

報道関係各位

公益財団法人 日本リウマチ財団

令和 5 年度「ノバルティス・リウマチ医学賞」

授賞者決定

公益財団法人 日本リウマチ財団では、令和 5 年度 ノバルティス・リウマチ医学賞授賞者を下記のとおり決定しましたのでお知らせいたします。

記

- 授賞者 村上 正晃（むらかみ まさあき）
北海道大学遺伝子病制御研究所分子神経免疫学分野 教授
量子科学技術研究開発機構 量子生命科学研究所 チームリーダー
自然科学研究機構 生理学研究所 教授
- 研究題目 IL-6 アンブとゲートウェイ反射によるリウマチ性疾患の制御機構の解明
- 授賞理由 村上正晃博士は、1989 年、北海道大学獣医学部を御卒業された後、大阪大学大学院医学研究科に進まれ IL-6 シグナル伝達研究にて医学博士の学位を取得された。その後、T 細胞とサイトカインの研究を北海道大学と米国 National Jewish Medical and Research Center で行った。2001 年コロラド大学助教授、2002 年には大阪大学医学研究科助教授を歴任され、2014 年には、北海道大学遺伝学研究所教授に就任された。この間、IL-6 をはじめとするサイトカイン研究と T 細胞研究をさらに発展させ、炎症増幅機構である『IL-6 アンブ』を、その後、神経-免疫系の臓器連関として『ゲートウェイ反射』を発見され、世界的に評価の高い独創的な研究を重ねられてきた。2022 年からは 2015 年に次いで、北海道大学遺伝子病制御研究所所長に就任され、この領域の世界的リーダーとして領域を牽引されている気鋭の研究者である。
- 今回の受賞対象は、『IL-6 アンブとゲートウェイ反射によるリウマチ性疾患制御機構の解明』である。受賞される村上博士は、滑膜組織においては非免疫細胞が主体となって炎症性サイトカインである IL-6 とその下流の STAT3 が NF- κ B とともに作用して炎症を増幅させていること(Immunity 誌 2008 年)、これらの組織特異的な非免疫細胞の分子機構は、関節滑膜のみならず、腎尿細管上皮、軟骨細胞も同様であり、IL-6 アンブ活性化がこれらの組織で起こりやすい事を突き止めた。非免疫細胞による組織特異的な IL-6 アンブは、診断や治療標的の可能性として期待されている。また、これら組織で起こる炎症の制御機構として環境刺激を起点に生じる感覚神経-交感神経クロストークが脊髄血管で反射的に制御される分子機序を重力負荷モデルで『ゲートウェイ反射』として世界で初めて示した(Cell 誌 2012 年)。『ゲートウェイ反射』のメカニズムを明らかにしていく過程で、重力に加えて、電気刺

激、痛覚、ストレス、光、関節内炎症の6種類によって生じる特異的な神経回路が、異なる血管部位を制御して病態を誘導していることを解明した。その中で、特異血管部位で交感神経末端より産生されるノルアドレナリンが NF- κ B 活性化から IL-6 アンブ活性化の起点となり、末梢血管を循環している組織特異的自己反応性 CD4+T 細胞を組織に侵入させるための侵入口(血管ゲート)を形成させて、組織特異的自己免疫現象を惹起する機序を提唱した。2022 年には、このモデルをさらに詳細に検討し、関節リウマチモデルにおいて生じる左右対称性の関節炎の誘導機構を遠隔炎症ゲートウェイ反射と命名、ここにおいて神経回路形成と炎症増幅に関わる分子として、ATP の役割を明らかにした(JEM 誌、2022 年)。この『IL-6 アンブ』と『ゲートウェイ反射』の二つの機構は、リウマチ性疾患の病態に深く関与していることを明らかにし、リウマチ性疾患の病態解明に新たな視点に立脚した知見をもたらした。加えて、その応用研究として、リウマチ性疾患の診断、活動性評価、治療においてブレークスルーをもたらす可能性がある。自己反応性 T 細胞の制御機構をはじめとする T 細胞の恒常性維持にも、IL-6 アンブとゲートウェイ反射による神経-免疫連関が関与する可能性も含め、魅力的な研究の展望を示した村上博士の研究は、評価委員全員の高い評価を得た。

