

## ERATO 審良自然免疫プロジェクト中間評価報告書

### 研究総括：

審良 静男【大阪大学微生物病研究所 / 教授】

### 研究体制：

生体機能グループ（大阪大学微生物病研究所）

分子間相互作用グループ（大阪大学微生物病研究所）

構造解析グループ（大阪大学微生物病研究所）

### 評価委員：

清野 宏 【東京大学医科学研究所 / 教授】

小安 重夫【慶應義塾大学医学部 / 教授】

中西 守 【名古屋市立大学大学院薬学研究科 / 教授】

中山 俊憲【千葉大学大学院医学研究院 / 教授】

〔 主査  
2006年4月より、愛知学院大学薬学部 / 教授 〕

### 1. 評価の概要

評価：秀（Excellent）

本プロジェクトは、戦略目標「先進医療の実現を目指した先端的基盤技術の探索・創出」のもとに、自然免疫系における認識機構、活性化機構を体系的に明らかにすることを目的として研究が進められている。世界的にみても極めて質の高い研究が推進されており、その研究は世界の最先端を走っているといっても過言ではない。将来へ向けて新たな研究分野の創成も期待されることから、評価委員全員が「秀」あるいはそれ以上の高い評価を与えることで一致した。

Medzhitov と Janeway による Toll like receptor（以下 TLR）の発見を契機として、それまで不明であった細菌やウイルスなどの微生物由来の分子の認識機構の実態が明らかにされた。TLR は免疫細胞のみならず、皮膚や上皮細胞など、外界と接し、病原体

と接触する可能性のある細胞に広く分布することから、まさに生体防御の第一線で機能する重要な認識ならびに信号伝達分子であるといえる。TLR の研究によって、生体防御系の中で漠然と「自然免疫」と呼ばれてきたものが、実は抗体や T 細胞受容体を介した厳密な抗原認識を伴う獲得免疫の起動においても極めて重要であることがはっきりと理解され、長い間経験的に使用されてきた免疫賦活剤であるアジュバントの本体が明らかにされたことは、20 世紀の終わりから 21 世紀にかけての免疫学研究の中でも大きな発見であり、進歩であった。この一連の流れにおいて審良静男教授のグループの果たしてきた役割ははなはだ大きいものである。特に、遺伝子改変動物の作出によって個々の TLR の機能を個体レベルで次々に明らかにしてきたことは世界的にも高い評価を受けており、このことは審良教授がトムソンサイエンティフィック社によって最も論文引用件数の多い科学者 (Hottest Researcher) に選ばれたことから明らかである。

このような背景の中、本 ERATO 審良自然免疫プロジェクトは、さらに研究を推進し、TLR による微生物成分の認識によって細胞内へどのような信号が伝達され、ウイルスや細菌に対する生体防御系がいかんして活性化され、獲得免疫系の活性化につながるかを明らかにして免疫系の全体像を明らかにすることを見据えた、極めてチャレンジングな研究プロジェクトである。さらに、これまで個別に研究が進められてきた細菌学、ウイルス学、さらには寄生虫学、免疫学を統合し、新たな研究分野の創出にまでつながる可能性を秘めており、本プロジェクトは ERATO 研究に相応しいものであると判断される。

これまでの本プロジェクトの研究から、細胞内における TLR 下流の信号伝達系のほぼ全容に近いものが明らかにされ、さらに予期せぬ新たな微生物認識系の存在が浮かび上がるなど、期待通りあるいはそれ以上の発展が見られる。独創性が高いという点は、本プロジェクトから多くの質の高い論文が発表されていることから明らかである。その研究手法も、生化学的・分子細胞生物学的手法と、遺伝学的手法を交えたある意味で王道ともいえる手法とともに、構造生物学的方法論やシステムズバイオロジー的方法論をも見据えた手法まで、効率良く取捨選択している様子が窺え、更なる発展が期待される。さらに特筆すべきは、樹立した多くの遺伝子改変動物を含む研究材料を世界中へ供給しており、これによって分野全体の活性化につながった点である。これらの姿勢に関しても、委員の評価は極めて高いものであった。

プロジェクト全体は 3 つのグループによって構成されている。生体機能グループと分子間相互作用グループはもともと審良教授の研究室のテーマを継続しつつ比較的近い関係にあり、その協調関係は今後も継続されることが望まれる。一方、構造解析グループは本プロジェクトによって新たに開始されたものであり、その意味では最もチャレ

