

最先端研究開発支援プログラム（FIRST）中間評価に係るヒアリング
（免疫ダイナミズムの統合的理解と免疫制御法の確立）

1. 日時 平成24年9月25日（火） 11:00～11:50

2. 場所 中央合同庁舎4号館2階 共用第3特別会議室

3. 出席者

相澤 益男 総合科学技術会議議員

奥村 直樹 総合科学技術会議議員

白石 隆 総合科学技術会議議員

上田 泰己 独立行政法人理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター システムバ
イオロジー研究プロジェクトリーダー（外部有識者）

辻 省次 東京大学 医学部附属病院神経内科教授（外部有識者）

長洲 毅志 エーザイ株式会社 理事／チーフサイエンティフィックオフィサー付担当部
長（外部有識者）

江頭 健輔 九州大学大学院医学研究院 循環器病先端医療研究開発学教授（外部有識
者）

西島 和三 持田製薬株式会社医薬開発本部専任主事／東北大学未来科学技術共同研究セ
ンター客員教授／東京大学大学院農学生命科学研究科特任教授（外部有識
者）

米倉 義晴 独立行政法人放射線医学総合研究所理事長（外部有識者）

倉持 隆雄 内閣府政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）

中野 節 内閣府官房審議官（科学技術政策担当）

中川 健朗 政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（総括担当）

川本 憲一 政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（最先端研究開
発支援プログラム担当）

4. 説明者

審良 静男 大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長／教授（中心研究者）

児玉 孝雄 大阪大学免疫学フロンティア研究センター事務部門長／特任教授（研究支援
統括者）
石井 優 大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任教授
稲垣 冬彦 北海道大学大学院先端生命科学研究所特任教授
中井 謙太 東京大学医科学研究所教授

5. 議事

【事務局】

これより研究課題「免疫ダイナミズムの統合的理解と免疫制御法の確立」の中間評価に係るヒアリングを始めさせていただきますと思います。

本日の出席者は、お手元の座席表のとおりでございますが、研究課題側からは研究センターである審良先生を初めご出席いただきましてありがとうございます。

本日の配付資料はお手元に一覧をお配りさせていただいております。ご確認をいただければと思います。

このヒアリングにつきましては非公開で行いますが、後日、今後の研究発表、あるいは知的財産権等に支障が生じないことを確認した上で、議事の概要を公開させていただきます。

時間配分は、研究課題側からの説明を15分、その後質疑応答35分ということで予定しております。説明に当たりましては、あらかじめお願いをしておりますが、課題全体の研究の進捗度合いと目標達成見通しについて、国際的な優位性、サブテーマの役割、相互関係を含めて簡潔で明瞭なご説明をお願いできればと思います。説明では、終了5分前に予鈴、終了時間に本鈴を鳴らさせていただきますので、時間が来ましたら説明の途中であっても中断していただければと思います。質疑応答については終了3分前に予鈴を鳴らさせていただきます。

それでは、ご説明をよろしくお願いいたします。

【説明者】

中心研究者の審良でございます。免疫ダイナミズムの統合的理解と免疫制御の確立というテーマで行っております。本日の順番をこのスライドに示しております。目標と研究推進体制、研究成果、今後の研究見通し、審良プロジェクトにおける知的財産という順番であります。目標と研究推進体制でありますけれども、これまで免疫の研究というのは、体内から免疫細胞を取り出しまして、それを刺激する *in vitro* の研究が行われていたわけでありまして、免

疫システムの特徴と言いますのは、天文学的な数字、10の11乗以上の細胞が生体内で絶えず動き回っていて、その間で細胞間の相互作用が行われているという動的な複雑系のシステムでありまして、そういう体内から免疫細胞を取り出した研究が本当に実際に体の中で起こっている免疫反応であるかどうかというのは、従来から疑問を持たれておりまして、最近になりまして多くの免疫学者が生体内での免疫の動態を研究していこうという方向に進んでおります。そのような研究に向かうためには生体内における免疫応答のイメージング、さらにはそのシステムバイオロジータ的な研究が必要であります。そのような研究の中から免疫反応の総合的理解と最終的に免疫制御法の確立が期待されるものと思われまます。

研究推進体制でありますけれども、私たちの審良グループは主にノックアウトマウスを作製することによって、その機能を解析してまいりました。グループの体制といたしましては、構造生物学のグループ、さらには各種のイメージンググループと、さらにシステムバイオロジーのグループとの共同での研究体制を作り、築き上げております。プロジェクトが始まりまして、多くの研究成果が出ているわけでありまますけれども、本日は時間的な関係からRegnase-1によるサイトカインmRNAの転写後調節機構解明と、さらにもう1つ免疫ダイナミズムの解明を目指したイメージングのテクニックの開発について述べさせていただきます。

2つの研究テーマがありますけれども、1番目のRegnase-1によるサイトカインmRNAの転写後調節機構解明におきましては、私たちのグループがノックアウトマウス、さらには分子生物学研究を行っておりますが、それに付随する形で、Nicholas Smithグループがラマンイメージングを用い、稲垣グループがその分子的な構造解明、さらには中井グループがシステムバイオロジータ的なアプローチで、このRegnase-1の機能の解明に関与しております。

免疫ダイナミズムの解明は、破骨細胞の動態を石井、菊地グループの2つの共同研究で行われておりますし、ラマンイメージングによるいろいろな免疫細胞の可視化というものが私たちのグループ、Nicholas Smithのグループによってなされ、さらに中井謙太グループによって転写制御応答の解析がなされております。

