

国立研究開発法人 科学技術振興機構
戦略的創造研究推進事業
さきがけ(個人型研究)
追跡評価用資料

研究領域
「炎症の慢性化機構の解明と制御」
(2010 年度～2016 年度)

研究総括: 高津 聖志

2023 年 3 月

目次

要旨	1
第 1 章 研究領域概要.....	2
1.1 戦略目標.....	2
1.2 研究領域の目的.....	2
1.3 研究総括.....	3
1.4 領域アドバイザー.....	3
1.5 研究課題および研究者.....	4
第 2 章 追跡調査	7
2.1 追跡調査について.....	7
2.1.1 調査の目的.....	7
2.1.2 調査の対象.....	7
2.1.3 調査方法	7
2.2 追跡調査概要.....	8
2.2.1 研究助成金.....	8
2.2.2 論文	8
2.2.3 特許	10
2.2.4 受賞	11
2.2.5 共同研究や企業との連携.....	11
2.2.6 実用化・製品化.....	11
2.2.7 ベンチャー.....	11
2.3 研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果.....	12
2.3.1 研究領域の展開状況(展開図).....	12
2.3.2 研究成果の科学技術の進歩への貢献.....	14
2.3.3 研究成果の社会・経済への貢献.....	30
2.3.4 その他の特記すべき事項.....	33

要旨

本報告書は、戦略的創造研究推進事業のさきがけ(個人型研究)の研究領域「炎症の慢性化機構の解明と制御(略称「慢性炎症」)」(2010年度～2016年度)において、研究終了後一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況等を明らかにし、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)事業及び事業運営の改善等に資するために、追跡調査を実施した結果をまとめたものである。研究終了後の研究進展を以下のような目次に沿って、本報告書にまとめる。

第1章では、研究領域概要について、戦略目標、研究領域の目的、研究総括、領域アドバイザー、研究領域および研究者をまとめた。

第2章では、追跡調査の目的、対象および方法を記述し、研究助成金、論文、特許、受賞、共同研究や企業との連携、実用化・製品化およびベンチャー企業についてまとめた。また研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果について、研究領域の展開状況、研究成果の科学技術の進歩への貢献、研究成果の社会・経済への貢献および新たな展開や分野間融合をまとめた。

第 1 章 研究領域概要

1.1 戦略目標

「炎症の慢性化機構の解明に基づき、がん・動脈硬化性疾患・自己免疫疾患等の予防・診断・治療等の医療基盤技術の創出」

高齢化社会の進展に伴って近年増加しているがん・動脈硬化性疾患(心筋梗塞・脳血管障害等)・変性疾患(アルツハイマー病等)・自己免疫疾患等の発症・進行・重症化に、慢性的な炎症反応が強く関与していることが示唆されている。しかしながら、炎症がどのようにして慢性化し、疾患を惹起・重症化させるか等の機構・機序や慢性化の本来の生理的な意義等は未だ明らかになっていない。

本戦略目標は、我が国が強みを持つ免疫学研究を基盤としつつ、がん・幹細胞・分子生物学・脳科学等、多分野の観点から「炎症」に着眼し、通常は消散する急性炎症が慢性化する機構や、慢性化した炎症が疾患を発症させる機構を解明・制御し、高齢化社会で求められる先制医療の礎の創出を目指すものである。

炎症研究から生まれた医療基盤を臨床研究へ進展できる段階まで到達させるため、以下の研究内容を想定している。

- (i) 炎症制御の破綻機構を解明する研究
- (ii) 炎症慢性化を契機とした疾患の発症機序及び制御に関する研究
- (iii) 炎症研究を支える評価技術の開発に関する研究

それらの研究によって、高年から高齢者の健康の維持・増進、生活の質(QOL)の向上に結び付く具体的には次のような将来の先制的医療の礎となる基盤技術の創出がなされることを目標とする。

- (i) 生活習慣病によって引き起こされる慢性炎症が関与する疾患の予防
- (ii) 炎症慢性化を契機とした疾患の発症予防と、早期診断・早期治療
- (iii) 慢性炎症が関与する疾患の重症化の阻止

1.2 研究領域の目的

21 世紀に入り高齢化社会における健康保持とそのための医学的ニーズが強くなっている。そのような中で、医学全般の分野では「炎症の慢性化」への注目が高まっている。それは、慢性炎症が、加齢とともに増加する「がん、生活習慣病、アルツハイマー病など」種々の疾患に促進的要因として関与することが示唆されているからである。炎症は外的環境要因(感染病原体、環境錯乱物質、生活環境など)や内的環境要因(加齢、栄養、ストレス、代謝など)に対する生体の防御反応であると認識されている。しかし、近年、種々の疾患(癌、アルツハイマー病などの神経変性疾患、糖尿病、動脈硬化性疾患、自己免疫疾患など)、局所において炎症細胞の浸潤と慢性的な炎症が観察され、それが組織変性と疾患の重症化の重要な要因となっていることが分かってきた。

ところが、炎症の慢性化がどのような機序で組織変性や疾患の重症化を引き起こすのか、なぜ、通常では消退するはずの炎症反応が持続し慢性化するのかについては不明な点が多いのが実状である。また、生体の高次機能は免疫系-神経系-内分泌系などのネットワークを介した複雑系により成り立っている。そのため、これらの時空間的な調節と炎症の慢性化との関連性を解明することも重要であり、それらのことを明らかにできれば、加齢に伴う種々の疾患の予防、診断、治療、創薬開発が可能になり、高齢化社会に必要な先制医療の基盤技術の創出に大きく資することになる。これらの目標を達成するために、慢性炎症の機序の解明などを目指す。

1.3 研究総括

高津 聖志(富山県薬事研究所 所長、東京大学 名誉教授)

1.4 領域アドバイザー

本研究領域で取り扱う学問分野は幅広く、基礎学問分野としては分子生物学、免疫学、病理学、遺伝学、エピジェネティクスや機能性非コードRNAなど、臨床的な学問分野としてはアレルギー・リウマチ、癌、神経、消化管、循環器、糖尿病・代謝などであるが、それらの各分野における日本のトップサイエンティスト12名が領域アドバイザーとして就任した。表1-1に領域アドバイザーを示した。

表 1-1 領域アドバイザー

領域アドバイザー	研究終了時の所属	研究終了時の役職	任期
鳥山 一	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科	教授	2010年11月～2017年3月
佐田 政隆	徳島大学大学院医歯薬学研究部	教授	2010年11月～2017年3月
反町 典子	国立国際医療研究センター研究所	プロジェクト長	2010年11月～2017年3月
戸邊 一之	富山大学医学部	教授	2010年11月～2017年3月
長田 重一	大阪大学免疫学フロンティア研究センター	教授	2010年11月～2017年3月
福井 宣規	九州大学生体防御医学研究所	教授	2010年11月～2017年3月
古市 泰宏	株式会社ジーンケア研究所	取締役会長	2010年11月～2017年3月
三浦 正幸	東京大学大学院薬学系研究科	教授	2010年11月～2017年3月
宮坂 昌之	大阪大学未来戦略機構	特任教授	2010年11月～2017年3月
宮坂 信之	東京医科歯科大学	名誉教授	2010年11月～2017年3月
宮園 浩平	東京大学大学院医学系研究科	教授	2010年11月～2017年3月
山村 隆	国立精神・神経医療研究センター神経研究所	部長	2010年11月～2017年3月

1.5 研究課題および研究者

研究課題(研究者)の公募は 2010 年度から 3 年間、3 期にわたり、総計 37 件の研究課題が採択された。表 1-2 に各期の研究者、研究課題、採択時の所属と役職、終了時の所属と役職並びに追跡調査時点の所属と役職を示した。なお、通常であれば第 1 期の研究開始は 2010 年 10 月からとなるところ、選考手続きの関係から 2011 年 4 月からとなった。

表 1-2 研究課題と研究者(第 1 期、第 2 期、第 3 期)

期 (研究期間)	研究課題	研究者	採択時の 所属・役職	終了時の 所属・役職	追跡調査時の 所属・役職
第 1 期 (2011 年 4 月～ 2016 年 3 月)	炎症の収束機構の分子基盤 の確立と慢性疾患への適用	有田 誠	東京大学大学院 薬学系研究科 准 教授	理化学研究所統 合生命医科学研究 センター チーム リーダー	慶應義塾大学薬 学部 教授 理化学研究所生 命医科学研究セ ンター チームリ ーダー
第 1 期 (2011 年 4 月～ 2016 年 3 月)	上皮のがん原性炎症が駆動 する非遺伝的腫瘍悪性化の 分子基盤	井垣 達吏	神戸大学大学院 医学研究科 准教 授	京都大学大学院 生命科学研究科 教授	京都大学大学院 生命科学研究科 教授
第 1 期 (2011 年 4 月～ 2016 年 3 月)	細胞老化シグナルからみた 慢性炎症と癌進展の新しい 発症メカニズムの解明	大谷 直子	癌研究会癌研究 所 主任研究員	東京理科大学理 工学部 教授	大阪市立大学大 学院医学研究科 教授
第 1 期 (2011 年 4 月～ 2014 年 3 月)	イオンバランス破綻による 自己免疫疾患の重症化機構 の解明	大洞 将嗣	東京医科歯科大 学歯と骨の GCOE 特任准教授	九州大学生体防 御医学研究所 准 教授	順天堂大学医学 研究科 先任准教 授
第 1 期 (2011 年 4 月～ 2014 年 3 月)	C 型レクチンによる炎症反 応制御機構の解明	西城 忍	千葉大学真菌医 学研究センター 特任准教授	千葉大学真菌医 学研究センター 特任准教授	千葉大学真菌医 学研究センター 准教授
第 1 期 (2011 年 4 月～ 2014 年 3 月)	慢性炎症における活性酸素 シグナル伝達制御の分子基 盤	澤 智裕	熊本大学大学院 生命科学研究部 准教授	熊本大学大学院 生命科学研究部 教授	熊本大学大学院 生命科学研究部 (医) 教授
第 1 期 (2011 年 4 月～ 2014 年 3 月)	質量分析イメージングによ る炎症メディエーター分子 の局在産生の可視化	杉浦 悠毅	浜松医科大学分 子イメージング 先端研究センタ ー 特別研究員	慶應義塾大学医 学部 講師	慶應義塾大学医 学部 講師
第 1 期 (2011 年 4 月～ 2014 年 3 月)	ミトコンドリアのストレス 受容・応答機構と炎症制御	武田 弘資	東京大学大学院 薬学系研究科 准 教授	長崎大学大学院 医歯薬学総合研 究科 教授	長崎大学大学院 医歯薬学総合研 究科 教授
第 1 期 (2011 年 4 月～ 2014 年 3 月)	低酸素シグナルによる炎症 制御の解明と循環器疾患治 療への応用	武田 憲彦	東京大学大学院 医学系研究科 特 任助教	東京大学大学院 医学系研究科 特 任講師	自治医科大学分 子病態治療研究 センター循環病 態・代謝学研究部 教授
第 1 期 (2011 年 4 月～ 2014 年 3 月)	マウス生殖モデルを用いた、 老化が誘導する炎症メカ ニズムの解明	廣田 泰	焼津市立総合病 院産婦人科 医長	東京大学大学院 医学系研究科 講 師	東京大学医学部 附属病院 准教授
第 1 期 (2011 年 4 月～ 2016 年 3 月)	IL-33 産生を伴う慢性疾患 と加齢や肥満により増加し たナチュラルヘルパー細胞 が Th1/Th2 バランスの破綻 を惹起するメカニズムの解 明	茂呂 和世	慶應義塾大学医 学部 助教	理化学研究所統 合生命医科学研究 センター チーム リーダー	大阪大学大学院 医学系研究科 教 授

期 (研究期間)	研究課題	研究者	採択時の 所属・役職	終了時の 所属・役職	追跡調査時の 所属・役職
第1期 (2011年4月～ 2014年3月)	T細胞記憶のエピジェネティック調節による慢性炎症制御	山下 政克	かずさ DNA 研究所ゲノム医学研究室 室長	愛媛大学大学院医学系研究科 教授	愛媛大学大学院医学系研究科 教授
第1期 (2011年4月～ 2014年3月)	ナチュラルキラーT細胞による炎症慢性化機構の解明と制御	渡会 浩志	理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター 上級研究員	東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター 特任准教授	金沢大学医薬保健研究域医学系 教授
第2期 (2011年10月～ 2015年3月)	腸管上皮細胞の粘膜免疫防御における腸管上皮特異的ホメオボックス蛋白質CDX2によるオートファジー制御機構とその役割の解析	青木 耕史	京都大学大学院医学研究科 助教	福井大学医学部 教授	福井大学学術研究院医学系部門 教授
第2期 (2011年10月～ 2015年3月)	腸管センチネル細胞を標的とした炎症性腸疾患治療法の開発	浅野 謙一	東京薬科大学生命科学部 准教授	東京薬科大学生命科学部 准教授	東京薬科大学生命科学部 准教授
第2期 (2011年10月～ 2015年3月)	炎症制御に向けた腸管制御性T細胞の誘導機構の解明	新 幸二	東京大学大学院医学系研究科 特任助教	慶應義塾大学医学部 講師	慶應義塾大学医学部(信濃町) 准教授
第2期 (2011年10月～ 2017年3月)	免疫・炎症研究におけるオプトジェネティクスの創生	岡田 峰陽	理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター ユニットリーダー	理化学研究所統合生命医科学研究センター チームリーダー	理化学研究所生命医科学研究センター チームリーダー
第2期 (2011年10月～ 2015年3月)	マクロファージの活性化調節による慢性炎症の制御	佐々木 純子	秋田大学医学部 講師	秋田大学大学院医学系研究科 准教授	東京医科歯科大学難治疾患研究所 准教授
第2期 (2011年10月～ 2015年3月)	形質細胞様樹状細胞による炎症慢性化機構と制御	佐藤 克明	理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター チームリーダー	宮崎大学医学部 教授	宮崎大学医学部 教授
第2期 (2011年10月～ 2017年3月)	脳組織傷害後の慢性炎症における免疫制御機構の解明	七田 崇	慶應義塾大学医学部 特別研究助教	慶應義塾大学医学部 講師	東京都医学総合研究所脳卒中ルネサンスプロジェクト プロジェクトリーダー
第2期 (2011年10月～ 2015年3月)	慢性炎症における免疫細胞動態の神経性制御機構の解明	鈴木 一博	大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任准教授	大阪大学免疫学フロンティア研究センター 准教授	大阪大学免疫学フロンティア研究センター 教授
第2期 (2011年10月～ 2015年3月)	炎症反応を負に制御する分子機構の解明	田中 貴志	理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター ユニットリーダー	理化学研究所統合生命医科学研究センター チームリーダー	理化学研究所生命医科学研究センター チームリーダー
第2期 (2011年10月～ 2017年3月)	炎症誘導因子による炎症抑制機構の解明と慢性炎症制御技術基盤の確立	中江 進	東京大学医科学研究所 特任准教授	東京大学医科学研究所 准教授	広島大学大学院統合生命科学研究科 教授
第2期 (2011年10月)	癌の転移前診断の確立と治療をめざして	平塚(中村) 佐千枝	東京女子医科大学医学部 准教授	東京女子医科大学医学部 准教授	信州大学学術研究院医学系 教授

