

# JSI Newsletter

VOL. 7 No. 2 (通巻13号)

発行：日本免疫学会（事務局 〒113-8622 東京都文京区本駒込5-16-9 財団法人 日本学会事務センター内）

編集：鳥山 一（東京都臨床医学総合研究所）／小安重夫（慶應義塾大学医学部）／斉藤 隆（千葉大学医学部）／阪口薫雄（熊本大学医学部）／

徳久剛史（千葉大学医学部）／平野俊夫（委員長・大阪大学医学部）／湊 長博（京都大学医学部）

1999年10月1日 Printed in Japan

## 特集 免疫学 - 感染症，移植医療の立場から観る

### C O N T E N T S

19世紀の免疫学と21世紀の免疫学 感染症制圧に向けて免疫学者に期待する 竹田 美文 2

感染症から免疫学を観る 西岡久寿彌 3

寄生虫感染に免疫学はどう対応できるか 小島 莊明 4

AIDS と「得体の知れない」臨床免疫学 満屋 裕明 6

移植免疫；アロ認識の謎 笹月 健彦 7

造血幹細胞移植研究推進への期待 浅野 茂隆 8

脳死・臓器移植 学主導型の試み 野本亀久雄 9

肝臓移植と感染制御 田中 紘一 10

日米での肝臓移植を通して見た免疫学 籾堂 省 11

心臓移植における免疫抑制療法とCMV 感染症 福嶋 教偉・松田 暉 12

\*

第29回日本免疫学会学術集会のご案内 本庶 佑・湊 長博 13

IUIS Presidentを終えるに当って 多田 富雄 14

サマースクールに参加して

免疫学サマースクールに参加して 佐々木義輝 16

「ようこそ免疫学の国へ？」 深尾 太郎 17

国際学会に参加して

Keystone Symposium 「B Lymphocyte Biology and Disease」に参加して 鳥山 一 18

Cold Spring Harbor Symposiumに参加して 竹田 潔 19

研究会紹介 KTCCの歩みと今後 桂 義元 20

シリーズ；日本からの発信

サイエンティストは楽しい．どうしたらなれるか 木下タロウ 21

科学のそして日本の新しい時代を迎えて 谷口 維紹 22

シリーズ；新たな研究室を開くにあたり 日本でのヒト免疫学研究の難しさ 河上 裕 24

シリーズ；HOPE 登場 未踏の雪原「ユビキチンワールド」 中山 敬一 25

海外だより 金川 修身 26

理事会だより・お知らせ 27

ホームページ一覧 23

# 19世紀の免疫学と21世紀の免疫学

## 感染症制圧に向けて免疫学者に期待する

竹田 美文 *Yoshifumi Takeda* 国立感染症研究所

### 種痘

ジェンナーが牛痘接種により天然痘に対する免疫を得ることができることを証明したのは、1796年、200年以上も前である。天然痘の病原ウイルスはもちろん発見されていなかったが、「種痘」という名で知られるようになったこの方法は、地球上から天然痘を制圧してしまった。

### プユイ・ル・フォールの野外実験

ジェンナーの種痘に非常に強く感動していたルイ・パストゥールは、1881年、パリ郊外のムランのプユイ・ル・フォールの農場で、炭疽ワクチンの公開野外実験を行った。多くの人々が見守るなかで、弱毒炭疽菌をあらかじめ接種しておいた24匹のヒツジ、1匹のヤギ、6匹のウシは強毒炭疽菌を接種しても生き残ったのに対し、29匹の対照動物のほとんどは死亡した。「原因微生物の培養ができる伝染病については、免疫を行わねばならない」と説いたパストゥールの信念は、こうした実験の成果が基になっている。プユイ・ル・フォールの野外実験は、感染症制圧にワクチンが武器となることを示した最初の実験であったといえる。あるいは、免疫学はプユイ・ル・フォールの野外実験から始まったともいえよう。その数週間後、ロンドンで開かれた国際医学会議の席上、パストゥールは、この現象を「イギリスの偉人の1人ジェンナーによってなされた功績と偉大な奉仕」に敬意を表し、「ワクチネーション」と呼ぶことを提唱した。

### ジフテリアと破傷風の免疫成立の機構

1890年、Deutsche Medicinische Wochenschriftに発表されたvon Behringと北里柴三郎の論文“Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren”は、人間が人間の力で人間の病気を積極的に治療できることを報じた最初の論文である。論文のタイトルには“免疫の機構”とあるが、もちろん現在の知識からすれば、内容は機構というより現象そのものに過ぎなかった。しかし、ジフテリアと破傷風の受動免疫が成立することは、当時画期的な大発見であり、この発見によって、von Behringは1901年、第1回のノーベル医学生理学賞を受賞した。

### ワクチン

パストゥールの炭疽ワクチンの成功により、種々の感染症に対するワクチンの研究が盛んに行われた。腸チフ

スワクチン、肺炎球菌ワクチン、髄膜炎ワクチンなどなど、1911年には65種類ものワクチンの研究が記録されている。そのなかで、もっとも劇的な効果をあげたのは、ジフテリア毒素と破傷風毒素のトキソイドワクチンである。1930年代にはすでに実用化されていた。とくに第一次世界大戦に参戦した兵士に破傷風トキソイドが劇的に効いたこともあって、感染症に対するワクチンへの期待が高まった。

### ペニシリンの実用化

フレミングが1929年に発見したペニシリンを、チェインとフローリーが実用化したのは1940年である。この年は、感染症の予防と治療の研究が、免疫学の領域から遠く離れたはじめた年といえる。ストレプトマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリンと相次ぐ抗生物質の発見は、人々に「感染症は過去の疾病となった」と思わせ、感染症の研究は免疫学者の興味の対象外となってしまった。19世紀の免疫学は終焉を迎えた。

### 近代免疫学の勃興と隆盛

1970年代になると、免疫学が再び脚光を浴びるようになった。ワトソン・クリックに始まる分子生物学の怒涛の流れの中から、分子免疫学という学問のジャンルが派生し、今や医学研究の本流として周囲を睥睨している。しかし、その学問の視野の中には、かつての免疫学とは違って、感染症の予防と治療の研究が大きく位置づけられているとはいえない。

19世紀の免疫学が細菌学から派生したのに対し、21世紀にさらに大きく発展するに違いない免疫学は、微生物学に根ざしてはいない。したがって、感染症の予防と治療よりも免疫という生体の謎多い課題を追跡し、生命の根元に迫ろうとするのは当然といえる。

### 21世紀は免疫学者に大きく期待する

医学は人間の疾病を対象とする学問である。来るべき世紀には、近代免疫学が蓄積した知識とそれに携わる叡智が、感染症の制圧に直接寄与する研究により一層向けられることを期待する。そして、すべての感染症について、理論にかなったワクチンが開発されるならば、かつての天然痘がそうであったように、地球上からすべての感染症がなくなるのは夢ではないと信じる。

## 感染症から免疫学を観る

西岡久壽彌 *Kusuya Nishioka* ウイルス肝炎研究財団

### 初心忘じ難し

ある病原体に一度感染して治療すれば二度と同じ病気に感染しない, いわゆる“二度なし”の現象に免疫の原点があり, Jenner, Pasteurにはじまるワクチンの疾病予防の成果により免疫学が形成されてきたことになる。筆者にとっては, その伝記を読み, また, 家宝としているKoch, 北里, 志賀と大伯父の記念写真が少年時代, この分野に憧れを抱かせるもとなった。

大日本帝国政府伝染病研究所(現東京大学医学研究所)の田宮研究室に医学部の学生の身分で出入りを許され, 本郷の講義を適当に抜け出してはコレラ菌や発疹チフスのワクチン造りで菌型分類やワクチンの抗原価測定のお手伝いをさせていただきながら, 戦中, 戦後の青春を送ることができた。とりわけ, 発疹チフスワクチンの補体結合反応による力価検定には, 腕の長さや腕力を買われて振盪機がわりをつとめたことが, 補体との浅からざる因縁の発端となった。

当時, 全国に猖獗を極め, 特效薬もなく致命的な疾患である発疹チフスの脅威はこのワクチンによって食い止められると意気込み, 免疫学を志す者の社会に対する貢献と責務を戦争生き残りの身として痛感, 爾来56年, 私の免疫学はこのジャンルから一歩も出られない。社会から免疫学者に課せられている責務をどれだけ果たしているか, お遊びの免疫学であってはならない反省の日々である。

### 免疫反応と生体防御

その高い特異性と高度の疾病予防効果から感染症を克服する医学の重要な分野を占め, 最近の分子生物学, 遺伝工学の進歩と相まって現代免疫学が形成されてきた。しかし, 人類にとって重要なのは種属の保持と固体の生存を維持する生体防御であり, それは液性または細胞性の免疫反応に限られるものではない。個体の生命を保持するのは抗体産生にあずかるリンパ球だけではない。上皮細胞, 補体系たんぱく, 赤血球(!), 白血球, 食細胞などとの生体防御の諸因子によって一糸乱れぬ統御のもとに張り巡らされている先天性機構が存在している。これは人類が進歩の過程で夥しい微生物の侵入と闘って, われわれの恒常性を保存してきた闘いの後を着実に子孫に伝え現在に至った人類の繁栄のための機能である。

これらの生体防御機構の源流を系統発生的に追究していくと, 補体系たんぱく(C3, Bf, MASP-1)がすべ

ての脊椎動物の祖先とされている棘皮動物(ウニ)や被膜動物(ホヤ)に存在することが日本の補体研究者によって相次いで報告された。6~7億年の歴史をもつ先天性の生体防御機構はC3を中心とする, 補体第2経路, レクチン経路のシステムで, 獲得免疫系で最初に出現する軟骨魚類のIgMの出現に2億年以上先立って始動している。

生物学の原則に従い, 系統発生を繰り返すといわれる個体発生においても補体系は他の免疫系に先んじてヒト胎児3~4週齢から形成されている。経時的には感染症やがんなどに対する生体反応の連鎖反応を追究していくと, いずれの場合も補体系の反応が抗体産生や細胞性免疫の反応に先立って起こっている。まさしく系統発生と個体発生の順序に従い, C3を中心とした補体系の活性化が防御反応の起点となっており, それによる防御を維持している間に抗体産生, 細胞性免疫が動き出して, 防御反応の補充に加わり高度に発達した総合機能を示しつつ, 生体内での情報の伝達受容が行われているのが, 我々の免疫反応である。

### Dichotomous Immunology

免疫反応は生体にとり有利な防御反応と同時に生体に障害を起こす両刃の剣でもある。その反応系による障害を阻止し, 有利な方向に進めるのが現在の医学としての免疫学の課題である。いわゆる免疫細胞レベルでself-not selfですべてを片づけて良しとする既成概念から脱却し, 有利な反応と有害な反応の機序を見分けるDichotomous Immunologyに進みつつである。

上述のように生体防御反応の基礎になっているC3は, 免疫粘着反応(IA)と免疫細胞障害反応(IL)を起こす血清たんぱくとして筆者によって発見された。C3の分子内カスケード反応によりIAを起こし, 侵入異物を赤血球のCR1で捕捉させ食細胞上のCR3と反応して免疫食菌反応により異物を処理し, 生体に有利な反応となる。また, C3は一方ではC5と反応して強烈なアナフィラトキシンの産生やC6~9成分の連鎖反応を引き起こし細胞膜攻撃複合体(MAC)を形成してILを起こす。アナフィラトキシンの産生やMACの矛先が宿主細胞に向けられる時は宿主にとって有害な免疫反応となる。

補体系に関してはC3を中心にしてIA反応を維持しながらIL反応を阻止する道筋がついてきた。筆者なりにDichotomous Immunologyの鼓動を感じている昨今である。

# 寄生虫感染に免疫学はどう対応できるか

小島 莊明 Somei Kojima 東京大学医科学研究所寄生虫研究部

このたび、ニュースレター編集部から表題のような難しい質問をいただきました。

実は、一口に寄生虫とは言うものの、それが原虫であるか蠕虫であるか、あるいはそれらの宿主内での寄生部位はどこかによって、話はなにがしか個別的な様相を帯びてくる場合もありますので、ここでは、私が日頃から、免疫学あるいは分子生物学の立場からの貢献を大いに期待したいと考えていることについて述べてみたいと思います。

それは、なんとと言っても、マラリアや住血吸虫症などの原虫・寄生虫感染に対するワクチン開発のための基礎研究ということであります。なぜなら、たとえばマラリアの場合、世界の人口の40%が感染の脅威に曝されており、年間の罹患者数は3億～5億、推定死亡者数は200～300万、住血吸虫症では死亡者数は少ないものの罹患者数2億、といった数字の大きさのみならず、人類はいまだにこれらの感染症に対するワクチンを手にすることができないまま、新しい世紀を迎えようとしているからです。

考えてもみてください。ウイルスや細菌による感染症に対しては、すぐれて有効なワクチンが開発されているにもかかわらず、寄生虫症に有効なものはまだ一つとしてないのです。このことからしても、そこにはなにか寄生虫のもつ「寄生戦略」もしくは宿主防御機構からの「エスケープ戦略」といったものの存在さえ窺われます。

たとえば、一例をあげますと、IgEの非特異的産生という、いまでは非アレルギー患者において蠕虫感染を疑わせる臨床的常識ともなっている現象があります。IgEは、多細胞生物である住血吸虫のような蠕虫が寄生するようになって産生されるようになった免疫グロブリンと思われませんが、蠕虫のほうでは、それを逆手にとって、自分に向かった特異的な抗体のみならず、特異性のはっきりしない、しかし、同じクラスの免疫グロブリンをほとんど産生させてしまうことによって、エフェクター細胞上のIgEに対するレセプターを占拠する、いわば煙幕を張るようになる術を心得てしまったともみることがで

きるのではないのでしょうか。

一方、“単細胞”ながら、原虫もなかなか賢くて、一筋縄では防御免疫を成立させることができません。まず、ほとんどの場合、その生活環は複雑です。たとえば、マラリア原虫の生活環を、感染防御に関わるエフェクター機構の観点からみてみますと、蚊によって注入されたスポロゾイトを抗体などにより速やかに殺滅する、肝細胞に侵入した虫体は、CTLの誘導により肝細胞を破壊し、虫体が分裂増殖できないようにする、メロゾイトが形成された場合は、抗体などの作用により、虫体そのものに傷害を与えるか、赤血球への侵入を阻止する、もしくは血中を流れる虫体を脾臓などで、活性化したマクロファージなどによって捕捉・破壊する、あるいは、吸血によって蚊の中腸に移行した虫体を血液中に含まれる抗体によって破壊し、あるいは虫体の発育を阻害して新たな伝播を阻止する、などの可能性が考えられます。

ところが、スポロゾイトの表面抗原(CS蛋白)にはNANPなるアミノ酸配列を有する繰り返し部分があり、これに対する抗体はよくできるものの、蛋白は細胞膜の表面でたたみ込まれた形で存在するため、抗体は折り畳まれた最外層の一部のアミノ酸を認識するだけで、膜に近い深部のエピトープには結合できず、また、虫体の膜自体には結合し得ないようになっていて、その作用は不完全となる可能性があります。そして、抗体が無効なうちに虫体が肝細胞に侵入してしまえば、さらに抗体の作用の及ぶところではなく、クラス抗原を認識するCTLの出番となるのですが、強力なCTLの誘導はいまのところ困難とみられ、もしもそこから逃れるものがあれば、たちまち赤血球内に潜入してしまう可能性があります。そして、赤血球内に侵入したのものには、もはやCTLは何の作用も及ぼし得ないわけです。