まず、Regnase-1でありますけれども、病原体成分を認識するトル様受容体の刺激によって急速に30分以内に誘導されてくるmRNAとして同定されました。そのノックアウトマウスを解析いたしますと、明らかになりましたのは、このRegnase-1というのが、IL-6のmRNAの3'UTRに結合すること、そのUTRもAUリッチの構造とは異なるステムループの構造を認識することによって、そこに結合し、分解するということが明らかになりまして、その際に、私たちはこのRegnase-1が過剰なサイトカイン産生を抑制するネガティブフィードバックに関わる分子と思

っていたわけでありませけれども、実際に抗体を作りまして、このRegnase-1のタンパクを見てみますと、もう既に被刺激前からこのタンパクが存在しておりまして、絶えずIL-6のmRNAを分解している。さらには自分自身のRegnase-1のmRNAの3'UTR領域に自分自身が結合する部位を持っておりまして、それによって自分自身のmRNAも分解する。つまりRegnase-1のmRNAがない状態におきましても、このタンパクが絶えず存在している。

そして、最近明らかになりましたのは、トル様受容体シグナルの経路の活性化に伴い、抑制的に働いたRegnase-1がI κ B kinaseによってリン酸化を受け、ユビキチン-プロテアソーム系によって分解されるということが明らかになりました。このことは、このRegnase-1といわれるものが弱い刺激に対して絶えず炎症反応を抑制している。しかしながら、いったんトル様受容体からのシグナルが入ってくると、それが分解されてなくなる。そしてIL-6とかその他の炎症性サイトカインが誘導されてくるわけでありませけれども、さらにその際、同時にまたこのRegnase-1のmRNAが誘導されてきて、多大な炎症反応を抑制するという、初期と後期の2つの異なる役割があることを明らかにいたしました。

これは、単純なノックアウトマウスのフェノタイプでありますけれども、最近T細胞特異的なRegnase-1のノックアウトマウスを作製いたしますと、これは全体でRegnase-1をノックアウトしたマウスと同様のフェノタイプをとりまして、20週以内に死亡する。さらに脾臓が著明に腫大（splenomegaly）が見られ、さらには多くのT細胞がエフェクターT細胞に分解しておりますし、体全体にプラズマ細胞の増加が認められました。

つまりT細胞においてRegnase-1が欠損することによって、すべての炎症の亢進が認められるということが明らかになりました。その後、T細胞におけるRegnase-1の機能を解析した結果、もともと被刺激前もRegnase-1が存在していて、マクロファージにおけるトル様受容体からのシグナルと同様にTCRのシグナルを介しても、このRegnase-1が分解され、そしてさらにはその後また誘導されてきて、各種のT細胞に特異的なmRNAを分解するということが明らかになりました。T細胞におきましても、このRegnase-1が刺激前から何らかのmRNAを不安定化しておいて、そして活性状態を止めている。しかしながら、刺激が入ると、Regnase-1が分解され、最終的にはこれがまた誘導されてきて、活性化を抑制するという機構が明らかになってまいりました。

現在、このRegnase-1に対して、構造の解析を稲垣グループと行っておりまして、構造を解析いたしますと、どうも二量体を形成することによって、IL-6 mRNAのステムループ構造を認識しているのではないかというデータが出ております。

ラマン顕微鏡を用いますと、このステムループの構造を解析することができます。現在、Nicholas Smithのグループとステムループストラクチャのどういう構造がこのRegnase-1によって認識されるかということは今、現在解析中であります。Regnase-1の欠損マウスはT細胞が活性化するわけでありますから、そのT細胞がどのように活性化されるかを2光子顕微鏡で見たのがこのスライドでありますけれども、普通のT細胞とどのように挙動が違うのかというのをこれから研究していくことによって、このRegnase-1欠損T細胞が最終的に自己免疫疾患を起こすメカニズムを全体的に動的に明らかにしていきたいと考えております。

Regnase-1の研究成果でありますけれども、構造解析的なRegnase-1とmRNAの結合状況を明らかにすることによって、その解析から最終的に活性を亢進したり抑制したりする分子を見つけ、さらにラマン顕微鏡からのステムループの構造の解析からもそういうRegnase-1の活性化、賦活性化のリード化合物を検索したいと考えております。

さらに、Regnase-1のタンパクの蛍光プローブを作成することによって、Regnase-1の分解のパターンを可視化していきたいと考えております。先に述べましたが、2光子顕微鏡による免疫細胞の動態を研究することによって、いかにして、Regnase-1欠損T細胞が他の免疫細胞を活性化するかを研究していきたい。さらに、このノックアウトマウスと正常細胞との包括的なトランスクリプトームを比較することによって、Regnase-1のターゲット遺伝子を同定していきたいということを考えております。

また、私たちは最近、新たにヒストンH3リジン27の脱メチル化酵素のノックアウトマウスを作製しましたところ、このヒストンH3リジン27の脱メチル化酵素のノックアウトマウスでは、M2マクロファージの分化が障害されている。それによってアレルギー応答が全く起こらないということを明らかにいたしました。これは、こういう免疫応答におけるエピジェネティクスに関わるヒストンのモディフィケーションに関わる酵素がそういう生物学的機能を持っているという初めての証明であります。最近さらにそれを発展いたしまして、もう1つのノックアウトマウスでは、レジデントM2マクロファージがないということが明らかになりました。それによって、最終的にメタボリック症候群が起こるということを明らかにしております。今後、このM2マクロファージを基本的には解析していきたいと思っております。

