

# 戦略的創造研究推進事業(CREST)における 研究領域「生体防御のメカニズム」追跡評価報告書

## 1. 総合所見

本研究領域は、生体防御に関する研究をひとつの組織としてまとめ、その作用機構を基礎生物学的観点から明らかにしようとしたものである。すなわち、哺乳類、昆虫、植物などの生体レベルから、細胞、分子、遺伝子レベルまで、非常に幅広い領域にわたって重点的に行われた研究はユニークであり高く評価される。

本研究領域の推進により、免疫系のフレームワークの決定及び免疫制御の分子機構、免疫制御の破綻により惹起される免疫疾患の改善と治療への応用研究が推進され、とりわけ、サイトカインとその受容体、その下流のシグナル伝達機構の解析、各種遺伝子欠損マウスの作出と疾患モデルの開発研究には目を見張るものがあった。また、病原寄生体の進入を感知し、感染初期にそれらを排除する免疫機構の解析など、自然免疫学の研究が花開き始めたのも本研究領域進行中のことであり、それにも大きく貢献した。

その中で、特に審良、谷口、田中、中内らの研究業績に代表されるように、世界的にも突出した優れた成果が生み出された。これらの研究成果は、生物学的、基礎医学的に非常に高い評価が得られているだけでなく、応用面から見てもその後の感染症の予防、免疫疾患に対する診断、治療、予後の判定法の開発に大きく寄与していることから、科学技術発展、さらには健康社会形成への貢献度はきわめて高いといえよう。

従って、本研究領域全体では、当初の目標が十分に達成されただけでなく、その後、予想外ともいえるほどの新しい研究の発展が見られていることから、十二分の成果が得られたと考えられる。しかし一方で、各研究グループ間の研究交流より個々の研究グループの成果が重視されたことは否めない。

また、本研究領域はタイムリーにスタートし、結果として生体防御に関する記念碑的な研究成果を挙げ、免疫難病や感染症等に対する画期的な治療法の開発に直接つながってきている。多くの基礎研究を遂行した後には優れた応用研究成果が予想より短期間に生み出されうることを示すものであり、CREST 研究のような戦略的な基礎研究推進事業の重要性を再確認させるものである。

## 2. 研究成果の発展状況と活用状況

この研究領域は生命科学領域で最近非常に研究が進んだものの一つである。特に、生体防御のメカニズムの解析分野は免疫学、微生物学、さらに細胞生物学を広くカバーする研究分野であり、この期間中にとりわけ免疫学の新たな研究分野である自然免疫分野が発展し、細菌やウイルスの感染時に速やかに進入を察知し防御に働く認知機構が解明された。研究代表者は 20 名におよび、その後も各々の研究者が他の大型プロジェクトにおいて研究を継続している。

中でも審良の自然免疫に関する研究は、当初、単に非特異的な生体防御機構と考えられていた自然免疫系が獲得免疫を動かすための必須の生体系であることがわかり、新しいパラダイムが生まれた。これまで、免疫系の始動には抗原によるリンパ球の活性化が必要と考えられていたが、抗原がまず自然免疫系の細胞に働いて種々のサイトカイン分泌を促し、これにより特異的な獲得免疫系が働く足場ができ、リンパ球活性化が促進されることが明らかになった。その後、審良らはさらに ERATO プロジェクトなどにおいて自然免疫系が用いる MyD88 依存的、非依存的なシグナル経路の存在を明らかにし、さらにこれらの経路に関与する分子の多くを同定した。CREST 以後の論文発表数も加速され、世界で最も注目された研究者に挙げられている。さらに、これらの研究成果は新たなアジュバントの研究、応用へと発展している。

谷口らによる NKT 細胞の研究も発展し、特に臨床応用面で進歩がみられる。注目すべきは NKT 細胞のリガンドであるガラクトシルセラミドをパルスした樹状細胞を生体に投与することにより、患者側の NKT 細胞を活性化する方法であり、現在、進行性悪性腫瘍患者における臨床治験が行われ、予想を超える良い成績が得られている。

田中による免疫プロテアソームの発見とその作用機序の研究もその後大きな展開がある。彼らは最近さらに胸腺特異的なプロテアソームを同定し、現在の免疫系の大きな謎である「胸腺における自己に対する免疫寛容の分子機構」を解明しつつある。この機構が明らかになれば、種々の自己免疫疾患に対する有効な治療法の開発につながると思われる。また、プロテアソーム阻害剤は新しい抗癌剤としても注目されている。

さらに中内の幹細胞研究で蓄積された成果は、現在、悪性腫瘍に対する骨髄移植、臍帯血移植を含む臨床分野で有効に利用されている。また、がん幹細胞研究や、iPS 細胞などを用いた幹細胞由来血小板産生法の開発などにも応用されつつある。