ただし、抗体によって受動免疫を賦与できる、あるいは流行地で免疫のある母親の場合には胎盤を経由して抗体によって新生児に抵抗性が賦与できるというような事実により、赤内型虫体に対しては抗体が防御的に作用すると考えられておりまして、その標的となる代表的な抗

会員の叙勲、受賞のお知らせ

石坂公成先生が、勲一等瑞宝章を叙勲されました。

免疫学会会員一同、心よりお祝い申し上げますとともに、先生のご健康と今後のご活躍を心よりお祈り申し上げます。

原の一つにメロゾイト表面蛋白MSP1があります。しかしながら、その抗原多型性についての遺伝子レベルでの研究から、その全長は保存領域、半保存領域および変異領域の17ブロックからなり、変異領域は基本的に2型で（ブロック2では3型が存在）、その組換えによって理論的に24通りの多型がみられるはずであるにもかかわらず、地理的に離れた流行地では偏った変異がみられることなどが大阪工大・田辺教授らによって最近明らかにされております。このことから、もしもMSP1をワクチンとして用いることを想定した場合、その有効性がこの分子の保存領域によるものでない限り、ワクチンの効果は流行地によって異なる可能性があり、どの地域にも適用できるような経済効率の高いワクチンの製造はきわめて困難であることが予想されるのです。

また、熱帯熱マラリア原虫の赤内型はトロホゾイトまで発育しますと、その寄生する赤血球膜表面に電顕的にみてコブ状の構造（knob）を出現させ、そこには、原虫由来の蛋白がでて参ります。この原虫のトロホゾイトや分裂体が末梢血に通常検出されないのは、この蛋白が、宿主の内臓の微小血管内皮細胞上の接着分子と反応して、被感染赤血球が血管内皮に接着するためでありまして、その結果、熱帯熱マラリアでは脳性マラリアなどの重篤な合併症をきたすものと考えられています。注目すべきは、knobを構成するさまざまな分子のうち、たとえばPfEMP-1と呼ばれる分子量200～350kDaの分子をみても、この分子が原虫の第7染色体を含む複数の染色体上の50～150組もある遺伝子群によってコードされているということです。このvar遺伝子の発現は、いまのところどのように制御されているか不明ですが、PfEMP-1の抗原変異を複雑なものにしていることは間違いありません。しかも、宿主側の接着分子の表出は、宿主自身の感染に対する応答、すなわち、TNFなどのサイトカイン応答により増強されますので、原虫はむしろこのような宿主の応答を巧みに捉えて、脾臓などでマクロファージに攻撃されるのを避け、脳などの内臓血管内に留まって、生き残り作戦を展開しているとみることでもできるわけです。このような変異の激しい蛋白を標的としたワクチンを開発することは、おそらくきわめて困難でありましょう。

かつて、コロンビアの生化学者 Patarroyoが、さまざまなマラリアワクチン候補分子の重要と考えられるエピトープを繋ぎ合わせた合成ペプチドワクチンをつくり、ボランティアの兵士に注射して30%の兵士に予防効果があったと『Nature』に発表し、一大センセーションを巻き起こしたことがありました。その後、彼のワクチン

は世界各地の流行地で検討されましたが、タイでワクチン接種後の綿密な調査研究の結果、その有効率は-8%という評価が1996年秋に『Lancet』誌上に報告されるに及んで、エフェクター機構の明確な証明もないまま突き進められたこのワクチン開発もついに失敗に終わってしまったのです。

そのようななかで、私どもがいま一番期待をかけておりますのは、阪大微研・堀井教授の研究しておられるセリン反復抗原（SERA）でありまして、これに対する抗体は*in vitro*の系で分裂体の発育を阻止し、メロゾイトの増殖を抑制すること、また、その作用は補体の存在によって増強されることが堀井教授らによって確認されております。そこで、堀井教授との共同研究で、タイの熱帯熱マラリア患者の血清についてSERAに対するIgG3抗体価を測定したところ、脳マラリアを含む重症群よりも、軽症群で抗体価が高く、また抗体価の高い例では血中の原虫数が少ないという傾向が認められました。現在、タイ国の研究者の協力を得て、さらに多くの症例について検討を重ねているところですが、もし、これが統計学的にも有意の結果であるとなりますと、*in vitro*の成績とも一致するわけで、今後の検討が大いに期待される所です。

現在、わが国のマラリアに関する基礎研究は、免疫学や分子生物学、薬学、医昆虫学など、幅広い分野の研究者の方々を巻き込んで、文部省科学研究費特定領域研究「マラリア分子機構」によって強力に推進されておりますが、この研究組織も、残念ながら、本年度をもって終了することになっております。しかし、上に述べましたように、寄生虫のもつ「寄生適応戦略」をかいぐって、なんとかして、新しいアジュバントや免疫方法の開発、サイトカインの動員を含む新しいエフェクター機構活性化システムの発見、CTLと抗体を同時に誘導できるようなエピトープを備えた合成ペプチドワクチンの開発、原虫の生活環維持上必須の蛋白の発見とその遺伝子欠失法の開発、マラリア重症化阻止の免疫療法の開発、原虫の薬剤耐性獲得の分子機構の解明、そして、媒介蚊への根本的疑問、「なぜハマダラカでなければならないのか」への解答の発見、などなど、の難問題を解決しなければ、この難治疾患ともいえるマラリアを克服することは困難でありましょう。免疫学・分子生物学に造詣の深い会員の皆様の叡知をぜひお借りしたい、マラリア研究に積極的に関わっていただきたいと、心からお願いする次第です。

### 「第29回日本免疫学会総会・学術集会」開催のお知らせ

「第29回日本免疫学会・学術集会（平成11年度）」（会長：本庶 佑，副会長：湊 長博，西川伸一）は、下記の予定で開催されます。

日 時：平成11年12月1日（水）～3日（金）

会 場：京都市・国立京都国際会館

# AIDS と「得体の知れない」臨床免疫学

満屋 裕明 Hiroaki Mitsuya 熊本大学医学部免疫病態学内科学第二講座

1970年代までは臨床免疫学（あるいはヒト免疫学）は、マウスの免疫学に対して恐らく劣等感をもっていた。純系マウスと違って、ヒトは当然雑種で、当時のどの実験法を使っても、免疫学的に詳細な、物質的なレベルで確認できるほどの結論を出せなかった。「得体の知れない」臨床免疫学は科学からは程遠い。免疫学をやっていた基礎の連中は、臨床免疫学を標榜する研究者をそういう目で見ていた。内科の臨床研修とかけもちで1975年に研究室への出入りを始めた私には、少なくともそう思えた。しかし、1970年代後半になると、ヒト免疫細胞の表面抗原に対するモノクローナル抗体が入手できるようになり、ヒト免疫学はおもむろに走り出す。

1970年代に急速に発展した分子生物学は、やがて1980年に入って免疫学の中央舞台に躍り出る。IL-2の遺伝子がクローニングされたのが1983年、そしてマウスに続いて、ヒトのT cell receptorがクローニングされたのが1984年。AIDSが男性同性愛者間で広がる奇病として初めて報告されたのが1981年、そして1983年にAIDSの病原体HIV-1が単離され、1984年には診断用のキットが開発される。HIV-1でもっとも古いのは、1959年に採取されたアフリカ人の血清から分離されたものだが、そうすると、幸いHIV-1感染症が米国とヨーロッパで急速に広がるまでに20年ほどかかったことになる。

そうしてみると、悲惨な死をもたらすAIDSが現代生物学と免疫学の急速な発展を待って初めてわれわれの前にその姿を現わしたという気がする。もし、モノクローナル抗体が手元になく、分子生物学的な手法ももっていなければ、われわれはCD4陽性細胞数の減少も、ウイルス感染の経路もわからず、このウイルス感染症は、文字どおり「現代の黒死病」として止める術もなく世界中に蔓延し、予防・治療法の手がかりもつかめないうまま、今よりも、もっともっと多数の死者を出していただろう。そう考えると、この忌まわしい感染症が少なくとも1980年代に入ってから出現したのは、人類にとって、せめてもの「幸運」だったのではないかとも思う。

最初のAIDSの治療は、やはり分子生物学で使われていたヌクレオシド誘導体、ジデオキシヌクレオシドを逆転写酵素阻害剤として使うことで始められる。AZT, ddI, ddC などである。免疫学は1990年代に入ると、その理解を分子のレベルから原子のレベルへと進める。同時にHIVの各コンポーネントの構造も原子のレベルで解明されてくる。ついでAIDSの治療の分野に登場するのが、HIVに特有な酵素、プロテアーゼの活性をブロックするプロテアーゼ阻害剤。プロテアーゼ阻害剤は結晶解析学のバックアップなしには生まれ得なかったといってよい。

プロテアーゼという蛋白分子の原子レベルでの理解が必要だったのである。

遅々として進まないようにみえていた抗ウイルス剤による治療分野では、逆転写酵素阻害剤とこのプロテアーゼ阻害剤が併用されるようになって、1996年以降、次々と好結果が報告され、この単なる併用療法は仰々しくHAART (highly active antiretroviral therapy) と呼称されるようにまでなって、その臨床効果が喧伝されるようになった。

確かにこの「HAART」によって、HIV-1感染症の臨床像は一変し、AIDSによる死亡者数も各国で激減した。実際に「HAART」が奏効するとT細胞の数的増加とともに免疫機能の回復が起こり、日和見感染症の予防も不要になるとの報告が相次いでいる。しかし、免疫応答能がこのような個体で改善すると、思わぬ臨床症状の変化・悪化がみられることが報告されている。「HAART」で治療中の患者に、それまで炎症反応が弱いために明らかでなかったクリプトコッカス脳炎や非定型抗酸菌症(MAC)の臨床症状が悪化して、「HAART」の継続を困難にする場合さえあるというのである。

ごく最近、サイトメガロウイルス(CMV)網膜炎の既往のある患者で「HAART」治療中に眼球の炎症反応が起こり(CMVの増殖は検出されない)、緑内障、乳頭炎および黄斑部浮腫などが出現して重篤なものでは失明に至る例まで報告されている。この眼病変(immune recovery vitreitis)は以前考えられていたよりも高い頻度で起こる(CMV網膜炎の既往のある患者の63%)という。こうした一連の知見は生体の防御応答能が非常に微妙なバランスの上に維持されていることを示しており、ことにHIV-1感染者での不用意な免疫賦活・増強が不測の病変を惹起する可能性を示しているものと思われる。

臨床免疫学にわずかばかり距離を置きながら、AIDSの治療の領域で仕事をしてきたが、ここまで来て、またも「得体の知れない」臨床免疫学が姿を現わしてきたように思う。本来はヒトの免疫学は(マウスの免疫学も実は同様なのだろうが)、われわれの想像を超えて複雑で、われわれが理解しているのは実は免疫学のほんの入り口のところだけ、と思ったほうが良いように思う。21世紀まであと数カ月を残すのみになってAIDSの治療だけをとっていても難しい問題ばかりが残されている。やっと一山越えて、相手の正体がかなりわかった、これからが本格的な戦いというところだろう。そして思う。臨床免疫学・ヒト免疫学は「得体が知れない」ほど、つくづく奥が深い。

## 移植免疫：アロ認識の謎

笹月 健彦 *Takehiko Sasazuki* 九州大学生体防御医学研究所遺伝学部門  
<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/iden.html>

脳死判定による死体からの臓器移植がスタートしたことで、移植医療が再び注目されている。そこでこれを機会に移植という医源性事象によって浮き彫りにされた免疫システムの成り立ち、アロ抗原、アロ認識について少し考えてみたい。

拒絶反応の基盤としてのアロ抗原は、まず第一にその名の示す通り主要組織適合抗原複合体 (major histocompatibility complex; MHC) である。移植片のMHCクラスII抗原がレシピエントと異なると、CD4 T細胞はこのアロ MHC・ペプチド複合体を直接認識して、拒絶反応の第一幕がスタートする。アロ MHC を認識するT細胞が末梢に高頻度で存在することは、強いprimary MLR (mixed lymphocyte reaction) によっても知ることができる。これらのことは胸腺における正負の選択を通して、T細胞は“自己MHC”だけではなく、“いかなるアロMHC”とも反応出来るような広いMHC拘束性が賦与されたと考えるべきかという疑問を投げかける。あるいは、あくまで自己MHC拘束性のCD4 T細胞が、自己MHCと非自己ペプチド複合体の時とは異なった様式で、アロ MHC・ペプチド複合体と反応しているのであろうか。TCRと自己MHCと非自己ペプチド複合体との反応様式は、Don Wileyらの結晶解析により、構造生物学のもたらす情報の質の高さと量の豊富さにおいてこの分野の研究者に大きな衝撃を与えた。同様の解析はTCRによるアロ MHC認識について、新しい情報を提供してくれるであろうか。

一方、これらとはまったく別の考え方として、TCR遺伝子は免疫グロブリン遺伝子とは異なり、もともとMHCしか認識出来ないような構造をコードしており、したがってTCRは胸腺での選択とは独立に、本来、MHC拘束性を有していたと考えるべきなのであろうか。いずれにしても、胸腺における負の選択には、アロMHC・ペプチド複合体は寄与していないので、アロMHC反応性のT細胞の頻度が高いことは理解できる。

このようなCD4 T細胞がアロMHC分子をそのまま認識する direct allorecognitionに対し、アロMHC由来のペプチド断片を自己MHCクラスIIに結合した形で認識する indirect allorecognitionが注目される。この場合は、多

型性を示す蛋白分子由来のペプチド断片を自己MHCが結合してT細胞に認識させるという点で、MHCといえども minor histocompatibility antigen と変わるところはない。しかしもしこの indirect allorecognitionによる免疫応答が拒絶反応の中心をなすものとするれば、ペプチドの元となったMHC蛋白分子は、やはりその名の通りMHCということになる。このようにMHC由来ペプチドが真にMHCでありうるとすればそれは、プロテアーゼ認識サイトがMHCの多型性を示す部位をはさんで存在し、うまくこの部分が切り出される、このペプチドは多くのMHC class II分子と一定以上の親和性で結合できる、このペプチド・MHC複合体を認識するT細胞クローンサイズが大きいが条件となる。実際マウスの場合、I-A<sup>b</sup>と結合している第一番目のペプチドはI-A鎖由来のペプチドである。しかしながら、もしこの indirect allorecognitionが拒絶反応の中心をなすものではないとすれば、これはもはやMHCではなく、minor histocompatibility antigenの一つにすぎないことになる。

もう一つのアロ認識として、NK細胞によって第一代雑種が両親の骨髄細胞を拒絶する現象 (hybrid resistance) も興味深い。これはNK細胞が所有するキラー活性抑制シグナルを伝える受容体 (KIR) が、そのリガンドである自己のMHCクラスI分子を標的細胞に見出し得ないとき (missing self) にみられる現象である。HLA-Cの不一致がHLA-A, Bの場合とまったく異なって、骨髄移植の生存率を低下させないという我々の観察もこのことで説明してきた。いずれにしてもNK細胞のKIRとMHCクラスIとの間に、T細胞における正、負の選択に相当するものが存在するの否か、そしてどのように個体内、種内で整合性がもたらされているのか、進化学的に未解決のままである。

国際移植学会への基礎免疫学者の参加が他の免疫学先進国に比べて著しく少ないといわれ続けてきた。免疫学が収穫の時を迎えようとしている今、移植免疫に限らず、感染免疫、腫瘍免疫、自己免疫、アレルギーなど抗原特異的免疫制御が必須の分野への若い研究者の果敢な挑戦を期待したい。

ニュースレターのバックナンバーもぜひご覧ください！！

日本免疫学会ニュースレターホームページ:

