

RIKEN RCAI

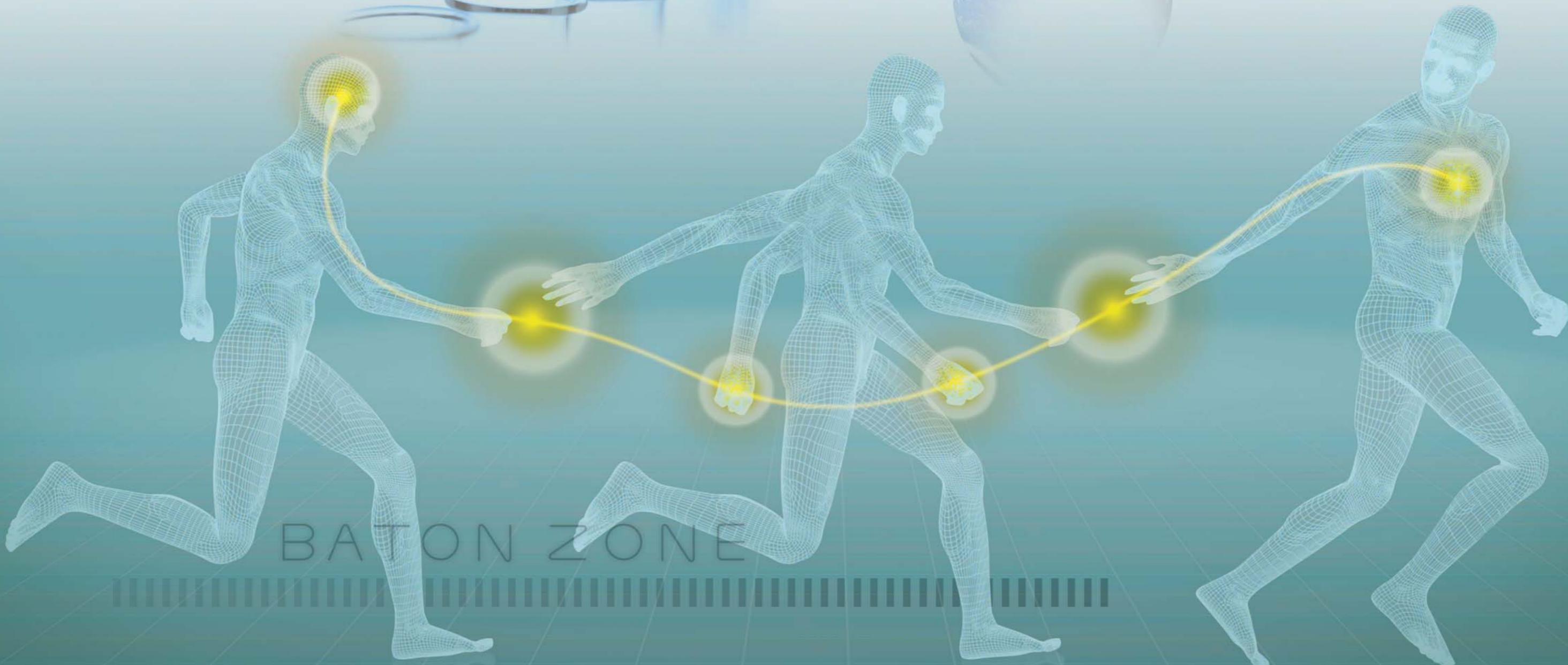
Research Center for Allergy and Immunology

