

ERATO 審良自然免疫プロジェクト事後評価報告書

【研究総括】 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
および大阪大学微生物病研究所／教授）

【評価委員】（委員はあいうえお順）

小安 重夫 （委員長：慶應義塾大学医学部／教授）

清野 宏 （東京大学医科学研究所／教授）

中西 守 （愛知学院大学薬学部／教授）

中山 俊憲 （千葉大学大学院医学研究院／教授）

評価の概要

「免疫」は、病原体などの外界異物の体内侵入を察知し排除を行う生体反応であり、「自然免疫」とよばれるしくみと「獲得免疫」とよばれるしくみに大別される。病原体の体内への侵入の初期に発動される生体応答を「自然免疫」とよび、これは全ての多細胞生物に備わっている機能である。

ERATO 審良自然免疫プロジェクトは、免疫系全体の理解のためには、それまで免疫研究の主流であった獲得免疫系のみならず、自然免疫系の解明が重要であるという認識のもと、Toll like receptor (TLR) とよばれる受容体を中心に焦点を当て、これによる微生物成分の認識が、細胞内へどのように伝達され、獲得免疫系の発動を誘導するのかを明らかにすること大きな目的とした。プロジェクト発足当時は、個別に研究が進められがちであった免疫学、細菌学、ウイルス学、さらには寄生虫学を統合する研究基盤を構築し、自然免疫系のパターン認識受容体である TLR からはじまり、細胞内のパターン認識受容体のリガンドからシグナル伝達機構の詳細に至るまで、分子・細胞・個体レベルにおいて詳細に解析し、自然免疫系を介した微生物認識・排除へ向けての免疫応答発動機構の解明に先導的な役割を果たした。特に、個体レベルでの機能の検証に関しては、本プロジェクトの独壇場であった感さえある。

さて、本プロジェクトから学術論文などを通して発表された研究成果が、周辺研究者の耳目を集め、学問体系の開拓に貢献したことは言うに及ばず、感染症による病態の理解、免疫賦活による制御、新たなワクチン開発の方向性、免疫関連疾患の病態理解と制御法の開発などに繋がる可能性を強く示唆するものであるといえる。また、プロジェクトの中で樹立した遺伝子操作マウスを関連研究者に積極的に頒布したことや、将来有望な若手研究者を多数輩出したこともまた、先導的役割を果たしたことを如実に物語る研究活動であり、傑出した「成果」であるといえよう。

上記事由により、本プロジェクトが卓越した研究水準にあり、常に世界の関連研究を大きく先導する立場にあると考えられ、戦略目標「先進医療の実現を目指した先端的基盤技術の探索・創出」に資する十分な成果が得られたと認められる。

1. 研究プロジェクトの設定および運営

1-1. プロジェクトの全体構想

1997 年の Medzhitov と Janeway による Toll like receptor (以下、TLR) の発見を契機として、それまで不明であった細菌やウイルスなどの微生物由来の分子の認識機構の実態が明らかにされた。TLR は免疫細胞のみならず、皮膚や上皮細胞など、外界と接し、病原体と接触する可能性のある細胞に広く分布することから、まさに生体防御の第一線で機能する重要な認識ならびに信号伝達分子であるといえる。TLR の研究によって、生体防御系のなかで漠然と「自然免疫」と呼ばれてきたものが、実は抗体や T 細胞受容体を介した厳密な抗原認識を伴う「獲得免疫」の起動においても極めて重要であることがはっきりと理解され、長い間経験的に使用されてきた免疫賦活剤であるアジュバントの本体が明らかにされたことは、20 世紀の終わりから 21 世紀にかけての免疫学研究の中でも大きな発見であり、進歩であった。

ERATO 審良自然免疫プロジェクトは、研究総括である審良静男博士が、自身の CREST¹ならびに SORST²で得た知見を手がかりとして、TLR による微生物成分の認識によって細胞内へどのような信号が伝達され、ウイルスや細菌に対する生体防御系がいかにして活性化され獲得免疫系の活性化につながるのかを明らかにすることで、「免疫系の全体像を明らかにする」ことを見据えた極めてチャレンジングな構想に基づき、戦略目標「先進医療の実現を目指した先端的基盤技術の探索・創出」のもと、2002 年 11 月に発足した。当時、これまで個別に研究が進められがちであった免疫学に加え、細菌学やウイルス学、さらには寄生虫学を取り込むことで、新たな研究領域の創出につながる可能性を秘めたものとして、ERATO で推進するに相応しい、時宜を得たものであったといえよう。

