

# JSI Newsletter

VOL. 8 NO. 2 (通巻15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10月1日 Printed in Japan

## 特集 21世紀に輝く；免疫学への熱き思いを込めて

### 新しい編集委員長にバトンタッチするにあたって

私が高津先生からニュースレターの編集委員長を引き継ぎ早3年が過ようとしています。この間、編集委員の方はもとより、原稿をお願いしました内外の方々のご理解とご協力のお陰でこの3年間に、本報を含めて6報のニュースレターを発行することができました。

この間、私たち編集委員が追い求めたことは20世紀の分子生物学の先頭に立ってリードしてきた免疫学が、21世紀を迎えて、さらに円熟味を増すとともに、21世紀においても輝ける学問であって欲しいという思いです。

何事（研究、芸術、人生、音楽、小説なんでも）をやるにも、そのことに心、一貫した思い入れなるものがないと人に訴えることができない、逆に人に訴えるためにはこの点がもっとも重要な要素ではないかと思えます。いくら『Cell』、『Nature』、『Science』などの一流誌に論文を投稿しても、その研究内容に、一貫した心、その研究者の主張が無ければ無に等しいと思えます。

ゴッホの絵が、あるいはモジリアーニやミロの絵が、あるいはワグナーやブルックナーの音楽が人に語りかけるのは単に技術が優れているだけではなく、その絵や音楽に作者の心が表現されているからだと思えます。研究もかくあるべきで、たとえ小さな研究でも、研究者の心が、主張が、にじみ出ている研究は素晴らしいと思えます。本当はこのような研究をもっと評価すべきですが、残念ながら必ずしも正当に評価されているとは限りません。これまでの5報のニュースレターで私たちが一貫して主張したかったこと、訴えたかったことは言うまでもなく、現状と過去の軌跡を冷静に分析しつつ、免疫学の将

来は如何にあるべきか、分子生物学の先端を走ってきた免疫学の今後は如何にあるべきかを、みんなで考えつつ、広く免疫学への興味を高めようというものだったと思えます。その思いは免疫学が21世紀にも輝ける学問であって欲しいというものなのです。このような背景で、私たち全員の思いを免疫学会員に訴えるためには、私たちにとっての最後、また20世紀最後のニュースレターはやはりこの特集においてほかには無いのではないかという思いに至ったわけです。

"21世紀に輝く - 免疫学への熱き思いをこめて" ...21世紀に我が国はもちろん、世界の免疫学をリードするであろう多くのホープの方々はその熱い思いを語っていただきました。この思いは21世紀へと小安重夫新編集委員長を中心とする新しい編集委員に引き継がれ、さらに輝けるものになるものと信じつつ、新しい編集委員の方々に私たちの思いをバトンタッチしたいと思えます。

また3年間の私たちの思いを整理するためにニュースレターのバックナンバーの目次をまとめました (p.3, 25)。これらのバックナンバーはすべてホームページに公開しています。さらにネットによる公開討論会“独創的な研究とは”（詳細はp.31）を開催しますので奮ってご参加下さい。

最後に、この3年間、会員の方はもちろん、会員以外の方々からも貴重な原稿をいただきましたことに、編集委員一同心より感謝致します。この場をかり編集委員一同を代表いたしまして改めて御礼申し上げます。

日本免疫学会ニュースレター編集委員長 平野俊夫

#### 会長選挙のお知らせ

平成12年8月2日開催の理事会にて、次期の会長候補者として、垣生園子氏、濱岡利之氏、渡邊 武氏（五十音順）の3名が推薦されました。この3名のなかから、全会員の投票により会長1名が選出されることとなります。本誌28～29ページに会長候補のプロフィールが記載されていますので、これを参考に投票を御願いたします。投票締め切りは10月16日（月）、日本免疫学会事務局必着です。同封の投票用紙と返信用の封筒を使用して必ず投票してください。

# 独創性とは何か，あるいは優れた仕事を成し遂げるには何が必要か

吉村 昭彦 Akihiko Yoshimura 久留米大学分子生命科学研究所

21世紀に輝く，と題して免疫学にける熱き思いを語れ，というご宣託があり，とても私などには荷が重い，と思いつつも勝手なことを書かせていただきます．実は高津聖志先生の免疫の班でも書いたので，今回は違った視点で“優れた仕事を成し遂げるには どうしたらよいか”を考えてみたいと思います（一部，他誌との重複があることをご容赦ください）．

ある晩，テレビのチャンネルをまわしていると偶然NHKで，中村修二氏の姿があった．言わずと知れた，世界ではじめて青色発光ダイオードを開発し，徳島の中小企業から米国カリフォルニア大学教授に華麗に転身することになった，あの中村氏である．テレビの題名はよく覚えていないが，確か“独創はこうして生まれた”とかいうものだったと思う．独創的な研究，独創的な発明，なんとも魅力的な言葉であり，科学者ならば誰もがそう言われる仕事をしたいと願っているに違いない．

しかし独創性とはそれほど大切なもの，あるいはそれほど大袈裟なものであろうか？ 中村博士はテレビでのインタビューに対して「独創的な発明をするために必要な条件」として「常識を疑う」「人のまねをしない」「体で学ぶ」の3つをあげておられた．しかし実験家であれば，これらは常識（すでに一番目の条件にはずれている？）ではないだろうか．

彼の発明にけちをつけるつもりは毛頭ないが，私はすぐれた発見や発明には二種類あるような気がする．それは無から有を生ずるような大発見と機が熟し条件がととのったときにあらわれるタイプの発見である．前者はおそらく天才（あるいは宝くじが当たるような幸運な人）にのみ許され，後者は凡人でも運がよければ手が届くものである（つまり，その人ではなくても誰かがいつかはやれるような仕事）．

