

平成29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30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24年度採択研究開発課題

(1) 代表者：大島 正伸（金沢大学）

(2) 代表者：熊ノ郷 淳（大阪大学）

(3) 代表者：坂口 志文（大阪大学）

(4) 代表者：竹内 理（京都大学）

# 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が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、病院長

今村 健志 愛媛大学大学院医学系研究科 教授

植松 智 千葉大学大学院医学研究院 教授

大杉 義征 大杉バイオファーマ・コンサルティング株式会社 代表取締役会長

高 昌星 社会医療法人城西医療財団 城西病院 理事、病院長

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 大阪大学キャンパスライフ健康支援センター 保健管理部門長

村上 正晃 北海道大学遺伝子病制御研究所 所長、教授

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

- ・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

- ・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、研究開発分担者を置いている場合は、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事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目

- ・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
- ・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を勘案しつつこれらと別に評点を付し、総合評価をする

## Ⅱ. 課題別評価結果

### 1. 平成24年度採択研究開発課題

## 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：消化器がんの発生・進展過程における慢性炎症の誘導と役割の解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

大島 正伸（金沢大学がん進展制御研究所 教授）

研究開発分担者

なし

3. 事後評価結果

本研究開発において、大島チームは、消化管腫瘍における炎症反応遷延化の機序、慢性炎症による発がん、悪性化誘導機序の解明に向けて、独自のマウスモデルを用いて取組んだ。その結果、胃がんの発生初期に TLR/MyD88 による自然免疫反応が腫瘍細胞の TLR2 を誘導し、COX-2 依存的な炎症反応および胃がん発生促進作用に重要である事を明らかにした。また、炎症性サイトカイン TNF- $\alpha$  が誘導する発がん促進因子として Noxo1 を特定し、NOX1/ROS シグナルの活性化が炎症反応依存的な胃粘膜上皮の過形成を誘導することを明らかにした。さらに、大腸がんでは、炎症性マクロファージが発現する MT1-MMP を介して MMP2 依存的に TGF $\beta$ シグナルが抑制され、TGF $\beta$ 遮断と炎症反応誘導が相まって浸潤がんの発生に寄与する可能性を示したとともに、変異 p53 が自然免疫系を活性化し、炎症反応促進に関わる示唆的な所見を得た。これに加えて、大腸がんの浸潤・転移などの悪性化進展に重要な役割を果たす主要なドライバー遺伝子の変異を種々の組み合わせで導入したマウスを作成し、腫瘍組織由来オルガノイドの樹立と、ヒト大腸がんの悪性化および転移を再現する移植モデルを開発した。

これまでがんにおける感染以外の炎症誘導機構は不明であったが、これらの研究は、がんで見られるドライバー変異ががん以外の微小環境にも働いて、がんの炎症誘導や遷延化に働き、がんの発生と悪性化に関わっていることを明らかにしたことは評価できる。知的財産の確保も確実に行われ、若手研究者のキャリアパス支援にも熱心に取り組んだ事も評価できる。

一方、炎症部位における免疫細胞の分析などを通じた詳細なメカニズム解析やヒトがんへの還元はこれからの課題であり、現在進行中の免疫研究者や臨床研究者らとの共同研究の更なる促進が望まれる。腫瘍の転移が腫瘍死の主な原因であり、ヒトの状況を反映した転移モデルの確立は今後の新技術の創出にもつながる可能性があり、医療応用面からも社会的ニーズが高い。今後、最先端の研究を取り込み、これまで得られた成果を更に発展させることを期待する。

以上の事から、当初の計画に照らして妥当な結果が得られたと言える。

## 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：慢性炎症におけるガイドランス因子の病的意義の解明とその制御

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

熊ノ郷 淳（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

なし

3. 事後評価結果

本研究開発において、熊ノ郷チームは、セマフォリンの一つ **Sema4A** が家族性網膜色素変性症や慢性の炎症性発癌として知られる家族性大腸癌の原因遺伝子の一つであることを見出した。また、可溶性 **Sema4A** が多発性硬化症の病態やインターフェロン反応性の判定に有効であることを示し、可溶性 **Sema4A** の血中濃度測定が多発性硬化症の診断基準の一つとして 2017 年多発性硬化症治療ガイドラインに記載された。さらに、**p18/mTORC1** を介したアミノ酸センシングシグナルが脂質センサーシグナルに合流して炎症制御に関わることを明らかにしたことは概念的に新しく、大きく注目される。これに加えて、関節リウマチ及び ANCA 関連血管炎の病態進展に細胞膜から切断された可溶性 **Sema4D** が関与しており、好中球において **Sema4D** が免疫チェックポイントとして恒常性の維持に寄与していることを明らかにするなど、各種セマフォリンおよびその関連分子が慢性炎症性疾患の診断マーカーや治療標的となり得ることを示した。さらに、当初の計画を超えて、**Sema7D** が結合するインテグリンのうち、**β7 鎖** がヒトの骨髄腫の治療標的となり得る事を明らかにした。また、実験レベルではあるものの、肺線維化を非侵襲的に評価するためのマルチモーダルイメージングシステムを新たに開発した。