<http://jsi.bcasj.or.jp/newpage1.htm>

## 造血幹細胞移植研究推進への期待

浅野 茂隆 *Shigetaka Asano* 東京大学医科学研究所病態薬理学

造血幹細胞ソースが骨髄から末梢血や臍帯血と変遷することで、造血幹細胞移植を施行することは容易になってきている。しかし、臨床医は移植片対宿主病の抑制を目的に、非特異的な免疫抑制剤を依然として長期間経験的に使用する。これによって、本治療法の重要な要素である移植片対白血病反応や正常免疫能回復のことは目を瞑ることになる。この意味で、造血幹細胞移植は確立した治療法とは言い難い。このような造血幹細胞移植が抱える治療上の矛盾から抜け出るには個々の患者において、免疫動態を正確に把握し、種々の関連した抗原を同定し、それらの情報をもとに合理的で特異的な免疫の制御を可能にしなければならない。これらの課題の解決は、他の治療においても共通することであるが、将来SNPを含めた個人遺伝子情報のデータベースが構築されて後に初めて可能になっていくと思われる。しかし、造血幹細胞移植では移植される造血幹細胞自身が種々の免疫担当細胞に分化するし、また、多くの場合移植片には正常の成熟免疫担当細胞も含まれるわけである。したがって、近年進歩しつつある細胞操作技術を用いて移植成績を向上させるための種々の臨床的アプローチが容易であるという理由で造血幹細胞移植は他の治療法の場合とは異なっている。

たとえば、臍帯血移植では再発率を上げることなく移植片対宿主病の発症頻度が低いことが、最近症例数が増え明白になった。このことは臍帯血が骨髄や末梢血とは異なる特異な免疫能を有することを意味する。それを究明することは直接移植の信頼性を高めることに繋がる。すなわち、臨床現場でのこのような発見に細胞分離・培養技術や遺伝子操作技術を応用した臨床研究を進めることで、科学的妥当性をもった造血幹細胞移植の新しい方向性を呈示することができるわけである。このような研究としては、造血幹細胞の *ex vivo* 増幅、その *ex vivo* 分化増殖制御、 $Th_1$ 、 $Th_2$  など特定のリンパ球分画の分離培養、それら細胞の高次機能改変、たとえば、白血病に対する免疫能強化のためのリンパ球や白血病細胞の免疫サイトカイン遺伝子導入、移植後のドナーリンパ球輸注に

よる移植片対宿主病制御のための自殺遺伝子の導入やユニバーサル・ドナー細胞の作製を目的とした MHC の発現抑制、などが含まれる。これらの研究は、現在話題になっている広範な再生医療の展開を目指したヒト胚性幹細胞の一定方向への分化制御の研究にも関連する多くの情報を提供するものであろう。

しかし、これら臨床研究に携わる研究者は科学と倫理の両面でつねに大きな責任をもつことになる。科学面の責任とは計画した臨床研究内容とそれによって得られた結果の科学的妥当性を明確に社会に示し、共有することであり、倫理面の責任とは臨床試験に参加する患者さんの人権を保護することと社会に対して不安を与えるものでないことを保証することである。しかし、我が国には多様性の尊重と個の確立という基本的な考えが定着していないためか、これら先端的な医学医療研究を支える環境はいまだに整備されるには至ってはいない。その結果として真摯な臨床研究者にかかる負担は極端に大きく、我が国の独創的な研究が臨床までに展開することはめったにはなく、そのほとんどを欧米に依存してきた。このことは大変に残念なことである。

このように考えると、臨床的に大きな成果が予想され将来的にも展開が期待される造血幹細胞移植における先端的臨床研究の推進を旗印に、少なくとも、安全で信頼できる細胞製剤などを試験的に生産供給できる施設、ガラス張りの中でプロジェクトとして臨床研究を効率よく遂行できる場、そのための基礎研究を産学が共同して遂行できる場、を統一的に備えたモデルを構築することは今すぐに必要であるし可能でもあろう。これの作業は既存の研究者や臨床家がやるのでは無理が生ずるはずである。独創的な医学研究の推進のために、臨床研究の国際規格化、ベンチャーの育成、評価体制の確立、アカデミックソサイエティの国際流動化が一般に叫ばれてはじめて久しい。こういったことも、膠着化した我が国の体制の中では、この構築を契機に実質的にスタートすると考えている。

### 「第30回日本免疫学会総会・学術集会（平成12年度）」開催のお知らせ

「第30回日本免疫学会・学術集会」（会長：菅村和夫、副会長：佐々木毅、名倉宏）は、下記の予定で開催されます。

日 時：2000年11月14日（火）～16日（木）  
開催地：仙台市



## 脳死・臓器移植 学主導型の試み

野本亀久雄 *Kikuo Nomoto* 九州大学生体防御医学研究所免疫学部門  
<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/meneki.html>

科学が大地に替り、地球上で共存するすべての存在を守る役割を担う時代に突入したことは、科学者仲間にはよくわかっています。科学がかかわる問題を新しい要素として社会に渡す場合、政治（法）や政府（規制）が主導権を握って第一歩をふみ出す姿のままでは、科学者が自らの責務をはたしているとはいえません。国民の支持や批判を受けつつ、科学者が確かな第一歩をふみ出し、ルールらしきものが生まれればルール違反を防ぐために法が制定され、政府が施行するのが当たり前でしよう。しかし、わが国では、新しい文明、新しい文化は、中国あるいは欧米から移入されるという形が1,000年以上つづきましたから、法に基づいて政府主導で動くのが当たり前になっています。わが国の科学や経済が世界のトップグループに仲間入りした現在、本来のあるべき姿、すなわち科学のかかわる問題の解決は学主導で行わざるを得なくなったと考えています。

脳死・臓器移植の問題解決に私自身が関わった動機としては、まず第一に免疫寛容を臓器移植に活用し、臓器移植を理想の姿に近づけてみたいという免疫学者の夢があげられます。しかし、同時に国民レベル、国家レベルの難問ともいえる脳死・臓器移植の解決に、わずかも学主導の動きを入れてみたいという願いも弱いものではありませんでした。1995年9月、突然、日本移植学会理事長を引き受けるよう仲間たちに要請され、苦笑いととも引き受けることになりました。その際、周辺事情をみると、1994年4月に議員提案の形で衆議院に上程された臓器移植法案の審議が十分に進まないまま、閉塞状態に陥っていることに気づきました。

審議の進まない最大の原因は、あまりにも専門的事象である脳死、新しい医療としての多臓器の移植自身であると判断しました。そこで、国会に対しては、科学的情報は要望通り提供するから、積極的に審議して欲しいと要望しました。法が制定されれば法に従って実行し、法にふさわしくないと判断が下されれば、専門職能集団の責任によって実行するという意味あいです。残念ながらいずれかの決着をみることなく、1996年9月衆議院の解散に伴って臓器移植法案は廃案となり、脳死・臓器移植の問題は真空状態に戻りました。誰の目にも、解決の目途が立たない状況でした。衆議院解散の翌日、日本移植学会理事会を急拠開催し、学主導型の解決に向かうことを決意し、社会に表明しました。法の有無にかかわらず、国民の支持を得て脳死・臓器移植を実施できるよう全

の準備体勢を整えるというものです。脳死判定から移植患者のフォローまで、本来、移植関係者がかわるべきではない部分も含めて、具体的な手順を決めるため多くのワーキンググループを設置し、検討しました。検討が少しでも進むごとにメディアを通して社会に公表し、批判をあおぐという方式をとりました。

学会の歩みに一歩遅れることになりましたが、1996年12月、議員提案の形で再度臓器移植法案が衆議院に上程されましたが、今回はきわめて活発に議論が行われました。学会のワーキンググループの検討結果も、議論のベースに役立ったようです。学会のワーキンググループの検討結果が、何とか国民レベルの支持が得られるだろうと期待できる形の報告書になったのは1997年4月12日ですが、4月24日には衆議院で法案が可決されました。1997年6月17日、衆参両院で可決され、臓器移植法が成立しました。

法が制定され、1997年10月17日に施行されるまでの4カ月で、厚生省は省令、ガイドライン、関連分野の施行細則を作るという役割を受け持つことになりました。学会のワーキンググループの検討結果は、すべてのルール作りに活用されましたので、実質、4カ月という短期間で大きなアナのないシステムがルールとして作りあげられたわけです。臓器移植法の骨子は、脳死を自らの死として受け止めることを生前に判断し、文章にして明示しておくことにあります。生前の意思を表示する手段として意思表示カードが選ばれましたので、この有効な形での普及が、脳死・臓器移植の定着、普及のカギになります。この点でも学主導型が必要と判断し、日本移植学会理事長として、厚生省や臓器移植ネットワークの協力も得て、全国的な活動を開始しました。厳密なルールに従うことが必須である脳死判定、臓器提供を同じ色彩のハードな縦系と位置づけ、一方、地域社会の助け合いでもある意思表示カードの普及を地域ごとに色あいの異なるソフトな横系と位置づけました。この縦系、横系によって、脳死・臓器移植を全国的に繰り上げるという進め方です。幸い12月末から6月にかけて4例の脳死からの臓器移植が実施されました。移植学会が関与すべきプロセス、すなわち臓器摘出から移植の流れでは、学会のワーキンググループとしての支援体制が有効に働き、また多くの医学分野の支援を受けることができ、学主導型の姿を守れたと考えています。

## 肝臓移植と感染制御

田中 紘一 Koichi Tanaka 京都大学大学院医学研究科移植免疫医学講座

本邦では2例の脳死肝移植が既に実施され、900例以上の生体肝移植の実績とあわせて、医療として定着への体制が整いつつある。臓器移植はサイクロスポリンが臨床に導入された1980年代から治療として定着した若い医療である。その発展はめざましく、成績向上とともに良好なQOLが得られている。これには手術手技の工夫、臓器保存法・免疫抑制療法・周術期管理の進歩が大きく貢献している。

現在、臓器移植の治療成績の向上を阻む最大の因子は感染症である。肝移植は実質臓器の中で小腸移植、肺移植とともに感染症と縁の深い領域である。肝臓は豊富な網内系やIgGを介した生体防御の要であり、腹腔内の感染処理に大きな役割を担っている。肝移植の対象となる肝不全患者は移植前に生体防御系が破綻していて、顕在性・潜在性の感染を合併している頻度が高い。移植後は生体防御機構を抑制する免疫抑制療法とともに移植肝機能低下の状態にあるので感染症の発生率は高くなり予後に大きく影響する。肝移植後の感染症は移植前に存在する潜在性感染症の遷延や増悪、移植臓器を介した感染症の移入、移植手術と外科的合併症を契機とした感染症、拒絶治療に伴う感染症、慢性安定期の日和見感染症に分類される。しかしながら実際の感染症はこれらの多因子が複雑に絡み合って発生している。我々の施設における421例の生体肝移植術後症例において血液培養から何らかの菌種が証明された頻度は20.4%あり、これらの陽性例は67%が術後1カ月以内であり、大部分は3カ月以内に発生している。これら感染症の負荷は移植肝の機能にも影響し、菌血症症例の死亡率は50%であった。真菌感染症は細菌感染より遅れると指摘されているが、菌交代症例も多く、細菌感染の発生時期と大差ない。生体肝移植周術期に血液培養から検出される菌種はグラム陽性菌と陰性菌がほぼ半数である。特徴は腸内細菌由来のものとともに菌交代の結果、残る菌種が目立ち、多くは内因性病原体とみられる。しかしながら菌血症の中には予後良好例でも検出されることがあり、菌の存在自体が必ずしも感染を示しているわけではない。呼吸器系などのウイルス感染症の発生時期は一般に細菌・真菌感染症より遅い。臓器移植と深く関係するCMV、EBVウイ

ルス感染は日本人の成人が既感染しているが、移植前の生体防御破綻と移植後の免疫抑制療法のため再活性を示して発病する。生体肝移植後の症候性感染症は20%に認め、その発症平均時期は移植後1カ月である。CMVには有効な抗ウイルス剤があるので早期診断、早期治療で対策が可能である。一方、EBV感染症の病態は多彩であり、有効な抗ウイルス剤もないので免疫抑制療法の調節が重要となる。移植肝自体を介して伝搬する感染症も重要である。生体肝移植におけるドナーの内およそ12%がB型肝炎ウイルス感染症に罹患した後、臓器提供時には既に血液中からはウイルスDNAが消失していて、HB抗原陰性、HBs抗体陽性、HBc抗体陽性を示した。このような健常人をドナーとして移植をしたところ、免疫抑制療法下ではそのレシピエントの大部分がHB抗原陽性となった。術後HBウイルスDNAの由来を検索すると移植肝にHBウイルスDNAの存在と両者のDNAが一致したことから移植肝自体を介しての感染症伝搬と証明できた。この感染症予防にHB免疫グロブリンが有効である。肝移植における感染症対策は移植時期を選択することから始まる。生体防御が過度に破綻した肝不全末期状態の患者をできるだけ避けることが肝要である。このことは肝臓病患者を管理している内科医、小児科医と移植医で情報交換を密にしながら移植時期を決定するとともに、術前の潜在性感染症対策が大切である。移植前には細菌・真菌・ウイルスなどの潜在性および顕在性感染症に対し、治療のみならず抗生物質の中止による菌交代は正もポイントとなる。移植後感染症に大きく影響する因子は言うまでもなく移植肝機能と免疫抑制剤である。基本は至適免疫抑制療法をめざし、免疫抑制剤を調整し過度の免疫低下を避けることにある。感染症と免疫抑制療法には二律背反の関係があり、いったん感染症が発生すれば免疫抑制剤の減量・休止を行う。肝臓移植における重症感染症の多くは内因性であり、最大の対策は生体防御の調節にある。移植医療後の感染症対策は病原体の把握と生体防御の調節ならびに抗菌剤および抗ウイルス剤の適正な使用が成績向上にとって肝要である。さらには非自己の移植臓器のみの拒絶を調節する特異的免疫抑制療法や免疫寛容の導入がきわめて望まれるところである。

### 投稿原稿・ご意見の募集

ニュースレターに投稿されたい方、あるいは掲載原稿に対して特別にご意見のある方は、編集委員長まで原稿(2,000字以内)を電子メールでお送り下さい。簡単な略歴と現在の研究内容、今後の方向も最後に記載して下さい。ただし掲載させていただくかどうかの最終決定は編集委員会にご一任願います。

【編集委員長・電子メール】 [hirano@molonc.med.osaka-u.ac.jp](mailto:hirano@molonc.med.osaka-u.ac.jp)

# 日米での肝臓移植を通して見た免疫学

籾堂 省 Satoru Todo 北海道大学医学部外科学第一講座

## 1. はじめに

今から15年前, 1, 2年遊んで帰国したら開業するつもりだった私が, ひょんなことから肝臓移植の虜囚になってしまった。しかも学生時代に微生物学の一部として免疫学の講義を武谷健三先生に受け, 外科医の卵となつてからは, 現在, 日本移植学会理事長の野本亀久雄先生の「野本ゼミ」と称した勉強会にときたま出た経験しかないで, 「肝臓移植からみた免疫学を語る」資格なぞとんとない。医者として初めて書いた死亡診断書から, 当時 no man's land と言われた肝臓外科を志し, その延長線として肝臓移植に携わってきた臨床家の私には, まるで葦の中空から満天の星を伺い見るようなものである。