前者は実はほとんどないかもしれないが，フレミングによるペニシリンの発見は無から有を生ずるような大発見と言えるのではないか．あのニュートンですら“私の仕事は先人たちの業績のうえに成り立っている”と言っている．一方，中村氏の話をよく聞くと，彼の成功の鍵は基盤のうえに窒化ガリウムという分子のガスを吹き付ける技術の小さな（しかし画期的な）改良にあったようだ．窒化ガリウムは彼が考案したのではなく，すでに多くの研究者がトライして無理と判断したものだった．それでもやろうとしたところはさすがに立派だが，しかし可能性はすでに報告されていたわけだ．有名な利根川先生の業績だって抗体遺伝子の再編成という基本的なア

イデアはすでに出されていて，彼はそれを分子生物学の手法で証明したわけだ．ワインバーグは“idea is cheap”といって実証のほうが価値があると言っているし，ノーベル賞も理論には授与されない．たいへん不公平な気もするが，しかし，これは凡人にも“独創的な大発見”をなし得る可能性を与えてくれている．しかも絶賛される業績であっても実は，実に小さな“改良”で生まれたものがどんなに多いことか．そして絶賛される業績の多くは，当時多くの人々が同じ考えをもっていて“競争”のなかから生まれたものがなんと多いことか．有名なシャーリーやギルマンの脳内ホルモンにあっても存在は示されていて，彼らはそれを純化した．パンチング，ベストのインスリンの発見は確かにすごい，膵臓から何か出ていることはすでに知られていた．今からちょうど100年前，アドレナリンを最初に純化し，命名したのはあの高峰譲吉博士だそうだ．本格的な内分泌学の幕開けを告げる超画期的な大発見であった．これなど日本が世界に誇っていいノーベル賞クラスの研究であるが，当時，副腎から分泌される血圧を上昇させる物質の存在は知られていた．彼の成功は副腎を煮立て，空気にふれさせず酸化による失活をふせいだことにあるらしい．そう言えばエリスロポエチンを最初に純化した宮家先生も，成功の鍵は最初に尿をフェノールで処理して分解酵素を失活させたことだという．

新しい生理活性物質の発見はすばらしく，コールドルームで寝泊まりしたなどという成功物語りとして語りつがれるが，多くは純化，精製の“技術”の問題である．これって独創的なのだろうか？ いや十分に独創的な仕事として評価される．なぜなら誰もが望み，誰もが挑んで果たせなかったことを成し遂げたのだから．そしてその結果新しい世界が開けたのだから．

すなわち“独創的”というのは，同時期に他の誰もか思いつかなかったことをさすのではあるが，実は結果次第なのではなからうか．その工夫によって解決された問題の大きさや価値によって“独創的なすばらしい仕事”という評価が与えられる．問題は実はすでに提起されている場合が多い．どんなに努力し，どんなに画期的なアイデアであっても，それによって得られた結果が人の目につかなかったり，理解されなかつたり，ごくマイナーな領域での成果であったり，その後の科学の発展に寄与しなかつたら，後年それほど評価は与えられないだろう．

こう考えてくると“独創的な仕事”はしたいと思っできるものではないことがわかる．普通は“独創性”は後からついてくるものなのである．私は純粋な“独創性”

など存在しないと思っている。無から有を生み出すような仕事は、はじめから議論する必要はないのである。ほんのわずかの天才が幸運な人にしかできないのだから。

では私なりに考えた凡人が「独創的な発明をするために必要な条件」をあげよう。

「皆が注目している問題，解けば絶賛される問題に取り組む」（人類に役にたつものならなおよい）

「運を信じて人の倍働く」

「小さな工夫を絶えず行い，うまくいくまでくり返す」

みなさん大いに“流行”を追いましょ。方法も“ものまね”でけっこう。難しい問題であれば“ものまね”では前人とおなじ場所で壁にあたるでしょう。しかしまさにその“壁”にあたらなければ何が困難なのかかわからない。そこが「体で学ぶ」ことなのではないか。そのとき壁を乗り越える工夫が生まれる。もしかしたらほんの小さな工夫で乗り越えられるかもしれない。しかしそれでも後世の人は“天才的なひらめき”と言ってくれるにちがいない。したがって“独創的な大発見”に必要なのは“解決すれば画期的と言われるテーマ”と“運”とそれを呼び込むための試行錯誤の数の多さ（すなわち労働時間）なのである。ちなみに中村氏は1年のうち360日働いたそうである。どうです？ これならば中村氏にまで

はなれなくても、私にでもできそうでしょう（ただし320日ぐらいにしないと離婚される）？ 私はこの3つを実践して、いつか“独創的な発見”をしたと賞賛されるようになりたい。しかしこれには“運”という重要なファクターが入っているので、もしかしたら私の説は証明されないかもしれない、ということをつけ加えておきたいと思います。

なお私ごとながら、来春より長年お世話になった久留米大学を去り、九州大学生体防御医学研究所、免疫学（なんと！）部門をまかされることになりました。ますます免疫学から離れられなくなりそうです。思えば久留米に来て5年、科研費といえば当時の一般Cしかなく、教職員も3名というところからスタートして、多くの幸運と多くの方々のご援助によりここまですることができました。とくに高津先生、平野先生には班に加えていただくなど格段のご配慮をいただきました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。折しも21世紀の幕開けを新しい環境でスタートできるのはたいへん幸運なことだと思います。本日に輝けるように、これからも免疫学のなかでも未解決の問題にチャレンジしていきたいと思っております。今後とも会員の皆様のご指導ご鞭撻をお願い申し上げます。

## バックナンバー目次 【通巻10号（Vol.6, No.1）～通巻14号（Vol.8, No.1）】

以下のバックナンバーの記事は、下記ホームページに掲載されています。

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

### 特集

【通巻10号（Vol.6, No.1；1998年4月1日発行）】

#### 免疫学 - 21世紀への展望

免疫学的多様性から学ぶ / 谷口 克  
免疫学は終わったか / 本庶 佑  
時空に映る免疫学 / 桂 義元  
免疫とウイルスの接点 / 菅村和夫  
新たなブレークスルーを求めて / 米原 伸  
生物学としての免疫学か、医学としての免疫学か / 小安重夫  
PhysiologyとしてのImmunology / 湊 長博  
外から見た免疫学 免疫学研究に望むこと / 豊島久真男

【通巻11号（Vol.6, No.2；1998年10月1日発行）】

「免疫学 - 21世紀への展望」を読んで、思うこと、考えること...

