

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	シグナル伝達エンドソームから切り込む新規炎症制御機構の解明
研究機関・部局・職名	(独) 国立国際医療研究センター研究所・分子炎症制御プロジェクト・プロジェクト長
氏名	反町 典子

【研究目的】

免疫難病の多くは炎症の遷延化を伴い、長期化する治療による経済的負担と患者のQOLの低下は深刻な問題となっている。難病に伴う炎症反応を制御して遷延化を予防するための創薬ターゲットの同定が急務であるものの、炎症反応の制御機構は十分に解明されていない。本研究は、炎症細胞の機能制御機構を、シグナル伝達エンドソームという新しい切り口で解析することにより、炎症制御の新規分子基盤を明らかにし、新規創薬ターゲットを同定することを目的とした。特に、樹状細胞、マクロファージ、好中球のシグナル伝達エンドソームにおいて、TLR やケモカイン/サイトカインのシグナル制御に関わる新規因子を同定し、その作用機序を明らかにすることにより、疾患モデル病態の改善につながり得る創薬ターゲットを見出すことを目指した。

【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

免疫応答と炎症反応の根幹を制御するシグナル伝達エンドソームの作用機構を明らかにすることを目的とし、炎症細胞からエンドソーム・ライソソームを単離し、解析してきた。その結果、樹状細胞、マクロファージ、好中球のエンドリソソームの環境や状態を制御する因子が、炎症シグナルの伝達と疾患病態形成に重要な役割を果たすことを明らかにしている。基礎研究という観点から見れば、質の高い学術研究であるが、研究成果の論文発表が少ないのが残念である。原著英語論文は7報あるが、申請者が中心となったものは1報のみであり、研究成果の積極的な公表という点では成功しているとは言えない。成果の効果や研究開発マネジメント、研究成果の発信については、しっかりと行われており、評価できる。

一方、臨床現場への応用、社会への成果の還元という観点でみると、ヒトレベルでの解析の実施が非常に重要と考えられる。ヒト培養細胞を用いた実験は行われているが、実際にヒトの疾患で、ここで示されたシグナル伝達ライソゾームなどの異常があることがわかると、さらに大きなインパクトが生まれたと考えられる。また、創薬ターゲットについての解析を進めるのと並行して、マウスでみられた事象をどのようにヒトへ応用するかについての計画（例えば SCID-Hu マウスを用いたヒト疾患由来細胞の解析など）も具体的に進められると、さらに発展性が期待できたはずである。

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)

免疫応答と炎症反応の根幹を制御するシグナル伝達エンドソームの作用機構を明らかにすることを目的として、炎症細胞からエンドソーム・ライソゾームを単離精製し、そこに含まれるタンパク質の解析を行い、炎症と関連する数多くの蛋白質を同定している。平成 24 年度の実施状況報告書にもある通り、これらの分子の解析から、今後炎症に関連するシグナルとその制御、将来的には創薬標的の開発につながる事が期待され、その後それに向けた研究が進められてきた。平成 24 年度以降には、シグナル伝達エンドソームの炎症細胞における生理機能と異常な状態における生体への影響（病態）を明らかにすることを目的とした具体的な目標が設定されている。平成 24 年度の研究は単離精製したエンドソーム・ライソゾームのプロテオーム解析とシグナル伝達エンドソームに異常を起こすノックアウトマウスの解析さらには治療目的の実験系も進展させており、目的の達成に向けて仕上げの段階に入っていることがうかがえる。研究計画は全体を通じて概ね順調に進められているが、成果が論文として発表されていないのは残念である。

平成 25 年度以降の課題として、病態改善の治療標的分子の探索とその阻害実験があげられるが、本研究チームでは SLC15A4 について、低分子阻害剤のスクリーニングを行うことを計画している。これに向けて、理化学研究所との共同研究でハイスループットスクリーニングの開発に着手するなどの対応方策が示されていたが、その成果は不明確である。

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)

