

平成28年度  
革新的先端研究開発支援事業  
「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた  
基盤技術の創出」研究開発領域  
課題事後評価結果

平成29年3月

革新的先端研究開発支援事業  
「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」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) 評価項目

## II. 課題別評価結果

1. 平成23年度採択研究開発課題
  - (1) 代表者：中山 俊憲 (千葉大学)
  - (2) 代表者：濡木 理 (東京大学)
  - (3) 代表者：松本 満 (徳島大学)
  - (4) 代表者：安友 康二 (徳島大学)
  - (5) 代表者：山本 雅之 (東北大学)

# I. 概要

## 1. 研究開発領域の概要

本研究領域では、炎症が慢性化する機構を明らかにし、慢性炎症を早期に検出し、制御し、消退させ、修復する基盤技術の創出を目的とします。具体的には、(1) 炎症制御の破綻機構を明らかにすることにより、炎症の慢性化を誘導、維持する因子を同定する、(2) 炎症の慢性化によりどのようにして特定の疾患（がん、神経変性疾患、動脈硬化性疾患などを含む）が発症するのか、その機序を明らかにし、制御する基盤技術を創出する、(3) 炎症の慢性化の早期発見および定量的な評価を可能にする基盤技術を創出する、などを目指した研究を対象とします。なかでも、従来の基礎のみ、あるいは臨床のみの研究ではなく、十分なエビデンスに基づいた知見を高次炎症調節機構の理解にまで昇華させ、新たな先制医療基盤技術の開発につなげられるような視点をもつ研究を重視します。

## 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

宮坂 昌之 大阪大学未来戦略機構 特任教授

評価委員

稲垣 暢也 京都大学大学院医学研究科 教授

今村 健志 愛媛大学大学院医学系研究科 教授

植松 智 東京大学医科学研究所 特任教授

大杉 義征 元一橋大学イノベーション研究センター 特任教授

高 昌星 信州大学医学部 教授

高津 聖志 富山県薬事研究所 所長

高柳 広 東京大学大学院医学系研究科 教授

瀧原 圭子 大阪大学保健センター センター長

村上 正晃 北海道大学遺伝子病制御研究所 所長

横溝 岳彦 順天堂大学大学院医学研究科 教授

吉村 昭彦 慶應義塾大学医学部 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研究開発達成状況について

- ・ 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へ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
- ・ ユニットタイプについてはチーム内で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
- ・ 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)

#### 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
- ・ インキュベータータイプに展開すべきものか

#### ⑤その他事業で定める事項

- ・ ソロタイプについては、制度として世界レベルの若手研究リーダーの輩出も期待されている観点から、研究開発代表者の研究者としての飛躍につながったか、またはつながると期待されるか(加点項目)

#### 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23年度採択研究開発課題

## 研究開発課題名

気道炎症の慢性化機構の解明と病態制御治療戦略の基盤構築

## 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（評価時点）

研究開発代表者

中山 俊憲（千葉大学大学院医学研究院 教授）

研究開発分担者

なし

## 事後評価結果

本研究開発において、中山チームは、炎症の遷延化をもたらす細胞の一つとして、IL-5 を大量に産生する記憶型 pathogenic Th2 細胞を同定し、その生体での誘導・維持に、環境サイトカイン IL-33 や誘導性気管支関連リンパ組織中のリンパ管内皮細胞が重要な役割を果たすことを明らかにするとともに、好酸球性副鼻腔炎の病態形成に記憶型 pathogenic Th2 細胞が深く関与していることも明らかにした。また、炎症局所への炎症細胞浸潤に重要な役割を果たす CD69 分子のリガンド分子としてミオシン軽鎖 9/12(My19/12)を新たに同定し、抗 My19/12 抗体の投与により、OVA およびダニ（HDM）抗原誘導性のマウス気道炎症が抑制できることを明らかにした。現在、国内製薬企業とともにヒト型抗 My19/12 抗体の作成に成功し、ヒトでの治験を計画中である。

本研究は、慢性気道炎症における記憶型 pathogenic Th 細胞の役割に関する詳細な解析を通じて、その誘導・維持機構の一端を実験モデルと臨床検体の両方において明らかにしており、大きく評価できる。基礎および臨床研究者の連携による研究開発体制が有効に機能し、「気道炎症の慢性化機構の解明と病態制御治療戦略の開発」という社会的ニーズの高い課題に対して優れた成果が得られている。