2番目でありますけれども、免疫ダイナミズムの解明を目指すイメージングテクニックの開発であります。分子、細胞、生体、各階層におきましていろいろなテクニックを用いまして、免疫ダイナミズムの動態をイメージングしようとしております。これは1つの例でありますけれども、超高解像度顕微鏡をこのFIRSTのプロジェクトによって購入いたしまして、好中

球が死んでNETというものが産生されます。DNAとヒストンの複合体でありますけれども、それがHIVを捕獲することをイメージングいたしました。

従来のこういうマイクロコピーにおきましては、200ナノメートルぐらいの粒子しか見えないわけでありましたが、この顕微鏡によって120ナノメートルのウイルスの粒子の1つ1つを識別することができるようになりました。

さらに、包括的に免疫応答に関わる転写制御、データベースの構築を行っています。転写制御、転写後制御、翻訳制御におけるデータベースを作成することによって、そのデータベースから新規シグナル伝達経路、構成分子、治療ターゲットを見つけたいと考えております。

ラマンイメージングによる免疫細胞の識別でありますけれども、普通は免疫細胞を識別する際には、表面抗原をラベルして識別するわけでありまして、ラマンを用いますと、そういう標識することなしに、B細胞とT細胞が区別できるのではないかというデータをNicholas Smithらのグループが示しました。ここに示しましたように、B細胞とT細胞をこのラマンイメージングを用いることによって区別することができました。

もう1つやっておりますのは、*in vivo*における破骨細胞の動態でありますけれども、石井グループ、菊地グループとの共同研究によりまして、実際に骨を吸収している状況を可視化することに成功いたしました。

MR Iは非侵襲的にいろいろな各臓器、全身を見るのにはいいシステムでありますけれども、時空間的な解像度が悪いために、免疫細胞に応用することは極めて難しい状況でありました。けれども、独自のコイルを開発することによって一細胞レベルでマクロファージのリンパ節への浸潤を可視化することができました。

今後の見通しでありますけれども、様々なノックアウトマウスを用いて、さらにイメージングの研究、システムバイオロジーの研究を統合的に行うことによりまして、免疫ダイナミズムの統合的理解をいたします。最終的に、免疫制御の確立、つまりワクチンアジュバンドの開発、ヒトMR I画像診断の新技术、新規プローブの開発、臨床プロテオームの解析、診断基準の確立を目指していきたいと考えております。

私たちのプロジェクトの知的財産でありますけれども、現在4つの特許が出願されております。新たにあと2つの特許を現在申請中であります。

知的財産に関する取組でありますけれども、知的財産の創出・権利化への体制強化をするために本年度より専任の知財戦略コーディネーターの配置を行いまして、知的財産の取扱いに関する規定を整備いたしました。

以上でございます。どうもありがとうございます。

【事務局】

どうもありがとうございました。それでは、これより質疑応答に移りたいと思います。これよりの進行については相澤先生のほうでよろしくお願いいたします。

【有識者議員】

大変画期的な進展を示されているので、ご説明を伺って全体を理解することができます。幾つか質問させていただきます。まず、Regnase-1の発見、ここまでのところは極めて明確でその成果が明らかです。その後の展開で、どういうところを目指して進めるかが、今後の研究の見通しというところにかかるわけですが、ここをもう少し具体的にしていきたい。

【説明者】

Regnase-1というのは最近、炎症性サイトカインに関わるというだけではなく、各組織ごとに大きくその役割が違って、ターゲット遺伝子が違うということがノックアウトマウスでわかってきました。さらにもう1つ、もっと複雑になって、もっと大きな方向に発展しそうなのが、プレマイクロRNAもRegnase-1によって分解されるということで、マイクロRNAとの関係も出てきて、単にmRNAを壊すというのではなくて、もっと基礎的なデータがどんどん必要になってまいりました。それで、コンプレックスを作って、プレマイクロRNAを壊すことによって、マイクロRNAの量を制限しているのではないかなってなっていて、Regnase-1は、このマイクロRNAの代謝経路における極めて重要な分子になりつつあるということで、応用というよりもう少し基礎研究をどんどんしていかないといけないと。

もう1つ、私たち免疫応答の研究におきましては、2年前に特許を出しているんですけども、Regnase-1をなくしますと、T細胞は活性化されます。同時にTh1反応に誘導いたしますので、このヌクレアーゼのインヒビターを開発すれば、そのドラッグは免疫賦活剤として作用いたしますので、現在、ドラッグ、スモールコンパウンドを探そうとしていますし、私のラボ自体では、アプタマーを見つけることによって、それ（Regnase-1）をブロックすることによって何らかの免疫賦活剤にならないかという研究を現在しているところでございます。

【有識者議員】

先生の当初の目的とされるのが、*in vitro*から細胞内のダイナミックな免疫系をとらえるということにあるかと思います。その方法として二光子励起の顕微鏡を使われることと、それからラマンを使われることが主軸になっております。今大きく広がろうとしているところで、この2つの方法が依然として先生の研究の重要なツールという、ここは位置関係が変わらないということですか。

【説明者】

これはある意味では免疫学全体の発展の方向といたしまして、免疫の細胞の相互間のインタラクション、私たちがやっているのはベーシックで分子生物学、細胞レベル、細胞シグナル伝達経路、最終的にはそっちに行かないといけない。しかしながら、免疫学的な現象をイメージングするテクニックのほうはまだ遅れていまして、そこを何とか開発していく必要がある。1つの細胞の動きを何とか最終的には非侵襲的に追いかける方法が見つかれば、それはもう画期的であって、今まであるCTとかと匹敵するぐらいです。私たちのWPIのプログラムとほとんど一致するんですけども、何とかして非侵襲的に外から免疫細胞の動態を可視化できないかという、ある意味ではその最初のいろいろな、どういう方法でやればいいのかというところをスクリーニングで、最終的な目的というよりもこれからどういう改良をしていって、非侵襲的に細胞の動態を見られないかということの研究するということになっています。