免疫学者に何が出来るか / 八木田秀雄  
生体恒常性維持のスーパーシステムとしての免疫バランス / 西村孝司  
独創的研究を生み出すための社会的基盤 / 中内啓光  
免疫系のアルケオロジあるいは理学部出身者の免疫学について / 瀧 伸介

【通巻12号（Vol.7, No.1；1999年4月1日発行）】

#### 日本の免疫学研究体制の現状を探る

独創的研究者を育てる基礎研究の場と先端医療開発の場の構築と連携をはかる / 新井賢一  
より現実に則した Post Doc 体制の確立に向けて / 濱岡利之  
日本の科学研究費の審査システムについて / 橋本嘉幸  
日本の科学研究費とその審査体制 / 谷口 克  
科学研究費の配分と学界 / 西川伸一  
日本における研究費、研究発表の現状解析 / 徳久剛史

文化の相違と学問；J. C. Weil について思い出すこと / 坂野 仁

日本と米国の研究体制の違い グラントシステム / 森本幾夫  
実業と基礎研究 / 篠原信賢  
学ぶものは牛角の如く成るものは鱗角の如し / 羽室淳爾

【通巻13号（Vol.7, No.2；1999年10月1日発行）】

#### 免疫学 - 感染症，移植医療の立場から観る

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  
感染症から免疫学を観る / 西岡久寿彌  
寄生虫感染に免疫学はどう対応できるか / 小島莊明  
AIDS と「得体の知れない」臨床免疫学 / 満屋裕明  
移植免疫；アロ認識の謎 / 笹月健彦  
造血幹細胞移植研究推進への期待 / 浅野茂隆  
脳死・臓器移植 学主導型の試み / 野本亀久雄  
肝臓移植と感染制御 / 田中紘一  
日米での肝臓移植を通して見た免疫学 / 藤堂 省  
心臓移植における免疫抑制療法とCMV感染症 / 福島教偉・松田 暉

【通巻14号（Vol.8, No.1；2000年4月1日発行）】

#### 結核菌が教えてくれる免疫学の未来

ヒトの免疫機構に入り込んだ結核菌 / 露口泉夫  
免疫学へのBCGの貢献；免疫強化DNAを中心に / 徳永 徹  
結核菌由来の免疫アジュバント / 東 市郎  
多機能ワクチンとしてのBCG-CWS / 林 昭  
結核菌とエイズウイルスの不思議な関係 / 中田 光  
結核をモデルとした感染免疫のめざすもの / 光山正雄  
BCGワクチンの改良 / 山田 毅

本誌25ページにつづく

# 輝け！NK, NKT細胞

荒瀬 尚 Hisashi Arase 千葉大学大学院医学研究科遺伝子制御学

私が小野江和則先生のところで免疫の手ほどきを受けた10年ほど前には、抗原特異的認識機構をもたないNK細胞やマクロファージといった、いわゆる自然免疫に携わる細胞は、どちらかという影が薄い研究分野であった。私もどうせ免疫の研究をするなら、主流であるT細胞の機能や分化がおもしろいのではないかと思いこの世界に足を踏み入れたわけであるが、胸腺細胞の解析の過程でNK1.1<sup>+</sup>T細胞なるものに会ってしまった。それ以降、NK細胞様でありながらTCRがでている細胞の研究を続けることになった。

私が研究をはじめた胸腺内NK1.1<sup>+</sup>T細胞（今のNKT細胞）は、当時、谷口克先生や安保徹先生らが研究しておられたV<sub>14</sub>T細胞や肝臓内の胸腺外分化T細胞と似ていたが、それらのT細胞との異同については、はっきりしていなかった。

その間、私どもはNKT細胞が強力なリンフォカイン産生能を示すことや、NK細胞のように非特異的な抗腫瘍細胞障害活性を示すことなど、通常のT細胞には認められないような数々のユニークな特徴をもっていることを明らかにした。

一方、谷口克先生やDr. Bendelacらは、NKT細胞がinvariantなV<sub>14</sub>TCRを発現すること、CD1のようなnon-classicalな抗原提示分子を認識すること、さらに、 $\alpha$ -galactosyl ceramideのようなユニークな抗原を認識することを報告し、NK1.1<sup>+</sup>T細胞がV<sub>14</sub>T細胞であり、通常のT細胞とはまったく異なる抗原認識をすることが明らかになった。

このようにNK細胞が極限られた抗原しか認識しないTCRを発現していること、そして、NK細胞のように非特異的抗原認識機構をもっていることなどから、NKT細胞はさまざまな抗原に应答できる獲得免疫ではなく、NK細胞と同様に非特異的免疫应答、いわゆる自然免疫に関与していると考えられるようになってきた。

NK細胞はNKT細胞よりその研究の歴史が古く、発見されて以来、すでに25年程になるが、やはりこの10年間で大きな研究の進展を遂げた。それは、Ly-49やKIRに始まった数々の抑制性レセプターとそれに続いた活性化レセプターの解明である。