期 (研究期間)	研究課題	研究者	採択時の 所属・役職	終了時の 所属・役職	追跡調査時の 所属・役職
～2017年3月)					
第2期 (2011年10月 ～2015年3月)	生理活性脂質リゾホスファチジルセリンによる全身性エリテマトーデス疾患発症抑制メカニズムの解析	巻出 久美子	東北大学大学院薬学研究科 助教	東北大学大学院薬学研究科 助教	-
第2期 (2011年10月 ～2015年3月)	長寿・老化モデルマウスを用いた慢性炎症機構の解明	南野 徹	千葉大学大学院医学研究院 講師	新潟大学医学部 教授	順天堂大学医学部 教授
第2期 (2011年10月 ～2015年3月)	MAPK 経路の分子イメージングによるT細胞活性化遷延機構の解明	横須賀 忠	理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター 上級研究員	東京医科大学医学部 教授	東京医科大学免疫学分野 主任教授
第3期 (2012年10月 ～2016年3月)	炎症に伴う microRNA 機能不全が惹起する炎症性発癌の病態解明と制御法の開発	大塚 基之	東京大学医学部附属病院 助教	東京大学医学部附属病院 特任講師	東京大学医学部附属病院 講師
第3期 (2012年10月 ～2016年3月)	慢性腎炎発症マウスモデルを用いた発症機序の解明	加藤 博己	京都大学ウイルス研究所 准教授	京都大学ウイルス研究所 准教授	ボン大学 教授
第3期 (2012年10月 ～2016年3月)	内因性リガンドによる進化的に保存された自然免疫活性化機構の解明	倉石 貴透	東北大学薬学研究科 助教	金沢大学医薬保健学域薬学類 准教授	金沢大学医薬保健学域薬学系 准教授
第3期 (2012年10月 ～2016年3月)	癌細胞由来小分子 RNA による炎症細胞の制御	幸谷 愛	東海大学創造科学技術研究機構 特任准教授	東海大学医学部 准教授	東海大学医学部 教授
第3期 (2012年10月 ～2016年3月)	アルツハイマー病の病態悪化と炎症反応の相互作用の解明	齊藤 貴志	理化学研究所脳科学総合研究センター 副チームリーダー	理化学研究所脳科学総合研究センター 副チームリーダー	名古屋市立大学大学院医学研究科 教授
第3期 (2012年10月 ～2016年3月)	炎症の制御に基づく心不全の予防と治療	佐野 元昭	慶應義塾大学医学部 講師	慶應義塾大学医学部 准教授	慶應義塾大学医学部 准教授
第3期 (2012年10月 ～2016年3月)	代謝ストレスによる炎症の慢性化機構の解明	菅波 孝祥	東京医科歯科大学難治疾患研究所 准教授	名古屋大学環境医学研究所 教授	名古屋大学環境医学研究所 教授
第3期 (2012年10月 ～2016年3月)	慢性炎症性疾患における病因性二重鎖 RNA の解析	中村 能久	Harvard School of Public Health Research Associate	シンシナティ小児病院 Assistant Professor	シンシナティ小児病院 Associate Professor, 東北大学加齢医学研究所 准教授
第3期 (2012年10月 ～2016年3月)	炎症性マクロファージによるリソソームの開口放出機構	華山 力成	大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任准教授	金沢大学医薬保健研究域医学系 教授	金沢大学ナノ生命科学研究所 教授
第3期 (2012年10月 ～2016年3月)	ピロリ菌感染の慢性胃炎において中心的な役割を果たす長鎖 ncRNA の網羅的探索の試み	丸山 玲緒	札幌医科大学医学部 助教	札幌医科大学医学部 准教授	がん研究会がん研究所がんエピゲノムプロジェクト プロジェクトリーダー

第 2 章 追跡調査

2.1 追跡調査について

2.1.1 調査の目的

追跡調査は研究領域終了後、一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況を明らかにし、JST の事業および事業運営の改善に資するために行うもので、研究終了後の研究者の研究課題の発展状況等を調査した。

2.1.2 調査の対象

本追跡調査は、さきがけ研究領域「炎症の慢性化機構の解明と制御」（2010 年度～2016 年度）を対象とした。調査した具体的な研究者は表 1-2 に示した。

2.1.3 調査方法

(1) 研究助成金

調査対象期間は、本研究領域の研究期間中を含めて調査対象月とし、本研究領域の研究者が研究の代表を務める研究助成金を調査した。その中から、原則、研究助成金の総額が 1 千万円/件以上のものを抽出した。

ただし、各研究課題の開始後に研究助成を受け、当該研究課題が終了する前に、その助成期間が終了してしまう事案、および当該研究課題終了と同年度に助成期間が終了する事案に関しては対象外とした。研究助成資金の獲得状況については、研究者へのアンケートによって調査した。アンケートに回答しなかった研究者に対しては、科学研究費助成事業データベース¹を検索した。

(2) 論文

論文の抽出は、文献データベースとして Scopus を用い、Book、Editorial、Erratum を除く全文献タイプの論文を対象とし、研究者が著者になっている論文を著者名検索により出力した。著者ごとに論文リストを作成し、①さきがけの成果と認められるもの、②さきがけの発展と認められるもの、③さきがけと無関係と考えられるものに分類し、論文数を求めた。上記の論文リストのうち、終了報告書に記載の論文、著者の所属が PRESTO であるもの、助成金情報に JST または PRESTO の記載があるもの、謝辞の対象に JST があるもの、四つの条件のいずれかを満たせば①の論文とした。この①の論文を引用している研究終了後の論文を②とした。また、さきがけの成果および発展に関する論文について、研究者が責任著者となっている論文数も調べた。

¹ 科学研究費助成事業データベース

(3) 特許

特許の検索の場合、年月日まで指定ができるため、表 1-2 に記載された研究者が発明者となっている特許で、出願日が課題開始以降調査時点までの特許を収集した。この際、所属機関などで絞り込みを行うと必要な特許が収集できない危険があるため、所属機関などでの絞り込みは行わず、収集できたデータを目視で確認し、リストを作成した。

PATENT SQUARE(パナソニック株式会社)の国内検索を用い、まずは上記で特許を収集した後、同様に世界検索を行い、特許の海外での登録状況や、日本に出願せず海外に出願したか否かを確認した。

(4) 受賞、共同研究や企業との連携等

研究終了以降から現在に至るまでの受賞、共同研究や企業との連携等について、各研究者へのアンケート結果を基にそれぞれのリストを作成した。

2.2 追跡調査概要

2.2.1 研究助成金

さきがけ研究終了後も、ほとんどの研究者は研究助成金を獲得し、これまでの研究成果をさらに発展、展開させている。

華山は、CREST 研究領域「細胞外微粒子に起因する生命現象の解明に向けた基盤技術の創出」において、研究課題「微粒子による生体応答の相互作用の解明と制御」(2018 年度～2023 年度)の研究代表者として採択された。また、有田は ERATO「有田リポドームアトラスプロジェクト」の研究総括に採択された。科研費では、茂呂が基盤研究(S)で、有田と横須賀が新学術領域研究で、高額の研究助成金を獲得している。また国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)では、井垣、大谷、華山、七田、武田(弘)、南野が大型案件の研究課題で採択された。さらに、鈴木²と齊藤³は内閣府の MoonShot に採択され、中村は米国国立衛生研究所(NIH)から大型の研究助成金を獲得している。

2.2.2 論文

研究活動の成果を評価する指標としては、発表された論文の内容とともにその件数が重要である。表 2-1 に論文発表件数を以下にまとめた。図 2-1 には全体の論文数および Top10% 以内論文数を示した。

研究者間での共著論文の数に着目すると、成果論文中に 8 報の共著論文があったのに対して、発展論文の共著論文数は 4 報に達した。さきがけ研究領域が終了しても参加した研究者間での共同研究が継続されていることが判る。

² 恒常性の理解と制御による糖尿病および併発疾患の克服

³ 臓器連関の包括的理解に基づく認知症関連疾患の克服に向けて

表 2-1 さきがけ研究の成果論文および発展の論文(原著論文)数

①成果論文						
論文数	責任著者論文数	平均FWCI値	TOP%論文数			
			10%以内	1%以内	0.1%以内	0.01%以内
339 (8)	151	2.80	105 (4)	18 (2)	3	0
②発展論文						
論文数	責任著者論文数	平均FWCI値	TOP%論文数			
			10%以内	1%以内	0.1%以内	0.01%以内
376 (4)	120	1.95	86 (2)	11	1	0

- 1 () 中の数値は重複論文数。研究領域全体の論文数には重複論文数は含めない。
- 2 責任著者とは Corresponding Author と同義。
- 3 平均 FWCI 値は、調査最終年マイナス 1 年まで(今回の調査では 2020 年末まで)の論文を対象とし、FWCI 値が得られる論文(FWCI 値=0 含む)で平均した数値とした。
- 4 Top%値は FWCI 値ベースとする。また Top%論文は「論文数」でリストアップした論文を対象とする。
- 5 各 Top%論文数は“以内”を意味し、例えば Top10%の欄には 1%以下も含む件数がカウントされる。

2021 年 6 月 18 日検索

2021 年 8 月 1 日確認

(被引用数、FWCI、TOP%は 2021 年 8 月 1 日時点)

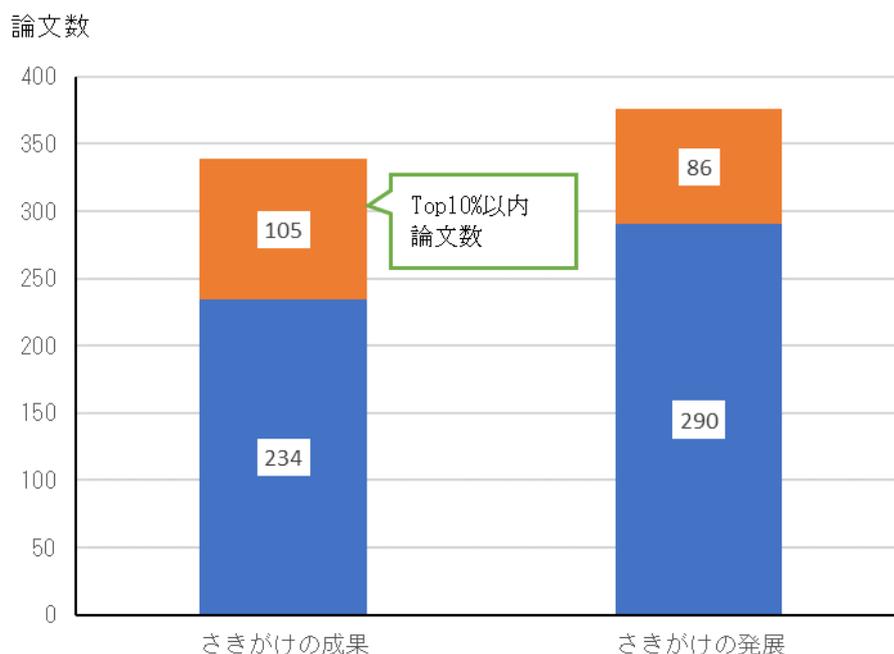


図 2-1 成果論文および発展論文に関する論文数

2.2.3 特許

特許は、基礎研究から産業への貢献を分析する指標となり、特許からさらに次の段階の研究が発展することから、研究活動の成果を評価する重要な指標である。表 2-2 および図 2-2 に特許の出願件数や登録件数をまとめた。

国内の出願件数に関しては、研究期間中の 17 件から研究終了後は 20 件に増加し、海外出願でも 12 件と同数に達している。研究終了後に出願された特許については、今後登録件数が伸びてくると期待される。

表 2-2 研究期間中・研究終了後の特許出願数と特許登録件数の状況

	出願件数		登録件数	
	国内	海外	国内	海外
研究期間中	17	12	10	8
研究終了後	20	12	4	1

- 1 PCT 出願、海外国への個別特許申請のいずれかがあれば、海外としてカウント。
- 2 国内特許かつ PCT 出願、あるいは直接 PCT のみ出願された場合は国内出願件数に含めてカウント。

2021 年 5 月 21 日調査
2021 年 8 月 5 日確認

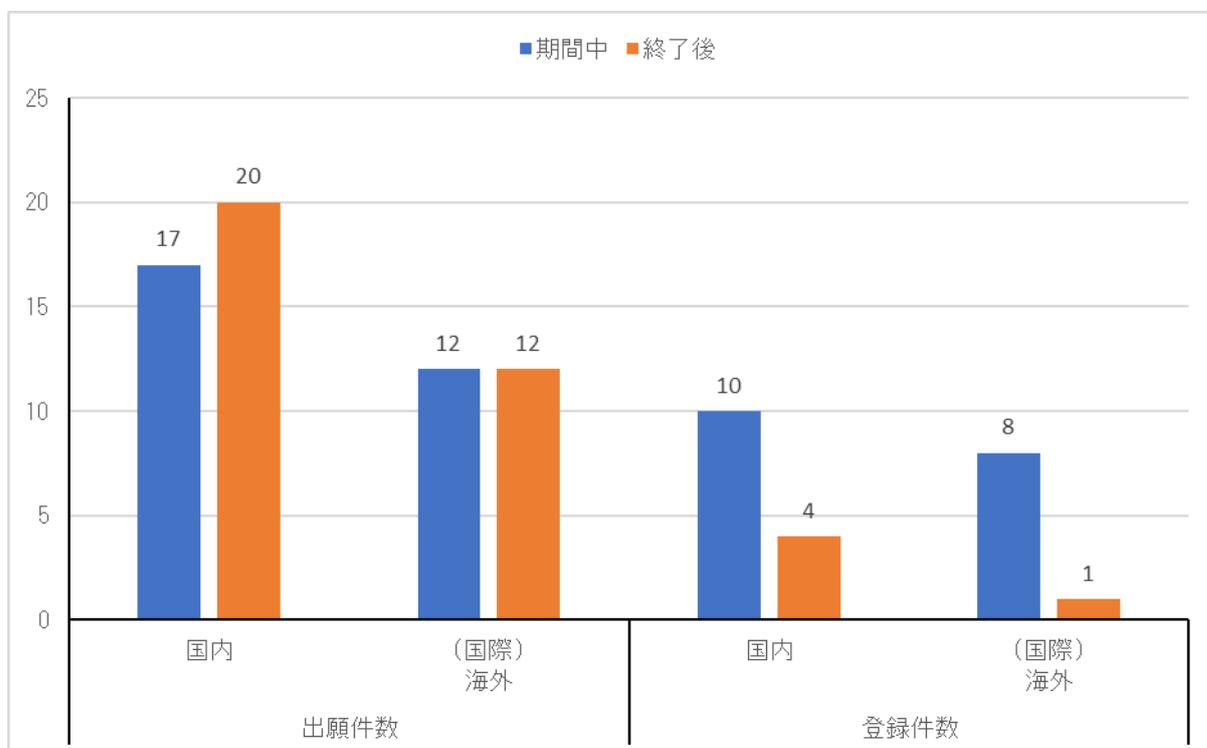


図 2-2 研究期間中・研究終了後の特許出願数と登録件数の状況

2.2.4 受賞

科学技術の進歩への貢献や研究成果に関する評価を示す指標の一つとして、受賞が挙げられる。

有田は令和3年度科学技術分野の文部科学大臣表彰、茂呂は第13回日本学士院学術奨励賞(2017年)と第13回日本学術振興会賞(2016年)を受賞した。この他にも、日本医師会、日本癌学会、日本免疫学会といった関連学会からそれぞれ賞を授与された研究者がいる。

