	阪口 薫雄	熊本大学 教授	獲得免疫における高親和性抗体の産生機構と感染症防御への応用	305
	鎮西 康雄	三重大学 客員教授	マラリア感染成立の分子基盤の解明と新たな感染阻止法の創出	448
	宮島 篤	東京大学 教授	肝臓における造血・免疫機構の解明と肝疾患治療への応用	320
平成 15年度	菊谷 仁	大阪大学 教授	セマフォリンによる免疫調節機構の解明と免疫制御への応用	531
	坂口 志文	京都大学 教授	制御性T細胞による新しい免疫制御法の開発	533
	笹川 千尋	東京大学 教授	病原細菌の粘膜感染と宿主免疫反応抑制機構の解明とその応用	306
	山中 伸弥	京都大学 教授	真に臨床応用できる多能性幹細胞の樹立	304
			総研究費	5900

5. 研究総括のねらい

免疫学は、20世紀後半の生命科学分野で最も進展した領域の一つであり、今世紀においても自然免疫などの分野で着実に発展を遂げている。その成果は、免疫・アレルギー、感染症、癌に対する質の高い画期的な治療法や医療の創製につながることを期待される。本研究領域は、その画期的な先進医療の実現を目指して設定された。

これを受けて、私は、生命科学の研究・命の研究とは、それが真髄をついたとき、おのずから病気の成り立ちやそれに基づいた治療法につながっていくのであって、最初から目先の役にたつものということを考えるべきではないと考えた。そこで、本研究領域では、非常に基礎的ではあるけれど、それが真髄をついたときには何かしら病気につながっていくような、創造性に富んだ新たな挑戦をする可能性のある研究を選ぼうと決めました。

この考えに沿った選考を行い、研究の進展を正當に評価すれば、おのずから、領域目標の先進医療の実現は達成されると考えた。具体的には、免疫系や血液系の異常により引き起こされる難病や腫瘍、アレルギー・アトピー、種々の感染症等に対する新しい治療法や発症予防法の開発、原理に立脚した新しい医薬品の創出等に直接つながっていく可能性をもった基礎的研究を選定し、推進することを心がけた。真髄をついた独創的な基礎研究は、確かな礎となり、必ず応用につながるものと考えた。

6. 選考方針

本研究領域では、目先の“役にたつ”は考えず、非常に基礎的ではあるけれど、それが真髄をついたときには何かしら病気につながっていくような、創造性に富んだ新たな挑戦をする可能性のある研究を選ぶように心がけた。

選考は、研究内容がユニークで創造性に富んだものであること、新たな挑戦をする可能性のあるもの、研究者の個性の現れたロマンのあるもの、かつ研究計画が具体的に示され5年間で目標達成が十分に見込めることに重点をおいて行った。真髄をついた基礎研究は、おのずから先端的医療技術の創出に繋がり、社会に貢献するものと考えた。

採択された課題は、いずれも国際的に見て非常に高いレベルのものであり、研究成果は世界をリードする先進医療の実現への貢献が十分に期待できるものであった。同時に、免疫が関わる各種疾患(免疫難病や感染症)に対する先進医療技術の基礎と応用に関する研究や、新たな挑戦を秘めた研究を対象とするもので、研究領域の目的をほぼ覆うことができた。

7. 領域アドバイザーについて

領域アドバイザーとしては、免疫学、ウイルス学の分野で先端的研究を行っており、国際的にも高い業績をあげ、かつ広い視野を持つ、本来なら研究代表者に推薦したい方々であるが、この領域の発展のために、この分野の研究者を指導・育成して頂ける、下記の方々にお願いした。

領域アドバイザーには、課題採択に当たっては「目利き」を発揮いただけること、採択後の運営に当たっては「正当な評価」を行っていただけることが重要であると考え、評価者としてこの重要な役割を担っていただける方々をお願いした。

領域アドバイザー名	所属	役職	任期
審良 静男	大阪大学	拠点長	平成13年4月～平成21年3月
内山 卓	京都大学	教授	平成13年4月～平成21年3月
笹月 健彦	国立国際医療センター	名誉総長	平成13年4月～平成21年3月
高津 聖志	富山県薬事研究所	所長	平成13年4月～平成21年3月
野本 明男	東京大学	教授	平成13年4月～平成21年3月

8. 研究領域の運営について

1) 採択課題に期待するもの

- ・ 採択に際しては、研究内容がユニークで創造性に富んだものであること、新たな挑戦をする可能性のあるもの、研究者の個性の現れたロマンのあるもの、かつ研究計画が具体的に示され5年間で目標達成が十分に見込めることに重点をおいて行った。真髄をついた基礎研究は、おのずから先端的医療技術の創出に繋がり、社会に貢献するものと考えた。