T 細胞増殖に関与する  $\gamma_c$  の発見とそのシグナル制御に関する菅村らの研究も獲得免疫の基本テーマの研究に新しい展開をもたらし、間質性肺炎や炎症性大腸炎の新しい動物モデルを提供するなど、世界トップレベルの研究である。また、1 種類の抗原ペプチドのみを結合した MHC を発現する遺伝子改変マウスを作製した笹月らの研究により、TCR と直接相互作用を持つアミノ酸残基の側鎖の大きさや荷電の有無が、選択される T 細胞レパトリーの多様性に影響することが明らかになった。

飯野、杉山についてはそれぞれ、細胞内カルシウムの動態とシグナルに関する研究、薬物トランスポーターに関する研究は国際的な評価が非常に高い。「生体防御のメカニズム」において重要な基礎的作用原理を明らかにしたものといえる。

以上、ここでは代表的なものを挙げたが、いずれの研究もわが国の生体防御の研究レベルの向上に寄与し、終了後においても、既に世界のトップクラスにある日本の免疫学研究の中核として大いに進展が見られる。この流れは、他のプロジェクトや研究領域に引き継がれ、生命科学領域における免疫学的な手法が感染症研究や再生医学研究の領域にまで大きなインパクトを与え、結果として生命現象の基本的な骨格、病気の成り立ち

やそれに基づいた質の高い画期的な治療法や医療の創製が期待されるような世界的な研究成果につながっている。

### 3. 科学技術の進歩への貢献

各々の研究グループが多くの研究のブレークスルーを生み、すべてが世界のトップレベルではないが、以下のグループからは特に世界的な発展につながる成果が得られている。

審良の toll-like receptor(TLR)および TLR の下流のシグナル伝達機構の研究は、どのようにして自然免疫系が獲得免疫系を効率的に誘導するのかについての解答を分子レベルで明確に与えた。彼の研究成果は近い将来、臨床医学に対しても大きな貢献となる可能性が高い。また、彼らは TLR など免疫病の発症に関わる多くの分子の遺伝子欠損マウスを世界に先駆けて作出し、それを世界中の研究者に提供している。それらを利用して、感染寄生体に対する生体制御研究を飛躍的に進歩させた。

田中の研究は、T細胞が反応する抗原ペプチドがいかにして抗原提示細胞内で生成されて MHC に結合し、有効な免疫反応を誘導するかを明らかにしたもので、免疫反応の新しいチェックポイントを発見した。特に巨大分子の集合体である免疫プロテアソームの構造と機能、その作用機構の解明はまさに田中自身のオリジナルの研究によるものであり、大きな基礎的発見である。現在、プロテアソーム阻害剤の抗癌作用が明らかになり、多発性骨髄腫に対する実験的治療が世界各国で開始されている。基礎研究から応用の芽がほころび出た典型例といえよう。

谷口の NKT 細胞に関する研究も世界のトップクラスの研究で、NKT 細胞の持つサイトカインを介した免疫調節機能の解明と、それをヒトに応用した癌に対する新しい治療法の開発はユニークなものであり、今後のさらなる発展が期待される。

中内は造血幹細胞を高度に純化し、幹細胞 1 個でも然るべき環境があれば造血系全体を再構築できることを明確に示した。さらに、造血幹細胞の分化と自己複製の能力を定量的に捉えることに成功した。これらの研究は現在、幹細胞研究全般において重要と考えられている環境（ニッチ）の分子的解明に応用されつつあり、血液学のみならず、再生医学全般に大きなインパクトを与えるものである。とくに、彼らが開発した造血幹細胞の同定技術、機能解析の技術は、各種の免疫担当細胞群の初期分化と増殖、最終分化の研究において検証され、応用されている。また、ES 細胞の研究や ES 細胞に類似した多能性幹細胞の樹立にも応用されている。

以上、本研究は基礎研究推進事業として開始されたが、その成果が現在、臨床医学に有効に応用されつつあり、科学技術の進歩を通じて社会への貢献度はきわめて高い。

### 4. 研究成果の応用に向けての発展

前項で述べたように、本研究領域の研究成果が科学技術の進歩に貢献した事例は多く、

既に応用面での成果が期待されるだけの大きな潜在力を有しているが、生命科学の基礎研究が実用化にいたるまでにはまだ多くの時間を要することも事実である。そうした潜在力を示す成果事例を以下に挙げてみた。

審良らの自然免疫の研究は、医療・福祉の面で新たなアジュバントの開発、敗血症治療薬、アレルギー治療薬の開発が現実に行われている。特にアジュバントである「ヘマゾイン」は企業と共同で動物のワクチン開発に生かされている。また、敗血症や虚血による急性組織再灌流傷害、ウイルス感染後の急性呼吸逼迫症候群などの重症難治性疾患では、TLR が疾患の発生と病態に必須の役割を果たすことから、TLR シグナル経路阻害剤の開発が急がれている。