2.2.5 共同研究や企業との連携

多くの研究者は、さきがけ研究終了後に国内外の研究機関との間で共同研究を進めている。その一方で、企業との共同研究を推進している研究者も存在し、さきがけ研究領域で得られた研究成果の社会実装が検討されている。新はイスラエルのBiomX社へ出願特許を実施許諾し、大谷は国内の(株)AskAtと共同研究を実施して特許を共同出願した。有田は、脂質多様性を見極めるノンターゲットリポドミクス基盤技術を構築し、本技術のノウハウの提供とデータ解釈へのアドバイスといった技術指導を国内3企業に行った。齊藤と中村は、病態を再現するモデルマウスを企業へ提供した(齊藤は7社に実施許諾)。

この他にも、大洞、岡田、佐々木、菅波、武田(憲)、鈴木、南野、廣田、茂呂は、国内外の製薬会社や機器メーカーとの間で共同研究を進めている。

2.2.6 実用化・製品化

大塚は、B型肝炎ウイルス複製・発癌抑止法を開発し、薬剤となる化合物の製造企業である米国のRomark社と共同研究⁴を実施中である。田中は、京大発ベンチャー企業である(株)ナールスコポーレーション⁵との間で共同研究を実施し、エイジング・スキンケア化粧品の素材「ナールスゲン[®]」の新規化合物である「Medナールス」の炎症反応を制御する作用について解明した。華山は、様々な細胞から分泌される細胞外小胞エクソソームの機能を解析し、癌細胞由来エクソソームが転移や血管新生などを促進する機序を解明した。また、エクソソームを高純度に精製する技術および高感度に検出する技術を開発した。このエクソソームの解析技術は富士フィルム和光純薬(株)が製品化に成功している⁶。山下は、(株)MORESCOと新しい作用メカニズムを持つアレルギー疾患治療薬を共同開発し⁷、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎など、幅広いアレルギー疾患に治療効果が期待できる新規アレルギー治療薬の創出を目指している。

2.2.7 ベンチャー

今回の調査の時点では、まだベンチャー企業は設立されていない。

⁴ プレスリリース<AMED>、
プレスリリース<東大病院>

⁵ 株式会社 ナールスコポーレーション

⁶ Exosome(エクソソーム)研究試薬

⁷ プレスリリース<新規アレルギー治療薬を共同研究開発(合同記者説明会の実施)>

2.3 研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果

本研究領域では、2011年から2013年にかけて合計37件の研究課題を採択し、「炎症の慢性化機構の解明に基づく、がん・動脈硬化性疾患・自己免疫疾患等の予防・診断・治療等の医療基盤技術の創出」という戦略目標の下で、2016年度まで研究を遂行した。各研究者における課題の研究対象（疾患）と戦略目標を実現するためのアプローチ（研究の視点）の概要を図2-3に示す。

研究対象（疾患）	アプローチ(研究の視点)									診断・予防	治療(ターゲット)	企業提携	
	老化	細胞・代謝 ストレス	ncRNA	メチエータ/シ グナル	自然免疫	自然免疫～ 獲得免疫	獲得免疫	分析技術	特許			特許	共同研究
細胞(分子・器官など)		武田弘資		武田憲彦	青木、田中、倉 石、華山		横須賀、岡田	有田、佐々木、 横須賀、岡田				華山	華山
感染			大塚、幸 谷、丸山	澤	西城	渡会							大塚
生殖	廣田											廣田	
がん	井垣、大谷		平塚、大 塚、幸谷	井垣、平塚	平塚、幸谷		佐藤、横須賀	杉浦、岡田	大谷	大谷、渡会、 丸山	大塚		
代謝・肥満	大谷、南野、 佐野	武田弘資、 菅波	中村	有田	茂呂、佐々木、 菅波、田中			杉浦		菅波	大谷、菅波	大谷	
循環器系	南野	菅波		有田、澤、武田 憲彦、佐野	有田、佐野			杉浦		南野			
中枢神経系疾患					七田		鈴木	杉浦、斉藤	七田	七田	七田、斉藤	七田	
消化器系疾患、腸内細菌				有田	西城、茂呂、浅 野、田中、倉石	中江	新、佐藤		大谷	浅野、新	新	新	
アレルギー	山下			有田		渡会、中江	山下、新			山下	茂呂、山下	山下	
自己免疫疾患(その他)			中村	巻出		加藤	大洞、佐藤、田 中、鈴木				大洞、岡田、 田中		
線維症		菅波		武田憲彦	茂呂					菅波			
企業との共同研究	南野	武田憲彦				田中	鈴木	有田、佐々木					

図2-3 各研究者における課題の研究対象（疾患）とアプローチ（研究の視点）

赤字は研究期間終了後の追記。

2.3.1 研究領域の展開状況(展開図)

主だった展開と発展のまとめを図2-4に示す。

戦略目標、達成目標	インプット	アクティビティ/ アウトプット	アウトカム (short / mid-term)		アウトカム (long-term) /インパクト																		
			～追跡調査時点	今後予想される展開	今後想定される波及効果																		
戦略目標： 「炎症の慢性化機構の解明に基づく、がん・動脈硬化性疾患・自己免疫疾患等の予防・診断・治療等の医療基盤技術の創出」 分類： 【研究対象（疾患）】 ① がん ② 生活習慣病 ③ 中枢神経系疾患 ④ 消化器系疾患、腸内細菌 【アプローチ(研究の視点)】 ⑤ メディエーター/シグナル ⑥ 自然免疫	研究総括： 高津聖志 研究者 (37名) 有田誠 井垣達吏 大谷直子 大洞將嗣 西城忍 澤智裕 杉浦悠毅 武田弘資 武田憲彦 廣田泰 茂呂和世 山下政克 渡会浩志 青木耕史 浅野謙一 新幸二 岡田峰陽 佐々木純子 佐藤克明 七田崇 鈴木一博 田中貴志 中江進 平塚(中村)佐千枝 巻出久美子 南野徹 横須賀忠 大塚基之 加藤博己 倉石貴透 幸谷愛 齊藤貴志 佐野元昭 菅波孝祥 中村能久 華山力成 丸山玲緒	研究成果 論文 ①さきがけ研究成果の論文数 ②さきがけ研究成果の継続発展の論文数 339 (105) 366 (86) ()の値はTop10%以内論文数 特許申請・登録 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>期間中</th> <th>終了後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">出願</td> <td>国内</td> <td>17</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>国際</td> <td>12</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">登録</td> <td>国内</td> <td>10</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>国際</td> <td>8</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> 展開 AMED 35件、A-STEP 1件、ERATO 1件、CREST 1件、さきがけ 2件、創発的研究支援 1件、ムーンショット 3件、科研費 56件など 受賞 13名、26件			期間中	終了後	出願	国内	17	22	国際	12	12	登録	国内	10	4	国際	8	1	基礎研究 → 科学競技術的および社会的・経済的な波及効果 大谷直子： 肥満誘導性肝がん発生における腸内細菌叢代謝産物による抗腫瘍免疫低下や肝星状細胞老化機序を解明 井垣達吏： Rasの老化とがん進展に関する詳細解析 平塚(中村) 佐千枝： 抗転移NK細胞の発見とその活性化機構（細胞外小胞に含まれていないmRNAによる）の解明 横須賀忠： 免疫チェックポイント分子PD-1によるT細胞疲弊誘導メカニズムを1分子イメージングで解明 南野徹： 老化細胞を標的とした老化細胞抗原の同定と抗老化療法の開発 菅波孝祥： マクロファージを炎症/線維化促進性に変化させる因子の同定とそれをターゲットとする非アルコール性脂肪肝炎（NASH）療法の開発 七田崇： モデルの脳梗塞後の傷害領域を拡大する脳内炎症を引き起こす新たなDAMPsやメカニズム、炎症収束と神経修復に関わる新規の脳修復的脂質を発見している 齊藤貴志： 従来のAPPTランスジェニックマウスの問題を克服した最先端のアルツハイマー病（AD）モデルマウスを作製 浅野謙一： マウスモデルで腸管の炎症を促進するCD169マクロファージの確認の後、炎症収束や組織修復に関与する骨髄由来の炎症抑制型単球を発見 新幸二： 炎症性腸疾患（IBD）や原発性硬化性胆管炎（PSC）を惹起する腸内細菌を患者で同定、また百寿者に特異的な二次胆汁酸であるisoalloLCA合成する細菌とその生合成経路と作用を発見 有田誠： 炎症の収束に関わる脂質の包括的解析から始まり、より広範な分野を対象とした生命の脂質多様性を解明するノンターゲットリポミクスシステムを開発 茂呂和世： 自らが発見したILC2の発生、機能制御機構について追求し、種々の臓器器官に存在するILC2の各種病態への関与について研究	がん免疫機能を改善するEP4拮抗薬の用途特許に基づくNASH肝がん治療薬開発の進展 ・がんの悪性化・転移の予防・制御法の高度化、新薬開発 ・抗転移細胞医薬品の開発 ・CAR-T細胞の機能性向上 従来の老化細胞の除去（セルシス）法の欠陥（正常細胞への作用）を克服する抗GPNMBワクチン療法の開発 ・細胞毒性や体内動態を踏まえたNASH用に最適化したβ-シクロデキストリン超分子（脂肪内コレステロール排泄促進剤）の開発 脳卒中治療の創薬ターゲットの特定とそれに基づく有効な療法の開発 ・改良したアミロイドβ遺伝子KIマウスや、tau遺伝子KIマウスの解析による、ADバイオマーカーや創薬ターゲットの探索（ムーンショット型研究開発など） ヒトにおける相同な炎症抑制型単球の発見とその他の生体内機能の解明（腫瘍転移促進） ・IBDやPSCを惹起する患者腸内細菌を除去する療法の臨床開発 ・百寿者の有用細菌を用いた細菌製剤や胆汁酸誘導体製剤の開発 生命の脂質多様性に加え、杉浦悠毅らと共同して分布・局在（空間リポミクス）を総体として捉える「リポドームアトラス」を創出し、特定の脂質が作り出す局所環境が多細胞システムの動態や機能に及ぼす影響の解明・可視化を実現（ERATOなど） 特にタイプ2免疫反応の関与する個々の病態へのILC2の関与の特定と機能制御法の確立	がんの悪性化・転移の予防・制御法の高度化、新薬開発 ・抗転移細胞医薬品の開発 ・CAR-T細胞の機能性向上 糖尿病、動脈硬化やフレイルの、寿命延長効果、さらにアルツハイマー病を含めた様々な加齢関連疾患の改善 ・NASHや慢性腎症における線維化促進に関与するマクロファージの形質変化阻止による疾患進行の抑制 死因の第4位、寝たきりの原因の第1位を占めている脳卒中の新規療法の開発 ・アルツハイマー病の病態解明、予防、発症遅延、治療法の開発 ヒト炎症抑制型単球を用いた抗炎症療法やそれをターゲットとした抗腫瘍転移療法の確立 ・IBDやPSCの新規治療法の開発・病原菌の感染リスクの低減や、腸管の恒常性維持に有用な製剤が開発され健康寿命の拡張への貢献 生理および病態での脂質多様性の制御やその局在を調節する機構を解明し、生命現象の理解や、その破綻による疾患の病態解明により、新たな創薬シーズの発見や、早期診断・治療などの医学応用につなげる 各種アレルギー疾患、線維症、潰瘍性大腸炎、子宮内膜炎などの新規療法の開発
		期間中	終了後																				
出願	国内	17	22																				
	国際	12	12																				
登録	国内	10	4																				
	国際	8	1																				

図 2-4 さきがけ「炎症の慢性化機構の解明と制御」の展開図

2.3.2 研究成果の科学技術の進歩への貢献

本研究領域の研究成果は研究終了後も発展・展開されて、新しい研究領域の創成、世界トップ水準の研究成果の創出など、科学技術の進歩に大きく貢献している。以下に事例を示す。

【① 研究対象：がん】

さきがけ研究期間中(2011-2015年度)、井垣はショウジョウバエ遺伝的モザイク法を駆使し、がん遺伝子 Ras が活性化した上皮細胞(良性腫瘍)を悪性化する原因遺伝子として、ミトコンドリア呼吸鎖の機能に関わる遺伝子群を見出していた。そのメカニズムとして、Ras 活性化とミトコンドリア機能障害を起こした細胞(がん抑制タンパク質 p53 などの活性化により細胞老化の特徴である細胞周期の停止が起きていて、それが JNK シグナル活性の増強に必須の役割を果たし、炎症性サイトカインなどを分泌する SASP 現象を呈している)は活性酸素種を大量に産生して JNK シグナルを活性化し、JNK シグナルが Ras シグナルと協調して Hippo 経路が不活化した結果 Upd 産生が誘導されて、これに応答する周辺の良性腫瘍が JAK/STAT シグナル依存的に腫瘍悪性化を引き起こすこと(がん原性炎症と命名)を明らかにした(Nature. 2012 Oct 25;490(7421):547-51)⁸。

さきがけ研究終了後における最近の研究成果では、①「細胞老化制御を介したがんの進展メカニズムの解析」の研究テーマで、ショウジョウバエをモデル生物として用い、がん遺伝子 Ras の活性化が細胞老化を引き起こすメカニズムを明らかにするとともに、細胞極性の崩壊が細胞老化を抑制してがん進展を誘発するメカニズムを明らかにした(Sci Signal. 2021 Jun 1;14(685):eaaz3578、図 2-5)。

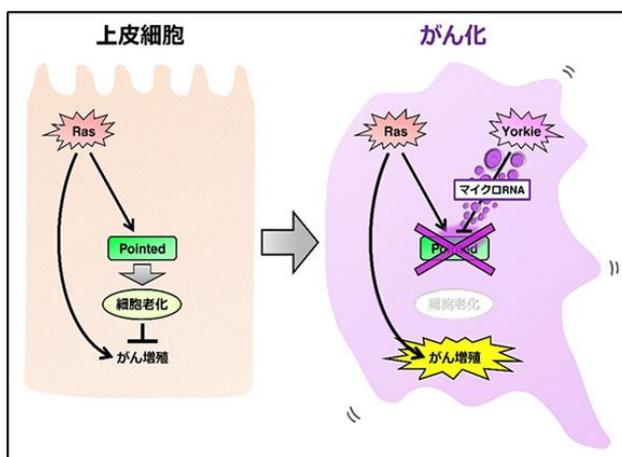


図 2-5 Yorkie はマイクロ RNA を介した細胞老化の抑制により Ras 誘導性腫瘍の進行を促進する (Sci Signal. 2021)ⁱ

また、②「細胞間コミュニケーションを介したがん進展機構の解析」の研究テーマでは、高インスリン血症が細胞間競争を阻害することにより上皮性腫瘍の発生を促進すること

⁸ プレスリリース<細胞間の相互作用で良性腫瘍ががん化する仕組みを解明>

(Dev Cell. 2020 May 18;53(4):379-389. e5)⁹や、がん遺伝子 Ras を活性化した良性腫瘍細胞とがん遺伝子 Src を活性化した良性腫瘍細胞が組織内で近接すると互いに悪性を誘発し合うこと(Dev Cell. 2021 Aug 9;56(15):2223-2236. e5.、図 2-6)などを発見し発表している。