最終ランナーに喜びのバトンを、
しっかりと、最高の状態で届けること。
最先端研究のバトンゾーン、
それが理研RCAIです。

RIKEN RCAI

Research Center for Allergy and Immunology

「人類の未来に貢献する研究を」
その明快なグランドデザインのもと、
RCAIは基礎研究から臨床までを一貫して
支える研究基盤を開発・提供していきます。



長く続くバトンゾーンがRCAIの役割です。バトン(研究基盤)が次の走者(企業・大学等)を経て、最終ランナー(患者さん)の手に渡るまで見届けます。

免疫系ヒト化マウスものがたり

みなさんは「ヒト化マウス」という言葉を聞いたことがありますか？

ちょっと不思議な言葉ですね。「どの辺がヒトっぽいのだろう、外見かな？知能かな？」なんて思った人もいるのではないでしょうか。

実は正確な名前は「免疫系ヒト化マウス」と言って、マウスの免疫系を人の免疫系に置き換えたものなのです。

外から病原菌やアレルギーの元がやってきた時に、人間の身体の中で起こるのと同じ反応が起こるマウスです。

当たり前の話ですが、生きた人間を使って実験するわけにはいきません。

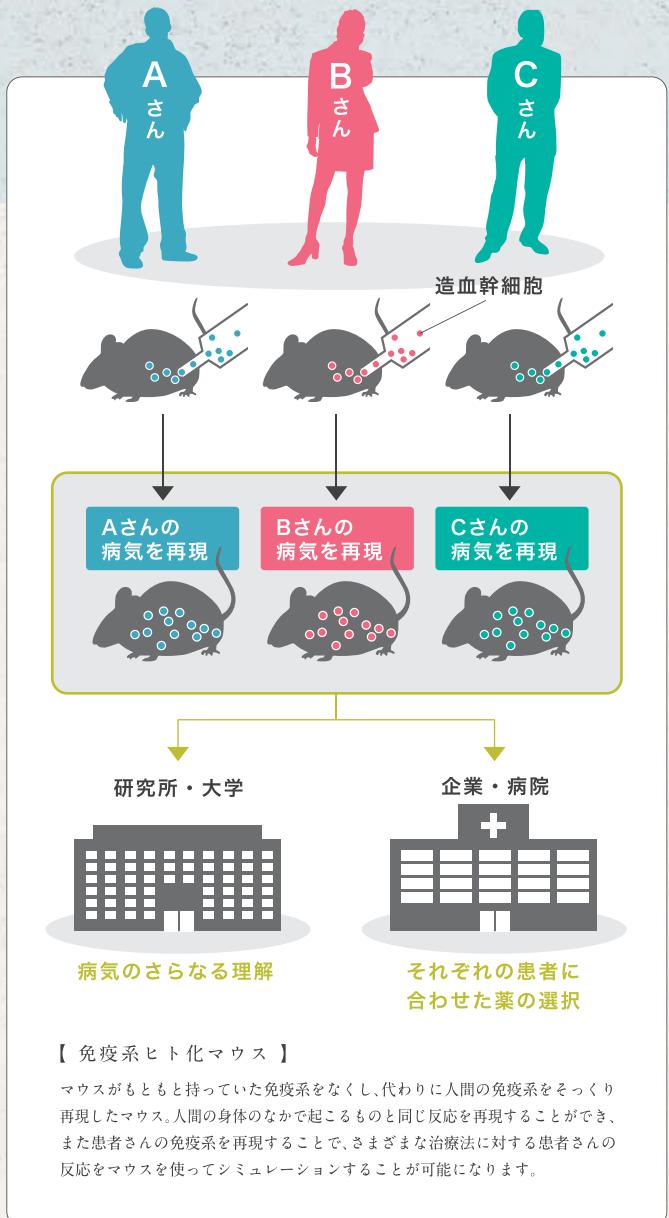
そのため、今までの研究では、ヒトの身体の中で実際に起こる反応について思うように調べることができなかったのです。ところがこの「免疫系ヒト化マウス」を使えば、ヒトの体内で起こるダイナミックな反応を正確に調べることができます。

免疫の働きを詳しく調べることもできるし、開発中の薬の効果や安全性を調べることもできます。ちょっとSFみたいに聞こえるかもしれません、このようなマウスが実際にいるのです。これもRCAIの成果のひとつです。

「免疫系ヒト化マウス」の開発は、「研究基盤の構築」にあたります。

このマウスを理研内だけでなく、外部の企業や研究機関にも提供することで、研究を加速することができ、これが「連携」にあたります。

「免疫系ヒト化マウス」はいま、人間の免疫系の働きの研究や、新薬の開発に使われ始めています。いずれはある患者さんの免疫系をそっくり再現して、最適な治療法を調べてから治療をスタートする「テイラーメイド医療」に活用することもできるでしょう。このように研究を離れて実社会に役立つ「社会還元」もRCAIの重要な使命の一つです。



理研 RCAI のミッション

理研は、大学とも違うし、企業とも違います。大学には教育や知識の追求という使命があり、企業には利益を追求する使命があります。理研RCAIの使命は、そのユニークな立場を生かして、大学や企業ではできないタイプの研究を行なうことです。すなわち、新しい生命科学研究領域を創り出し、科学を飛躍的に進展させ、技術基盤や医療を革新する基盤を生み出すこと（研究基盤の構築）。その基盤を外部の大学・企業・研究者や医師など関係する様々な機関・人々に提供し利用してもらう枠組みをつくること（連携）。そして最終的なゴールとしては社会や医療の現場、ひいては国民へ還元してゆくこと（社会還元）。以上の3つが我々の使命です。このパンフレットでは、プロジェクトのいくつかを例として具体的にご紹介しますが、ここでは、「研究基盤の構築」「社会還元」「連携」の3要素がいかに組合せあってRCAIの研究を実現しているか、お話ししましょう。

研究基盤の構築

RCAIの基盤プロジェクトは、将来の日本が世界をリードする科学技術立国たりうる非常に挑戦的な内容のもので、一般の方には夢物語のように聞こえるかもしれません。世界をリードし、みんなが使いたいと願う、理研の研究者だからこそできる研究基盤づくりをめざしています。

連携

社会還元プロジェクトの実現には、大学、病院、企業等との連携基盤が不可欠です。単に基盤を提供するだけでなく、長期にわたりとも研究を進めるスタイルがRCAIの特徴です。

社会還元

現在直面している社会問題に挑戦する社会還元プロジェクトは、国民の方から早期の実現を熱望されている問題に取り組んでいます。いずれも、企業だけ、あるいは、医師だけでは解決することができない課題を、RCAIが大学や病院、研究所、患者さんなどと協力してとりくみ、社会問題を解決しようとしているものです。

このように「いかに基盤を構築できるか」が有効な社会還元プロジェクトを生み出す鍵となっています。理研だからこそできる研究を念頭に、私たちは日々とりくんでいます。

Masaru Taniguchi

センター長
谷口 克



花粉症の根本治療へ扉を開く。

花粉症は、命に関わる病気でないために、症状のない人にはなかなかそのつらさ・深刻さが理解されませんが、いまや国民の1/4^{*1}が花粉症に苦しめられていると言われています。花粉症による医療費^{*2}、労働効率低下^{*3}、個人消費の落ち込み^{*4}による経済的損失は1.2兆円^{*}との報告もあり、その社会的な影響も見逃せません。理研RCAIは、企業との連携研究室や、全国7大学や厚生労働省と協力したアレルギー臨床ネットワークを発足させ、花粉症をなくすワクチンの開発に取り組んでいます。

*1 26.5% (Progress in Medicine,28(8),2001,2008)。

*2 医療費と市販薬、マスクなどの医療関連費の合計約2259億円(旧科学技術庁の『スギ花粉症克服に向けた総合的研究』/2000.8)

*3 スギ花粉症罹患による労働損失601億円(旧科学技術庁の『スギ花粉症克服に向けた総合的研究』/2000.8)