1-2. プロジェクトの枠組みや研究体制、および研究活動の状況

プロジェクトの全体構想は、生体機能グループ（役割：遺伝子操作マウス作製等により、分子の生体内での機能を解析する）・分子間相互作用グループ（細胞内シグナル伝達で会合する分子群の同定を行うとともに、それらの役割を明らかにする）・構造解析グループ（各分子の結晶構造解析を手段のひとつとして、分子間相互作用の実体像を明らかにする）という 3 つの大きな柱のもとに推進され、これらの研究体制は全て審良総括の本務先である大阪大学微生物病研究所におかれた。ただしこの体制が決して縦割りのものではなく、互いに有機的に結びつきながら運営されたことは、次節以降で詳述する大変独自性の高い、卓越した研究成果が物語っている。自然免疫系のパターン認識受容体である TLR からはじまり、細胞内のパターン認識受容体のリガンドからシグナル伝達機構の詳細に至るまで、緻密な実験による検討を行い、プロジェクト発足時の「免疫系の全体像を明らかにする」というチャレンジングな目標をほぼ達成し、なおかつその成果は近い将来に様々な分野の研究に応用されると思われるものが数多く見られ、結果としてそれらは将来、国民に還元されうるものであらうと考えられる。

さて上記研究成果とは別に、本プロジェクトがもたらしたインパクトなどもまた、

¹ 研究領域「生体防御のメカニズム」・研究課題「遺伝子改変に基づく生体防御システムの解明」1995 年度から 2000 年度まで。

² 研究課題「自然免疫システムの分子機構の解明」

特筆すべき「成果」であるといえよう。その一例として、同プロジェクトで創り出された遺伝子操作マウスを外部研究者へ頒布してきたことは、非常に高く評価できる研究活動である。また、独創性の高い研究成果の多くは数々の研究論文に引用されているが、このことは審良総括らがこの研究領域を先導している何よりの証拠であり、また審良総括がトムソンサイエンティフィック社によって、最も論文引用件数の多い科学者（**Hottest Researcher**³）として選ばれたことをはじめとした、多くの受賞歴もまた、そのことを物語っている。

さて、本プロジェクトからは有力な若手研究者が多数輩出されており、次代を担う人材を育成したという面でも重要な役割を果たしたと評価される。研究の進捗状況に応じて、適宜研究体制の修正等を行ったことも加味して、審良総括のリーダーシップは存分に発揮されたといつて良いだろう。あえて欲をいえば、ERATO の崇高な理念でもある「異分野の結集」の色彩がもう少し強くても良かったかも知れないが、研究成果やその基盤となる研究活動の状況から総合的に判断すると、審良総括の研究体制の構築や運営が良く機能したことを意味している。

上記の点から、研究プロジェクトの設定および運営に関しては、特に優れて的確かつ効果的であったと十分に認められるものである。また、自然免疫系の解明に対して、世界の先導的役割を務め、多くの研究成果が注目されてきたことは、プロジェクト全体の研究活動が、特筆して高いレベルにあったことを示している。以上のことは、我々評価委員のみならず、関連する研究コミュニティとも、同じ意見を共有しうるものであろう。

〔研究プロジェクトの設定および運営〕 **a+** （特に優れて的確かつ効果的であった）
 〔研究活動の状況〕 **a+** （特筆して望ましい研究活動・展開を示した）

2. 研究成果

2-1. 生体機能グループ

本グループは遺伝子操作マウスや小型魚類を用いて、生体レベルでの機能解析を進め、本 ERATO プロジェクトでも中核的役割を果たしてきた。「パターン認識受容体が真に認識しているリガンドは何か？」「リガンドの認識によって細胞はどのような刺激を受けるのか？」という問いに真正面から取り組み、その答えを次々と与えてきたことは、同グループの、ひいては本 ERATO プロジェクトの高い研究推進能力を表す証左であるといえる。緻密な細胞生物学的解析に加え、遺伝子操作マウスにおける個体レベルでの証明を伴った研究の進め方には大変説得力があり、また細胞内シグナル伝達研究においても分子間相互作用グループとの連携がうまく機能していたといえる。中間評価（2006 年 3 月）の時点で研究進捗に難しさが認められた、小型魚類を用いた研究に関しては、その後研究の中止を決断したが、このことは結果として正しいものであったといえる。いずれにしても、研究グループ自身が発見および確立した遺伝子ならびに遺伝子操作マウスを広範囲に活用し、自然免疫系のメカニズムを包括的に

