

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

|            |                              |
|------------|------------------------------|
| 研究課題名      | イメージング技術を用いた臓器特異的自己免疫疾患の病態解明 |
| 研究機関・部局・職名 | 徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授    |
| 氏名         | 石丸 直澄                        |

## 【研究目的】

自己免疫疾患はすべての臓器を標的としうるが、なぜ特定の臓器が自己の免疫反応の標的になるのかは十分に理解されていない。その答えを見出すためには、二方向からのアプローチが必要である。一つは、免疫細胞がなぜ自分の成分を攻撃する必要があるのかを探ることであり、もう一つは、臓器側の細胞がなぜ自己免疫反応の標的にされなければならないのかを明らかにすることである。

自己免疫疾患は免疫細胞と標的臓器にそれぞれ影響を及ぼす因子が複雑に作用することによって発症していくことが想定されるが、それぞれの因子が病態形成のどの時期にどのようにして関与していくのかは不明な点が多い。さらに、様々な自己免疫疾患モデル動物においてもその発症機序は異なっていることから、実際のヒトの自己免疫疾患の発症機序はさらに複雑なものと考えられる。申請者がこれまで蓄積して来た研究結果に基づいて、様々な発症因子の生体内での病態形成における役割を体系的に解析することができれば、自己免疫疾患の病因論に基づいた臨床応用技術の開発に進展できると考える。

標的臓器細胞、免疫細胞それぞれのバイオマーカーの中で病態を適切に反映する指標を検討することによって、自己免疫病変の発症から進展に至る過程を詳細に観察する。複数のバイオマーカーによって、病態の特異性や進展時期などを徹底的に解析する予定である。さらに、疾患の各病期での詳細な変化に基づいた新たな診断法、治療法の開発を目指す。現在の自己免疫疾患の診断は機能検査、血清自己抗体の検出、組織生検などであるが、病期によって動態が変化することから、実際の確定診断は困難であることが多い。本研究では、従来の検査法に加え、免疫細胞と標的臓器細胞における複数の重要分子を指標にしたバイオイメージングと画像診断法を融合させた新たな診断法の確立とその診断に基づいた患者固有のオーダーメイド治療法の開発を検討する。

| 【総合評価】 |                |
|--------|----------------|
|        | 特に優れた成果が得られている |
|        | 優れた成果が得られている   |
| ○      | 一定の成果が得られている   |
|        | 十分な成果が得られていない  |

| 【所見】  |  |
|---|--|
| ① 総合所見  |  |
| <p>本研究課題は臓器特異的自己免疫疾患の病態解明し、新たな治療法の開発を目指す研究である。本研究代表者らは現在までに免疫システムを調節する制御性T細胞におけるケモカイン受容体 (CCR7) の発現により自己免疫疾患の発症が左右される事実を明らかとし、自己免疫疾患の発症に関与する分子の動きを生体内で観察する新規イメージング技術を開発し診断治療に応用するための研究を進めている。本研究課題は制御性T細胞のケモカインレセプターの発現異常がシェーグレン症候群の発症し関与していることを明らかにするとともに、患者組織や血液サンプルのケモカインレセプターの発現を検討するなど、現実的な対応もなされている。しかし、当初の研究計画では、研究対象となる自己免疫疾患モデルとして、シェーグレン症候群とともに、関節リウマチ、I型糖尿病、炎症性腸疾患が列記されていた。研究成果として論文公表をともない具体的に記載されているのは、シェーグレン症候群におけるCCR7をマーカーとしたTreg観察 (<i>Am J Pathol</i> 180, 2012) とFasを介したマクロファージ・T細胞の維持機構の観察 (<i>J Exp Med</i> 208, 2011)、および、関節リウマチモデルでのTRAIL-TRAILR2を介した樹状細胞とT細胞との観察 (<i>PLoS One</i> 7:e48798, 2012) である。その他に、金属アレルギー発症における樹状細胞のシグナル伝達経路 (<i>PLoS One</i> 6, 2011)、筋ジストロフィーへのsiRNAを用いた治療法 (<i>Dev Growth Differ</i> 53, 2011)、移植免疫における樹状細胞の免疫制御機構 (<i>Blood</i> 117, 2011)、マクロファージにおけるFas発現と末梢トレランス維持との関係 (<i>J Immunol</i> 190:578-585, 2013)、腫瘍免疫研究 (<i>PLoS One</i>. 7:e44488, 2012, <i>J Biol Chem.</i> 287:38716-28, 2012) が示されているがこれらは当初の研究目的には含まれていなかった。さらに、本来の目的である「イメージングを用いて病態解明」まで進んだのは、T細胞の末梢での動態をインビボイメージングで観察 (<i>J Immunol</i> 190:578-585, 2013) と複数の分子マーカーを用いたイメージング技術 (多光子顕微鏡、インビボイメージングなど) による病態観察は (投稿準備中) であり、後者についてはこれ以上の記述がないので評価できない。当初の予定であるI型糖尿病、炎症性腸疾患については何も触れられていないし、上記の成果をみても中間評価以降予定された研究がほとんど進行していないのではないかとと思われる。事後評価に係る調査票を見る限り、日常的に行われている諸研究の成果の羅列であり、本事業に関する成果のみを記述したのではないように見える。</p> |  |

## ② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

本研究課題では、臓器特異的自己免疫疾患の病態解明へのアプローチとして、免疫細胞がなぜ自己成分を攻撃するか、臓器側の細胞がなぜ自己免疫反応の標的にされるかの2つの側面に着目している。研究目的として、自己免疫病変の発症から進展にいたる過程を詳細に観察、病態診断に有用な新規バイオマーカーの開発とイメージングと画像診断法の融合、長期的に臨床診断法と患者固有のオーダーメイド治療法が開発が示されている。

