

# JSI Newsletter

VOL. 8 No. 1 (通巻14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）

2000年4月1日 Printed in Japan

## 特集 結核菌が教えてくれる免疫学の未来

### C O N T E N T S

新しい千年紀を迎えて

プロの研究者の育成を真剣に考えよ 石坂 公成 2

老兵のたわごと 本庶 佑 3

\*

ヒトの免疫機構に入り込んだ結核菌 露口 泉夫 4

免疫学へのBCGの貢献；免疫強化DNAを中心に 徳永 徹 5

結核菌由来の免疫アジュバント 東 市郎 6

多機能ワクチンとしてのBCG-CWS 林 昭 7

結核菌とエイズウイルスの不思議な関係 中田 光 8

結核をモデルとした感染免疫のめざすもの 光山 正雄 9

BCGワクチンの改良 山田 毅 10

\*

「免疫病の分子機構とその修復」の特定領域研究の推進から学んだこと 高津 聖志 11

結核病学会への招待 露口 泉夫 12

第2回免疫学会賞を受賞して

gp130 - 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 - の研究 田賀 哲也 13

個体レベル、種レベルでのホメオスタシス機構解明をめざして 三宅 健介 14

シリーズ；日本からの発信

新しいリンパ球 - NKT細胞 谷口 克 15

Fasの発見という個人的体験に基づいて 米原 伸 17

シリーズ；新たな研究室を開くにあたり

分子標的薬剤開発センター 須田 貴司 18

樹状細胞と共に動物学から生命科学 稲葉 カヨ 19

シリーズ；HOPE登場

T細胞の運命決定にひそむプリンシプルを求めて 中山 俊憲 20

新千年紀をボストンで迎えて 新蔵 礼子 21

海外だより

大野先生からの預かり物 岩島 牧夫 22

アメリカ東海岸でのこのごろ 早川 京子 23

Meeting Report

「レドックス生命科学」の進展とレドックスシンポジウム 西中由美子・淀井 淳司 24

\*

理事会だより・お知らせ 徳久剛史 25

編集後記：山村雄一先生没後10年に思う 平野俊夫 26

ホームページアドレス一覧 16

新しい千年紀を迎えて

# プロの研究者の育成を真剣に考えよ

石坂 公成 *Kimishige Ishizaka*

21世紀の医学研究の体制をどのようにしたらよいか？産学協同体制はどうなるのか？ ということは、多くの日本の研究者の関心事である。しかし、現在、私がもっとも心配していることは、日本ではプロの研究者をつくるシステムが確立されていないということである。申すまでもなく、プロの研究者は、大学院教育とポストドク時代のtrainingによってつくられる。そして、アメリカの大学院教育は明らかにこの目的のために存在している。私は日本で大学院教育をしたことはないが、アメリカと日本の大学院教育には根本的な考え方の違いがあるのではないかと思う。

私がジョンスホプキンスで免疫のPhDコースをやっていたときは、われわれは毎年2人か3人の大学院生しかとらなかったが、これは他の大学と比べて特別少ないわけではない。このプログラムでは、われわれが多くの応募者のなかから学生を選ぶのだが、彼らの月謝も生活費もすべてNIHの training grant で支払われる。Facultyが大学院生の教育にかける時間は training grantからは支払われないが、その他の経費は全部 training grantで賄われるから、大学はPhDコースに一文も使っていない。アメリカの大学は faculty の数が多いし、PhD student の数は少ないから、原則として、一人の指導教官は一人の学生しかもっていない（もちろん、そのfacultyはフェローはもっているが）。したがって、大学院生は個人教授を受けているようなものである。

われわれのコースでは、学生がすべての講義と試験を終えて自分の指導教官について実験を始めた後、生化学者や分子生物学者を含む数人の教授による口頭試問を行っていた。この試験の目的は、その学生がPhDをとってプロの研究者になり得るかどうかを判定するためである。講義の内容は覚えており、器用に実験をしても、自分が何をしているかわからないで実験しているような学生はマスターで放り出してしまおう。研究者たるものは、何故キットが働くかわからないでそれを使うべきではないし、自分が追求している蛋白を SDS-PAGE で検出するためには、どの程度の蛋白量が必要かを知ったうえで実験を組まなければならない。われわれは、そのようなことが、independentの研究者になるためには大切なことだと信じていたので、一人ひとりの学生をしごいて、それについてこれない人には辞めてもらったのである。

アメリカでは、一つの大学のすべての基礎医学の講座が別々のPhDコースをもっているわけではない。専門の違うfacultyが協力しあっていくつかの特徴あるPhD

プログラムをつくっている。ジョンスホプキンスのような貧乏大学では、NIHのtraining grantをとらなければPhDコースを持つことはできない。このgrantをとるためには、教育経験豊かなfacultyをもち、彼らが自分のresearch grantを使って学生の実験をさせられること、また、その大学では大学院生のためのいろいろな講義のコースができることが必要条件であるが、申請書の選考にあたってもっとも大切なことは、そのコースを主催する主なfacultyのtraining recordである。つまり、彼らが以前教育した大学院生やフェローが、他の大学の教授や助教授になって活躍していることが、grantをとるために必要なのである。

日本では、東京大学や京都大学を大学院大学にすることである。確かに、activeな研究者はこれらの大学に多いだろうが、果たして、教育のエキスパートがどの講座にも揃っているのだろうか？ そして、彼らは大学院生のために、どんな特徴をもつコースをつくるつもりなのだろう？ 今までの日本の大学院生は、研究室のマンパワーとして使われがちだということだが、それではindependentの研究者は育たない。大学院教育は研究の片手間ではできない。日本の大学院も、どうしたらプロの研究者を育てられるかを考えてほしい。

アメリカの大学院生は、PhDをとったら99%は他の研究機関へ行ってフェローになる。今までとは違うポストについて、違った経験を積むためである。研究者の考え方やアプローチの仕方にはそれぞれ特徴がある。若い研究者が2人か3人の指導者の考え方を吸収し、それを参考に自分のやり方を確立していくことは、independentの研究者になるためには必須の経験である。過去において日本の研究者は留学することによって第二のポストに巡り会い、そこで国際的に名前のでた人が多い。30年前にはそれしか方法がなかったが、現在では日本にも国際的に優れた学者がたくさんいる。若い人たちが、所属する大学が違うというだけの理由で、自分の望む学者のフェローにならない（なれない）ということは、日本人以外には理解しがたい現象である。科学者は国際的に通用する職業である。一つの大学にしか通用しない科学者なんてものはあり得ない。日本の科学者が学閥の障壁のなかに住んでいることは、プロの研究者の育成のみならず、研究システムやネットワークの構築にも障害となっている。21世紀を迎えるにあたり、この前（今）世紀の遺物は除くべきではないだろうか？

---

---

新しい千年紀を迎えて

# 老兵のたわごと

---

本庶 佑 *Tasuku Hnjo* 京都大学医学部

後2日寝ると2000年だそうである。千年紀を迎えることに特別な意義があるということで、世界中でお祭り気分が広がっている。しかしよく考えると、キリストが生まれたとされる年から2000年目をカトリック教徒が祝うのはきわめて当然であるが、日本人にとって2000年とはどういう意味なのであろうか。へそまがりな私は、ついついこの原稿依頼を受けたときにしばし立ち止まって考えてみた。2000年になれば何か特別なことが予測されるという期待があるのであろうか。そういう点ではわが国は60年前に皇紀2600年を祝ったが、その後に訪れたのはかなり悲惨な出来事であった。ともあれ、年代を区切り、人間の歴史を見直そうということ自体は、さまざまな折に行われてきており、それなりの意味があることであろう。そういえば私の所属する京都大学医学部もつい先日100周年記念式典とやらを盛大に祝ったばかりである。

そこで、歴史的に物事を眺めるという視点から現時点での免疫学会を眺めてみると、私が日本免疫学会に初めて参加した約25年前と今とはすっかり様変わりしている。このことだけ考えても1000年という単位がいかにすごいことか納得できる。25年前私は米国より帰国して、生まれて初めて日本の免疫学の人と接触するようになった。東京大学に助手として帰ってきた私にとって、もっとも近くの強力な免疫学の先達は千葉大学におられた多田富雄先生のグループであり、また、その後、東京大学に移られたこともあり、以来、さまざまな節目で御教授をいただいた。そういう意味では私の日本免疫学会への案内をしていただいたのが多田先生ということになる。私は免疫学関係の人と接触して最初は非常に戸惑った。たとえば、生化学ではすべての基準を物質としてとらえる訓練を受けてきたので、ある物質の実体がわからずにその物をめぐって概念的な論争がなされるということ自体が大変な驚きであった。また、データとしてプロットされるときに、mgという単位ではなく、mlとか、何十倍稀釈といった単位で表現されることに大変なカルチャー

ショックを覚えたものである。

ところが、つい今月の初めに行われた「第29回日本免疫学会」での発表を聞いている限り、私はほとんどの演題にまったくの違和感を覚えることがなかった。その理由としては私自身が免疫学会のカルチャーに完全に溶け込んだということもあるかもしれないが、むしろ大きな変化は日本免疫学会そのものにあるように思われる。今日、免疫学の現象のほとんどは分子レベルを基礎にして語られており、その理解はきわめて直截かつ明解な事実に基づいた仮説が提示されている。免疫学はそういう意味では完全に学問体系が分子化したといえることができる。しかし免疫学にとって分子化は必ずしも物事の解決ではない。免疫のような個体統御系を考えると、一つの分子だけを中心にして全体を捕らえることは不可能である。今後は免疫学がどのように分子化から総合化へと転換できるか次の20年がきわめて楽しみである。

免疫学会の今一つの変化は「第29回日本免疫学会」の懇親会出席者の平均年齢がかなり高いことである。25年前に私が免疫学会に参加した頃の懇親会出席者の平均年齢はおそらく30代であったように思われる。そのもっとも顕著な表れ方は、懇親会にだされる料理があつという間になくなるのが常であったが、「第29回日本免疫学会」懇親会では、用意した料理は誠に計算したように適量であり、デザートがわずかに残った程度であった。主催者としては誠に喜ぶべきであろうが、また一方で日本免疫学会の老化現象を痛切に感じ、深く考えさせられるところである。考えてみれば25年前、日本免疫学会を活発に動かしていた私たちの世代がいまだに日本免疫学会の理事に多数名を列ねているということ自体が問題であろう。日本免疫学会にとってもっとも望ましいことは、なるべく早く老兵が消え去り、次の世代に新たな免疫学の地平の開拓を委ねることであろう。

1999年12月30日 岩倉にて

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>

## ヒトの免疫機構に入り込んだ結核菌

露口 泉夫 *Izuo Tsuyuguchi* 大阪府立羽曳野病院  
<http://www.hbk.pref.osaka.jp>

結核はその病変の痕跡を七千年前のネアンデルタール人の化石にまで遡り得る，人類最古の感染症である．ヒトに感染した場合，そのまま発病にまですすむのは5%であり，残りの95%は発病はしないものの，生涯にわたり結核菌が *persist* として宿主の体内に *dormant* な状態で残存する．また，現在，世界の人口の1/3が既感染者とされる．このように結核菌は人類の長い歴史にあって非常に長期に，かつ地球上にあまねく存在するところの，ヒトとの関わりのきわめて大きい病原微生物である．

抗酸菌である結核菌は，その菌体表面を鎧の如く覆う細胞壁に大量の糖脂質を有し，宿主免疫系に強い  $Th_1$  指向性のサイトカイン誘導能をもっている．すなわち，結核菌の感染を受けたマクロファージは，NK細胞や  $T$  細胞をも巻き込んで，抗原特異的な免疫反応を経ることなく，IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  といったサイトカインを産生し，自らは活性化され，ここに結核感染での *innate immunity* が成立する．一方，反応の場をその後の菌体の蛋白質抗原特異的な  $Th_1$  反応へと誘導し，細胞性免疫が成立するが，一部の感染個体ではさらに反応がすすみ，遅延型アレルギーへと進展する．その結果，結節形成や空洞形成という結核特有の病態が完成する．かくして結核菌感染を受けたヒト宿主は， $Th_1$  優位な内部環境を長年にわたりもち続けることになる．

ここにブラジル・アマゾンの熱帯雨林に居住する原住民の結核感染に関する興味ある調査報告がある (Sousa, AO et al. PNAS, USA, 94:13227, 1997) ．この地域は元来，外部より長く隔離された状態であったが，欧米人により持ち込まれた菌により，1965年になって初めて結核発病がみられた．その後，今回の調査では住民の6.4%に結核が発見されたが，これは周辺住民の実に100倍の頻度であった．また，それら患者の40%がツベルクリン反応が陰性であったという．結核菌感染があったにもかかわらず，通常の細胞性免疫応答をしない個体が集団に非常に多いことを示している．一般住民の血清中の総IgGとIgM量が，周辺住民に比較し高値であったという．すなわち，これらの原住民の免疫系は $Th_1$ よりも $Th_2$ に偏っていたことになる．この原住民にみられる免疫反応パターンが，人類が初めて結核菌に遭遇した状況を再現していると考えれば，ヒトは本来，原始的には， $Th_2$  優位の液性免疫をもって寄生虫感染などに対応してきた

のではないか．そこへ細胞内寄生性で強力な $Th_1$ 誘導性の結核菌が現れ，ヒトの感染防御能の，多分その遺伝子レベルに強力な *selective pressure* をかけてきたのではないか．結核菌と遭遇して以来の人類の長い歴史にあって，細胞性免疫応答の弱い個体は次第に淘汰されたのであろう．もともと分裂増殖能は弱い結核菌であるが，過去にあって，また将来にあって，ヒトの体内に住みつきながら，その免疫系への少なからぬ影響を考えざるを得ない．

環境における結核菌の減少とともに，わが国では，結核発病は次第にその数を減じ，また感染の機会そのものがきわめて小さくなってきた．ヒトの免疫系は再び $Th_1$ から原始の $Th_2$ に向かいつつあるのだろうか．アトピー性疾患が増加しつつあるのは，その兆候であると言え言いすぎだろうか．

一方，結核菌は宿主に感染した場合，恐らくその免疫系から隔離し，しかも*dormant*な状態で，宿主と生涯をともしると考えられている．VNC (Viable but Non-Culturable) の状態で潜伏しているのかもしれない．そして，宿主の老齢化や糖尿病，またHIV感染などによる免疫能の低下に際し，増殖しはじめ，ここに結核症として発病する．これを「内因性再燃」とよんでいるが，この患者の喀痰からの菌が若い個体に感染し，長命の新しい宿主を見つけ出すのではないか．分裂増殖能の弱い結核菌が有する，最少のエネルギーでもって種の保存を計る巧みなくみであろう．ヒトにおける結核菌感染の自然史である．