【有識者議員】

重要な研究段階に来ていると思いますが、このFIRSTのプログラムがあと1年そこそこで終わるということもありまして、FIRSTのプログラムとしては、先ほどの基礎段階のところをもっと固めなければいけない。これは十分わかるのですが、そのところをもう少し具体的にこのプログラムのところではこのあたりのところまでをという目論見というか、標的にされるところをもう少し具体性を持って説明していただけるとありがたいのですが。

【説明者】

私たちの研究は、やはりワクチンとかが免疫に対して向かっていますので、何とか免疫を活性化したり、抑制したりすること、物質とか化合物を見つけようとしています。一応FIRST以外の方法でもコラボして、企業との間でインタラクションはしているのですが、そういう免疫制御をするような物質、基礎的な研究から物質を見つけたいということ、

まだ成果は出ていませんけれどもやろうとはしています。

【有識者議員】

ここに掲げられている免疫の制御ということですね。今日ご説明いただいたところで、そのアプローチが明確に示されていないのではないかとと思われるんですが。

【説明者】

結局、これは2つのテーマになって、イメージングのほうの研究を発展させたいということと私たちの独自の研究と少しアイソレートしている、セパレートになっている点があります。イメージングというのは、私たちのWP Iプログラムのプロジェクトであるイメージングによる免疫細胞の動的ダイナミックを見て行くという、そのプロジェクトを進めたい、もっと発展させたいという考え方でそちらとは少しセパレートするという可能性はあります。

【外部有識者】

ちょっと今のことと重複するかもしれませんが、このRegnase-1に対しては、活性化すると抑制することによっていろいろ出口が違ってくるということで、今お話になったことだと、どちらかと言うと低分子で抑制するという方向を目指すということなんでしょうか。

そのときに抑制する方向を目指して、Regnase-1に対する小分子との直接のインタラクションを探すということが1次スクリーニングでしょうか。

【説明者】

そうですね。そうですね。

【外部有識者】

そのときにRegnase-1の構造に基づいて合理的設計をするという部分に貢献するのでしょうか。

【説明者】

ダイマーを形成するというのがある程度出てきています。

【外部有識者】

そこで見つけれられたものが、Regnase-1の欠損マウスを用いたスクリーニングで、評価するというときに、そこで得られたものはこのマウスでのスクリーニングで、パラレルに評価できるんですか。つまりそこで強かったものはここで強いというふうに言えるのですか。

【説明者】

それは分子が見つかってくれば、それを野生型の、普通のノックアウトではないマウスに入れることによって免疫応答を見れば、免疫応答がどれくらい上がるか、インヒビットを入れることによって、その免疫が活性されるので、それを見る。ノックアウトマウスはものすごくひどい自己免疫が起こりますけれども、スモールコンパウンドであれば、一時的なものなので、一時的にブーストするのではないかと考えていますけれども。

【外部有識者】

ちょっとわからなかったのは、ノックアウトマウスというのは両極端なもので、そういう状態に対して低分子を入れたことによって上がるのが、果たして病気とかそういうものに対する評価をするときに、正しいものを選べるかどうか。

【説明者】

逆にポジティブな場合だったら、そういうもののインヒビットは効かないのですが、こういうネガティブなレギュレーターというのは、意外と、逆にそれを抑えるといい結果が、ネガティブなレギュレーターのほうが、わりあいドラッグのターゲットになりやすいような雰囲気があります。

【外部有識者】

それはそれとして、実際にあと残る期間で、リード化合物の探索、つまり構造解析のモデリングと、それから一時スクリーニング、マウスを用いたスクリーニングとそれから12ページには化合物最適化と書いてあるんですけれども、どこまでできるというふうに、どこまで進んでいるかちょっとお聞きしたいんですけれども。

【説明者】

まだスクリーニングの段階です。スモールコンパウンドを見つけようと、アプタマーは一応その候補はとったのですけれども、まだ*in vivo*でどれくらい効果があるかというのはわかりません。

【外部有識者】

構造解析はもうなされているんですね。

【説明者】

構造解析は終わっております。

【説明者】

この47ページのところを見ていただきたいのですが、Regnase-1はいろいろなドメインとフレキシブルな領域から構成されております。ドメインに関して我々はすべての構造と機能を決めてまいりました。ジンクフィンガーはRNAの認識ドメインであること、PINドメインはRNase活性を持ったドメインであることを明らかにしました。さらに、PINドメインとジンクフィンガーと一緒に協同的に働いていること、あるいはN端ドメインがRNase活性を阻害していることなどが解ってまいりました。また、PINドメインが二量体を作ることによって、mRNA 3'UTRの特異的なステムを認識して結合しているということ等も解ってきました。小分子の探索として、例えば、阻害しているN端のドメインの阻害をはずしてやる、あるいはPINのRNase活性を阻害するような物質化合物を見つけるといったストラテジが考えられるわけでありまして。今後、mRNA 3'UTRとRegnase-1との*in vitro*における結合アッセイ、および審良グループで確立された*in vivo*のアッセイ系を利用して化合物のアッセイを行うことができます。現在、構造解析はキャラクター化が終わったというところですが、今後の課題としては化合物の探索にどんどん入っていくことを考えております。

