

平成27年度
革新的先端研究開発支援事業
「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」研究開発領域
課題事後評価結果

平成28年3月

革新的先端研究開発支援事業
「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」研究開発領域
課題事後評価委員会

－ 目 次 －

I. 概要

1. 研究開発領域の概要
2. 評価の概要
 - (1) 評価会の実施時期
 - (2) 評価委員一覧
 - (3) 評価の観点

II. 課題別評価結果

1. 平成22年度採択研究開発課題
 - (1) 代表者：渋谷 彰 (筑波大学)
 - (2) 代表者：竹田 潔 (大阪大学)

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

本研究領域は、アレルギー疾患や自己免疫疾患を中心とするヒトの免疫疾患を予防・診断・治療することを目的に、免疫システムを適正に機能させる基盤技術の構築を目指す研究を対象としています。

アレルギー疾患や自己免疫疾患を中心とする疾患には国民のQOLを低下させるとされるものから重篤な場合は死に至るものまであります。このような疾患についてこれまでに深められてきた分子、細胞、器官・組織といったレベルにおける免疫機構や制御に関する理解を個体レベルの高次調節免疫ネットワークシステムの理解へと発展させ、臨床応用へとつないでいきます。

具体的な研究課題としては、制御性細胞による免疫調節機構、粘膜免疫系・自己免疫系・獲得免疫系・自然免疫系の構築機構とその制御、自己免疫疾患・アレルギー疾患の発症機構、免疫と感染制御機構、疾患に対する薬剤・ワクチンなどの開発と効果測定、疾患の診断・治療法の確立、などが含まれます。

2. 評価の概要

(1) 評価の実施時期

研究終了時に実施。

(2) 評価委員一覧

研究開発総括

菅村 和夫 宮城県立病院機構宮城県立がんセンター 特任部長

評価委員

斉藤 隆 理化学研究所統合生命医科学研究センター グループディレクター

坂口 志文 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 教授

渋谷 和子 筑波大学医学医療系 准教授

高津 聖志 富山県薬事研究所 所長

徳久 剛史 千葉大学 学長

能勢 真人 愛媛大学 名誉教授・客員教授

花井 陳雄 協和発酵キリン(株) 代表取締役社長

宮坂 信之 東京医科歯科大学 名誉教授

山本 一彦 東京大学大学院医学系研究科 教授

外部専門家

垣生 園子 東京医科歯科大学医学部 客員教授

(3) 評価項目

本評価委員会においては、以下の評価項目に基づき総合的に評価が実施された。

①研究開発進捗状況について

- ・ 研究開発計画に対する達成状況はどうか

②研究開発成果について

- ・ 予定していた成果が着実に得られたか
- ・ 当初計画では想定されていなかった新たな展開やそれによる成果が得られたか
- ・ 成果は、科学技術上のインパクト、国内外の類似研究と比較した際のレベルや重要度などの点で、質的に高いものであるか
- ・ 成果は医療分野の進展に資するものであるか
- ・ 成果は新技術の創出に資するものであるか
- ・ 成果は社会的ニーズに対応するものであるか
- ・ 成果は研究開発目標の達成に貢献し、社会的なインパクトを与えるものであるか
- ・ 必要な知的財産の確保がなされたか

③実施体制

- ・ 研究開発代表者を中心とした研究開発体制が適切に組織されていたか
- ・ 十分な連携体制が構築されていたか
- ・ 国内外の研究者や臨床医、産業界等との連携によるネットワーク形成がなされたか

④今後の見通し

- ・ 今後研究開発成果のさらなる展開が期待できるか

⑤その他事業で定める事項

- ・ 研究開発費の執行状況は効率的・効果的であったか
(各グループの研究開発費は有効に執行されたか、購入機器は有効に活用されたか等)
- ・ インキュベータータイプに展開すべきものか

⑥総合評価

①～⑤及び下記の事項を勘案して総合評価する

- ・ 生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守していたか
- ・ ユニットタイプについては、若手研究者のキャリアパス支援が図られていたか
- ・ 専門学術雑誌への発表並びに学会での講演及び発表など科学技術コミュニケーション活動（アウトリーチ活動）が図られていたか