*4 第一生命経済研究所『花粉の大量飛散が日本経済に及ぼす影響』(2005.01.24)
平均気温が対前年+2.05℃となった2005年、1~3月の個人消費が7549億円減少。
第一生命経済研究所『花粉の減少が日本経済に及ぼす影響』(2006.02.13)
平均気温が対前年+0.5℃となった2006年、3~4月の個人消費が1200億円減少。

challenge RCAIの挑戦

Research Center for Allergy and Immunology

○1



花粉症アレルギーの完治を可能とする 安全な花粉症ワクチンの開発

花粉症の完治を目指した治療として減感作療法が知られています。これは、天然スギ花粉の抽出液を何度も注射することで身体を花粉に慣れさせる治療法です。しかし、治療に痛みを伴うことや、2年以上という長期継続が必要であること、アナフィラキシーショック(急激なアレルギーショック)を誘発する恐れがあることなどから、新しい根治治療法の開発が求められています。

理研RCAIでは、長年この問題の解決にとりくみ、根本治療のためのスギ花粉症ワクチンを開発しました。このワクチンは、2種類のスギ花粉抗原を連結して構造を変える工夫をしています。このワクチンには患者さんの体内のIgE抗体が反応せず、アナフィラキシーショックが起きにくい、より安全なワクチンとなっています。

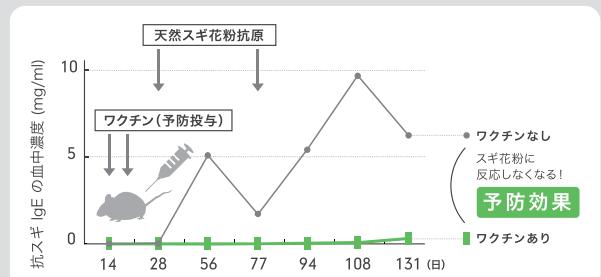
アナフィラキシーショックを誘発しないワクチン



天然型スギ抗原

RCAI
スギ花粉症ワクチン
(人工抗原)

マウスにおけるスギ花粉症ワクチンの効果



【基盤「長期バトンゾーン」の構築】

RCAIスギ花粉症ワクチンの予防・治療効果はすでに動物実験で確認しています。ワクチンを予防的に投与すると、天然のスギ花粉によるIgE抗体の上昇がほとんど起きなかったことから、花粉症の高い予防効果が期待できます。また、アレルギーを発症した後に投与した場合でも、治療効果があることを確認出来ました。



がんの 転移を抑え、 再発を防ぐ。

がんによる死亡数は年々上昇し、年間34万人以上の方々が亡くなり、国内の死因第一位になっています^{*1}。中でも肺がんは、部位別のがんの死亡率が男性で1位、女性で2位となっています^{*2}。手術後50%の患者さんに再発が見られることも肺がんの特徴で、これは術前にがん細胞が全身の至るところに転移しているためと考えられます。理研RCAIは千葉大学と連携し、肺がんの治療法を開発し臨床試験で有効な成果を上げています。最先端の治療法がいまどこまで来ているのか、説明しましょう。

*1 2009年厚生労働省「人口動態統計の年間推計」調査。

*2 男性48,610人、女性18,239人。2008年国立がんセンターがん対策情報センター調査。

challenge RCAIの挑戦

Research Center for Allergy and Immunology

期待を集める新しい治療法

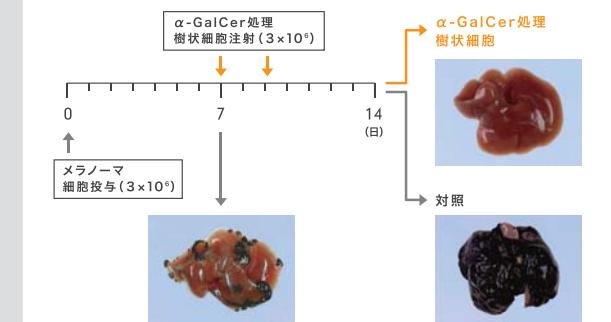
「アジュバント免疫細胞療法」

理研RCAIは千葉大学と連携し、NKT細胞というリンパ球の一種を標的にして肺がんを治療する新しい治療法を開発しています。このNKT細胞は、アジュバント作用と呼ばれる強力な免疫増強作用を持ちます。これは、免疫系の他の細胞も動員してがん細胞を殺す働きをする作用で、この治療法を「アジュバント免疫細胞療法」ともいいます。

効果

マウスによる治療実験で、メラノーマというマウスがん細胞を注射すると1週間で肝臓に無数のがんが転移します。この時点では、NKT細胞を活性化する合成糖脂質(α -GalCer)を取り込ませた樹状細胞を投与すると、転移したがんが完全に消失しました(右の図)。対照として、治療をしなかったマウスの肝臓は、転移したメラノーマ細胞で真っ黒になっています。動物実験の結果をふまえ、千葉大学と連携して肺がん治療を目的とした臨床研究を進めています。

NKT細胞がん免疫治療



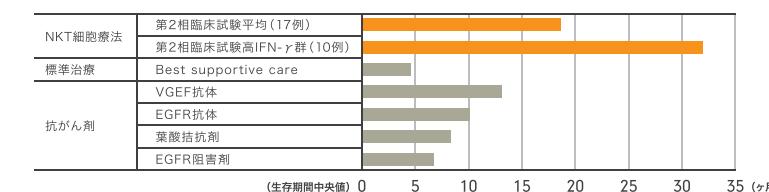
試験も進めており、これまでに腫瘍縮小効果を確認しています。今後も、治療手術後の再発抑制、患者さんのQOLの向上を目指した開発治療研究を進めてまいります。