自己抗体産生は SLE をはじめとする多くの自己免疫疾患の中心的病態となっているが、本研究課題では B cell 内在性の自己抗体産生制御機構の一端を明らかにしたことにより、病態解明や創薬ターゲットとしての重要性が示された点が先進的である。SLC15A4 分子が炎症性腸疾患のみならず、SLE においても関与が見出されたことは自己免疫疾患の成立機転を考える上で極めて興味深い知見と思われる。また、Ly49Q の会合分子の中の特定の分子について、シグナル伝達エンドソームの輸送制御と炎症制御の分子基盤を明らかにすることで、炎症細胞にユニークなシグナル伝達制御機構に迫れる点で他の研究にはない独創的な視点で研究を展開することができるため優位性がある。

その他の知見として、Ly49Q が TLR9 に依存した I 型 IFN 産生に必須の役割を果たすことが示されてきたが、この分子がライソゾームをどのように制御しているかについて新たな知見が得られ、それによって感染刺激化におけるプラズマ樹状細胞の生存に重要な役割を果たすことを明らかにした。

炎症細胞特有のシグナル伝達制御に関わる創薬ターゲットとして SLC15A4 が候補となっているが、今後の解析でその低分子阻害剤が見出されれば、疾患横断的な炎症反応制御治療へと結びつく可能性がある。しかし、それが成果として表れていないのは残念である。このように、研究は概ね当初の計画にそって進展しているが、ブレークスルーと呼べる成果はない。

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)

シグナル伝達制御の時空間的制御についてはまだ不明な点が多いが、個別分子解析によって明らかになってきたシグナル伝達エンドソームの機能と新しい制御機構は免疫学のみならず広く細胞生物学全般に新しい概念を導入するものであるため、その波及効果と貢献の可能性は大きいと思われる。本来炎症は生体防御に必須の反応であるが、正常なコントロールを逸脱し遷延化した炎症をどのように制御して恒常性維持下での炎症反応に回復させられるかという観点から、シグナル伝達エンドソームを突破口とした新しい炎症制御機構の分子基盤の樹立は、炎症病因論の確立や創薬ターゲットの探索に必須となる知見を提供するものであり、ライフ・イノベーションを推進する上で極めて有益な基盤技術確立に直結するものである。また、炎症反応の制御という非常に広範な応用範囲のある生命現象の機構解明が行われ、炎症反応をコントロールできるような分子が同定できれば、感染症や自己免疫疾患などの制御という社会的、医学的に大きな課題の解決に貢献することが見込まれる。

しかし、本課題で得られた知見はすべて動物実験レベルである。特に SLC15A4 については自己免疫疾患の治療分子標的を仮想しているが、そのためにはヒトレベルでの SLC15A の自己免疫疾患への関与の実証が不可欠である。動物レベルでの阻害剤のス

クリーニングが先行しているようであるが、そのこと自体は炎症免疫機構の解明という立場では極めて重要であると思われる。しかし、医療という面から見ると動物モデルとヒト疾患はかならずしも同一のメカニズムで起きるとは限らない。ヒトレベルでの実証の上進めるべきことと思われる。したがって、炎症性の難治疾患の理解に役立つが、真に治療に結びつくかは、今後の進展を見なければ判断できない。

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）

マウスから人への応用を視野に入れて、ヒト培養細胞を用いた実験を計画に取り入れた。より波及効果の大きい成果が得られるように計画を修正するなどの、研究面での柔軟性が示されている。

研究員、研究補助員が安定雇用できたため、両者がチームを形成し効果的な研究体制をとることが可能になり、大きな戦力となって研究推進に貢献している。共同研究についても様々な部署との連携で適切に行われている。研究センター内の研究医療課、経理課、事務委任係、秘書の協力のもとに適切なマネジメントが行われていると思われる。助成金は大筋において当初の予定どおりの執行がなされている。また、本研究課題で購入した備品は継続して国立国際医療研究センターに設置し、研究代表者の研究に有効活用されている。

原著英語論文7報（査読あり）、英文総説1報、日本語総説4報、著書2件、学会発表8件、招待講演5件、プレスリリース3件、国民との対話7件を行っている。ただ、原著英語論文7報の中で、corresponding author となっているのは、1報のみであり、しかも2011年のものである。研究成果の積極的な公表という点では成功しているとは言えない。

高校生を対象としたサイエンススクールや、大学生・大学院生を対象とした免疫学会主催サマースクール、一般向けサイエンスイベント「免疫ふしぎ未来2013」などで積極的に国民との科学・技術対話を行っている。