今後、臨床応用に向けた研究が進捗し、記憶型 pathogenic Th 細胞の選択的除去あるいは機能的修飾による新たな慢性炎症性疾患に対する治療法の開発が期待される。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

## 研究開発課題名

慢性炎症による疾患発症機構の構造基盤

## 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（評価時点）

研究開発代表者

濡木 理（東京大学大学院理学系研究科 教授）

研究開発分担者

青木 淳賢（東北大学大学院薬学研究科 教授）

徳永 文稔（大阪市立大学大学院医学研究科 教授）

## 事後評価結果

本研究開発において、濡木チームは、慢性炎症病態形成に関わる脂質メディエーターLPAを作る ATX (Enpp2) やその他の Enpp ファミリー酵素 (Enpp1、Enpp6) について立体構造を解析し、その知見からこれらの酵素に対する低分子阻害剤や核酸阻害剤を創出した。さらに、リゾリン脂質 (LysoPS) が炎症の際に発現増加し、LysoPS に特異的に反応する受容体 (LPS1/GPR34、LPS2/P2Y10、LPS3/GPR174、LPS2L) を介して免疫細胞に働くことを明らかにした。さらに、これらの受容体の高次構造解析や、ノックアウトマウスを利用した機能解析から、LysoPS が免疫抑制能をもつことを明らかにした。また、直鎖状ポリユビキチン鎖を生成する LUBAC ユビキチンリガーゼが、炎症の進展に重要な NF- $\kappa$ B シグナルの活性化に必須であることを明らかにし、脱ユビキチン化酵素 (A20) や optineurin が直鎖状ユビキチン鎖に特異的に結合するとともに、その機能破綻がそれぞれ B 細胞リンパ腫や神経変性疾患 (ALS) を引き起こすことを明らかにした。さらに、CRISPR の一つである Cas9 や新規 CRISPR である Cpf1 についてガイド RNA および 2 本鎖ターゲット DNA との 4 者複合体の高分解能構造解析にそれぞれ成功し、PAM 認識機構の共通原理を解明した。これによりゲノム編集技術がさらに効率化し、慢性炎症に関わる遺伝子改変技術の新たな開発につながることを期待される。

本研究では、構造生物学的アプローチによる炎症関連酵素や受容体の構造決定および作用機構の解明から、その阻害剤や作動薬・逆作動薬の開発が進んでおり、慢性炎症研究において大きな一歩が得られつつある。さらに、CRISPR/Cas9 の構造決定を通じてゲノム編集技術を効率化することにより、その医学応用が期待できる。

今後、現在進行中の製薬企業やベンチャーとの研究開発がさらに進み、慢性炎症疾患や神経難病の治療法の開発が一層進展することを期待する。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

## 研究開発課題名

臓器特異的自己免疫疾患の病態解明による慢性炎症制御法の開発

## 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（評価時点）

研究開発代表者

松本 満 （徳島大学先端酵素学研究所 教授）

研究開発分担者

なし

## 事後評価結果

本研究開発において、松本チームは「Aireによる多様な自己抗原の発現調節機構が Aire の胸腺髄質上皮細胞の分化誘導作用に伴う二次的現象である」という成熟化モデルを提唱し、その仮説を支持する知見を集積している。また、自己反応性 T 細胞の除去ではなく、自己免疫を顕在化させる炎症病態の制御によって臓器特異的自己免疫疾患への進展を阻止する新たな治療法開発の可能性や、Ly6C が胸腺髄質上皮細胞の機能的マーカーである可能性についても報告している。しかし、炎症の慢性化を引き起こす要因に関しては、精力的に研究を進めたものの、Aire による自己抗原発現のメカニズム解明に十分迫ることができず、Aire の機能解明を通して自己免疫反応の回避を図るという目的は達成できず、不十分な研究結果に終わっている。研究内容や用いられた技術は比較的高いものであったが、仮説を証明するような成果を得るには至らず、当初の目標であった胸腺での Aire の機能解明を介しての慢性炎症の機序解明には残念ながらかなりまだ距離がある状態である。また、研究参加者が研究開発代表者のチームのみで、少なく、より積極的に国内外の他の研究者との連携を行うべきであったと思われる。