結核症という慢性で人類を悩まし続けてきた疾病を，この地球上から根絶することはほとんど不可能であろう．せめてその数を減じるためには，ヒト体内での *dormancy* のしくみを明らかにすることである．結核感染にあっては，最初に感染した菌が *persist* として残り，外来性の再感染は普通みられないといわれる．宿主の免疫機構が個々の菌株を識別し得るのであろうか．いわゆる *original mycobacterial sin* の考えが，ヒトの結核感染での *dormancy* の説明に役立っているのであろうか．いずれにせよ，もしそれが可能として，この地球上から結核菌を駆逐することは，長い歴史にあって影響を及ぼしてきたヒトの免疫系に，少なからぬ戸惑いをもたらすかもしれない．

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

# 免疫学へのBCGの貢献；免疫強化DNAを中心に

徳永 徹 *Tohru Tokunaga* 福岡女学院大学教授・国立感染症研究所名誉所員

BCGは、結核予防の生菌ワクチンとして開発され、今日、世界でもっとも多用されているワクチンの一つであるが、そのほかにBCGは実験材料としても多用され、多くの免疫学的新知見を産み出した。BCGとその仲間のMycobacteriaほど、免疫学の進歩に貢献したバクテリアは少ないだろう。

例をあげてみよう。「細胞性免疫」の概念は、BCG感作ホルモットのリンパ球を正常ホルモットに移入することによって、ツベルクリン反応を移し得たChaseの発見(1945)が端緒となった。最強のアジュバントとして知られる「Freund's complete adjuvant (1948)」は、結核菌をオイルに懸濁したものだし、「活性化マクロファージ」の概念は、Mackness (1964)によってBCG免疫マウスを用いて確立された。抗原提示細胞とリンパ球間の抗原提示に「MHCの一致」が必要な事実は、Shevachら(1973)によってBCG感作ホルモットを用いて証明されたし、「NK細胞」の存在をHerberman (1975)はBCG免疫マウスの腹腔に見出した。最初に報告された「サイトカイン」はMAFだが、これは1966年、BloomとDavidによって同時にBCG感作ホルモットの脾細胞上清中に見出された。本誌にも、種々の視点からBCGないし結核菌の免疫学への寄与について記されるだろう。そして、最近、話題となっているCpGモチーフによる「免疫刺激DNA」の知見も、筆者らがBCGからスタートして、長年かかって到達したものであった。

BCGから免疫刺激DNAの発現に至る経緯について簡単に記してみよう。若い方々にご存じないかもしれないが、1980年代に癌のBCG療法が一世を風靡した時代があった。当時、私は国立予防衛生研究所の結核部の室長をしていたので、早くからその研究を手がけることとなった。その頃、米国とヨーロッパ8カ国の癌免疫療法の実状を視察する機会があったが、どこもたいへんなBCGブームだった。しかし、実際はずいぶん無茶な投与方法がとられていて、ひどい副作用もみられ、結果としては台風一過、膀胱癌を除いてBCGは影を潜めてしまった。しかし、BCG以前に、癌局所にDNFBなどによる遅延型アレルギー反応を惹起し、活性化マクロファージのもつ強力な異常細胞破壊能と免疫誘導能とを利用しようとする臨床的試みが先行していたわけで、私はこの路線の研究はもっと注意深く続行すれば必ず収穫があるものと今でも考えているが、無謀な世界的ブームのなかでこうした研究までが顧みられなくなってしまった。

これとは別に筆者らは、BCGの菌体から有効で副作用の少ない水溶性成分を得ることを検索するうちに、DNAが同系腫瘍に強い抗腫瘍効果を示すこと、それはINF- $\gamma$ を誘導し、それによってNK細胞を強く活性化するためであることを知った。しかし、DNAに対する免疫

応答は、それまで自己抗体が知られているだけであったので、私たちはこの結論を出すために、永い時間をかけて慎重な上にも慎重に実験を重ねた。さらにその後も、国際的に注目を得るまでに10年以上を要したのであった。

DNA合成が研究室で可能になったことが、解決の燭光をもたらした。その頃、BCG蛋白をコードする遺伝子の塩基配列がいくつか報告されたので、私たちはその一部をランダムにとり、10種ほどの単鎖DNAを合成してテストしたところ、all or noneで活性が有るものと無いものに分かれた。活性は塩基配列と関係があると私たちはエキサイトした。活性の発現には約20塩基鎖を要したが、リポゾームに封入することにより6個の塩基で活性を示すことができた。そして、6塩基の中心にCGをもつパリンドローム構造(この点、例外もある)が、活性中心であることを報告し、初めてこの領域でCpGモチーフという言葉を使った。

私たちは、早い時期からもう一つ難問に出会っていた。バクテリア、ウイルス、さらに下等動物由来のDNAは、マウスの細胞(ことに骨髄細胞)とヒトの血液細胞を刺激してIFNを産生するが、脊椎動物と植物由来のDNAにはこの作用がなかった。コメや鶏卵のDNAにヒトが反応しないことは、生体防御に興味あることに思えた。最初にメチル化の有無を考えたが、メチル化した塩基を1個入れた合成オリゴヌクレオチドでは活性があったので、その意義の確認に手間取ったが、メチル化塩基を多数入れた場合には活性がなくなることがわかった。

免疫刺激DNAが爆発的な注目を集めたのは、細菌DNAがBリンパ球を刺激するというKriegらの報告(1995)以来である。それは私たちのBCG・DNAの抗腫瘍効果の報告より11年、合成DNAの報告より3年遅れたが、Krieg氏は私たちの仕事をよく知っていながら引用しなかった。しかし、1999年9月にドイツで開かれた「Immunobiology of bacterial CpG-DNA」(山本三郎・十糸子夫妻が出席)では、私たちのpriorityが十分に認められた。

免疫刺激DNAの研究は今や世界的規模で拡大し、多種類のサイトカイン誘導能や、DNAワクチンの免疫能強化や、種々の疾患の病因や治療への応用など、多くの報告がなされている。少々古くなったが、昨年「How BCG led to the discovery of immunostimulatory BCG」と題してレビューを書いたので、興味ある方はお読みいただきたい(E-mail: tokunaga@fukujuyo.ac.jp)。一連の研究は、山本夫妻をはじめ、多数の方々との共同研究である。また、私は故山村雄一教授の後を受けて、日米医学の結核部会長を10年間勤め、また、厚生省対がん10カ年戦略事業の免疫分野長を10年勤めた。研究費の多くはそれに由来することを付記し謝意を表したい。

# 結核菌由来の免疫アジュバント

東 市郎 *Ichiro Azuma* 北大名誉教授・現函館工業高等専門学校長

周知のように、血中抗体産生や遅延型アレルギーの誘導にもっとも強力な免疫アジュバントである、いわゆる「Freundの完全アジュバント（FCA）」がFreundによって開発されたのは半世紀も前のことである。これは結核死菌を鉱物油に浮遊させたもので、抗原水溶液と1：1の比で混合し、油中水型エマルジョンとして投与するものである。FCAは投与局所で強烈な炎症反応を引き起こすため、ヒトへの応用はきわめて困難であるが、実験的には広く用いられた。

私は昭和35年、当時、九州大学医学部医化学講座の教授であった山村雄一教授の許に、大学院学生として入学させていただいたが、そのとき与えられた研究課題は「結核菌菌体成分の生化学的研究」であった。結核菌の主要な菌体成分について、その構造と結核菌のもつ生物活性との関連を明らかにしていこうとするものであった。そしてその課題はそれから40年にわたる九州大学 大阪大学医学部第三内科 北海道大学免疫科学研究所での私の研究生生活における骨格をなすものとなった。

なかでも「結核菌体成分の免疫強化活性（アジュバント活性）」に関する研究はとくに思い出深い。結核菌は、生菌、死菌を問わず強い免疫強化活性を有するが、菌体中の免疫強化活性因子として、多くの報告がある。とくにロウD画分、DNA画分、細胞壁とその関連化合物としてのムラミルジペプチド、トレハロースジマイコレートなどがあげられる。先駆的な研究としてWhiteらは、結核菌の免疫強化活性因子としてロウD画分を報告した。その後、私どもは、結核菌の主たる免疫強化活性因子は細胞壁（細胞壁骨格）画分であり、ロウD画分は細胞壁の自己融解産成分であることを示唆する結果を得た。

「細胞壁」は一般に形態学的に細胞表層構造をさすが、その化学的定義があいまいであることから、私どもはさらに化学構造を特定し、その基本構造を「細胞壁骨格（Cell wall skeleton；CWS）」と命名した。ミコバクテリアのCWS画分は、ミコール酸（脂肪酸）、アラビノガラクトサン（多糖）、ペプチドグリカンからなる高分子であるがそれぞれの基本構造についても明らかにした。私どもはミコバクテリアのみならず、分類上、関連

細菌である、ノカルジア、コリネバクテリアのCWS画分も同様の基本骨格構造と免疫強化活性を有することを明らかにした。とくに山村先生が力を注がれたウシ型結核菌BCG株から精製した細胞壁骨格（BCG-CWS）を用いる抗腫瘍免疫の強化に関する研究は、今、林昭博士（大阪府立成人病センター）らによって、ヒト癌への臨床応用が展開されつつある。

ミコバクテリア細胞壁骨格の免疫強化活性の研究において、私どもは細胞壁骨格の構造のうち、ペプチドグリカン部分に免疫強化活性が担われていることを明らかにしたが、1974年パリ大学のAdam博士らによってムラミルジペプチド（MDP）がペプチドグリカンのアジュバント活性の最小構造単位であることが報告された。MDPは分子量492の水溶性糖ペプチドであり、化学合成が容易であることから、医薬への応用を目標に開発競争が世界的に展開された。いくつかの有望な候補化合物のなかから、山村先生らによって開発されたロムルチドは、白血球および血小板数の増多活性を有することが示され、種々のサイトカイン誘発剤としても注目された。臨床的には、放射線療法によって減少したがん患者の白血球数の回復に用いられている。

結核菌由来の免疫強化物質として注目されているものに、トレハロースジマイコレート（TDM）がある。TDMはトレハロースの6.6'位にミコール酸が2分子、エステル結合した抗酸菌に特異的な糖脂質であり、免疫強化活性をはじめとする多彩な生物活性が報告されている。他に徳永徹博士ら（元予研）によって結核菌DNA区分の免疫強化活性が明らかにされ、関連する合成ヌクレオチドのサイトカイン誘導活性についても山本三郎博士（国立感染研）によってさらに詳細な研究がすすめられている。

結核菌はきわめて特異な菌体成分を含み、それぞれ結核菌独特の生物活性を表現している。免疫強化活性もその一つであり、今後、ヒト疾患の予防と治療への応用も含めて多様な展開が期待される。山村先生が生前情熱をこめて語られた言葉「結核菌は面白いよ」を私はいまも思い出す。

**公募のお知らせ** 平成12年度より特定領域研究A、高次複雑系免疫システムの情報伝達制御（領域略称名：免疫シグナル伝達：領域番号：386、領域代表・平野俊夫）が研究期間3年間の予定で開始されました。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の公募研究（研究期間2年：平成13年～14年）を歓迎いたします。詳しくはホームページをご覧ください。  
ホームページ：<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/index.html>

## 多機能ワクチンとしてのBCG-CWS

林 昭 Akira Hayashi 大阪府立成人病センター - 免疫療法部  
<http://www.iph.pref.osaka.jp/OMC/index.html>

1970年の春、当時、米国シアトルのワシントン大学霊長類センターで研究を続けていた筆者は、まるで降って湧いたような騒ぎに巻き込まれた。ふとした友人との会話のなかで、筆者がツベルクリン反応陽性であるという一言を漏らした途端、突然、病院に連れていかれ、訳もわからないまま結核に関する精密検査を受けさせられた。よく聞くと、当時から約20年前このセンターで飼われていた約1,000匹のサル半数が突然死に、解剖の結果、これがすべて結核によることが明らかになった。蓋を開けてみると出てきたのが若い日本人の研究者で、見かけはまったく健康であるのに胸部写真には大きな空洞があり、喀痰検査ではガフキー陽性であった。この経験は、当時の筆者には何故こんなに大騒動になるのかピンとこなかったが、最近の結核に関する日本のマスコミの騒ぎ方を見て当時を思い出すと同時に、結核菌をめぐる日本の環境が30年前の米国に近づきつつあるという実感を身近に感じている。

さて、帰国後シアトルでの経験に縁があったのか、当時ボスであった山村雄一先生が取り組んでおられた癌ワクチンとしてのBCG-cell wall skeleton (CWS)の臨床研究の班会議を傍聴する機会に恵まれた。この場で感じた違和感が、その後20年以上も続いているBCG-CWSを用いる癌免疫療法のきっかけになるうとは夢にも思っていなかったが...。当時の筆者には、癌と免疫学的生体防御能に関して、在米中に読んだBurnet教授の新しい論文「The concept of immunological surveillance」から得た予備知識があり、免疫療法を受けている患者が、同時に免疫を抑制する治療も受けているという状況は到底満足のものではなかった。会議の後でこの違和感をもち山村先生にぶつけた結果は、はからずも癌治療の主役に関する抗癌剤による制癌論と免疫療法による除癌論との論争になり、一応の許可を得て当時としては無謀ともいえる単独免疫療法を開始した。

治療方法そのものはきわめて単純で、“患者の免疫能の維持を最優先として、癌細胞の数を出来るだけ減らしてからBCG-CWSによる免疫療法を単独で実施する”というものである。1974年以来、この方法で治療された患者は700人を超え、その大部分は外科手術後から、最近では術前からの治療が増え、かつてないほどの優れた治療効果が上がりつつある。その一例をあげると、原発性

肺癌の術後5年生存率は、病期IおよびIIではほぼ90%前後で、病期IIIでも50%を超えている。これら治療効果の特徴をまとめてみると、IFN-誘導能で表現される免疫適格患者に特に有効で、癌の種類、組織型、その分化度を問わず、とくにリンパ節転移の有無とも無関係に効果がある。リンパ節転移を有する患者では、免疫療法開始後、しばしばリンパ節の縮小、または消失がみられ、免疫組織化学的にも壊死化した癌細胞をCD28/CD152 (CTLA-4) シグナルを有する細胞傷害性T細胞 (CTL) が取り囲む像がみられた。この事実は、この治療法がわれわれの基本的な生体防御能と関連することを示唆している。事実、筆者らは、最近、BCG-CWSが単球/マクロファージを直接活性化し、貪食能を保持したままB7系補助刺激分子を表現する樹枝細胞に分化させることを証明した。したがって、この樹枝細胞は近傍リンパ節に到達し、癌細胞が存在すればこれを貪食し、この癌細胞に特異的なCTLを活性化して、リンパ節内に残存する癌細胞を効率よく攻撃すると考えられる。これらの事実は、BCG-CWSが初期免疫を適応免疫へと橋渡しをし、癌細胞をしっかりと捕えて優れた治療効果に結びつけたことを示すものである。

