

免疫記憶

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



研究開発総括 (PS)

竹田 潔

大阪大学
大学院医学系研究科
教授



研究開発副総括 (PO)

清野 宏

千葉大学
未来医療教育研究機構
卓越教授／未来粘膜ワクチン
研究開発シナジー拠点
拠点長

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。

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ました。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ます。一方で今般のコロナウイルス感染症対策として、急速にヒト免疫学が重要視されるようになり、基礎研究によってヒトの免疫記憶機構を理解することの重要性が高まってきました。ヒト免疫記憶が如何に形成、維持され、また状況に応じて如何に活性化され、消失するかを理解することにより、免疫が関わる多くの疾患対策に新たな視点を与えることが期待されます。

本研究開発領域では、近年のシングルセル・レバ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。

Advisor

石井 健
東京大学医科学研究所 教授

梶島 健治
京都大学大学院医学研究科
教授

川口 寧
東京大学医科学研究所 教授

久保 允人
東京理科大学生命医科学
研究所 教授

黒崎 知博
理化学研究所 生命医科学研究
センター 分化制御研究チーム
チームリーダー

澁谷 和子
筑波大学医学医療系 教授

千葉 健治
田辺三菱製薬株式会社創薬本部
フェロー

山本 一彦
理化学研究所生命医科学
研究センター センター長

免疫チェックポイントを基軸とした新規自己反応性記憶T細胞の同定による革新的治療法の創出を目指した研究

岡崎 拓

東京大学定量生命科学研究所
教授

多くの自己免疫疾患は記憶型の自己反応性T細胞により発症・悪化すると考えられています。近年、その制御には免疫チェックポイントを担う分子群が深く関与していることが明らかになってきていますが、その背後にあるメカニズムは未解明です。本研究では、免疫チェックポイントに着目することにより自己反応性記憶T細胞の新規集団を同定してその特性を解明し、新たな治療戦略の創出につなげることを目指します。

時空間マルチサンプリング検体の単一細胞解析によるヒト免疫療法の基盤となる免疫記憶の解明

片岡 圭亮

慶應義塾大学医学部
教授

本研究では、同種造血幹細胞移植や免疫チェックポイント阻害剤(ICI)などの免疫療法を受けた多数の患者から得られた多時点・多部位サンプリング検体と、最先端の単一細胞マルチオミクス解析・高精度の免疫レパトア解析を利用して、ヒト悪性腫瘍に対する免疫療法の基盤となる細胞分子動態の解明、さらに、機能解析やマウス病態モデルを用いて、保護・病原性の免疫記憶に関わる詳細な機構の検証を試みます。

神経・免疫連関を介したヒト自然免疫記憶制御に関する研究開発

熊ノ郷 淳

大阪大学大学院医学系研究科
教授

免疫記憶はこれまで獲得免疫固有の特性と考えられてきましたが、自然免疫系の免疫記憶や神経系との連関の存在が示され、疾患制御およびワクチン効果増強・維持という観点から、ヒト自然免疫記憶制御の重要性が指摘されています。本研究では、「神経・免疫連関によるヒト自然免疫記憶制御」という独自の切り口から、ワクチン効果増強や免疫疾患制御のためのヒトの自然免疫系の免疫記憶誘導・維持・制御機構を明らかにします。

ウイルス免疫逃避に対抗する液性免疫記憶の進化機序の解明

高橋 宜聖

国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター
センター長

液性免疫記憶は、新型コロナワクチンによる予防効果の獲得に必要な免疫現象です。ワクチン接種を重ねるごとに、液性免疫記憶が使用する抗体の質が進化することがわかりました。これはオミクロン株のような変異株に対抗する免疫の基盤現象の一つとなります。本研究開発では、この進化現象を革新的免疫プロファイリング技術を駆使することで理解し、変異するウイルスに有効な新しいワクチンなどの開発に繋げることを目指します。

自己免疫疾患における細胞傷害応答と適応免疫応答双方の免疫記憶に関連するT細胞サブセットの解明

藤尾 圭志

東京大学 医学部附属病院
教授

自己免疫疾患で重要な臓器炎症のメカニズムはいまだ不明です。私達は自己免疫疾患の炎症臓器に、細胞障害分子とB細胞機能促進分子を発現する高度に増殖したCD4陽性T細胞が浸潤することを見出しました。この細胞集団は健康人の末梢血では加齢とともに増加しており、Age-associated T(ThA)細胞と名付けました。本研究ではThA細胞の機能解明を進め、自己免疫疾患の新たな治療戦略と層別化を目指します。

