

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ

「免疫記憶の理解とその制御に資する医療シーズの創出」研究開発領域

令和4年度採択研究開発課題 中間評価結果

革新的先端研究開発支援事業
「免疫記憶の理解とその制御に資する医療シーズの創出」研究開発領域
課題評価委員会

※本報告書内の所属・役職は評価時

I. 概要

1 研究開発タイプ及び研究開発領域の概要

- (1) 研究開発タイプ
- (2) 研究開発領域

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. 評価結果

令和4年度採択 研究開発課題

研究開発代表者名（研究開発機関名）

- ・岡崎 拓（東京大学 定量生命科学研究所）
- ・片岡 圭亮（慶應義塾大学 医学部）
- ・熊ノ郷 淳（大阪大学）
- ・高橋 宜聖（国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所）
- ・藤尾 圭志（東京大学 医学部附属病院）

I. 概要

1. 研究開発タイプ及び研究開発領域の概要

(1) 研究開発タイプ

ユニットタイプ (AMED-CREST)

画期的シーズの創出に向けて、国際的に高い水準の成果を目指すもので、研究開発代表者を筆頭とするユニット（研究者集団）で研究開発を推進する。

(2) 研究開発領域

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、免疫に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。

2. 評価の概要

(1) 評価の実施時期

研究開発予定期間が4年を超える課題について、研究開始後3年程度を目安として実施（5年未満の研究についても、研究開発総括及びAMEDの方針に基づき実施）。

(2) 評価委員一覧

- 川口 寧 (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)
○久保 允人 (京都大学 免疫モニタリングセンター 特任教授)
◎黒崎 知博 (理化学研究所 生命医科学研究センター チームリーダー)
渋谷 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)
※◎委員長、○副委員長
(五十音順、敬称略)

(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。

ア 研究開発進捗状況

- ・研究開発計画に対する進捗状況はどうか

イ 研究開発成果

- ・成果が着実に得られているか
- ・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ているか
- ・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ているか

ウ 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るか
- ・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るか
- ・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ているか

- ・研究開発費は効率的・効果的に使用されているか
(研究開発費に見合う研究成果が得られているか、今後得られることが見込まれるか)
- エ 今後の見通し
- ・今後研究を進めていく上で問題点はないか
 - ・問題点がある場合は、研究内容等の変更が必要か
 - ・その際にはどのように変更又は修正すべきか
 - ・今後の研究開発計画は具体的で、明確な目標が設定されているか
- オ 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るか (※)
 - ・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るか
 - ・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）が図られているか
 - ・計画の見直しが必要か
 - ・中断・中止等の措置が必要か (※)
- カ 総合評価
- ア～オを勘案しつつこれらと別に評点を付し、総合評価を行う。

(注) (※) を付した項目については、委員会としての評価結果の決定に参加する委員の半数以上が「不適切」(1点：不十分である)と判断した場合に、中止とする取扱いとする。

II. 課題別評価結果

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)

令和4年度採択 研究開発課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

岡崎 拓 (東京大学 定量生命科学研究所 教授)

(2) 研究開発分担者

小野 昌弘 (熊本大学 ヒトレトロウイルス学共同研究センター 特任教授)

山田 紗依子 (東京大学 医学部附属病院 助教)

3. 評価結果

本研究開発課題において、自己反応性記憶T細胞の特性解明を実施し、PD-1機能を回避する自己反応性T細胞分画の存在を明らかにするとともに、PD-L1とCD80のシス結合による抑制回避機構を解明した。またLAG-3作動性二重特異的抗体を開発した点も含め、新規治療法の開発が期待される。研究開発体制についても、基礎研究・基盤技術開発・臨床応用検証の専門家がバランス良く構成されており、特にTockyシステム関連の主要な解析ソフトウェアをGitHubにおいて公開・提供する等、研究成果の社会還元を実施した点については、データサイエンスを統合した免疫学研究における再現性と透明性を高める上で重要な貢献であると評価される。一方で、知的財産戦略の影響により研究成果の公表や論文発表の遅延が見られ、国際的なリーダーシップをとる機会を逸する可能性があるため、残りの研究開発期間において特許出願と迅速な論文発表を進めることが望まれる。

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。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)
令和4年度採択 研究開発課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

片岡 圭亮 (慶應義塾大学 医学部 教授)

(2) 研究開発分担者

冨樫 庸介 (岡山大学 学術研究院医歯薬学域 教授)

石垣 和慶 (理化学研究所 生命医科学研究センター チームリーダー)

遠藤 裕介 (かずさ DNA 研究所 オミックス医化学研究室 室長)

