

免疫記憶の理解と その制御に資する医療シーズの創出

研究開発総括 (PS) : 中山 俊憲 (千葉大学 学長)

研究開発副総括 (PO) : 竹田 潔 (大阪大学大学院医学系研究科 教授)



公募要領 P.30



文部科学省

研究開発目標

免疫細胞に宿る記憶の理解とその制御に資する医療シーズの創出

※ 免疫記憶：免疫記憶とは、一度暴露した抗原に対して生体内の免疫システムが変化し、再度、同じ抗原に暴露した場合に、即座に強力な免疫応答を示す現象のこと。

達成目標

本研究開発目標では、がんや感染症、アレルギー・自己免疫疾患等で共通する免疫記憶機構を、近年の最先端の研究技術を駆使して統合的に理解し、これら疾患を予測・制御する医療シーズの開発を目指す。具体的には、以下の4つの達成を目指す。

- (1) ヒト免疫記憶の形成・維持・消失に係る基盤的理解
- (2) ヒト免疫記憶を介した新たながん免疫機構の解明
- (3) With / Post コロナ社会における新興・再興感染症に対するヒト免疫記憶の理解
- (4) ヒト免疫記憶の理解に基づいた、新たなアレルギー疾患・自己免疫疾患の新規制御手法の開発

研究開発総括（PS）の紹介



中山 俊憲
(千葉大学 学長)

略歴

1988年、東京大学大学院医学系研究科修了。1991年まで米国国立癌研究所客員研究員を勤め、2001年、千葉大学大学院医学研究院教授。2018年、カリフォルニア大学サンディエゴ校adjunct professor。2015年、千葉大学大学院医学研究院長・医学部長、2021年より現職。日本免疫学会理事、日本癌学会評議員、IUIS Education committee member等を歴任。

昨今の研究プロジェクト

免疫システムの形成と維持の生物学
アレルギー発症のメカニズム解明と治療法の開発研究
病原性記憶T細胞の分化と機能制御研究

研究開発副総括（P0）の紹介



竹田 潔
(大阪大学大学院医学系研究科 教授)

略歴

1998年、大阪大学大学院医学系研究科修了。2003年、九州大学生体防御医学研究所教授。2007年、大阪大学医学系研究科教授。2019年より免疫学フロンティア研究センター・拠点長を兼任。日本免疫学会理事、国際粘膜免疫学会理事、日本炎症・再生医学会理事等を歴任。

昨今の研究プロジェクト

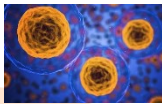
炎症性腸疾患の病因・病態解明をめざした腸管恒常性の維持機構の解析
腸管免疫系の解析
腸内環境因子の解析
腸管上皮層の解析

免疫記憶の理解とその制御に資する医療シーズの創出

背景

- SARS-CoV-2のパンデミックによりヒト免疫記憶の解明が喫緊の課題に
- がんや感染症、アレルギー・自己免疫疾患の各病態に免疫記憶が横断的に関わるが依然として不明な点が多い

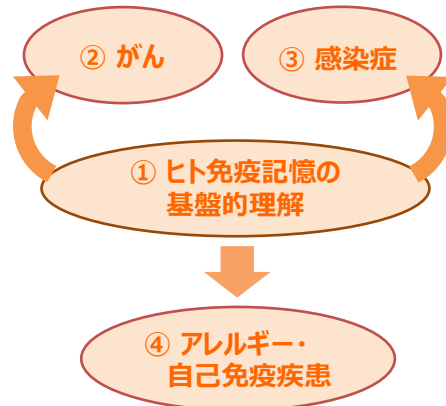
我が国の世界をリードする
免疫学研究の強み



シングルセル・レパトア解析や
構造解析等の技術革新

想定される研究例

免疫記憶応答の
促進手法の開発



- ① **ヒト免疫記憶の形成・維持・消失に係る基盤的理解**
記憶T/B細胞、自然免疫システムがかかわる記憶及び制御性T細胞や組織常在性免疫細胞、非免疫細胞による記憶制御機構を包括的に理解することによる免疫記憶機構の解明
- ② **ヒト免疫記憶を介した新たながん免疫機構の解明**
免疫記憶の観点からみた新たな抗腫瘍応答機構の解明
- ③ **With / Post コロナ社会における新興・再興感染症に対するヒト免疫記憶の理解**
種々の病原体に対する免疫記憶応答の理解や、感染症の個別化医療を見据えた免疫記憶に基づく新たな診断・予防・治療法のシーズ開発
- ④ **ヒト免疫記憶の理解に基づいた、新たなアレルギー疾患・自己免疫疾患の新規制御手法の開発**
アレルギー疾患や自己免疫疾患において、病態にかかわる記憶細胞の同定や新たな治療法に資するシーズ開発