2) 研究の進捗状況の把握

- ・ 研究開始後は、毎年「研究成果報告会」を開催し、研究代表者全員から、研究成果を報告頂き、採択時の目標からの進捗状況と今後の進め方を討議した。アドバイザーからも積極的な意見を頂き、研究計画に反映できるように配慮した。
- ・ 研究成果報告会には、研究代表者だけでなく、共同研究者にも積極的に参加していただき、口頭発表だけでなく、ポスター発表も同時に開催し、活発な議論の場を設定した。研究チーム内だけでなく、研究チーム間の研究者間の競争と協調の相乗効果を重視し、より高いレベルの成果の達成を期待した。
- ・ 16年度からは、毎年、公開シンポジウムを開催し、一般の方々にも多数参加頂いた。
- ・ また、17年度には、研究総括が研究現場を訪問し、研究進捗状況を聞き、必要なアドバイスとともに研究の健全な進展を図った。

3) 評価

- ・ 各研究課題の研究推進に向けての研究費の配分は、毎年実施した「研究成果報告会」での評価結果をもとに、研究実施報告および研究現場訪問などの結果も加味し、研究の進展状況を勘案して行ってきた。
- ・ 研究費の配分は、研究の進展状況を正當に評価して行った。今後の飛躍的發展が期待できる研究課題に対し、積極的に重点配分を行ってきた。一方、研究の方向性、進捗状況が当初計画と比較し問題がある場合には、研究費の減額、研究計画の修正、研究の方向性などを助言し、研究の健全な進展を図ってきた。

9. 研究を実施した結果と所見

(1) 研究領域全体としての特筆すべき研究成果

領域全体としての研究成果は、国際的に最高レベルの Nature(10 件)、Cell(4 件)、その姉妹誌.(15 件)、Science(7 件)、およびその他の国際誌に多く発表され、満足いくものであったと考えている。主要なものを挙げれば以下のとおりである。

- ヒト人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) の樹立
- 高病原性 H5N1 鳥インフルエンザ、スペイン風邪、エボラ出血熱に関するウイルスの病原性発揮のメカニズム解明
- 制御性 T 細胞を標的とした新しい免疫療法の基盤確立
- 免疫セマフォリンの新たな免疫制御機構(新しい免疫制御のパラダイムの確立)
- 赤痢菌の腸管感染と免疫抑制戦略の解明
- PIR による新しい自己 MHC-I 認識システムの提唱

また、実用に繋がって行きつつある成果としては以下のものをあげることができる。

- IL-18 を標的とした自然型アトピー症の治療戦略
- M細胞標的の粘膜ワクチン
- 高親和性モノクローナル抗体作製技術の実用化
- 肝臓構成細胞の分離培養システムの確立と応用

(2) 研究成果の科学技術・国民生活・社会経済等に対する効果への展望

上述の研究成果は、世界をリードするものであり、社会に大きなインパクトを与えた。今後の科学技術の進展、国民生活に大きく貢献するものと確信している。主なものをあげると以下の通りである。

- ヒト iPS 細胞の樹立は、今後の新しい再生医療、疾患原因・病態研究の発展に大きなインパクトを与えた。難治性疾患の病因解明、新薬の探索、薬剤副作用の評価への応用が世界レベルで進展している。将来、安全性が確立され、再生医療への応用が期待される。
- 自らが開発したリバースジェネテック法(ウイルス人工合成法)を駆使し、高病原性 H5N1 鳥インフルエンザ、スペイン風邪、エボラ出血熱に関するウイルスの病原性発揮のメカニズム解明を通じ、パンデミック(世界的流行)の対策・抑制に寄与する情報を提供した。また、本法をもとに作製された H5N1 ワクチン株は、WHO(世界保健機構)を通じて供給され、日本を含む世界各国で臨床試験が行われ、その有効性が証明された。H5N1 ウイルスによるパンデミックに対する重要な防御手段である。

- 制御性T細胞の産生機構、抑制機能を解明し、免疫システムの新しい機能の解明で臨床応用への道を拓いた。今後、制御性T細胞の機能分子を標的とした治療法の開発が期待できる。自己免疫疾患、慢性感染症、アレルギー、腫瘍免疫、移植免疫への応用に発展することが期待される。
- 免疫セマフォリンファミリーという全く新しい免疫制御分子ファミリーを同定した。これらの分子をターゲットとすることで人工的な免疫操作が可能になり、免疫学分野の研究進展に大きく寄与すると思われる。
- 赤痢菌の感染、拡大の分子機構の解明に成果を挙げ、治療薬開発への基盤を築いた。今後のより良いワクチン開発に向けた研究の進展が期待される。
- 粘膜における免疫応答システムの基礎の確立からワクチン開発への道を拓いた。