この初期免疫については、あらゆる生物に共通する基本的な生体防御機構で、従来の免疫学に欠けていた分野であり、最近とくに注目を浴びている。この事実を踏まえてBCG-CWSの役割を考えると、墓の中の山村先生がびっくりして目を覚ますような夢を描くことができる。ここでは癌ワクチンとしてのBCG-CWSを取り上げたが、長年、数多くの患者に接してきた立場からは、BCG-CWSは単に癌だけではなく、さらにより広い分野の外敵に対応できる多機能ワクチンと言ってもよく、このなかには当然、本来の結核ワクチンとしての機能も含まれる。

ここで思い出されるのが冒頭のサルの結核で、死んだサルたちも普段から結核菌に接しておれば、このような目に遭わなくてもよかったであろうと思われるし、最近のわが国の環境もまた同様である。すなわち、予防医学的な立場からは、行き過ぎた浄化環境は常に新しい問題を提起し、そのなかには結核だけでなく、O-157やAIDSも含まれているかもしれない。これを是正するホープの一つとして、BCG-CWSを取り上げていきたいというのが筆者の初夢である。

ホームページを開設された会員でニュースレターへ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。

## 結核菌とエイズウイルスの不思議な関係

中田 光 Koh Nakata 東京大学医科学研究所微生物株保存施設

1985年から増加に転じたニューヨーク市の結核はあれよあれよという間に増え続け、1991年には年間の新発生が3,700人に達し、これまで、他人事のように悠長に構えていたニューヨーク人たちもあわてはじめた。結核患者の約半数はHIV感染者だったから、医師も看護婦もこれまでの結核の常識を捨て、手探りで診療をしていかなければならなかった。事態が深刻だったのは、そればかりではない。結核患者の約1/3は薬剤耐性結核で、そのほとんどがHIVに感染していたのである。エイズに合併する耐性結核は、診断がついてから半年で6割が死亡してしまう。

そんな中、1989年に最大の結核拠点病院であるニューヨーク大学ペルビュー病院呼吸器病棟の chief となった William Rom 教授は80床ある病棟の半分を結核患者用に隔離病棟として改装し、エイズがらみの重症結核患者の診療に追われる毎日だった。1992年にRom先生を頼って何にも知らずに留学してきた私は、新進気鋭の教職員たちが、結核研究に没頭している姿に目をみはった。それまで、結核研究というとちょっと古くさいなあというイメージを抱いていた私は、分子生物学を駆使した新しい研究スタイルに戸惑いつつも、この重要で興味深いテーマに惹かれていった。

私に与えられた仕事は結核がAIDSの進行に及ぼす影響を調べるというものだった。Rom先生は「患者の検体は自分で主治医にお願いしてもらいなさい」と言って、私を毎朝8時半から始まるカルテ回診に同席させた。5、6人の医者が20人くらいの新入院患者のカルテを猛スピードで読み上げる。最初苦労したが、注意深く聴いていると、ほとんど毎週のように結核とエイズを合併した患者の気管支鏡検査があることがわかった。主治医に掛け合っ、レントゲン写真を見せてもらい、結核病巣部と非病巣部から別々に気管支肺胞洗浄液を採ってもらった。200cc ぐらいの生理食塩水で肺を洗ってその液を回収するのである。洗浄液中のHIVウイルスは炎症のない非病巣部から採ったものには非常に少ないが、結核病巣部からのそれには、著しく増加していることを突き止めた。さらに、ウイルスのenvelopeのアミノ酸配列を調べていくと、結核非病巣部のそれは均一だが、結核病巣部ではウイルスの変異が亢進して、非合胞体形成性から増殖効率のよい合胞体形成性のウイルスへと替わっていくこともわかった。

と、ここまでは調子よくすすんだが、この現象を *in vitro* で再現するという仕事にとりかかったところで、

大きな壁に打ち当たってしまった。マクロファージ系の細胞株THP-1にHIVを感染させ、結核菌を重感染させると、培地中のウイルス量は増加するけれども、単球由来のマクロファージにHIVを感染させ、結核を重感染させると逆にウイルスの産生が抑制されてしまう。つまり、細胞株を用いた時とヒトの血液から採ったマクロファージとでは結果が正反対になってしまう。同じ実験を繰り返して、「やはり、結核重感染はマクロファージのHIV産生を抑えます」と言ってデータを見せたが、Rom先生容易に認めてくれようとしなかった。論争は、2時間にも及んだだろうか？ Rom先生は結核菌がマクロファージの転写因子を活性化し、HIVのプロモーターを刺激するというストーリーでグラントを申請した後だったから、私のデータは信じたくなかったのだろう。どうしてもデータを認めてくれないRom先生に向かって、最後には < We should be obedient to the scientific truth ! > と叫んでしまった。

このやりとりの一部始終を見ていた助手のWeiden先生は、「君、教授によくあんなことが言えたね、ぼくには言えない」と感心しつつも、「でも、Dr. 中田があそこまで言うのだから、これは真実かもしれない」と言って、一緒に調べようと言い出した。

Weiden先生は、アデノウイルスの増殖を研究していた分子生物学者。転写調節という観点からこのテーマに興味をもって、後から留学してきた本田先生と共同で、ヒトの末梢血由来のマクロファージに結核菌を感染させるとHIVのプロモーターであるLTRに結合して転写を抑制する因子が誘導されることを見出した。おもしろいことに、この因子は結核病巣部では発現していないが、非病巣部や健常者の肺では恒常的に発現しているのである。

1995年に帰国して、医科研で設備も予算ももっとも貧しい微生物株保存施設の助手に就いた。以来、細々とHIVと結核重感染の実験を続けているが、*in vivo* で結核が何故HIVの産生を亢進させるのかという問題に対する正確な答えはまだ得ていない。ニューヨークでやっていた患者検体を用いた実証的な研究はもうできないなあきらめていたら、最近そうでもなくなってきた。わが国でも、HIV感染者と結核患者の増加の相乗効果によって、重感染の報告が不気味に増えてきている。私のところへも臨床検体が入ってくるようになった。恵まれた環境ではないけれども、私にはこの研究を細々とねばり強く続けていくこと自体に意義があるような気がしてならない。

# 結核をモデルとした感染免疫のめざすもの

光山 正雄 Masao Mitsuyama 京都大学大学院医学研究科微生物感染症学

初めて免疫学会に出席したのは、私が卒後2年目の内科研修医であった1974年（昭和49年）に福岡で開催された第4回総会であった。書棚にあるB5判560頁の総会記録を取り出してみると、一般演題156題、3つのワークショップの発表演題33である。

一方、昨年12月京都で開催の第29回総会では、一般演題約1,300、11のシンポジウムが著明な外国人研究者を招いて英語で行われた。1題あたりの抄録は、かたや3頁、図表文献入りで大半手書きであるが、昨年のはわずか1/4頁20行足らずである。内科研修3年にして細菌学に1年だけの予定で出向した私は、結局、細菌学・感染免疫学の研究者になってしまったが、この25年の免疫学会の歩みをみると、抄録集だけでも隔世の感が否めない。

第4回総会では「細胞性免疫」のセッションが大きくとられ、ちなみにこの総会のワークショップは、細胞性免疫、抗体分子、アジュバント物質の3つであった。抗体分子、アジュバント物質は今なお独自のテリトリーをイメージさせるが、あらゆる免疫現象が免疫担当細胞、サイトカイン、CD分子、シグナル伝達機構などの複雑な絡みで解析可能となった現在、「細胞性免疫」なる用語は、もはや独自の範疇を形成し得ないようである。

細胞性免疫の代表とも言える古典的現象として、結核感染宿主におけるツベルクリン皮内反応（DTH）があげられる。ツベルクリン型DTHの細胞依存性移入は1945年Chaseによるとされるが、すでに1910年には全血や脾細胞での受動移入が記載されている。結核菌感染で誘導されるDTHは、近代免疫学の勃興とともに細胞性免疫の格好のモデルとして多くの研究者に用いられた。1960年代に入ると、SuterやMacknessら先覚的研究者が結核感染モデルを用いて、その特異性はリンパ球により担われるが、エフェクターはリンパ球由来因子（MAF）による活性化マクロファージであることを解明した。

このように結核の動物実験が近代細胞免疫学の発展に果たした役割はきわめて大きいといえる。また最近では、結核菌の複合脂質がCD1拘束的な非蛋白性抗原としてT細胞を活性化する事実や、BCG感染初期抵抗性に関与する**bcg**遺伝子の候補としてのNRAMPの同定など、結核感染モデルや結核菌は、リステリア感染モデルと並んで感染免疫学の総論的發展に寄与してきた。

研究には総論的研究と各論的研究がある。結核感染モデルを用いた研究は、ある意味で感染症の一つに過ぎ

ない「結核」という感染を理解し、その臨床へ新たなアプローチを拓くための「結核指向的」各論的研究であったが、歴史的にみれば、むしろ古典的な意味での細胞性免疫を始め、多くの免疫現象の本質に迫る総論的理解を生み出す研究でもあったといえるだろう。近代免疫学の勃興以来、結核モデルおよび結核菌がらみの免疫関係論文は膨大な数にのぼると思われる。しかし、そのうちどれだけの研究が感染症としての結核の減少に貢献し得て来たであろうか？

いまだに結核の予防は上記免疫学的成果が得られる以前(1921年)からの経験的BCG接種であり、治療は耐性が問題になりつつある抗結核薬主体である。もちろん、多くのリコンビナント抗原遺伝子の同定クローニング、その単味ワクチンの動物実験トライアル、組み換えBCG、さらにはDNAワクチンの開発など、多くの試みがなされてきたし、現在も進行中である。しかし、とくにわが国をみると、結核を含む感染免疫の研究者はこの20年ほどあまり増えてはいない。感染免疫には微生物の取り扱いが必須であるため、どうしても微生物学に馴染みのある者しか手が出ないように見えるが、私のように病原因子と免疫応答でもやらない限り、細菌を用いたモデルを組んで研究するのはさほど難しいものではない。総論的免疫学がここまで進んできた現在、より多くの免疫学研究者が、結核という各論に、是非もっと挑戦していただきたいと願う。各論へのフレッシュな切り込みから疾患への還元も、新たな総論も生まれるであろう。

結核予防における現在の問題は、BCGで疑問視される経気道感染防御効果を賦与できる新たなワクチンは論理的根拠をもって開発できるのか、防御免疫が成立したことを示すパラメーター（correlate of immunity）は何か、であろう。現行BCG一つとっても、これまで長い間多くの研究者が用いてきた全身感染系では有効でも、結核本来のルートである経気道感染に対する防御効果はみられないことが多い。各論、すなわち臨床への還元を指向すれば、よりヒトに近い疾患モデルの作成からやり直さねばならないというのが、現在のわれわれの反省点である。より多くの免疫研究者の貢献と、より実際のモデルの利用によって、CTLにせよ活性化マクロファージにせよ、抗結核薬とはまったく異なった免疫学的治療への道が拓かれ、その過程でまた多くの総論的發展があるものと考えている。

## BCGワクチンの改良

山田 毅 Takeshi Yamada 長崎大学歯学部

ロバート・コッホは、1882年に、史上最大の殺人者結核菌を発見してから8年後には、ベルリンの医学会で「結核を予防し、治療し得る物質を発見した」という爆弾宣言をしている。彼は加熱培養液を濃縮して得られる分泌蛋白質であるツベルクリンを使用した。病気は軽快するときもあったが、アレルギーを惹起し悪くなるときもあり、評判を落とした。コッホの第一の弟子・北里柴三郎博士は、ドイツにいたとき、既にツベルクリン療法に関する論文を発表しているが、帰国後もコッホの汚名を挽回すべくこの研究を続けた。コッホやその門下生以外にも、数えられないほど多くの研究者が、結核予防抗原を発見するために研究したが、最近まで誰も成功していない。1965年に米田正彦・福井良雄両博士は、加熱せず、穏和な方法で主要分泌抗原を分離しようと決意した。得られた熱に弱い主要分泌抗原を 抗原と名づけた。しかし、両博士はこの抗原により結核感染を防御する実験に失敗し、がっかりされていた。14年後の1979年に、ノルウェーのグループが結核菌の3つの蛋白質(A, B, C)を含む主要分泌抗原群を分離しAntigen 85 Complex と名づけた。1986年にそれぞれの蛋白質を精製し、そのN末端のアミノ酸だけ調べ報告した。1988年にわれわれが抗原の遺伝子をクローニングし全アミノ酸配列を決めた後、N末端のアミノ酸を比べてみると、そのなかの一つAntigen 85 Complex Bは 抗原であった。他の研究者が 抗原の遺伝子をプローブにして相同的遺伝子を検索した結果、Antigen 85 Complex のA, B, Cは構造的に類似しており、さらに抗酸菌特有のミコール酸を合成する酵素群であることも分ってきた。その後、この蛋白質群は免疫活性が強く重要であることに多くの研究者が気づきはじめた。ついに Antigen 85 Complex は結核感染を防御する抗原であることが動物実験で分ってきた。コッホはこの抗原を加熱で失活させていたのである。米田・福井両博士はこの報告を知る前の在任中に癌に襲われ若くして亡くなられた。

1993年の結核非常事態宣言の後、WHOとNIHはBCGに優る結核予防のシステムを確立するために、莫大な研究費を投入し結核予防抗原をみつける研究を促進した結果、多数の結核予防抗原候補が報告されているが、現在では、Antigen 85 Complex と65kDaの熱ショック蛋白質がもっとも有力である。しかし、いずれも結核防御能にお

