

科学研究費補助金（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	18109006	研究期間	平成18年度～平成22年度
研究課題名	NKT細胞の発生分化機構メカニズム	研究代表者 (所属・職)	谷口 克 (理化学研究所・免疫制御研究グループ・グループディレクター)

【平成21年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準	
	A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
○	A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
	B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
	C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である

(意見等)

研究代表者らは、一貫してNKT細胞の機能に関する研究を行ってきており、この分野の第一人者である。本研究においては、NKT細胞の発生と分化に焦点を当てた研究を精力的に展開しており、*in vitro*におけるNKT-ES細胞を用いてNKT細胞分化誘導系を構築し、前駆細胞集団の同定に成功しており、初期分化においてはNotchシグナルが必須ではあるものの、T細胞分化とは異なることを明らかにしている。また、この系において、機能的に異なる成熟型NKT細胞が分化しうることを示すと共に、生体内においても、Th1様ならびにTh2様のNKT細胞が存在し、IL-17RBを発現する後者が、気道過敏症の発症に深く関与していることを明らかにし、NKT細胞の新たな役割としてインパクトの高い成果を得ている。この結果から、NKT細胞を標的とした抗体治療法の開発へと今後発展する可能性も期待される。他方、生体内における前駆細胞の同定にも努め、胸腺内の未分化なDN4のステージにTCR遺伝子再構成を完了したNKT前駆細胞が存在することを示した。これらの結果をもとに、CD1dの役割を解析するため、NKT細胞クローンやCD1d欠損NKT細胞クローンを作成すると共に、NKT細胞の生体内分化の場を明らかにするためCα-IR ES-venusノックインマウスを作出し、さらなる研究の進展を図っている。このように、順調に成果が蓄積されつつある。

【平成23年度 検証結果】

検証結果	当初の研究目的であるNKT細胞分化の機構について、細胞レベルおよび個体レベルでの広範かつオリジナリティの高い研究を進め、NKT細胞前駆細胞の同定と性格付けを行い、NKT-ES細胞およびNKT-iPS細胞については、それぞれから機能的に異なる成熟型NKT細胞が分化すること、そのようなサブセットが生体内にも存在することを明らかにした。このように当初目標どおりの成果が達成されている。
A	とりわけ、世界で初めて創出したNKT-ES細胞及びNKT-iPS細胞から試験管内で分化誘導した成熟型NKT細胞が高い抗腫瘍アジュバント活性を有していたことは、医学研究の最終目標である治療への展望を拓くことの意義が高い。