

戦略的創造研究推進事業

－CRESTタイプ－

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」

研究領域中間評価用資料

平成 25 年 2 月 21 日

目次

1. 研究領域の概要	3
(1) 戦略目標	3
(2) 研究領域	3
(3) 研究総括	3
(4) 採択課題・研究費	4
2. 研究総括のねらい	6
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	10
6. 研究の経過と所見	11
7. 総合所見	16

1. 研究領域の概要

(1) 戦略目標

「花粉症をはじめとするアレルギー性疾患・自己免疫疾患等を克服する免疫制御療法の開発」

本戦略目標は、国民を悩ます花粉症等のアレルギー性疾患やリウマチ等の自己免疫疾患をはじめとする免疫システムの過剰応答に由来する疾患に対応した革新的医療技術を構築するものである。技術の根幹は、免疫応答に関わる細胞・分子基盤の解明を進めて、過剰応答に関わる免疫エフェクター細胞あるいは免疫制御細胞の量と働きを、体内または体外で自由に操作することにある。上記疾病以外にも、多くの難治性疾患（臓器移植に伴う移植片拒絶反応など）を予防、診断、治療する技術基盤となり、国民医療費の軽減にも貢献できる。

(2) 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」（平成20年度発足）

本研究領域は、アレルギー疾患や自己免疫疾患を中心とするヒトの免疫疾患を予防・診断・治療することを目的に、免疫システムを適正に機能させる基盤技術の構築を目指す研究を対象としている。

アレルギー疾患や自己免疫疾患を中心とする疾患には国民のQOLを低下させるとされるものから重篤な場合は死に至るものまでである。このような疾患についてこれまでに深められてきた分子、細胞、器官・組織といったレベルにおける免疫機構や制御に関する理解を個体レベルの高次調節免疫ネットワークシステムの理解へと発展させ、臨床応用へとつないでいく。

具体的な研究課題としては、制御性細胞による免疫調節機構、粘膜免疫系・自己免疫系・獲得免疫系・自然免疫系の構築機構とその制御、自己免疫疾患・アレルギー疾患の発症機構、免疫と感染制御機構、疾患に対する薬剤・ワクチンなどの開発と効果測定、疾患の診断・治療法の確立、などが含まれる。

(3) 研究総括

氏名： 菅村 和夫

（所属：宮城県立病院機構 役職：理事長
東北大学客員教授）

(4) 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究代表者	中間評価時の所属・役職	研究課題	研究費 *
平成 20年度	岩倉洋一郎	東京理科大学 ¹⁾ ・教授	IL-17ファミリー分子、C型レクチンを標的とした自己免疫・アレルギー疾患の発症機構の解明と治療薬の開発	261
	樗木俊聡	東京医科歯科大学 ²⁾ ・教授	樹状細胞制御に基づく粘膜免疫疾患の克服	297
	高井俊行	東北大学・教授	受容体制御による新しい免疫療法の構築	287
	長田重一	京都大学・教授	アポトーシス細胞の貪食・分解とその異常	338
	平野俊夫	大阪大学・総長	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	469
	福井宣規	九州大学・教授	細胞骨格制御シグナルを標的とした免疫難病治療の新戦略	473
	吉村昭彦	慶應義塾大学・教授	細胞内シグナル制御による免疫リプログラミング	454
平成 21年度	荒瀬 尚	大阪大学・教授	ペア型レセプターを標的とした免疫・感染制御技術の開発	225
	岡崎 拓	徳島大学・教授	自己免疫疾患制御分子の同定による新規治療法の開発	234
	烏山 一	東京医科歯科大学・教授	新たなアレルギー発症機構の解明とその制御	448
	木梨達雄	関西医科大学・教授	接着制御シグナルの破綻と自己免疫疾患	197
	黒崎知博	大阪大学・特任教授	液性免疫制御による新しい治療法の開発	398
	谷口維紹	東京大学・特任教授	核酸を主体とした免疫応答制御機構の解明とその制御法の開発	379
平成 22年度	渋谷 彰	筑波大学・教授	ヒト肥満細胞活性化制御技術の開発によるアレルギー疾患の克服	387
	竹田 潔	大阪大学・教授	自然免疫系を標的とした腸管免疫疾患の制御技術の開発	225
			総研究費	5,072