³ <https://www.thomsonscientific.jp/news/press/sw200703/index.shtml>

理解しようとする姿勢は、非常に独創性の高いものとして評価することができる。

中核的役割を担っているともいえるべき本グループから、多くの目を見張るべき研究成果が上がっている点は、非常に高く評価できる点である。中でも (i) 「TLR のシグナル伝達機構の解明」に関しては、TIR⁴ドメインを持つアダプター分子群 TRIF・TRAM 欠損マウスを樹立し、TLR 間のシグナル伝達経路の特異性や I 型インターフェロン産生への経路を明らかにしたこと、UBC13・TBK1・IKKi・TAK1 等のシグナル伝達分子の欠損マウスを樹立し、シグナル伝達経路の概要を解明したこと、下流シグナル伝達においては IRAK-4 のキナーゼ活性が重要であることを明らかにしている。さらに、(ii) 「TLR 非依存性病原体認識機構の解明」に関しては、TLR 非依存的にウイルス二本鎖 RNA を認識するヘリカーゼファミリー RIG-I および MDA5 の生体内における役割を解析し、これらの分子が異なる RNA ウイルス認識に必要であることを明らかにしたが、今後の研究領域を開拓するという意味合いを強く持ち、研究コミュニティにおけるインパクトを与えうる成果であるといえる。また (iii) 開発した遺伝子操作マウスを積極的に外部研究者へ頒布してきたこともまた、特筆して高く評価すべき成果であろう。

さて本グループの研究成果は、感染症による病態の理解、免疫賦活による制御、新たなワクチン開発の方向性、免疫関連疾患の病態理解と制御法の開発などに繋がる可能性を持っている。本グループ自体の今後の方向性としては、網羅的な遺伝子発現解析の結果をもとに、転写因子を中心としたシステムズバイオロジーに方向性を定め、そこにこれまでと同様の遺伝子操作マウスを用いた個体レベル解析とうまく調和させていくとのことであるが、これまでに引き続き、関連する研究者の関心をそそる成果を生み出すことを期待したい。

2-2. 分子間相互作用グループ

本グループでは、細胞内シグナル伝達で会合する分子群の同定を行うとともに、それらシグナル分子とその分子間相互作用を解明することを目指した研究を推進してきた。自然免疫系に関わる受容体群の機能を明らかにするために、TLR を介するシグナル伝達系と、TLR 非依存的に誘導されるウイルス感染応答性シグナル伝達系との 2 つに分類し、詳細な解析を行った。ここにおいて、生体機能グループとの協調関係が相乗的に機能したことを付記しておく。

上記 2-1. (i) でも触れた「TLR のシグナル伝達機構の解明」に関連した研究成果としては、二重鎖 RNA を認識する TLR3 は、TRIF 依存的な経路で炎症性サイトカインを誘導することを明らかにし、ウイルス一本鎖 RNA および DNA 認識に関与する TLR7 および TLR9 は、TRIF ではなく MyD88・IRAK1・TRAF6・IRF7 を含む複合体形成が必須であることなどを明らかにした。また (ii) の「TLR 非依存性病原体認識機構の解明」においては、RIG-I および MDA5 のシグナルに必須のアダプター分子 IPS-1 を同定した。また IPS-1 欠損マウスおよび TRIF 欠損マウスを樹立することで、TLR3 と MDA5 の両者を介するシグナル伝達経路の活性化が poly-IC のもつアジュバンド効果の発揮に必須であることなどを明らかにした。

免疫細胞に限らず、細胞一般のシグナル伝達経路の全容解明から受容体群の機能解明に到達するプロセスの重要性は、十分に認識はされているものの、全容の把握はなかなか容易ではない。今回の成果で得られた多くの知見は、免疫系の全容を解明し

⁴ Toll-インターロイキン 1 受容体。

それを制御する上で基本となりうるものであり、将来の疾患標的の探索にも繋がりを有するものであると評価することができる。今後はシグナル伝達系のいわゆる「時空間的制御の問題」にも取り組んでもらい、自然免疫反応発動機構や特異的免疫応答誘導機構の解明といった、さらなる研究の質の高さの追求に邁進してもらいたい。また研究の完成度を極めるという点では、遺伝子強制発現実験などに関して、より生理的な状況に近い細胞での解析や、新しい細胞実験系の開発にも期待したい。

2-3. 構造解析グループ

本グループは、TLR の高次構造 (立体構造) 解析をグループの主要研究課題とし、同時に、自然免疫系に関与する分子群の細胞内動態の解析、および核酸による自然免疫制御機構の機序解明とその臨床応用への基礎的研究を研究の柱とした。