いてBCGに優ることはない。ならば結核予防抗原候補を大量に産生する組換えBCGをつくればBCGよりも効率のよいワクチンになるだろうと考えられた。

われわれは最近、同じ抗酸菌仲間のライ菌の感染動物実験を行い、期待したとおりの結果を得た。すなわち、Antigen 85 Complex Aを多量に産生する組換えBCGでマウスを免疫しておく、後にマウスの足蹠に感染させたライ菌の増殖が抑制された。その効率はBCG親株よりも優れていた。われわれは近畿中央病院の岡田全司博士と共同で結核予防の実験を始めた。1988年にわれわれは 抗原の遺伝子を利用し、結核以外の難病の予防抗原をBCGから分泌させ難病の予防に利用しようと考え、抗原の遺伝子をクローニングした。1990年に米国のグループは、抗酸菌のプラスミドを利用しBCGの形質転換の系を確立した。BCGに外来の抗原を発現させ多価ワクチンをつくらうとする機運が盛り上ってきた。1990年に我々はこの抗原の分泌能と細胞性免疫活性化能を利用し、組換えBCGエイズ予防ワクチンをつくらうと考え、HIV-1の抗原をBCGから分泌させた。その後、国立感染研の本田三男博士にベクターを提供した。1996年にはわれわれはマラリア原虫の予防抗原候補を分泌する組換えBCGを作製しマウスに投与し、マラリア原虫による死を、従来知られているアジュバントを使用したときよりも効率よく防ぐことができた。最近、 抗原にIL-2を繋ぎBCGから分泌させ、これをマウスに与え腹腔マクロファージを活性化し、*in vitro*で殺膀胱癌細胞能を観察すると親株BCGよりも強い活性を示すことを、産業医大グループと共同で報告した。

米国のグループは熱ショック蛋白質のプロモーターを利用し、多価ワクチンをつくらうとしている。分泌させることができない蛋白質はこの系がよい。

組換えBCGを何度も使用すると遅延型アレルギーが強くなるので、その後は持続性の点でBCGに劣るが、遅延型アレルギーを起こさないDNAワクチンにより、予防と治療を行うのが最善と思われる。

私のグループの松本壮吉は結核菌の増殖を遅くしている蛋白をみつけた。この遺伝子をBCGに過剰発現させるとさらに増殖は遅くなる。大腸菌に微量に発現させても非常に遅く増殖するようになる。組換え結核菌の研究は面白くなってきた。

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

## 「免疫病の分子機構とその修復」の 特定領域研究の推進から学んだこと

21世紀の生命科学の大きな流れとして、生物の個体発生や機能分化にかかわる複雑なシステムのメカニズムの解明が期待されている。遺伝学や逆遺伝学の進展にとともに、多数の変異個体の分子遺伝学的解析に基づき、幹細胞発生・形態形成・分化にかかわる複雑なシステムの遺伝子レベルでの解析が可能になってきた。個体が他の生物種（ウイルス、細菌、真菌などの寄生体や他の生物の生産する物質など）の侵入を排除するために、哺乳動物に至る進化の過程を通じて免疫系が発達・改良され、高度に複雑化を遂げてきている。免疫系の機能を担う細胞群は異なった器官（組織）に分布して固有の秩序を構築するとともに、複数の抗原認識機構や相互作用様式を備えた集合体として構成されている。

組み替えDNA、細胞融合、遺伝子移入あるいは遺伝子欠損マウス作製などの研究手法により、本特定研究がスタートしたときには、リンパ球の発生・分化にかかわる遺伝子、抗原レセプターの遺伝子再構成機構、MHC・抗原ペプチド・T細胞抗原レセプター(TCR)の相互作用、抗原レセプター・サイトカインレセプター・副刺激分子とそのリガンドを介したシグナル伝達の分子機構、抗原に対する免疫応答の様式（体液性免疫応答と細胞性免疫応答）に関するT細胞亜集団、シグナル伝達系の異常と免疫不全の関連などが華々しく研究されていた。しかし、免疫系が関与すると考えられる多くの疾患はその本態は不明であり、その発症に関するT細胞やB細胞の認識する抗原レパートリー、その抗原ペプチドとそれを認識した細胞群の増殖と分化の機構、不応答誘導の研究が緊急かつ必須であった。

特定領域研究「免疫病の分子機構とその修復」は、免疫応答の制御機構を分子レベルで解明することにより、現代医学が解決を迫られている免疫病（自己免疫性難病やアレルギー疾患、ウイルス・細菌感染後の炎症性疾患）の根源的制御法ならびに予防法、遺伝病の根源的な治療法確立への道を拓くことをめざして、平成8年度にスタートした。免疫病にかかわるレパートリー形成の分子機構や免疫識別と応答の多様性の分子機構を明らかにし、その結果としての情報伝達とリンパ球のエフェクター細胞への機能分化を分子レベルで解明し、それら調節機構の破綻の結果として起こる免疫病の本態の解明とその修復法を開発するため、研究班を4つの計画研究班と総括班より構成し、公募研究班員の参加も仰いだ。毎年200件近い、魅力的でレベルの高い公募研究課題の申請があっ

た。予算の関係で、激戦の末、毎年、申請課題の限られた課題（申請総数の約13～18%）しか採択できなかったのは辛い経験である。

研究班員の精力的な研究と共同研究により、順調かつ予想を上回るスピードで研究が展開されている。免疫担当細胞の初期発生機構やプレ抗原レセプターの構造と発現制御、自己応答細胞排除の選択に関与するMHC・抗原ペプチド・TCR複合体やシグナル制御分子の役割が明らかにされた。抗原提示細胞としての樹状細胞がT細胞活性化や選択的なT細胞亜集団の成熟と感染制御に重要であることを再認識させる成果も報告された。抗原レセプターを介するシグナル伝達に関する新規アダプター蛋白分子群が同定されその役割の解明に資する研究成果、サイトカインによる細胞の活性化を抑制するシグナル伝達ループに関与する新規分子の同定と機能の解明など先駆的で独創的な成果も世界に向けて発信された。伴性免疫不全症の原因遺伝子産物がどのような機構で免疫不全を引き起こすのかが明らかになり、抗体を用いた簡便な新しい診断法も確立された。アレルギー性炎症の発症に深く関与するサイトカインやケモカインの生理機能に関する先駆的な知見が示され、新しい治療法開発に向けて基盤的な成果が集積された。粘膜免疫に関する細胞や分子の同定とその機能解析の方法が開発された。免疫応答の「場」の形成や細胞の移動に関与する分子群の解析、リポ多糖体や脂質など自然免疫の活性化に重要な新規分子やシグナル伝達分子の同定と機能解析に関しても先駆的な研究成果が報告されている。さらに、今後、特別に推進すべき研究領域がクローズアップされてきたのも、嬉しい限りである。

これまでの研究手法はシステムを構成する要素を単離し、精密な検討を加えるというものであり、試験管内で再構成された要素群には、残念ながら「場」や「時間」の情報十分とはいえない。結果として、多数の細胞群が独自の秩序をもって統合される免疫系がどのように発生し、組織や細胞が機能分化をとげ、再生するのか、免疫系が個体レベルでどのように制御され、宿主の恒常性を保ちながら病原体からの攻撃に立ち向かっているのか、などの全容の解明に迫る必要がある。各免疫器官において行われる免疫応答が、器官ごとにどのような特徴をもつのか、それらの間の関係はどうなっているのか、それらをいかにして個体として統合し、制御しているのか、そして、このようなシステムがどのようにして作り上げ

られ、維持されているのか、が問われるべき時期にきている。また、感染病原体の侵入に対し、宿主がどこの免疫組織で、どのような細胞・分子群を動員し、いかなる時間軸で機能を発現し生体を防御するのか、という古くて新しい命題に答えを用意する時期にきている。自然免疫とそれに連動する獲得免疫の作動機構や両者の連携による免疫系の制御機構を明らかにするとともに、慢性炎症や免疫病の本態の解明とその修復法を開発することが一層期待されている。免疫系の発生、器官形成にかかわる遺伝的内在プログラムの解明、組織分化・再生の制御、細胞分化の制御、それらの異常としての重篤な感染症、各種炎症疾患の制御、またそれらの人為的機能変換などの研究、すでに構築されている免疫系の各機能ユニットの恒常性の維持と相互ネットワークに含まれる遺伝子カスケードや細胞間相互作用の分子機構とその制御に関する研究、自然免疫と獲得免疫の相互活性化機構、糖鎖や脂質など非ペプチド分子に対する免疫応答の研究、などが重要かつ緊急な研究課題として浮かび上がってきた。

ている。

30年前、まったくのblack boxであり、神秘的にさえみえた免疫系は今やその全貌を現わしはじめ、免疫学において成果をおさめた研究方法やその考え方が神経科学や発生学をはじめとする生命科学の他の分野にも大きな影響を及ぼしてきている。平成11年度に平野俊夫教授を研究領域代表とする免疫特定領域研究「高次複雑系免疫システムの情報伝達制御」がスタートし、21世紀に向けて免疫学の研究がさらに一層推進されるのは、何ものにも換えがたい喜びであり、バトンを次に渡せた充実感もある。

本特定領域研究を終わるにあたり、特定領域研究班の計画と実現に尽力いただいた先生方、公募研究の審査委員、研究費の配分などでお世話になった文部省国際学術局研究助成課、特定領域研究の推進に助言とコメントをいただきました総括班員の皆様に、免疫特定領域研究に携わった班員を代表して心よりお礼と感謝を申し上げます。

## 結核病学会への招待

第75回日本結核病学会 総会会長 露口 泉夫

38年ぶりに患者数が増加に転じた昨年、国は結核緊急事態宣言を出した。結核は西高東低、とくに大阪は戦後の55年間、患者数、罹患率ともにワースト1に甘んじてきた。「第75回日本結核病学会総会」はその大阪市で、4月18日(火)、19日(水)に開催される。患者数の増加には及ばないにしても、結核の病態と、結核菌の特異な生物活性に魅せられた若手の研究者が、確実に日本でも育ちつつあることは喜ばしい。

総会前日の4月17日(月)の夕べには、20世紀を振り返り、そして新しい世紀への展望として、結核予防会会長の島尾忠男先生に「結核50年 - 学んだことと今後の研究への要望」、大阪大学総長の岸本忠三先生には「免疫学の100年 - 感染症と免疫病研究への進展」でお話をいただく予定である。総会での特別講演には、北里研究所長の大村智先生に「21世紀の化学療法」を、また結核研究所長の森亨先生には「BCGワクチンのあり方」をお願いした。Case Western Reserve大学のEllner教授には「結核の臨床免疫」でご講演を願う。「生体防御論 - 感染症への新たな闘い」として野本亀久雄先生の哲学を拝聴する。シンポジウムでは「細胞内寄生菌の感染機序と免疫防御」(座長; 光山正雄, 鈴木克洋先生)を、また私は、『ヒトの結核感染における「謎」』でお話をさせていただく。

結核はその感染から発病まで、場合により何十年という「潜伏期」がある。その間、結核菌はどのような形でヒト体内に潜んでいるのだろうか。また、発病した場合、結節・空洞形成に代表されるその病態は遅延型アレルギーである。本来、結核の防御免疫は  $Th_1$  反応の細胞性免疫である。この2つの反応をコントロールしているのは何か。これらはヒトの結核感染での enigma の部分である。菌側と宿主側の、両方からのアプローチでこれらを解明すること、それが最良の結核ワクチンの開発に結びつくであろう。

故山村雄一先生が、結核死菌によりウサギ肺に空洞を作ることに成功されてから、すでに半世紀近くが経つ。菌体の細胞壁成分を占める脂質や CpG motif の高い DNA などが、特異な病像作りに関係し、また免疫賦活作用を有している。この結核菌の駆逐に、あるいはその発病の阻止に「免疫学」が如何に挑戦し、成功するであろうか。マウスでなくヒトの結核の免疫学にチャレンジする若手の研究者が、より多くあらわれることを切に期待したい。

### 第3回 IMSUT 国際シンポジウム「幹細胞生物学の展開：組織形成と再生医学の基礎」

日時：平成12年6月22日(木)～6月24日(土)

場所：東京大学医科学研究所講堂(東京都港区)

参加費：無料

連絡先：東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター 吉田進昭

108-8639 東京都港区白金台4-6-1 TEL: 03-5449-5753 FAX: 03-5449-5455 E-mail: nobuaki@ims.u-tokyo.ac.jp

## gp130 - 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 - の研究

種々の機能的に分化した細胞が精妙に相互作用しながら生体防御の要を成している免疫系に惹かれてこの分野に足を踏み入れてから、まだ18年ばかりの若輩の身ですが、このたび日本免疫学会より賞を賜るという栄に浴し過分な光栄に存じます。常に世界をリードする研究を展開してこられました数多くの大先輩を擁する日本免疫学会より、このような名誉を拝領いたしますことは無常の喜びでありますとともに、今後の研究推進に責任を痛感いたしております。今回の受賞はひとえに、発見から10年以上を経てもなお興味の尽きないgp130という分子に巡り会えた幸運と、gp130の研究をご指導賜りました先生方ならびに一緒に研究をすすめてくださいました共同研究者の方々のお陰をもちましてのことと心より御礼申し上げます。

gp130を介したサイトカインシグナルのメカニズムや機能に関する研究は最近になってまだまだ新しい事実が明らかになるなど面白い展開になりつつありますので、この受賞を励みとして一層研究に邁進して参りたいと思います。この機会に誌面をお借りいたしましてgp130の研究の背景と最近の展開につきましてお話しさせていただきますと思います。

免疫系の細胞の制御に重要な役割を担っているサイトカインIL-6に対する受容体分子は、細胞内領域がたいへん短いため、IL-6の信号を細胞内に伝えるためにはIL-6受容体に会合する別の膜蛋白の存在が必要との仮説のもとにすすめた仕事でみつかったのがgp130です。その後、gp130はIL-6に加えてIL-11, LIF, CNTF, OSM, CT-1というIL-6ファミリーサイトカインのそれぞれの受容体複合体中の信号伝達に必須のコンポーネントとして用いられることがわかりました。一つの信号伝達鎖gp130が複数のサイトカイン受容体に共有されるという事実は、サイトカインの特徴である機能的重複性を説明する一助となりました。gp130の細胞内領域にはキナーゼドメインは存在していませんが、サイトカイン刺激後にgp130分子がホモまたはヘテロダイマー化によって、gp130に会合しているJAKファミリーのチロシンキナーゼが活性化し、それをきっかけにgp130の下流のシグナルカスケード（主として転写因子STAT3活性化経路とMAPキナーゼ活性化経路の2つ）が開始されることがわかりました。

生体内には免疫系の細胞制御を担うサイトカインが多

数存在しており、同時期に同一組織でいくつもの異種サイトカインが作用していることが推察されます。そのため、gp130分子を介したシグナルを解析し、その生理的役割を論ずる際に、他のサイトカインシグナルとのクロストークを念頭において考察することは不可避に思われます。