Ⅱ. 課題別評価結果

1. 平成22年度採択研究開発課題

研究開発課題名

ヒト肥満細胞活性化制御技術の開発によるアレルギー疾患の克服

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

渋谷 彰（筑波大学医学医療系 教授）

研究開発分担者

なし

事後評価結果

アレルギー性疾患において重要な役割を担う肥満細胞に着目して、同細胞の活性を抑制する新たな抑制性受容体ならびにリガンドを同定し、疾患発症制御にこれら受容体・リガンド系が深く関わることを明らかにした。主な研究成果としては次のとおり挙げられる：(1)肥満細胞に発現する抑制性受容体として Allergin-1, MAIR-I, MAIR-II, CD300H を同定し、さらにそれらのリガンドが全てリン脂質であることを証明して、脂質受容体分子群による自然免疫系の制御という新たな概念を提唱した。(2)MAIR-I リガンドとしてフォスファチジルセリン (PS) を同定し、アポトーシス細胞上の PS を肥満細胞が認識することでケモカイン産生が抑制され腹膜炎による敗血症発症が阻害されることを証明した。(3)ヒト肥満細胞の新たな抑制性受容体として Tek を、また Nc/Nga マウスのアトピー原因遺伝子を同定したことから、アレルギー性疾患の新たな制御機構の存在が示唆された。(4)抗生物質投与による腸内細菌のバランスの乱れが、喘息を悪化させるということをマウスモデルで証明したことから、新たな治療法開発の可能性が示された。

さらに、若手の育成に努めている点も評価された。ヒト疾患解析に関しては、臨床医や遺伝学者、創薬企業との連携も進められており、今後、本成果をさらに深化させるべく解析を続け、アレルギー性疾患の新たな治療法を開発されることが期待される。

以上より、優れた成果が得られていると評価できる。

研究開発課題名

自然免疫系を標的とした腸管免疫疾患の制御技術の開発

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

竹田 潔（大阪大学大学院医学研究科 教授）

研究開発分担者

なし

事後評価結果

課題中間評価で指摘された臨床との連携について、その後の研究計画に反映し、マウスのみならずヒトにおいても研究が進められてきた。最終的には、次に掲げるような独創的で優れた研究成果を挙げ、炎症性腸疾患の制御機構の理解と新規治療法開発への展望が示された：(1) 腸管特異的炎症を抑制する新規制御性ミエロイド(Mreg) 細胞を同定し、Mreg 細胞が腸管恒常性維持に機能していることを明らかにした。また、Mreg 細胞の分化誘導に転写因子 Spi-C と鉄イオンが関与していることを証明し、鉄欠乏食摂取マウスが DSS 腸炎に高感受性になることを明らかにした。(2) ヒト腸管に Th17 細胞誘導活性を有する樹状細胞を見出し、クローン病患者ではこの細胞の Th17 誘導活性が増強していることを証明した。また、ヒト Mreg 細胞も見出し、ヒト Mreg 細胞数が潰瘍性大腸炎患者で減少していることを証明した。(3) 腸管上皮に発現し腸管バリア機能維持に関わる分子として RNF186 と Lypd8 を同定した。潰瘍性大腸炎(UC)患者では、RNF186 に変異がみられ、腸管炎症に感受性となることを明らかにした。他方、Lypd8 は細菌鞭毛に会合し、細菌の運動性を抑制することで腸管バリア機能維持に関わっていることを明らかにすると共に、UC 患者では Lypd8 発現が著減しているためにバリア機能が減弱し、腸管炎症に感受性となることを明らかにした。

いずれも新規治療法開発に直結することが期待される成果で、社会的なインパクトも大きい。今後、国内外での知的財産確保に努めて、医療応用を視野に入れた研究開発を進めることが期待される。

以上より、当初の目標を超える優れた成果が得られていると評価できる。