下図はアジュバント免疫細胞療法が、標準的抗がん剤の効果に比べても有効であることを示しています。

現在は、手術後の再発予防にこの治療法が有効か否か調べる臨床試験がスタートしています。肺がんの他に、咽頭がんの臨床

臨床研究での治療実績

NKT細胞療法の臨床研究での治療実績



これまでに、17名の進行肺がん患者の方々(第IIIB、IV期あるいは再発症例)にご協力いただき、第I、II相の臨床試験を終了しました。標準治療後の平均余命が6ヶ月と言われる進行肺がんあるいは再発肺がんの症例群を対象にした場合、初回治療のみで、症例全体で生存期間の延長(19ヶ月)が認められました。このうちこの治療法に良く反応した60%の患者さんの生存期間中央値は31.9ヶ月と、長期生存が確認されています。まだ症例数が少なく研究段階の成績ですが、このことはアジュバント免疫細胞療法が有効である可能性を示唆しています。

難病から 子どもたちの 命を救う。

生まれながら免疫不全の子どもたちがいます。毎年出生1万人に対して1人くらいの割合でしか発症しないので聞き慣れないかもしれません。適切に治療されないと命に関わる恐ろしい病気で、多くはまだ原因不明です。理研RCAIは、免疫不全症の迅速な診断と治療を目的として、臨床的に有用なデータベース^{*1}の運営や病気に関連する免疫・血液研究を行い、同時に、ヒト遺伝子解析を専門とする研究所^{*2}や、全国13大学^{*3}の臨床の専門医、患者さんやご家族と連携しています。国際的にも高く評価^{*4}されているその活動はどのようなものか、ご紹介しましょう。

*1 原発性免疫不全症候群の診断・治療のためのデータベース。略称PIDJ。

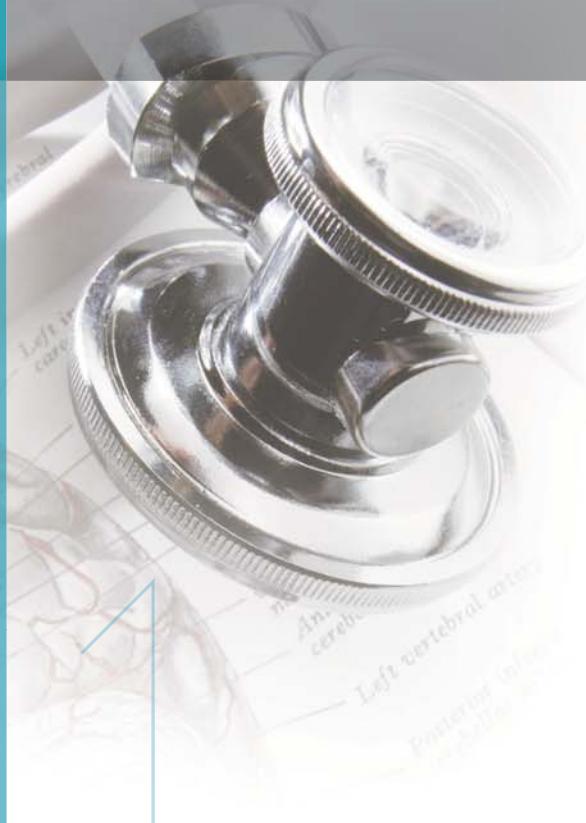
*2 財団法人かずさDNA研究所

*3 厚生労働省の難治性疾患克服研究事業「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」調査研究班の13大学：宮崎大学・岐阜大学・名古屋大学・九州大学・広島大学・金沢大学・富山大学・東京医科歯科大学・東北大大学・北海道大学・京都大学・信州大学・防衛医科大学校

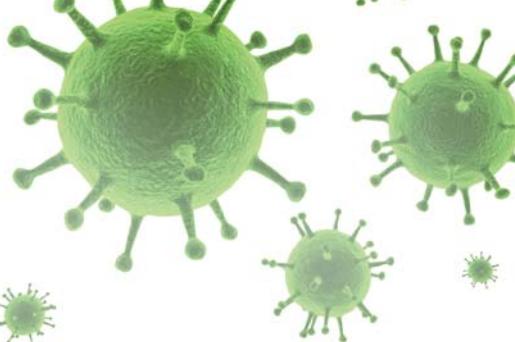
*4 PIDJは原発性免疫不全症候群の根絶を目指すアメリカのJeffrey Modell財団の支援を受けています。