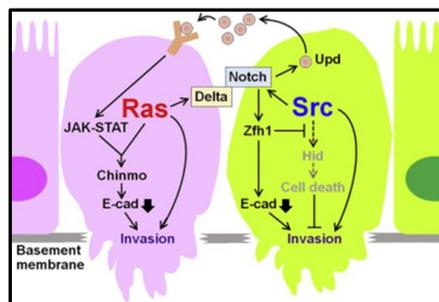


図 2-6 不均一な腫瘍内の Ras と Src クローン間の相互作用は Notch シグナルを介して相互に依存した腫瘍の悪性を引き起こす(Dev Cell. 2021)¹¹

井垣は、さきがけ研究期間末(2014 年度)には科研費(新学術領域研究(研究領域提案型) : 「細胞競合」領域) を獲得し、この分野の国内外における代表的研究者として活躍し、2021 年度に発足した科研費(学術変革領域(A) : 「多細胞生命自律性」領域)の領域代表¹⁰となっている。また、AMED の「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」における老化機構・制御研究拠点¹¹にも採択されるなど活躍し、井上学位賞(2018 年度)¹²や大阪科学賞(2020 年度)¹³などを受賞している。

さきがけ研究期間中(2011-2015 年度)、大谷は新生仔期に化学発癌剤 DMBA を塗布し、高脂肪食を摂取したあるいは遺伝的肥満マウスでは、特定のグラム陽性細菌が一次胆汁酸から多量のデオキシコール酸を生成し、それが腸肝循環により肝臓に到達して肝星細胞の細胞老化を誘導して、その肝星細胞から炎症性サイトカインなどを持続分泌する現象(SASP)を引き起こし、肝星細胞の近くの肝細胞で肝がん(肥満誘導性肝がん)の発症を促進することを明らかにしている(Nature. 2013 Jul 4;499(7456):97-101)¹⁴。この研究成果に基づき、「がん及び/又は発がんリスクの検査方法、及び医薬のスクリーニング方法」の特許を出願し、国内では成立している(特許第 5829353 号、出願人: 公益財団法人がん研究会、国際公開番号: W02014/126044)。

⁹ プレスリリース<糖尿病や肥満でがんが発生する仕組みをハエで解明 -新たながん予防法や治療法へ期待->

インタビュー<高血糖や肥満は放っておかない インスリン増加とがん化促進の関係がわかってきた>

¹⁰ 代表挨拶: 学術変革領域(A)「多細胞生命自律性」発足にあたって<<http://www.multicellular-autonomy.lif.kyoto-u.ac.jp/message/>>

¹¹ 老化機構・制御研究拠点、拠点の概要<<https://www.med.kobe-u.ac.jp/amedage/base2.html>>

¹² 井上学位賞授賞理由

¹³ 第 38 回(令和 2 年度)大阪科学賞受賞者

¹⁴ プレスリリース<肥満に伴う腸内細菌の変化が肝がんの発症を促進する>

さきがけ研究終了後、①AMED 革新的がん医療実用化研究事業の課題名「肥満誘導性肝癌の微小環境における脂質代謝物を標的とした治療戦略」(2015～2017 年度)、および「がん微小環境における細胞間ネットワークの制御による新規がん予防・治療法の開発」(2017～2019 年度)において(一部はさきがけ研究の成果)、グラム陽性腸内細菌成分であるリポタイコ酸(LTA)は肥満に起因する腸内細菌の代謝産物であるデオキシコール酸(DCA)と協働して、肝星状細胞(HSC)の老化に伴う分泌表現型(SASP)を亢進させ、TLR2 を介して SASP 因子と COX2 の発現をアップレギュレートし、COX2 を介したプロスタグランジン E2(PGE2)の産生は、PTGER4(EP4)受容体を介して抗腫瘍免疫を抑制し、肝細胞がん(HCC)の進行に寄与していること、さらに、非硬化型非アルコール性脂肪肝炎(NASH)のヒト肝細胞において、COX2 の過剰発現と PGE2 の過剰産生が検出されたことから、同様のメカニズムがヒトでも機能している可能性を報告した(Cancer Discov. 2017 May;7(5):522-538、図 2-7)。その後、SASP の誘導機構とがん微小環境における細胞老化のがん進展に対する役割についてレビューし、加齢に伴う炎症性疾患や癌の進展の緩和などについて考察している(J Biochem. 2019 Jul 12;mvz055、FEBS J, 2022 in press)。さらに、実際に共同研究で、老化細胞除去(セノリシス)が肝がんの抑制につながることを示し、発表した(Nat Commun. 2020 Apr 22;11(1):1935)

15。

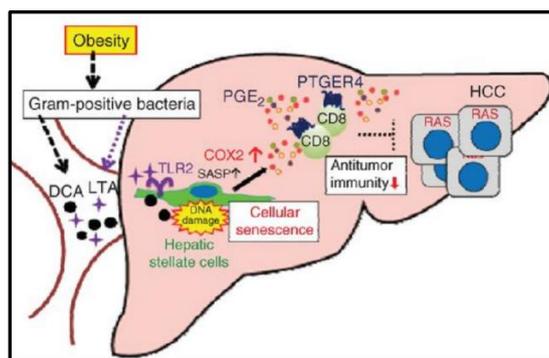


図 2-7 腸内細菌叢は PGE2 を介した抗腫瘍免疫の抑制により肥満関連肝癌を促進する
(Cancer Discov. 2017)

②AMED-CREST「微生物叢研究開発領域」の課題名「腸肝軸を介した腸内細菌叢が関わる肝疾患発症メカニズムの解明とその制御(2018～2023 年度)」において、肝臓に蓄積するリポタイコ酸がトリガーとなり、肝星細胞から SASP 因子が放出される機構と、SASP 因子放出後の肝がん進展機構を明らかにした。関連論文は投稿中(in revision)である。SASP 因子の放出阻害剤による肝がん抑制作用について、特許出願を準備している。さらに本事業では、別の関連研究として、高アンモニア血症の発症に関わる腸内アンモニア産生原因菌の探索を行い、高アンモニア血症の治療薬として使われる抗生剤リファキシミンの高アンモニア血症患者への投与による著効例と非著効例の腸内細菌叢の群間比較解析を行った。その結果、著効例では腸内細菌の数十%を占めていたリファキシミン高感受性で口腔内細菌として知

15 プレスリリース<老化細胞を選択的に死滅させる薬剤候補を同定>

られるアンモニア産生細菌 X と、非著効例ではリファキシミン投与後に多く残る菌 Y(アンモニアを取り入れエネルギー代謝を行う)を原因菌候補として見いだしている(研究開発課題データベース(AMEDfind)¹⁶。関連論文は投稿中(revised version submitted)であるが、特許を出願¹⁷している。

さきがけ研究期間中(2012-2016年度)、平塚は転移性の肺がんを移植したマウスにおいて、転移前の転移予定臓器において血管透過性の亢進が見られることを見だし、転移予定局所における環境の変化と炎症反応を解析した。その結果、移植したがん組織より分泌された CCL2 が、将来転移予定部位である肺血管組織において高発現する CCR2 を刺激して S100A8 や SAA3 を発現させ、それらが TLR4/MD-2 複合体に作用して血管透過性を亢進させ、転移を促進することを突き止めた。担がんマウスモデルにおいては血管透過性亢進が起き CCR2 が高発現している部位ではフィブリノーゲンの発現が見られるが、ヒトがん患者の肺組織においても、フィブリノーゲンの発現と一致して CCR2 と S100A8 が発現亢進している部位を見いだしている(Nat Commun. 2013;4:1853)¹⁸。

さきがけ研究終了後、①「がんの転移前診断の確立と治療の研究」の研究テーマで、肺の前転移ニッチ形成を制御する肝臓由来の B220+CD11c+NK1.1+細胞(転移前土壌の抗転移 NK 細胞)を見いだした(EMBO Mol Med. 2018 Jul;10(7):e8643、図 2-8)。

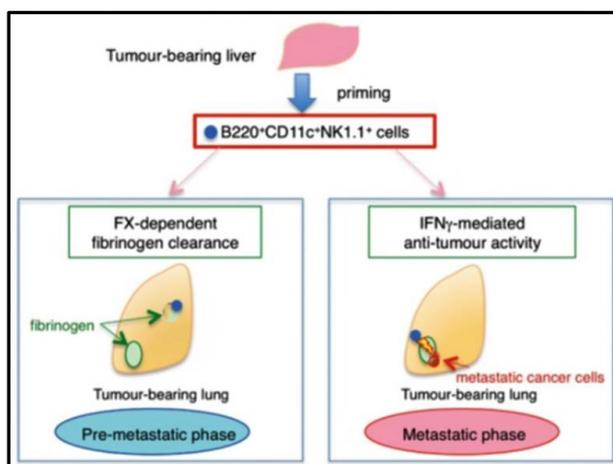


図 2-8 抗転移 NK 細胞(B220+CD11c+NK1.1+HepEL)の転移前と転移後の機能モデル
(EMBO Mol Med. 2018)

転移前段階では、腫瘍が刺激した肝臓が B220+CD11c+NK1.1+細胞における FX 発現を誘導し、その後、肺に移動して局所フィブリノーゲンを排除する(左図)。転移後段階において、循環腫瘍細胞がフィブリノーゲン領域に到達すると、B220+CD11c+NK1.1+細胞が IFN γ で腫瘍細胞を攻撃する(右図)。

¹⁶ AMEDfind<https://amedfind.amed.go.jp/amed/search/task_search_details.html>

¹⁷ 発明の名称: 高アンモニア血症の治療又は予防用医薬組成物、出願人: 公立大学法人大阪 大阪市立大学、出願番号: 特願 2021-34359、出願日: 2021年3月4日

¹⁸ 研究報告書<[https://projectdb.jst.go.jp/file/JST-PROJECT-11102606/JST_1112053_11102606_2016_%E5%B9%B3%E5%A1%9A\(%E4%B8%AD%E6%9D%91\)_PER.pdf](https://projectdb.jst.go.jp/file/JST-PROJECT-11102606/JST_1112053_11102606_2016_%E5%B9%B3%E5%A1%9A(%E4%B8%AD%E6%9D%91)_PER.pdf)>

また、その抗転移NK細胞の遊走、生存、IFN- γ 産生亢進を伴い、腫瘍環境に刺激された前転移ニッチ組織由来の細胞外小胞に入っていない「裸の細胞外 mRNA (next interleukin-1 β -mRNA)」によるものであることを報告し(Nat Commun. 2021 Jun 16;12(1):3655)、細胞外 mRNA の新たな作用機構の存在の可能性を示した。

さきがけ研究期間中(2012-2014年度)、横須賀は、抗原提示細胞によりT細胞が活性化あるいは抑制される際の免疫シナプスにおける膜結合分子(PD-1、CTLA-4、CD28、CD86など)や細胞内のシグナル分子のミクロクラスター形成などの動態を独自の分子イメージング技術を駆使して解析した(J Exp Med. 2012 Jun 4;209(6):1201-17¹⁹、Nat Immunol. 2013 Aug;14(8):858-66、Nat Immunol. 2014 May;15(5):465-72)。

さきがけ研究終了後には、①「免疫チェックポイント分子PD-1によるT細胞疲弊誘導メカニズムを1分子イメージングで解明」の研究テーマで、免疫チェックポイント受容体PD-1の翻訳後修飾(コアフコース付加)による膜発現の上昇(Cell Rep. 2017 Aug 1;20(5):1017-1028:コアフコース転移を阻害すれば抗腫瘍免疫応答を向上させることができる)や、第2のPD-1リガンドPD-L2によって誘導されるPD-1抑制性マイクロクラスターを明らかにし、PD-L2によるPD-1とPD-L1との結合競合とPD-1への強力な結合能を1分子イメージングから実証した(Commun Biol. 2021 May 14;4(1):581、図2-9)。

これらの研究は、各種免疫チェックポイント分子をターゲットとする治療薬の開発やCAR-T細胞の機能性向上につながる成果である。

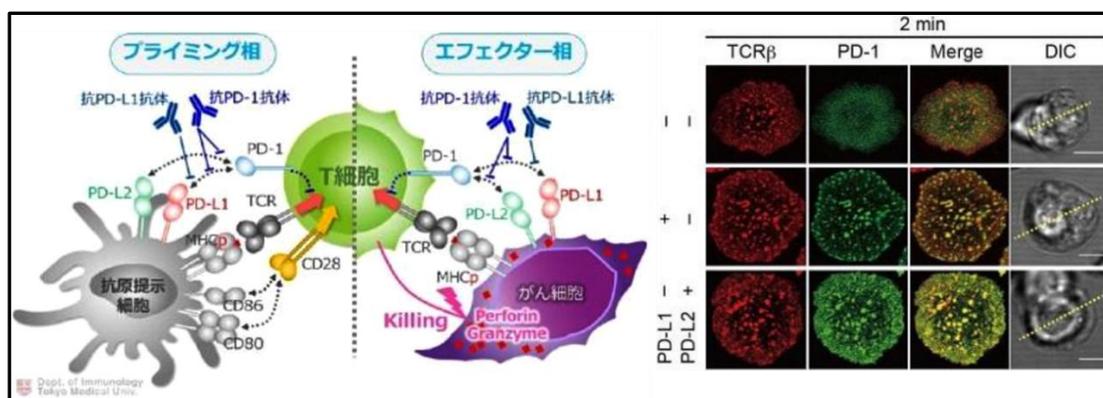


図2-9 PD-L2は抑制性マイクロクラスターの形成とSHP2ホスファターゼのリクルートを介してT細胞シグナルを抑制する(Commun Biol. 2021)²⁰ⁱⁱⁱ

左図:T細胞活性化の様々なフェーズで機能するPD-1-PD-L1/2結合

右図:赤は数十個のTCRの塊、緑は数十個のPD-1の塊を示す。TCRとPD-1が重なると黄色(Merge)になる。DICとは通常の顕微鏡の画像で、透過光で撮影。

¹⁹ プレスリリース<免疫応答を抑える新たな分子メカニズムを解明-補助刺激受容体PD-1がマイクロクラスターを形成することを発見->

²⁰ プレスリリース<がん特異的T細胞を抑制するPD-L2の可視化に成功-免疫チェックポイント療法の適応基準や効果判定に期待->

【② 研究対象：生活習慣病】

さきがけ研究期間中(2012-2014年度)、**南野**は、食餌誘導性肥満モデルにおいて、肥満と高カロリー食負荷により老化状態となった脂肪細胞が、p53 依存的にセマフォリン3E(Sema3E)を分泌し、その受容体であるプレキシシン D1 を高発現する骨髄由来のマクロファージが引き寄せられて脂肪組織に浸潤して、脂肪炎症と糖代謝異常(インスリン抵抗性や耐糖能異常)を引き起こすこととヒトにおける Sema3E-プレキシシン D1 経路の糖代謝異常への関与(Cell Metab. 2013 Oct 1;18(4):491-504)²¹や、高カロリー食負荷糖尿病発症マウスの血管における p53 発現上昇により、血管細胞のグルコース輸送分子 Glut1 産生が障害されると共に、血管細胞での一酸化窒素産生の低下に伴う筋肉細胞内でのミトコンドリア合成抑制の結果として骨格筋におけるエネルギー消費量の低下をも招来することにより、余剰となったカロリーが内臓脂肪として蓄積して脂肪組織における炎症が生じ、肥満や糖尿病がさらに進行する悪循環が起こることを見いだしている(Cell Rep. 2014 Jun 12;7(5):1691-1703)²²。