(3) 各研究課題の具体的な成果について

各研究課題の具体的な研究成果は、以下の3項に分けて研究チーム毎に記載する。

- 1) 病原微生物側からの「感染症の制御に向けて」
- 2) 生体の防御機構からの「免疫難病の制御に向けて」
- 3) 幹細胞の樹立からの「細胞移植療法への応用に向けて」

分類	研究課題	研究代表者	採択年度
1) 感染症の制御に向けて			
①	インフルエンザウイルスの感染過程の解明とその応用	河岡義裕	H 1 3
②	マラリア感染成立の分子基盤の解明と新たな感染阻止法の創出	鎮西康雄	H 1 4
③	病原細菌の粘膜感染と宿主免疫反応抑制機構の解明とその応用	笹川千尋	H 1 5
④	病原微生物の宿主免疫系との共生戦略の解明による治療・制御法の開発	小安重夫	H 1 4
⑤	M細胞の免疫生物学的解明とそれを標的とする粘膜ワクチンの開発	清野宏	H 1 4
⑥	獲得免疫における高親和性抗体の産生機構と感染症防御への応用	阪口薫雄	H 1 4
⑦	病原体糖脂質認識シグナル伝達機構の解明	三宅健介	H 1 3
⑧	自然免疫とヒト難治性免疫疾患	瀬谷司	H 1 3
2) 免疫難病の制御に向けて			
⑨	IgE受容体の理解に基づく免疫難病の克服	高井俊行	H 1 3
⑩	IL-18を標的とした自然型アトピー症の治療戦略	中西憲司	H 1 3
⑪	セマフォリンによる免疫調節機構の解明と免疫制御への応用	菊谷仁	H 1 5
⑫	制御性T細胞による新しい免疫制御法の開発	坂口志文	H 1 5
3) 細胞移植療法への応用に向けて			
⑬	真に臨床応用できる多能性幹細胞の樹立	山中伸弥	H 1 5
⑭	肝臓における造血・免疫機構の解明と肝疾患治療への応用	宮島篤	H 1 4

1) 感染症の制御に向けて

① インフルエンザウイルスの感染過程の解明とその応用（河岡チーム）

（背景）インフルエンザは、過去に2000万人もの死者を出したスペイン風邪のように、ひとたび世界的流行が起きると、社会に膨大な被害を及ぼしている。

（成果）河岡チームは、インフルエンザウイルスの感染過程を細胞および個体レベルで明らかにし、ウイルス感染症の克服を目指した。その結果、自らが開発したウイルスの人工合成法（リバーシ・ジェネティクス法）を駆使して、①インフルエンザウイルスのゲノム・パッケージング機構の解明、②スペイン風邪ウイルスなどの高病原性の発現機構の解明、③新規ワクチンの開発など、世界をリードする貴重な研究成果を挙げた。

特に、高病原性H5N1鳥インフルエンザ、スペイン風邪、エボラ出血熱に関するウイルスの病原性発揮のメカニズム解明を通じ、パンデミック（世界的流行）の対策・抑制に寄与

する情報を提供した。その社会的貢献は大きい。

また、リバーズ・ジェネティクス法を用いたワクチン開発は、①弱毒改変型組換えウイルスの作製により高病原性H5N1鳥インフルエンザに対するワクチン、②キメラウイルスの作製によるA型と干渉しないB型インフルエンザウイルスワクチン、③複数の異なるウイルス感染症に有効な多価ワクチンなど、従来技術では困難なワクチン開発に応用されている。

(発展) 本知見および自らが開発したリバーズ・ジェネティクス法をもとに作製されたH5N1ワクチン株は、WHO（世界保健機構）を通じて供給され、日本を含む世界各国で臨床試験が行われ、その有効性が証明された。本ワクチンは、パンデミックに備えて世界各国で備蓄中で、H5N1ウイルスによるパンデミックに対する重要な防御手段である。

② マラリア感染成立の分子基盤の解明と新たな感染阻止法の創出（鎮西チーム）

(背景) マラリアは年間約四億人の感染者と約 200 万人の死者を出す、世界で最も重要な感染症の一つで、その対策は困難を極めている。

(成果) 鎮西チームは、マラリア原虫スポロゾイトの肝臓への感染に着目し、新たな感染阻止法を開発することを目指した。その結果、蚊の吸血から肝細胞感染に至る過程で必須となる多くの新規分子を見出した。特に、スポロゾイトの細胞通過能とそれに関与する原虫分子が感染の成立に重要な役割を持つことを明らかにした。この研究で同定した肝細胞感染に必須の重要な機能分子は、抗マラリアワクチンの標的としてワクチン開発への可能性が期待できることが示された。

(発展) 薬剤耐性原虫の出現や殺虫剤抵抗性の媒介蚊が出現し、対策には困難を極め、マラリア感染が拡大する中で、ワクチン開発に期待が寄せられている。本研究は、新しいマラリアワクチンの開発に向けた基盤づくりに貢献した。