たとえば、transforming growth factor (TGF) は、Bリンパ球のIgAクラススイッチに関与するなど、免疫グロブリン遺伝子の発現制御にかかわる一方、免疫担当細胞や造血系細胞に対し増殖抑制をするなどにより免疫系制御に重要な働きをしていますが、そのシグナルはgp130の場合とまったく異なり、2種類のセリンスレオニンキナーゼ型受容体2分子ずつの4量体形成誘導により開始されます。それにより下流の転写因子Smad群のセリン残基がリン酸化されて機能的複合体を形成し、核移行ならびに転写活性化に至ります。これまで独立した経路として捉えられていたSTAT3の経路とSmad群の経路とが、最近の私たちの研究でこの2つの転写因子の核内での相互作用によりシグナルのクロストークをしていることがわかりました。STAT3とSmad分子（例えばSmad1）が転写補助因子p300を仲立ちとして複合体を形成し、相乗的な転写活性化をもたらすことが確認されたのです。このSTAT3/p300/Smad1複合体が形成されることで、STAT3を用いるサイトカインシグナルとSmad群を用いるサイトカインシグナルとが核内でクロストークをするものと考察されます。

種々の細胞制御機構が複雑に絡み合って形成され維持されていく免疫系のサイトカインシグナルに取り組むうえで、このような異なる種類のシグナル間のクロストークを考慮することは重要なことに思われます。免疫系の分野には世界に冠たるユニークな研究を展開しておられる大勢の学兄がおられますので、研究を展開するうえにおいてもそのような独創的な見地からの研究情報や研究材料のクロストークもたいへん重要に思います。最後に、長年にわたりgp130の研究を継続して展開することができましたことを、これまでご支援賜りました先生方ならびに一緒に研究をすすめてくださいました共同研究者の方々に重ねて御礼申し上げます。小文を結ばせていただきたいと思ひます。

## 個体レベル，種レベルでのホメオスタシス機構解明をめざして

免疫学会賞をいただきありがとうございました。今後さらに精進する所存ですのでよろしく御願いたします。この場をお借りして、今後の抱負を述べてみたいと思います。

私の興味は多細胞生物における細胞レベルでのホメオスタシスにあります。多細胞生物にとって細胞の数量、質を一定に維持することはもっとも基本的なホメオスタシス機構です。多細胞生物は自己の細胞にとってばかりでなく、病原体である細菌などにとっても、生存、増殖に適した環境をつくります。したがって、宿主である自己と病原体を識別し、後者を排除することが必要です。これを免疫機構というならば、それはすなわち、細胞の質を自己として一定に保つホメオスタシス機構に他なりません。したがって、リンパ球のない昆虫、血液細胞さえもない植物など、すべての多細胞生物に免疫機構は必要となります。私どもが解析を進めておりますロイチンリッチリピート (LRR) 蛋白は、植物から昆虫、ヒトにまで共通して病原体の認識、宿主との識別にかかわっている分子群です。ヒト、マウスにおいては Toll like receptor (TLR) がそれであり、TLR1からTLR6、また、われわれが発見したRP105も含まれます。RP105 やTLR4にはそれぞれMD-1、MD-2が会合しています。RP105-MD-1、TLR4-MD-2 複合体はグラム陰性細菌のリポ多糖 (LPS) 認識にかかわることをわれわれは見出しています。これらの分子を足がかりとして、長い間、謎であった、LPS認識機構を分子レベルで明らかにしていきたいと考えています。

LPS認識とはすなわち、宿主のLPS類似物質との識別に他なりません。LPSの場合はリン脂質が識別されるべき物質です。LPSに結合するCD14はリン脂質にも結合しますし、LPS刺激によって抗リン脂質抗体が産生されます。抗リン脂質抗体が多くの自己免疫疾患で自己抗体として産生されていることを考えると、LPSとリン脂質の識別はそれほど簡単ではなく、失敗して自己免疫疾患の原因となることもあるのではないのでしょうか。われわれはTLR4-MD-2がLPSでは活性化されますが、リン脂

質では活性化されないという結果を得ており、TLR4 やRP105などの分子がLPSとリン脂質を識別していると考えています。この識別機構を分子レベルで明らかにしていくことは自己免疫疾患病態解明にもつながると期待しています。自己・非自己の識別は免疫学において重要な問題です。そのときの自己は主にマウス、ヒトをさしており、昆虫や植物における自己とは何かという質問に現在の免疫学は答えられません。LRR蛋白による病原体と宿主の識別機構解明は、植物から昆虫ヒトにまで通じる、普遍的な自己を明らかにしうるのではないのでしょうか。

最後に、より長期的な計画について述べます。個体レベルのもう一つ上のホメオスタシスは何かと申しますと、それは種にとってのホメオスタシスであろうと思います。種とはゲノムプールであり、維持すべきものはゲノムの多様性です。ゲノム多様性を維持するうえで、受精は新たなゲノム多様性を受け容れるかどうかを決定する重要なステップです。ヒトとチンパンジーは約700万年前に分かれたといわれています。その分岐はヒトとチンパンジーの間で受精ができなくなった、つまりヒト卵子が、チンパンジーの精子を受け付けなくなったことに始まるのではないのでしょうか。その後、700万年かかって現在の大きな違いがヒトとチンパンジーのゲノムの間に蓄積したのではないかと思います。受精は、精子の遺伝子を、卵子が属する種のゲノムプールに受け容れるステップといえます。したがって、受精のときの種特異性は、一種の検閲機構であり、ゲノムプールを維持するホメオスタシス機構そのものではないのでしょうか。受精における種特異性がどのような分子によって決定されているか、種間でどのように変異してきたのかを明らかにしたいと思います。変異の機構を理解することは、種の創造、進化のしくみの理解につながるのではないのでしょうか。実は、われわれの作ったモノクローナル抗体の一つがマウスの卵子に作用して受精を阻害することが報告されています。この抗体を足がかりにできればと考えています。以上のような計画で、今後すすむ所存です。ご指導ご鞭撻のほど、お願い申し上げます。

### 第3回免疫学会賞募集

免疫学会賞の第3回応募受付付中です。締め切りは平成12年5月31日(水)です。詳細はホームページをご参照ください。 <http://www.bcasj.or.jp/jsi/>

## 新しいリンパ球 - NKT細胞

谷口 克 Masaru Taniguchi 千葉大学大学院医学研究科免疫発生学  
<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/meneki/index.html>

免疫系を構成するリンパ球は、これまで胸腺で分化するT細胞、抗体を産生するB細胞、それにナチュラルキラー（NK）細胞と呼ばれる三種類の細胞系列が明らかにされていた。しかし、新たに発見された第四のリンパ球ともいふべきNKT細胞は、自然免疫系と獲得免疫系を繋ぐキーの細胞として注目を集めている。

NKT細胞は、1986年、その特徴的抗原受容体遺伝子のクローニングが成功したことから始まる。それは新しい遺伝子としてV<sub>14</sub>遺伝子と名付けたが、他のT細胞抗原受容体遺伝子とは異なる実に奇妙な構造的特徴を示していた。V<sub>14</sub>遺伝子受容体を構成するVJ遺伝子断片は、T細胞受容体遺伝子クラスター中に存在しているにもかかわらず、V<sub>14</sub>遺伝子受容体はNKT細胞だけが使用し、T細胞は使用していないこと、さらにV<sub>14</sub>遺伝子受容体のアミノ酸配列は常に均一であったことである。T細胞受容体遺伝子はゲノム上には遺伝子断片（VとJ）だけが存在し、リンパ球に分化決定がなされた段階で初めて遺伝子再構成が起こり、VとJ遺伝子が結合し、完全な形の受容体遺伝子ができる。その際、VJ結合部にはランダムな塩基配列の挿入が起こるため多様な受容体遺伝子ができあがる。このように本来、多様であるはずのリンパ球受容体がV<sub>14</sub>受容体に限り均一であることの意味は当時は不明であった。

この奇妙な細胞の均一受容体を指標に、調べるといくつか特徴的なことがわかった。まず、NKT細胞は骨髄や肝臓などの胸腺外組織にきわめて多く存在する。均一なV<sub>14</sub>遺伝子はNKT細胞のほとんどが使用する唯一の受容体で、Tリンパ球には使われていない。すべての純系マウスは例外なく、ほぼ同程度NKT細胞が存在することなどから、きわめて普遍的に存在する免疫系であることを伺わせた。

1987年、NIHのBJ FowlkesとスイスのBuddらのグループは、胸腺細胞のなかで通常受容体を発現できない未熟T細胞と考えられていた細胞の一部にV<sub>8.2</sub>受容体を選択的に発現しているT細胞を報告した。その後、この細胞にはT細胞にはないと考えられていたNK細胞マーカーが発現していることを見出したが、この細胞集団の数はきわめて少なく、その生理的意義はまったく不明であった。1994年に至り、この両グループの研究者がみている細胞が同一の細胞であることが明らかになり、NKT細胞の研究は一挙に他の研究者の注目するところとなった。なかでもBendelacは、NKT細胞が種族に唯一つしかないCD1dによって抗原提示される可能性を示し、新しい認識システムが免疫系に存在することを示唆した。実際、NKT細胞が認識する抗原はアルファガラクトシル

セラミド（GalCer）という糖脂質であり、T細胞が認識する抗原が蛋白性のものであることを考えると、T細胞系とNKT細胞系の両方が存在することで、初めてわれわれの生態系を取り巻く、ほとんどの抗原（蛋白と糖脂質）に対処できると考えることができる。その意味では、この免疫系が通常の免疫系とどのように異なるのが重要な点である。

免疫系は大別すると、免疫記憶を特徴とする獲得免疫系と免疫記憶をもたずに反応できる自然免疫系とに分かれる。獲得免疫系の主役はいうまでもなく、免疫記憶をもつT細胞とB細胞に他ならない。いわゆる遺伝子再構成を伴い、抗原受容体が記憶とともにチューニングされ、抗原に対する親和性が上昇するプロセスをとる。この場合、特定の受容体をもつ細胞が抗原刺激のあとクローン性の増殖を伴うことも特徴である。一方、自然免疫系は、細菌などが産生する多糖性脂質リポポリサッカライド（LPS）や寄生虫性糖脂質抗原などをそれらの受容体（Tollレセプターなど）で認識し、活性化され、それに対処するシステムである。この場合は、とくに担当細胞のクローン性の増殖、免疫記憶を伴う必要はない。NKT細胞はいずれに属する細胞か結論は出ていないが、クローン性の増殖を必要としなくともすでに組織には多数存在し、瞬時に反応を開始できること、糖脂質を抗原としていて、T細胞が蛋白抗原を認識するシステムとして分化してきたことと大いに異なるなど、従来の獲得免疫系細胞と異なる多くの性質、機能を兼ね備えていることから、自然免疫系に属するか、あるいは両方の中間的な細胞ではないかと考えられる。

そもそも胸腺はヤツメウナギのような無顎類にはなく、有顎類になってはじめて出現する臓器である。有顎類になって、胸腺という臓器によって多様な抗原に対処できるレパトアを用意する必要が生まれたのかもしれない。この推測は誤りかもしれないが、NKT細胞はT細胞と異なり胸腺形成前の胎生初期9.5日から出現し、胸腺外組織で分化できる点から考えると系統発生的にもT細胞より古いのではないだろうか。いずれにせよこれらの問題は自然免疫系と獲得免疫系の関係を理解するうえできわめて大きな問題提起である。

NKT細胞はTリンパ球と比べて、機能的には未発達の状態であるといつてよい。T細胞はTh<sub>1</sub>とTh<sub>2</sub>細胞とに機能分化し、Th<sub>1</sub>はインターフェロンガンマ、IL-2をだし、遅延型過敏症のような細胞性炎症を引き起こす。一方、Th<sub>2</sub>細胞はIL-4、IL-10をだし、アレルギーや抗体産生などの液性免疫反応に関与する。またCD8キラーT細胞はパーフォリン、グランザイムを作り、標的細胞にアポトー

シスを誘導して殺す働きをし、機能分担している。しかし、NKT細胞はTh<sub>1</sub>サイトカインもTh<sub>2</sub>サイトカインも分泌し、さらにパーフォリン、グランザイムを作り、標的細胞にアポトーシスを誘導して殺す。したがって、NKT細胞は一人で三役もこなすのである。このことはNKT細胞がT細胞よりも進化的に劣っているとみなすこともできる。いずれにせよ、NKT細胞が免疫調節系の重要な位置を占めていることは疑いのないことである。

自然免疫系と獲得免疫系の相互作用が存在する証拠でもあろう。

NKT細胞が関与する病態はこれまでの予想よりはるかに多い。自己免疫疾患発症制御、アレルギー調節、抗腫瘍作用、寄生虫感染症制御、流産などに関してはNKT細胞の関与が確定的になっている。よってこれらの病態、疾病発症機序を再考する必要があることを意味している。

#### 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>  
烏山 一 : <http://www.rinshoken.or.jp/org/l/index-jp.htm>  
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>  
小出幸夫 : <http://www.hama-med.ac.jp/w1a/microbio/index-j.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/celldif/celldif.html>  
仙道富士朗 : <http://www.id.yamagata-u.ac.jp/Imm/Imm1.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>  
藤井義敬 : <http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/surg2.dir/>  
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>  
宮沢正顯 : <http://www.med.kindai.ac.jp/immuno/>  
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；日本からの発信

# Fasの発見という個人的体験に基づいて

米原 伸 *Shin Yonehara* 京都大学ウイルス研究所

このNewsletterの編集長である平野俊夫先生が、私も参加した対談で「Fasの発見はセレンディピティの代表的な例」と発言された。確かに、モノクローナル抗体の調製によるFasの発見はセレンディピティの典型的な一例であり、この発見が以後の私の研究姿勢を規定している。ここでは、「日本からの発信」というより、幸運に支えられたFas発見の経緯や、そこから派生した研究姿勢などについて述べてみたい。

私は理学系の大学院博士課程を中退後、東京都臨床医学総合研究所に入所し、インターフェロン（IFN）の精製やそのレセプターの解析を行っていた。この間、いくつかの外的理由から独立した小さな研究グループを実質的にもつことになった。そして、IFNレセプターの実体を明らかにするために、モノクローナル抗体（mAb）の作成を、石井愛さんと米原美奈子さんと開始した。ウイルスによる細胞障害活性をIFNが阻害するが、この阻害活性を抑制するmAbを得ようとしたのである。そして、細胞を殺すmAbが得られた。しかし、このmAbはIFNレセプターとは関係なく、ウイルス非感染細胞も直接殺すことができた。これが抗Fas mAbである。