ネオセルフ応答性記憶T細胞を標的とした自己免疫疾患の病態解明と治療法の開発

荒瀬 尚

大阪大学微生物病研究所
教授

正常の自己抗原とは異なる「ネオセルフ」が自己免疫疾患における自己免疫応答に関与していることが明らかになってきました。そこで、本研究ではネオセルフの生成機構や認識機構を解明することで、ネオセルフ応答性記憶T細胞がどのように自己免疫疾患の発症にどのように関与しているかを解明し、ネオセルフ応答性記憶T細胞を標的とした新たな自己免疫疾患の治療法・予防法を開発します。

防御性・病原性ヘルパー記憶T細胞レパトアの形成・生存・活性化の機構解明と新規免疫制御法の開発

伊勢 涉

大阪大学感染症総合教育研究拠点
教授

液性記憶免疫応答は病原体からの感染防御に必須であると同時にアレルギーや自己免疫疾患の発症・再燃にも強く関与します。したがって液性記憶免疫細胞の分化や活性化を制御することで、様々な免疫疾患の制御が可能になると考えられます。本研究開発では、液性免疫応答をドライブする濾胞性ヘルパーT細胞の分化・長期生存・再活性化の機構解明を目指します。さらに病原性T細胞を標的とした高精度免疫制御法の開発研究を行います。

病原性記憶 B 細胞による 自己免疫応答メカニズムと疾患病態の理解

馬場 義裕

九州大学 生体防御医学研究所
教授



通常、自己反応性 B 細胞は免疫寛容により除去されますが、このシステムの破綻が自己免疫疾患発症の原因の一つと考えられています。そのなかでも、病態増悪の起点となる自己反応性記憶 B 細胞の重要性が指摘され、治療標的として有望視されています。本研究では、自己免疫疾患病態の鍵を握る病原性記憶 B 細胞の特徴を理解し、分化誘導と維持ならびに活性化のメカニズムを解明することで、新たな治療法の開発を目指します。

外部環境刺激による組織炎症記憶形成機構の 解明と難治性アレルギー性疾患の 病態制御治療戦略の基盤構築

平原 潔

千葉大学大学院医学研究院
教授



難治性アレルギー性炎症疾患の病態形成には、炎症組織に誘導・維持される CD4 陽性組織常在性記憶 T 細胞や異所性リンパ組織などによる組織炎症記憶の形成が重要です。しかし、炎症組織における外部環境の変化が組織炎症記憶にどのように影響するかは不明です。本研究課題では、外部環境刺激による組織炎症記憶の制御機構を解析し、ヒト難治性アレルギー疾患に対する新たな治療法開発の分子基盤を築くことを目指します。



令和 6 年度採択 (令和 6 年度～令和 11 年度) 第 3 期

ヒト肝臓免疫応答の解明と 新たな治療ターゲットの開発

上野 英樹

京都大学 大学院医学研究科
教授



肝臓は腸管 - 門脈由来の様々な物質、病原体などに適切に対処するために独自の精密な免疫系ネットワークを構成しています。しかし、ヒト肝臓常在免疫細胞の理解は世界的にも進んでおらず、特にヒト肝疾患での免疫応答はほとんど解明されていません。本研究は、ヒト肝臓組織、肝臓灌流液などを用いたヒト肝臓免疫研究を行い、免疫寛容機構の解明、ヒト肝臓免疫記憶の解析、免疫機構の破綻と肝疾患の病態への関与を明らかにします。

集団・個体・一細胞解像度オミクス解析による 免疫記憶の「導入・蓄積・消失」ダイナミクス解明

岡田 随象

東京大学 大学院医学系研究科
教授



ヒトのオミクス情報を集団・個体・一細胞解像度から多層的に解釈することで、免疫記憶をライフステージに沿って把握し、経年的オミクス横断統合解析によるヒト免疫記憶の謎を「導入・蓄積・消失」の3点の解明を目指します。「なぜ、いつ、どのように、免疫記憶が導入、蓄積、消失しうるのであるのか」という臨床免疫学の長年の謎の解明に挑みたいと思います。

ヒト免疫記憶の年齢差・個人差の理解と 制御法の開発

濱崎 洋子

京都大学 iPS 細胞研究所
教授



ヒトの免疫状態は年齢とともに大きく変化します。本研究では、小児期から高齢期にわたる幅広い年齢層における抗原特異的免疫記憶データと多層的オミクス解析を用いて、ヒトの生涯にわたる免疫記憶の変遷や年齢差・個人差の実態とそのメカニズムを解明します。これにより、免疫力や免疫年齢と表される概念を科学的に定義し、個々人の免疫状態に応じた効率的な記憶応答の誘導と維持を可能にする分子基盤の構築と制御法の開発を目指します。