challenge RCAIの挑戦 Research Center for Allergy and Immunology



迅速な診断と治療をめざして 枠を超えて広がる連携

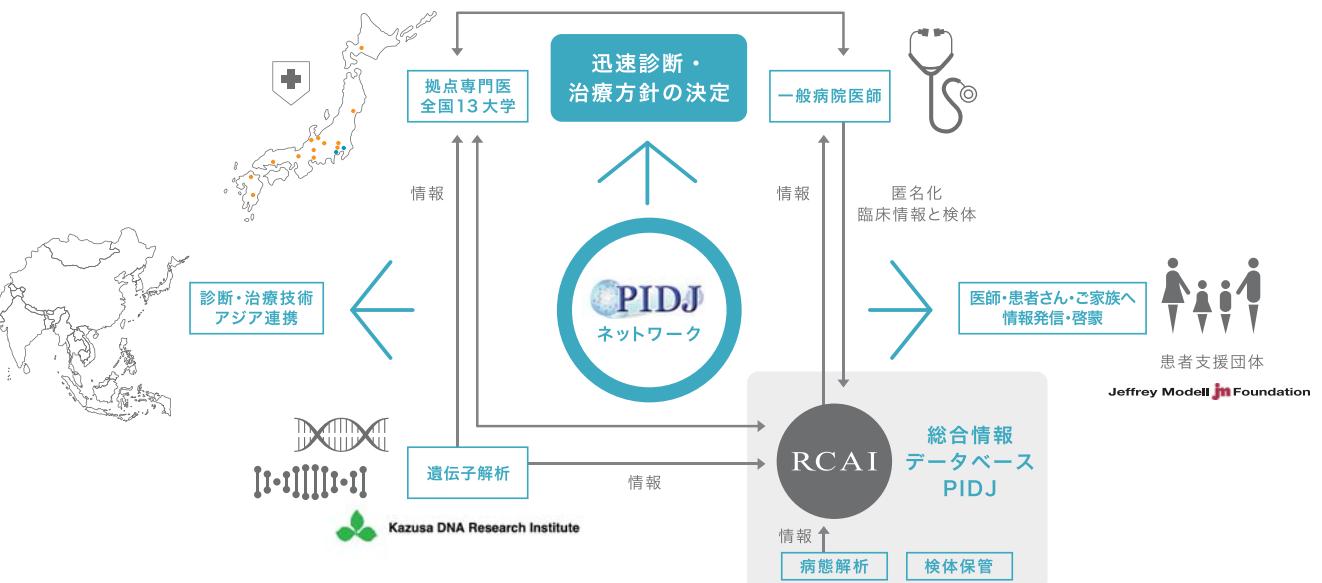


RCAIは、生まれながらの免疫不全症の原因や治療法を明らかにするための研究体制を作りました。これまで我が国では、全国の専門医の方々が協力してこの病気に取り組み、幅広く研究を実施してきました。しかし、その原因はさまざま、研究を拡大し深めて行くには、より広範なゲノム研究と免疫研究、臨床研究の連携が求められていました。

このような背景の下、RCAIは、財団法人かずさDNA研究所と全国13大学の臨床専門医の方々の協力をあおぎ、病気の理解の手助けとなり、より迅速で正確な診断と治療法を実現する

ことをめざし、活動しています。その一つ、臨床情報と基礎解析データを統合した「PIDJ（原発性免疫不全症の診断・治療のためのデータベース）」は、研究者と専門医、患者さんやご家族の密な連携の下に運営されています。

また、国内のみならずアジアでの研究者、臨床家と連携し、情報や技術を共有し、より有効な診断治療の確立を目指しています。これらの活動は、生まれながらの免疫不全症候群の根絶を目指すアメリカのJeffrey Modell財団に認められ、支援を受けています。



免疫不全症候群ってどんな病気？

免疫不全症には、大きく分けて、生まれながら免疫不全になっている場合と、ウイルス感染によっておこる免疫不全症があります。生まれながらの免疫不全症（原発性免疫不全症候群）は、免疫系のどこかに、出生直後から問題のある病気の総称です。病気の種類は、現在150以上知られ、日本では、出生1万人に対し毎年1人くらいの割合で発症します。しかし、実際にはもっと多くの病気の方が診断されずに見過ごされていると考えられています。

免疫系は細菌やウイルスの排除に欠かせないものなので、原発性免疫不全症候群

では、細菌やウイルスへの抵抗力が低下し、適切に治療されないと、命に関わる重症感染や生活に支障を来す障害を残す危険もあります。なるべく早い時期に診断を確定し、治療を開始することが大切です。

生まれながらの免疫不全症は、免疫に関連する遺伝子が何らかの原因で働きかなくなったために起こると考えられています。現在、これらの遺伝子機能を解析することで診断を確定でき、適切な治療法を選択するために役立っています。

iPS細胞を 使った新技術で 夢の医療を実現する。

がんの制圧には抗がん作用をもつ免疫細胞による療法が有力な手段となります。ただし、この目的にかなったタイプのリンパ球だけをつくることは、技術的に困難だとされてきました。いま、理研RCAIではiPS細胞*を使って、100%治療に必要なリンパ球を手に入れる技術を開発し、研究成果を上げ始めています。

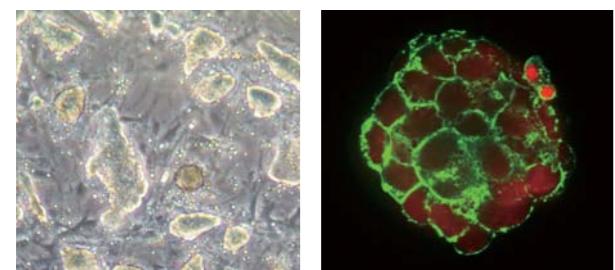


役立つリンパ球だけを作り出す 理研RCAIの新しい技術

これまでの問題点を解決するRCAIの技術

従来の、皮膚などからiPS細胞をつくる手法では、治療に必要なリンパ球だけをつくるのは難しいとされてきました。リンパ球には分化の途中で遺伝子を組み換えてしまう性質があるため、色々な抗原に反応する関係ないリンパ球ができてしまうからです。

この問題を解決するため、理研RCAIでは、成熟したリンパ球からiPS細胞をつくる技術を開発しました。このiPS細胞はすでに組み換わった遺伝子を持っているため、つくられるリンパ球の全部が役に立つのです!