◇この件に関するお問い合わせ先

公益財団法人日本リウマチ財団 事務局 TEL:03-6452-9030

村上 正晃 (むらかみ まさあき)

北海道大学遺伝子病制御研究所分子神経免疫学分野 教授



加入学会及び活動等:

日本リウマチ学会(基礎研究推進委員 2015年度-2018年度)
日本免疫学会(評議員、編集委員、学術委員)
日本生化学会(評議員)
日本神経免疫学会(評議員)
日本インターフェロン・サイトカイン学会(幹事)
量子生命学会(評議員)
国際免疫学会
国際インターフェロン・サイトカイン学会
International Immunology, Associate Editor
Frontier Inflammation, Associate Editor
Scientific Reports, Editorial Board Member
Frontiers Community (Multiple Sclerosis and Neuroimmunology), Associate Editor
Bioelectric Medicine, Editorial Board

学歴:

1989年3月 北海道大学獣医学部卒業
1993年3月 大阪大学大学院医学研究科博士課程修了

職歴:

1993年4月 北海道大学免疫科学研究所 助手
1999年4月 HHMI, National Jewish Medical and Research Center 博士研究員、
日本学術振興会海外特別研究員
2001年4月 コロラド大学准教授
2002年8月 大阪大学大学院医学系研究科 助教授
2007年4月 大阪大学大学院生命機能研究科 准教授
2014年4月～ 北海道大学遺伝子病制御研究所 教授
2015年4月～2019年3月 北海道大学遺伝子病制御研究所 所長
2017年4月～2018年3月 国立大学共同利用・共同研究拠点協議会長

2021年6月～ 量子科学技術研究開発機構 量子生命科学研究所 チームリーダー
2021年11月～ 自然科学研究機構 生理学研究所 教授
2022年4月～ 北海道大学遺伝子病制御研究所 所長
2022年4月～2023年3月 国立大学附置研・センター会議第2部会長
現在に至る

免許・学位:

1989年 獣医師免許
1993年 大阪大学大学院医学博士

学術関係受賞・助成金:

2012年度 内藤記念科学振興財団助成金
2012年度 上原記念生命科学財団助成金
2012年度 日本ワックスマン財団助成金
2012年度 武田科学振興財団医学系研究(基礎系) 助成金
2014年度 公益財団法人発酵研究所研究助成
2014年度 武田報彰研究助成
2015年度 公益財団法人三菱財団自然科学研究助成
2015年度 上原記念生命科学財団助成金
2018年度 武田科学振興財団助成金

【研究要旨】

2008年と2012年にそれぞれ炎症増幅機構『IL-6 アンプ』と同機構研究を基盤に新規神経-免疫連関である『ゲートウェイ反射』を発見し、これらのコンセプトが、リウマチ性疾患の組織特異的な炎症病態形成の分子基盤の1つであることを見出した。IL-6 アンプは、関節リウマチモデルの組織非免疫細胞にて「IL-6-STAT3」と活性化免疫細胞により産生される因子にて生じる「NF- κ B」の同時活性化が、過剰な NF- κ B 活性化をもたらし、炎症を増幅させる分子機構として発見された。最近、関節リウマチ、変形性関節症、SLE、シェーグレン症候群患者などの関節滑膜細胞、軟骨細胞、尿細管上皮細胞、唾液腺細胞を含む組織特異的な細胞で IL-6 アンプが活性化しやすいことを見出し、これら細胞特異的な IL-6 アンプ制御因子が治療標的となることを示した。また、「ゲートウェイ反射」は、関節リウマチ、多発性硬化症モデル、ぶどう膜炎モデルにおいて、神経系にて特異血管部の IL-6 アンプ活性化が活性化されて血中の組織特異的な CD4+T 細胞を含む免疫細胞が、臓器へ侵入する際の分子機構で新規神経-免疫クロストークで、これまでに、重力、電気刺激、痛覚、ストレス、光、関節内炎症の6種類の刺激を介する特異的な神経回路の活性化が、それぞれ異なる部位に血管ゲートを誘導し、それぞれ別の組織特異的な病態を制御することを実証した。2022年に発見された遠隔炎症ゲートウェイ反射では、関節リウマチの左右対称性遠隔炎症の誘導機構を神経回路の詳細な検討から明らかにし、当該神経回路と神経伝達物質であり炎症誘導物質である ATP の阻害による治療の可能性も提案しました。さらに、同年には、ゲートウェイ反射コンセプトから神経精神障害性の全身性エリテマトーデス発症機構がストレスによる脳特定神経核の IL-12/23 依存性ミクログリア活性化から生じる神経回路変容が原因である可能性をマウスモデルと患者で証明した。これらゲートウェイ反射研究は、特定の神経回路が組織特異的な病態をどのように制御するかを世界ではじめて分子レベルで実証した点で独創性がある。