## 2. 肝臓移植と免疫抑制療法

臓器移植, なかなく肝臓移植の歴史は, 免疫抑制療法の開発の歴史であるとはよく言い慣らされた言葉である。しかし, ここで重要な点は, 免疫抑制療法の開発の歴史であつて, 決して免疫学発展の歴史とは言わないことである。ご承知のように, 1963年に世界で最初の臨床例が行われた肝臓移植は, 用いる免疫抑制剤の種類により, 3つの時期に分けられる。1970年代のアザチオプリン, 1980年代のシクロスポリン, そして1990年代のタクロリムスである。1年生存率は, 35%, 70%, 80%, 5年生存率は, 20%, 60%, 70%と時代をふるに従つて移植成績は向上してきた。これら三種の免疫抑制剤に加えて, ステロイド, 抗CD3モノクローナル抗体, また, 最近ではミコフェノール酸や, 抗IL-2受容体モノクローナル抗体など, 新しい顔ぶれが臨床の場に登場している。

肝臓移植における免疫抑制療法の進歩に貢献した研究者に3人があげられる。アザチオプリンの臨床応用を開拓したケンブリッジ大学のCalne, シクロスポリンを開発したスイス・サンド社(現在のノバルティスファーマ社)のBorrel, タクロリムスの臨床開発を行ったピッツバーグ大学のStarzlである。「医学は, 応用科学の精華である」と言われるが, これら三者に共通したものは, 応用科学としての医学を追求した点にある。CalneもStarzlも共に類似希な移植外科医であり, Borrelはシクロスポリンの人体に対する無害性を自ら注射して証明した薬学者である。

## 3. 肝臓移植と免疫学

今までの免疫抑制療法で, 免疫学と免疫学者が貢献し

たものはきわめて少ない。しかし, 近年, 分子移植免疫学が急速に発展し, 漸く免疫学側からの免疫抑制療法や, 免疫寛容の誘導法の開発が現実のものとなりつつある。なかでも特筆すべきは, 1990年代初頭に報告されたcostimulatory pathwayの機構とその制御法の開発である。CTLA4lgによるB7-CD28 やモノクローナル抗体によるCD40-CD40Lの情報伝達のブロックにより, 移植腎が拒絶反応を呈することなく, 年余に及び機能し続けているサルの実験結果は, 今後, 数年以内に肝臓移植のみならず, 臓器移植全体において免疫抑制療法が大きく変貌することを示唆している。免疫学がその研究領域の一部である移植免疫学において, 初めて応用科学としての医学に貢献する時代が訪れようとしている。

## 4. 日米における肝臓移植と免疫学研究の違い

肝臓移植の日米における違いは, 後者の脳死肝移植と, 我が国の生体肝移植に象徴される。一昨年, 帰国し, これまで19例の生体肝移植(うち成人17例)を行った。脳死と生体肝移植の双方を経験したものとして, 生体肝移植は患者とその家族にとって余りにも残酷な手術である感を否めない。今年になって4例の脳死臓器移植が行われたが, 種々の社会的な問題があるにせよ, さらに脳死臓器移植を推進することは応用科学たる医学を選択したプロフェッショナルの努めである。しかし, 我が国の脳死臓器移植は失敗が絶対に許されないという強迫観念から, 些細な点に至るまで規則でがんじがらめになっている。これに対して欧米では, 方法論が社会にとって有為であれば, 多少の過誤はあつても積極的にそれを取り入れていこうとする。宗教観だけでなく, 日本人の物の考え方や姿勢そのものが欧米と大きく異なる点を指摘したい。

免疫学の研究についても, 同様である。生命科学領域の主要なジャーナルで, 基礎免疫学に関する日本からの論文は10~20%を占めるという。それに対して, 欧米の免疫学者は基礎的研究はもちろんのこと, 同時に, 得られた結果がいかに臨床に貢献し得るかを重視している。とかく縦割りと呼称される我が国の研究システムであるが, ハリウッド方式と呼ばれる米国のシステムを取り入れることによって, 研究者と臨床家の協力により, 免疫学を応用科学としての医学に発展させる必要性を痛感している。

# 心臓移植における免疫抑制療法とCMV感染症

福嶋 教偉 *Norihide Fukushima* 大阪大学大学院医学系研究科機能制御外科学(第一外科)

松田 暉 *Hikaru Matsuda* 大阪大学大学院医学系研究科機能制御外科学(第一外科)

心臓移植後も他の臓器移植と同様, 免疫抑制と感染防御のバランスをとりながら, 患者の管理を行う必要がある。ここでは心臓移植後の免疫抑制療法の変遷と新しい免疫抑制剤ミコフェノール酸モフェチル(MMF)を紹介し, 感染症についてはサイトメガロウイルス(CMV)感染症の予防・治療とCMV感染症と移植心冠動脈硬化症(GCAS)の関連性について述べる。

## 心臓移植後の免疫抑制療法

1967年, Barnardが世界初の心臓移植を行って以来, 症例数は激増した。しかし, シクロスポリン(CsA)が応用されるまでは, 拒絶反応, 感染症などによる早期死亡例が多く, Stanford大学など一部の施設を除いて, 心臓移植は行われなくなった。1980年にShumwayらがCsAを導入し, 心臓移植成績は急激に向上し, 心臓移植が末期的心不全患者の外科治療として確立され, 1985年にステロイド, アザチオプリン(AZA), CsAの三者併用療法が導入され, 心臓移植の成績は安定した。しかし, なお移植後1年生存率は80~85%であり, より有効な免疫抑制剤の開発が迫られている。

近年, AZAに替わる免疫抑制剤として, MMFが開発された。MMFは, プリン生合成の主経路の1つであるde novo系のイノシン酸デヒドロゲナーゼ活性を阻害してグアニル酸合成を阻害するため, 選択的にリンパ球系の増殖を抑制し, 他の細胞への影響は少ない。MMFは本邦でも腎移植で治験が行われ, AZAと比較して有効性が報告されているが, 心臓移植の分野でも欧米で有効性が報告されている。Kobashigawaらは, MMFとAZAを各々約300例の心臓移植症例で比較検討し, 1年生存率(93.8%vs 88.6%), 要治療拒絶反応の発生率(65.7%vs 73.7%)などの点でMMFが有効であったが, 単純ヘルペスの罹患率が有意に増加(53.3%vs 43.6%)したと報告している。本邦心臓移植再開例でも, AZAによる肝障害を機にMMFに変更したが, 治療を要する拒絶反応を認めることなく, 順調に経過し, 国立循環器センターで施行された2症例でもMMFを用い, 経過良好である。

## 心臓移植後のCMV感染症

臓器移植後のCMV感染症は, 肺炎, 消化管炎などを起こし, 重症化する場合があります, 早期診断・治療が大切である。また, 後述するようにCMV感染症とGCASに

関係があると報告されており, この点からも本感染症の予防は重要である。本邦成人のCMV抗体陽性率は高く, 移植後免疫抑制下にドナー, レシピエント由来のCMVが賦活化され, 感染症に至る可能性が高い。

CMVを培養で同定するには2~3週間かかるため, 早期診断法として, デオキシリボ核酸(DNA)や抗原の検出法が開発された。しかし, これらの検査が陽性の際には, すでにCMV感染症を発症していたり, また逆に以前から存在するDNAを検出しているだけの場合があり, より感度・選択性の高い診断法が開発が期待されている。そこで開発されたのがメッセンジャーリボ核酸(mRNA)を検出するNucleic Acid Sequence-Based Amplification(NASBA)法であり, Aonoらが小児骨髄移植での有用性を報告した。このmRNAは, 体内のCMVが賦活化され, DNAが増幅が開始された時に検出され, CMV感染症の症状・所見が認められる2週間程度前に検出される。本邦の心臓移植再開例3例でも本検査を施行し, 2例でmRNAを認め, ガンシクロビルなどを予防的に投与し, CMV感染症の発症を防止できている。

## CMV感染症と移植心冠動脈硬化症(GCAS)

心臓移植後, 遠隔期に発症するび慢性の冠動脈硬化症は, 慢性拒絶反応ともいわれ, 免疫反応, 虚血などが冠動脈血管内皮を障害して起こると考えられている。1989年にGrattanらが, CMVの先行感染症がGCASの頻度を増加させることを報告した。その後, 他臓器でも腎移植後腎動脈硬化症, 肺移植後細気管支閉塞症などにも関連があることが報告された。これまでの研究で, CMV感染は血管内皮細胞表面にMHCのクラスI抗原を表出させること, 血管平滑筋細胞にreactive oxygen species(ROS)を産生させて, 結果的にnuclear factor kappa B(NFkappa B)を活性化することが報告されており, CMV感染が血管内皮細胞や平滑筋細胞に炎症を惹起させて, 結果的にそれらの細胞の増殖を促進し, 冠動脈硬化症へと移行するのではないかと考えられる。最近の研究では, 移植心に限らず, 一般の冠動脈硬化症, とくに経皮的冠動脈バルーン拡張術(PTCA)後の再狭窄にCMVの先行感染が関係しているという報告が散見され, 一般の動脈硬化症にもCMV感染が免疫学的に関与している可能性が示唆されている。

日本免疫学会ホームページアドレス: <http://www.bcasj.or.jp/jsi>

会長 本庶 佑  
プログラム委員長 湊 長博

## 第29回日本免疫学会学術集会のご案内

「第29回日本免疫学会学術集会（会長・本庶 佑）」は、本年12月1日（水）～3日（金）の予定で京都国際会議場で開催の運びとなっておりますが、今回も1,000題近い一般演題が寄せられており、例年通りの盛会が予想されています。

学術集会開催にあたり、もっとも重要なプログラムの作成にあたっては、昨年来、学会プログラム委員会（旧委員長・西川伸一、新委員長・斉藤 隆）と集会プログラム委員会（委員長・湊 長博）との間で何度も合同会合をもち、綿密な打ち合わせを重ねてきました。合同プログラム委員会では、激しいやりとりの場面もありましたが、少しでも充実した学術集会にしたいという双方の熱意からのことであり、結果的に充実したものになったと思っております。このやりとりのなかから、今後の免疫学会学術集会の開催にあたっては、学会プログラム委員会が免疫学の大きな国際的動向に十分配慮しつつ、集会プログラム委員会がその年ごとにインパクトのある個性的な機軸を打ち出していくというスタイルが垣間見えてきたように思われます。このような学会内部からの試行錯誤の努力から、すでにもっともスケールの大きな学会の一つとなっている日本免疫学会の学術集会の、従来同様まれにみる活発な集会としての発展が保証されているのであろうと確信させられました。

以下に、今、学術集会のプログラムの概要と特徴についてまとめてみます。

### 1. ワークショップ

ワークショップとして、33テーマをとりあげました（学会ホームページ参照）。近年の臨床関連演題の急速な増加傾向に配慮し、従来にもまして臨床免疫領域を充実させたつもりです。本集会でも、すべての一般演題は、このうちもっとも適切と考えられるテーマを選んで応募していただく形をとりました。全演題について必ず発表していただくポスターとのセットで、このワークショップはいうまでもなく学術集会のもっとも中核をなすものです。各ワークショップは、各々いわば独立した小学術集会というべきもので、その時々にもっとも重要と考えられるトピックスについて焦点を絞って参加者全員に徹底的に議論してもらうための場として位置づけました（“その他”というジャンルは用意していません）。

したがって今回はとくに、各座長の先生方には演題募集に先だて、今集会で各テーマの議論すべき内容と焦点についての予告を、キーワードとともに演題募集要項に載せていただき、また実際の集会においては、発表や議論の形式から時間配分まですべての運営をおまかせし、十分にまとまった議論の場を作り上げていただけるよう

繰り返しお願いさせていただきました。さらに座長の先生方にはかなりのご負担になることを承知で、各ワークショップで展開された議論の内容やコンセンサスなどについて、集会終了後の早い時期にこのニュースレター誌上でまとめて発表していただくことについても内諾をいただいております。

このような形式が定式化されるならば、これは毎年の日本免疫学会学術集会のプログラムの公式アブストラクトとして、学会の貴重な財産と歴史になりうるものと期待しています。学会および集会プログラム委員会のワークショップに対する意気込みを全会員の皆様にご理解いただき、積極的にご参加いただけるようお願い申し上げます。

### 2. シンポジウム

もう一つの柱として、12本の国際シンポジウムを企画しました（学会ホームページ参照）。合同プログラム委員会での十分な討議の末、現在非常にホットになっているテーマについて、On-going で研究を進めている国外および国内の第一線の若手の研究者に集まっただき、共通するテーマについてのフォーカスを絞った集中的な話題提供と議論をしていただくという狙いです。このシンポジウムの趣旨は、国外を含めた各招待演者にも十分ご理解をいただいております。散漫にならず主要な問題について歯車のかみ合った議論がなされるものと期待しています。したがって、当然ですが、すべてのシンポジウムで英語が公用語となります。また、シンポジウムの一つはプレナリーとし、J. Strominger (Harvard), B. Bloom (Harvard), K. Rajewsky (Kšln)の三教授をお迎えし、21世紀へ向けて新しい免疫学を展望していただくことになっています。

### 3. その他

以上の2つの柱の他に、異分野セミナー、テクニカルセミナー、および公開セミナーも予定しています。前者では、脳と認知、発生学、遺伝学、進化、生理学などの領域から、代表的な“名物”先生方をお招きして、興味深いお話をわかりやすくお願いしていますし、後者では最新技術について紹介される予定です。また、免疫学におけるすぐれて現代的な問題である移植と難治感染症について、田中 紘一、高月清西先生に、臨床現場の第一線の立場から公開セミナーをしていただくことになっています。

以上が、「第29回日本免疫学会学術集会」の簡単な概要です。冬の京都で会員の皆様と熱い議論を戦わせられますよう、お待ち申し上げます。

## IUIS Presidentを終えるに当って

1998年11月5日金曜日の午後5時30分、ニューデリーのブラガティマダンで開催されていた「第10回国際免疫学会」が幕を閉じた。閉会式の壇を降りると、インドの組織委員の面々や会議の実行に携わっていた若者たちが駆け寄ってきて握手を求め、肩を抱き合った。早くもシャンパンが抜かれ、全員で杯をあげた。インドの組織委員長Pran Talwar博士夫妻を囲んで大きな歓声があがった。主催者、関係者たちの眼がうるんでいた。

インドの学会は成功のうちに終わった。この学会を支援してきた IUIS の役員たちも感動していた。会長の多田、副会長の F. Melchers、セクレタリージェネラルの K. James、会計幹事の P. Nieuwenhuis、前会長の G. Nossal、M. Sela、J. Natvig、H. Metzger、学会幹事長の N. Mehra、そして同伴者たちが次々に握手を交わし、抱き合って学会の成功を祝った。

この3年余、インドの主催者と苦楽をともにしてきた私も感激で胸がいっぱいになった。私のインドでの長い夏は終わった。そして、同時に IUIS 会長としての任期も無事終了した。

私が IUIS の Vice President に選出されたのは1992年のブタペストでの「第8回国際会議」のときだった。Vice President は原則として次期の President になる。まだ東西問題が解決されていない時期だったので、理事会や総会でも、役員の選出や予算の使途、シンポジウムやコースの開催地の選定などで、東西ヨーロッパの委員の対立が気になる場面もあった。

その時すでに、次々期総会開催地としてインドのニューデリーが決定されていた。私はその時、IUIS 会長として、会議開催を指導しなければならぬ。理事たちからは、インドでの国際会議開催は大変だろうと、少々同情もされた。

1971年に発足した IUIS は、ICSU（国際学術連合協議会）の正式メンバーにも登録されており、世界の5つの地域に Federation をもつ巨大な学術団体である。それまでに8回の国際会議を主催し、国際学会連合としては確立した組織形態をもっている。しかし、それまではアジアから President が選出されたことはなく、3年後には