*研究費：平成24年度上期までの実績額に平成24年度下期以降の計画額を加算した金額
採択時の所属機関は¹⁾ 東京大学及び²⁾ 秋田大学

総括裁量経費は、各課題の当初予算から一律に10%を徴収して留保し、8年間の予算を策定した。原則、前年度の第三四半期末頃に全チームに希望を募り、毎年度予算の枠内で、重要度・緊急度による査定を行い配賦した。用途の大半は設備・機器、残りは予期せぬ人事異動などに伴う人件費であった。各チームの急な計画の変更や東日本大震災に対する対処、その他思わぬ展開に対する柔軟な対応をサポートできている。

2. 研究総括のねらい

本研究領域の戦略目標であるアレルギー性疾患・自己免疫疾患等を克服する免疫制御法の開発を達成するためには、臨床応用に近い研究を進めることともに、基礎的な段階でのパラダイムシフトから可能となる、新たな視点による新しい免疫制御法の確立が期待される。本研究領域では各チームが連携することで、領域全体としてのシナジーが生まれるよう、基礎からより応用に近い研究までバランスよく採択した。

免疫学分野における日本の学術レベルは非常に高く、そこからわが国初のイノベーションが生まれることが大いに期待されている。免疫システムの分子的メカニズムの解明を通して、科学技術の進歩に貢献するとともに、得られた知見から科学技術イノベーションを創出するためには、研究者自身がどのようにイノベーションにつなげるかを常に意識することが一番の近道であると考え。また、ある程度応用への道筋が見えてきた段階では、臨床応用を具現化するために臨床研究者とのコミュニケーションや、企業との共同研究、知的財産の確保が必要となる。

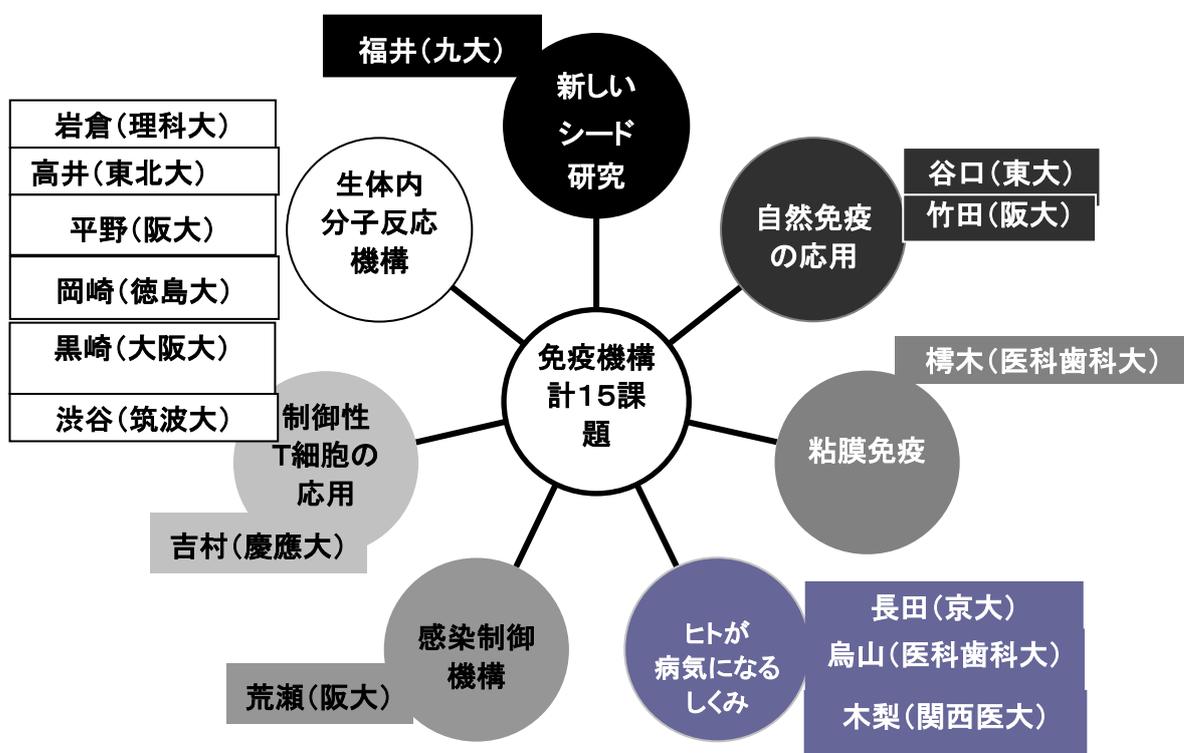
上述のような各研究段階で必要な支援を研究領域が一丸となって考慮することで、免疫学に一石を投じるような研究成果が得られるとともに、臨床応用につながるイノベーションのシーズを創出することができる。と考える。

