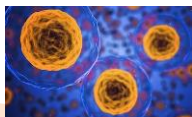


免疫細胞に宿る記憶の理解とその制御に資する医療シーズの創出

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

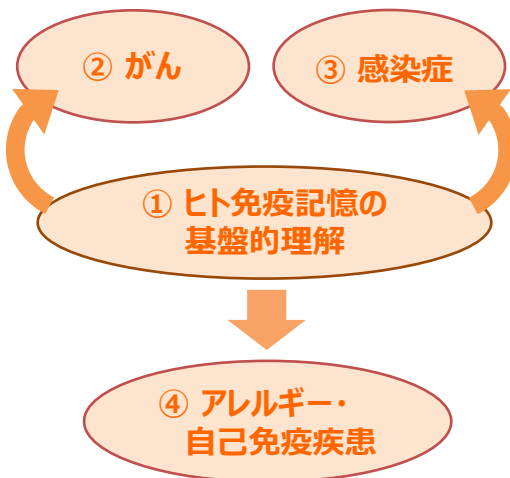
我が国のマウス免疫学の強み



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



免疫記憶の制御手法の開発

- 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じた抗体が保持され、再度、抗原に暴露した場合に、同じ抗原に対して即座に免疫応答を示すメカニズムのこと。

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

令和4年度研究開発目標

1. 目標名

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

2. 概要

SARS-CoV-2 のパンデミックによりヒト免疫研究の重要性があらためて認識されることとなったが、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が中心になされてきた。ワクチンの基本原理である免疫記憶現象に関わる細胞・分子メカニズムの解析がマウスモデルを使って進んでいるが、ヒトの免疫記憶については依然、不明な点が多い。免疫記憶は感染症だけでなく、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おり、これらの疾患の発症予測や予防・治療法の開発標的として共通する免疫記憶の理解を促進することは、これらの疾患に対する医療の発展に向けた基盤を構築する上で極めて重要である。また、自己と非自己の認識に基づく免疫記憶、病原微生物と共生微生物に対する免疫記憶、生体防御に資する有益な免疫記憶と病原性免疫記憶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る。

本研究開発目標では、がんや感染症、アレルギー・自己免疫疾患等に関わる免疫記憶機構を、近年のシングルセル解析やクライオ電子顕微鏡を用いた構造解析、バイオインフォマティクス、AI、エピジェネティクス等の最先端の研究技術を駆使して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す。

3. 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

4. 研究推進の際に見据えるべき将来の社会像

上記3.「達成目標」の実現を通じ、創出された医療シーズを革新的医療技術として実用化することで、以下に挙げるような社会の実現に貢献する。

- ・免疫記憶状態の理解と測定により免疫系が関与するがん、感染症、アレルギー疾患、自己免疫疾患等に対する個別化予防・治療が実現する社会

- ・アレルギー疾患・自己免疫疾患、がん、感染症が再発なく完治し、健康寿命の延伸が可能となる社会
- ・免疫記憶に関する知見の集積により、安全で有効且つ即効性のあるワクチン開発が可能となる社会

5. 具体的な研究例

(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
- ・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
- ・粘膜免疫における免疫記憶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

(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
- ・最先端のウエット・ドライ研究の融合等による、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及び疾患発症、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

6. 国内外の研究動向

(国内動向)

がんにおいては AMED「次世代がん医療創生研究事業」(平成 28～令和 3 年度)、感染症においては AMED「ウイルス等感染症対策技術開発事業」(令和 2 年度～)及び革新的先端研究開発支援事業「感染症創薬に向けた研究基盤の構築と新規モダリティ等の技術基盤の創出」(令和 3 年度～)、アレルギー・自己免疫疾患においては AMED 革新的先端研究開発支援事業「アレルギー疾

患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」(平成 20～27 年度)及び「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」(平成 22～29 年度)がそれぞれ立ち上がっているが、免疫記憶にフォーカスした疾患横断的な基盤研究への支援は行われてこなかった。一方で、平成 24 年より免疫記憶-ワクチン国際研究会(IIMVF)が発足し、これまでに5回の国際シンポジウムを開催して国際的な共同研究や情報交換が行われてきた。