3. 評価結果

本研究開発課題において、多様な免疫応答環境における免疫記憶の形成・維持機構を解明するため、造血幹細胞移植後の免疫再構築過程におけるT細胞分画の変化、擬似時間との関係、及び拡大クローン・持続性クローンの動態を解析することにより、GVHD発症予測・治療標的開発への可能性を提示した。また、がん免疫療法前後のリンパ節検体において単一細胞解析を実施したことにより免疫チェックポイント阻害剤抵抗性におけるミトコンドリア伝播の発見と、それに基づく関連バイオマーカーの提示および治療戦略への展開、さらに腫瘍細胞由来ミトコンドリアによる抗腫瘍免疫応答抑制機構を解明した。免疫記憶の分子基盤を“時間・空間・代謝・エピゲノム”の多次元から再定義し、がん・移植・感染症治療の共通基盤としての免疫記憶制御という新たな臨床応用の道を開いたことが高く評価される。一方で、最終的なPOC取得と治験に向けた産業界との連携について明確なロードマップの作成を行い、今後の成果展開を加速することが望まれる。

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。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)
令和4年度採択 研究開発課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

熊ノ郷 淳 (大阪大学 総長)

(2) 研究開発分担者

奥野 龍禎 (大阪大学 大学院医学系研究科 准教授)

奥崎 大介 (大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 特任准教授 (常勤))

3. 評価結果

本研究開発課題は神経・免疫連関を基盤としてヒト自然免疫記憶の制御機構の解明に臨んでおり、ヒトおよびマウスを用いたGWAS解析により、SEMA6Dが扁桃体神経回路において情動、代謝、炎症応答を統合的に制御することを明らかにした。また、日本人集団の免疫細胞シングルセルアトラス「OASIS」を構築し、一般公開することで学術基盤の強化と国際貢献に繋がる活動を実施した。これらの成果を基に、ヒト免疫記憶が細胞種・細胞状態特異的かつダイナミックに制御されていること、および視神経脊髄炎におけるアストロサイト代謝異常という新規病態ターゲットを見出したことは、ワクチン効果増強や自己免疫疾患の制御に直結すると評価される。一方で、マウスで得た知見をヒトの自然免疫制御に橋渡しする手法について課題が残っていると考えられ、骨髄由来細胞や髄液解析を用いたデータ取得が期待される。

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。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)
令和4年度採択 研究開発課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

高橋 宜聖 (国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所ワクチン開発研究センター センター長)

(2) 研究開発分担者

山下 和男 (KOTAI バイオテクノロジー株式会社 代表取締役)

前仲 勝実 (北海道大学 大学院薬学研究院 教授)

黒田 大祐 (国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター 主任研究官)

※令和4年10月1日から令和7年3月31日まで

Hisham Dokainish (国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 ワクチン開発研究センター 主任研究員)

※令和7年4月1日から参画

3. 評価結果

本研究開発課題において、高次元フローサイトメトリー、シングルセルマルチオミクス解析、構造解析、計算科学的シミュレーションを組み合わせた多分野融合アプローチにより、液性免疫記憶の進化機序を多層的に解明する試みを実施し、ワクチンプラットフォームごとに液性免疫の持続性や交差性が異なること、また、免疫刷り込み解除に至る新たな記憶B細胞分化経路の存在を明らかにした。ワクチン追加接種前後の抗体持続性の予測を可能とする免疫マーカーを見出すなど、ビッグデータの収集・解析からエピトープ解明まで成果を積み上げ、着実にアプローチしている点が評価される。一方で、現在はCOVID-19ワクチンを中心とした研究に集中しているため、他の感染症への汎用性検証や動物モデル実験によるデータ取得が今後期待される。

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。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)
令和4年度採択 研究開発課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

藤尾 圭志 (東京大学 医学部附属病院アレルギー・リウマチ内科 教授)

(2) 研究開発分担者

岡村 僚久 (東京大学 大学院医学系研究科 特任教授)

白髭 克彦 (東京大学 先端定量生命科学研究部門 所長/教授)

石垣 和慶 (理化学研究所 生命医科学研究センター チームリーダー)

3. 評価結果

本研究開発課題では、免疫記憶と自己免疫疾患の橋渡しとなるT細胞サブセット「ThA細胞」を中心に、免疫老化と疾患進展を結ぶ新たな免疫機構の多層的な解析を実施しており、転写因子ZEB2によるThA細胞分化制御の同定、B細胞ヘルプ機能や酸化的リン酸化経路の亢進がSLEの予後推定に有用であること、また自己抗原特異的な応答について明らかにした。ThA細胞の諸性質の解明により、全身性エリテマトーデスや関節リウマチの層別化マーカーや予後予測指標の確立にも迫っており、基礎免疫学および病態制御の両面において独創的でインパクトのある研究成果が得られていると評価される。また、令和6年度調整費措置により、末梢血解析では得られない空間情報を補うことが可能となったことが当初計画を上回る多層的なデータ取得のポイントであったと評価される。一方で、他のT細胞サブセットのように世界レベルでの認知を得るため、複数の病態での関与を速やかに明らかにすることが期待される。

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。