【外部有識者】

多分この*in vitro*と*in vivo*のアッセイ系は審良先生がやっているもので、間違いなく良い方向に向かっていると思うのですけれども、今のヒット化合物から開発候補へのリード化合物を確保していくというのは、一般論から言うとかかなり難しいと思います。例えば化合物ライブラリをどう使っていくとか、その辺もありますし、当然のことですが、こういうものですので、極端

に免疫系、強ければいいというものではないですよ。強いものを探すんでしょけれども、最終的なものとしてはね。

【説明者】

でも、ノックアウトでこれくらいのフェノタイプでありますから、ドラッグだったら結構、それより弱いと思うので。逆に言うと、そう考えています、むしろ。

【外部有識者】

あとは強める……。

【説明者】

強めるほうが大事ではないかなと思っております。

【外部有識者】

今の続きのような質問で恐縮ですが、創薬でマウスのRegnase-1のご研究と系を使っておられるのですけれども、ヒトにそれがパラレルに応用できるとお考えなのでしょうか。

【説明者】

ヒトと遺伝子は構造的にはほとんど一緒なので、90%ぐらいコンサーブされておまして、もう既にこれがヒトのいろいろな炎症細胞で上がっているというデータもペーパーとしては出てきております。

【外部有識者】

もう1点、ちょっと違う話ですけれども、MRIのイメージングでかなり磁場強度の高いものを用いたものを開発されているのですけれども、これはヒトにも応用できるということなんでしょうか。

【説明者】

吉岡でございます。できればヒトまで応用したいと考えておまして、ヒトでも撮れるようなプローブを使ったりとかしました。それから今でもかなりイメージング技術が発展してきまし

て、かなりいろいろなことができるようになってきています。今まで何もプローブを使わなくても抽出できるとありましたが、そこも考えています。多分、ヒトでも少し工夫することによって可能です。ただ今の臨床機器の最高磁場である3テスラはちょっと難しいかもしれませんがけれども、新しく7テスラの装置が入ってきますので、そういうものを使えば、一細胞レベルでも僕は見えるのではないかと考えています。

【外部有識者】

Regnase-1のご研究の発展は素晴らしいと思いますし、非常に筋道のしっかりした研究が進展していると思いますが、先ほどから出ている質問ともかなり重複するかもしれませんが、免疫制御法の確立というコンテキストで考えると、普通に考えると自己免疫疾患とか、アレルギー、感染症など、幅広い疾患について免疫制御法の確立、そういったものを発展させていくという、非常にスケールの大きな研究が想定されると思うわけですが、そういう個別の深く研究していらっしゃることと、免疫制御法の確立に向けての体系的な研究発展の戦略ということには少し次元の違うところがあるかなと。

【説明者】

今回、データを出しませんでしたけれども、結構いろいろなことを、ノックアウトマウスを用いてやっております、ちょっと一部M2マクロファージのデータを出しました。それ以外にもインフラマゾーム、あらゆるいろいろな免疫応答に関わるものは大体結構広くやっております、自然免疫系のほうでは、特にウイルスとの関係、ウイルスのホスト、アンティバイラルレスポンスの関わる物質はほとんどノックアウトマウスを今、現在進行中です。

ここで言いましたけれども、M2マクロファージにもものすごく興味を持っています。従来までM2マクロファージは一つのわりかしプラスチックな動態だと考えられていたんですけども、私たちの最近の研究で、どうもM2マクロファージも大きくジェネティカルに決定されていて、リニエージになっているような気がしています。例えば、ヒストンのメチル化によって、アレルギーに関わるM2マクロファージに変化します。今回、もう一つの新しいノックアウトマウスではリポディストロフィーになりまして、耐糖能も低下する。ハイファットを食べさせますと糖尿病になってしまうのです。それはレジデントのM2マクロファージがないからなのです。

ところが、エピジェネティックにアレルギーになる遺伝子のノックアウトマウスでは、特に

アレルギーに関わらないレジデントマクロファージは正常なんです。同時に、こちらの新しいレジデントマクロファージでないもの、アレルギーに対するM2マクロファージは、誘導は全く正常で、ものすごくM2マクロファージのリニエージに興味を持ちまして、もっと線維化に関わるM2マクロファージはどうかとか、がんのときに浸潤してくるM2マクロファージ、そのリニエージを今ノックアウトマウスを用いることによって同定しようとしています。それはRegnase-1と違った意味での、抑制系マクロファージの全体像で解明できればもっと臨床的にも有効でないかと思って、結構そこはものすごいシフト、もちろんRegnase-1はやっているのですけれども、ものすごくM2マクロファージの解析に今シフトしています。

【外部有識者】

基礎研究としては、素晴らしいと思いますが、疾患を想定しての免疫制御による疾患への介入ということを考えると、それなりの戦略なり、研究体制の構築とか、そういった視点が必要ではないかを感じるわけなのですけれども。

【説明者】

臨床的にもコラボしていきたいと思っておりますけれども、特に、M2マクロファージの場合はすぐに臨床とカップルするので、外科のグループと協働なのですけれども、脂肪細胞の中からマクロファージを取ってまいりまして、ヒトとマウスとは結構マーカーが異なりますので、それをヒトとマウスの間のリニエージをリンクさせようというプロジェクトも今進行中であります。