これまでのシェーグレン症候群に関する研究実績は高く評価できるとともに、本補助事業期間においても着実な研究の進捗が認められる。また、関節リウマチモデルのイメージング観察についても進捗している。しかし、当初の計画に含まれていたI型糖尿病と炎症性腸疾患については、それぞれの自己免疫疾患に特異的なバイオイメージングに適したバイオマーカー探索についてはほとんど記述がなく不明確であり、実験モデルにおける研究の進展も記述がなく不明確である。オーダーメイド治療法の開発に至るプロセスについてもまったく記述がなく不明確のままで終了した。以上のことから中間評価以降についてはほとんど研究が進展していないのではないかとと思われる。

## ③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が  
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が  
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

自己免疫疾患の病態解明とインビボイメージングとを連結した研究アプローチは研究代表者の強みとなっており、これまでにシェーグレン症候群モデルを確立していることは優位性の基盤となっている。過去に研究代表者らは唾液腺・涙腺におけるシェーグレン症候群の病態解明においては、ブレークスルーに相当する研究成果を挙げてきている。本研究課題では、それらの研究成果を踏まえて、2012年発表論文ではsingle cell imaging法でCCR7とS1P1とのクロストークを介した制御性T細胞機能を報告している。制御性T細胞と自己免疫疾患との関連については免疫分野において注目されている研究課題であり、唾液腺・涙腺でのバイオマーカーを用いてT細胞の動態を明らかにしていることは先進的な研究成果として評価できる。

その他の成果として、骨免疫学を含めてイメージングによる組織発生や病態の可視化について協同研究を進め、特に、免疫システムの解析に必要なバイオマーカーとイメージング技術を蓄積してきていることは、今後、研究分野を広げるうえでの強い基盤となる。この観点からも、残された研究期間において、平成24年度に計画されていた異なる自己免疫疾患モデルにおいて発症から進展にいたる各病期を診断しうる

標的臓器細胞と免疫細胞それぞれのバイオマーカーを確立していくことは今後の課題として残された。

#### ④ 研究成果の効果

- ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が  
( 見込まれる ・ 見込まれない)
- ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が  
( 見込まれる ・ 見込まれない)

制御性 T 細胞やマクロファージの集積と動態に関するインビボイメージングの研究手法は関連する研究分野での応用が期待できる。本補助事業期間においても、研究代表者は胸腺での制御性 T 細胞分化 (J Exp Med、2011 年)、樹状細胞の免疫制御機構 (Blood、2011 年) の協同研究に参画し成果をあげている。当初の研究計画書においては、研究課題の強みのひとつとして、インビボイメージングに関する優れた研究環境が上げられていたが、所属大学機関のバイオイメージング共通研究施設での協力体制や共同研究によるインビボイメージングの技術面での進展について記載がないのは残念である。深部臓器でのイメージング限界を克服するものとして光超音波イメージングに着目しているが、現在のところ関連分野への進展については判定できない。

長期課題として、個別の自己免疫疾患の新たな診断法と治療法の開発が掲げられており、実現した場合には社会的・医療課題の解決に大きく貢献すると言える。ただし、本研究課題での研究範囲は、動物モデルにおける基礎研究の段階にあり、現状においてはシェーグレン症候群でのこれまでの研究実績から臨床への進展が強く期待されるが、それ以外の自己免疫疾患での診断・治療との隔たりは大きい。今後の研究の進展に待つところが多い。

#### ⑤ 研究実施マネジメントの状況

- ・適切なマネジメントが ( 行われた ・ 行われなかった)

当初の研究計画は広範囲の自己免疫疾患と病期の詳細な解析を目指していたが、これらの研究課題を進める上では研究人員の確保が問題となる。研究グループの人的構成は年度ごとに変化しており、研究代表者がマネジメントに苦勞したことが推察できる。他方、補助事業期間に優れた研究能力を有する准教授が新たに研究グループに加わることによって、現在の研究体制は強化されていると評価できる。助成金の用途は機器購入、実験消耗品の購入、人件費が主たる内容であり、研究遂行に向けて有効に使われていると判断できる。新規に設置された実験装置と研究人員によって、イメージングと分子生物学、その他の研究手法を統合した多角的な研究を進める基盤は作られていると評価できる。中間評価で、「研究室内のマネジメントにとどまらず、大学機関内外、海外研究グループとの協力体制の構築と実情について注目する必要がある、この点を最終報告書では明らかにする必要がある。特に、本研究課題の進捗にとっては、バイオイメージング技術開発も重要であり、共通研究施設での相互交流が鍵

となると思われる。」と指摘されたが、事後評価に係る調査票には、研究室内および学内の共同研究には触れているが、それ以外は「国内外での研究施設、企業との共同研究も進めている。」と曖昧にしか記述されていない。

本研究課題に直結する研究成果を国際誌（査読あり）へ論文公表（21編）しているが、研究代表者が first または last author になっている論文は7編にとどまり後は共同研究の論文である。懸念される点として、国内学会での発表にとどまり、海外での国際会議（3件）での成果発表が乏しい。また、著者・発表者の氏名から判断して、研究グループの枠が限られており、国内外の研究者との共同研究を広げることも今後の改善点と考える。知的財産権への出願・取得については、補助事業期間において全く無いので、今後取得に向けた展開を計るべきである。国民との科学・技術対話については6件と記述されているのみで具体的な記述がないので詳細は不明である。