③ 病原細菌の粘膜感染と宿主免疫反応抑制機構の解明とその応用（笹川チーム）

(背景) 赤痢菌を初めとする粘膜病原細菌は、下痢疾患を引き起こし、毎年多くの人命が失われている。粘膜病原細菌の感染は、菌の分泌性機能タンパク質（エフェクター）と宿主因子の相互作用により進行する。

(成果) 笹川チームは、赤痢菌をモデルとして、菌の細胞侵入、細胞内増殖、細胞間拡散機構、およびその間に発動される自然免疫の回避機構を明らかにした。

①赤痢菌の細胞侵入に中心的な役割を果たすエフェクターを同定し菌の侵入機構を解明した。②また細胞質内で赤痢菌はオートファジーを回避するとともに、その間誘導される炎症反応を抑制する能力を備えていることを示した。③さらに、マクロファージへ侵入した赤痢菌から遊離されるリピド A が caspase-1/TLR4 非依存的に細胞死および炎症を誘導することを示した。この知見を利用して、マクロファージへ効率よく侵入するが細胞質へ

移行不能な赤痢ワクチン株を作製した。

(発展) 本研究では、赤痢菌の感染、拡大の分子機構の解明に成果を挙げ、治療薬開発への基盤を築いた。今後、その弱毒化と感染防御免疫誘導能を明らかにすることにより、より安全なワクチン開発に向けた進展が期待される。

④ 病原微生物の宿主免疫系との共生戦略の解明による治療・制御法の開発（小安チーム）

(背景) 病原微生物は、宿主の免疫反応に巧みに干渉し、感染を成立・持続させる。感染の成立は病原体と宿主のせめぎ合いであり、宿主は感染の成立を防ぐために免疫機構を作動させる。

(成果) 小安チームは、病原微生物と宿主免疫担当細胞の相互作用の解析を通じて病原微生物の共生戦略の分子機構を解明し、新たな治療法の開発に資することを目指した。その結果、腸管病原性大腸菌は宿主のPI3K経路を抑制し自らに有利なTh1環境に誘導する。この宿主のPI3K経路に干渉してTh1誘導を抑える方法を開発し、新しい治療法の可能性を示した。本研究で明らかになったPI3K下流への人為的干渉は広く免疫制御に利用できる可能性が期待できる。また、ヘリコバクターピロリによる胃炎の発症と免疫反応の誘導に腸管免疫が重要であることを明らかにした。

(発展) 本研究で明らかになったPI3K下流への人為的干渉は広く免疫制御に利用できる可能性があり、今後癌に対する樹状細胞療法などへの応用を見据えた研究の発展を期待したい。

⑤ M細胞の免疫生物学的解明とそれを標的とする粘膜ワクチンの開発（清野チーム）

(背景) 感染防御機構の第一線バリアである粘膜免疫の誘導・制御は、腸管パイエル板と鼻咽頭関連リンパ組織(NALT)が司令塔的役割を果たしている。しかし、パイエル板やNALTに存在する抗原取り込み専門細胞「M細胞」については、未解明である。

(成果) 清野チームは、パイエル板や鼻咽頭関連リンパ組織に抗原取り込み細胞として存在するM細胞の特異的抗原分子の同定を目指した。その結果、新しい腸管粘膜面からの抗原取り込みの場としての「絨毛M細胞」の存在を発見した。また、M細胞特異的モノクローナル抗体 NKM16-2-4 を作製し、M細胞標的粘膜ワクチン開発に向けて理論的・技術的基盤を確立した。M細胞特異的抗体の作製、絨毛上皮M細胞の発見など粘膜免疫機構の解明に向けた新知見など、粘膜における免疫応答システムの基礎の確立からワクチン開発への道を拓いた。また経口ワクチン開発に向けて、注射針不要な次世代ワクチンとしてのコメ型経口ワクチンの開発に成功した。今後の臨床応用が期待される。

(発展) 本研究は、粘膜における免疫応答システムの基礎の確立からワクチン開発への道を拓いたもので、基礎的にも医学応用的にも大きく貢献するものである。

⑥ 獲得免疫における高親和性抗体の産生機構と感染症防御への応用（阪口チーム）

（背景）外界の病原微生物に対する獲得免疫反応は、末梢のリンパ組織において抗原と特異的で高親和性に結合する抗体を産生することで、重篤な感染症から我々を守っている。この獲得免疫反応をくぐり抜ける病原体が現れ現代医学の緊急の課題となっている。