さらに、DAP12やDAP10といった新たなNK細胞のシグナル伝達分子が見つかると同時に、NK細胞によって認識される分子のほうもMICA、RAE-1、そしてH60といったMHC class I分子と弱いホモロジーをもった分子が関与していることが明らかになってきた。

このようにNKT細胞やNK細胞は、いまだ免疫の主流細胞とまでは言えないかもしれないが、にわかに注目を浴びるようになった。日本の免疫学会においても、T細胞

やB細胞と同じように、それぞれ独自のワークショップが行われるようになった。

上述のようにNKT細胞やNK細胞は、通常のT細胞には認められないようなさまざまなユニークな機能をもっているが、これらの細胞が生体内で実際どのような機能をしているのかは、通常のT細胞やB細胞と比べてはつきりしない面が多い。とくに、NK細胞は、抗腫瘍効果や移植骨髄の拒絶反応に関与していると昔から考えられているが、NK細胞がないとどのような免疫異常が起こるかなど、はつきりしない面が多い。

これにはNK細胞が特異的に欠損するマウスが存在しないこともその一因でもある。そこで、私どもは、遺伝子工学的にtoxin遺伝子をNK細胞のマーカーであるNK1.1遺伝子にノックインしたNK細胞欠損マウスの作製を試みた。しかし、toxin遺伝子でNK細胞は除去することには成功したが、そのマウスの系統維持には残念ながら至らなかった。したがって、NK細胞もNKT細胞も、おそらく自然免疫に携わる細胞として、感染防御、発がん防止、免疫応答のバランス制御などにおいて重要な機能を担っていることが期待されるが、現段階においては、不明な点が数多く残っている。

これらのNK細胞、NKT細胞が21世紀において輝くためには、これらの細胞機能と疾患がどのように結びつくか、また、これらの細胞の機能を制御することによって、さらには、これらの細胞を人工的に作り出すことによって癌や免疫病などを治すことができるようになるかにかかっていると思われる。

しかし、NK細胞やNKT細胞の分化過程についても多くは不明のままだし、それらが、腫瘍細胞を認識するとき、どのようなレセプターでどのような分子を認識しているのかについても、上述のように最近一部の分子が知られてはきたものの、その全容は明らかになっていない。また、何のためにNKT細胞はV<sub>14</sub>TCRを発現しCD1抗原を認識するのかというような根本的な疑問も残っている。

現在は、これらの明らかになっていない点を解明し、NK、NKT細胞研究の基礎を築く段階であると思われる。これらの研究がもう少し熟してくれば、通常のT細胞やB細胞を用いてはなかなかできないような新たな治療方法や診断方法が、NK細胞やNKT細胞を用いることによって可能になるのではないだろうか。私は、このような特異な細胞の研究に足を踏み入れてしまったが、21世紀においてもこれらの細胞が重箱の隅に追いやられてしまうことなく、輝いたリンパ球として名実ともに発展することを期待する。

# フランスで、ゲノム研究に携わって

松田 文彦 *Fumihiko Matsuda* Centre National de Genotypage

つい先日、米国のベンチャー企業と各国政府主導の国際協力プロジェクトが、ヒトゲノムのドラフトシーケンス完成の共同発表を行った。80年代の終わりから全世界規模で強力に押し進められたヒトゲノム計画の最大の目標が、今世紀のうちにほぼ成し遂げられ、その全貌が明らかにされようとしている。全ゲノムの塩基配列の情報は、日本の多くの新聞でいささかの誇張をもって報じられたほど、直接的に生命の謎の解明につながるものではない。しかしながら、21世紀の人類がこの貴重な情報を土台にした生命科学の発展から受ける恩恵の大きさを考えると、人類のもっとも大きな共有財産の一つであることは疑いない。

ここ2、3年の間に、ヒトゲノムシーケンスの完成を先取りするように、世界各国でポストゲノムの新しい研究がはじめられた。そして個体間での遺伝子の変異を調べ、変異と多因子型遺伝病の原因や、薬剤に対する感受性との相関を明らかにすることが、ゲノム研究の応用の主流となりつつある。現在、私の勤務するフランス国立ジェノタイプングセンターも、この流れのなかで1998年にフランス政府によって新設され、多因子型遺伝病の解明を最大の目的としている。

しかしながら、こういったアプローチで病気の予知、予防、診断や効率的な治療が本当に可能となるかは今の段階ではまったくの未知数であり、その将来的成果を疑問視する研究者も少なくない。殊に、過去とは比較にならない膨大な量のデータを扱う必要があるため、明確な方針と周到な準備なしでは、単なるカタログ作りに終始してしまう危険性が大きいように思われる。逆にゲノムに携わる者は、如何にしてプロジェクトを成功に導くかを、最重要課題として真剣に考えなければならない。

私は幸運にも研究所のセットアップに参加させてもらい、毎日メンバーの間で続く研究の方向性と将来的な発展、方法論の検討からサンプルやデータの保管方法に至るまでの徹底的な議論から、日本人とは異なるゲノム研究に対する態度を多く学ばせてもらった。

まず最初に驚いたことは、ヨーロッパでは多因子型遺伝病の研究に欠かせない患者の家系のDNAサンプルの収集に何十年もの間大きな努力がはらわれ、多数の検体がほぼ理想的な状態（多くの場合、株化して）で保存されていることである。加えて客観的な数値に基づく正確な診断の記録が、将来の統計解析に有効に利用できるよう整理されており、遺伝学の歴史の長さと共に携わる研究者の層の厚さを感じさせた。異民族の家系も多く存

在するのは、過去の植民地政策の名残と考えるよりむしろ、こういったあたりまえのことを黙々とこなす臨床遺伝学者の病気に対する思い入れの深さと思える。また、多因子型の遺伝病には単一遺伝子病と比較してはるかに多くの家系が必要だが、多数の研究者が共同研究に対しオープンであり、フランス全体、時にはEU全体での大きな共同プロジェクトが組織される。

