

## 免疫システムの構築・作動の分子機構とその制御技術の開発

(研究期間：第 期 平成 11 ~ 14 年度)

研究代表者：高津 聖志 (東京大学医科学研究所)

### 研究課題の概要

本研究は免疫器官が構築され免疫システムとして統合・維持される分子機構と個体レベルでの免疫器官と免疫細胞群の協調動作による免疫防御機構の解明に取り組むことを通じて、免疫システムの構築・作動に関わる遺伝子の同定、免疫システム破綻機構の解明、将来的には免疫システムの統合的理解、免疫システム再生技術と器官特異的免疫制御技術の基盤確立を目指すものである。

### (1) 総 評

哺乳動物の高度に進化した免疫系を理解するための手法として、これまでは主に獲得免疫系を中心とした知識が蓄積されてきているが、未だ個体レベルでの統合的な免疫システムの理解という段階には至っていない。また難治性感染症、アレルギー疾患、移植片拒絶反応の克服という課題に対しても新たな視点からのアプローチが必要とされている。

本研究ではこれらの現状を踏まえて、(1)免疫器官構築の分子機構とその制御のための基盤技術の開発、(2)粘膜免疫、自然免疫の分子機構と制御のための基盤技術の開発、(3)個体免疫システムの維持・破綻の分子機構とその制御のための基盤技術の開発、という3つのサブテーマを設定し平成12年度より14年度までを第期として実施され、それぞれ一定の水準を達成した。個別の具体的成果については後述するが、いずれのサブグループにおいても実施計画は順調に推移し、一部においては当初予定を上回るペースで進捗しているテーマも存在する。また研究成果の多くは主要学術誌において活発に報告されており、本研究が国内外に与えている影響は目を見張るものがある。同様に各会計年度毎に「研究成果報告書」を公表して情報発信に努めるとともに、外部からの意見を取り入れようとする姿勢についても評価できる。これらは波及効果、情報発信、科学的価値のいずれの観点からも優れた研究成果である。またいずれの側面においても研究代表者は指導性を発揮しており、研究運営委員と各研究員は適切に連携し、研究の方向性や進捗について一体的な研究体制が敷かれていた。以上、本研究課題は総合的にみて非常に優れた研究であると評価できる。

< 総合評価：a >

本研究課題は、独創性に富み、科学的評価についても高いものが多く、第期に向けての基盤となる多くの知見を得ることができた。今後の展開が期待されることである。また今期に確立された実験系や免疫システムを理解する上での新たな概念については、他の研究者への波及効果も大きく、今後も第期に向け継続すべきである。

< 今後の進め方：a >

### (2) 各テーマにおける評価結果

免疫器官構築の分子機構とその制御のための基盤技術の開発

本サブグループでは、免疫器官形成、免疫細胞発生に関わる遺伝子群の同定とその機能を解明することを目標としており、具体的には血球系細胞と間質細胞の間の相互作用過程における遺伝子発現解析システムの構築、バイオアッセイ系の確立及びシグナル分子群や核内因子群の機能解明を試みた。その成果としては、腸管間充織におけるフォークヘッド型転写因子FKH6の寄与、パイエル板形成におけるリンフォトキシン、ケモカイン群の媒介、マウスAGM細胞の培養系を用いたリンパ球前駆細胞の形質解析、試験管内組換え反応を利用した新規cDNAライブラリー構築法の開発とこれを用いた免疫組織由来クラスタリングデータベース化などがある。いずれの研究も新規性が高く、今後研究者の間に与える波及効果も大いに期待できる。遺伝子発現解析やシグナル分子群の機能解明という当初の目標に向かって順調に推移しており、第 期での目標である *in vitro* での制御技術の確立に向けてより一層の研究の進展が望まれるところである。

#### 粘膜免疫、自然免疫の分子機構と制御のための基盤技術の開発

自然免疫と獲得免疫の間の一連の共同機構については未だに不明な点が多く、本研究では粘膜免疫・自然免疫の分子的基盤、調節技術の解明と、自然免疫と獲得免疫の接点における活性化機構、粘膜免疫応答や免疫寛容との関連の解明を目標としている。具体的には自然免疫の作動コンポーネントとしてのTLRファミリーの構造解明、NK細胞の獲得免疫調節作用と免疫寛容の誘導作用に関する理解、非活性型樹状細胞による免疫寛容の誘導と未成熟樹状細胞の成熟による獲得免疫作動機構の解明、パイエル板以外の腸管免疫器官である腸管リンパ組織 cryptopatch の発見とパイエル板の移植片対宿主病における役割の示唆、及び記憶B細胞の産生維持調節機構の一部解明などである。これらの成果はいずれも世界をリードする内容であることから、当該分野における我が国の研究レベルの高さを物語る上でも高く評価されるべきものであり、研究推進に当たってはより一層の支援が望まれるところである。特にTLRファミリー、NK細胞、パイエル板についての知見は臨床面での応用も期待されるものであり、第 期に向けての展開に期待したい。

#### 個体免疫システムの維持・破綻の分子機構とその制御のための基盤技術の開発

本サブテーマでは免疫システムの破綻の要因、標的となる原因遺伝子の異常について解明するために、個体レベルでの免疫システムの作動原理・維持機構の解明を目指して疾患モデルマウスを対象とした免疫システムの破綻過程を分子レベルで解析することとしている。今期は、B細胞過剰症、無ガンマグロブリン血症、自己免疫性腸炎、慢性肝炎・肝癌、自己免疫様皮膚炎、リンパ節欠損、及びリンパ節欠損・B細胞分化不全マウスを対象とした。得られた成果のうち主なものとして、B細胞過剰症においてLnk機能の遮断が造血幹細胞の機能抑制に繋がる可能性を示唆、無ガンマグロブリン血症の責任分子であるBtkの活性化機構解明、自己免疫様皮膚炎におけるIFN $\gamma$ の関与と抑制遺伝子のマッピング、肝炎において抗FasL抗体が肝癌の発生を抑制することを示唆、及びリンパ節形成におけるRANK - TRAF6 - LTカスケードの解明等がある。これらの課題は個体レベルでの解析が中心となることから、その進捗管理においては困難な側面も見られるが、総じて研究レベルは高く科学的価値も有用であると評価できる。今後はこれらの知見を集積し、より統合された観点からの免疫システムの理解に到達し、結果として感染症、アレルギー疾患、癌さらには再生医療に資するような成果が得られることを期待したい。

#### (3)第 期にあたっての考え方

第 期においてはサブテーマ「新世代アレルギー・炎症制御のための基盤技術開発」を新たに追加し、第 期で得られた知見を有効かつ効率的に活用していこうとする姿勢が伺える。第 期において進展した領域については更に研究を継続し、より深い理解を得ることができ、また同時に他分野との相乗効果が期待できるよ



# 免疫システムの構築・作動の分子機構とその制御技術の開発」 ( 期移行の考え方 :体制移行図 )

第 期

第 期