3. 研究課題の選考について

臨床応用への橋渡しを謳った領域であり、出口がはっきりとした研究課題を採択すると同時に、難病の新規治療法につながるために必要な、免疫学にパラダイムシフトを起こすような基礎的な課題も採択した。戦略目標に掲げる花粉症の新規治療法を提案するような課題も採択している。

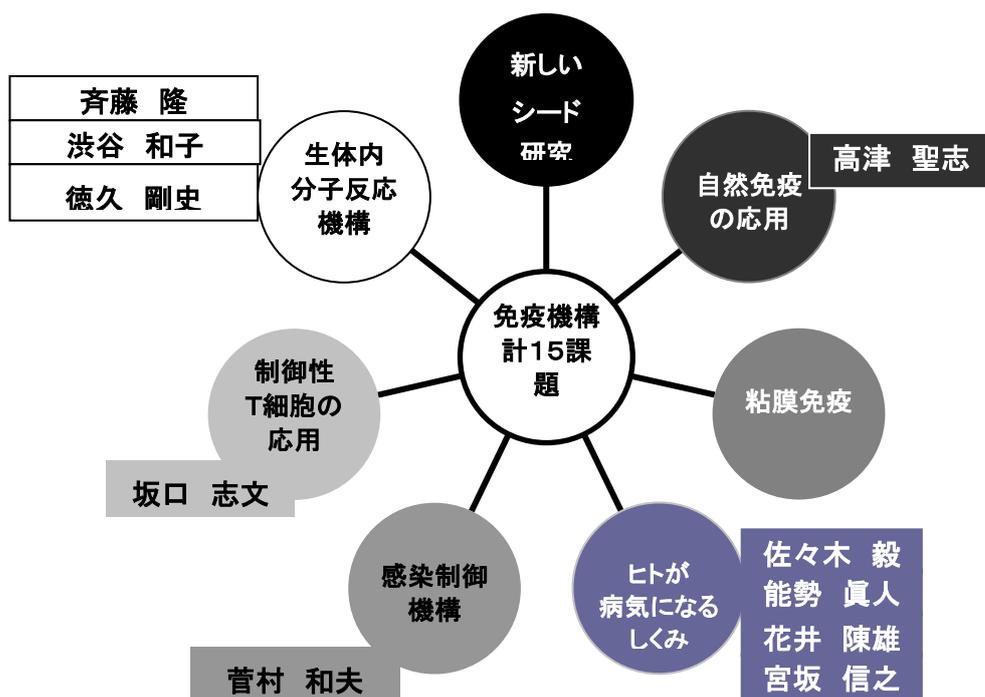
当初予定していた本領域の対象となる項目を網羅する形で採択されている。

当初予定していた本領域の対象となる項目を網羅する形で採択されている。



4. 領域アドバイザーについて

氏名	現在の所属	役職	任期
斉藤 隆	(独) 理化学研究所 横浜研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター免疫シグナル研究グループ	グループディレクター	H20. 6. 1 -H26. 3. 31
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	H21. 4. 1 -H26. 3. 31
佐々木 毅	N T T東日本東北病院	院長	H20. 6. 1 -H26. 3. 31
渋谷 和子	筑波大学 大学院医学医療系	准教授	同上
高津 聖志	富山県薬事研究所 富山大学 医学薬学研究部	所長 客員教授	同上
徳久 剛史	千葉大学	理事	同上
能勢 真人	愛媛大学	名誉教授	同上
花井 陳雄	協和発酵キリン株式会社	代表取締役社長	同上
宮坂 信之	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科	教授	同上