私がアジアで初めての第10代の President に就任することになったのである。

Vice President は IUIS の executive committee のメンバーとして President を補佐し、重要事項の機動的決定に参加するのが役目である。そのため、毎年、世界各地で開かれる IUIS 理事会に出席し、時には President の代行として地域の Federation の会議開催を支援しなければならなかった。Vice President としての私の最初の仕事は、会長の H. Metzger 博士を補佐してサンフランシスコの「第9回国際会議」の運営に参画することであった。Metzger 会長とは時には意見が対立したこともあったが、全面的に彼を支援し、懸案だった IUIS 会費の値上げと IUIS の経済的立て直しにも成功した。

1995年のサンフランシスコでの理事会で、私が第10代会長に正式に就任した。会長としての私がなすべきことは、これまでの President の引いた路線を引き継ぎ、免疫学各領域の発展という IUIS 本来の使命を全うすると同時に、地域の Federation を援助して、背景の異なった世界各地域の研究者の交流と情報の交換、格差の是正などにつとめることであった。ことに東西問題が解消したあとは、今度は南北問題というのが起こり、南アジア、南アメリカ、アフリカ諸国などと、北の先進国との間に格差が生じたのを何らかの形で是正することが必要となった。予算配分や会議開催などで微妙な調整を行うことが要求される。私はそのため南アジア、アフリカや南米に

### 第2回日本免疫学会賞は、下記のお二人に決定しました

田賀哲也氏（東京医科歯科大学）

三宅健介氏（佐賀医科大学）

なお受賞者の講演会は、「第29回日本免疫学会」会期中の平成11年12月2日（木）午前9時～10時、Room A で開催される予定です（変更の可能性もありますので、学術集会プログラムで確認してください）。

旅して、時には困難な調整に当たった。必ずしも快適な仕事ではなかったが、おかげで新しい友人を得ることもできた。

私が1995年から IUIS Presidentとして独自に行おうとした事業の一つは、いわゆる subcommitteeの見直しである。IUISには、Education, Standardization, Nomenclature, Clinical Immunology, Veterinary Immunologyなどの subcommitteeがある。一部の committeeはすぐれた活動をしているが、一部は名目だけになっていた。そのほかIUISのofficial journalとして The Immunologistがある。私は、これらのcommitteeとJournalの活動を見直すための評価委員会を作り、その抜本的な改革を行うことを提案した。これまでもいろいろな問題が指摘され、誰がみてもやらなければならないことだったが、この仕事は実際には難航した。それぞれのcommitteeが既得権をもち、国際社会での面子があるから抵抗があったのも当然である。私は中立的な立場からの辛抱強い対応を求められた。しかし最終的には、それぞれのcommitteeの委員構成や活動方針に関して、具体的で建設的なアドバイスを書面で与え、改善を求めることができた。これが私にできたもっとも大きな貢献であったと思う。

もう一つの私の重要な仕事が、インドでの「第10回国際会議」を成功させることであった。私はこの3年間に4回インドを訪問し、政府の高官にも会い、会場の選定からプログラム編成にいたるまで具体的に運営を指導した。

民族性の違いからか、こちらの言うことがなかなか伝わらず、要求したことがいつまでも達成されないために、イライラしながら頻りにe-mailなどで交信する日が続いた。準備は遅々として進まず、ついには緊急に渡航して、直接インドの主催者と声高な交渉をするということもあった。西欧人やアメリカ人とは大いに違うのだ。しかも誇り高い国民である。頭ごなしの命令など通用しない。以心伝心の日本人とも違う。しかし、困難な問題に共同して当たっている間にお互いの理解も進み、インド政府からの援助も予想を超える額となって組織委員会は自信を取り戻した。そうなると、わずかな時間的遅れでイライラしていた私の時計の方が、現実的ではなかったことが納得された。私としては、予期せぬ所で精神修養をすることになった。そこにはインドの4,000年に及ぶ歴史と文化、伝統の差があったのだ。異文化を本当に理解することは難しい。

それにしても、学会が近づいても準備は遅々として進まなかった。世界各地から不満が寄せられると、私もおだやかではなくなった。さらに直前に行われた、インドの核実験が不満に拍車をかけた。さまざまな抗議の手紙が私にも寄せられた。しかし、科学は政治とは独立した営みであり、この学会を科学の「知」の成果として、政治とは無関係に成功させたいという私の願いは広く支持された。IUISは、学会のボイコットや抗議文を送りつけるのではなくて、この時期だからこそ科学の「知」を優先させるという道を選んだ。

さていよいよ最終段階の暑い夏に入ったとき、インドの運営委員会のメンバーが突然効果的に働き出したのである。私がイライラしながら要求していた学会場のプランや最終プログラムの原案がまたたく間に作られた。そして開催の前夜には、まさに「起こし絵」のようにみごとな学会場がバタバタと設営された。私は、インドの高速道路を走る自動車が、いざ衝突する直前に見事によけあって、事故を回避する早わざのようだと思った。

学会は Talwar 博士の主張した beneficial immunology に力点がおかれ、免疫学の成果をもっとも待ち望んでいるこの地に、世界各国から3,000人余りの参加者を集めた。多少の手違いはあったにしても、大きな混乱はなかった。参加者は、学問的な成果のみならず、この強大な国の不幸な近代史の一端にも触れ、そこにあえいでいる人々の健康のことを思った。その上で、医学研究がいま何をなすべきかを身をもって知ったと思う。免疫学が先進国の研究者の知的独占から、それをもっとも必要としている開発途上国の科学者に奪還されたことを感じ、私は心から喜んだ。この学会はそういう意味で免疫学にとって一つの歴史的イベントとなったと思う。

こうして20世紀最後の国際免疫学会議の幕が下り、私の会長としての任期も終わった。インドの主催者と苦楽を共にしたこの3年間、それは私に、すべての人と科学を共有する幸福を改めて教えてくれた。初めは、私の任期が先進国ではなくてインドでの学会に当たったことを不幸に思ったが、そういう思い上がりを心から恥じた。

これからさらに3年間、IUISのPast Presidentとしてコペンハーゲンで開催される「第11回国際会議」に向けて Fritz Melchers 氏を補佐する役割が残っている。6年間にわたって、私のIUIS正副会長としての仕事を支援して下さった日本免疫学会会員の皆様に心から感謝してこの稿を終る。

#### 平成十二年度・特定領域研究(A)公募研究募集

このたび新たに「特定領域研究A、高次複雑系免疫システムの情報伝達制御」(領域番号: 386)が発足することになりました。基礎免疫学、臨床免疫学を問わず、広く免疫研究に従事されている方々の応募を歓迎いたします。

詳しくは、下記ホームページをご覧ください(領域代表者: 平野 俊夫)。

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/index.html>

## 免疫学サマースクールに参加して

佐々木義輝

Yoshiteru Sasaki

東北大学大学院医学系研究科感染防御学講座免疫学分野

# サマースクールに参加して

さる7月28日から4日間千葉県木更津市のかずさアカデミアパークで行われた「第2回サマースクール」に参加させていただきました。今回で2回目ということもあり、あまり情報がなかったことから多少の不安を抱きつつ、また、名前だけで圧倒されそうな講師陣の講義や他の研究室の人々との交流を期待して会場に向かいました。そこでの4日間は充実した講義とディスカッションであつという間に過ぎてしまい、帰る頃にはもう少しここにいられればと思うくらいになっていました。サマースクールも2回目を終了し、運営方針もほぼ固まってきたようなので、来年以降に参加する人に少しでも役に立てばと思います、サマースクールで見て感じたことを書いてみたいと思います。

サマースクールの中心となっているのが講義です。スクールという名前が付いていることから、基本的な教科書的な話が多いのではないかと勘違いしている人もいるかもしれませんが、講義の内容は講師の方々の研究を中心としたハイレベルなものばかりで、ポスドクレベルの人にも十分ためになると思われます。

一方で、実験データもかなり示されていたので、学部生や大学院生の実験経験の浅い人には少しきつかったかもしれません。講師の先生方もその辺のことを理解していたのか、自分の研究における思想的なことや実験に対する心構えなどを話に盛り込んだりと工夫をされているようでした。

そのような話のなかで何人かの先生は、世間でよく言われる「免疫学は終わった」ということを否定していました。ここ数年、若い人間の免疫学離れがあるようで、ほとんどの先生方はそのことを気にしているようでしたが、今回の講義を聞けば、免疫学に残された課題も多く、また、たくさんの重要な事実が発見されていることに気づくはずでした。

個人的には、免疫学の分野から幅広く講師の先生を選ばれていたのが、普段、自分では積極的に勉強していない分野の先生の話が聞くことができたこと、今まであまり興味をもっていなかった分野に新たに興味をもつことができたことが大きな収穫でした。また、夜にはこれら講師の先生とゆっくり話をすることがあり、個人的に西川先生から生物学に留まらない幅広い科学の話や、また、長田先生から先生自身の研究における体験やアポトーシ

ス研究における裏話などを楽しく聞かせていただきました。

先に書いたように、サマースクールは講義中心に構成されていますが、希望すれば自分の研究をポスター発表や口頭発表することができます。私も発表させていただきましたが、有益なディスカッションや指摘をしていただき非常に為になりました。しかし、今回は全部で発表が12題と少なかったのは残念でした。参加者全員に発表を義務づけるのは参加者層を狭めてしまうので無理だと思いますが、来年以降参加される人は、積極的に発表をして会を盛り上げて欲しいと思います。講師の先生方に自分の研究を見てもらえるし、普段の学会発表よりも多くの人が見にこられるので非常に得るもの大きいはず。2日目夜には30人ずつに分かれて分科会ディスカッションが行われました。私の参加した長澤先生、斎藤先生の班では、参加者一人ひとりの自己紹介から始まったのですが、斎藤、長澤両先生の話が楽しかったこと、長澤先生が全員の発言に対してコメントしてくださったため大いに盛り上がり、他の会が終わっても延々と続くという状況になりました。ここではさまざまな研究室の人の本音の話を聞くことができ、非常に参考になりました。

ここまでサマースクールについてよいことばかり書いていますが、決してほめ殺しをしているわけでもありません。実際にサマースクールは目的意識をはっきりもって参加すれば必ず為になるはず。たとえば、学部生で進路について悩んでいる人は、サマースクールに参加するだけでいろいろな研究室の人間やいろいろな立場の人と話をすることが可能です。また、普段は忙しい講師の先生方もサマースクールでは時間に余裕がありますから、どんな些細なことでも質問することができます。ちなみに、私自身は日々の実験室での生活だけではマンネリ化してしまうので新たな刺激を求める意味で参加しましたが、その目的はほぼ達成されたと考えてます。是非、皆さんも来年以降参加して、有意義にサマースクールを活用していただきたいと思います。

最後に今回のサマースクールのオーガナイザーの斉藤先生、鏑田先生、小安先生、また、すばらしい講義をしてくださった講師の先生方に、この場を借りてお礼を申し上げます。

FIMSAの第2回の年会在、2000年1月23日(日)~27日(木)の予定でタイのバンコク市で開催される予定です。詳細は下記までお問い合わせください

Congress Secretariat, FIMSA Secretariat Office, Bangkok, Thailand, FAX:(662)-644-5411,

Web site: <http://www.fimsa2000.org>



## 「ようこそ免疫学の国へ？」

今年も「免疫学サマースクール」が行われました。学部学生の参加者の一人として、来年の参加者の方々にこのサマースクールのよいところを伝えたいと思います。皆さんが御存知のとおり、この「免疫学サマースクール」で講義なさる講師の先生方は、皆超有名な方々なので、あえて私が宣伝する必要はないと思います。涼々たる講師陣がいるかぎり、この免疫学サマースクールは今後も好評を維持していくでしょう。

さて、免疫学の知識をそれほどもっていない学部学生がこのサマースクールに参加するメリットを考えてみましょう。私は医学部の学生ですが、医学生の中には免疫に興味をもてる人々はけっこういます。しかし、いざ免疫学の授業を受けると「????」となる人もけっこういます。わけのわからない言葉や略語のせいだと思います。どんな学問もそうですが、いわゆる業界用語(?)は、その学問の初心者にとっては大きな壁となります。とくに免疫学という分野では業界用語が多いように思います。何もわからない初心者にとってはまるで外国語です。

では、一応「若手、初心者対象」と銘打ったこの「免疫学サマースクール」ではこの点に留意して業界用語が使われないのかということ、そんなわけはなく、講師の方々は当然のごとく意味不明の言葉を連発します。「じゃあ、何もわからん学部生がそんなと行ったら免疫嫌いになるではないか!」という人がいるかも知れませんが、もう少し私の話を聞いて下さい。

さきほど、「まるで外国語」と書きましたが、事実、免疫学者の方々が使う業界用語はほとんどが英語です。それぞれの言葉には日本語の訳がありますが、日頃、英語の原著論文を読んでおられる方々は日本語は使いません。しかし、英語がペラペラの人が聞いても免疫学の業界用語はわかりません。まったく違う言葉と考える良いでしょう。だから、免疫学の業界用語を聞いて「????」とならないためには少々努力が必要です。

私は外国語をマスターすることと新しい学問の業界用語をマスターすることはよく似ていると思います。外国語を身につけるのに一番よい方法はその言葉を使っている国に留学することでしょう。日本の英語教育を長い間受けた皆さんは、文法や単語を書籍で勉強してもなかなか喋れるようにならないということをよく御存知でしょう。英語を話せるようになりたい人は、最終的には米国や英国に留学していきます。かく言う私も高校時代ある国に留学しましたが、留学目的が語学のためではなかったのです。留学前にまったくその国の言葉を勉強していか

なりました。言葉をマスターするうえで留学というのがいかに効率的なツールであるかのよい例でしょう。

話を免疫学に戻しますと、免疫学の業界用語を理解、というよりは聞いても混乱しないためには、外国語マスターのために海外留学するように、免疫学用語を使っている「国」、つまり「免疫学の国」に飛び込んでいくのが一番の近道だと思います。私はこのサマースクールを、学部学生にとっての「免疫学の国」に飛び込んでいくよい機会としてとらえたいと思います。

サマースクールに参加して最初のうちは周りの人々が何をいってるのかチンプンカンプンですが、最後にはいろいろな業界用語＝「単語」を聞いてもびっくりしなくなってるはずですが、私の場合、今回のサマースクールでよく耳にした言葉は、「トレランス」だとか「Fas(ふあす)」、「IL-6」、「けもかいん」、「MHC」、「樹状細胞」などなどです。サマースクールに参加すればこれらのよくわからない業界用語が一体なんなのかがわかるようになって帰ってこれるはずですが。

ここまでズラズラと書いてきたことを読まれると「免疫学の国」ではいつも免疫のことしか考えてなくて、何の楽しみもないと思われるかもしれないので、「免疫学の国」の人々の夜のお楽しみについて少し書いておきましょう。

サマースクールでは夜になるとなやら「フリーディスカッション」というのを始めます。また「ディスカッションか!」と思うんですが、実はその前につく「フリー」というのが重要なようで、この「フリー」がつくと免疫学者の大好きな「液体」が登場、それらを飲みながらのディスカッションとなるのです。ここでは昼間のディスカッションとは少々趣を異にするディスカッションがなされるのですが、昼のディスカッションが「interesting」とすれば「フリー」ディスカッションは「funny」と形容できるでしょう。どちらも辞書では「おもしろい」とでてるはずですが、一説によると「フリー」ディスカッションがやめられなくて「免疫学の国」の集まりにやってくる方も少なくないようです。私も個人的には「フリー」のほうがいいです。

以上が「免疫サマースクール」のよいところですが、もちろんこれだけではないですが、とくによいと思うことを個人的な見解として書かせていただきました。学部学生の方は、前半部を読んで興味をもった方も、後半部を読んで「フリー」と「液体」に興味をもった方も、絶対損はないので、ぜひ「免疫学の国」へ足を運んでみて下さい。