さきがけ研究終了後には、下記など(AMED ムーンショット型研究開発事業 目標7 プロジェクト 3²³を含む)の研究資金を獲得し、主として循環器疾患・糖尿病等生活習慣病に着目し老化細胞を標的とした抗老化療法の研究・開発を行った。

表 2-3 研究終了後の競争的研究資金の獲得状況

研究期間 (年度)	研究種目	研究課題
2014～ 2018	科研費 (新学術領域研究)	血管ニッチによって制御されるstemセルエイジングと加齢関連疾患発症機序の解明
2017～ 2019	科研費 (基盤研究(B))	細胞内代謝を標的とした生活習慣病の診断・治療法の開発
2018～ 2020	AMED	循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 新規老化関連分子を標的とした糖尿病大血管合併症治療法の開発
2019～ 2024	AMED-CREST	加齢に伴う老化細胞蓄積メカニズムとその病的老化形質に対する関与の解明
2020～ 2022	科研費 (基盤研究(A))	老化細胞を標的とした加齢関連疾患の治療開発

その結果、老化血管内皮細胞の遺伝子情報から特異的に発現する老化抗原 GPNMB を同定し、老化抗原を標的としたマウス老化細胞除去ワクチンを作製して、その投与により様々な加齢関連疾患モデルにおける病的老化形質が改善(糖尿病や動脈硬化、フレイルに対する改善効果や早老症に対する寿命延長効果) することを確認した(Nat Aging 2021 Dec 10;1:1117-1126、図 2-10)²⁴。この方法は、老化細胞に特異的に作用する方法として注目されている(次項 2.3.3 参照)。

²¹ プレスリリース<糖尿病の発症に関わる新たな分子を発見 -脂肪の老化と炎症を結ぶ鍵分子の同定->

²² プレスリリース<血管の老化は、筋肉のエネルギー消費を妨げることを発見 -肥満や糖尿病を悪化させている可能性->

²³ 老化細胞を除去して健康寿命を延伸する<https://www8.cao.go.jp/cstp/moonshot/gaiyo/ms7_nakanishi.pdf>

²⁴ プレスリリース<老化細胞除去ワクチンの開発に成功 -アルツハイマー病などの加齢関連疾患への治療応用の可能性->

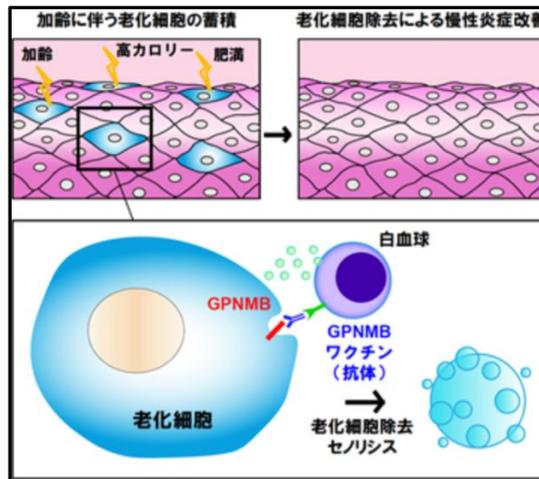


図 2-10 老化細胞除去ワクチンの作用メカニズム (Nat Aging 2021)^{iv}

さきがけ研究期間中(2013-2015 年度)、菅波は、メタボリックシンドロームの病態基盤として脂肪組織や肝臓における慢性炎症性変化と全身への影響について解析し、①飽和脂肪酸が TLR4 を介してマクロファージの炎症性サイトカイン産生を誘導する以外に、ストレス誘導性転写因子 ATF4 を介する TLR4 非依存的な IL-6 産生機序 (Diabetes. 2014 Jan;63(1):152-61) を見いだした。また、②種々の非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) モデルおよびヒト NASH 症例において、脂肪を過剰に蓄積して細胞死に陥った肝細胞を CD11c 陽性マクロファージが取り囲み、さらに活性化線維芽細胞の集積やコラーゲン沈着を伴う特徴的な組織像「冠様構造/crown-like structures (CLS)」を同定した。これが肝線維化の程度と正に相関することから、CLS が NASH における炎症・線維化の重要な発生源であることが示唆された (PLoS One. 2013 Dec 11;8(12):e82163)。さらに、③肥満に伴う脂肪組織の慢性炎症においても CLS が形成され、CLS を構成する炎症促進性 M1 マクロファージに Mincle が局在することを見出した。従来 Mincle は結核菌等に対する病原体センサーとして研究が進んでいたが、肥満の脂肪組織では CLS 内部に存在する脂肪細胞死を感知する死細胞センサーとして作用し、CLS を起点とする脂肪組織線維化を促進することが明らかになった (Nat Commun. 2014 Sep 19;5:4982)。

さきがけ研究終了後には、①「非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) における死細胞を起点とする肝線維化の分子メカニズムの解明」の研究テーマで、NASH において CLS を起点とする肝線維化の分子機構解明に取り組み、特にマクロファージの細胞内代謝変容が、炎症性線維化促進形質の獲得に重要であることを見出した (JCI Insight. 2017 Nov 16;2(22):e92902、iScience. 2021 Jan 5;24(2):102032)。さらに、高分子化合物の β -シクロデキストリン超分子を用いて、マクロファージにおけるコレステロール負荷を直接標的とする新たな治療法を開発し、マウスモデルで有効性を示した。その成果は論文投稿中で、特許を出願済みである (次項 2.3.3 参照)。また、②「死細胞センサー Mincle による急性腎障害の慢性化メカニズムの解明」の研究テーマで、腎虚血再灌流障害によるマウス急性腎障害モデルにおいても尿細管壊死を核として CLS 様の微小環境が形成され、この部位に集積する Mincle 発現マ

クロファージが炎症慢性化に作用することで、最終的に腎萎縮に至ることを明らかにした。この時、壊死尿管に蓄積する糖脂質 β -グルコシルセラミドと遊離コレステロールが、Mincle の内因性リガンドとなることを見出した。現在、急性腎障害から慢性腎臓病への移行が臨床的に注目されているが、本研究は、細胞死を契機とした持続的炎症による新たな分子機構を提案するものである(J Exp Med. 2020 Nov 2;217(11):e20192230、図 2-11)²⁵。

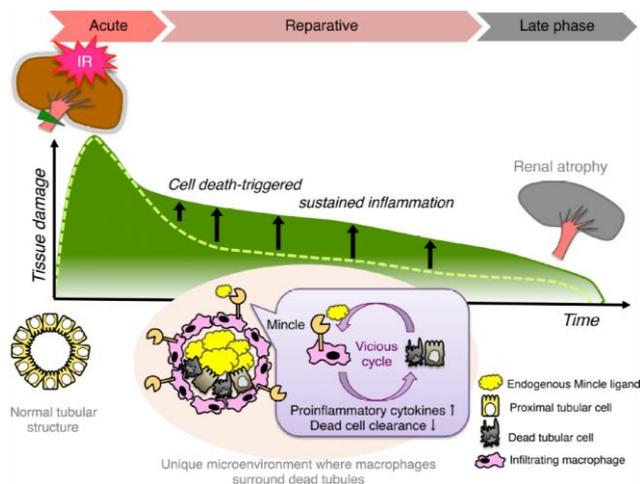


図 2-11 C型レクチン Mincle は急性腎不全における細胞死をトリガーとする炎症を促進する (J Exp Med. 2020)^v

【③ 中枢神経系疾患】

さきがけ研究期間中(2012-2016 年度)、七田は、脳虚血モデルにおける脳梗塞巣拡大に関与する DAMPs として、細胞死に伴って細胞外に放出される Peroxiredoxin(Prx)を同定した。Prx は脳虚血誘導 24 時間をピークに強発現し TLR2/TLR4 を介してマクロファージを活性化させ炎症性サイトカインを産生させ脳内炎症を引き起こす(Nat Med. 2012 Jun;18(6):911-7)²⁶。一方、Prx 放出後において脳虚血後炎症を収束させるキー分子として、Prx 排除に重要な Scavenger 受容体である MSR1 と MARCO を同定し、これら分子を欠損するマウスでは、炎症が遷延化し、脳梗塞体積の拡大と共に神経症状が悪化することを明らかにした。そして、転写因子 Mafk が MSR1 の発現を制御することを突き止めた(Nat Med. 2017 Jun;23(6):723-732)²⁷。このように、脳梗塞巣の拡大と神経症状の重篤化を引き起こす脳内自然炎症の発症ばかりか、その収束のメカニズムを分子レベルで解明すると共に、新たな治療標的を定めて、その炎症の抑制と収束を促進する薬物を見いだした。

²⁵ プレスリリース<死細胞センサーMincle による急性腎障害の慢性化メカニズムを解明 —慢性腎臓病の新たな予防法開発への期待—>

²⁶ プレスリリース<脳梗塞を悪化させる新規メカニズムを発見>

²⁷ プレスリリース<脳梗塞後の炎症が悪化するメカニズムを解明 ～白血病治療薬が脳梗塞の治療にも使える可能性～>

さきがけ研究終了後には、脳組織の傷害後に炎症を惹起する脳内因子として新たに DJ-1 タンパク質を同定し、脳梗塞における新たな治療標的分子となりえることを証明した (PLOS Biol. 2021 May;19(5):e3000939、図 2-12)²⁸。

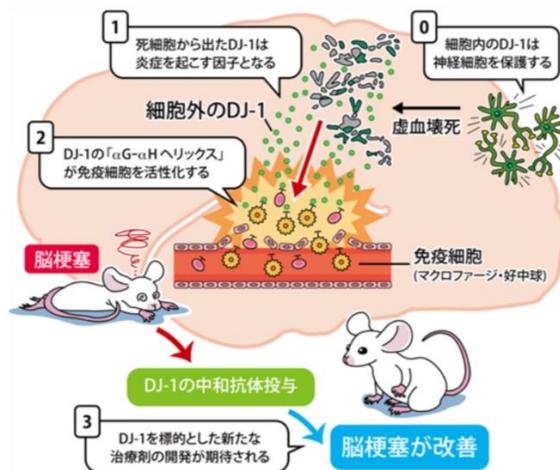


図 2-12 DJ-1 タンパク質は脳内炎症を引き起こす因子である (PLOS Biol. 2021)^{vi}

また、「神経組織の修復過程に関わる機能的脂質の同定と治療応用」の研究テーマにて、脳梗塞におけるリン脂質とその代謝物に注目して研究を進め、脳梗塞後の炎症収束と神経修復に関わる新規の脳修復的な脂質を同定することに成功した。この脳修復的な脂質は、脳梗塞周囲で産生されるホスホリパーゼ A2 の働きによって生成され、神経細胞に対して神経修復的な作用をもたらすことが明らかとなった。脳梗塞に対する治療剤として脳修復的な脂質を用いることが可能なほか、このような脂質は食事によっても摂取できるため、画期的な脳機能回復食の開発が期待できる。本研究成果については論文査読中であるが、特許を出願が完了している (次項 2.3.3 参照)。

さきがけ研究期間中 (2013-2015 年度)、**斉藤** は、アルツハイマー病 (AD) モデルマウスとして従来使用されてきた Aβ を蓄積させる APP 過剰発現マウス (APP-Tg マウス; 第一世代) の欠点である種々のアーティファクトを遺伝子ノックイン (KI) 手法により克服した、新規 AD モデルマウス (APP-KI マウス: スウェーデン変異とイベリア変異を導入 [*App*^{NL-F} マウス]、さらに北極変異も追加導入 [*App*^{NL-G-F} マウス]; 第二世代) を作出し、ヒト AD により近似したアミロイド沈着と神経炎症を呈することを確認している (Nat Neurosci. 2014 May;17(5):661-3)²⁹。この論文発表からわずか 1 年半で 130 件以上の共同研究に発展しており、APP-KI マウスは AD 研究のための新たな世界標準のツールとなりつつあった (EMBO J. 2017 Sep 1;36(17):2473-2487)。

²⁸ プレスリリース「脳内炎症」を引き起こす新たなタンパク質を発見—脳梗塞への治療応用につながる—
ことが期待—

²⁹ プレスリリース「次世代型アルツハイマー病モデルマウスの開発に成功—アルツハイマー病研究に資する新規リソース基盤に—

さきがけ研究終了後の 2021 年 6 月末の時点で、さきがけ研究期間中に開発に成功した APP-KI マウスを用いた共同研究は 475 件(国外：284 件、国内：191 件)となり、85 報(うち国際共同研究：47 報)の共著者として原著論文を報告しており、現在では標準的な AD モデルマウスとして全世界で受け入れられている。一方で、*App*^{NL-F}マウスでは顕著なアミロイド病理が出現するのに時間がかかり(18 カ月程度)、*App*^{NL-G-F}マウスは 2~3 カ月でアミロイド病理が出現するものの Aβ ペプチド配列内に変異があるため Aβ ペプチドやアミロイド凝集体に対するタンパク分解酵素をはじめとする分子の反応性や、抗体療法で使用される抗体の結合性も異なるため、正確に評価できないという懸念があった。そこで、*App*^{NL-F}マウスと、家族性 AD の別の原因遺伝子であるプレセニリン 1 (PSEN1) 遺伝子に変異を持つプレセニリンマウス (*Psen1*^{P117L} マウス)を交配し、二重変異マウス (*App*^{NL-F}*Psen1*^{P117L} マウス；第三世代)を作製し、ヒト AD 患者のものとよく類似したアミロイド病理が *App*^{NL-G-F}マウスと同じほど早期に出現することを確認した。また Aβ ペプチド配列に変異がないため、抗 Aβ 抗体などの前臨床研究にも有用なマウスである (J Biol Chem. 2021 Sep;297(3):101004、図 2-13)

30。

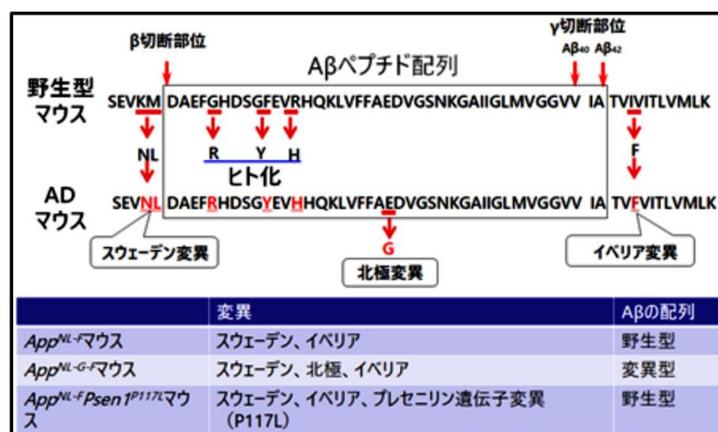


図 2-13 Aβ ペプチドの配列と第二世代・第三世代 AD マウスモデル (J Biol Chem. 2021)^{vii}

さらに、それらの AD マウスモデルを利用して、タウ病理形成を促進するタンパク質 CAPON の発見 (Nat Commun. 2019 Jun 3;10(1):2394)³¹や、Aβ 蓄積を低下させるネプリライシンの活性調節機構 (Mol Psychiatry. 2021 Nov 4)³²の発見に寄与している。また、最近ムーンショット目標 2 研究開発プロジェクト「臓器連関の包括的理解に基づく認知症関連疾患の克服に向けて」の課題推進者(2021 年度)にも加わり活発に活動している(「2.2.1 研究助成金」の項参照)。