基礎的な免疫反応のシグナル伝達、免疫記憶や免疫抑制に関わる細胞や分子を専門とするアドバイザーと共に免疫疾患を専門とする臨床医や病理学研究者、各種医薬品開発に携わる製薬企業研究者といったヒトの疾患克服という出口に近いアドバイザーを組み合わせ、戦略目標達成に向け、様々な観点からの視点を持って総合的に判断できる体制を整えた。

5. 研究領域の運営について

免疫疾患の予防・診断・治療するための基盤技術の構築という本研究領域の達成に向けて、各研究代表者にはその研究課題がどのように科学技術イノベーションの創出につながるのかを常に意識することを第一のメッセージとして研究領域を運営してきた。各研究代表者は、その研究段階はさまざまであるが、それぞれの研究成果が達成しうる多様なイノベーションの達成に向けてリーダーシップを発揮して課題を遂行している。

また、各研究代表者のオリジナリティを十分に発揮して科学技術の進歩に貢献しうる成果が出されることを期待し、研究の遂行に必要な環境を整えるため、様々なコミュニケーションを通して、各チームの状況を把握して、必要に応じて追加支援等を検討してきた。

各チームの状況把握のために、最低一回、必要に応じてそれ以上、アドバイザーとともにサイトビジットし、必要な助言や支援を行うようにしている。各年度の研究実施報告書及び研究計画書はすべてのアドバイザーと共有し、毎年総括及びアドバイザーのコメントをフィードバックして、戦略目標達成に向けた意識の共有を行うよう努めている。

研究の進展に合わせて、臨床応用を具現化するために必要な臨床研究者とのコミュニケーションや企業との共同研究を推奨している。現時点までに10チームが、製薬企業との共同研究を遂行中または交渉中であり、12チームは臨床研究者とコミュニケーションを図りながら研究を遂行している。また積極的にヒト検体やヒト化マウスといったツールを用いて、マウスで得られた知見についてヒトへの外挿を検討するよう、提案している。

研究領域としても JST の技術移転プランナー等を通じて企業とのマッチングに努めるほか、知的財産の確保についての注意喚起や JST の知的財産戦略センターの支援応募を促すなど、各チームに必要な支援を検討し、実施してきた。

研究が特に進展している研究課題や、異動・東日本大震災等で特に支援が必要な課題については、総括裁量経費を用いて研究の追加支援を行った。第一期・第二期採択課題については課題の中間評価を終え、概ね優れているとの評価がなされたが、一部の研究チームには研究実施体制や、研究計画の見直しを推奨した。

平成22年度から年に一度開催している公開シンポジウムによって、研究成果の発信を行うと同時に研究チーム間の交流も促進している。公開シンポジウムでは、各回選出した研究代表者の講演に加え、全15チームの研究代表者によるポスター発表を行い、多くの一般参加者が参加し、活発な討議が交わされた。特に企業から数多くの参加があり、大盛況のうちに終了した。平成25年2月には CREST/さきがけ「慢性炎症」領域と合同で国際シンポジウムの開催も企画しており、学際的な議論の場を設けるとともに、国際的な成果の発信につながることを期待される。

各研究チームも平成24年12月現在までに22回のプレスリリースを行い、積極的に研究成果を発信している。学術的に非常に優れた研究成果が得られており、プレスリリ

ースした論文の平均インパクトファクターは 18.6 である。

プレスリリースを行った論文の掲載誌	プレスリリースの回数
Nature	1
Science	1
Cell	1
Nature Immunology	2
Nature Medicine	1
Immunity	4
Journal of Clinical Investigation	1
Journal of Experimental Medicine	4
PNAS	2
Nature Communications	3
Cell Reports	1
Chemistry and Biology	1

6. 研究の経過と所見

研究領域が発足してから平成 23 年度までの海外誌への論文発表状況及び特許申請状況は以下の通りである。

	論文 (海外)			特許出願件数	
	海外	うち、Nature 系	うち、Science 系	国内	海外
H20	15	0	1	0	0
H21	80	6	1	2	3
H22	117	5	0	2	3
H23	159	5	1	6	1
計	371	16	3	10	7