谷口らの NKT 細胞の研究は前述のようにがんの治療研究に応用され、肺がんの治療法に新たな応用が期待される。

田中らの研究を発展させたプロテアソーム阻害剤 MG-262 は、世界各国で骨髄腫治療のために臨床で使われ始めている。

杉山らの研究によるトランスポーターの研究成果を基に、生体内での薬物の動きを予測でき、薬効の評価方法の開発が可能になりつつある。

中内らの血液幹細胞の研究は、造血細胞を標的とする遺伝子治療の発展につながり、ES 細胞や iPS 細胞を利用した *in vitro* での血液成分産生の試みとあわせて再生医療の基礎となった。しかし臨床的応用までにはまだ少し時間が必要と思われ将来が期待される。

この他にもインパクトのある研究が見受けられ、今後企業との連携が望まれる。

## 5. 参加研究者のその後の活動状況

生体防御に代表される、生命科学分野の重要な研究は多面的に多彩な研究グループとの共同研究により支えられており、CREST 終了後もその傾向が強まりはしても弱まることはない。参加研究者の多くは、終了後もそれぞれの国内、国外のコミュニティにおいて新たなネットワークを構築し、免疫学、細胞生物学分野で活躍をしていて、以下の研究者のグループから、多くの大学教授、准教授等が輩出されている。

特に審良グループの業績により、自然免疫系の重要性が大きくクローズアップされ、この分野の研究人口が著しく増加した。大阪大学において彼は、WPI 免疫学フロンティア研究センターの長として国内外の研究者の新たなネットワークを立ち上げている。谷口は理化学研究所免疫アレルギー総合研究センター長として、免疫の基礎研究分野で多くの若手研究者の育成に着手すると共に応用面でも活躍している。菅村はその後、東北大学医学系研究科長として若手研究者を育成すると共に、現在は、新たな免疫分野の CREST の研究総括を務める。中内は基礎的な造血幹細胞研究からさらに手を広げ、*in vitro* における血液構成成分の増生技術や固型臓器の形成技術開発にも着手し、日本の再生医療研究の中心的な担い手の一人となっている。また、田中は東京都臨床医学総合

研究所・所長代理として、基礎研究と臨床研究をつなぐ橋渡し役として活躍するとともに、自らも研究室をもち、プロテアソーム研究者を育てている。笹月は本研究の他に文科省のがん特定研究の主要なオーガナイザーとして研究ネットワークの構築に腐心している。また彼は現在、新たな CREST の研究総括も務める。

このように本研究領域の研究者の活躍で研究ネットワークが強化されたことは、時宜を得た研究分野の設定、参加研究者の選定がきわめて重要であることの証左でもある。

## 6. その他

わが国の研究を世界的なレベルに引き上げ、世界をリードできる研究を創生するには CREST のような研究体制を構築することが重要である。しかし採択期間 3 年のうちに、ひとつの研究領域で世界的な研究者を発掘することは並大抵ではない。特に若手の研究者を発掘することは難しい。一例を挙げれば、この CREST での研究成果を世界的なものにした審良は、当時は助教授であった。

ところで、本研究領域の採択課題の中には、研究目標との整合性においてややすぐわないものが一部あり、その後の成果を見ても研究目標に十分沿っていないものがあつた。どのような研究課題を採択するかはきわめて重要であり、またそれがいかに難しいかを物語る。

CREST は戦略的研究推進事業であることから、単に優れた研究者を寄せ集めるのではなく、特定の研究目標の達成に十分に寄与しうる研究者を戦略的な観点から集めることが必要であり、さらに研究総括の強いイニシアチブのもとに研究目標の達成に向けて領域内での積極的な研究交流を図ることが重要であると思われる。また、一見すると大きな研究成果があげられるかどうか不明であっても、チャレンジングな研究課題や若手研究者の採択をする余裕を持って欲しい。これらは研究総括だけでなくアドバイザーの力量にもよるであろう。

優れたプランのもとに、時宜を得た研究課題、研究者を選択できればその意義は大変大きい。特に若手研究者を発掘すれば、思いのほか研究成果が得られ、本研究領域でも優れた応用研究成果が予想より短期間に生み出され得ることを示したものであり、CREST 研究のような戦略的な基礎研究推進事業の重要性を再確認させるものである。CREST 制度のさらなる発展、拡大を期待したい。なお、JST のほうでは既に考慮され実行されていることではあろうが、CREST 終了後の研究成果の評価が低かった研究者の場合は、当該研究者が CREST など JST による他の事業に参加申請をしたとき、本研究領域終了後の進展なども、選考に際して十分参考にしてほしいと思う。

以上