

結核とリウマチの新規治療標的の探索

実施機関：独立行政法人理化学研究所（研究代表者：鈴木 治和）

実施期間：平成 22 年度～平成 24 年度

プロジェクトの概要

相手方が持つ独自の遺伝子改変モデルマウスを用いて、結核やリウマチ症の急性期、潜伏期、再活性化期での病原体感染サンプルを作成し、日本側が保持する革新的な大規模トランスクリプトーム解析を実行する。バイオインフォマティクスで宿主-病原体の相互作用を解析し、関与する宿主側の遺伝子、情報伝達経路を同定する。これら遺伝子の詳細な役割を精査し、最終的に薬剤標的になる重要遺伝子を絞り込む。

(1) 評価結果

総合評価	目標達成度	成果	計画・手法の妥当性	実施期間終了後における取組の継続性・発展性
A	a	a	a	b

総合評価：A（所期の計画と同等の取組が行われている）

(2) 評価コメント

本プロジェクトでは、結核菌感染系を対象とする解析において見出された候補遺伝子より、ノックダウンによる検証を経て、感染に関わる宿主遺伝子の一つとして転写因子 Batf2 を得ており、治療標的探索に向けた今後の展開に方向性を示す重要な成果として評価できる。また、構築された南ア共和国機関との連携基盤に基づき、共著にて著名雑誌への論文投稿も行われており、今後、主要な成果の論文公開、そして治療標的の策定に向けたさらなる展開を期待する。

・**目標達成度**：感染制御・免疫系等に関わる新規の宿主側治療標的の探索に向け、感染により発現が変動する宿主遺伝子候補を見出すために、革新的な大規模トランスクリプトーム情報を構築した。さらにその解析とバイオインフォマティクスに基づき、実際に結核菌感染に関わる新規宿主候補遺伝子を見出して、著名雑誌に論文投稿するなど、所期に設定された目標はほぼ達成していると評価できる。また、連携した南ア機関コア研究者と我が国代表研究者（理研）が連携して、研究デザインについて詳しく討議し、生物解析を南ア共和国側で、遺伝子発現解析を理研が担当して共同研究を推進したことにより、緊密な連携ネットワークも構築されたことは評価できる。

・**研究成果**：異なった活性化状態のマクロファージに結核菌を感染させて発現が変動するような、結核菌感染に関わる宿主遺伝子候補を求めて実施した大規模トランスクリプトーム情報の構築、さらに、その高度な解析より見出された複数の候補遺伝子より、遺伝子ノックダウンによる検証を経て、まずは転写因子 Batf2 を結核菌感染に関わる宿主遺伝子の一つとして見出したこと等、宿主側新規治療標的探索に向けて新たな科学技術面での知見が得られたと評価できる。同遺伝子あるいはその制御下にある遺伝子について、治療標的としての可能性に関する今

後の検討を期待する。

・**計画・手法の妥当性**：薬剤探索モデル動物を用いた生理学的・生物学的解析に強みを有する南ア共和国研究機関と、遺伝子発現解析等に強みを有する我が国の理研との、互いに同じ理念を共有する関係の下に実施された、高いレベルでの共同研究の取組であり、互恵の精神に基づく連携である点は評価できる。感染系における遺伝子サンプルの採取、大規模トランスクリプトーム情報の構築、その解析から候補遺伝子の獲得と、最終的に目的とする治療標的の策定に向けて着実に展開されており、計画・手法ともに適切である。

・**実施期間終了後における取組の継続性・発展性**：治療標的策定に向けて発展性が期待される取組であり、両国にて連携展開が合意され、二国間の研究交流事業に採択されて、国際シンポジウム及びワークショップ開催が予定されていることは評価できる。しかしながら、この高いレベルの共同研究の発展展開には、優秀な研究員の獲得などを含めて、相応の研究資金を必要とするため、研究を展開するための資金獲得と体制整備を期待する。