細胞を直接殺すmAbを調製したものの、これを発表しても信じてもらえない、認めてもらえない、何を研究しているのか分からないと批判されることとなった。そして、研究費の獲得も困難になっていった。しかし、顕微鏡下に観察できる抗Fas mAbによる細胞死誘導活性は私にはインパクトのあるものであり、捨て去るという気持ちにはならなかった。このような時期に重要だったのは、周囲の環境である。抗Fas mAbによる細胞死誘導活性を実際に見た小安重夫さん（現慶應義塾大学医学部教授）をはじめとする周囲の研究者が興味を示してくれなければ、また、私の研究グループを吸収して面倒をみることとなった矢原部長（現副所長）に私のグループの独立性を認めていただきつつ研究費を含むさまざまな援助をしていただかなければ、Fasのストーリーは研究者としての私とともに消滅していたかも知れない。また、日本で認められるより先に、米国のMilcek博士（最初の論文をまとめるのにお世話になった）やイスラエルのWallach博士（その後、Fasからのシグナル伝達で重要な研究成果をあげた）が強い興味を示してくれたことも支えとなった。

幸運は、これだけではなかった。われわれは矢原研の

テーマであるIL-3の研究にも参加し、IL-3レセプターに対するmAbの作成を試みた。そして、IL-3結合分子に反応する可能性のある（厳密に証明できる活性ではなかった）Aic-2 mAbを調製した。このmAbを用いて、DNAX研究所でIL-3レセプター鎖のクローニングが成功したのである。Aic-2が認められることによって、Fasに対しても信用が増してきた。

その後は、皆さんもご存知のように、長田博士（現大阪大学教授）との共同研究によるFas cDNAのクローニング、長田博士のグループによるFasがIpr遺伝子産物であることの証明とFasリガンドのクローニングへと続いていった。このあたりから、私のコントリビューションは少なくなっていく。欧米の研究者も含めた激しい競争に勝ち抜くための研究体制や研究を進める姿勢が、私には備わっていなかったのである。最近では、ようやく戦える研究体制が確立し結果も出てきたのだが、研究をすすめる姿勢については、その後も余り変わっていないようである。

Fasの発見により、オリジナリティーの高い、他の人の想像を超えるような研究を人一倍求める研究姿勢が身についた。また、理屈で攻めて証明していく研究にはもちろん魅力を感じるが、それよりも、何が飛び出してくるか分からない研究方法（mAbのスクリーニングや発現クローニングが含まれる）への指向性が強くなった。このような姿勢は、基本的に競争には向いていない。また、コンスタントに研究結果を出していくことにも適さないだろう。このあたりを調整し、両立できるだろうか。また、競争やオリジナリティーを気にしていると、研究をすすめていくうえで基本的に大切な、サイエンスを楽しむ姿勢や生命現象に興味を抱く姿勢がおろそかになっている自分に気づくことがある。要注意である。また、若いうちに自分の責任で研究を行うと新しい研究の芽生える可能性があるという経験に基づき、私が周囲から受けた恩恵を次の世代に返していきたいとも考えている。いろいろと書いてきたが、私の本音は、5年に一度でよいから本当にオリジナリティーの高い研究成果を自分の研究室から発信したいというものであり（研究室のメンバーは必ずしも納得していないと思うのだが）、私なりのスタイルで研究を行っていくことによって、「日本からの発信」も引き続き可能でありたいと希望している。

シリーズ；新たな研究室を開くにあたり

## 分子標的薬剤開発センター

須田 貴司 Takashi Suda 金沢大学がん研究所所属分子標的薬剤開発センター

当研究室の名称、「分子標的薬剤開発センター」は長くて覚え難いとよく言われてしまっていますが、基礎研究の成果を医療に還元するという考えを鮮明に打ち出した名称（私が名付親ではありませんが）と考えています。

2000年に入り、免疫学もこれまで以上に医療への貢献が求められていることは確かです。新規の薬剤や治療法の標的分子になりうるような疾患関連分子を発見し、その標的分子としての価値を明らかにし、臨床や製薬会社の方々に手渡していくことは、使命として意識していくつもりです。

平成10年の4月に当研究室の教授を拝命し早1年と9カ月。まだまだ研究室立上げの途上ですが、今後、研究室を立上げていく方々の御参考までに、苦労話も交え、研究室立上げの経過に少し触れ、後半は現在の研究について少し書かせていただきます。

言うまでもなく、研究室を立ち上げるには、最低限の研究設備とそして何より“人”すなわち協力者（助手、大学院生）が必要です。私の場合、とくに難しいのは人集めの方でした。人集めが難しいのは、ポジションが確定しないうちに募集できないことと、人が動くのはほとんどが年一回、4月だからです。タイミングが悪いと丸1年以上、棒に振る可能性もあるわけです。私の場合は2月内定の4月赴任で、内定してから人を探し始めたのではもう遅すぎました。ですから、とくに若くして独立を考えている方は、その際の協力者の目処を付けておくことが大切です。もちろんそれが難しい場合も多いと思いますが、万難を排して取り組むべきことだと思います。私の場合は半年後の10月ようやく助手を採用できましたが、これは御紹介下さった諸先生方の御好意のおかげと感謝しております。4月赴任だったため1年目は学生の募集もできず、かなり寂しい1年目となってしまいました。4月赴任というのは切りがよいようであるいと不都合もあります。募集する側も、たとえば9月内定、1月赴任というように、新任教授が着任後速やかに助手を採用し、学生を募集できるようなスケジュールを考えるべきでしょう。お陰さまで、それでも昨年の4月には3人の院生が加わり、この4月にも数名の院生が加わる予定で、少しずつ研究室らしくなってきました。今後は人を育てることに重点を置いていかなければならないと考えています。

次に現在の研究テーマについてです。こちらに赴任する前の6年間は、私は長田重一先生の研究室でFasリガ

ンドを同定し、研究して参りました。御存知のようにFasリガンドは専らアポトーシスを誘導するというユニークなサイトカインで、リンパ球のホメオスタシス、自己寛容、CTLの細胞傷害分子機構など、免疫系できわめて重要な役割を果たしています。同時に、自己免疫疾患、炎症性疾患（肝炎、移植片対宿主病など）など、さまざまな病気と関連しています。

現在、私がとくに注目しているのはアポトーシスと炎症の関係です。一般にはアポトーシスはネクローシスに比べ炎症を起こし難い細胞死と考えられています。しかし最近、Fasリガンドを異所性に発現させると強い炎症を誘導することが明らかになりました。私は炎症細胞がアポトーシスを起こすと、カスパーゼの活性化に伴ってIL-1の活性化が起こることを見出しました。IL-1と言え代表的な炎症性サイトカインですから、アポトーシスと炎症は一般に考えられているほど排他的な事象ではないこととなります。また、IL-1受容体やLPS受容体のシグナル伝達分子であるMyD88はデスドメインをもち、NF- $\kappa$ Bの活性化につながるこの炎症のシグナル伝達系とデス受容体を介するアポトーシスのシグナル伝達系の類似性が指摘されています。もしかするとアポトーシスと炎症は排他的どころか親戚関係にあるのかもしれない。そう考えて、現在はアポトーシスと炎症をつなぐ分子の研究をすすめています。また、Fasリガンドとさまざまな疾患の関係を明らかにし、Fasリガンドの標的分子としての価値を探っていきたいと思います。このプロジェクトでは、私たちの研究室でできるものは限られていますので、疾患の動物（マウス）モデルをお持ちの方々に、私の樹立した抗Fasリガンド中和抗体を使っていただくことも行っています。

金沢での新しいプロジェクトも立ち上げたいと考えています。その一つとして、ミトコンドリアのアポトーシス関連分子を研究したいと考えています。線虫から保存されているアポトーシスのミトコンドリア経路が、免疫系や癌とも深く関わっていることは明らかです。それ以上に、太古の真核細胞（？）に寄生したミトコンドリアが今なお細胞の死を決定している、そのことだけでワクワクしてしまうのは私だけでしょうか。

今後とも、人の活気にあふれ、世界に情報を発信できる研究室作りを目標に努力する所存ですので、御指導、御鞭撻を賜りますようよろしくお願いいたします。

## 樹状細胞と共に動物学から生命科学

稲葉 カヨ Kayo Inaba 京都大学大学院生命科学研究所高次生命科学専攻体制統御学講座生体応答学分野

平成11年度4月に発足した生命科学研究所に理学研究科の動物学教室から移り、体制統御学講座の生体応答学分野を担当することになりました。動物学教室では6講座のうち実験系の講座はわずかに2つにすぎず、いろいろな点でまとまりにくい環境でした。しかし、新研究科は『細胞・遺伝子を生命科学の共通のことばとして、人間・動物・植物・環境を建設的に統合して理解する試みを通じて生命の将来や尊厳に対する価値観を生み出す』ことを目的に、理学、農学、医学、薬学分野からの研究室により構成されており、より良い研究環境が提供される可能性を期待していました。しかし今のところ、組織ができて所属が変わったにすぎず、動物学教室に所属していたときのままの半講座分のスペースで、これまでする必要がなかった事務的な仕事もこなさなくてはならなくなり、しかも動物学教室事務室や教室図書室には使用料を支払うという、まさに間借りをしているような状態で、期待していたような環境が得られるにはまだしばらくの時間を要するようです。したがって新しい研究室を担当するというよりも、これまでの研究テーマを、限られたスペースと人員で如何に効率よくすすめていくことができるのかということが大きな問題になってきています。実際に、何かを購入しようとすれば、部屋のなかから使用頻度の低いものを消防法を気にしつつ廊下に出したり、廃棄しなければなりません。現に私の部屋には院生が使用するコンピューターが並んでおり、深夜に働く者の寝室であたりしています。

研究は、これまで20年にわたって行ってきた樹状細胞に関するものです。私が、動物学教室の助手になり、村松繁先生とともにマクロファージ機能の一端としての抗原提示細胞についての研究を開始した頃、ごく一部を除

き世界中のほとんどの人々は関心さえ示さない完全に無視された細胞でした。その大きな理由は、研究に必要な十分の細胞を得ることの難しさゆえだと思われます。ところが1990年代のはじめに*in vitro*での前駆細胞からの誘導法が確立され、容易に細胞を調製できるようになった結果、その性状・機能に関する詳細な検討によって多くの新たな知見が明らかにされ、免疫応答における作用の重要性が認識されるようになりました。とくにここ数年は、たいへんtrendyな研究対象となり、多くの研究者がこの細胞に関する研究を行うようになりました。そして、*in vitro*で種々の条件下で誘導された樹状細胞において、細胞生物学的、生化学的、分子生物学的手法を用いて分化成熟に従って変化する機能に関する解析がすすめられ、抗原プロセッシング能、ケモカインレセプター発現制御による移動能の獲得、種々のサイトカイン産生によるTh<sub>1</sub>、Th<sub>2</sub>へのT細胞分化とそれによる応答制御機構が解明されてきています。また、細胞分化経路についても、表現型や機能変化を指標に広く研究が続けられています。さらに腫瘍や感染における免疫応答増強細胞としても注目を集めており、実際に“Nature's Adjuvant”として臨床適用も開始されています。

今後は、抗原提示細胞としての樹状細胞に関するそれぞれの局面での研究に加え、生体内現象のなかでの生理学的な樹状細胞の位置づけとその系譜にを明らかにするための研究を行っていきたいと考えています。また、抗原提示細胞としての樹状細胞の機能解析にとどまらず、新たな問題にも若い人たちと積極的に取り組み、予期せぬ発見に遭遇できる素地と機会を作りたいと考えています。今後とも免疫学会会員の皆様のご指導とご協力を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

### 「日本免疫学会総会・学術集会」開催のお知らせ

「第30回」（会長：菅村和夫，副会長：佐々木毅，名倉宏）  
日 時：2000年11月14日（火）～16日（木） 開催地：仙台市

「第31回」（会長：濱岡利之）\*「日本臨床免疫学会」との合同  
日 時：2001年12月10日（月）～13日（木） 開催地：大阪市（大阪国際会議場）

## T細胞の運命決定にひそむプリンシプルを求めて

このシリーズに寄稿の機会を与您いただき大変感謝しています。私は、1984年に多田富雄教授の東京大学免疫学教室に博士課程の大学院生として入学し免疫研究の世界に入りました。そこで、細胞性免疫や免疫化学の基礎を学び、抑制性T細胞や増強性T細胞の免疫調節を解析しました。1987年からはNIHのAlfred Singer博士のところで、ポスドクとしてT細胞の胸腺内分化を制御するT細胞内シグナル伝達の研究に携わりました。

CD4陽性CD8陽性の胸腺細胞は、T細胞抗原レセプター(TCR)で抗原を認識したのち、あるときは分化(ポジティブセレクション)が誘導され、あるときは細胞死(ネガティブセレクション)が起こります。細胞にとっては生きるか死ぬかの一大イベントが起こるわけですから、この現象の奥には当然非常に巧妙な機構が潜んでいるに違いないと強く感じました。当時、やっと利用できるようになった抗TCRV抗体やanti-phosphotyrosine抗体、そしてTCRのトランスジェニックマウスを使って、「どの細胞内シグナル伝達分子(経路)を使って自らの生死を決定しているのか」の解析に熱中しました。セレクションの起こっている細胞で $[Ca^{2+}]_i$ レベルの上昇が重要なことや、Lckの役割などを報告しました。1991年に帰国した後もこの研究を続け、CD69はセレクションを受けている胸腺細胞の同定に使えることや、免疫抑制剤のFK506のターゲット分子であるカルシニューリンの活性化がポジティブセレクションには必要だが、ネガティブセレクションには必要ないこと、Lckの活性化がポジティブセレクションとネガティブセレクションにともに必要なことなどを報告してきました。現在でも、胸腺細胞でのネガティブセレクションの誘導にキーになるシグナルは不明のままです。Ca/CNともRas/ERK系とも違うLck/ZAP-70の下流のシグナル伝達系(未知)が存在し、その経路の活性化がネガティブセレクションの誘導の鍵を握っていると想定して、何かブレイクスルーになるものはないか、探しています。

1995年に多田先生が東京理科大学生命科学研究所に免疫研究のセンターを作られるということで、多田所長の所長補佐・細胞生物学部門助教授として1998年まで研究所のセットアップをお手伝いしました。ここでは、

研究室をもち、若い学生さんを預かるなかで、何人かの優秀な学生さんや同僚と新しい研究を開始することができました。成熟ナイーブT細胞は、未梢で $Th_1/Th_2$ 細胞に機能分化しますが、これも、TCRが抗原を認識した後にはじめて起こる現象です。違いとしては、 $Th_1/Th_2$ 細胞への機能分化には、周りに存在するサイトカインの種類が重要なこと、そして分裂・増殖が伴うことがあげられますが、TCRの下流のシグナルが $Th_1/Th_2$ 細胞の分化の方向性を少なからず決めていていると感じました。予想どおり、 $Th_2$ 細胞の分化にはLckのキナーゼ活性とRas/ERK経路の強い活性化が必要であり、これが起こらないと $Th_2$ になるべきものが $Th_1$ 細胞になってしまうこともわかりました。さらに興味深いことは、ナイーブT細胞では非常に低いIL-4レセプターのシグナル伝達能が、TCR刺激後のRas/ERK経路の活性化によって飛躍的に上昇するということがわかりました。つまり、抗原レセプターとサイトカイン(IL-4)レセプターのクロストークによって、T細胞の運命決定の一つである $Th_1/Th_2$ 細胞への分化が決定される、らしいのです。