³⁰ プレスリリース<第三世代アルツハイマー病モデルマウスの作製—アミロイドを標的とした新しい治療法の開発に向けて—>

³¹ プレスリリース<アルツハイマー病の悪化に関わるタンパク質の発見—タウタンパク質の凝集と脳の萎縮を加速する—>

³² プレスリリース<アルツハイマー病の新しい治療標的を発見—悪性因子アミロイドβペプチドの分解を促進—>

【④ 消化器系疾患、腸内細菌】

さきがけ研究期間中(2012-2014年度)、**浅野**は、CD169陽性マクロファージが腸管粘膜固有層の底辺に存在し、デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)誘導大腸炎モデルで粘膜傷害が発生するとCCL8を分泌して炎症性単球をリクルートして粘膜傷害が促進されるが、CD169陽性マクロファージを実験的に欠損させたり抗CCL8中和抗体の投与により、大腸炎の症状を改善させることができることを報告し(Nat Commun. 2015 Jul 21;6:7802)³³、特許を出願しさきがけ研究期間終了後に国内登録³⁴されている。

さきがけ研究期間終了後、炎症回復期の骨髄で増加して炎症組織に移動し、炎症調節と組織修復に寄与するYm1陽性単球をマウスの実験系で発見した。Ym1陽性細胞消失時には、DSS誘導大腸炎で減少した体重の回復や組織修復が遅延することを証明し(Sci Immunol. 2018 Oct 5;3(28):eaat0207、図2-14)³⁵、特許出願³⁶している。その後、AMED「難治性疾患実用化研究事業」の「G. 希少難治性疾患の克服に結びつく病態解明研究分野」において課題名「制御性単球の分化機構解明と炎症性腸疾患に対する治療応用」で採択され、最も期待されていたマウスYm1陽性単球と相同なヒト単球を最近見出している(私信)。

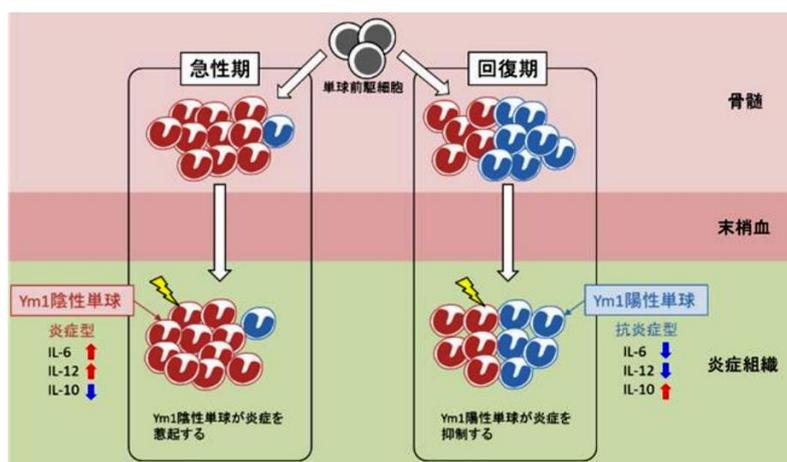


図2-14 炎症の回復期に骨髄で増加する Ym1 陽性単球(Sci Immunol. 2018)
炎症急性期には、Ym1 陰性単球が炎症を惹起するのに対し、炎症回復期には、骨髄で増加した Ym1 陽性単球が組織に移動し、炎症抑制や組織修復を促進する。

さきがけ研究期間中(2012-2014年度)、**新**は、無菌マウスなどを用いた実験系で、アレルギー性下痢症や大腸炎のマウスモデルの病態を減弱させる制御性 T 細胞を誘導するヒト腸内細菌(クロストリジウム目に属する 17 菌株)を同定し(Nature. 2013 Aug

³³ プレスリリース<腸炎発症を引き起こすマクロファージ集団を発見 ～消化管の炎症に特化した新たな治療法開発に期待～>

³⁴ 登録番号 特許第 6947372 号、発明の名称 炎症性腸疾患を抑制する抗体および該抗体を含む医薬組成物、発明者 浅野謙一・田中正人、特許権者 東京薬科大学

³⁵ プレスリリース<炎症の回復期に出現し、組織修復を促す新しい免疫細胞を発見>

³⁶ 出願番号 特願 2018-97457、発明の名称 免疫調節作用を有する単球およびその使用方法、発明者 田中正人・浅野謙一・西鉢元・池田直輝、特許権者 東京薬科大学

8;500(7461):232-6)³⁷、その制御性 T 細胞の誘導メカニズムとして 17 菌株が産生する短鎖脂肪酸によって刺激された大腸上皮細胞からの TGF- β 産生であることを見いだしている (Nature. 2013 Dec 19;504(7480):446-50)。本研究成果に基づいて、米国ベンチャーVedanta biosciences 社(Vedanta 社)が臨床応用に向けた研究・開発を開始している(次項 2.3.3 参照)。

さきがけ研究期間終了後、①「口腔由来クレブシエラ菌による炎症メカニズムの解明」の研究テーマで、腸内細菌叢の乱れに乗じて口腔に存在するクレブシエラ菌が腸管内に定着することにより、CD4 陽性のヘルパーT 細胞の一種である TH1 細胞が過剰に活性化し、炎症性腸疾患(クローン病や潰瘍性大腸炎)などの発症に関与する可能性があることをマウスモデルで明らかにした(Science. 2017 Oct 20;358(6361):359-365、図 2-15)³⁸。また、原発性硬化性胆管炎 (PSC) の発症にも腸内クレブシエラ菌の関与を実験的に確認している(Nat Microbiol. 2019 Mar;4(3):492-503)。これらの研究成果の知財や開発については、次項 2.3.3 参照。

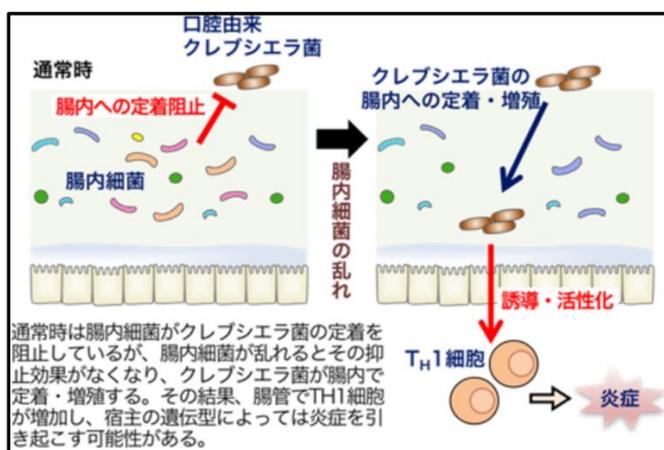


図 2-15 口腔内細菌の腸内異所性コロニー形成が T H 1 細胞誘導と炎症を促進する (Science. 2017)^{viii}

さらに新は、②「百寿者に特徴的な二次胆汁酸の同定および機能解析」の研究テーマで、加齢に伴う病気や慢性炎症、感染症に対する抵抗性が高いと想定される百寿者の腸内細菌叢には、リトコール酸(LCA)さまざまなアイソフォーム(so-, 3-oxo-, allo-, 3-oxoallo-, isoallolithocholic acid)を含む独自の二次胆汁酸を生成する能力を持つ微生物が豊富に存在することを明らかにした。これらの胆汁酸のうち、isoalloLCA は Odoribacteraceae などの細菌株によって効果的に合成され、クロストリジオイデス・ディフィシルやエンテロコッカス・フェッカーリスなどのグラム陽性多剤耐性病原体に対して強力な抗菌作用を示した。これらの結果は、特定の細菌による胆汁酸の代謝が、病原菌の感染リスクを低減し、腸管の恒常性維持に貢献している可能性や、難治性感染症に対する新

³⁷ さきがけ研究報告書「炎症制御に向けた腸管制御性T細胞の誘導機構の解明」

³⁸ プレスリリース<口腔常在菌の中には、異所性に腸管に定着すると免疫を活性化するものがある>

たな予防・治療に応用出来る可能性を示唆している (Nature. 2021 Nov;599(7885):458-464、図 2-16)³⁹。この研究成果の知財については、次項 2.3.3 参照。

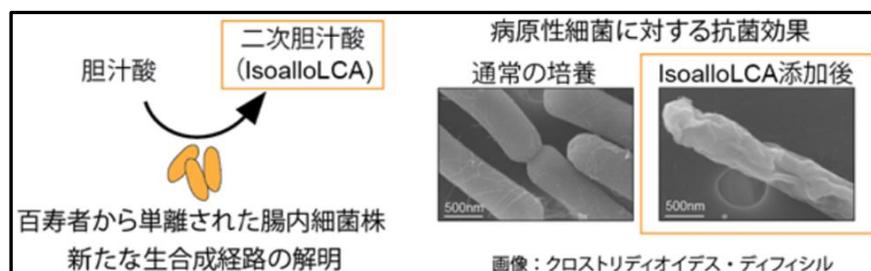


図 2-16 百寿者に特異的な二次胆汁酸である isoalloLCA の生合成経路の発見とその作用 (Nature. 2021)^{ix}

【⑤ アプローチ：メディエーター/シグナル】

さきがけ研究期間中(2011-2015年度)、有田は、炎症の収束に関わる脂質の包括的解析により炎症を制御する脂質メディエーターに関する研究を推進し、EPA や DHA などの ω 3系脂肪酸を前駆体とし酵素依存的に生成される新規の抗炎症性メディエーターとして、心不全モデルの心臓リモデリング(組織線維化)を抑制する 18-HEPE(J Exp Med. 2014 Jul 28;211(8):1673-87)⁴⁰、食物アレルギーモデルの症状を緩和する 17, 18-EpETE(Sci Rep. 2015 Jun 11;5:9750)、好酸球が産生し好中球性炎症を強力に抑制するレゾルビン E3(J Biol Chem. 2012 Mar 23;287(13):10525-10534)、12-OH-17, 18-EpETE(FASEB J. 2014 Feb;28(2):586-593)を同定している。また、12/15-リポキシゲナーゼ(12/15-LOX)を発現する好酸球が近傍のマクロファージの形質を制御することで好中球性炎症の収束を促進すること(FASEB J. 2014 Sep;28(9):4036-43)などを明らかにした。このように、炎症の収束に関与する脂質メディエーターや産生細胞らの機能や相互作用を解析することにより、創薬ターゲットの探索に役立つ情報を提供するとともに、 ω 3系脂肪酸の健康増進作用とその栄養学的として意義について科学的な根拠を与え、社会的にも注目される成果をあげた。

さきがけ研究期間の終了後に、①「生命の脂質多様性を解明するノンターゲット質量分析システムの開発」の研究テーマで、ヒトやマウスの臓器や細胞などの多様な脂質成分を網羅的に捉えるノンターゲット質量分析技術および情報処理技術(質量分析インフォマティクス)の開発を行った。従来の 10 倍の約 8,000 種類に及ぶ生命の脂質多様性を捉えることに成功し、慢性炎症をはじめ多くの疾患の背景因子である脂質代謝異常のアンバイアスな解析を可能にし(Nat Biotechnol. 2020 Oct;38(10):1159-1163)⁴¹、汎用性の高いノンターゲット解析ソフトウェアとして世界中で広く利用され始めている。また、②「腸内細菌叢の複雑な脂質多様性を解明する手法を開発」の研究テーマで、ノンターゲットリポドミクスと菌叢解析を組み合わせることで、腸内細菌叢に関連する脂質代謝系の包括的な解析を行った。

³⁹ プレスリリース<腸内細菌から産生される健康長寿に関わる胆汁酸 —百寿者のマイクロバイオームで増加する新たな胆汁酸の生合成経路—>

⁴⁰ プレスリリース<魚類に多く含まれるオメガ3脂肪酸が心臓を保護する仕組みを解明—>

⁴¹ プレスリリース<生命の脂質多様性を解明—質量分析インフォマティクスで複雑な生命現象の理解に貢献—>

腸内細菌は宿主とは異なる独自の代謝系を持ち、その構造の特殊性と多様性、および食環境や宿主との相互作用などから、その多くは未解明である。腸内細菌叢が作り出す代謝ネットワークや機能性代謝物について、未知代謝物を含めた網羅的な解析が可能なノンターゲット質量分析法と、未知分子の構造推定を支援する MS/MS スペクトルネットワーク技術を組み合わせることで、腸内細菌に関連する脂質代謝物の包括的プロファイリングを行った (iScience. 2020 Nov 23;23(12):101841、STAR Protoc. 2021 Apr 21;2(2):100492、図 2-17)。また、C 型レクチン受容体 (Mincle と DCAR) との相互作用を介して Helicobacter pylori 感染による胃炎を悪化させる脂質代謝物を複数同定した (J Exp Med. 2021 Jan 4;218(1):e20200815)⁴²。これらの基盤技術は、菌製剤の同質性評価や細菌由来の機能性代謝物の新規同定に応用できる技術として注目されている。⁴³

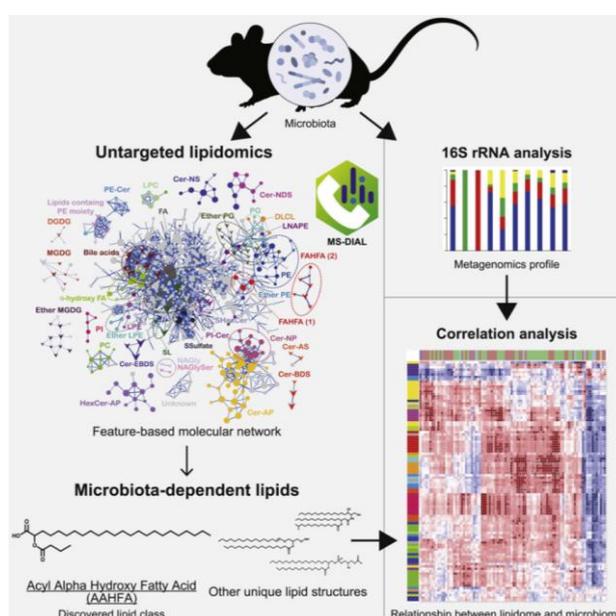


図 2-17 ノンターゲットリポドミクスと 16S rRNA シーケンス解析の組み合わせによる腸内細菌叢に関連する脂質代謝系の包括的解析 (iScience. 2020)^x