※平成 24 年度は集計中のため記載せず

所見

各研究チームはモデル動物の開発からその知見を臨床応用につなぐといった方向の中で、優れた成果を得てきている。平成 23 年度までの論文発表数 (海外) は 371 報で年々加速度的に増えてきている。また、特許も平成 23 年度までに国内 10 件、海外 7 件出願され、その後も堅調に伸びている。

長田チームのアポトーシス研究から発展した Scott Syndrome 原因遺伝子の発見や、烏山

チームの好塩基球から発展した新規アレルギー治療法の提案などに見られるように、独創性の高い基礎研究からも臨床応用に向けた成果が出されつつあり、今後のさらなる発展が望まれる。

また、平野チームの病原性 T 細胞の血液脳関門への侵入口の発見や荒瀬チームの MHC Class II による新たな自己抗原提示機構の発見など、CREST 研究を進める中で想定外の大きな基礎的発見も得られており、免疫学の歴史を塗り替えるような展開が得られている。

本領域の戦略目標に掲げた免疫難病を抑制するような有望なシーズである、福井チームの Dock ファミリー分子や、谷口チームのオリゴ核酸の研究などを筆頭に製薬企業との共同研究が展開されている。また、谷口チームの重複感染症の仕組み解明や渋谷チームの敗血症の新規治療法など、免疫システムの本来的な役割である、生体防御としての機構も同時に解明が進み、新規治療法開発に期待がもたれる成果が生まれつつある。

平野チームと岩倉チームや、渋谷チームと長田チームの共同研究にみられるように、研究チーム間でモデルマウス・サンプルおよび知見を共有して、インパクトの高い研究成果が発信されつつあり、当該分野の理解が相乗的に進んでいるといえる。

今後、各研究チームの持つオリジナリティがさらに発揮され、当該分野に一石を投じる研究が生み出されるとともに、わが国からのイノベーション創出に資するシーズが数多く生まれることを期待している。

各チーム研究の経過

各チームの特筆すべき成果および今後の見込みは以下のとおりである。

1) 岩倉チーム（東京理科大学）

IL-17 ファミリー分子の生体内機能を解析し、自己免疫疾患やアレルギー反応には IL-17A が重要な役割を果たしている一方、腸管や粘膜における細菌感染防御には IL-17F と IL-17A がともに重要であることを明らかにした。

また、Dectin-1, 2 が真菌感染防御に重要な役割を果たしていることを示すと共に、獲得免疫系の活性化にも関与することを示した。更に、新たな補体系の制御因子 (CTRP6) を発見し、関節炎の治療に有効であることを示した。

2) 樗木チーム（東京医科歯科大学）

樹状細胞は従来型樹状細胞 (cDC) と形質細胞様樹状細胞 (pDC) に大別される。腸管関連リンパ組織 (GALT) では、従来型樹状細胞 (cDC) に比べて、形質細胞様樹状細胞 (pDC) が優れた T 細胞に依存しない IgA 生産誘導能を有し、それは腸内常在菌の刺激によって GALT ストローマ細胞から I 型 IFN が生産され、pDC に作用することにより APRIL/BAFF が誘導され、B 細胞が IgA 産生細胞にクラススイッチするためであることを見出した。さらに卓越し

た pDC 分化能を持つ新たな DC 前駆細胞を同定した。転写因子 E2-2 は pDC 分化に必須である。cDC の供給源として既に報告した E2-2^{low}CDP に加え、新たに pDC の供給能に優れた E2-2^{high}CDP を同定し、2つの DC 前駆細胞をまとめて CDP と再定義した。

3) 高井チーム (東北大学)

既存の血液製剤 IVIg がなぜ自己免疫疾患などに有効であるのかを探る中で、IVIg が B1 細胞の TLR9 経路を抑制することにより、B1 細胞の生存増殖に重要なサイトカイン IL-10 の産生が低下することを明らかにした。

4) 長田チーム (京都大学)

アポトーシス細胞と活性化された血小板細胞にみられるリン脂質のスクランブルに関わるリン脂質スクランブラーゼとして TMEM16F を同定し、この遺伝子の欠損が血友病の一種 Scott Syndrome の原因であることを見出した。

5) 平野チーム (大阪大学)

