

令和6年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		I 型 IFN 応答を制御する薬剤の開発およびその機構解明		
新規・継続の別		継続		
研究代表者	所属	東京大学 定量生命科学研究所 免疫・感染制御部門	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	特任講師 根岸英雄		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属		/	/
	職名・氏名			
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授 高岡晃教		
概要 (100～150 字程度)		<p>本研究では、申請者が新たに発見または開発した、I 型 IFN 応答を制御する薬剤の機構解明を通じ、I 型 IFN 応答の新しい制御機構の解明を推進するとともに、薬剤開発に資するデータの取得を推進した。その結果、新しい I 型 IFN 応答の制御機構に関する細胞、分子レベルの多くの知見が得られた。</p> <p>2025 年 2 月に北海道大学にて、対面で会議を行った。</p>		
研究目的 (300 字程度)		<p>申請者は、I 型 IFN 応答を制御する機構の解明および薬剤の開発を行ってきたが、近年の研究で、経口投与で強力に I 型 IFN を誘導する低分子の薬剤を同定した。さらに一方で、2 本鎖 RNA による I 型 IFN 誘導を抑制する化合物を取得しており、これらの薬剤の作用機序の解析から、I 型 IFN 応答の新しい制御機構の一端が解明されつつある。</p> <p>本研究はすでに得られている予備的知見を補完しつつ、メカニズムの解明を推進し、I 型 IFN 応答の新しい制御機構を解明するとともに、新たな感染症予防薬や mRNA ワクチン効果を増強する薬剤の開発を目指す。</p>		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数 も記載)		<p>申請者はこれまで自然免疫応答を活性化して I 型 IFN を誘導する内在性の核酸の探索とその制御法の開発を行ってきた。最近、IFN 誘導活性を有する独自化合物との類似性などの情報をもとに、I 型 IFN 誘導活性を有する新たな化合物の探索を推進したところ、経口投与で強力に I 型 IFN を誘導する薬剤を同定した。さらに昨年度の研究で I 型 IFN 応答を活性化する新しい機構を発見した。この I 型 IFN 誘導物質はウイルス感染症に対する予防効果を示す可能性がある。さらに一方で、I 型 IFN は mRNA ワクチン効果を阻害することが報告されているが、申請者は 2 本鎖 RNA による I 型 IFN 誘導を抑制する化合物を取得している。</p>		

	<p>本年度は、すでに得られている予備的知見を補完しつつ、メカニズムの解明を推進した。その結果、まず、I型IFNを誘導する薬剤について、STING経路を活性化することが分かっていたが、ある種の特殊な細胞死を誘導することで、その死細胞成分が近隣の免疫細胞が活性化し、STING経路を介して、強力にI型IFNを誘導することを明らかにした。さらに、この現象に関わる分子機構に関する多くの知見を得た (nature communications in revision)。一方で、2本鎖RNAによるI型IFN誘導を抑制する化合物について、マウスレベルでの非常に強力な抑制作用を確認した(論文投稿準備中)。</p> <p>2025年2月に北海道大学にて、対面で会議を行い、特に前者の新たなI型IFN誘導機構について議論を行った。また、メールでの情報交換を行った。Web会議については行っていない。</p>
成果	<p>【学会発表】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと なし</p> <p>【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ、IF入力のこと 現在、Nature communications 誌に論文投稿中である。また、2報を投稿準備中である。いずれも Acknowledgment への記載あり。</p> <p>【新聞報道】 なし</p> <p>【学位取得者】 学部名・学年または職名・氏名入力のこと なし</p>