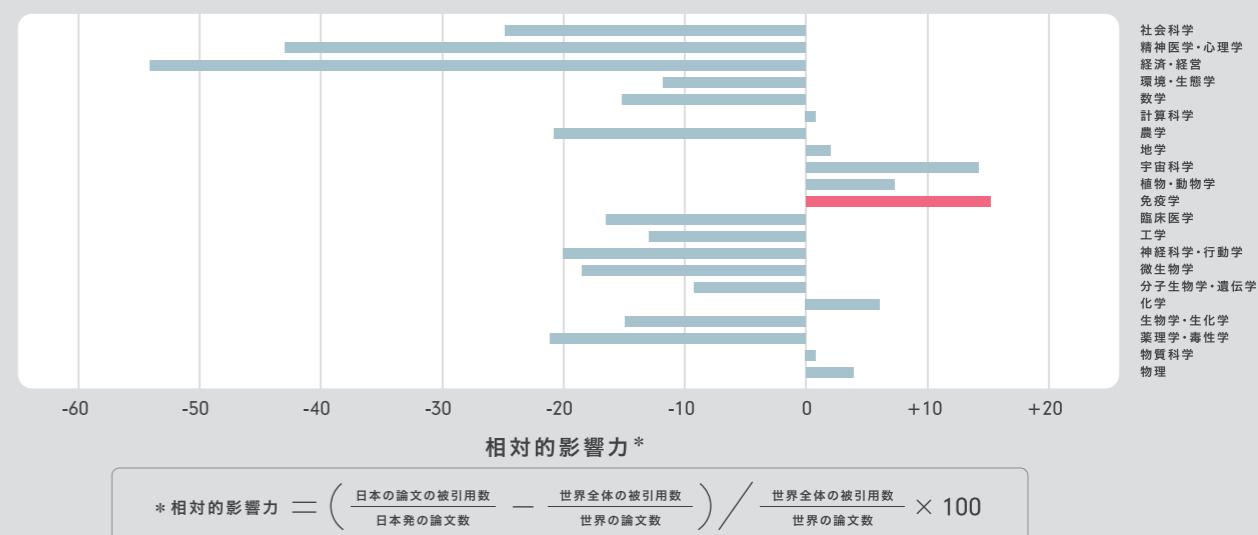


*iPS細胞とは? iPS細胞は、どんな細胞にでも分化できる「万能細胞」です。自分の皮膚からつくったiPS細胞を使って自分の体の傷んだところを修復する。近い将来、そんな夢のような再生医療を可能にすることが期待されています。

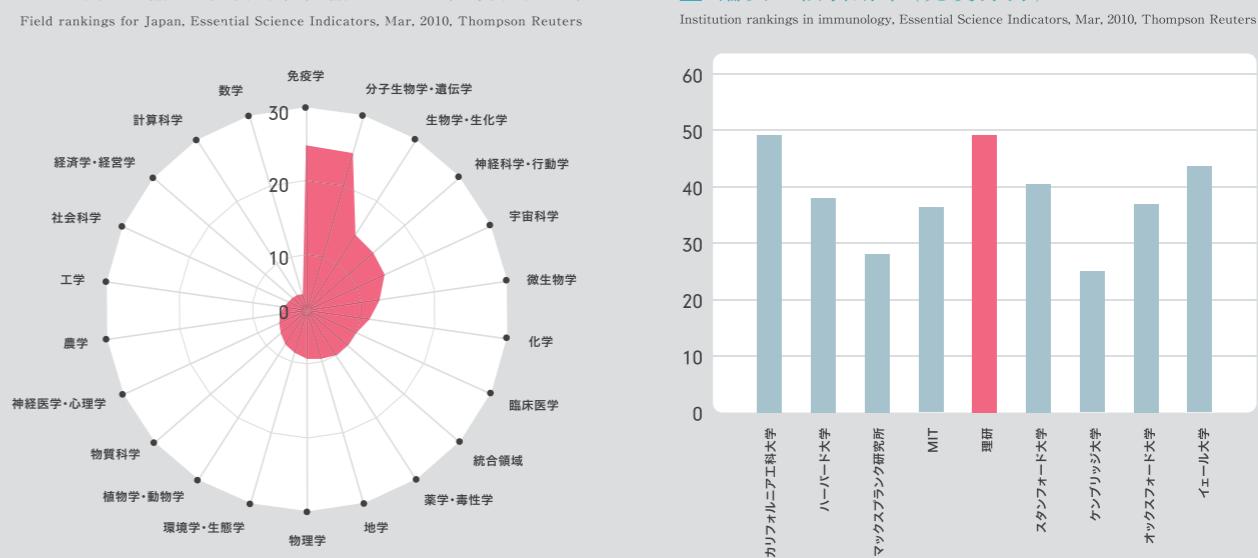
日本そして世界に貢献する、 理研の免疫研究。

日本は、これまで免疫研究に大きな役割を果たしてきました。北里柴三郎による抗体の発見と血清療法の開発、利根川進による免疫多様性を生み出す遺伝子組み換えの発見、石坂公成・照子夫妻によるアレルギーを起こす抗体IgEの発見など、その貢献は世界が認めています。

■ 日本発の研究の世界への影響力(分野別) Science in Japan, 2004-08, Science Watch, Thompson Reuters, Jul. 2009



■ 日本発の論文の被引用率(1論文あたりの平均引用回数) Field rankings for Japan, Essential Science Indicators, Mar. 2010, Thompson Reuters



世界中の科学論文の評価をしているThompson Reutersによると、日本の学術分野の中で、免疫学が最も世界にインパクトを与えています。日本から生まれた免疫学の成果は、他のどの分野の論文よりも、世界中の研究者に読まれ、引用されています。免疫研究は日本の強みであると言えるでしょう。なかでも理研で行なわれた免疫研究の成果は、世界の有名な大学や研究所と比較しても引用される率が高く、研究のクオリティの高さが世界に認められ、注目されています。