さらに、③「炎症の制御に関わる脂質代謝系の機能解明」の研究テーマでは、IL-33 による好酸球性気道炎症において、12/15-LOX 由来の脂肪酸代謝物が 2 型自然リンパ球 ILC2 のサイトカイン産生を抑制し、関連疾患を改善するための潜在的な治療戦略となり得ること (Front Immunol. 2021 May 19;12:687192、茂呂との共著)、慢性副鼻腔炎患者の鼻腔ポリープ由来の好酸球には健常人の末梢血好酸球と比べて 12/15-LOX 活性低下など顕著な脂肪酸代謝異常が認められること (Allergy. 2019 Jun;74(6):1113-1124)、腸内細菌が生成するリノール酸代謝物である 10-ヒドロキシ-シス-12-オクタデセン酸が宿主の肥満を防ぐこと (Nat Commun. 2019 Sep 5;10(1):4007) を報告した。脂質代謝異常は多くの疾患の背景因子であり、脂質多様性やその局在を調節する代謝酵素の分子実体が明らかになると、その破壊

⁴² プレスリリース＜ピロリ菌が胃炎を引き起こすメカニズムを解明—抗生物質による除菌に代わる治療法開発に期待—＞

⁴³ プレスリリース＜腸内細菌叢の複雑な脂質多様性を解明する手法を開発＞

に起因する疾患を中心とした創薬研究や機能性食品の開発研究へ直結する見込みが高く、実用化が期待されている。

有田は、さきがけ研究期間の最終年度には科研費(新学術領域研究(研究領域提案型))「脂質クオリティが解き明かす生命現象」(2015年7月～2020年3月)⁴⁴の領域代表者として研究を推進し、2021年10月からはJST-ERATO「有田リピドームアトラスプロジェクト」研究領域⁴⁵の領域総括として、生命の脂質多様性およびその分布・局在(空間リピドミクス)やそれらを制御するメカニズムを総体として捉える「リピドームアトラス」の創出に取り組み、新たな創薬シーズの発見や、早期診断・治療などの医学応用につなげることを目指している。また、令和3年度科学技術分野文部科学大臣表彰を受賞⁴⁶している。第60回国際脂質生物学会議(ICBL)(2019年6月17-21)の主催⁴⁷、ICBLのSteering Committee Memberへの就任⁴⁸(2019年7月1日)、米国Eicosanoid Research FoundationのBoard of Directorへの就任⁴⁹(2019年7月15日)、Science Webinerにおけるレクチャー”Linking lipids and disease: Making the connection between fatty acids, inflammation, and tissue homeostasis”の公開⁵⁰(6 MAY 2020)など、国際的な研究者コミュニティにおける貢献も顕著である。

【⑥ アプローチ：自然免疫】

茂呂は、世界に先駆け2型サイトカインを産生するナチュラルヘルパー(NH)細胞を発見し(Nature. 2010 Jan 28;463(7280):540-4)、その直後にさきがけに採択された。さきがけ研究期間中(2011-2015年度)、「IL-33産生を伴う慢性疾患と加齢や肥満により増加したナチュラルヘルパー細胞がTh1/Th2バランスの破綻を惹起するメカニズムの解明」の研究課題で、NH細胞の分化経路(J Exp Med. 2018 Jun 4;215(6):1609-1626)^{xi}と転写因子発現、増殖や2型サイトカイン産生制御機構(Immunity. 2014 May 15;40(5):758-71)^{xii}、IL-33およびIL-25による活性化機構、アレルギー性疾患、特に喘息における機能と喘息に伴うステロイド抵抗性における役割(Nat Commun. 2013;4:2675)⁵¹、さらに1型サイトカインによるNH細胞の抑制機構(Nat Immunol. 2016 Jan;17(1):76-86)^{xiii}や肥満における役割(Cell Rep. 2019 Jul 2;28(1):202-217. e7:論文発表は遅れた)⁵²などについて研究および報告を行った。また、種々の臓器・組織にNH細胞は分布するが、それらからの分離・解析法について報告している(Nat Protoc. 2015 May;10(5):792-806)。

⁴⁴ 新学術領域研究「リポクオリティ」研究領域 HP

⁴⁵ ERATO「有田リピドームアトラスプロジェクト」研究領域 HP

⁴⁶ 令和3年度科学技術分野文部科学大臣表彰の受賞者一覧(P 7/17)

⁴⁷ 第60回国際脂質生物学会議(2019年6月17-21)の主催

⁴⁸ 国際脂質生物学会議(ICBL)のSteering Committee Memberへの就任

⁴⁹ 米国Eicosanoid Research FoundationのBoard of Directorへの就任

⁵⁰ Science Webinerにおけるレクチャーの公開

⁵¹ プレスリリース<ステロイドが効かない重症ぜんそくのメカニズムをマウスで解明>

⁵² プレスリリース：日経<理研、自然リンパ球が肥満を誘導することを発見>、医療ニュース<食事による肥満の誘導に「自然リンパ球」が関与―理研>

NH 細胞は現在では主要な 2 型自然リンパ球(Group 2 innate lymphoid cell, ILC2)に分類されている。2010 年の茂呂による発見以降、ILC2 の論文数は年々増加している(図 2-18)。

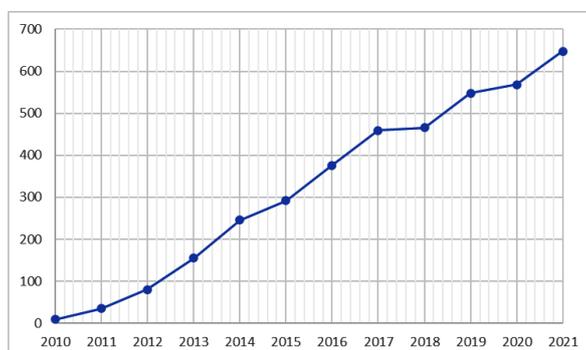


図 2-18 ILC2 論文数の推移(PubMed により検索)

さきがけ研究期間の終了後に、茂呂は、①「ILC2 によるアレルギー発症機構」の研究テーマで、パパイイン誘導喘息モデルなどを用いて炎症部位における ILC2 の疲弊(増殖や 2 型サイトカイン産生の低下)を転写因子 Runx/Cbf β 複合体が抑制(炎症の持続を促進)すること(Nat Commun. 2019 Jan 25;10(1):447)、定常状態の ILC2 における低レベルの 2 型サイトカイン産生維持への RNA 結合タンパク質である tristetraprolin(TTP/Zfp36)の関与とその IL-33 刺激後のダウンレギュレーション(J Exp Med. 2021 Dec 6;218(12):e20210181)などを報告している。また、従来アレルギーの発症や病態は、主に抗原特異的な獲得免疫に関与する 2 型ヘルパー T 細胞(Th2 細胞)の働きによるものと説明されてきたが、抗原認識受容体を持たない ILC2 の関与が明らかになったことから、その病態が抗原依存性 Th2 細胞、抗原非依存性 IL-33 刺激 ILC2、そしてこの 2 つの細胞系の組み合わせによって駆動されていると考えられるようになったことなどを総説にまとめている(Int Immunol. 2021 Nov 25;33(12):705-709)。その中で、これまでに明らかになっている ILC2 の活性化や抑制に関与する因子についてまとめている(図 2-19)。ILC2 がアレルギーを発症させる細胞であることが明らかになったことから、ILC2 を標的とした製薬会社と共同で創薬開発も開始した。

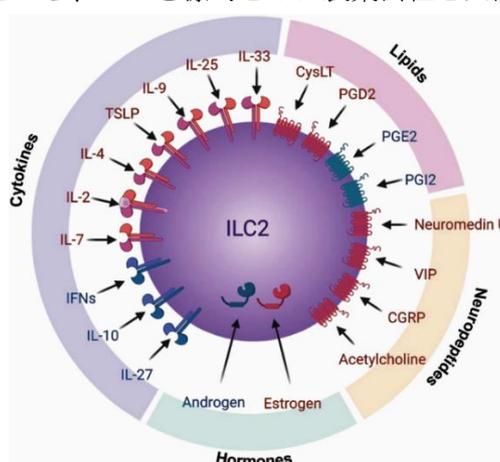


図 2-19 ILC2 の活性化や抑制に関与するさまざまな因子(Int Immunol. 2021)^{xiv}

②「ILC2による肺線維症発症機構」の研究テーマでは、ILC2が恒常的に活性化するマウスを作製したところ、肺線維症が自然発症することが明らかになったことから、ILC2による線維化発症メカニズムの解析については現在投稿中である。関連する共同研究発表として、プレオマイシン肺線維症モデルの肺における線維化が、ILC2に発現するmRNA分解酵素であるRegnase-1による抑制の解除により促進され(Regnase-1はILC2の増殖や線維化を促進する転写因子GATA3とEGR-1の発現量を抑制する)、また特発性肺線維症患者の気管支肺胞洗浄液中のILC2数とRegnase-1の発現量との間に有意な負の相関があることを明らかにし、線維症においてILC2やRegnase-1が治療ターゲットとなる可能性を示した(Eur Respir J. 2021 Mar 11;57(3):2000018、図2-20)⁵³。

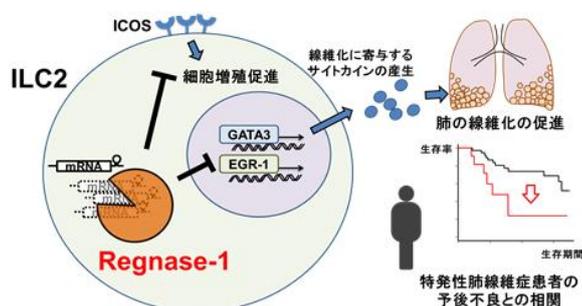


図2-20 Regnase-1によるILC2の線維化促進機能の制御⁵³

茂呂は、第13回(2016年度)日本学士院学術奨励賞を研究課題「新規免疫細胞の発見と機能解明」で受賞⁵⁴した。また、第8回(2018年度)フロンティアサロン永瀬賞をテーマ「新しいリンパ球の発見によって広がる病気への理解」で最優秀賞⁵⁵を、第4回(2021年度)島津奨励賞を研究業績「抗原非依存的アレルギー発症の責任細胞である2型自然リンパ球の発見と機能解明」⁵⁶で受賞した。国際的な共同研究も活発に行っており、2022年9月20-23日にハワイで開催される第4回ILC国際コンファレンス(ILC4)のAdvisory Committeeメンバーであり、Invited Plenary Speakersの一人として登壇する⁵⁷。

なお、茂呂の発見したILC2やその機能についての研究が世界的に進められているが、それらの成果に基づいた各種疾患への新規療法の探索や既存薬の作用機序の再考が試みられている(ILC全般に関する参考文献: JCI Insight. 2021 Mar 22;6(6):e146006)。

2.3.3 研究成果の社会・経済への貢献

大谷は、「リポタイコ酸(LTA)⇒TLR2⇒COX2⇒PGE2⇒EP4受容体⇒肥満誘導性肝がん」という経路を標的にした肥満誘導性肝がんの治療法・予防法開発の一貫としてEP4アンタゴニストが肥満関連肝がんの治療薬となる可能性があることをCancer Discov. 論文(2.3.2

⁵³ プレスリリース<肺線維症における新規治療標的候補となるRNA分解酵素Regnase-1を同定—2型自然リンパ球の機能制御を介した病態の解明—>

⁵⁴ 第13回(平成28年度)日本学士院学術奨励賞の受賞者

⁵⁵ フロンティアサロン永瀬賞受賞者一覧

⁵⁶ 島津奨励賞受賞者一覧表

⁵⁷ ILC4 Invited Plenary Speakers<<https://ilc2020.org/confirmed-invited-speakers/>>

参照)で示したが、実験に用いた EP4 アンタゴニスト (AAT-008) の供与を受けた AskAt 社から EP4 拮抗薬の NASH 肝がん治療に関する用途特許を出願した⁵⁸。AskAt 社の特許は、日本、米国、欧州、カナダ、メキシコ、中国、ロシアで成立している (2021 年 11 月 19 日付)。AskAt 社は権利を有する医薬品候補化合物の導出をビジネスモデルとしており、大谷が実験で用いた AAT-008 についても導出先で開発中である⁵⁹。

南野は新潟大学において、SGLT2 阻害薬の新規な用途に関する特許「老化細胞除去薬」(特願 2018-537287、PCT/JP2017/030867)を大学と田辺三菱製薬株式会社とで共願している。なお、田辺三菱製薬は SGLT2 阻害薬の TA-7284 (一般名 カナグリフロジン、商品名 カナグル)を 2 型糖尿病治療剤として 2014 年に上市している。また、株式会社ブルボンと「食と健康」に関する産学連携を推進してきており、新規の抗老化治療法の開発や食品を利用したアンチエイジング素材の開発を目指した共同研究を行う講座「先進老化制御学講座」⁶⁰を 2021 年 4 月に開設している。さらに、老化した細胞の除去(セノリシス)については、ほとんどのセノリシス剤は抗アポトーシス経路を阻害するため、正常組織でのオフターゲット効果の可能性が指摘されている⁶¹。そのため、前項記載の老化細胞抗原特異的な老化細胞除去ワクチン療法は、新たなセノロジー療法の戦略として期待されている⁶²。

菅波は、NASH の予後を規定する肝線維化の起点として、肝細胞死を核としてマクロファージが集積する微小環境を同定するとともに、このマクロファージへのコレステロール蓄積が炎症・線維化促進形質の獲得に重要であることを見出した。そこで、胞内分解性ポリロタキサン(細胞内環境に応答して超分子構造が崩壊して放出されたシクロデキストリンが脂質・コレステロールを包接・排泄促進する)を最適化して、マクロファージの細胞内コレステロール蓄積を標的とする新たな治療法を開発し、マウスモデルでの有効性を確認している。この組成物については国内外の出願を行っている(2022 年 1 月 18 日時点で未公開)⁶³。

七田は脳梗塞に対する治療剤あるいは脳機能回復食の開発が期待できる組成物に関する特許を出願⁶⁴(2022 年 1 月 18 日時点で未公開)していて、民間企業と提携している。

⁵⁸ 出願番号・公開番号 New U. S. Patent Application No. 15/343,999、出願日(優先日) 2016 年 11 月 4 日、発明の名称 Use of EP4 receptor antagonists for the treatment of NASH-associated liver cancer、発明者 Naoko Ohtani・Fumitaka Kamachi・Tze Mun Loo、出願人(特許権者) AskAt Inc.、出願国 USA

⁵⁹ AskAt 社の導出先で開発中のプログラム<<https://askat-inc.com/japanese/portfolio/>>

⁶⁰ プレスリリース<共同研究講座「先進老化制御学講座」開設に関するお知らせ>

⁶¹ 参考文献 (J Intern Med. 2020 Nov;288(5):518-536) <Senolytic drugs: from discovery to translation>

⁶² 関連記事<「健康寿命」を延ばす科学的な方法>

⁶³ 出願番号 特願 2020-139225 (2021 年 8 月に PCT 出願済み)、発明の名称 非アルコール性脂肪肝炎治療用医薬組成物、発明者 菅波孝祥・由井伸彦ほか、出願人 名古屋大学・東京医科歯科大学

⁶⁴ 出願番号 特願 2021-033733、発明の名称 脳血管障害を予防または治療するための組成物、発明者 七田崇、村上誠

齊藤が作出した APP-KI マウスは、特許を取得⁶⁵して非営利機関へは一定の手続きで理化学研究所バイオリソース研究センターから無償提供しているが、製薬会社等の営利機関 7 社ほどへの提供に関しては実施許諾契約を行っている。