1998年4月からは、東京理科大学と一緒に仕事をしていた数人と千葉大学大学院医学研究科に移り、谷口克教授の研究室でNKT細胞に関する研究をサポートするとともに、谷口先生のご理解のもとで、5~6人の小グループを率いて独自の研究を続けています。谷口先生の研究室には、たとえば東京やニューヨークのような大都市の爆発力に似た環境があります。この環境のなかで、転写抑制状態を維持する役割が示唆されているポリコム遺伝子群のノックアウトマウスなどを用いて、染色体の構造調節の面から、胸腺細胞でのセレクションや $Th_1/Th_2$ 細胞の分化決定機構の解析を行っています。

たとえば、セレクションの異常は自己免疫疾患の発症に関与し、過剰な $Th_2$ 細胞の分化はアレルギーの発症をもたらすと言われていますが、どちらの疾患もまだ根治治療のない免疫病です。私たちの研究成果がこれらの疾患の治療法の確立の一助になればということを見ながら、T細胞の運命決定というドラマの裏にひそむ巧妙な機構を垣間見る好奇心に駆られる毎日を過ごしています。

### 会員の叙勲、受賞のお知らせ

以下の方々が高齢に受賞されました。おめでとうございます。

光山正雄 小島三郎記念文化賞

菅村和夫 持田記念学術賞

笹月健彦 日本医師会医学賞

西川伸一 シーボルト賞

なお、名誉会員の石坂公成先生が、日本国際賞を本年4月に受賞される予定です。

## 新千年紀をボストンで迎えて

このような場所に私のような変り種が登場してしまっ  
て良いのだろうか、と思いながら、執筆を引き受けさせ  
ていただきました。“HOPE”というには歳をとりすぎ  
ているし、医者をしばらくして子どもを産んでからサイ  
エンスを始めた私は生粋のサイエンティストとは言い難  
いし...。そんな私の面倒を6年半もみてくださった本庶  
佑先生の寛大さに心から感謝しつつも、それでもまだ飽  
き足らず、海外の研究室をどうしてもみてみたくてとう  
とうここボストンにきてしまいました。

あえてこの場では仕事の話はしないことにして、月並  
みかもしれませんが、この4カ月間で感じたアメリカと  
日本の違いについて書かせていただこうと思います。

日本では昨年末は2000年問題で世の中が騒がしかっ  
たと伝え聞いています。消費者が非常用の食料やら燃料  
やらを買い込んだという話を聞いて、数十年前のオイル  
ショック時のトイレトーパー、近いところでは数年前の米不足を思い出してしまいました。

米不足のとき、子どもの通っている保育園で会合があ  
りました。テーマは“子どもたちの健全な食生活を守る  
ためにどうやって国産米を手に入れるか”でした。この  
Newsletterを読んでいただいている先生方ならもちろ  
んご存知のとおり、市場は常に需要と供給のバランスで  
動いているのですから、皆が買いあさらなければ品物は  
また姿を現すはずで、で、“外米が良くないというな  
ら、お米を無理して食べなくて良いんじゃないです  
かあ、うどんもパンもあるし...”と、つい私は本音を  
言ってしまいました。無神経に言う私も私ですが、回り  
の人たちの視線の冷たかったこと！

多くの人が物事に同じように反応して行動するという  
のは日本人の特性だと思いますが、一つの可能性しかみ  
えなくなってしまうのは危機的状況において、非常に不  
利です。もし細胞のなかで同じようなことが起こったら、  
不安定極まりない状態、死ぬ (apoptosis) しかないん  
じゃないでしょうか？

こちらアメリカでは、2000年問題はY2Kとって以前から  
いろいろ対策が施されていたようです。私の知る  
かぎり、非常用の水や燃料を買いこむというのはほとん  
どなかったと思います。おそらくこの違いは多様性の一  
言に尽きます。アメリカには人種、言語、宗教の違うさ  
まざまな人がいて、皆が同じように物事に反応するのは  
難しいことです。私のようにテレビもみない、新聞も読  
まない、無知ゆえに無関心という輩も多様性の一つの要

素です。多様性ゆえに淘汰される集団はもちろんありま  
すが、全体としてみると安定した状態、生物学的にみて  
有利であると思います。

多様性だけでは無秩序を克服できませんが、ここに合  
理性または合目的性が加わると、秩序が生まれます。こ  
ちらですばらしいと思ったことの一つはパーキングメ  
ーターです。日本では繁華街の道路は駐車禁止のところ  
が多くて、車で出かける場合は、高いお金を払って駐車  
場に入れるか、違反を承知で路上駐車するかありません。  
こちらでは普通の道路は駐車禁止でも商店街の前だけ  
は一車線をつぶしてパーキングメーターが備えられて  
いてお金を払えば車を停めることができます。料金も  
reasonableで12分なら5セント、60分なら25セントと選  
ぶことができます。お店があるから客がくる、パーキン  
グメーターのおかげで店も客も警察も皆ハッピーです。  
また、大晦日の夜は多くの人が街に繰り出しますが、車  
で出かけることは禁止されます。そのかわり電車は終日  
ただです。きわめて合理的だと思いませんか？

これらの話はアメリカ全土に通用するとは思いません  
が、多様な人間を合理性でもってまとめようとするアメ  
リカのポリシーが感じられます。確かにアメリカには日  
本のような長い歴史はないけれども、日本が世界で生き  
残っていくために見習うべきところがあると思いました。

さて、最後に少しサイエンスの話をしていただきます。  
近々ヒトの全ゲノムが解読され、細胞内の個々の分子  
の機能もノックアウトマウスなどの知見から解明され  
ることが期待されます。現段階では一つのシグナル伝達  
の系を取り出してみたときの反応について、どの分子が  
どうかかわっているかを観察することができます。しか  
し、細胞のなかには多くのシグナル伝達の系が混沌とし  
て存在していて、生理学的な条件下で起こっていること  
とわれわれが観察できることが必ずしも一致しないこと  
が、サイエンティストにとって大きな壁になっています。  
この問題を解くヒントは多様性と合理性（または合目的性）  
ではないかと思っています。なぜなら、生物の進化はその  
二つによってなされてきて、その結果を今、私たちが  
観察しているわけですから。この問題を多様性と合理性  
に長けたアメリカが先に解明するか、それとも...。いず  
れにせよ、大きな発想の転換が必要でしょう。どんな新  
しいアイデアが出てくるか、考えれば考えるほどワクワク  
します。

## 大野先生からの預かり物

岩島 牧夫 Makio Iwashima

Program in Molecular Immunology  
Institute of Molecular Medicine and Genetics, Medical College of Georgia

本稿を書き上げかけたとき、大野乾先生の訃報に接しました。もともと免疫学に興味をもつようになったのが、先生のHY抗原に関する仮説を学部の発生物学の講義のなかで聞いたときのことで、あれからもう20年。当時化学を専攻しようと思っていた私は、その講義のあと、あまりにも魅力的なストーリーに一気に専攻を代える決意をしたのです。大野先生なくしては、免疫学に携わる今の自分はないといっても過言ではありません。以来、直接ご指導を受ける機会には恵まれませんでした。先生が書かれるものを目にするたびに、ワクワクしながら読んできました。学会などで二度ほど先生にお会いすることもできましたが、仮説を土台にすえたアプローチ方法と、騎士を思わせるその風貌とお人柄にはいつも圧倒される思いでした。もはや先生の仮説をお聞きすることができないのは寂しい限りですが、私よりさらに若い世代に先生から教えられたものの一つ二つを伝えられればとの思いで、筆を取り直しました。

大野先生のサイエンスの醍醐味は、生物学研究において仮説というものがどれだけ強力な道具であるかを示してくださったことではないでしょうか。仮説には大きな仮説から小さな仮説があるわけですが、先生のはいわば大砲のような仮説。自分などはつつい目の前にある小さな仮説に翻弄されてしまうのが現実。こうした顕微鏡的視野を、時には大野先生のおっしゃったような馬上からの光景のサイズに展開できたら、という思いの昨今。大学院時代の恩師Mark Davis先生も、われわれ学生にむかって「常にBig Pictureを意識しろ」と言っておられましたが、これもパラダイムになるようなサイエンスをめざせ、との意味なのでしょう。

さて、指導する立場になってときどき気がつくのが、若い人たちのなかに仮説のないサイエンスをやる人がいることです。こういう人たちは、セミナーで所属する研究室の先輩のデータを示したあとに、突然自分のデータを話しはじめる。いったいなぜそれをやるのか、何をその人が求めているのかがはっきりしない。こういう発表はたとえデータがたくさんあり技術的に高いものがあったとしても、聞いている者にはフラストレーションがたまるばかりです。おそらくともまじめな学生さんで、先生に言われたことを忠実に実行しておられたのですが、これでは、木を見て森を見ず、走れば走るほどいずれ森のなかで迷子になって遭難しかねない。たとえ小さくてもいい

から、自分の森を心の片隅に置いておくことが大切で  
す。

仮説はとても大切なのですが、ここで一つ指摘したいのは、若い人たちがとくに自分の先生の仮説を実験するとき、「仮説」が「仮説」でなく、「真実」として受けとめられてしまう危険性です。つまり、先生の仮説どおりの結果がでない、それは自分の腕が悪いからと、先生の予想どおりの結果がでるまで頑張ってしまうタイプ。これは科学の根本的価値観に反します。指導する側もこれはとくに留意が必要だと感じています。大学院時代、当時パークレーにおられた坂野仁先生に、「実験というのは仮説が正しいか間違っているか、はっきりさせられるように行わなければいけない」と、ある会合で言われて、はっとしました。時には先生の仮説をくつがえず結果をきちんとまとめることも必要でしょう。

そして、一見矛盾するようですが、仮説がくつがえるときのほうが、サイエンスはおもしろい。私自身、TCR鎖の遺伝子再構成の調節機構だと思ってクローニングしたゲノム遺伝子が実は鎖であったり、アダプター分子であろうと予想していたZAP-70が実はキナーゼであったりと、仮説を常にペシャンコにされているわけですが、これが実は一番楽しい。現在は、T細胞内には抗原刺激に対して異なる感度で応答する複数のスイッチがあり、これらのON/OFFの組み合わせが活性化やアナージーといった細胞の運命を決定する変換機構になっている、という仮説である分子まで辿り着いたところ。この仮説がどうなるかが、今後の楽しみです。

何について仮説をどうたてるかというのは、知識だけでなくその人の人柄とか人生観が大きく関わってきます。大野先生の仮説には、確かに先生の壮大な思想と人柄が感じられました。が、昨今は、ビジネスがサイエンスと密接に結びつき、仮説をたてる方向性もビジネスとのつながりを意識することが多くなっています。そんな状況では、何を求めてサイエンスをやるかが、これからの若い人たちにとっての仮説の方向性の選択のみならず、生き方の選択といった問題にもなるでしょう。そんなときの指針になればと、John F. Kennedyの言葉を多少変えて、最後にお贈りしたいと思います。

Do not ask what science can do for you.

Ask what you can do for science.

# アメリカ東海岸でのこのごろ

早川 京子 *Kyoko Hayakawa*

Institute for Cancer Research, Fox Chase Cancer Center

あけましておめでとうございます。2000年。

私どもの研究所は、フィラデルフィアの郊外の閑静なところ。今日、この冬初めての雪が降りはじめ、オフィスから静かな外を眺めています。真っ白に美しい木立が、まるでpost-cardのよう…。そのうち子どもの学校から雪のために早退の電話がくるでしょう。車に依存した社会は、少しの雪でとたんに麻痺しますからたいへんですね。

さて。アメリカの近況報告をしましょう。良きにつけ悪しきにつけ。

昨年の暮れ、lab. head はすべてLegal Seminarに出席すべしと命を受けて、しぶしぶ参加。二日二部に分かれているいろいろなlegal problemのcasesの紹介とHow to prevent lawsuit. 病院、研究所として管理訴訟にかかわった際にかかる膨大な支払金を未然に防ぐ目的でしょうけれど、legalの対処など無垢に等しい私は口あんぐりのセミナー。

まずはHow to hire. 雇用時の面接では、年齢はもとより、marrital status, family, 出身地などを聞いては危険(性別はみれば判断)、とどのつまりは、差別の訴訟を避けるためDon't ask anything. 異性の管理者、職員との関係では、Don't touch, Don't look at any particular body parts. Don't make any potentially, insulting comments. などなど。私はため息をつくばかり。これじゃあギクシャクしますでしょうと思うのは私だけかしら。「私は日本人である」と痛感。とあれ、一つ役に立った項目は、How to fire. とどのつまりは、三度通告すれば(そしてその証拠があれば)、まずだいたいしょうぶのよう。ただし重要なことは、通告なり話し合いなりで、はじめに改善の余地を与えておくこと。アメリカはとくにいろいろな人たちがいますからHow to fireは大切なことで、この点は同感。

まあ、こういった最近の流れはtrivialなことで、日本の若い人たちはこちらにきてすぐに適応することでしょうし、私のような世代でも何とか順応しますね。ただし、一つどうしても私にできないこと。それは、書きもの“英語”です。Presentationはもとより、Documentがもっとも大切な当地では、早く、smoothな、的を射た書き方の能力に欠けることは非常なハンディ。私のよう

に、少々長くこちらに住んで年をとってくると、scienceのみならず、non-scientificな雑用が多くなり、何をやるにもdocumentation。私のようにそこそこの英語能力では、現地英語人が、1分で終わるところを1時間。いくら私でも読み返してsomething sounds wrongがわかりますから、もう一度見直し。ほんとうにwaste of timeです。それで最後に“a”と“the”の誤用を指摘される始末。この歳でまたかいなと思いますね。ことにgrantの判定とか、legalな書類とかadministrationが関与するときは注意が必要。サイエンスにおいてはresult/dataそのものが重要で、ことばなぞと高をくくっていた私にとっては永久に頭の痛いところ。こんな警告なぞ杞憂と思われる方々は幸せ。もし、これは危ないと思うなら、雑用と頭痛は帰国してからと日本人にお勧め。