センター設立の経緯

1997.8

**「ライフサイエンスに関する研究開発基本計画」
内閣総理大臣決定**

リウマチなどの自己免疫疾患やアトピー、花粉症などのアレルギー疾患等の原因を研究し、予防治療法の開発のための基盤をつくることが重要と指摘

1999.7.8

**「生命科学の世紀に向けて」
今後の生命科学研究のあり方に関する懇談会**

生命科学について新たな戦略的取り組みを行うためには、緊急な対応が求められている特定の重要な研究分野について、厳しい国際研究競争に遅れをとられないために、柔軟で流動性がある新たな研究システムを特徴とする「新世代型先導研究機関」をあらたに整備すべきと指摘

2000.7.14

ライフサイエンス推進議員連盟決議

バイオ関連研究開発投資について思い切った増額を図る重点分野として、「免疫関係等の疾患に関する研究」を指定

2000.8

森内閣日本申請特別枠要望分として概算要求

上記のような経緯を踏まえ、科学技術および文部省が連携して、免疫・アレルギー、感染症研究を推進するため、森内閣日本申請特別枠要望分として概算要求

2000.12.14

**科学技術会議政策委員会
ポストゲノムの戦略的推進に関する懇談会**

ポストゲノム研究の応用に向けて、医学・医療への応用分野として、「免疫・アレルギー、感染症研究」の重要性を指摘

2001.7

**理化学研究所に
免疫・アレルギー科学総合研究センターを設置**

わが国の免疫・アレルギー研究を総合的に牽引する役割を果たす機関として、理化学研究所に免疫・アレルギー科学総合研究センターを設置

2004.4

免疫・アレルギー科学総合研究センター、活動開始

横浜研究所において、免疫・アレルギー科学総合研究センターとして活動開始

センター長: 谷口 克

特別顧問: 石坂 公成

アドバイザリー・カウンシル:
委員長 マックス・クーパー教授
(エモリー大学)

副センター長: 齊藤 隆
平野 俊夫

コーディネーター:
竹森 利忠／岩野 はるか

サイエンス・アドバイザー:
ピーター・パロウズ教授
(アラバマ大学)

免疫ゲノミクス研究グループ グループディレクター: 小原 收

分化制御研究グループ グループディレクター: 黒崎 知博

免疫器官形成研究グループ グループディレクター: 古関 明彦

免疫シグナル研究グループ グループディレクター: 齊藤 隆

免疫記憶研究グループ グループディレクター: 竹森 利忠

免疫制御研究グループ グループディレクター: 谷口 克

サイトカイン制御研究グループ グループディレクター: 平野 俊夫

ワクチンデザイン研究チーム チームリーダー: 石井 保之

感染免疫応答研究チーム チームリーダー: 石戸 聰

免疫シャペロン研究チーム チームリーダー: 鵜殿 平一郎

免疫多様性研究チーム チームリーダー: 玉 錠揚

免疫系構築研究チーム チームリーダー: 大野 博司

細胞システムモデル化研究チーム チームリーダー: 岡田 真里子

生体防御研究チーム チームリーダー: 改正 恒康

免疫発生研究チーム チームリーダー: 河本 宏

シグナル・ネットワーク研究チーム チームリーダー: 久保 兼人

樹状細胞機能研究チーム チームリーダー: 佐藤 克明

自然免疫研究チーム チームリーダー: 田中 正人

免疫転写制御研究チーム チームリーダー: 谷内 一郎

理研-鳥居連携研究チーム チームリーダー: 谷口 克

粘膜免疫研究チーム チームリーダー: シドニア・ファガラサン

アレルギー免疫遺伝研究チーム チームリーダー: 吉田 尚弘

ヒト疾患モデル研究ユニット ユニットリーダー: 石川 文彦

胸腺環境研究ユニット ユニットリーダー: ウィレム・バン・エウイック

免疫細胞動態研究ユニット ユニットリーダー: 岡田 峰陽

免疫治療モデル開発研究ユニット ユニットリーダー: 清水 佳奈子

1分子イメージング研究ユニット ユニットリーダー: 十川 久美子

炎症制御研究ユニット ユニットリーダー: 田中 貴志

分子システム研究ユニット ユニットリーダー: 徳永 万喜洋

免疫エピジェネティクス研究ユニット ユニットリーダー: ミゲル・ビダル

免疫細胞移植戦略研究ユニット ユニットリーダー: 藤井 真一郎

免疫恒常性研究ユニット ユニットリーダー: 堀 昌平

免疫インフォマティクス研究ユニット ユニットリーダー: スジャータ・モハン

next challenge

次なる挑戦

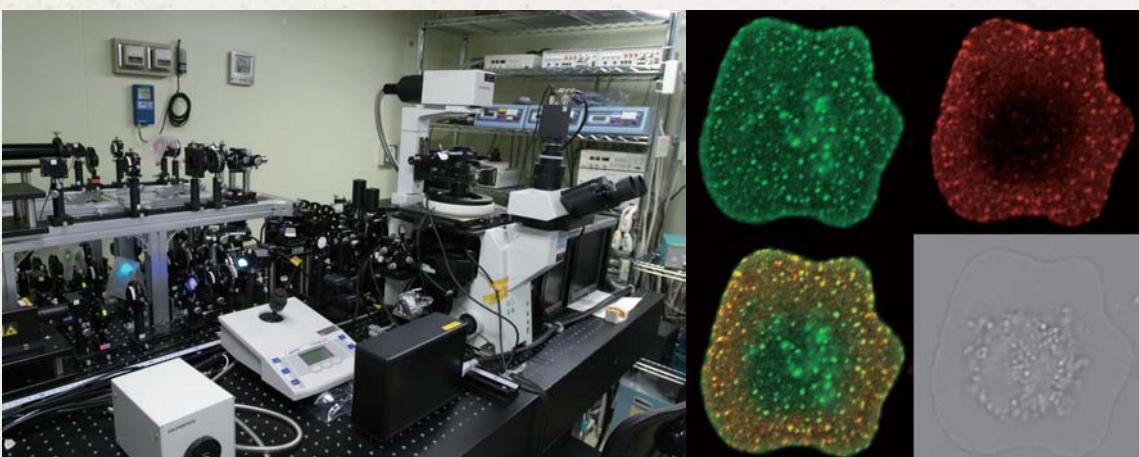
未知なる生命現象の謎解きへ

生命現象は、宇宙と対比される未知の世界です。いまだ人類が到達できない謎に満ちています。この謎解きは、新しい研究技術や他の誰も思いつかなかった考え方を研究に生かしてはじめて可能になります。理研RCAIでは生命現象の謎を免疫の仕組みから解き明かすことに取り組んでいます。