解析は通常500家系以上、時に1,000家系近くの検体を用いたゲノムのスキニングからはじまり、原因遺伝子の場所を数cMまで絞り込んだうえでその領域に存在する遺伝子のSNP解析を行っており、二つが相互に補い合っている。つまり、ランダムなSNP検索もジェネティックマップがあって初めて生きてくる。この段階ではデータのエラーを如何に減らすかにもっとも注意が払われている。1回のゲノムスキャンで十万単位のデータが生産されるが、実験の人為的ミスを最小限に抑えるために、単純作業には積極的にロボットを導入し、また独立にクオリティーコントロール専門のグループをおき、データの質の評価、解釈の正誤を家系図その他の情報を用いて多方面から検討している。データの質には、マニアックなほどの神経の使いようである。

得られた大量のデータは、余りにも膨大なため、紙と鉛筆はおろか、ちょっとした性能のいいパソコンでは到底どこにあわない。すべてのデータは、コンピュータネットワークを通して情報処理の専門家のチームに送られ、個人の診断記録その他の情報とともにデータベース化され、統計解析の目的に応じたデータが迅速に抽出可能となっている。このプロセスにきわめて多額の設備投資と人材の確保を行った。プロジェクトの要である統計解析は、集団遺伝学者である所長自らが中心となって強力なチームを組織し、幾人もの統計学者がプロジェクトに参加している。統計学の生命科学分野における重要性の認識が日本とはまるで違うことに大きな感銘を受けた。

現在、上に述べたようなラインに沿って、高血圧、喘息、自己免疫疾患など10あまりの病気の解析がヨーロッパ全体あるいは世界規模での共同プロジェクトとして進んでいる。むしろこれらは長期にわたる研究で、成果の評価にはまだまだ時間が必要である。しかしながら、ポストゲノム研究は、得られたデータから如何に有意な情報を抽出できるかが成功の鍵であり、そのための情報処理の整備や統計解析の重要性は、いくら強調しすぎて過過ぎることはないと、2年間の少ない経験ながら切実に感じている。

## 21世紀に私たちがめざすべき免疫学

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

免疫学を志してまだ10年にも満たないのに、21世紀へ向けた思いのような大きなことを書けるはずもないのですが、私なりに今感じていることを書いてみたいと思います。

もともと私は内科医を志し、大阪大学第三内科で研修をさせていただきました。その後、当時第三内科を主宰されていた岸本忠三先生に紹介を受け、審良静男教授のもとで免疫学者をめざすことになりました。免疫学の研究を始めたとき、審良教授から分子生物学の教育を受け、それ以来、分子生物学的手法を用いた研究をすすめてきています。

この原稿を書くにあたり、ニュースレター10号で特集されている「21世紀への展望」を改めて読み返してみました。そこで執筆されている諸先生方のコメントに多く見受けられるのが、現代の免疫学は分子生物学的手法により急速に発展した、ということです。確かに、昨今の発表では、これらの手法を用いたデータをもとに、一分子の生化学的・生理学的機能が明解に説明されるに至っているように思われます。その結果、一つの分子の機能が、議論の余地がないほどにまで解明されています。そして今では、免疫系を構成する主要な分子群はその大半がクローニングされ、その機能が明らかになってきているようです。私自身も、分子生物学を駆使した明解なデータに非常に魅力を感じてきました。

しかしながら、一分子の機能が個々のレベルで明らかになったからといって、免疫学のすべてが語れるようになるのでしょうか。そもそも免疫系というのは、神経系、内分泌系とともに、複雑な高次機能をもつ生体機能を制御する主要なシステムの一つです。さらに、臨床研修中に、今の医学では対処のできない難治性の疾患をいくつかみてきました。これらの難治性疾患のなかには、種々の免疫系の異常がからんでいるものが多数存在しているように思います。今の医学で、リウマチなどの種々の自己免疫疾患の根本的な治療ができるでしょうか。はたまた、炎症性腸疾患などの慢性炎症性疾患が治療できるでしょうか。治療対策どころか、その発症原因までもがまだはっきり理解されていないものも多々あるように思います。これらの疾患は、一つの分子の異常で誘発されるのではなく、多数の因子が重なり合った結果発症すると考えられます。高次機能を有する免疫系の中から疾患の多くには、あるいはほとんどには、多くの因子が関与

しているものと思われまます。

分子生物学的立場からみた免疫学は、ここ20～30年の間にたいへん進歩し、個々の分子の機能を明解に説明することができるようになりました。しかし、種々の免疫系が関与した疾患の理解、治療法の確立が進んだかといえば、そうは言えません。患者さんの立場から考えれば、まだまだなのではないでしょうか。難治性の疾患に苦しんでいる患者さんは、数え切れないほどいます。

また、免疫学者の立場から考えても、高次機能を有する免疫系がいかにこのような複雑なシステムをもつに至るか、という免疫系形成のメカニズムも未解です。T, B細胞など個々の細胞の分化成熟過程は詳細に解析されていますが、包括的に理解されたかといえば、まだまだなのではないでしょうか。免疫系全体をみても、自然免疫系からT, B細胞が主役をつとめる獲得免疫系の賦活化にいたるメカニズムもまだわかっていません。