ここで、Topicは変わって、中国人に。同じ留学生でも事情が大きく違うのは、いま急速に増加した中国人医学生でしょうね。彼らは即応能力がありますし、何事にもhesitateしませんから強いですね。ほとんど何もないscientificなbackgroundから、ことに急速に進歩した免疫分野にみごとにスポンと入り込み、quick successをめざす志には頭が下がります。もうすぐアメリカのサイエンスの社会は、中国人世代になるのでは(ことに医療関係)と思うくらいの勢い。問題は、ほとんど大部分の彼らは帰国しない、あるいは帰国できない状況のため、いつ中国のscienceに還元することやら。私はいつか彼らが中国免疫のリーダーになるのではと密かな期待をもって対している一人ですけれど、いつのことやら。こうした状況をみるにつけ、日本のImmunologyの基礎を作ってくださった先駆者の先生方には頭の下がる思いです。ことに、海外留学から何もなかった日本に帰国し、ここまで若い(もう、若くないかな)充実した人たちを育てたことは、偉大なaccomplishment。退職なされた多田先生、現役の岸本先生、その他、面々の諸先生方の開拓者精神はたいへんなものですね。日本を離れている者にとって、そして他のアジアの留学生たちの状況をみるにつけ、そう思います。

こんなことが、最近のアメリカの傾向と、日ごろ感じていること。

では、皆さん、お元気で。

アメリカ免疫学会 2000年5月12日～16日、シアトル、  
ホームページ: <http://12.17.12.70/aai/default.asp>

# 「レドックス生命科学」の進展と レドックスシンポジウム

西中由美子 Yumiko Nishinaka 京都大学ウイルス研究所

淀井 淳司 Junji Yodoi 京都大学ウイルス研究所

<http://www.virus.kyoto-u.ac.jp/Lab/yodoi1209/>

NO, 活性酸素や化学物質, 紫外線・電離放射線・種々の感染など地球上の生命を取り巻く外環境は, 一般に生命の生存に脅威とされているが, 同時におそらくは適応・進化を促す刺激となる酸化ストレスとして, さまざまな生体応答をひき起こすと考えられる。酸化ストレス応答を含み, 生体構成成分の酸化還元調節による諸過程を包括するレドックス制御のしくみは, リン酸基を修飾するリン酸化反応と並んで, 細胞内のシグナル・情報伝達や遺伝子の修復と制御の基礎となる, 広大で未開拓の分野である。

生命科学における酸化還元・レドックスの問題は, われわれがこの10年余り集中して研究をすすめてきている学問領域である。1980年代後半, 年来の主題である成人T細胞白血病 (Adult T Cell Leukemia; ATL) 研究の過程で追求していた活性因子ADF (ATL-Derived Factor) が, レドックス制御の基本分子の一つチオレドキシン (Thioredoxin; TRX) であることが明らかになった。この分子は, 1960年代から主として大腸菌や植物の世界で研究が展開しており, ヒトを含む高等生物の世界では1980年代当時は専門分野外ではほとんど知られていなかった。しかしながら約10年を経て, 今日では欧米でもNIHをはじめレドックスと酸化ストレスをテーマにした研究活動がきわめて活発になっている。

われわれは, 1989年に「第1回ADF研究会」を発足させ, 1992年まで毎年, 国内研究会を開催し, 1993, 1994年には「レドックスシグナル研究会」として国際シンポジウムを主催した。これは1996年にパリで開催された「酸化ストレスとレドックス制御の国際シンポジウム」に発展した。さらにわれわれは, 昨年11月4~6日, 多くの組織団体からの支援を得て, 「レドックス99京都国際シンポジウム」を開催した (事務局・中村肇他)。

これは, TRXやglutathioneなどの研究分野に加え, NOや活性酸素種を中心とした領域, さらにそれらを介した細胞内シグナル伝達や転写制御など, 今日レドックスというキーワードで包括される研究領域の第一人者が一同に集まる会議となった (参加者157名)。海外からはA. Holmgren (Sweden), Herzenberg夫妻 (USA) ら14名の招待講演者を含め30名以上の参加があった。また, 谷口直之 (大阪大学) による「アポトーシスとその酸化ストレス下メカニズム」, 岡本尚 (名古屋市大) による「レドックスセンサーとしてのNF- $\kappa$ B」, 山村博平 (神戸大学) による「酸化ストレスによるSyk活性化」

についてをはじめ, シグナル伝達や遺伝子発現調節におけるレドックス制御の新しい話題が数多く発表された。37人のシンポジストの発表が延べ3日かけて行われ, 個々の発表の後には非常に熱のこもった討論が繰り広げられた。さらに, 主として若手研究者たちによるポスター発表 (54題) も行われた。そこでは, 話題はさらに広範囲に及び, 今後のレドックス領域の主流となる研究が潜在していることを予感させた。それぞれ違った観点から研究を続けてきた研究者たちが, レドックスというインタラクティブな新しい分野のなかに融合される研究について真剣に討論する場として, 本会は非常に有意義なものとなった。医学臨床, 基礎医学および基礎生化学が融合したレドックス研究領域が今後さらに展開され, 免疫・アレルギー・生体防御機構などの基礎学としても成長することを期待している。

また12月初めの「第29回免疫学会」においては, “ストレスシグナル”のセッション案が本会議には馴染まないとの意見もあって, テクニカルセミナーに変更されたが, 「免疫アレルギーとredox biology」として開催された (事務担当・増谷弘他)。UC BerkeleyのB. Buchananと福井医大の真弓光文らによる, 抗原の還元処理による食物アレルギー治療をめざした研究の話題や, 味の素の三井彰によるTRXトランスジェニックマウスと長寿, 羽室淳爾によるマクロファージのレドックス依存性機能などの話題が提供された。早朝のセミナー会場は満員となり (230名), レドックスの分野が次世代の免疫学者たちにとって興味のある分野に成長してきた証左と感じられた。

シグナル伝達や遺伝子調節レベルでのレドックス制御は新しいパラダイムとして国際的にも定着した感がある。細胞外でのTRXやレドックス制御系の役割は, 感染・炎症・がんや再灌流障害での酸化ストレス防御との関連で新たな展開を示している。

今年度2000年1月には, 日本学術振興会による, 「レドックス生命科学研究委員会」が設立された。

レドックス生命科学の世界は, 生命と環境のかかわりあいを契機とした共存と進化の起源の探究に向かうとともに, 疾患の治療予防, 医薬開発・食品工学などへの応用展開の期待される, わが国が発信し貢献すべき新しい学際的研究領域である。免疫学・細胞生物学など関連諸学の活発な批判, 助言と交流を介してこの学問領域がさらに発展していくことを祈っている。

[敬称略]

# 理事會だより・お知らせ

## 1 . 委員会委員が改選されました（2000年1月から2001年12月）。

賞等選考委員会の新委員は、笹月健彦氏、谷口 克氏、濱岡利之氏、山本一彦氏、渡邊 武氏になりました。教育推進委員会は、サマースクールを中心とする教育関係の仕事を継続することが確認され、現プログラム委員長の斎藤 隆氏がプログラム委員を継続しつつ教育推進委員長となることになりました。この移動により山本一彦氏がプログラム委員長を引き継ぐことになりました。

2 . 免疫学会賞の第3回応募受け付け中です。締め切りは平成12年5月31日（水）です。詳細はホームページをご参照ください。

## 3 . 文部省科学研究費補助金の第一段・第二段審査員が増加されます。

文部省科学研究費補助金「免疫学」の第一段審査委員の数が6名から12名と増加するのに際して、免疫学会から6名、日本アレルギー学会から2名、日本臨床免疫学会、日本炎症学会、日本小児アレルギー学会からそれぞれ名ずつを推薦できることになりました。また、第二段審査委員は2名から4名に増員され、各学会が推薦できる数の振り分けは次回の研究連絡委員会（平成12年2月）で決定される予定です。

## 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12年度（第30回）日本免疫学会・学術集会は菅村和夫会長のもと2000年11月14～16日に仙台（予定）で開催する予定です。

平成13年度（第31回）日本免疫学会・学術集会は、濱岡利之会長のもと2001年12月10～13日に日本臨床免疫学会との合同で大阪国際会議場で開催する予定です。

5 . 平成12年度サマースクールの開催について、斎藤隆新教育推進委員長が責任者を決めて検討することになりました。

## 6 . 国際学会のお知らせ

1 ) アメリカ免疫学会、5月12日～16日、シアトル、ホームページ：<http://12.17.12.70/aai/default.asp>

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」）、Date: 19-23 June 2000, Venue: Harrogate International Center, UK, Web site : <http://www.hlda.org>

3 ) 13th International Symposium on Treatment of Leukemia & Cancer, New York, July 14-18, 2000, ホームページ：[http://www.nymc.edu/fhp/programs/gene/gene\\_therapy.htm](http://www.nymc.edu/fhp/programs/gene/gene_therapy.htm)  
抄録締め切り：2000年4月15日

7 . 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いたします。

西村孝司：北海道大学免疫科学研究所細菌感染部門：

TEL: 011-716-2111(5518), FAX: 011-707-6835, E-mail: [tak24@imm.hokudai.ac.jp](mailto:tak24@imm.hokudai.ac.jp)

石倉浩：千葉大学医学部病理学第二講座：

TEL: 043-226-2059, FAX: 043-226-2063, E-mail: [hishik@med.m.chiba-u.ac.jp](mailto:hishik@med.m.chiba-u.ac.jp)

小端哲二：獨協医科大学医学総合研究所免疫学：

TEL: 0282-86-1111(2166), FAX: 0282-86-2075, E-mail: [tkobata@dokkyomed.as.jp](mailto:tkobata@dokkyomed.as.jp)

竹下敏一：信州大学医学部細菌学講座：TEL:0263-37-2614,FAX:0263-37-2616,

E-mail:[takesit@sch.md.shinshu-u.ac.jp](mailto:takesit@sch.md.shinshu-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催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

## 8 . 会員の叙勲、受賞のお知らせ

以下の方々が高齢に受賞されました。おめでとうございます。

光山正雄 小島三郎記念文化賞

菅村和夫 持田記念学術賞

笹月健彦 日本医師会医学賞

西川伸一 シーボルト賞

なお、名誉会員の石坂公成先生が日本国際賞を本年4月に受賞される予定です。

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

## 9 . 訃報

名誉会員の右田俊介先生（金沢大学名誉教授）が平成11年12月17日にご逝去なさいました。右田先生は、昭和28年九州大学医学部をご卒業後、同大学第三内科入局、米国留学を経て、昭和41年金沢大学教授になられ、金沢大学がん研究所長などを歴任されております。また先生は、日本免疫学会の理事・監査、第17回学術集會会長、免疫実験操作法の編集主幹として日本免疫学会の発展に長きにわたり多大なる貢献をされてこられました。平成5年より名誉会員としてご高配をいただいております。日本免疫学会員一同、先生のこれまでのご貢献に深く感謝するとともに、謹んで先生の御冥福をお祈り申し上げます。

## 10. 会員のホームページ開設のお知らせ

以下の方々をホームページを開設されておりますのでお知らせいたします。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。

今回開設のご連絡があった方

小出幸夫：<http://www.hama-med.ac.jp/w1a/microbio/index-j.html>

宮沢正顯：<http://www.med.kindai.ac.jp/immuno/>

藤井義敬：<http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/surg2.dir/>

烏山 一：<http://www.rinshoken.or.jp/org/1/index-jp.htm>

ホームページを開設された会員でニュースレターへ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

## 11. 公募のお知らせ

平成12年度より特定領域研究A，高次複雑系免疫システムの情報伝達制御（領域略称名：免疫シグナル伝達：領域番号：386，領域代表・平野俊夫）が研究期間3年間の予定で開始されました。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の公募研究（研究期間2年：平成13年～14年）を歓迎いたします。詳しくはホームページをご覧ください。

ホームページ：<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/index.html>

（文責：徳久剛史 [tokuhisa@med.m.chiba-u.ac.jp](mailto:tokuhisa@med.m.chiba-u.ac.jp)  
<http://devgen01.m.chiba-u.ac.jp/>）

編/集/後/記

## 山村雄一先生没後10年に思う

新しい千年紀を迎えて、石坂先生、本庶先生のお二人に特別寄稿をお願いいたしました。石坂先生には、21世紀に向けてもっとも大事なことは、次代を担うプロの研究者をいかに育成するか、また、学閥を越えて研究システムやネットワークが構築できるかにかかるといいたいへん示唆に富んだ原稿をいただきました。また、2000年を迎えて、免疫学を見直すという意味も込めて『結核菌が教えてくれる免疫学の未来』という特集を組みました。本庶会長の「分子化から総合化への転換」に、ぴったりくる特集のようにも思えます。露口先生の「ヒトの免疫系は再びTh<sub>1</sub>から原始のTh<sub>2</sub>に向かいつつあるのだろうか」、そして「結核菌を駆逐することへの戸惑い」という言葉に象徴されるように、免疫系と結核菌の切っても切れない関係が、各先生方の原稿にさまざまな形で述べられています。東先生の結核菌細胞壁骨格（CWS）の研究、徳永先生のBCGから免疫刺激DNAの発見に至る経過を述べられた原稿など、これらの原稿から結核菌研究のダイナミックな歴史が手に取るようにわかります。

今回の特集は、細胞内寄生菌体である結核菌が免疫系に語りかける様子が分子のレベルで明らかにされようとしていることをリアルに伝えてくれます。そして山村雄一先生が力を注がれたBCG-CWSを用いた免疫療法の研究は、林昭先生に引き継がれ、がんの免疫療法の最前線に躍り出ようとしています。折しも今年は山村雄一先生の没後10年であり、この4月には大阪で「第75回日本結核病学会」が開催されます（4月18日～19日）。山村雄一先生が、結核菌によりウサギ肺に空洞をつくることに成功されてから、半世紀が経ち、今、分子生物学を身にまとい、結核研究は免疫学の最前線に飛び出しつつあるように思えます。林先生の「墓の中の山村先生がびっくりして目を覚ますような夢を描くことができる」、そして東先生の原稿にある山村先生の「結核菌は面白いよ」はすべてを語っています。

山村先生の言葉「夢みて行い、考えて祈る」が、結核菌とともに、20世紀と21世紀の免疫学の掛け橋になることを祈りつつ編集後記とさせていただきます。最後に国内外からたいへん読みごたえのある原稿をお送りいただいた先生方に編集委員一同を代表しまして御礼申し上げます。とくに石坂先生にはたいへんご多忙中にもかかわらず日本免疫学会のニュースレターにご寄稿していただき、厚く御礼申し上げます。また、このたびの先生の日本国際賞ご受賞を心よりお祝い申し上げます。

平野 俊夫（編集委員長）<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/index.html>

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：烏山 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）

2000年4月1日 Printed in Japan