ンジグなテーマを掲げている。しかし、他の2つのグループとの連携もとれており、むしろ ERATO 研究の枠組みの中でどんどんチャレンジして欲しい部分でもある。

## 2. 評価の詳細

### (1) 生体機能グループ

本グループは ERATO 審良自然免疫プロジェクトの中核をなす研究グループであり、チーム構成や人的配置にも反映されている。自然免疫の要といえる TLR ファミリーに関して、その免疫生物学的特徴から認識リガンドの同定・解明を進め先導的研究を展開している。さらに、そのシグナル伝達経路の詳細な解明についても、シグナル伝達系において機能するアダプター分子群の同定を進め、生体内防御機能の詳細な役割を明らかにし、他の研究機関や研究グループの追隨を許さない勢いで研究が展開されている。まさしく ERATO の目標達成に向けた模範的な研究内容であり、その進捗状況はいうまでもなく、今後のさらなる展開も大いに期待される。新たな疑問が出てきた場合、それに回答を与えるような研究が企画・遂行され、ほぼ確実に問題を解決し、新たな発見に至っている点も高く評価される。研究論文の発表も申し分のない達成状況である。さらに、TLR 以外の自然免疫システムの機構に関する研究に発展しており、今後もその成果に大きな期待が持てる。

TLR シグナル伝達経路の解明において、「分子間相互作用グループ」との方向性について多少の重複性が認められるが、総合的には相互交流により相乗的效果をもたらすという結果になると思われる。今後の研究においても、これまでの遺伝子操作マウスを作成して生体レベルで解析する方向での、個体レベルの解析を中心とした研究推進を奨励する。また、網羅的解析から得られた遺伝子群をどのようにして絞り込んで解析してゆくか、その戦略に興味を持たれるが、システムズバイオロジー的アプローチを視野に入れている点で今後の発展が期待される。

一方で小型魚類を用いた解析に関しては、中間評価会において詳細な報告はなかったものの、哺乳類のモデルとは異なった系を用いることの重要性は理解できる。チャレンジを継続することで新たな側面が開ける可能性があり、さらに取り組んで欲しい。

### (2) 分子間相互作用グループ

主として細胞内シグナル伝達系で機能する分子と、それらの分子とさらに相互作用をする分子の検索を通して、細胞内シグナル伝達系の全貌を明らかにすることを目指している。特に TLR3、TLR4、TLR7、TLR9 を介したシグナル伝達経路ならびにその関連分子群の役割について詳細な解析を進めており、その成果も着実にあがっている。例えば TLR 関連アダプター分子群としての TRAM-TRIF 依存的経路、ならびに TIRAP・Mal-MyD88 依存経路などを明らかにしてきた。さらに、TLR 非依存的ウイルス感染応答性シグナル伝達経路の解明においても先導的研究を展開し、IRAK1 の機能、IPS1 の発見、caspase 群の重要性の発見などの目覚ましい成果が得られている。加えて、異なる種類の細胞における細胞内シグナル伝達系の差異、異なる TLR を介した細胞内シグナル伝達系の差異の解明にも貢献している。研究は精緻であり、そのレベルは大変高いと判断する。

一般の免疫細胞に限らず、細胞のシグナル伝達経路の全容の解明から受容体群の機能解明に到達するプロセスの重要性は十分認識されているが、全容の把握は容易ではない。残る 2 年間の研究では、単に細胞内分子間相互作用の解析だけでなく、細胞間相互作用の解析も視野に入れた、自然免疫の全容解明に期待したい。また、今後は主にウイルス感染にも興味を集中してゆくようであるが、多くのウイルスをどのように使い分けようのか、この点にも注目したい。

研究手法についても、このレベルにまで来るともう一段新しいものを考える必要があるかと感じる。転写による相互作用の解析、あるいはツー・ハイブリッド等は今までも用いられてきた手法であるが、非常にアーティファクトを生みやすい手法であることも良く知られる。その点をノックアウトマウスの使用によって、個体レベルで検証を行なっている点は評価されるべきである。しかし、さらにこの先を目指すには、新しい細胞系、チャレンジングな解析系の開発、あるいは革新的な材料の創製についても一考して欲しい。

### (3) 構造解析グループ

大きな果実が得られるのはもう少し先のことと思われるが、グループの研究内容には着実な前進が見られる。同研究グループはプロジェクト全体の中で他の 2 グループと比較した場合、研究の目的・方向性・手法において、構造解析・分子細胞内動態などの新たな視点から自然免疫分野における革新的研究体制構築を目指しており、その姿勢は

高く評価しなければならない。これまでも TLR の新たなリガンド (マラリア原虫のヘモジン) の発見や、DNA のコンフォメーションの違いによる自然免疫系の活性化、既知の分子を介さない自然免疫系の活性化経路を示唆する発見を成し遂げており、今後新たな研究分野の創出に発展する可能性を秘めている。

本構造解析グループの研究は、「自然免疫プロジェクト」の中でも一番難しい研究だと判断する。生命科学あるいは生体系の研究においては、生体分子 (超分子) の構造と機能の追究は表裏一体のものであり、受容体の立体構造の解明は時間のかかる研究であるが、生命科学あるいは免疫学としての自然免疫の真の理解には欠かすことのできないものである。MHC (major histocompatibility complex ; 主要組織適合抗原複合体) や T 細胞受容体の X 線結晶構造解析の成果が、免疫学の研究をさらに飛躍させたことがその好例の例である。