【有識者議員】

全然違う切り口で、報告書を拝見していて、若手の研究者のことをお伺いしたいです。どのプロジェクトもこれまで伺っていると、結構、その後のキャリアパスではご苦労されているケースが多いのですけれども、先生のところには現在いわゆる任期付きの若手がどのぐらいいて、このプロジェクトが終わった後の本人たちのキャリアパスは何か具体的な展望があれば教えていただきたいんですが、この報告書だけを見ますと、全然わからないので。

【説明者】

私たちのグループにおきましては、FIRSTの1人は助教になって京都大学に移りました。

【有識者議員】

何名ぐらいおられて、マクロの、個人名はもちろん結構ですし、要するに見通し感がどの程度あるのか。

【説明者】

私がお答えいたします。私は、研究支援統括者の見玉でございます。同時に免疫学フロンティアセンターの事務部門長をやっておりまして、人の動向とかそういうものも見ておりますので、お答えいたします。ちょうど手元に用意してございませんけれども、今、審良教授が答えましたように、審良研究室に准教授の方が2人おられましたけれども、もうこれは初めからこのプロジェクトに関わっておられました。もちろんそれ以前からの研究成果を非常によくやっておられていることもありまして、お二人とも大学の教授になられました。

【有識者議員】

任期付きの方とか、ポスドク、要するに職の不安定な方がこの後の展開はどうなっているのか。

【説明者】

そのうちの1人は、この経費で雇用されている助教の方も准教授にプロモーションがあった方もありますし、他大学の方、そういうロールモデルになっている方がいらっしゃるの、このプロジェクトで雇用されているポスドクの方もたくさんいらっしゃいますけれども、自分たちも頑張ることによって、そういうポストにつけるといことの見通しを皆さんがはっきりと持っていいらっしゃるというふうに私は考えています。ポスドク7名がFIRSTで雇用されているのですね。

【有識者議員】

7名の方は、このプロジェクトの後、見通し感があるということによろしいですね。

【説明者】

そうです。

【有識者議員】

ほかの方、どうぞ。

【外部有識者】

非常に進展に感銘を受けたのですが、ちょっと何点かお聞きさせてください。今回、ラマンイメージングを使われていると思うのですが、1回の測定にかかる時間というのは実際どのくらいなのでしょう。ダイナミクスを終えるような感度が出ているのかというのが知りたい内容なのですが。

【説明者】

すみません、答えは英語でもよろしいでしょうか。

【上田先生（外部有識者）】

Yes.

（ええ。）

【説明者】

Thank you. Sorry, the question was?

（ありがとうございます。それで、ご質問は？）

【外部有識者】

How sensitive is Raman imaging? So it is insufficient to track the dynamics of the....

（ラマンイメージングの感度はどれくらいですか？……のダイナミクスを把握するのに不十分ではないですか？）

【説明者】

Right. This is a very good question. We can choose the imaging time based on the trade-offs so some samples are stronger, but a good basic idea would be around one

minute per frame. But if we use a purified sample for analysis, like the RNA or protein, then we can image more quickly than that, but something like one minute per frame.

(確かにそれは非常に良い質問です。試料の中には比較的強いものもあるため、トレードオフに基づき撮影時間を選択できますが、基本的には1フレーム当たり1分程度が妥当でしょう。とはいえ、RNA またはタンパク質など精製試料を分析に使用する場合、もっと短時間で撮影できますが、基本的には1フレーム当たり1分前後です。)

【外部有識者】

So, do you have any idea to improve the sensitivity of the Raman imaging?

(ラマンイメージングの感度を上げるためのアイデアを、何かお持ちですか?)

【説明者】

Yes.

(ええ。)

【外部有識者】

Maybe you have.

(おそらくお持ちなのですね。)

【説明者】

Yes. The fundamental limit is basically laser-powered damage of the sample. We want to avoid damage. If we fix the sample, of course, we can increase the power which means we can go faster, but no reason to go faster with fixed samples, so instead we are actually building a new system where instead of doing the standard imaging, we move the beam around dynamically to try to sample, as quickly as possible, different areas of the cell. So in a way, this is trading off the imaging quality but it's bringing up the speed of data acquisition.

(ええ。根本的な制約となるのは、基本的にレーザー出力による試料の損傷です。私たちとしては、損傷を避けたい。試料を固定すれば、当然ながら出力を上げて撮影時間を短縮できます

が、そうすべき理由もないため、新たな方法を確立しています。標準的な撮影法の代わりに、ビームを走査して細胞の様々な領域を極力短時間でサンプリングしようとしています。従ってある意味でこれは、画像の質と引き換えにデータ取得のスピードを上げているのです。)

【外部有識者】

Yes. Thank you.

(なるほど、ありがとうございます。)

【説明者】

Thank you.

(ありがとうございます。)

【外部有識者】

今回、システムバイオロジーという言葉をお使いになられていたと思うのですが、それは、例えば包括的な解析を中井先生がやられていることを指しておっしゃっているのですか。

【説明者】

そうですね。どちらかと言うとバイオインフォマティクスの観点を含んだ広義のシステムバイオロジー的なもので、狭義のシステムバイオロジーではない。

【外部有識者】

ちょっとお聞きしたいのですが、今回、Regnase-1というのが最初メッセージが上がるという形で見つかってきて、だけれども最初の応答としては、アンタイリプレッションみたいな形で、多分リン酸化のレギュレーションが非常にクリティカルである。ただ一方で見られている中に、例えばスペックの解析であるとか、というよりもむしろメッセージの解析が中心のような気がしたのですが、ちょっと誤解のような気もしたので、タンパクの動態の解析みたいなのが肝になるような気もしたので、そこら辺の取組みをもう少し教えていただけるとありがたいのですが。