私たちは次の世紀には、個々の分子の情報をもとにして、免疫系を包括的に理解するための努力をする必要があるのではないのでしょうか。このようなことを言っても、だからそのために何をしたら良いのか、という答えは、残念ながら力不足で私には今のところ用意できていません。とりあえず、非常に魅力のある分子レベルの解析だけではなく、個体レベルで免疫異常、免疫系形成のメカニズムを解析していくべきではないか、と思いはじめています。幸いにも、分子生物学の副産物としての遺伝子改変マウスを私たちは多数手に入れることができます。これらのなかには免疫異常、免疫疾患様の表現型を示すマウスがいくらかでもいます。一つの遺伝子異常から、どのような変化が起こり、何故異常な表現型が出現したかが、明らかにされていないマウスも多数存在するように思います。このようなことを一つ一つ解析していくことからでも、いつか一つの免疫疾患、免疫系形成メカニズムの解明につながっていくのでは、と考えています。多くの人たちの意見に耳を傾け、20世紀の分子生物学を基盤にした免疫学の成果を生かし、これから私たちが何をすべきかの答えを探り出していきたいと考えています。

21世紀の終わりには、免疫系という生命現象が包括的に理解され、多くの臨床応用が実施されているかもしれません。そのときこそ、現代の免疫学は終焉を迎え、また新しいジャンルの免疫学が勃興することになるかもしれません。

**ネットによる公開討論会のお知らせ** “ 独創的な研究とは ” をテーマにネット上での公開討論会を開催したいと思います。詳細は本誌31ページをご覧ください。

## 21世紀の免疫学に思う

真貝 洋一 Yoichi Shinkai 京都大学ウイルス研究所細胞生物学研究部門

私たちが免疫学の創生期でなく過渡期にこの分野に入ってきたものでも、個々の免疫現象は分子レベルでずいぶん理解できるようになったと最近は思います。そういった観点から眺めると、免疫学はある意味面白くなかったという気がしますし、同じような意見をときどき聞きます。たとえば、私がこれまで携わってきた抗原レセプター遺伝子の再構成のメカニズムもほとんどのプレーヤーが出そろい、RAG3分子の出現を待たなくてもその大まかな概要は説明できます。たぶん、同じようなことが免疫学の個々の現象でも当てはまるのではないのでしょうか？ しかしそれは異なる方向からみれば、免疫学という学問がもう一つ高いレベルに移ってきていることを意味しています。私たちは、そのことに意外と気づいていないのではないのでしょうか。

その一方で、多くの先輩研究者がおっしゃるとおり、免疫系が関与すると思われる複雑系のなかでの疾患の多くは、いまだによく理解できずにいるか、あるいは画期的な治療法が確立されずにいます。21世紀の免疫学は、まさにこういったより高次レベルの問題にチャレンジする時代、それが可能になる時代、そういった意味では免疫学はこれからまさに一番おいしい時代になるとも言えます。

平野編集委員長が巻頭で書かれているように、免疫学はこれまで生化学・分子生物学の最先端を走ってきました。そして、異なる分野の多くの研究者が、それぞれの異なる興味と動機で免疫学の分野に参入し、その力によって免疫学はここまで進展してきました。その結果、生み出されたシステムやツールは分子レベルでよく理解されており、その豊富さは他の分野の追従を許さないものでしょう。

たとえば、免疫系の細胞に発現している分子に対するモノクローナル抗体の種類とその数などはそのよい例です。また、免疫系で特異的に機能している分子のノック

アウトマウスはほとんどすべての種類が確立されているといってもよく、免疫系は破綻していても基本的に個体の発生・分化には必須ではないため、いくつかの遺伝子を同時に欠損したマウスを樹立することも容易です。しかし、それでも現状のシステム・ツールだけではまだまだ限界があり、生体内で起きているより高次で複雑なシステムを十分納得がいくまでに理解できるようにはならないでしょう。そこには、いくつもの新たな技術革新が必須であることも事実です。

私の東京の師が以前、「免疫学とはもともと体系的な学問ではなかった」とおっしゃられていたことが象徴するように、免疫学者は他分野からの研究者の参入に対してほとんどアレルギーがないというか、逆にいち早くそういう人たちを取り込む気質があったことが、免疫学をいわゆる最先端の科学に押し上げたとも言えます。まさに私のように、免疫学からは大きくはみ出しているような研究者にも平等であるといったある意味、懐の広さが、いまだに免疫学は魅力があると多くの研究者に思わせるところでしょう。今後ともこのような気質を変えることなく、そしてわれわれよりもさらに若い人たちにも免疫学が面白いと思わせられ続ける限り、21世紀の免疫学は真の意味で輝き続けることでしょう。

最近のパーゼン免疫研クローズのニュースは、免疫学に関わってきたすべての研究者にとっては非常に悲しいニュースでした。しかし、これは免疫学が衰退期に向かっていることを示しているのではなく、単に世の中の時代のトレンドが免疫学ではなくなったということです。ポストゲノム研究のある意味、何ステップも先を進んでいる免疫学は、これからの自然科学研究がいかにあるべきかを示していく研究分野であり続けるはずで

今後とも、何らかの形でこの進展に関わり続けていきたいと思っています。

### 「第30回日本免疫学会・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（平成12年度）」（会長：菅村和夫，副会長：佐々木毅氏，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）

会 場：仙台国際センター（仙台市）

# 20世紀と21世紀の狭間で思うこと

## - サイトカイン転写制御の過去から未来へ -

久保 允人 Masato Kubo 東京理科大学生命科学研究所 免疫生物学部門

私が免疫学を志し、当時、東京大学におられた多田先生の研究室の門を初めて叩いてから早や17年という歳月が過ぎようとしております。当時を振り返ってみると、20代半ばの私には21世紀は遙か彼方のことで、漠然と21世紀を迎えるまでに自分が生涯をかけられる研究課題を見出せればなどと考えていました。

その頃はちょうど免疫学の世界に分子生物学が取り入れられはじめた時代であり、これ以後、T細胞レセプターやサイトカイン遺伝子が次々とクローニングされ、非常に短期間に飛躍的に、これまで抽象的に描かれてきた多くの分子の存在が明らかにされはじめました。サイトカインに対する受容体や、そこに関わるシグナル分子の同定は、免疫学が分子生物学をリードしていることを如実に示した例と言えます。