本グループにとって第一の研究目的ともいえる構造解析の部分については、プロジェクトの研究期間内では、核心たる「構造を理解する」ところまでは達することができなかった。生体機能グループや分子間相互作用グループに比べて全く何もない状態からの実験系の立ち上げであったことや、息の長い取り組みが必要な研究ではあることは認めるものの、中間評価の際にも指摘したこととして、構造生物学を専門とする研究者を積極的に取り込むなど、この課題への人材投入の必要性が望まれたところである。また、グループで作製された **TLR9** 結晶は針状構造をとるため、一般的にいう **X** 線構造解析には不向きである点も、研究の進捗に微妙な影響を及ぼしたことであろう。なお本研究課題は、引き続き「ターゲットタンパク研究プログラム」において、「自然免疫システムにおける病原体認識に関わる分子群の構造解析」として展開されるようであるが、構造解析の部分において、そのブレークスルーを引き起こすのは、構造生物学を専門とする集団による集中的研究による貢献がしばしば大きいことは、これまでのいくつもの歴史が物語っている。ただし、審良総括およびグループの強みは、何といたっても免疫学および分子生物学的な理論・技術基盤が豊富に使えることであり、単に構造の解析だけに留まらず、その生物学的意味や応用についても十分に展開できるポテンシャルがあることを心がけ、研究を推進してもらいたい。それゆえ、先にも述べたように、構造生物学の研究者との緊密な連携は必須であることを強調しておきたい。

また本グループでの大きな成果としては、(i) **TLR9** の新たなリガンド (マラリア原虫のヘモジン) の同定と動物モデルによる生態学的意義の解明、(ii) **TLR** 非依存的に自然免疫賦活作用を有する一本鎖 **RNA** や **B-DNA** の同定と、その作用機序の解明などが挙げられる。「構造解析」という初期のグループ名設定には必ずしもとらわれず、5 年間の中で自由な発想に基づき研究実施を行うことが **ERATO** の掲げる理念であるとするならば、寄生虫感染における自然免疫系の役割を明らかにするなど、独自の視点から寄生虫学進歩への貢献を成し遂げており、他の 2 グループとは違った異彩を放つ研究が進められた。今後賦活機能の理解や、新たな賦活剤 (アジュバント) 開発にも資する成果になることを期待したい。

以上ここまで、**ERATO** 審良プロジェクトを構成する 3 つの研究グループの研究成果について述べてきた。自然免疫系における微生物由来分子群の認識機構を分子・細胞・個体レベルで統合的に理解できる技術基盤を確立し、また自然免疫と獲得免疫を結びつける原理の理解は、感染症や免疫関連疾患の発症機序や病態理解に繋がるだけでなく、制御法の開発にも重要な示唆を与えるものであるといえる。またこれらの

成果は同時に、感染症制御の究極であるワクチン開発に向けて、自然免疫系を標的とした新しい方向性を提示するものである。さらにワクチン開発に必須ともいえる賦活剤開発にも有用な情報を提供した。将来の社会・産業へのインパクトも含めて、本プロジェクトから世に出た成果の秀逸さを高く評価することができる。

〔研究成果（科学的側面）〕 **a+**（成果として秀逸である）

〔研究成果（産業・社会的側面）〕 **a+**（成果として秀逸である）

3. 総合所見

ERATO 審良自然免疫プロジェクトは、「免疫系の全容を理解する」には、それまでの免疫研究の中心であった獲得免疫系のみならず、自然免疫系の解明が重要であるという認識のもと、自然免疫系に関連する分子機構を包括的に理解し、自然免疫系の活性化から獲得免疫系成立への関与を探究する研究を推し進めてきた。TLR ファミリーの自然免疫における役割を手がかりに、「感染と免疫」という視点から、免疫学・細菌学・ウイルス学・寄生虫学の統合的研究基盤を構築し、分子・細胞・個体レベルで自然免疫系を介した微生物認識・排除へ向けての免疫応答発動機構の解明に先導的役割を果たした。「免疫系の全容を理解する」というチャレンジングなゴール設定に対し、学問体系としての発展に貢献しただけでなく、感染症や免疫関連疾患の発症機序や病態理解、および制御法の開発にも極めて重要な示唆を与えるものであるといえる。このように、自然免疫をキーワードにした、将来へと繋がる新たな研究領域を切り開いたことや、その一方で、将来有望な若手研究者を育成したことは、本プロジェクトが卓越した研究水準にあったからこそその結果であり、以上を総合すると、戦略目標「先進医療の実現を目指した先端的基盤技術の探索・創出」に資する十分な成果が得られたというのが、評価委員の一致した意見である。

〔総合評価〕 **A+**（戦略目標に資する十分な成果が得られた）

以上