【説明者】

mRNAの分解というところから始まってきて、抗体を作ってみるとこれがもともと存在していたというふうな最近それがわかったわけなのですけれども、タンパクとのプロテオミックス的な、包括的なプロテオミックスというのはまだやってはいませんね。

【外部有識者】

リン酸化のレギュレーションはもうかなり……。

【説明者】

リン酸化はもう間違いなく、IKKがリン酸化をして、一方で、I κ Bアルファを壊すことで転写を制御すると同時に、Regnase-1はIKKによってリン酸化を受けて、同じI κ Bを分解するマシナリーと同じものがこれに対して働いて、これを分解するというデータを出しております。

【外部有識者】

そうすると研究の進め方としては、ターゲットみたいなものを……。

【説明者】

そうですね。一番大きな問題は、T細胞でターゲットがわからないということです。結局、T細胞でRegnase-1をなくしてしまうと、ほとんどもう8割以上の遺伝子がアップレギュレートしてしまうんです。その1番最初にトリガーとなる、いつも定常状態で押さえているものが、多分それが一番キーになると思うんですけれども、それがまだ見つけれないんです。というのはT細胞の場合、これがなくなりますとTCR間の感度がよくなりすぎまして、抗原がなくても既にMHCとの弱いインタラクションだけでももうシグナルが入ってしまって、すべて活性化T細胞になってしまうので、今現在、OT2とかそういうレセプタを1つにした状態にして、体中のT細胞を一つのTセルの受容体にすることによって、刺激が入らない状態にした状態のトリプルノックアウトマウスを作って、そこからmRNAについて何があがっているかを見ることによって最初のトリガーになる分子、メッセンジャーが見つかるのではないかと考えているのですけれども。

【有識者議員】

ほかの方はいかがですか。

【外部有識者】

6 ページのところに、全体を見るとRegnase-1に関するところというのは比較的わかりやすいというか中心なんですけれども、破骨細胞の云々というところが、これがポツンとテーマが飛んでいるとの印象です。これが結局サブテーマとして全体に及ぼす波及効果は何か、なぜ破骨細胞なのかということも含めて、このサブテーマの位置づけをもう一度ご説明していただけますか。

【説明者】

現在、成果としては破骨細胞ということなのですが、免疫イメージングというテクニックを向上させたいというので、この……。

【外部有識者】

破骨でなくてもよかった。

【説明者】

もちろん破骨以外のイメージングをやっておられますけれども、これは成果としては、これが……。

【外部有識者】

免疫と破骨というので、破骨というのはどうしても骨粗鬆症とかで、深い何かわけがあるのかなと思った。

【説明者】

私、もともと免疫系で骨破壊と破骨をやっていまして、あくまでも1つの今回の成果として挙げさせていただいていまして、それ以外のマクロファージ系を中心にイメージングをやっております。

イメージングはすごく細胞の動態が見えるのですけれども、それを動きだけではなくて、どう働いているかとか、そういったことまで見ようと思うと、なかなか従来のイメージングテクニックでは見づらいところがありまして、今回このフレームの中でプローブを新しく作って動

きだけではなくて、機能を可視化しようということで今回成功したわけですが、こういった技術というのは必ず免疫ダイナミクスのほうのイメージングにも効いてきますし、こういったシステムで、我々がやっておりましたシステムで技術開発をして、それを最終的にはまとめて統合的に活かしていきたいというふうに考えております。

【外部有識者】

最終的な免疫ダイナミクスに役立つということですね。

【説明者】

そうです。

【有識者議員】

幾つか確認をさせていただきたいと思います。1つは、このプロジェクトはサブテーマが6つでしょうか。非常に数多く分かれていて、それぞれのサブテーマがどういう期間に何をするかという表が、提出していただいたほうの資料にはありますけれども、これがプロジェクト全体としてはどういうふうに運営されていて、中心研究者の意図とする方向に向けているのかという、これがこういう報告書関係からはどうもわかりにくいんです。そのところをまずご説明いただけますでしょうか。

【説明者】

構造解析とかシステムバイオロジーというのは、それはもう私たちの研究と密接に結びついて、ほとんど今までのペーパーでは、もう共著者として入ってくるぐらいの密接な、特にチップシクは中井先生とのグループでないと、そういうエピジェネティックスのところも全部データは解析してもらっております。そういう面においては、共同研究者、構造のほうも……。

【有識者議員】

多分実態はそうだと思うのですね。それをなぜこういうサブテーマという形でそれぞれのサブテーマに目標を設定して進めておられるのかという、ここがこの成果のあらわし方と大きなギャップがあるので、そうであればサブテーマでそれぞれの役割分担はあるけれども、それを全体、中心研究者がまとめて、それで目標に向かっていくと、こういう描き方をさせていただく

とわかりやすいんですが。それぞれのサブテーマが明確な目標を設定しているので、測定法の開発であるのかなど。それは一体どういうことになるのかと。これが非常に研究体制としてはわかりにくいので、お伺いしているわけです。