（成果）阪口チームは、「抗原特異的な抗体親和性の亢進」の機構を明らかにし、高親和性抗体産生機能の飛躍的な上昇を企図した新しい分子治療戦略を展開した。その結果、末梢リンパ組織の胚中心で発現する GANP 分子を発見しその分子機構を明らかにし、その機能異常がリンパ腫発症、乳癌、炎症性発癌と関連することを示した。また、GANP トランスジェニックマウスは、従来の方法と比較して 50～100 倍の強力な結合力を有する高親和性モノクローナル抗体を産生することを示し、これまで作製が困難であった高親和性抗体の産生を可能とする技術として、共同研究、共同開発が活発に始められている。重篤で難治とされているさまざまな感染症から我々を防御する方策を提示するものとして、今後の医療に貢献することが期待できる。

（発展）高親和性抗体作製技術は、GANP 特許の取得後、創薬創出の技術として発展させ、商品化された。この技術は、高親和性抗体を安価に容易に作成することが可能であり、既存の臨床診断薬の高感度化、新規バイオマーカーの開発、難治性疾患の治療薬の開発、感染症に対する強力な標的治療薬の開発に貢献するものと期待される。

⑦ 病原体糖脂質認識シグナル伝達機構の解明（三宅チーム）

（背景）エンドトキシンは、病原体糖脂質の中で最も強く免疫機構を活性化し、多くの疾患と関連するだけでなく、それ自体がエンドトキシンショックを引き起こす。エンドトキシンショックは治療薬がなく、特に病院での死因として重大で、しかも増加傾向にある。

（成果）三宅チームは、自然免疫病原体認識分子 Toll-like receptor (TLR) による病原体成分認識機構を解明し、TLR を標的とした TLR の制御法の開発を目指した。その結果、エンドトキシンのレセプターが MD-2 と TLR4 からなることを明らかにし、エンドトキシンショックなど、LPS が関係する疾患の治療法の標的分子となりうることを示した。また、複数の TLR の応答性を制御する機構解明の糸口として、TLR に会合する新規の分子 PRAT4A (Protein associated with TLR4) をクローニングし新たな分子標的となりうる可能性を提示した。エンドトキシンショックなど、LPS が関係する疾患の治療法に向けた研究では、TLR4/MD-2 に対する抗体がエンドトキシンショックの予防に効果があることを示した。

（発展）ヒト TLR4 に対する抗体を用いて、ヒトへの応用の試みが始まっている。さらに本研究で明らかにした、MD-2 の構造から、MD-2 を標的とした新たな薬剤の開発につながるものが期待される。

⑧ 自然免疫とヒト難治性免疫疾患（瀬谷チーム）

（背景） To11 様受容体 (TLR) は、自然免疫の活性化と引き続く獲得免疫の形成に重要な役割を果たしている。ヒトに用いて有効なアジュバントが無いため、ワクチン療法、抗がん免疫療法などに限界がある。

（成果） 瀬谷チームは、ウイルスや細菌に対するヒト TLR を介した免疫応答機構を体系的に解析し、その結果を難治性免疫疾患の病因・病態の解明に反映させることを目指した。その結果、ヒト樹状細胞 TLR の抗体を作製し、TLR の分布と局在を明らかにした。アジュバントを用いての腫瘍退縮効果を TLR3, TLR2/4 のリガンドを用いて解析し、NK, CTL 活性化型樹状細胞の誘導などを明らかにした。自然免疫が NK 活性化も支配することを初めて解明した。また、TLR のアダプター分子を同定し、IFN 誘導を介した抗がん免疫誘導機構を明らかにした。

（発展） この研究成果を踏まえ、がんのアジュバント免疫療法、樹状細胞療法への応用が進められている。現在、BCG-CWS の問題点である NK 細胞を活性化しない点を補完したアジュバントを開発し、臨床試験が計画されている。今後の応用に向けた研究が進展することを期待したい。

2) 免疫難病の制御に向けて

⑨ IgL 受容体の理解に基づく免疫難病の克服（高井チーム）

（背景） IgL 受容体 (Immunoglobulin-like receptor, IgLR) は、ペアで免疫系を正と負の両方向に制御するレセプター群であり、アレルギーや自己免疫疾患など様々な免疫難病に関与している。

（成果） 高井チームは、Fc レセプターや PIR などに代表されるイムノグロブリン様受容体群 (IgLRs) がどのようにアレルギーや自己免疫疾患など様々な免疫難病に寄与しているかについて解析を進めた。その結果、Paired Ig-like Receptor (PIR) が MHC クラス I 分子を認識し、T 細胞レセプター、NK 細胞レセプターとは異なる、新たな自己認識システムを構築し、移植免疫やアレルギーにおいて重要な制御分子であること、さらに骨髄系細胞の分化に IgLRs が機能することが必須であることを見いだした。PIR は、MHC-I 分子を認識し、移植関連免疫病である GVHD の誘導実験から細胞応答を制御している。B 細胞、樹状細胞などには、PIR と MHC-I との相互作用による恒常的な制御機構が重要であり、T 細胞や NK 細胞とは異なる新しい自己認識機構が具備されていることを提唱した。この PIR による新しい自己 MHC-I 認識システムをコントロールすることが免疫難病の克服に向かう新しいルートにつながることが期待される。