【参考資料】

「ノバルティス・リウマチ医学賞」について

「ノバルティス・リウマチ医学賞」は、日本国内のリウマチ研究の発展、進歩に大きく寄与する可能性を有する独創的研究に対して与えられています。応募者は、リウマチ性疾患の基礎、臨床などの研究に従事する人々を対象としています。

当財団では、「リウマチの予防と治療に関する調査、研究およびその助成事業」を基本活動としており、この賞の創設もその一環となるものです。本賞は、日本チバガイギー株式会社(現:ノバルティスファーマ株式会社)の協力を得て、平成2年に創設されました。平成9年4月に、日本チバガイギー(株)の医薬部門とサンド薬品(株)が統合し、ノバルティス ファーマ(株)として発足したのに伴い、名称が「ノバルティス・リウマチ賞」に変更されました*。

現在、「関節リウマチ」に冒されている患者数は国内で約70万人に達するといわれています。また、周辺疾患を持つ人までを加えると500万人とも全人口の15%ともいわれており、官民一体となったリウマチ対策が必要と考えております。

*平成13年度から「ノバルティス・リウマチ医学賞」に名称が変更になりました。

● これまでの受賞者(敬称略)

第1回(1990年) 平野 俊夫

大阪大学医学部 教授
バイオメディカル教育研究センター腫瘍医学部門 腫瘍病理学研究部
テーマ:リウマチの発症機序とIL-6

第2回(1991年) 池原 進

関西医科大学病理学第一講座 教授
テーマ:骨髄移植による慢性関節リウマチ治療に関する基礎的研究

第3回(1992年) 西岡 久寿樹

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 教授
テーマ:成人T細胞白血病ウイルスによる関節炎発症機構の解明
ー慢性関節リウマチの病因解析モデルー

岩倉 洋一郎

東京大学医科学研究所ウイルス感染研究部 助教授
テーマ:成人T細胞白血病ウイルスによる関節炎発症機構の解明
ートランスジェニックマウスによる分子生物学的検討ー

第4回(1993年) 小池 隆夫

北海道大学医学部内科学第二講座 教授
テーマ:膠原病の血栓性病変と抗カルジオリピン抗体に関する研究

第5回(1994年) 笹月 健彦

九州大学生体防御医学研究所遺伝学部門 教授
テーマ:慢性関節リウマチの発症を規定する遺伝要因の解明

- 第6回(1995年) 橋本 博史
順天堂大学医学部膠原病内科 教授
テーマ:全身性エリテマトーデス(SLE)の母親から出生する
児の転帰・予後と治療法に関する研究
- 第7回(1996年) 森本 幾夫
東京大学医科学研究所ウイルス疾患診療部 教授
ハーバード大学 内科 Visiting Professor
テーマ:ADA結合蛋白CD26のT細胞免疫機能への役割—その遺伝子工学的・生物学的解析
- 第8回(1997年) 山本 一彦
九州大学生体防御医学研究所臨床免疫学部門 教授
東京大学大学院医学系研究科 教授
テーマ:新しい方法論を基にした慢性関節リウマチの病因抗原の同定
- 第9回(1998年) 岡田 保典
慶應義塾大学医学部病理学教室 教授
テーマ:マトリックスメタロプロテアーゼによるRA関節破壊の分子機構
- 第10回(1999年) 吉崎 和幸
大阪大学健康体育部健康医学第一部門 教授
テーマ:サイトカイン産生異常の分子・遺伝子制御
—慢性関節リウマチ、キャッスルマン病等をモデルとして—
- 第11回(2000年) 宮坂 信之
東京医科歯科大学医学部第一内科 教授
テーマ:慢性関節リウマチにおける滑膜増殖機構の解明と遺伝子治療による
人為的制御の試み
- 第12回(2001年) 後藤 眞
都立大塚病院リウマチ膠原病科 医長
テーマ:ウエルナー症候群遺伝子(WRN:RecQ型DNA/RNAヘリカーゼ)に
よる強皮症徴候発現機構の解析
- 第13回(2002年) 宮澤 正顕
近畿大学医学部 教授
テーマ:抗gp70自己抗体移入による肉芽腫性血管炎の発症機序
- 第14回(2003年) 林 良夫
徳島大学歯学部 教授
テーマ:リウマチ性疾患における病因抗原の解明と臨床応用へ向けた基礎的研究
- 第15回(2004年) 高柳 広
東京医科歯科大学大学院 分子細胞機能学 特任教授
テーマ:関節リウマチ骨破壊の制御に関する研究
- 第16回(2005年) 中島 利博