【説明者】

サブテーマのグループとは密接にインタラクションして、私の研究をやってもらっているというのが正直なところなのですから。

【有識者議員】

そういう描き方をしていただいたほうが、この報告書のまとめとか、そういうところは理解しやすいわけなのです。それが1点です。

それから、当初伺わせていただきましたが、今後の展開であります。このFIRSTのプログラムとしての展開なんですけれども、これは22ページのところにあるこの全体の展開というところなんですけれども、これがこのプロジェクトとしての展開なのか、あるいはこのプロジェクトがこういう方向に将来展開していくということのスキームを書かれているのかが曖昧で、そこでこの免疫ダイナミズムの統合的理解、これは明確にこのプロジェクトの、今、先生が中心でやられている、これは明らかで、ただこのところと次の免疫制御法の確立、特にこの免疫制御法の確立、ここをこのプロジェクトのところでどこまで達成するか。それから、その次の医療への新たな戦略、これはここで本当に展開されるのかどうか。この免疫ダイナミズムの統合的解明、この3つのところをもう少し具体的に表明していただきたいと思います。

【説明者】

一応各段階では、そういう特許を取っております、このワクチンアジュバントの開発というところでは、個々にそれをやっけていこうとしていて、免疫ダイナミズムの統合的理解というところはまだまだ先が長くて、それはもう長期の展望なんですけれども、各段階におきましては私たちはなるべく特許を取ってっております。そういうものの積み重ねだけで最終的にそれがこういう医療の応用につながればという感覚でやっているのですけれども。

【有識者議員】

そういう方向性をとられていることは十分に理解できるのですが。

【説明者】

成果としては、特許を取っているぐらいの状況であります。

【有識者議員】

これから1年半ぐらいの間に、ここまではそれぞれ、今の3つのところ、こういう段階のところまでを目標としているということをもう少し具体的に表現して、今日、この場でなくても結構ですので、先ほどの研究体制の問題とそれから今の当面目標とするところ、このところをもう少し具体的に表現していただいて、報告書のほうに組み込んでいただくということをしていただけますでしょうか。

それでは、そのほかはよろしいでしょうか。

【外部有識者】

私は血管生物学が専門で免疫とは全く分野は違うんですが、マクロファージダイナミクスは単に免疫学だけではなくて、ほかの分野でも極めて重要なテーマだと思うんですけども、そこで先生が注目された、M2マクロファージの機能とイメージングは臓器の機能解析、病気の解析にもとても役立つと思います。研究成果の医療への応用という立場に立ちますと、小動物でのイメージング、将来的には、ヒトでのイメージングの実行可能性ということが非常に大事だと思うんですが、その点に関しての将来構想を教えてくださいたいと思います。

【説明者】

イメージング技術の医療応用は非常に大事な問題だと思うんですけども、例えば、我々がやっているオプティカルな光学的なイメージングだとヒトへの応用というのは限られていまして、そうは言いますが、かなり深くまで最近見えるようになってきていまして、レーザー技術の進歩は日進月歩ですので、皮膚とか消化管とかある程度アクセシブルなところ、血管にしてもある程度小さい内視鏡を入れていくということは将来的には不可能ではないと思います。そういった形でアクセスできれば見ていくことは可能だと思います。

あとはやはり核イメージング、核医学のそういうイメージングとそういうオプティクスをうまく組み合わせることによって、ヒトでも大きな情報と本当に小さな細胞レベルの情報をうまくとっていくということが、これからやっていけないといけない課題だと考えていますし、私

としては非常にそういうことをやっていきたいと思っております。

【外部有識者】

消化管や血管の内視鏡のイメージング技術は日本が大きくリードしています。皮膚の蛍光イメージングもかなり進んでいます。そのような先進的医療機器にマッチしたイメージングプローブが開発されると、これは医療応用への実行可能性が見えてくるので、そういう方向への実用化研究はとてもインパクトがあると思います。

【説明者】

本日は出席されていないのですけれども、蛍光プローブの開発で菊地先生が入っていきまして、やはりヒトに使うという意味では、やはりより深く見るというものを開発していきまして、そのあたりうまく組み合わせて、より深部、最終的にはヒトへの応用というものを目指したプローブも現在開発しております。

【有識者議員】

それでは、よろしいでしょうか。

最後のプロジェクトのところを目指して、どうぞますますのご活躍をされることを期待しております。どうも本日はありがとうございました。

【事務局】

それでは、先ほどご指摘がありましたプロジェクトとしてのあと1年半でどこまで達成するかという免疫ダイナミズムの統合的理解、あるいは免疫制御法の確立、ここについての具体的な達成水準がどこにあるのかというところをもう少しクリアにしたものをちょっとお示しいただければと思います。

もう一回相澤先生がおっしゃった推進体制、サブテーマの、そこについてはどういった……。

【有識者議員】

今、提出されているのは、先ほどのようにそれぞれがサブテーマ独立で、進んでいるようなイメージなので、先生が実際にやっておられる実態をうまく表現していただければ、あくまでも中心研究者の研究推進のそれぞれの役割分担であるということでも明確だと思います。

【事務局】

よろしいでしょうか。それでは、今の2点につきましては、ちょっと時間を切って恐縮ですが、来週火曜日までに事務局のほうに電子メールで回答していただければと思いますが、よろしいですか。そういうことで、よろしく願いいたします。

ヒアリングについてはこれで終了させていただきます。どうもありがとうございました。
先ほど説明のあった若手研究者の関係で訂正があるみたいなので。

【説明者】

先ほどちょっといい加減な答えをしてしまいまして、奥村先生のご質問、若手研究者の件ですけれども、延べ13名のポストクが、審良プロジェクトで雇用されました。途中から、初めからというのは区別しておりませんが、そのうちの3名が助教のプロモーションが、自大学、他大学もおります。残りの9名は現在、ポストクとして活動中ですので、そのうち何名かはいい仕事が出てくれば、と私たちも期待しております。ご訂正いたします。

【事務局】

どうもありがとうございました。これでヒアリングを終了させていただきたいと思います。