

1. 研究領域名：免疫監視の基盤とその維持・制御

2. 研究期間：平成15年度～平成18年度

3. 領域代表者：渡邊 武（独立行政法人理化学研究所・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）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

免疫監視 (immune surveillance) という概念は、1960年代に Burnet によってはじめて提唱された概念である。この概念は、「癌細胞を見つけ出しそれを排除して生体の恒常性を維持するための免疫系による監視」という仮説から出発し、現在では、「時間的空間的に緻密にプログラムされた、個体の恒常性(homeostasis) 維持と保全のために必須の免疫系による security system である」と考えられている。近年のゲノム科学や免疫学研究の飛躍的な進歩にもかかわらず、この免疫学の中心的概念は依然としてその全貌は明らかにされていない。それは、この概念が免疫系の根本的な機能であることから、免疫現象が分子、細胞、個体レベルで解き明らかにされて初めて取り組むことの出来るテーマであるからと考えられる。特定領域研究「免疫監視の基盤とその維持・制御」では、これまでに蓄積されてきた免疫学研究の膨大な情報と成果を基盤として、平成15年-18年の4年間にわたり免疫監視機構の解明に取り組んだ。免疫監視システムの最も重要な基盤である免疫応答の展開の「場」と「時間軸」とを中心としてこれを解明する。個体の成長にともなって、個体の内部環境および個体をとりまく外部環境との絶え間ない相互作用を通じて、適応的に epigenetic に免疫監視システムが形成され、それが免疫記憶として維持される機構を明らかにする。恒常性がどのように変調して病気が引き起こされるのかを明らかにする。さらに、それを補正し免疫監視機構を修復、強化する方法の開発を行う。新しいワクチン接種法の開発や、免疫監視の破綻によって生じる種々の病気の人為的制御法、免疫監視の強化法の開発、さらには予防に役立つ新しい方法を導くための「基礎的研究」を推進する。本研究は免疫系のより深い理解とがん、免疫病などの難病の発症の機構の解明、その治療、予防の開発に大きく貢献できる。

(2) 研究成果の概要

免疫組織の発生および生理的条件下、病的条件下での免疫組織の形成に伴うダイナミックな免疫細胞の移動機序とその分子制御、免疫細胞の移動の持つ免疫学的意義の一部が明らかにされた。さらに免疫メモリーにおける臓器刷り込み現象の分子基盤についても優れた研究が展開され、メモリー維持のための新しい概念が提唱された。自然免疫系を構成する樹状細胞やマクロファージによる認識と防御、T細胞、B細胞などで形成される獲得免疫系によって誘導される抗原特異的免疫反応、免疫記憶の獲得、それらに基づく監視機構について多くの成果が得られた。T細胞受容体下でのマイクロクラスターという構造の形成がT細胞活性化シグナルの誘導、T細胞の初期活性化とその維持に重要な機能を有するという新しい概念を提唱した。さらに、免疫システムの多様性獲得の機構、T細胞記憶、B細胞記憶形成に関与する分子を明らかにした。抗ウイルス活性に関与する免疫監視機構の新しい経路を明らかにした。免疫ホメオスターシスの変調について新しい局面から理解を十分に深めることができた。さらにこれらの情報は次の段階、すなわち免疫監視機構を再生・強化し、アレルギー、自己免疫疾患などの免疫病態を人為的にコントロールする上での重要な基盤となる研究を展開し集約させ得た。非常に数多くの優れた業績をあげたが、原著論文(4年間で520編以上)、レビューともに、その内容は国際的に高く評価されている。国内外の学会、シンポジウムでの招待講演においても多数の班員の活躍が目立っていた。本特定領域研究での成果に対して海外の研究者から高い評価を得た。班員により35件以上の特許申請がなされた。本特定領域研究の成果が新聞、テレビなど報道機関に取り上げられた件数は40件以上に及んだ。このように4年間の本特定領域研究は十分な業績と成果を上げ得た。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

本研究領域は、これまでの免疫学研究の膨大な情報と成果をもとに、個体の恒常性維持と保全に必須のセキュリティシステムである免疫監視機構を、免疫応答の「場」と「時間軸」に基づき解明しようとしたものである。胸腺の形成に関わるケモカインの機能や末梢T細胞集積に関わる腸管ビタミンAの役割、骨髄B細胞発生の場におけるニッチ細胞の同定など免疫監視の場の形成に関わる新たな仕組みが明らかにされた。一方、時間軸を担う免疫記憶の形成機構の研究は、新たな概念を提唱するには至らなかったが、将来的な発展が期待できるいくつかの発見があった。免疫監視における自然免疫系および獲得免疫系による情報の獲得・応答形式に関わる研究から多くの優れた成果がもたらされた。特にT細胞のマイクロクラスターの発見は情報獲得様式の新たな概念の確立に繋がった。また疾患を考える上で免疫監視におけるサイトカインバランスとその制御機構の重要性が示され、がんの免疫監視に関わる分子の機能解析も進んだ。更に人工リンパ節の開発は免疫監視機構の再構築を可能にする優れた成果である。概して、質・量ともに十分の研究成果が得られており、それは発表論文の質と量に裏付けられている。当該研究領域の成果は二回の国際シンポジウムで公表され、海外の研究者からも高い評価が得られている。また若手の育成にも大いに貢献した。既存の概念では説明できない複雑な免疫監視の仕組みを、新たな概念の創出によって可能にするための基盤が本特定領域において確立されたことを高く評価する。