# Keystone Symposium 「B Lymphocyte Biology and Disease」 に参加して

烏山 一 Hajime Karasuyama (財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学研究所免疫研究部門

平野俊夫編集長をヘッドとするNewsletterの編集委員会の話し合いのなかから、国内外で行われている免疫関連のミーティングの紹介や参加報告をNewsletterに掲載して、免疫研究の最先端情報をより多くの研究者に伝えようということになった。

その第一弾としてまず候補にあがったのが、今年の2月に開催された Keystone Symposium「B Lymphocyte Biology and Disease」である。すでに半年が過ぎようとしているので最新情報というにはかなり気が抜けた感があるが、シリーズ化の誘い水になればという思いで、薄れた記憶をたどってシンポジウムの様子を報告することにした。

免疫関連の Keystone SymposiumのなかでB細胞とT細胞に関しては、このところ1年ごとに交代で開催されている。今年はB細胞の番にあたり、Edward A. Clark, Thomas J. Kipps, Michel C. Nussenzweigの3人によるオーガナイズのもとで2月8日～13日の6日間にわたり米国ニューメキシコ州のタオスで行われた。

雪景色一色だった昨年のKeystoneでのT細胞ミーティングや一昨年のSteamboat SpringsでのB細胞ミーティングとは打って変わって、強烈な日射しのもと、まるでメキシコにきてしまったかのような錯覚に陥るほど、見るもの、聞くもの、食べるものすべてが南国を思わせた。

Rolf Zinkernagelがスイスでの大雪のためチューリッヒ空港から出国できずに残念ながら不参加になったなど、2、3のハプニングがあったが、今回のミーティングはおおむね順調に進行した。ただ、悪性の風邪が蔓延していて高熱や消化器症状に苦しめられた参加者も多く、会場では時折、咳の大合唱が響きわたっていた。

初日夜のMartin Gellert (NIH)によるkeynote address “Order and Disorder in V(D)J Recombination”を皮切りに、10のシンポジウムとそれぞれに関連する10のワークショップならびにポスター発表が行われた。さらに、来年イギリスで開催される「The 7th International CD Workshop」に向けてのパネルディスカッションも期間中に催された。B細胞の発生分化、B細胞系譜決定にかかわる転写因子、免疫グロブリン遺伝子再構成、

B細胞活性化と抑制のシグナル、免疫寛容、B細胞記憶、somatic hypermutation、B細胞腫瘍など多岐にわたって繰り広げられたディスカッションのすべてをここで紹介することは不可能なので、現在までにまだ論文になっていないもののなかから、独断と偏見で2、3のトピックスをピックアップしよう。

St. Jude Children's Research HospitalのM. E. Conleyのラボの峯岸さんが、ヒトIg 遺伝子の変異に起因する先天性B細胞欠損の症例を報告した。彼らがすでに報告している $\mu$ 鎖欠損症、5欠損症とともにプレB細胞レセプターを介するシグナルがB細胞分化に必須であることが強く印象づけられた。さらに興味あることに、この症例ではIgH鎖遺伝子のV-to-DJ再構成がほとんど検出されないという。すなわち、Ig  $\mu$ /Ig  $\delta$  がプレB細胞レセプターの発現以前にもすでに機能して、Ig遺伝子再構成に何らかの形でかかわっていると考えられる。われわれが見出したプロB細胞上のIg  $\mu$ /Ig  $\delta$ /calnexin複合体からのシグナルが関与しているのではないかと大きな関心を寄せている。

一方、成熟B細胞のシグナル伝達に関してNational Jewish CenterのJohn C. Cambierがちょっとやさっとでは信じられないような報告をした。なんと、抗原刺激を受けたB細胞上ではMHCクラスII分子にIg  $\mu$ /Ig  $\delta$  が会合して、TCRがペプチド/MHCクラスII複合体を認識する際に、逆にそのIg  $\mu$ /Ig  $\delta$  を介してMHCクラスIIから活性化シグナルがB細胞に伝達されるというのである。一方、彼らは抗原刺激により細胞表面に発現しているBCRからIg  $\mu$ /Ig  $\delta$  が解離してBCRが脱感作することを示している(シンポジウム直後に『Immunity, 10: 239, 1999』に掲載)ので、ひょっとするとBCRから離れたIg  $\mu$ /Ig  $\delta$  がMHC class IIに結合するのかもしれない。どのような生理的意義があるのか今後の研究の展開が期待される。

この冬のタオスは例年になく降雪が少なく、またスキー場がミーティング会場から遠いにもかかわらずミーティングのスケジュールがいつになくタイトであったため、スキーが楽しめなかったのが唯一の心残りである。

第7回国際ヒト白血球分化抗原会議(7th Workshop and Conference on Human Leucocyte Differentiation Antigens)は、2000年6月19日(月)～23日(金)に開催される予定です。詳細は下記までお問い合わせください

Venue: Harrogate International Center, UK, Web site: <http://www.hlda.org>

# Cold Spring Harbor Symposium に参加して

竹田 潔 Kiyoshi Takeda 大阪大学微生物病研究所癌抑制遺伝子研究分野

6月2日から7日にかけてCold Spring Harbor Laboratoryで開かれたシンポジウム(「64th symposium: Signaling and gene expression in the immune system」)に参加しました。このシンポジウムは、10年ごとに開催される大変権威のあるものだそうで、20年前には利根川先生の Ig rearrangement, 10年前にはMHC/peptide構造といったように、歴史的な発表が行われてきたそうです。このようなシンポジウムの報告記を私のような若輩者が担当するなどということは、おそれ多いことなのですが、ニュースレター編集委員の齋藤隆先生が親切にお誘いくださったので、及ばずながらも筆を執ります。

このシンポジウムの講演者は、プロ野球に例えるなら、まさにオールスター夢の球宴であり、メジャーな雑誌でよく見かける免疫学者たちが一堂に会した学会でした。そのなかで、日本からも本庶佑先生がクラススイッチの分子機構について、谷口維紹先生がIRFの生理機能についての口演発表をされました。

さてシンポジウムの内容なのですが、今回はSignaling and gene expression の副題がついたシンポジウムでしたので、免疫系にからむシグナル伝達分子、転写因子の最新のデータが次々と発表されました。Lymphocyte developmentではNotch signal (E. Robey)やLEF/TCF (R. Grosschedl, H. Clevers)の重要性が説かれました。また、DNA recombinationにかかわる分子のリンパ球および神経系の発生における必要性がノックアウトマウスの解析により明らかにされました(F. Alt)。さらにその直後に飛び入りでT. Maniatisが神経系で発現する protocadherinの遺伝子がIgやTCRの遺伝子構造に非常に似た形でクラスターを形成していることから、神経系でもDNA rearrangementが起こっている可能性があることを発表し、免疫系と神経系との接点について議論がなされました。Th<sub>1</sub> developmentでは、Th<sub>1</sub>細胞に特異的に発現しその機能に關与する新規の転写因子が同定されました(L. Glimcher)。これら多彩な内容の発表の要点を、シンポジウムの最後にR. Flavellが、全体のサマリーとしてまとめてくれましたので、彼の強調したポイントを紹介したいと思います。

まず彼が今回のシンポジウムのトピックとして取り上

げたのが、C. JanewayによるInnate Immune Recognitionの発表でした。彼はhumanのToll分子の同定について発表したのですが、彼の発見以後、Tollは現在までに少なくとも12個のファミリー分子(TLR:Toll-like receptor)が存在し、そのなかでTLR4遺伝子の変異がLPS不応答の原因であることが判明したりと、TLRの自然免疫における役割が今、俄然、注目を浴びてきています。B・T細胞の獲得免疫系における抗原の認識機構が詳細に解析されてきているのに対し、自然免疫系による外界異物の認識機構はほとんど理解されていなかったわけですが、彼によるToll分子の発見はこの機構の解明に向けての大きな進展であると述べられました。

そしてD. Goeddelの意外な発表が紹介されました。彼はTNFシグナルにかかわる分子のノックアウトマウスを片っ端から作製し、その生理的意義を解析した内容を発表したのですが、そのなかでNIK(NF- $\kappa$ B-inducing kinase)のノックアウトのデータに皆が驚かされたのです。NIKといえば、*in vitro*の解析からNF- $\kappa$ Bの活性化に必須のキナーゼであることが今や皆の知るところになっています。しかし、NIKノックアウトマウスは、正常に出生し、TNFによるNF- $\kappa$ Bの活性化もまったく正常だったのです。そして、リンパ節の形成が認められず、Lymphotoxinのシグナルにのみ必須であるということが証明されました。これは、昨年の免疫学会で本庶先生が発表されたaly/alyマウスの原因がNIK遺伝子の変異であるという結果と見事に一致しており、改めてこのデータの正当性が認められたわけです。その後も、テーマごとにFlavellが絶妙な話術で皆を笑わせながらサマリーを述べ、このexcitingなシンポジウムは幕を閉じました。

最後になりますが、このような学会への日本からの参加者は意外に少なく、出席された先生方からも、もっと参加者がいてもいいのでは、とくに若い研究者の積極的な参加があってもいいのではないかと、という意見も聞かれました。多くのアメリカの若い研究者たちは、ここでポスターを貼って議論を交わしていました。われわれ日本の研究者も自分の成果を世界でどんどん発表する機会をもってもいいのではないかと印象をもちました。

学術集会記録に会員の住所を記載しておりますが、今年からE-メールアドレスも記載することにいたしました。ご自身のE-メールアドレスを掲載希望の方は  
日本免疫学会事務 <http://jsi.bcasj.or.jp/headoffice.htm> までお知らせください。

# K T C C の歩みと今後

桂 義元 *Yoshimoto Katsura* 京都大学再生医科学研究所  
<http://www.chest.kyoto-u.ac.jp/meneki/menekiJ.html>

KTCC (Kyoto T Cell Conference) は、胸腺とT細胞生成について意見交換ができる会として1991年に発足した研究会である。国際シンポジウムとして行ったこともあるが、通常は年1回の国内での集会を行っている。出席者は100人を越えないように努めている小さな研究会であり、JSI Newsletterに紹介記事を書くなど晴れがましいことではある。KTCCについて私が語ることができるのは主に発足についてであり、“歩み”はメンバーによる自律的な面が強く、“今後”は次世代の人たちに依存している。

研究領域にかかわらず、免疫学会のような全分野を統括できる学会が必要なことはいうまでもない。しかし学会が大きくなりすぎると、その時々話題の研究が注目される傾向が強まる。新しい仕事の多くは最初は小さく目立たず、やっている本人もどれほどのものか理解できていないことも多い。気力と研究費が続かなければやめてしまうことすらある。そのような研究を育てる方法はないものかというのがKTCCをつくった動機であった。

発足当初のKTCC抄録集の巻頭言を一部引用させていただく。「……わが国の研究者の貢献は決して小さいものではないと思います。しかし、発見の手がかりとなるアイデア、新しい実験法の開発など多くの点で欧米の後を追うかたちになっています。たとえばクローン選択説の提唱、T細胞の発見、V抗体の作成とクローン死滅の証明、あるいはセルソーター技術、ハイブリドーマ法、……の開発に日本人の貢献は……。これらを成し遂げるまでには大変な努力を要した反面、アイデア自体は至極単純なものが多いことに気づきます。……学問であれ政治であれ、この国では基本的に立ち返って論議する土壌というべきものが培われなかったか、または風化した状況があったように思えます。そのような土壌を甦らせるなど個人や小さな研究会の手にあまることですが、KTCCはそれを行い得るシステムをかたちづくるべく企画したものです。したがってこの会は、“りっぱな講演を拝聴する”というのではなく、参加者全員が意見を持ち寄りて会話するための場であります。規模を80人ほどと……」。

少々気負っているふうでもあるが、物事を始めるにはちょっとくらいはがんばらないとやれないものである。巨大な学会と小さな研究会では、個々の会員にとってはかわり方がまったく異なる。フランスのINSERMが組

織する会合や、1989年から始められたオランダ RoIducでのThymus Workshopなどに出席してみると、いずれも100人を上回らない小さな会で、ほとんどすべての研究グループから演題が出されて議論も夜遅くまで続けられる。それでいて昼間はレクレーションである。このような組織こそ研究や研究者を育てる力があるにちがいないと思わせるものであった。

わが国でも、小グループの会がなかったわけではない。免疫学会は、免疫化学研究会、免疫生物研究会、補体シンポジウムを統合してつくられたのであるが、補体シンポジウムだけはその組織を残して現在も続けられている。また、科研費に関連する班会義なども行われてきた。私にとってより身近であったものは堀内篤先生の主催による胸腺免疫研究会(1983~1994年)である。この会はシンポジウム形式であったが、演者にかぎらず出席者の多くがそれぞれ面白い仕事をしていることを理解することができた。このような経験を経て、わが国でもRoIduc Workshop的な研究会をつくることができればと考えるに至ったのである。

KTCCのような小さな集会是、たとえば大学のクラス会へ出かけるような安心感がある。独創的であればその分だけ不安であり、しかもおそらくは未完成な話題を提示するには、それを受け入れる雰囲気也不可欠である。このような研究会が他の分野でもたくさんつくられ、学会はそれらを統合するものとなればよいのではないかと思っている。

KTCCは今年で9年目となる。次世代の人たちに、研究交流の場としてさらに使いやすいシステムを残すのが私たちの使命ではないだろうか。私としては、実は100人程度に限定した研究会ということに次の2つの点で不安を覚えていた。他分野との交流に支障をきたさないか、レベルの低下につながらないか。折しも、これらの点を含めて今後10年間のKTCCのあり方についてアンケート調査を行ったところである。結果は、現行の方式に少しばかりの手直しをすればよいという意見が多かった。一抹の不安を覚えながら企画運営にたずさわった者として、肩の荷をおろすことができた思いである。今後を託す人たちに不足はない。10年後には、再び誰かがJSI Newsletterに、KTCCの次の世代について書く日がくるかもしれないなどと思いつめぐらしている。

ホームページを開設された会員でニュースレター誌上にアドレスを掲載希望の方は  
日本免疫学会事務局 <http://jsi.bcasj.or.jp/headoffice.htm> までお知らせください。

# サイエンティストは楽しい．どうしたらなれるか

木下タロウ *Taroh Kinoshita* 大阪大学微生物病研究所難治疾患バイオ分析部門免疫不全疾患研究分野

平野編集長から「日本からオリジナルな仕事を世界に発信した経験に基づき、若い人に夢を与えるようなメッセージを」という依頼を受け筆を執りました。こんな課題をもらうと自らのサイエンスに対する考え方を披瀝して何か若い人たちの参考に、あるいは刺激になるような立派なことを書かなくてはと考えてしまいそうになりつつ、柄ではないと思い直して、「サイエンティストほど楽しい仕事はない」と常々思っている一端を気楽に書きます。気軽にお読みください。

## サイエンティストは楽しい

1) 仕事にマンネリを生む繰り返しが少ない。自らの意欲次第でいくらかでも次々と新しいことにチャレンジできる。世の中の多くの仕事が長期にわたって日々同じ事を辛抱強く繰り返すことであるのと何と違うことか。

2) 国際的な活動であり、仕事を通じて世界の人々と交流し、訪ね、異文化を知り、日本の文化を伝えることができる。旅行が仕事の重要な一部である事はきわめて刺激的である。

3) 実験がうまくいったときの達成感、発見したときの興奮、論文が通ったときの充実感、実験がうまくいかなかったときの腹立たしさ、ライバルに先に発見されたときの喪失感、論文がリジェクトされたときの屈辱感等々、飽きることがない。これらをともに働く人々と共有できる。