（発展） 特許は、モデル動物の販売を既に行っており、ベンチャー企業での利用が開始された。

⑩ IL-18 を標的とした自然型アトピー症の治療戦略（中西チーム）

（背景） アレルゲンに対する IgE 応答がアトピー症の原因であるという医学界の従来の定説に対して、アレルゲン/IgE の関与なしに起こるアトピー性皮膚炎、あるいは感染が引き金となって発症する気管支喘息が存在する。

（成果） 中西チームは、IgE 応答を必要としない「自然型アトピー症」の重要性を指摘し、異常な IL-18 応答がその原因であることを明らかにし、その有効な治療法の樹立を目指した。その結果、感染を契機に発症する Th2/IgE 非依存性のアトピー性皮膚炎や気管支喘息マウスモデルを新規に構築した。これらのモデルマウスを用いて、Th2/IgE 非依存性アレルギー疾患は、外因性の IL-18 に依存するが抗原暴露を必要としない「自然型」、内因性の IL-18 と抗原の両者に依存する「感染増悪型」の 2 種類に分類されることを明らかにした。いずれの型も IL-18 を標的とした予防並びに治療が有用であることを提示した。

（発展） 本研究は、臨床応用に向けて着実に進展している。現在シーズイノベーション事業育成ステージに選ばれ、実用化への研究がスタートしている。

⑪ セマフォリンによる免疫調節機構の解明と免疫制御への応用（菊谷チーム）

（背景） 神経軸索のガイダンス因子として知られるセマフォリン分子は、免疫系においても免疫反応の成立や調節に重要な役割を果たしている。

（成果） 菊谷チームは、セマフォリン分子による免疫制御機構の解明とそれを基盤にした免疫病治療法開発の可能性を探ることを目指した。その結果、セマフォリン分子が免疫反応の制御において必須の働きをしていること示し、セマフォリン分子による新たな免疫制御機構の存在を明らかにした。本研究で同定したセマフォリン分子は、リンパ球の恒常性維持や初期活性化から炎症反応の制御など、免疫反応の様々なステップでそれぞれ異なる機能を発揮し、生理的な免疫反応だけではなく免疫病につながる異常な免疫反応にも深くかかわっていることを明らかにした。更に、それら分子のノックアウトマウスや阻害抗体を投与したマウスにおいては実験的自己免疫疾患の発症が抑制されることも明らかになった。セマフォリンの免疫システムにおける機能の解明が進み、最終的に免疫制御のターゲットとして創薬への道を拓いた。

（発展） 本研究によって、世界で初めて免疫セマフォリンファミリーという全く新しい免疫制御分子ファミリーが同定された。これらの分子をターゲットとすることで人工的な免疫操作が可能になり、免疫学分野の研究進展に大きく寄与すると思われる。また、免疫病治療のための数種類の分子標的候補が見出されており、免疫病治療をとおして社会に貢献できると思われる。

⑫ 制御性 T 細胞による新しい免疫制御法の開発（坂口チーム）

（背景） 制御性 T 細胞は、自己に対する免疫応答の成立・維持に積極的に関与している。特に、内在性 CD25+CD4+制御性 T 細胞は、正常個体の末梢に生理的に存在し、免疫応答を抑制的に制御する。CD25+CD4+制御性 T 細胞の機能異常は自己免疫病、アレルギーなどの免疫疾患の直接的原因となり得る。

（成果） 坂口チームは、制御性 T 細胞の産生機構、抑制機能を、分子、細胞、個体レベルで解明した。その結果、転写因子 Foxp3 が、ヒトでも制御性 T 細胞のマスター制御遺伝子であることを証明し、Foxp3 遺伝子の導入により正常 T 細胞を制御性 T 細胞に転換できることを示した。また、Interleukin-2 (IL-2) は、内在性制御性 T 細胞の維持に不可欠なサイトカインであり、従って CD25 (IL-2 受容体 α 鎖) は、この細胞集団の単なるマーカーでなく、その機能に不可欠の分子であることを示した。Foxp3, IL-2/CD25, CTLA-4 は、制御性 T 細胞に発現する機能分子として重要であり、その操作によって制御性 T 細胞の抑制機能、増殖、生存を制御できる。

（発展） 本研究により、制御性 T 細胞の産生機構、抑制機能が解明された。免疫システムの新しい機能の解明で臨床応用への道を拓いた。今後、制御性 T 細胞に発現する機能分子を標的とした新しい免疫抑制薬剤の開発が期待できる。これまでの成果から、自己免疫疾患、慢性感染症、アレルギー、腫瘍免疫、移植免疫への応用に発展することが期待される。