自己免疫疾患発症メカニズムの解明は重要な社会的ニーズであることから、今後、現在進行中の研究成果を論文化・公開していくことが強く望まれる。さらに、新たに樹立したマウスの多発性筋炎モデルを利用し、ヒトとの相似性、相違性の解析を進めつつ病態進展のメカニズムを解明することができれば、治療薬開発へのヒントが得られる可能性があると考えられる。

以上より、当初計画から見て成果はやや不十分であると思われる。

## 研究開発課題名

稀少遺伝性炎症疾患の原因遺伝子同定に基づく炎症制御法の開発

## 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（評価時点）

研究開発代表者

安友 康二（徳島大学大学院医歯薬学研究部 教授）

研究開発分担者

西岡 安彦（徳島大学大学院医歯薬学研究部 教授）

## 事後評価結果

本研究開発において、安友チームは、家族性寒冷蕁麻疹の原因遺伝子として *NLR4* を同定し、変異 *Nlr4* 発現マウスにおいて *IL-1 $\beta$*  の産生亢進と共に *IL-17A* の産生を原因として炎症応答が誘起されることを明らかにし、ヒト炎症病態の進展に関わる新たな治療標的候補を見出した。また、家族性肺線維症の原因遺伝子として *IPF1* を同定し、ヒトと同じ変異を持つマウスでは肺線維症が自然発症することを明らかにした。

本研究から、ゲノム解析から疾患原因遺伝子候補を同定し異常遺伝子発現マウスの作成により当該疾患の再現性を調べるアプローチが極めて有効であることが明らかになった。慢性炎症に特化したものではないが、国際的に優れた炎症機構研究である。また、新たな稀少遺伝性炎症疾患の原因遺伝子を同定するなど、当初の予定を越えた成果が得られている。臨床医も含めた学内・学外との連携が十分に機能し、若手、中堅研究者に対して十分な指導がなされ、非常にチームワークの良い研究チームが醸成されている。

今後、本チームの研究によりさらにいくつもの炎症の誘起、遷延化に関わる遺伝子が同定される可能性があり、慢性炎症の発症機構の解明やその制御による治療法の開発に向けて新たな展開が期待される。特にこれまで適切な治療法がなかった肺線維症の病因が一部明らかになったことは非常に大きく、今後、知的財産の確保も含めて一層研究開発が進むことを期待する。

以上より、当初計画に照らしてやや優れた成果が得られていると言える。

## 研究開発課題名

環境応答破綻がもたらす炎症の慢性化機構と治療戦略

## 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（評価時点）

研究開発代表者

山本 雅之（東北大学大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

本橋 ほづみ（東北大学加齢医学研究所 教授）

田中 伸幸（宮城県がんセンター 部長）（平成 27 年 4 月より本橋 G に編入）

## 事後評価結果

本研究開発において、山本チームは、新たなモデルマウスの樹立により、異物代謝第 1 相反応鍵因子である AhR や神経伸長因子の artemin がアトピー性皮膚炎の病態形成に重要であることを明らかにした。また、異物代謝第 2 相反応を担う Nrf2 が IL-6 や IL-1 $\beta$  の炎症性サイトカイン遺伝子の発現阻害を介することにより炎症反応を抑制することや、Nrf2 が腎炎進展において保護作用を示すことについても明らかにした。さらに、炎症反応を個体レベルで可視的にモニターできるヒト IL-6-LUC マウスの樹立に成功した。

これらの研究は、慢性炎症研究として優れたものであり、また、Nrf2 を標的とする鎌状赤血球症の炎症改善やがん治療への応用的研究は実用化の可能性があり、興味深い。特に、罹患患者数の多いアトピー性皮膚炎を模倣する動物モデルにおいて環境異物・ストレスの慢性炎症に対する影響を分子レベルで明らかにしたことは大きく評価でき、社会的ニーズに十分対応するものである。得られた成果は、一流国際誌に論文発表され、プレス発表も精力的に行われ、社会的インパクトも大きい。一方、知的財産については、部分的確保に留まり、特に重要な部分の知的財産は積極的に確保することが望まれる。

今後、特に臨床との連携や特許化による企業との連携が加速化し、独自の知見を基にした新たなアトピー性皮膚炎治療法の確立や新規抗炎症剤の開発等が進捗することを期待する。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。