新が見出した制御性 T 細胞を誘導するヒト腸内細菌を元にした細菌製剤(開発番号 VE202)⁶⁶については、炎症性大腸炎(IBD)を対象に Vedanta 社が臨床開発している。同社は JSR 株式会社⁶⁷を含む新規および既存の投資家から追加資本と研究開発協力金を受け、今後 12 ヶ月以内(2022 年 1 月時点のアナウンス)に IBD 患者を対象とした第 2 相試験を開始する予定である。クレブシエラ菌による慢性炎症性腸疾患の特許^{68, 69, 70}や PSC の特許⁷¹は学校法人慶應義塾から出願しているが、JSR・慶應義塾大学 医学化学イノベーションセンター(JKiC)で連携している JSR に対して慢性炎症性腸疾患⁷²と PSC⁷³に関する治療、診断に関わる研究成果の独占的使用権を与えている。また、クレブシエラ菌を標的とするファージセラピーの開発については、イスラエルの BiomX 社(特願 2019-080978 を共願)に対して JSR から独占的再実施権許諾しており、IBD や PSC を疾患対象として、経口投与のファージカクテル(BX003)を開発中(第 1 相段階)である。なお、「百寿者に特徴的な二次胆汁酸の同定および機能解析」の研究成果についての特許については JSR と共願⁷⁴している。

茂呂は、ILC2 がアレルギーを発症させる細胞であることが明らかになったことから、ILC2 を標的とした創薬開発も開始した。その他の研究者の企業との提携については、前述(2.2.5 共同研究や企業との連携)の通りである。

⁶⁵ 登録番号 特許第 5605718 号、発明の名称 アルツハイマー病モデル動物およびその用途、発明者 西道隆臣・岩田修永・齊藤貴志・末元隆寛・高野二郎、特許権者 理化学研究所

⁶⁶ VE202 <<https://www.vedantabio.com/pipeline/ve202>>

⁶⁷ Vedanta 社と JSR 株式会社はバイオ治療薬の次世代製造技術開発に関する共同研究契約を締結している。<Industry Partnerships>

⁶⁸ 出願番号 特願 2018-549032・PCT/JP2017/039522、発明の名称 Th1 細胞を誘導する細菌、発明者 本田賢也・新幸二・成島聖子・須田互・服部正平、出願人 学校法人慶應義塾

⁶⁹ 出願番号 特願 2019-530567・PCT/JP2018/026922、発明の名称 Th1 細胞誘導性細菌に対する抗菌組成物、発明者 本田賢也・新幸二・成島聖子・須田互・服部正平・古市宗弘・河口貴昭・水戸部恵子、出願人 学校法人慶應義塾

⁷⁰ 出願番号 特願 2020-535321、発明の名称 炎症性腸疾患を制御するためのバクテリオファージ、発明者 本田賢也・新幸二・成島聖子・エラン エリナブ・ロテム ルック・エフラット カブラ・ハヴァ ベン ダビッド・エイル ウェINSTOCK・サロ ボロク・ユリア ムティウヒン・ナミ サック、出願人 学校法人慶應義塾・BIOMX LTD.・YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT CO. LTD. AT THE WEIZMANN INSTITUTE OF SCIENCE

⁷¹ 出願番号 特願 2019-080978、発明の名称 肝臓で炎症を誘導する、Klebsiella pneumoniae 菌株、発明者 中本伸宏・佐々木伸雄・青木亮・宮本健太郎・佐藤俊朗・金井隆典、出願人 学校法人慶應義塾(30条2項適用)

⁷² プレスリリース<JSR、慢性炎症性腸疾患の治療、診断に関わる研究成果の独占的実施権を取得>

⁷³ プレスリリース<JSR、難治性肝疾患の治療、診断に関わる研究成果の独占的実施権を取得>

⁷⁴ 出願番号 PCT/JP2021/001434、発明の名称 胆汁酸を生成するための組成物、発明者 広瀬信義・本田賢也・佐藤優子・新幸二・成島聖子・新井康通・竹下梢・笹島悟史、出願人 学校法人慶應義塾・JSR 株式会社

2.3.4 その他の特記すべき事項

今回調査した37名のうち、教授は採択時にゼロであったが、研究期間終了時には11名、今回の調査時点では21名になった。他の研究者についても採択以降に何らかの昇格を果たし(14名)、その多くは研究室の主宰者(PI)にあり、ほぼ全員においてキャリアアップの面からも実績が挙げられている。

また、2010年度に同時に発足したCREST「慢性炎症」領域は2015年度からAMEDに移管されたが、移管後もさきがけの領域会議におけるAMED-CREST研究者による招待講演を実施して2領域の研究者間での情報交換を継続し⁷⁵、また宮坂昌之研究開発総括と高津聖志研究総括の編集により2領域合同の英語版単行本(書名: "Chronic Inflammation -Mechanisms and Regulation-⁷⁶)をSpringer社から2016年11月に出版して研究成果を国際発信した。

ⁱ 図2-5 YorkieはマイクロRNAを介した細胞老化の抑制によりRas誘導性腫瘍の進行を促進する

Ras活性化単独では良性腫瘍が形成される。これは、Ras活性化によって細胞の増殖促進シグナルが誘導されるのと同時に、細胞老化誘導のマスター制御遺伝子Pointed/ETSを介して細胞老化が誘導されるからである。Rasシグナルは転写因子FoxOの発現を抑制することによってPointedの発現量を増加させ、細胞老化を誘導する。しかし、Ras活性化腫瘍において細胞極性が崩壊した場合、腫瘍内では活性化したYorkie/YAPによってFoxOの発現量が増加する。その結果、FoxOは2種類のマイクロRNA(miR-9cとmiR-79)を発現誘導し、これらのマイクロRNAがpointed mRNAを破壊することで細胞老化が阻害され、がん増殖が引き起こされる。

ⁱⁱ 図2-6 不均一な腫瘍内のRasとSrcクローンの相互作用はNotchシグナルを介して相互に依存した腫瘍の悪性化を引き起こす

Ras活性化細胞は細胞表面のリガンドであるDeltaをアップレギュレートし、Src活性化細胞はその受容体であるNotchをアップレギュレートし、Src細胞のNotch活性化につながる。Notchシグナルの上昇は、転写抑制因子Zfh1/ZEB1を誘導し、E-カドヘリンや細胞死遺伝子hidをダウンレギュレートし、Src活性化による浸潤性腫瘍を引き起こす。同時に、Src細胞のNotch活性化は、サイトカインUnpaired/IL-6をアップレギュレートし、隣接するRas細胞のJAK-STATシグナルを活性化する。JAK-STATシグナルの上昇は、BTB-亜鉛フィンガータンパク質Chinmoをアップレギュレートし、E-カドヘリンをダウンレギュレートすることで、Ras活性化浸潤性腫瘍を生成することを明らかにした。

ⁱⁱⁱ 図2-9 PD-L2は抑制性マイクロクラスターの形成とSHP2ホスファターゼのリクルートを介してT細胞シグナルを抑制する

免疫チェックポイント分子の中でも、抑制性副刺激受容体PD-1は腫瘍に浸潤したT細胞に高発現し、がんを殺せなくなったT細胞「疲弊T細胞」の形成に鍵となる分子である。免疫チェックポイント阻害療法とは、PD-1やそのリガンドPD-L1に対する中和抗体を投与し、PD-1からの抑制シグナル(T細胞へのブレーキ)を解除し、T細胞を疲弊状態から回復させることで、再度抗腫瘍効果を発揮できるようにがん免疫機構のスイッチをオンにすることを旨とした治療である。

⁷⁵ 活動報告(さきがけ-CREST 2領域連携)

⁷⁶ Chronic Inflammation -Mechanisms and Regulation-

これまでPD-1のリガンドとしてPD-L1が注目され、もう一つのリガンドPD-L2の研究は手薄になっていた。これはPD-L1の方が一般的に体中の細胞に発現し、PD-L1のがん細胞での発現頻度と免疫チェックポイント阻害療法の薬効が正に相関することが複数の臨床試験で示されたからである。しかし近年、PD-L2を優位に発現している癌腫(腎細胞がんなど)の存在が次々と明らかにされており、PD-L2によるPD-1を介したT細胞および免疫抑制の研究が期待された。

本研究室ではこれまでに、抗原提示細胞やがん細胞の細胞膜を模倣した人工平面脂質膜と超解像顕微鏡と融合することで、1分子レベルでの解析も可能な独創的かつ先端的なイメージングシステムを構築している。このシステムを用いて、PD-1とPD-L1が結合してできる分子の集合体(抑制性マイクロクラスター)が脱リン酸化酵素SHP2を呼び寄せること、TCRが活性化分子を集めて作る活性化マイクロクラスターからリン酸基を取り除き、その結果、T細胞が疲労状態に陥ることを1分子レベルで解析、高い評価を得た。本研究では、次の未解決問題であるPD-L2に関するマイクロクラスターの研究を通して、より効率的な免疫チェックポイント阻害療法の効果予測や新たな判定基準の提案を目指す。

iv **図 2-10 老化細胞除去ワクチンの作用メカニズム**

老化細胞除去ワクチンによって誘導される抗体による免疫反応により、老化細胞が選択的に除去(セノリシス)され、慢性炎症が改善する。

v **図 2-11 C型レクチンMincleは急性腎不全における細胞死をトリガーとする炎症を促進する**

急性腎障害後の細胞死を契機とした持続的炎症におけるMincleの役割の可能性：腎虚血再灌流後の障害部位では、Mincleを発現する小さなマクロファージ群が死んだ尿細管の周囲に集まり、Mincleが炎症性サイトカイン産生を誘導して死細胞の除去を阻害するため、悪循環が起こる。その結果、Mincle-KOマウス(破線)と比較して、WTマウスでは細胞死を契機とした持続的な炎症が起こり、腎臓が萎縮する(緑線)ことが明らかとなった。また、壊死尿細管に由来する β -グルコシルセラミドと遊離コレステロールが、Mincleの内因性リガンドであることを示した。本研究は、急性腎障害から慢性腎臓病への移行を促進する、細胞死を契機とした持続的炎症の新たな分子機構を明らかにするものである。

vi **図 2-12 DJ-1タンパク質は脳内炎症を引き起こす因子である**

細胞内のDJ-1タンパク質は酸化防止作用により神経細胞を保護する。①脳梗塞により虚血壊死に陥った神経細胞から細胞外に放出されたDJ-1タンパク質は炎症を引き起こす因子として作用する ②DJ-1タンパク質の α G- α Hヘリックス配列が脳梗塞後の脳内に浸潤してきた免疫細胞を活性化して炎症を引き起こす ③DJ-1タンパク質の作用を中和する抗体を投与すると脳梗塞の症状(梗塞体積・神経症状)が改善されたことから、DJ-1タンパク質は脳梗塞治療における新たな治療標的になると期待される。

vii **図 2-13 A β ペプチドの配列と第二世代・第三世代ADマウスモデル**

マウスのA β ペプチド(四角内)の配列は、ヒトのA β ペプチドとアミノ酸配列が三つ異なる。第二世代ADマウスモデルは、この三つのアミノ酸をヒト化した上で、二つ(スウェーデン変異とイベリア変異)あるいは三つ(スウェーデン変異とイベリア変異と北極変異)の家族性ADに関連するAPP遺伝子変異を導入して作製した。第三世代ADマウスモデルは、App^{NL-F}マウスと家族性ADの別の原因遺伝子に変異を有するPsen1^{P117L}マウスを交配することで作製しており、A β ペプチド配列内の北極変異が存在しない。

viii **図 2-15 口腔内細菌の腸内異所性コロニー形成がT H 1細胞誘導と炎症を促進する**

唾液中の微生物から分離されたKlebsiella属の菌株が、腸内にコロニーを形成するとTヘルパー1(TH1)細胞を強く誘導することを、生物学的手法を用いて明らかにした。これらのKlebsiella属菌は、複数の抗生物質に耐性があり、腸内細菌叢が異常

な状態にあるときにコロニーを形成する傾向があり、遺伝的に影響を受けやすい宿主の状況下で重篤な腸炎を誘発する。今回の発見は、口腔が腸疾患を悪化させる潜在的な腸内病原菌の貯蔵庫として機能している可能性を示唆している。

ix 図 2-16 百寿者に特異的な二次胆汁酸である isoalloLCA の生合成経路の発見とその作用

百寿者の便中には、isoalloLCA(イソアロリトコール酸)という胆汁酸が特異的に多いことを見だし、その胆汁酸を合成できる百寿者に多く存在している腸内細菌株(Parabacteroides merdae、Odoribacter laneus、Odoribacteraceae)を同定し、 5α -リダクターゼ(5AR)と 3β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(3β -HSDH)という酵素が isoalloLCA の産生に関与していることを明らかにした。また、isoalloLCA がグラム陽性病原性細菌に対する強い抗菌活性をもつことを明らかにし、マウス実験でもその抗菌効果があることを突き止めた。

これらの結果は、特定の胆汁酸の代謝が、病原菌の感染リスクを低減し、腸管の恒常性維持に貢献している可能性を示唆している。(杉浦悠毅研究者も共著者)

x 図 2-17 ノンターゲットリピドミクスと 16S rRNA シーケンス解析の組み合わせによる腸内細菌叢に関連する脂質代謝系の包括的解析(iScience, 2020)

腸内細菌叢が産生する未知の分子を捉えるノンターゲットリピドミクス解析と 16S rRNA シーケンス解析を適用し、脂質分子と細菌種の相関解析を行うことで、マウスの糞便から抽出した総脂質中から新しい腸内細菌脂質 Acyl Alpha-Hydroxy Fatty Acid(AAHFA)を見だし、その産生に関わる細菌を推定した。

^{xi} J Exp Med. 2018 : ILC2 の初期分化は IL-7 と Notch シグナルを介して胎児肝臓で起こり、最終分化は PDGFR α^+ gp38⁺細胞の助けを借りて末梢で起こることが示唆された。

^{xii} Immunity. 2014 : プロテアーゼアレルゲンによる気道反応における好塩基球由来の IL-4 による ILC2 からの 2 型サイトカイン(IL-5、IL-9、IL-13 の発現)の亢進

^{xiii} Nat Immunol. 2016 : type I/ type II IFN や IL-27 が ILC2s の増殖とサイトカイン産生を強く抑制し、IL-33 誘導性の喘息モデルマウスに IL-33 とともに IFN あるいは IL-27 を投与すると、その病態が抑制された。

xiv 図 2-19 ILC2 の活性化や抑制に関与するさまざまな因子

活性化因子である IL-25 や IL-33 に加え、様々なサイトカインが ILC2 の活性化や抑制に寄与していることが知られている。サイトカインだけでなく、脂質、神経ペプチド、ホルモンなども ILC2 の機能を制御することができる。赤は活性化、青は抑制を示す。IFNs、インターフェロン。

xv 図 2-20 Regnase-1 による ILC2 の線維化促進機能の制御

ILC2 において、ICOS 刺激による細胞増殖や線維化を促進する転写因子 GATA3 と EGR1 の発現が亢進すると、線維化に寄与するサイトカインの産生により肺の線維化が促進し特発性肺線維症患者の予後を悪化させるが、ILC2 における Regnase-1 の適切な発現はそれらを抑制すると考えられる。