これらの研究では、免疫、炎症、代謝、肥満、がんといった多様な生命現象と病態におけるセマフォリン分子群の作用機序と生理的意義を基礎研究と臨床研究を融合させることにより明らかにしており、高く評価できる。さらに、慢性炎症では単なる炎症の持続期間が問題なのではなく、持続的な炎症制御機構の破綻があることが重要であることを明らかにしており、慢性炎症の診断・病態判定に新たなパラメーターを提供した点も高く評価できる。今後、分子メカニズムについてさらに理解を深める一方、現在進めている企業との連携を加速させ、関連抗体測定キット開発、抗体医薬の開発を通じて成果の医療現場への早期還元を実現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。

## 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：制御性 T 細胞による慢性炎症制御技術の開発

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

坂口 志文（大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任教授）

研究開発分担者

なし

3. 事後評価結果

本研究開発において、坂口チームは、制御性 T 細胞（Treg）の細胞系譜の決定機構、分化誘導機構、および機能安定化機構の解明を試み、Treg の分化誘導には転写因子 Foxp3 の誘導だけでなく Treg 特異的なエピゲノムパターンの発現が必須であることを見出した。その Treg 特異的なエピゲノムの成立に必須な因子としてゲノムオーガナイザー Satb1 を同定し、これが Treg 分化初期からスーパーエンハンサーの成立に重要な役割を果たして胸腺での Treg の発生・分化に必須であることを明らかにした。また、Treg の免疫抑制機構についても解析を進め、Treg が低親和性 CD4、CD8 T 細胞に対してアナジを誘導する一方、高親和性 T 細胞に対してはアポトーシスを誘導することにより T 細胞の機能抑制をすることを明らかにした。これに加えて、関節リウマチ・モデルマウスから、関節炎を惹起する自己反応性 TCR とその抗原を同定し、ヒトの関節リウマチ患者でも、同じ抗原に対する反応が認められたことから、関節リウマチの原因となる候補抗原の同定法を示すとともに、T 細胞受容体に介在する ZAP70 分子に変異を導入することにより新たな慢性炎症疾患モデルマウスを作成することについても成功した。

これらの研究は、学問的な観点からのみならず科学技術の側面からも国際的にトップクラスであり、Treg を治療に用いるために必要な基盤技術創出の糸口となる多くの知見が得られた点で高く評価できる。免疫疾患治療法の確立や、Treg 制御による慢性炎症制御は社会的ニーズも高いことから、これらの実現に向けた基礎的な知見が集積されている点も評価できる。

今後は、必要な知的財産を確保し、臨床研究者や製薬企業との連携を推し進め、Treg の安定した産生と供給に必要な技術を確認させ、ヒトの慢性炎症制御への応用の実現に向けて更なる研究の展開を期待する。

以上より、当初の計画に照らして極めて優れた成果が得られていると言える。

## 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：自然免疫における転写後調節を介した慢性炎症抑制メカニズムの解析

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

竹内 理（京都大学ウイルス・再生医科学研究所 教授）

研究開発分担者

なし

3. 事後評価結果

本研究開発において、竹内チームは、RNA 分解酵素 Regnase-1 と Roquin が IL-6 などの主要炎症関連分子をコードする mRNA の 3'非翻訳領域に存在するステムループ構造を認識しており、Roquin が翻訳不活性化状態の mRNA を分解するのに対して、Regnase-1 は UPF1 依存的に翻訳活性化状態の mRNA を分解することで炎症性サイトカインの発現を厳密に制御していることを明らかにした。さらに、Regnase は主に ER やリボソーム、Roquin はストレス顆粒や P 小体に発現して、それぞれが炎症性サイトカインを mRNA レベルで時空間的に異なる機構で制御することや、Regnase-1 が獲得免疫細胞である T 細胞にも発現し、T 細胞活性化の制御にも必須の役割を果たすこと、そして T 細胞での Regnase, Roquin 欠損は心筋炎や心臓線維化をもたらすことを見出した。また、Regnase-1 が mRNA の分解を通じて鉄代謝を調節する鍵分子であることも見つけ、Regnase-1 が慢性炎症に関連する貧血にも関係していることを明らかにした。また、未発表ではあるが Regnase の機能制御による新たな免疫制御法の開発も進めている。

これらの研究は、基盤研究としてきわめて高いレベルであり、慢性炎症における転写後調節の意義とその分子機序を詳細に明らかにしただけでなく、T 細胞の活性化や鉄代謝の制御といった、当初の計画を超えた成果を上げたことは高く評価できる。これらの成果は、転写後調節を介した新たな慢性炎症性疾患制御法の開発につながる可能性があり、社会的ニーズにも合致するものである。今後、必要な知的財産の確保を進めるとともに、臨床研究者および企業との連携を加速させ、独自の知見を基にした新たな慢性炎症制御法の開発が進捗することを期待する。

以上より、当初の計画に照らして優れた成果が得られていると言える。