こんな楽しいサイエンティストにどうしたらなれるか。若い人たちがもっとも知りたいところでしょう。ポイントはわかりやすさ。わかりやすく伝え得るクリアな内容の研究成果をまず出すこと。次にそれをわかりやすいメッセージとして学会発表し、論文として発表する。すなわち、わかりやすい発信、これができれば自分の存在と仕事が他の人々に認知され、サイエンティストの仲間入りとなる。研究成果さえ出ればサイエンティストになれるわけではなく、その成果をうまくメッセージとして伝えることができ、はじめてプロフェッショナルのサイエンティストになれる。

発表は、メッセージを他人に伝えるためのものであるから、発表するときに常にもっともわかりやすくするにはどうしたらいいかと考える。もっともシンプルな構成、論理性。学会発表なら、すべてのデータを知らせようなどとは決して考えない。捨てまくって、肝心のデータだ

けで筋をたて、とにかくクリアなメッセージを受け取ってもらう事に集中する。論文なら、実験結果をやった順に並べたりせず、ストーリーになるよう配列する。データをとにかくできるだけ多く載せようとするのは逆効果で、やたらなんでも詰め込むと焦点がぼやけてしまい、メッセージにならない。ジャーナルはデータの集積場ではなく、メッセージを託す媒体である。

それじゃどうすればクリアな研究成果が出るのか。誰でも知りたい。ここに書けるほど明確なアプローチは私も知りません。私は、免疫学の中で、何か複雑でややこしいものという程度に思われることが多かった補体の領域でトレーニングを受け、サイエンティストになりました。ややこしいものをわかりやすくして伝える努力をしていると、ひとつ糸口がつかめると後がスーッとつながってストーリー（あるいは手順）が見えてくるという経験をしました。この体験をまずすることがキーのように思われます。

次に、自分の研究領域を大事にし、その領域のエキスパーティースをもつことが重要です。実験研究の推進にプロの知識と技術が必要なのは当然で、これらなしに糸はほぐせないでしょう。ただし、これらは一定の時間と努力をつぎ込まなければ得られるものではありません。しかし、これはまた、自分のアイデンティティーを作り、他の人々にあの領域にあの人がありと認知してもらえるのもっとも簡単な道でもあるのです。

繰り返しますと、発信するには、研究成果とわかりやすいメッセージの作成の両方が必要です。後者の重要性が忘れられがちだと思います。この部分のトレーニングが、多くのサイエンティスト予備軍にもっとも必要なが気がします。

最後に私たちの発表したものを2編紹介しますので興味のある方はご覧ください。

- 1) Takeda, J., T. Miyata, K. Kawagoe, Y. Iida, Y. Endo, T. Fujita, M. Takahashi, T. Kitani, and T. Kinoshita. 1993. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell*, 73:703-711.
- 2) Kinoshita, T., N. Inoue and J. Takeda. 1996. Role of phosphatidylinositol-linked proteins in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria pathogenesis. *Annu. Rev. Med.*, 47:1-10.

# 科学のそして日本の新しい時代を迎えて

谷口 維紹 *Tadatsugu Taniguchi* 東京大学大学院医学系研究科免疫学教室

最近、ある指揮者が「最近のオーケストラは世界的にみて、すべてレベルアップした。しかし、一方で、どのオケも上手ではあるが、独特の個性が失われつつある。すなわちどのオケが演奏しても同じような（素晴らしい）音が聞ける」とコメントしているのは興味深い。私が考えるに、これは演奏・録音の技術と情報システムが革新的に進歩したために、音楽という芸術が、良くも悪くも大衆化したことを意味しているのではなからうか。もし、CD を聴くことが音楽を聴く主流ともなれば、如何にそれに伴う経済的、宣伝的効果を上げるか、はオケの重要な目的となる。それでは、このような一種の「大衆迎合主義」は芸術にとって果たして好ましいことなのであるか？ 「学問・芸術は本質的には反体制的なものである」とは、たしか哲学者サルトルの主張であった。

学問の世界も似たような状況にある、と考えるのは私だけであろうか？ 今から四半世紀前に、生命科学は画期的な新時代を迎えた。すなわち、一連の遺伝子の操作技術の開発によって、現象から実体解明への世界へと、研究は大きく展開した。遺伝子の単離・解析・活用に始まった研究の流れがもたらした、究極の一つとしてヒトゲノム解析プロジェクトがあげられよう。言うまでもなく私はこれらの研究はたいへん重要であると考えている



ゴヤ、フランシスコ「理性の眠りは怪物を生む」（国立西洋美術館蔵）

一人である。同時に、科学の基本は現象の記述、実体の解明にも増して、この本質を議論し、理解することにあるとも考えている。とくに生命科学には、この分野に独特ともいえる「複雑系」の理解をめざすための、思想的フレームワークの重要性が潜んでいる。そして、同時に、あるいはもっと重要なことに、そこには病気の治癒、食糧・環境問題などの解決といった「社会的要請」とは、直接的には無縁の、しかし、きわめて重要な要素が存在している。すなわち、すべての学問の根底には、精神の高揚をうながす文化としての重要性が横たわっている。まるで「熱情ソナタ」を聴くのと同じように。

私は、これからの日本社会が生命科学に、より「大衆迎合主義」的傾向を求めるのではないかと、若干危惧している。すなわち、「産業の競争力強化」などの視点がより前面に押し出され、「役に立つ研究のプロジェクト的推進」が今までに増して優先される可能性がある。大学や研究所の在り方も、大きな変化を要請されることになる。このような方向性は学問の前進に繋がるよりは、むしろ緩慢な退廃に繋がるのではないかと思うのは、単なる私の杞憂であろうか？ 我々の行為が税金に依存するものであるからには、社会の直接的な要請に応える義務があるという考えも重要であろう。しかし一方では、時代の流れに身をまかせることなく、長期的視点に立って、文化としての学問を育てていくことは学者の「duty」であり、敢えて言うならそれは「prerogative」なのである。そして、それこそが、たとえ「今日の」ではなくとも、「明日の」社会の貴重な財産となっていくのではなからうか？ 基本的には、科学の方向性は為政者や彼等に阿る人々によって決定されるものではなく、ましては産業界によって決定されるものでもなく、あくまで学者が主体的に担うべきものであることを改めて嘯みしめることが、今、強く求められているのではなからうか？

私たちには、優れたサイエンスをすることに必然的に伴う、社会的使命があるのである。

「我々はまず生きるために知ることの必要性を知った。次にこれから生じたことは、余分の知識あるいは贅沢な知識と呼べるような別の知識が、さらに新たな知識の必要性を構成するようになった。好奇心、いわゆる知ることへの固有の願望は、生活のために必要な知識が満たされた後、はじめて目覚め、働き出す。実際に人々が生活している環境ではそれほど頻繁には起こらないが、それでも好奇心が必要性より、知識が空腹より幅をきかせるかもしれない。根元的なことは、好奇心が生きるための

必要性から生まれたものであるという事実であり、そしてこの知識への渴望が科学の母体にあるすべての重みと内容なのである」

(ウナムーノ；「人々および国民の生活の悲劇的感傷について」より；高畑尚之・訳)

追伸；免疫系の細胞応答を、頭のなかで描くとき、そこには通常一個の細胞をイメージしがちであるが、実際、

一見、均一に見えるリンパ球の一つひとつで、シグナルや遺伝子発現の強度や継続性が異なっていよう。染色体テリトリーも異なっていよう。それらの微妙な違いが応答性を左右しているはずである。そこには単なる、個々の遺伝子・分子を通しての還元主義では解決できない、今までとは異質の世界がみえる。新しい思想が、それもできうるなら、新しい世代から生まれることを祈念しつつ。

#### これまでにホームページを開設された会員のアドレスの一覧

東 市郎：<http://menken.imm.hokudai.ac.jp/kagaku>  
東 隆親：<http://www.rs.noda.sut.ac.jp/~azumalab/>  
安部 良：<http://www.rs.noda.sut.ac.jp/~ribsjm/immunobiology.html>  
上出利光：<http://menken.imm.hokudai.ac.jp/byoutai>  
小野江和則：<http://menken.imm.hokudai.ac.jp/byo-ri>  
桂 義元：<http://www.chest.kyoto-u.ac.jp/meneki/menekiJ.html>  
岸本忠三：<http://www.osaka-u.ac.jp/>  
北村大介：<http://www.rs.noda.sut.ac.jp/~ribsjm/molecularbiology.html>  
工藤 明：<http://www.bio.titech.ac.jp/~akudo/>  
黒木政秀：<http://www.med.fukuoka-u.ac.jp/biochem1/>  
小池隆夫：<http://www.ninai.med.hokudai.ac.jp/membj.html>  
河野陽一：<http://www.ho.chiba-u.ac.jp/13/fmain.html>  
斎藤 隆：<http://gene.m.chiba-u.ac.jp/>  
阪口薫雄：<http://www.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/immuno/immuno.html>  
笹月健彦：<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/iden.html>  
菅村和夫：<http://www.med.tohoku.ac.jp/~immunol/index.html>  
杉村和久：<http://www.cen.kagoshima-u.ac.jp/bunsi/index.html>  
須田年生：<http://www.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/cellidif/cellidif.html>  
仙道富士朗：<http://www.id.yamagata-u.ac.jp/lmm/lmm1.html>  
高井俊行：<http://www.idac.tohoku.ac.jp/idac/org/>  
高津聖志：<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/meneki/index-j.html>  
多田富雄：<http://www.rs.noda.sut.ac.jp/~ribsjm/indexj.html>  
谷口 克：<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/meneki/index.html>  
徳久剛史：<http://devgen01.m.chiba-u.ac.jp/>  
中内啓光：<http://www.md.tsukuba.ac.jp/public/basic-med/immunology/immunol.index.html>  
中嶋弘一：<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/immune>  
中山敬一：<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/saibou.html>  
長田重一：<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/general/school/basic-medicine/genetics-jp.html>  
西村泰治：<http://www.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/immunoge/immunoge.html>  
野本亀久雄：<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/meneki.html>  
原田 信志：<http://www.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/biodef/biodef.html>  
平野俊夫：<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/index.html>  
藤田禎三：<http://www.fmu.ac.jp/home/biochem2/indexbio2-e.html>  
細川真澄男：<http://babu.med.hokudai.ac.jp/~c-path-w/>  
穂積 信道：<http://www.rs.noda.sut.ac.jp/~ribsjm/biotechnology.html>  
宮坂昌之：<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/orgctl/www/index-jp.html>  
宮島 篤：<http://imcbns.iam.u-tokyo.ac.jp/cytokine/>  
矢倉英隆：<http://www2.tmin.ac.jp/personal/immunolab/Immunology-Group.htm>  
矢田純一：<http://www.tmd.ac.jp/med/ped/home.html>  
山本健一：<http://www.kanazawa-u.ac.jp/~ganken/MolPathAR.html>  
横田 崇：<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/stem/index-j.html>  
吉木 敬：<http://babu.med.hokudai.ac.jp/~patho-1w>  
吉永 秀：<http://www.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/patho1/patho1.html>  
淀井淳司：<http://www.virus.kyoto-u.ac.jp/Lab/yodoi1209/>  
渡邊 武：<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/kansen.html>

シリーズ；新たな研究室を開くにあたり

# 日本でのヒト免疫学研究の難しさ

河上 裕 Yutaka Kawakami

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門

先端医科学研究所は、4つの研究室が統合されて発足しました。私は米国NIHから細胞情報研究部門教授として1997年9月に赴任いたしました。NIHでも最後は principal investigatorとして好きなことをやっていたのですが、日本の方がより拡張できると思い戻りました。実際、米国での私のグループは7人でしたが、現在、人も20人近く集まりました。

私は医学部卒業後、何でもできる内科医をめざして臨床に明け暮れていましたが、免疫学研究に興味をもち、6年後に研究トレーニングもろくに受けずに米国に行きました。結局、米国の3つの研究室で12年間の研究生活を送り、基礎の教室に戻るというまったく予想しなかった道を歩んでしまいました。

このような背景からか、ヒトの個体の免疫学をめざしています。米国では主にヒトメラノーマに対するT細胞応答の解析と免疫療法の開発に取り組みました。癌免疫は少しうさんくさい学問でしたが、NIHでは臨床試験を通じて、メラノーマ拒絶におけるT細胞の重要性を見出ししていましたので、何とか分子レベルでその免疫応答機構を見きわめたいと思い、メラノーマ認識T細胞の標的抗原同定に取り組み、T細胞を用いたcDNA発現クローニング法により抗原を単離し、MHC結合親和性の低い自己ペプチドであることを明らかにしました。

この応用として、アミノ酸置換により人工的に作製したMHC高親和性改変ペプチドを用いた免疫の臨床試験では、進行メラノーマ患者に対して42%の有効率を認めています(Nat. Med., 4:321, 1998)。私の興味は免疫制御にありますので、帰国後は癌だけでなく、自己免疫、移植、感染症にも取り組んでいます。抗腫瘍T細胞の標的は正常自己ペプチドであることも多く、癌免疫と自己免疫は紙一重の違いである場合があります。

日本では多くの基礎免疫研究者が世界的な成果をあげていますが、まだ臨床免疫学では同様なレベルに到達していないように思われます。その原因の一つが translational studyのためのインフラストラクチャーの不備にあることは明らかです。欧米では盛んに新しい臨床試験が行われ、その過程で、たとえば最近のHLAテトラマーを用いた抗原特異的T細胞の生体内動態解析のような新しい技術を用いた免疫学的解析が行われていますが、日本ではこのようなことは簡単ではなく、このままでは

だんだん欧米の議論に入っていけなくなるので、なんとかしたいと思っています。

ヒトの材料を用いた実験が日本ではやりにくいのは本当につらいことです。素晴らしい実験デザインはあっても、検体が十分でないために実験ができないことがよくあります。leukapheresisで $5 \times 10^6$ の末梢血単核球が得られたNIHが懐かしいです。検体を円滑に手に入れるために、たった1年の研究期間でも甘んじて臨床の教室の若い人に来てもらっています。また時に日本で感じることは、緊張感に欠ける研究者が目につくことです。米国ではテクニシャンからボスマまで皆が良くも悪くも常にプレッシャーを感じながら働いていましたので、緊張感に欠ける研究者の存在には違和感を感じます。米国のシステムではあたりまえのことが、日本の雇用システムの中では問題が起こっています。今後、全国的な研究者の流動的な雇用と適正な評価システムの構築が望まれます。

私自身の研究はマウスの仕事から始まりましたが、マウスアレルギーになってしまったこと、またマウスだけではヒトの疾患を解明できないことをさまざまな具体例で実感し、今日のヒト中心の仕事になっています。科学研究において、方法の多様性は重要であり、私のような背景をもった者が地道に面倒でやりづらいヒトの研究を続けることも重要ではないかとも思っています。歴史的には一人の患者から構築したシステムで貴重な発見がされることがありますので、この道を極めてみたいと思っています。幸いなことに最近ヒトのほうが実験条件がよいこともあります。たとえばヒトゲノム計画のおかげでヒト遺伝子データベースは充実してきており、われわれも新しい癌抗原や自己抗原の同定に、遺伝子データベースをフルに活用しています。今後は遺伝子操作マウスモデルなども適宜使用していくつもりです。

免疫学の急速な発展により免疫応答に関わる役者が揃ってきましたので、少しでもヒト疾患の免疫病態を解明できればと思います。元内科医としましては免疫機構解明だけではなく、免疫制御法の開発も行いたいと思います。何とか多くの問題を克服して、基礎・臨床の教室と共同で研究を進めていきたいと思っています。免疫学会会員の皆様のご指導、また共同研究の機会があれば何卒よろしくお願ひ申し上げます。