活性化ヘルパーT細胞に関する『4つのそれぞれ独立した事象』が局所的なIL-6アンプの慢性的な活性化を誘導して臓器特異的な自己免疫疾患を発症する“4ステップモデル”を提唱した。このモデルにてなぜ非常に多くのMHC Class II遺伝子に関連した臓器特異的な自己免疫疾患があるにもかかわらず、ヘルパーT細胞が認識する自己の臓器特異的な抗原が同定できていないのかが説明できる可能性がある。

また、末梢神経系の刺激により、マウスでは第5腰椎背側に血液脳関門にゲートが形成され、免疫細胞が脳や脊髄に侵入するメカニズムを明らかにした。このメカニズムはウイルスやがん細胞などの神経系への侵入にも応用されている可能性がある。

6) 福井チーム (九州大学)

DOCK2 は免疫細胞特異的に発現する分子であり、DHR-2 ドメインを介して Rac と会合し、その活性化を触媒する。DOCK2 は白血球の遊走・活性化に重要な役割を演じており、その欠損によりアロ移植片の拒絶や自己免疫疾患の発症がブロックできることから、DOCK2 はこれら免疫難病をコントロールするための分子標的となると期待される。本研究では、好中球遊走における DOCK2 細胞内動態の制御機構を解明すると共に、形質細胞様樹状細胞の活性化において、DOCK2-Rac シグナル伝達系が TLR による抗原認識とは独立して作動し、IKK- α の活性化を介して、I 型インターフェロン産生を選択的に制御することを明らかにした。また、DOCK2 DHR-2 ドメインに特異的且つ可逆的に結合し、Rac 活性化をブロックできる低分子化合物を同定し、DOCK2 を標的とした免疫抑制剤開発へ道を拓いた。

7) 吉村チーム (慶應義塾大学)

(1) 消化管において樹状細胞の過剰な活性化を抑制する機構としてPGE2を発見した。PGE2-cAMPシステムはcFosの誘導によって樹状細胞を寛容型に転換することを明らかにした。また樹状細胞においてSmad2を欠損させることでTreg誘導型の抑制性樹状細胞に転換できることを見いだした。

(2) Th17分化を制御する新しい機構としてJNK-Eomes、PI3K-mTOR経路を見いだした。JNKやmTORの阻害によってTh17型の自己免疫疾患を抑制できることがわかった。またSmad経路は直接ROR γ tの誘導に寄与しないが、IL-2やIFN γ の抑制を通じてTh17分化に寄与することがわかった。

(3) 胸腺においてTreg分化を誘導する遺伝子NR4aを同定した。NR4aの強制発現によって末梢でもTregを誘導できることを見いだした。NR4aは核内受容体分子の性質を有していることから、低分子活性化リガンドの存在が予想され、免疫疾患の新規治療薬開発も期待できる。

8) 荒瀬チーム (大阪大学)

通常MHCクラスIIは切断されたペプチド抗原を提示するが、この既知の提示機構とは異なり、MHCクラスIIが細胞内の異常タンパク分子(misfold分子)を直接提示する機構が存在することを明らかにした。この新たな提示機構が自己免疫疾患に認められる自己抗体の標的になっていることを明らかにした。

9) 岡崎チーム (徳島大学)

LAG-3の機能不全により自己免疫疾患が発症することを見出し、LAG-3がPD-1と協調的にTリンパ球の活性化を制御することにより、自己免疫疾患の発症を抑制することなどを明らかにした。

10) 烏山チーム (東京医科歯科大学)

任意のタイミングで好塩基球を生体内から除去できるマウスを世界に先駆けて樹立した。このマウスの解析から、好塩基球がアレルギーをひきおこす「悪玉細胞」として機能する一方で、本来は「善玉細胞」として寄生虫感染に対する生体防御に重要な役割を果たすことを突き止めた。

11) 木梨チーム (関西医科大学)

接着制御分子Mst1はインテグリンを介する成熟胸腺細胞の髄質内移動と胸腺上皮細胞との抗原特異的接着を調節していることを、胸腺組織イメージングを用いて明らかにし、その破綻が胸腺選択および制御性T細胞の異常を引き起こすことを示した。Mst1遺伝子変異

によるヒト免疫疾患が報告され、マウスモデル解析からヒト免疫疾患で発症する自己免疫様病態への理解と治療への応用が期待される。

1 2) 黒崎チーム (大阪大学)