これら多くの発見は、現在ですでに教科書に書いてあるのですから、いかに20世紀末20年の間に飛躍的に免疫学が進歩したかが分かります。ましてやヒトゲノムの全配列が明らかにされようとしていることや、マイクロアレイを使って一度に数万個の遺伝子の発現が解析できるなど、当時の私にはとても想像もしえなかったことが、新千年期を迎え現実のものとなってきています。

この17年の間に私も、細胞やマウスだけに頼っていた細胞性免疫に、これらをより分子レベルで理解できる分子生物学を取り入れようと試みてきました。T細胞レセプターやこれと複合体を形成するCD3分子がクローニングされた頃、免疫学の世界はシグナル伝達の解明へと進んでいき、多くの研究が細胞表面から細胞内へと伝えられていくシグナル分子へと流れていきました。この時代の流れのなかで、私はこれらとは少し異なる方向性を選びました。免疫系における生命現象を説明していくためには、機能に直接結びついた遺伝子の発現メカニズムを明らかにしていくことが、免疫系における運命意思決定機構を探るうえで、その真理に迫ることができる近道ではないかと考えたわけです。

もともと多田先生の研究室の門を叩いたきっかけは、胸腺におけるT細胞の分化に興味をもっていたためでしたので、ぜひともT細胞の分化過程に関わる遺伝子の発現メカニズムを明らかにしたいと考えました。そこで選んだのが、T細胞機能分化に直接関わるサイトカイン遺伝子というわけです。胸腺において成熟細胞へと分化したT細胞は、それぞれ異なるサイトカインを産生することにより機能型ヘルパーT細胞へと分化し、生体防御を担うこととなります。そして、そのサイトカイン遺伝子の発現がヘルパーT細胞の機能を直接反映することになるわけです。以上のことから、その発現にかかわるシグナル伝達機構および転写発現に関与する制御機構を明らかにすることは、根本的な分化制御機構の解明につながっていくので

はないかと考えたわけです。

私自身この10年近くをT細胞機能分化過程におけるTh2サイトカイン（とくにIL-4ですが）の転写制御の理解に費やしてまいりました。今ではゲノムの構造や配列も明らかとなり、どのような転写因子が関与しているのかや、クロマチンリモデリングの関与など、多くのことが明らかにされてきました。しかしながら、いまだにこれら転写因子がどのように働くことが、IL-4やIL-5の転写発現を誘導し、Th2細胞の分化へと繋がっていくのか、これについてはモデルすら描けない状態にあります。

これまでの断片的な情報を集約していく目的からも、新世紀は新しい局面を迎えていかなければなりません。一つに、ゲノム情報を収集する「ゲノムを読む時代」から、ゲノムを理解する「ゲノムを知る時代」への変換があげられます。データベースを使って特定の転写因子の認識配列がいくら明らかにされても、実際のクロマチン構造上の変化が理解できていなければ、ゲノム情報のもつ意味は理解できないからです。もう一つは、T細胞の分化過程で起こる核内ダイナミクスの可視化ではないかと私自身思っております。改変型GFPの利用により転写因子が核へと移行していく様子をリアルタイムで可視化することは可能となりましたが、転写因子の核内におけるダイナミズムの詳細を知るためには、実際どの染色体上のどこに働くのかを生細胞を用いリアルタイムでモニターできる技術が必要です。現在実存する技術から前者に関しては地道な努力で明らかにしていけますが、後者については大幅な技術革新が必要となるでしょう。ただ、17年前の私を振り返ってみると、それほど遠くない将来可能となる技術なのかもしれません。

今回この原稿を書かせていただくにあたり、われわれの年代はちょうど2つの世紀で均等にサイエンスを堪能することができる、非常に恵まれた年代であることに気がつきました。20世紀の約20年間で、自分の研究課題を見つけスタートさせ、多くの先輩方による免疫学の潮流を見せていただいたうえに、研究生生活の後半20年（もし生きていられれば）は、これらの情報に基づき、新しい世紀で研究を続けられるのですから。

現代の免疫学は非常に細分化されてしまい、学生諸君には細胞生物学と区別しにくい学問になっているようです。しかしながら、自己免疫疾患、アレルギー、臓器移植の問題など、免疫学にはまだまだ解決していかなければならない問題が山のように残されており、とくに若い20代の21世紀のサイエンスを担っていく方々にとっても、免疫学がこれまで通り魅力的な学問であり続けてほしいと思いますし、私自身、微力ながら尽力していきたいと考えております。

## 科学の中の免疫学

宇高 恵子 Keiko Udaka 京都大学理学部生物物理学教室

大学院重点化とやらのに伴い、講座の名前が長くなった。いまだに末尾の「ゲノム情報」しか憶えていない。よそもそうらしい。会議でも「ああ、これってうちのことでしたか」は日常茶飯事。何か理由があつての改名ではあるう。

サポートを受けたり発表の場を設けたりするためには、免疫学の名は必要だろう。しかし、研究には分野の境界が急速に消えつつあるように思う。リンパ球の情報伝達を理解しようと思えば、ガンや発生、神経の研究成果に直接のヒントが見つかる。酵母やハエ、線虫に学ぶところも多い。分子の構造や物性、細胞生理がわからなければ免疫に関わる分子や細胞の行動も理解できない。遺伝子の生物学も重要だ。染色体マップや系統樹をながめていて、「なんだ、こういう“なりわい”の分子だったんだ」と一気に理解が進むことはまれではない。分子や細胞を操作しようと思えば、遺伝子からタンパク質の構築原理、代謝経路、作り方から壊し方までわかっていなければやれない。免疫の生物学を本当に理解したいと思えば、これら異なる分野の膨大な知識と経験が必要になる。