3) 細胞移植療法への応用に向けて

⑬ 真に臨床応用できる多能性幹細胞の樹立（山中チーム）

（背景） 胚性幹 (ES) 細胞は、様々な細胞へと分化できる多能性を維持したまま、ほぼ無限に増殖が可能であることから、脊髄損傷、若年性糖尿病、心不全などに対する細胞移植療法の資源として期待されている。しかし、ヒト胚利用に関する倫理的問題や移植後の拒絶反応など、問題点も多い。

（成果） 山中チームは、体細胞から ES 細胞に類似した多能性幹細胞を樹立し、拒絶反応や倫理的問題のない、理想的な細胞移植療法の実現を目指した。まず、マウス線維芽細胞に、4 つの転写因子 (Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc) をレトロウイルスで導入することにより、人工多能性幹細胞 (iPS 細胞 : induced pluripotent stem cell) を樹立することに成功した。

次いで、ヒト細胞から iPS 細胞の樹立を試みた。レトロウイルスによる 4 因子導入で、ヒト成人皮膚由来の繊維芽細胞から iPS 細胞を得た。このヒト iPS 細胞は、形態、増殖能や遺伝子発現パターンもヒト ES 細胞と類似していること、神経、心筋、軟骨、脂肪細胞、腸管様内胚葉組織などの細胞へと分化することを認め、ES 細胞と同様の多能性を有していることを確認した。また、ヒト皮膚細胞から、Myc を用いずに iPS 細胞を樹立することにも成功した。さらに、レトロウイルスベクターを用いないマウス iPS 細胞の作製にも成功した。

(発展) iPS 細胞樹立に関する本研究成果は、真に臨床応用できる多能性幹細胞の確立という提案どおりに、世界に先駆け成し遂げ、一つの分野を切り開いた素晴らしい成果である。本研究成果は、今後の新しい再生医療、疾患原因・病態研究の発展に大きなインパクトを与えるものである。ヒト iPS の作製と安全性の検討が着実に進行しており、ヒト治療への道（希望）を拓くものである。今後、より安全性の高い iPS 細胞が樹立され、再生医療への応用が可能になる日が到来することが期待される。

⑭ 肝臓における造血・免疫機構の解明と肝疾患治療への応用（宮島チーム）

(背景) 肝臓は、成体における主要な代謝器官であると同時に、免疫組織であり、生体防御の前線でもある。持続的な傷害と再生は肝臓癌発生の要因になる。また、胎生期では最も主要な造血組織である。

(成果) 宮島チームは、胎生肝臓および成体肝臓を構成する細胞の表面抗原に対する抗体を作成し、これらの細胞を分離して分子細胞生物学的に解析し、肝疾患治療への応用を目指した。その結果、肝臓を構成する細胞の膜抗原を同定し、そのモノクローナル抗体の作製により肝臓構成細胞を分離し培養するシステムを開発し、肝臓の幹／前駆細胞ははじめ肝臓構成細胞の発生・分化および肝障害・再生のメカニズムを明らかにした。また、肝臓の幹／前駆細胞に発現する細胞膜抗原が肝臓癌の診断・治療用抗体開発の標的となる可能性を示した。従来、理解が十分でなかった肝臓の発生、分化機構、肝疾患の発症機構に関して新知見を得た。特に、肝芽細胞、オーバル細胞における Dlk, EpCAM の発現、Dlk の肝臓癌細胞での発現を見出した。

(発展) Dlk の肝臓癌マーカーとしての重要性和抗 Dlk 抗体を用いたヒト肝がん治療の可能性が示された。Dlk を標的とした癌治療抗体は開発が進行中であり、今後の進展が期待される。また、肝臓の幹細胞の研究方法を膵臓の発生にも応用し、膵臓幹細胞/前駆細胞をマウス胎児より分離する方法を開発し、in vitro にて膵島を形成することに成功した。この技術は JST シーズイノベーション事業にも採択され、実用化に向けた研究に発展している。

10. 総合所見

1) 現時点での研究領域としての成果

(課題選考)

- ・ 課題選考は、研究者の個性の現れたロマンのある研究、ユニークな研究を選択した。目先の役に立つは考えなかった。真髓をついた基礎研究は、必ず応用「先進医療の実現を目指した先端的基盤技術の探索・創出(戦略目標)」につながるものと考えた。
- ・ 採択された課題は、いずれも国際的に見て非常に高いレベルのものであり、戦略目標の達成が十分に見込め、その研究成果は世界をリードする先進医療の実現への貢献が十分に期待できるものであった。

(領域運営)

- ・ 研究開始後は、毎年、年度末に研究成果報告会を開催し、全ての研究課題について、その1年で行った未発表のデータを中心に最新の成果を報告頂いた。
- ・ 研究進捗状況の評価をもとに、当初計画から大きく進展し更なる発展が期待できる課題には、積極的な研究支援を行った。また、逆に、戦略目標から外れ、好ましくない方向へ進んでいると評価された課題には、研究費の減額と研究計画の変更をお願いした。