ヒト多発性硬化症のマウス実験モデル EAE を用いて、抗原特異的メモリーB 細胞が IL-10 産生を介して Th1, Th17 の分化を抑制していることを明らかにした。また、この IL-10 産生には抗原特異的 BCR を介して惹起されるカルシウムシグナルが必須であることを示した。

1 3) 谷口チーム (東京大学)

(1) ウイルス由来の核酸が IRF3 を介して、TLR 下流で誘導される IL-12p40 の発現を抑制することを見いだした。このような機構により、ウイルス/バクテリアの重複感染時には抗バクテリア応答が阻害されることを明らかにした。

(2) 大腸内の IL-33 および TSLP の産生に IRF3 が必須であることを明らかとし、大腸炎の抑制に寄与していることを見いだした。

大腸内に存在する核酸が IRF3 の活性化を担っているものと考えられる。

(3) HMGB タンパク質と強力に結合する非免疫原性核酸 ISM ODN が、核酸による免疫応答を抑制し、さらには HMGB1 や核酸応答が関与すると考えられる敗血症や実験的自己免疫性脳脊髄炎などの病態を抑制することを見出した。

1 4) 渋谷チーム (筑波大学)

肥満細胞の細胞表面膜タンパク質である免疫受容体「MAIR-I」(別名 CD300a) が、肥満細胞の顆粒球を動員する働きを抑えることにより、敗血症の発症を促進することを明らかにした。同時に、MAIR-I の働きを抑えた遺伝子欠損マウスでは敗血症の発症が抑制され、生存率が著明に増加することを突き止めた。また、MFG-E8 や、抗体などのたんぱく質で MAIR-I の働きを抑えた場合にも、生存率の増加が見られ、革新的な敗血症治療薬開発につながるものとして期待される。

1 5) 竹田チーム (大阪大学)

自然免疫細胞のあるサブセットが獲得免疫細胞に結合してその働きを抑制することを明らかにし、この自然免疫細胞を、「制御性ミエロイド細胞 (Mreg 細胞)」と名付けた。炎症性腸疾患 (IBD) を発症するモデルマウスに、正常な Mreg 細胞を与えると腸炎の症状が改善することを明らかにした。本研究成果は、自然免疫細胞が腸炎を直接抑制する仕組みを明らかにしたもので、IBD の治療法開発に新たな可能性を与えると期待される。

7. 総合所見

本研究領域では、世界の免疫学研究を牽引するような極めてレベルの高い多くの成果が得られている。中でも、長田チームのアポトーシス研究、福井チームの CDM ファミリー分子研究、烏山チームの好塩基球研究、平野チームの免疫疾患における血液脳関門形成研究、荒瀬チームの異常自己タンパク提示機構研究、吉村チームの Treg 細胞分化制御機構研究、谷口チームの核酸による免疫制御研究、などは各チームの独創的な基礎研究を基盤として、その多くはすでにアレルギー・自己免疫疾患の新たな治療法開発を視野に入れた研究へと発展している。

基礎的な研究に留まらず、基礎研究から臨床応用へという死の谷を超えるべく、バーチャル研究所として研究総括・アドバイザー・研究代表者が一丸となって、研究領域を運営してきた。臨床研究者とのコミュニケーションの推奨や知的財産確保・企業とのマッチングをとおして、インパクトのある基礎的な知見から抗体医薬・核酸医薬・低分子免疫制御化合物をはじめ、画期的な臨床応用に向けた取り組みが多々見られてきている。

自己免疫疾患・アレルギー疾患といった免疫難病は世界中で増加の一途をたどっており、これら疾患の制御は国民の QOL 向上のために大変重要であり、本領域で基礎研究・橋渡し研究を遂行することは大きな意義があると言える。

本領域では獲得免疫系、自然免疫系、またそれらのクロストークの機構解明から、腸管粘膜免疫といった様々な免疫系の制御を目標とした多様な研究課題を採択し、各チームの連携も推進してきた。各研究チームが連携することによって相乗的に免疫学の理解が進んでいると言え、残る研究進行期間に加速的に戦略目標への達成に近づくことが期待される。まだ臨床試験に到達した研究課題はないが、着実に臨床応用への可能性が見えつつある課題もあり、さらに気を引き締めて研究領域を運営していく所存である。

以上