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 副センター長/教授
テーマ:タンパク質分解システム異常症としての関節リウマチ

第17回(2006年) 小守 壽文

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授
テーマ:Runx2による軟骨細胞・骨芽細胞の分化機序の解明
ー変形性関節発症機序の解明に向けて

第18回(2007年) 能勢 真人

国立大学法人愛媛大学大学院 医学系研究科 教授
テーマ:膠原病の病像多様性のポリジーンネットワーク

第19回(2008年) 上阪 等

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究所 膠原病・リウマチ内科准 教授
テーマ:サイクリン依存性キナーゼ阻害による関節リウマチ新治療法の開発

第20回(2009年) 塩沢 俊一

神戸大学大学院医学研究科内科学講座 教授
テーマ:関節リウマチの新規治療薬c-Fos/AP-1阻害薬の開発研究

第21回(2010年) 西本 憲弘

和歌山県立医科大学 免疫制御学講座 教授
テーマ:リウマチ性疾患に対するIL-6受容体阻害治療

第22回(2011年) 松本 功

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻臨床免疫学 准教授
テーマ:関節リウマチの発症メカニズムの解明とその制御

第23回(2012年) 浅原 弘嗣

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科システム発生・再生医学分野 教授
テーマ:システムアプローチによる関節形成メカニズムの解明とリウマチ病態解析への応用

第24回(2013年) 梅原 久範

金沢医科大学 血液免疫内科学講座 教授
テーマ:IgG4関連疾患の病因病態関連蛋白および関連遺伝子の探索

第25回(2014年) 中島 友紀

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 分子情報伝達学分野 准教授
テーマ:破骨細胞を起点とした骨破壊の制御機構の解明

第26回(2015年) 安友 康二

徳島大学大学院医歯薬学研究部生体防御医学分野 教授
テーマ:リウマチ性疾患における免疫制御の破綻機構に関する研究

第27回(2016年) 右田 清志

国立病院機構長崎医療センター 病因解析研究部長
テーマ:家族性地中海熱を含めた自己炎症疾患の病態解明と治療法の開発

- 第28回(2017年) 土屋 尚之
筑波大学医学医療系教授
筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学専攻長
テーマ:日本人集団における膠原病共通の疾患感受性および抵抗性HLAハプロタイプの同定
- 第29回(2018年) 南木 敏宏
東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授
テーマ:炎症細胞遊走阻害による関節リウマチ新規治療開発
- 第30回(2019年) 吉富 啓之
京都大学ウイルス・再生医科学研究所 准教授
テーマ:Human Sox4 facilitates the development of CXCL13-producing helper T cells
in inflammatory environments (ヒトSox4は炎症環境下でCXCL13産生T細胞の分化を促進する)
- 第31回(2020年) 田中 良哉
産業医科大学医学部第1内科学講座 教授
産業医科大学大学院医学研究科 研究科長
テーマ:関節リウマチの「ドラッグホリデー」を目指す治療法の確立に関する研究
- 第32回(2021年) 中村 幸男
信州大学医学部整形外科 准教授
テーマ:Wntシグナルを基盤にした関節リウマチの新たな治療戦略
- 第33回(2022年) 川畑 仁人
聖マリアンナ医科大学内科学(リウマチ・膠原病・アレルギー内科) 主任教授
テーマ:自己免疫疾患の病態形成に関わるT細胞サブセットの解明

(所属、役職は受賞当時)