※ 免疫記憶とは、一度暴露した抗原に対して生体内の免疫システムが変化し、再度、同じ抗原に暴露した場合に、即座に強力な免疫応答を示す現象のこと。

未来像

- 免疫系が関与するがん・感染症等に対する個別化予防・治療の実現
- アレルギー疾患・自己免疫疾患が再発なく完治
- 安全・有効・即効性のあるワクチンの開発

ヒト免疫記憶機構の理解に基づいた
各疾患の制御により、
健康寿命の延伸が可能となる

研究開発領域の概要（1）



免疫記憶は生体防御の主要なシステムの1つとして感染症において機能するのみならず、がんやアレルギー・自己免疫疾患等の多くの疾患の病態に深く関係しています。これらの疾患の発症予測や予防・治療法の標的として免疫記憶の機構を理解することは、これらの疾患に対する医療の発展に向けた基礎を構築する上で極めて重要です。また、自己と非自己の認識に基づく記憶免疫、病原微生物と共生微生物に対する記憶免疫、生体防御に資する有益な記憶免疫と病原性記憶免疫、等の研究を進めることで、免疫記憶現象において新たなコンセプトが導き出されることが期待されます。

研究開発領域の概要（2）



本研究開発領域では、近年のシングルセル・レパトア解析やクライオ電子顕微鏡を用いた構造解析等の最先端の研究技術を駆使し、がんや感染症、アレルギー・自己免疫疾患等に関わる免疫記憶機構を、ミクロからマクロまで、階層的・多面的に理解することで、これらの疾患の予測・制御に資する医療シーズの創出を目指します。

なお、対象とする疾患として上記以外の疾患に対しても、免疫記憶機構が深く関わり、その機構解明により疾患の発症、予防、制御に新たな概念を提示できる研究開発計画も応募対象とします。

ヒトの免疫学研究

これまでの免疫研究は主にマウスを対象とし、短期的な免疫応答研究を中心に行われてきた。また、マウス等の動物モデルとヒトとの種間の免疫機構の違いが、基礎研究を医療応用へつなぐ際の障壁となっている。

ヒト免疫記憶を理解するための研究は、マウスとヒトの免疫系の相違を正しく認識した上で双方の研究を効果的に循環させることが有効と考えられる。マウス等のモデル動物研究にとどまらず、ヒト疾患を熟知した臨床研究者と緊密に連携することを強く推奨。



マウス等の動物実験モデルで見出した知見をヒトや患者で検証する(POC: Proof of Concept)研究が計画されていることが重要。

本研究開発領域の研究費・研究期間



本領域では、免疫記憶の理解とその制御に資する医療シーズの創出のための多種多様な研究課題を採択するため、以下の条件で研究提案を募集します。

提案タイプ	研究開発費	研究期間	課題数
AMED-CREST (ユニットタイプ)	総額3億円以下 (直接経費)	5年半以内	3～5件程度

提案におけるチーム体制



- ヒトの免疫記憶研究は、世界的な研究開発競争が今後激しくなる分野です。その中で新しい医療シーズや学術的コンセプトを見出すためには、免疫学や臨床の研究者のみならず、バイオインフォマティクス、構造生物学、代謝学、数理モデル、ケミカルバイオロジー、イメージング、微生物学等の分野で、独自の解析技術等をもつ先端研究者の参画や連携が必要です。次の10～15年の免疫記憶分野を世界レベルで牽引する、強力で機能的な研究体制を組織して応募ください。
- 免疫記憶について新しいコンセプトの創出とそれを基盤としたイノベーションを通じた未来型予防・治療法開発を目指して、また、免疫学はもとより周辺異分野も含めて多様性に富んだ若手・中堅研究者を主力とするチーム編成を期待します。