残念ながら、免疫学領域での X 線構造解析研究において、我が国の研究者の寄与は小さなものでしかなかったことも事実である。しかし現在では我が国においても「タンパク 3000 プロジェクト」に代表される大型研究プログラムが進行しており、本プロジェクトの研究成果である TLR の構造解析に、我が国の X 線結晶構造解析の先端を行く研究者が共同して解析にあたるのが重要ではないだろうか。結晶構造解析を推進するという点からは、このグループはやや戦力不足ではないかと思われたが、ポストタンパク 3000 プロジェクトの次世代型解析プログラム中に共同研究スキームを構築しようとしているということで、その不安も解消されつつある。

残された研究期間でどこに集中してゆくかは悩ましいところであろうが、是非とも他人が取り組むことはできないチャレンジを、今後も継続して欲しい。

### 3 . プロジェクトの運営状況と今後の見込み

全体として 1 つの分野をリードする秀逸な研究プロジェクトである。全体構想として、自然免疫のシグナル伝達機構を包括的に、「代謝経路図」のように理解したいという審良研究総括の構想は、大変魅力的である。本プロジェクト全体は日本発の世界に輝く免疫学研究であり、ERATO の目的に大いに適っているものである。その成果は免疫学分野だけではなく、微生物学分野においても感染防御系の理解ならびに病原微生物の宿主への効率感染・潜伏機構などの解明にも貢献する研究成果であり、さらなる発展が期待されている。

生体機能グループと分子相互作用グループは本プロジェクトの中核を形成し、そのチーム構成・人的配置からもそれは窺えるが、当中核研究の今後のさらなる発展に向けて、人員のさらなる増員も考慮しても良いであろう。生体機能グループと分子間相互作用グループの内容の仕分けがやや難しい面があるが、これも相乗的效果を得るためにはやむを得ないかと思われる。総括のリーダシップには全く問題はなく、今後も3つのグループの有機的な活動、共同体制の構築に力を注いでもらいたい。

今後の展開という点からいくつか提言したい。今後の研究を推進していく上で、選択肢の一つとして参考となれば幸いである。分子間相互作用グループでは、「チャレンジな解析系の開発あるいは革新的な材料の創製」に是非とも取り組んで欲しい。また「多細胞系での相互作用の解析」に関する新たな知見の創出に関しても期待したい。

また構造解析グループでは、最先端の X 線結晶構造解析学者と良い共同研究を推進することが強く望まれる。また、「解析手法を吟味する」ことも重要ではなかろうか。物理化学的手法を駆使して受容体の分子構造ならびに相互作用について一定の情報を得ることは可能であるが、タンパク質構造解析に関連する手法を片端から使えば何らかのデータは出る一方、その解釈が難しくなることもしばしばである。その点で手法を吟味することが重要と思われる。ただしこれは、構造解析グループの研究成果を決して低く評価するものではない。TLR のような膜糖タンパク質の構造解析の研究は、通常の免疫学や分子細胞生物学の一般的な研究よりは、時間と多くの共同研究者が必要である。MHC の構造解析の研究を思い出せば良く理解できるであろう。

最終的なゴールは単なる応用ではなく（もちろん疾病への応用は重要であるが）、新たな研究分野の創出という形であって欲しい。一つには TLR 非依存性の自然免疫活性機構にその可能性を感じる。また、システムズバイオロジーの採用による大きな研究展開も期待したい。

#### 4 . その他のコメント

審良自然免疫プロジェクトは、TLR の機能解析という視点から自然免疫の重要性を明らかにし、免疫学だけではなくウイルス学、細菌学、寄生虫学などの学問領域にも大きなインパクトを与えてきたことは万人の認めるところである。TLR を介した自然免疫機構を体系的に解明することで「感染と免疫」という観点からも学問的に世界的な貢献をしており、今後のさらなる研究の発展が期待される。したがって、その研究を継続的

に支援していくことは大変重要である。

昨今、わが国の研究支援体制は「トランスレーショナルリサーチ」に代表されるように、研究の「出口」を早急に求める傾向にある。もちろんそれが重要な方向性であることは認めるが、そのような拙速な出口を求めるだけではなく、同時に生命科学の真理にせまる学問体系構築に結びつく研究の支援は科学の発展に不可欠であり、またそれが「文化としての科学」の創製という国益にかなうものである。本プロジェクトの目標設定とその達成は、その両価値観を満足させる可能性が非常に高いものであり、その推進に向けてサポート体制を継続・発展させていく必要がある。「学問としての新しい叡智を切り拓く、それを JST がサポートしている」という点を、JST も胸をはって主張しても良いのではないだろうか。