(国外動向)

米国においてはアメリカ国立衛生研究所(NIH: National Institutes of Health)のアレルギー・感染症研究所(NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases)において免疫記憶に関連するプロジェクトが推進され支援額は年々増加している。また Keystone Symposiaにおいて、令和3年3月に「T cell Memory」及び「B Cell Renaissance: Epigenetics, Regulation and Immunotherapy」が合同開催される等、本領域への注目が高まっている。

7. 検討の経緯

「戦略目標の策定の指針」(令和元年7月科学技術・学術審議会基礎研究振興部会決定)に基づき、以下のとおり検討を行った。

1. 科学研究費助成事業データベース等を用いた国内の研究動向に関する分析及び研究論文データベースの分析資料を基に、科学技術・学術政策研究所科学技術予測センターの専門家ネットワークに参画している専門家や科学技術振興機構(JST)研究開発戦略センター(CRDS)の各分野ユニット、日本医療研究開発機構(AMED)のプログラムディレクター等を対象として、注目すべき研究動向に関するアンケートを実施した。
2. 上記アンケートの結果及び有識者ヒアリング等を参考にして分析を進めた結果、感染症やがん、アレルギー疾患、自己免疫疾患等で共通する免疫記憶機構を統合的に理解し、これら疾患の予測・制御法の開発が重要であるとの認識を得て、注目すべき研究動向「免疫細胞に宿る記憶の理解と医療応用に資する制御法開発」を特定した。
3. 令和3年10月に、文部科学省とAMEDは共催で、注目すべき研究動向「免疫細胞に宿る記憶の理解と医療応用に資する制御法開発」に関係する産学の有識者が一堂に会するワークショップを開催し、注目すべき国内外の最新の研究動向、今後取り組むべき研究課題、想定される社会・経済的インパクト、我が国における具体的な戦略等について議論を行い、ワークショップにおける議論や有識者ヒアリング等を踏まえ、本研究開発目標を作成した。

8. 閣議決定文書等における関係記載

「第6期科学技術・イノベーション基本計画」(令和3年3月26日閣議決定)

第3章.2

- ・疾患メカニズムの解明や新たな診断・治療方法の開発、AI やビッグデータ等の活用による創薬等の研究開発、個人の状態に合わせた個別化医療・精密医療等が進展していくことが見込まれている。

「健康・医療戦略」（令和2年3月27日閣議決定）

4.1. (1) 研究開発の推進

- ・医療分野の研究開発への応用を目指し、脳機能、免疫、老化等の生命現象の機能解明や、様々な疾患を対象にした疾患メカニズムの解明等のための基礎的な研究開発を行う。
- ・個別化治療に資する診断薬・治療薬の開発や免疫療法や遺伝子治療等をはじめとする新しい治療法の開発
- ・免疫アレルギー疾患の病態解明や予防、診断、治療法に資する研究開発

9. その他

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密接に連携させ推進する必要がある。本目標の推進には、マウス等のモデル動物研究にとどまらず、臨床医との連携やバイオバンクの活用等によりヒト検体サンプルを利用できる研究体制が望ましい。少なくとも、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である。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、特に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・中堅研究者の参入を期待する。

免疫記憶はがん、感染症、アレルギー・自己免疫疾患等、免疫が深く関わる疾患の予防・治療に共通する課題であり、本目標により免疫記憶に係る各疾患への理解が進むことで、新たな医療シーズの創出につながることを期待される。国内では日本免疫学会をはじめとする関連学会との連携並びに共催シンポジウムを通して研究成果の発信や新規研究者の参画を促す。さらに、海外との研究者交流の枠組み等（日米医学計画、免疫記憶-ワクチン国際研究会等）の国際的プラットフォームを利用し、本目標下の研究成果の発信、情報交換や国際基準での評価等を得ることで、我が国における免疫記憶に関する研究開発の加速を目指す。

なお、本目標を推進するため、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」との積極的な相互連携を目指す。