研究開発提案例（1）



(1) ヒト免疫記憶の形成・維持・消失に係る基盤的理解

- 記憶T/B細胞、自然免疫システムがかかわる記憶、および制御性T細胞や組織常在性免疫細胞、非免疫細胞による記憶制御機構を包括的に理解することによる免疫記憶機構の解明
- ヒト免疫記憶の理解に資するモデル動物や解析技術等の開発
- ライフコースに伴う免疫記憶の変遷とその制御機構の解明
- 生体の細菌叢等の環境要因が免疫記憶に及ぼす影響の理解
- 粘膜免疫における記憶免疫の形成と制御機構の解明

(2) ヒト免疫記憶を介した新たながん免疫機構の解明

- 免疫記憶の観点からみた、新たな抗腫瘍応答機構の解明
- ex vivo遺伝子治療における遺伝子改変免疫細胞による免疫記憶応答制御機構の解明

研究開発提案例（２）



(3) With / Post コロナ社会における感染症とヒト免疫記憶

- 種々の病原体に対する免疫記憶応答の理解
- 類似の新興・再興感染症の感染時における免疫記憶形成の理解に基づいた免疫活性化機構や免疫逃避機構の解明
- 最先端ウエット・ドライ融合研究などによる、感染症の個別化医療を見据えた免疫記憶に基づく新たな診断・予防・治療法のシーズ開発

(4) ヒト免疫記憶の理解に基づいた、新たなアレルギー・自己免疫疾患の新規制御手法の開発

- アレルギー疾患や自己免疫疾患における病原性記憶細胞の同定、および疾患発症、増悪に至る機構の解明
- 記憶の消去による新たなアレルギー・自己免疫疾患の治療法に資するシーズ開発

研究開発提案例（3）



(5) その他の疾患等

- 循環器系疾患、代謝疾患、神経系疾患等に関与する免疫記憶機構の解明
- 臓器移植における慢性拒絶反応に関与する免疫記憶機構の解明

これらに限らず、独創的な仮説に基づいた研究開発提案を歓迎します！

提案に際しての注意点（１）

本領域はヒトの免疫記憶のメカニズムを理解することを目指していますので、ヒト臨床検体などを利用した研究計画を必要とします。モデル動物のみを取り扱う研究計画は推奨しません。また、応募時にヒト検体利用にかかる倫理申請が承認されていることが望ましいですが、間に合わない場合は、倫理承認の取得や解析検体予定数等を含めた綿密な計画を記載ください。採択後に速やかに倫理申請/承認の手続きを行ってください。

提案に際しての注意点（２）

- 研究期間で明らかにしようとする仮説を立て、期間の中間、終了時において到達するマイルストーンや知財取得計画を明確に設定してください。また、想定通りの結果が得られなかった場合の次善策を記載ください。既存の研究の延長ではなく、免疫分野の新しい概念を生み出すような独創的な提案を期待します。
- 研究計画の実現可能性や仮説の合理性を判断できるような予備的知見を記載ください。

研究開発の加速に向けた取り組み

AMED「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」との積極的な相互連携を目指します。

国内での予定

日本免疫学会等、関連学会との連携・共催シンポジウムによる研究成果の発信や新規研究者の参画の促進。

海外での予定

日米医学計画、免疫記憶ーワクチン国際研究会等を利用し、研究者交流を行うとともに、情報交換や国際基準での評価を得る。

総括・副総括からのメッセージ



- 次の10～15年の免疫記憶分野を世界レベルで牽引する、強力で機能的な研究体制を組織して応募ください。
- 既存の研究の延長ではなく、免疫分野の新しい概念を生み出すような独創的な提案を期待します。
- 免疫学はもとより周辺異分野も含めて多様性に富んだ若手・中堅研究者を主力とするチーム編成を期待します。日本免疫学の将来を担う若手研究者からの積極的な提案を期待します。
- マウス等のモデル動物研究にとどまらず、ヒト疾患を熟知した臨床研究者と緊密に連携することを強く推奨します。

**独創的・創造的な提案をお待ちしています。
奮ってご応募ください。**