例えばRCAIでは、生きた細胞の中で働くタンパク質1分子の動きを観察できる技術を開発しました。この技術は「目中でも星を見ることができる技術」という着想が開発原理となっています。日中は星は見えないものとされていますが、実は太陽光をうまく遮れば星の輝きを観測できます。これと同様に、他の光を遮ってタンパク質1分子に当たった光だけを読み取る技術を開発し、1分子顕微鏡^{*1}が誕生しました。

私たちは、この1分子顕微鏡を用いて、免疫細胞がどのようにして外来の異物を認識し、刺激を受け取り、活性化していくのか、一連の分子の動きを時間とともにとらえることに成功しました。その結果、これまでの常識を覆す研究成果を得ることができました。さらにこの技術を手がかりに、RCAIでは生命現象や病態を、遺伝子・分子・細胞・個体などいくつもの階層を統合したシステムとしてとらえ、病態の理解や治療に役立てる「病気のシステムズバイオロジー」に取り組み始めています。

このように新しい発想から生まれた技術や研究が、生命現象の多くの謎を明らかにしてくれるものと確信しています。



*1 斜光照明型1分子顕微鏡は、RCAIが世界で初めて完成させたものです。

病気のシステムズバイオロジーへの取り組み

■ コンピュータ上に病態を再現し最適な治療法を探る

これまで免疫学では、病気の原因となる遺伝子を見つけることに成功してきましたが、なぜ遺伝子に起きた変化が病気の症状を生み出すのか、つながりはわからぬままでした。遺伝子という極めて小さな世界と、肉眼で見える身体の症状の間はあまりにも大きなレベルの開きがあるためです。

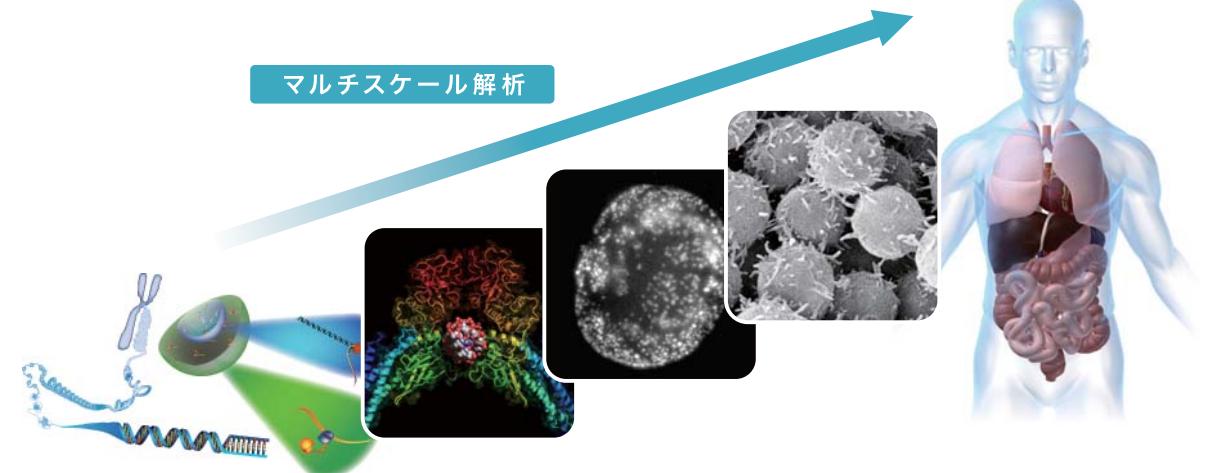
人の体はいくつもの成り立ちの異なる階層からなりたっています。小さい方から、遺伝子という設計図、遺伝子に基づいてつくられるタンパク質、いろいろなタンパク質を含む細胞、いろいろな細胞からなる組織・臓器(筋肉や骨や内臓など)、そしてそれらが調和して働く一人の人間という具合です。

もしも、この遺伝子から個体レベルに至る複数の階層を統合したシステム像が完全に描けたら、コンピュータの中に患者さんの身体の状態をそぐり再現できるようになります。そして免疫学の成果を元に疾患を克服できるようになるはずです。このような研究を「病気のシステムズバイオロジー」と呼んでいます。

RCAIでは病気を免疫システムが破綻した状態ととらえ、分子レベルから個体レベルまで免疫系の働きを計測し、蓄積されたデータを基に統合したモデルを確立しようとしています。このシステムが実用段階になれば、目で見える病気を分子レベルでコントロールできるようになり、お医者さんは、患者さんごとに最適な治療法を選ぶことができ、今まで以上に迅速・正確に治療を施すことができるようになるでしょう。

病気のシステムズバイオロジー

マルチスケール解析



<http://www.rcai.riken.jp/>

RCAI

免疫・アレルギー科学総合研究センター

独立行政法人 理化学研究所 横浜研究所

〒230-0045 神奈川県横浜市鶴見区末広町1丁目7番22号
Tel:045-503-9111 Fax:045-503-9113 E-mail:yokohama@riken.jp