# 未踏の雪原「ユビキチンワールド」

中山 敬一 *Keiichi Nakayama* 九州大学生体防御医学研究所細胞学部門・科学技術振興事業団戦略的基礎研究推進事業  
URL : <http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/saibou.html>

ヒトの体は約60兆の細胞からできており、マウスの約2,000倍の体重があります。しかしヒトとマウスの細胞の大きさはほぼ同じであり、どちらもたった一つの始源受精卵から始まるのです。となれば、細胞の集合体としての組織や個体の大きさは個々の細胞の分裂回数で規定されており、その回数が生物毎に異なっていると考えるべきでしょう。

胸腺はこのような組織の大きさの制御について非常に雄弁に語ってくれるありがたい臓器です。恐らく脳のように硬い骨にも囲まれておらず、さらに内部はほとんどがTリンパ球ですから、そのTリンパ球の増殖を忠実に反映して臓器の大きさが自由に变化する余地があるでしょう。その大きさの決定には単に「増殖」というパラメーターだけでなく、「細胞死」というパラメーターも重要な役割を果たすことをTCRトランスジェニックマウスの解析から私は目の当たりにしてきました。

胸腺でのTリンパ球の「増殖」は巧妙に調節されているようです。とくにある程度増殖した後ブレーキがかかるようなシステムがあり、*p27*というサイクリン依存性キナーゼ阻害分子がそのブレーキ役として重要です。実際この*p27*のノックアウトマウスを作製すると、胸腺が心臓を覆い隠すほどに肥大してしまいました。またリンパ球には「細胞死」から自身を防御するシステムが備わっていることもわかりました。*Bcl-2*という今ではあまりにも有名になってしまったアポトーシス防御因子をノックアウトすると、胸腺の大きさが目に見えて縮小してきます。

それでは*p27*や*Bcl-2*の量的制御はどのように行われているのでしょうか？少なくとも*p27*や*Bcl-2*もTリンパ球の分化段階と密接に関係して発現量が劇的に変化します。転写調節だけでこのような急激な発現量変化を調節するのは困難らしく、生物は一般にシャープなレスポンスを達成するために転写・翻訳といった合成系は常にONの状態にしておいて、蛋白分解によって蛋白量を調節するという戦略を採用しているようです。ただしこの場合は不要物は何でも破壊するといった非特異的分解ではなく、ある特定の蛋白だけを分解する厳密な基質特異性をもった迅速なシステムが必要です。

そのためにあると思えるのがユビキチン化という現象です。これは標的蛋白にATP依存的にユビキチンという小さな蛋白を多数共有結合させ、これを認識するプロテ

アソームという巨大蛋白分解酵素複合体によって速やかに破壊するというシステムです。*p27*も*Bcl-2*もユビキチン化を受けます。通常の蛋白分解はエネルギーを必要としませんが、このユビキチン・プロテアソーム系はエネルギーを要求します。膨大なエネルギーを消費してでも、生物は多くの蛋白を特異的かつ速やかに破壊する必然をもっているようです。

このユビキチン化がどのように基質特異性を決定しているのか、その分子機構はまだ完全には解明されていませんが、最近、私たちはI B というNF- $\kappa$ Bシグナル伝達に非常に重要な分子のユビキチン化を特異的に起こす酵素のクローニングに成功しました。この酵素はSkp1, Cul1, F-box蛋白という3つの蛋白から成り立っており（SCF複合体と呼ぶ）、このF-box蛋白が実際に基質と結合するレセプター的な役割を果たします。実はこのF-box蛋白は哺乳類では1,000個以上あると推定され、個々のF-box蛋白が特定の基質に対応すると考えられています。I B を認識するのはFWD1と名づけられたF-box蛋白の一つです。SCF複合体と並列に他に5つの類似システムがあると考えられています。もしかすると1万近くの蛋白がこれらのシステムで特異的に破壊され、発現量がコントロールされている可能性があります。つまりユビキチン化はリン酸化と匹敵するかそれ以上の多様性と重要性をもつ細胞機能制御系なのかも知れません。

ちなみにユビキチン化は可逆的な反応で、非常に多くの脱ユビキチン化酵素という分子群が存在します。PGP9.5とよばれる脱ユビキチン化酵素は脳における可溶性蛋白の約5%を占めると言われています。またユビキチンと同様に蛋白に結合するユビキチン類似蛋白も複数見つかり、独自の付加酵素群が存在します。単純に掛け算をするとあまりの膨大さに目が眩みそうです。最近はこちらのあまりにも巨大なシステムを「ユビキチンワールド」というように提唱しようという動きもあります。

私にはこの「ユビキチンワールド」がまだまだ踏み荒らされていない純白の雪原のように思えるのです。そこに足跡を残し、多くの研究者が集まって道ができれば、というのはちょっと大それた願いでしょうか。

（追記：最近*p27*を特異的にユビキチン化するSCF型酵素を発見し、そのノックアウトマウスを作製したところ、*p27*が過剰に蓄積していることがわかった）

# 海外だより

金川 修身 *Osami Kanagawa*

Washington University School of Medicine

平野先生から本紙の海外便りの欄に原稿依頼をいただいたときにまず考えたことは、他の国からきている人にもこのような依頼があるのだろうかという事です。私が仕事をしている大学（セントルイスのワシントン大学）免疫系の大学院には約50名の教授があり、その出身地は十数カ国に及びますが、非米国人の教授がその出身国の学会誌に海外便りというような随筆を書く事はないようです。

現在、globalization（世界の一体化）がすべての分野で進み、国と国の差は非常に少なくなってきています。こういう状況においては、外国に行って仕事をするという事をあまり重要に考えず、やりたい仕事のできる所がたまたま日本以外の所にあったというふうを考えて、気楽にどこへでも行けるようになる事を期待しています。もちろん、日本語と他の言語との共通点が少ないという事が、我々日本人にとって非常に障害となるという事は無視できませんが。

さて、この欄では、私の大学の大学院の制度を紹介する事によって、アメリカの大学院生の研究に対する考え方の形成過程や技術の取得の過程を知ってもらえればと思います。

まず第一に、学生の選択ですが、これは応募者のなかから共通テスト、学校での成績、それに教授からの推薦状に基づいて大学院の選考委員が一次選択を行います。一次選択を通過した学生の多くは他の大学にもアクセプトされているため、この時点で大学が学生を選ぶのではなく、学生が大学を選択するという大転換が起こります。学生は複数の大学に招待され、その大学の教官、研究生との面接を行い、最終的な決定を行います。

こうして入学してきた学生は、1年目には3～4課程の基礎生物学の講義を受けます。これらの講義は、すべての生物学系の大学院生を対象とし、全系統の大学院（現在、生化学、分子生物学、発生学など、免疫学を含めて9つの大学院があります）の教授が行います。また、この1年目には必須として3つの研究室をローテートして学位論文のための研究指導者を見つけるように要求されています。学生の数（各学年10人前後）に対して50以上の研究室があるわけですから、売り手市場で、能力のある学生は引く手あまたで、研究室の方がその内容を学生に評価されていると言ってもよいようです。

2年目には、免疫学とその関連分野のより専門化された講義があり、また、選んだ研究室で学位論文のための

基礎実験を始めるようになります。2年次の終わりに免疫学一般の知識についての面接試験を受けます。

この後は、2年次と3年次に行った基礎実験の結果を基にして学位論文のための研究計画をたて、4～5人の教授で構成される論文委員会に提出します。この委員会の構成員は、学生とその指導教官が選択しますが、その主たる役割は、研究計画の評価、研究をすすめるにあたっての技術的、概念的な補助をする事です。つまり、指導教官と学生は、研究計画をたて、それを実行していく過程を委員会ですべてに評価を受けるという事になります。これは、指導教官と学生の関係が専断的になる事を避けるためには非常に有効な体系といえます。また、逆に指導教官も委員会での進行報告（これは6～8カ月に一度程度の頻度で開かれます）の機会を利用して計画の方向転換を計るという事も多々あります。

こうして論文をまとめる段階までできると（平均、雑誌発表の論文2つくらい）、最終的な委員会の承認を受け、学位論文を書きはじめます。論文自体は、雑誌に発表したもののみですが、詳細な技術面に関する叙述と、研究の結果が免疫学の発展のためにどのような貢献をしたかという全体としての評価を明瞭にする事が求められています。この論文の提出のための公開発表とそれに続く論文委員全員による面接を経て、学位取得という事になります。

こうして卒業した人は、次に POST.DOC として他の大学、または同じ大学の研究室で新しい仕事を始める事になります。この時点で、学位論文の仕事をした研究室に留まる事は勧められていませんし、学生自身もそういう事はまったく考えていないようです。

この過程でわれわれ指導教官、委員会の委員がめざしているのは、いかにして十分な技術的能力をもって独立して自分の研究のできる研究者を育てるかという事です。

こうして独立していった人が、われわれの共同研究者になったり、また、競争相手になったりして、免疫学全体として人材が豊かになり、研究者の層が厚くなっていくというのが、われわれ（少なくともワシントン大学大学院の指導教官）の期待している所です。

私自身の日本での基礎研究の経験は半年あまりしかなく、比較するのは困難ですが、それぞれの研究所、大学、地域、国家等々の差を反映した多様な研究者が、多様な取り組みをする事によって、免疫学のこれからの問題が解決されていくようになっていくのではないかと思います。

# 理事会だより・お知らせ

1 . 第31回(平成13年度)日本免疫学会総会・学術集会の大会長の候補者に濱岡利之氏が選ばれました。

2 . 平成11年度日本免疫学会賞は3名の応募者と4名の賞等選考委員会の推薦による計7名のなかから、受賞者に田賀哲也氏「IL-6ファミリーサイトカイン群に共有される受容体コンポーネントgp130の機能と信号伝達機構の研究」と三宅健介氏「感染免疫における病原体認識機構の解明」の2名に決定しました。

以下に賞等選考委員会と理事会における主な討議内容をお知らせいたします。

(1) 選考基準の重点をどこに定めるかについて多くの時間をかけて討議された。昨年と同様に、40歳以下という年齢制限と学会賞という名称が与える内容との一致がかなり難しいのではないかという意見が多くみられた。そこで、学会賞という名称に奨励的な意味あいを含めるかという点で多くの時間が割かれた。この点に関しては、選考委員会で引き続き検討することにした。

(2) 今回の7名の候補者は、比較的多くの共同研究者と共同でなされた、世界に通じる実績を上げている候補者のグループと、まだ完成された研究とは言えないが個性が光る研究を行っている候補者のグループに大きく分けられた。

(3) 多くの共同研究者とともに行われた研究については、個人の貢献度や Originality の点で、個々のケースをどのように客観的に評価したら良いのかという困難な問題が討議された。

なお、受賞者の講演会は「第29回日本免疫学会」会期中に開催される予定です。平成11年12月2日(木)午前9時~10時、Room A の予定(変更の可能性もありますので、学術集会プログラムで確認してください)。

3 . 日本免疫学会とFIMSAでは、東南アジア(FIMSA)の若手研究者を日本の免疫学会学術集会に招待するためのトラベルグラントを出すことになりました。毎年10名前後の東南アジア(含インド)の若手免疫学研究者に旅費の援助がされます。詳細は毎年の学会集会事務局にお問い合わせください。

4 . 日本免疫学会総会・学術集会予定は以下のとおりです。

「平成11年度(第29回)日本免疫学会・学術集会」(会長:本庶 佑, 副会長:湊 長博, 西川伸一)は、平成11年12月1日(水)~3日(金)に京都市の国立京都国際会館で開催されます。

「平成12年度(第30回)日本免疫学会・学術集会」(会長:菅村和夫, 副会長:佐々木毅, 名倉 宏)は、平成12年11月14日(火)~16日(木)に仙台で開催する予定です。

5 . 国際学会のお知らせ

(1) FIMSAの第2回の年会が、2000年1月23日(日)~27日(木)の予定でタイのバンコク市で開催される予定です。詳細は下記あてお問い合わせください。

Congress Secretariat, FIMSA Secretariat Office, Bangkok, Thailand, FAX:(662)-644-5411,  
Web site: <http://www.fimsa2000.org>

(2) 7th Workshop and Conference on Human Leucocyte Differentiation Antigens(第7回国際ヒト白血球分化抗原会議)は、2000年6月19日(月)~23日(金)に開催される予定です。詳細は下記あてお問い合わせください。

Venue: Harrogate International Center, UK, Web site: <http://www.hlda.org>

『 International Immunology 』アドレス URL: <http://www.oup.co.uk/intimm/>

**6** . 日本免疫学会員で本年4月1日以降, 新たに教室や研究室を主催される方の所属と連絡先をお知らせ致します.

小笠原一誠: 滋賀医科大学・病理学第二講座:

TEL: 077-548-2171, FAX: 077-548-2423, E-mail: maruichi@belle.shiga-med.ac.jp

大野博司: 金沢大学・がん研究所・分子薬理学研究分野:

TEL: 076-265-2721, FAX: 076-234-4519, E-mail: hohno@kenroku.kanazawa-u.ac.jp

松岡雅雄: 京都大学・ウイルス研究所・エイズ研究施設感染免疫研究分野:

TEL: 075-751-4048, FAX: 075-751-4049, E-mail: mmatsuok@virus1.virus.kyoto-u.ac.jp

山村 隆: 国立精神・神経センター神経研究所・免疫研究部:

TEL: 042-346-1723, FAX: 042-346-1753, E-mail: yamamura@ncnp.go.jp

大浜洋介: 徳島大学・ゲノム機能研究センター遺伝子実験施設:

TEL: 088-633-9452, FAX: 088-633-9453, E-mail: takahama@basic.med.tokushima-u.ac.jp

一条秀憲: 東京医科歯科大学・歯学部歯科理工学第二講座:

TEL: 03-5803-5471, FAX: 03-5803-0192, E-mail: ichijo@dent.tmd.ac.jp

稲葉カヨ: 京都大学・大学院生命科学研究所科体制統御学講座:

TEL: 075-753-4088, FAX: 075-753-4112, E-mail: kayo@zoo.zool.kyoto-u.ac.jp

日本免疫学会員のなかで新たに教室や研究室を主宰される方やそのような人をご存知の方は  
日本免疫学会事務局 <http://jsi.bcasj.or.jp/headoffice.htm> までお知らせください

## 7. 会員の住所録へのE-メールアドレスの記載のお知らせ

学術集会記録に会員の住所を記載しておりますが, 今年からE-メールアドレスも記載することになりました. ご自身のE-メールアドレスを掲載希望の方は

日本免疫学会事務局 <http://jsi.bcasj.or.jp/headoffice.htm> までお知らせください.

## 8. 会員のホームページ開設のお知らせ

皆様方もぜひ研究室のホームページを開設されて, 会員間の交流を促進するとともに, 情報の公開を積極的に行ってください. なお, 会員のホームページアドレスは, 本誌23ページをご参照ください.

ホームページを開設された会員でニュースレター誌上にアドレスを掲載希望の方は

日本免疫学会事務局 <http://jsi.bcasj.or.jp/headoffice.htm> までお知らせください.

## 9. 会員の叙勲, 受賞のお知らせ

以下の方々が新たに受賞されました. おめでとうございます.

・石坂公成氏 勲一等瑞宝章

叙勲, 受賞された方は, 免疫学会事務局 <http://jsi.bcasj.or.jp/headoffice.htm>  
へご一報ください

文責: 徳久剛史 e-mail: tokuhisa@med.m.chiba-u.ac.jp)

日本免疫学会ホームページアドレス:

<http://www.bcasj.or.jp/jsi>

**ニュースレターのバックナンバーもぜひご覧ください!!**

日本免疫学会ニュースレターホームページ:

<http://jsi.bcasj.or.jp/newpage1.htm>