(領域としての成果)

- ・ 本領域は、上述の課題選択と領域運営を通して、領域目標として掲げた、「免疫系や血液系の異常により引き起こされる難病や腫瘍、アレルギー・アトピー、種々の感染症等に対する新しい治療法や発症予防法の開発、原理に立脚した新しい医薬品の創出等に直接つながっていく成果」が生まれつつあることを示すことができた。具体的には前項で述べたとおりである。
- ・ 特に、①山中チームのヒト人工多能性幹細胞(iPS細胞)の樹立、②河岡チームのインフルエンザウイルス高病原性発現機構の解明と新規ワクチンの開発、③坂口チームの制御性T細胞を標的とした新しい免疫療法、④菊谷チームの免疫セマフォリンの新たな免疫制御機構、⑤笹川チームの赤痢菌の腸管感染と免疫抑制戦略、などで真髓に迫る素晴らしい研究成果が生まれた。
- ・ これらの研究成果は、多くの一流国際誌に発表され、総数は700報に達した。Nature(10件)、Cell(4件)、およびこれの姉妹誌(15件)、Science(7件)などの国際的に最高レベルのジャーナルにも多く発表され、満足いくものであったと考えている。
- ・ また、研究成果の実用化につながる特許も国内62件、海外33件が出願された。

2) 本研究領域が存在したことによるメリット、基礎研究に対する功績、問題点等 (研究領域単位で研究を遂行することの意義)

- ・ 本研究領域では、研究成果報告会が毎年開催され、同一の戦略目標の現実化に向けた活発な討議が行われ、競争と協調の相乗効果が生まれ、有効に実施することができた。
- ・ また、各研究課題の研究推進に向けての研究費の配分は、研究実施報告だけでなく、毎年実施した「研究成果報告会」等を正當に評価することによって、積極的に重点配分することができた。
- ・ これらの対応ができたのは、CREST の枠組みでなければ出来ない柔軟な研究支援体制によるものと認識している。
- ・ CREST の環境下で得られた本領域の研究成果は、前項で述べたごとく、いずれも高度なレベルの基礎研究成果として、世界をリードするものであり、社会に大きなインパクトを与えることができた。
- ・ 今後、これらの真髓をついた基礎研究の成果は、必ずや応用につながり、先端的医療技術へ貢献するものと確信している。
- ・ 残念なのは、CREST 研究課題のうち高度の成果を挙げた研究が継続できる制度、発展(SORST)事業制度が廃止されたことである。突出した素晴らしい研究には支援を継続する方策が打ち出されることが必要であろう。

3) 感想・その他 (今後への期待)

- ・ 本領域のいくつかの研究課題で、免疫系や血液系の異常により引き起こされる難病や腫瘍、アレルギー・アトピー、種々の感染症等に対する新しい治療法や発症予防法の開発、原理に立脚した新しい医薬品の創出等に直接つながっていく成果が生まれつつあることが示された。
- ・ 特に、①山中チームのヒト人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) の樹立、②河岡チームのインフルエンザウイルス高病原性発現機構の解明と新規ワクチンの開発、③坂口チームの制御性T細胞を標的とした新しい免疫療法、④菊谷チームの免疫セマフォリンの新たな免疫制御機構、⑤笹川チームの赤痢菌の腸管感染と免疫抑制戦略、などで真髓に迫る素晴らしい研究成果が生まれた。
- ・ 自然の真理に近づく研究は、それを期待しないでも、大きな応用性を生み出すものである。しかし、研究には「なぜ？」という素朴な疑問がまだまだ多く存在する。それにチャレンジすることから結果として人の幸福につながる“役に立つ研究”が生まれる。本研究領域で得られた成果が、それらの疑問にチャレンジし、将来、免疫難病や感染症等に対する画期的な治療法の創製に直接つながっていくことを期待している。
- ・ 将来に向けて大きな可能性を持った素晴らしい研究には支援を継続すべきであり、

「継続が創造を生む」と考える。ただ、どの研究分野を盛んにすべきか、伸びているものをもっと伸ばす、何に投資するか、それらを総合的に判断できる「目利き」が重要である。評価者には、選考時の「目利き」と、採択後の「正当な評価」が重要であると考ええる。

- ・ **CREST** の特筆すべき点は、採択の自由度と柔軟な運営、加えて研究の進展により増減はあるが研究費が 5 年間保証されることにある。
- ・ 免疫領域が多大の成果をあげることができたのは、評価者の研究課題採択における先見性と、研究者の努力と、CREST の支援によるものである。
- ・ 日本が科学技術分野で世界をリードし続けるためにも、新たな挑戦をする可能性を秘めた研究者発掘の目利きと、CREST のような研究支援体制の継続が望まれる。