免疫学が基礎生物学に示したのも大きい。多様性のもてる柔軟さとポテンシャル。分子の形は変えないで分子会合により情報を伝えるしくみ。個人的には、連続した会合の強さと特異性をもつ抗原の見分けにおいて、正確に自己・非自己という不連続な線引きをするしくみにもっとも興味をひかれる。しかも、T細胞では、分子の熱ゆらぎぎりぎりのささいなエネルギー差で起こる。その目で生物をながめると、ホルモンとそのレセプターのように、多大なエネルギーで唯一無二の会合の特異性を実現している系はむしろ例外的であつて、生理的な応答の多くは1分子レベルではごくわずかの必然性に由来するものであることが実感される。もっとも正確な分子識別が必要であると思われてきたコドンとアミノ酸の対応さえ、古細菌の例に象徴されるように、1分子レベルでは特異性に意外な限界がある。水という極性の高い媒体中で有機高分子を用いて見分けをする必然なのかもしれない。

急速に動的な分子複合体形成の研究が進んでいる。分子の大きさや拡散速度からすれば無限に大きい細胞のなかで、ものの数秒から数分のうちに方向性のある応答があまり間違わないで起こる。signalosomeという言葉に象徴されるような動的で多様な分子複合体は、いくつかのメンバーを共通に使いながら、質的に異なるシグナルの送り分けにかかわる。複合体形成の場を提供し、反応や輸送の単位として働くscaffold proteinsが次々と同定

され、反応場としての脂質膜ドメインが注目されている。予想どおり、これらの構成分子間の会合の強さと特異性には限界があるらしい。これが正確で方向性のある応答に一気に傾くのは、われわれが免疫系の認識で学んできた確率の重ね合わせによるのではないか。一つ一つの反応の強さや特異性には限界があつても、2つも3つも偶然が重なる状況はごくまれなのではないか。このような問題を解くためには、物理も化学も生物学も駆使して、分子の動きや反応の必然性を把握しながら進む必要がある。一方で、“生理学的に意義のある応答”を“自然な反応の場で”とらえることは大切にしていきたい。

残念ながら日本では、異なる分野間の協力が容易でない。Scienceを縦に通すこともむずかしい。そこから新しい発見も技術の革新も生まれるように思う。ここを解いたら先が開ける、踏ん張って打ち砕くには、なりふりかまわず他の分野に学ぶ必要がある。基礎を学び直す必要もある。体力も時間もかかる。材料や技術の開拓も必要だ。失敗もする、恥もかく。片手間にはやれない。現実には、“これならできる”科学でお茶を濁さなければ来年には間に合わない。

失敗を重ね、不器用にまだ生かされている。どこにも入りきらない夢トンボを生かしておく寛大さがまだ日本には残っているらしい。ありがたい。

「本当にやりたい人に、Scienceをする時間と環境を与える」

いい科学を生み育てるためには、これに尽きると思う。資格のための大学院は困ったものだ。不公平はあつても強力なリーダーシップと質の高いScienceを見抜く抜群のセンスがいるだろう。Basel 免疫研の閉鎖が決まったそう。一つのモデルが過去になりつつある。

ヒトゲノムの解けた年に、日本ではゲノムの名のつく大型科研費が4本立上がった。駒の種類を知り、駒の動きを学んでやっとゲームが始められる。免疫学のような形而上の学問は、ゲームを楽しむところにおもしろさがある。まだ、早すぎるようだ。柔軟にかろうじて生きのびていられたら、と願う。

分野の垣根を気にしないで捨て身でやってきた。やっとのことで実りはじめたと思ったら任期で、また振り出しにもどる。

「それでも、素直に生物学をやりたい」

霞を食って研究だけは続けたい。今まで奇跡的に、個人的なご厚意に拾われ生かされてきた。40歳を過ぎるとさすがに選択肢が尽きる。残された時間で思っきりいい仕事がしたい。

## 免疫学から細胞生物学へ，そして再び...

大野 博司 Hiroshi Ohno 金沢大学がん研究所分子薬理学研究分野

「免疫学への熱き思いを込めて」... 5月の連休明けのある日、平野先生から届いた角2封筒を見て、(バイオメディカル教育研究センター主宰のシンポジウムのポスターでも入っているのかな?)という軽い気持ちで封を開けた私の目に入ってきたのは、上記のようなタイトルの特集の原稿依頼でした。

これまでニューズレターで同世代あるいは年下の方々の免疫学に対する確固としたお考えに触れるにつけ「偉いなあ」と思いこそすれ、自ら真剣に免疫学の将来、そも免疫学とはなんぞやといったことを考えたことのなかった身としては、高邁な21世紀の免疫学論を展開するには力不足ですので、免疫学と私の関わりについて触れることでその責を果たしたいと存じます。

子どもの頃から人の生や死に漠然と興味をもっていた私は、大学進学にあたり「カエルやフナでなく人の研究ができるのは医学部しかない」という思い込みで千葉大学医学部に進学しました(結局のところ現在まで人を研究してはいませんが)。当初は基礎医学に進もうと思っていたものの、同級生がこぞって臨床の教室に入局するのを目の当たりにして(基礎は貧乏だし雰囲気も暗いと言われていたこともあり)、基礎と臨床の架け橋的な存在との独善から麻酔科に入局しました。

しかし、研究への思いは断ちがたく(麻酔科の位置づけが思い込みだったことも大きい? 麻酔科の先生、見てたらごめんなさい)、部活の先輩であった谷口克先生を頼って免疫学教室の門を叩きました。そして、米国留学から帰国直後の齊藤隆先生についてTCR複合体刺激によるT細胞の分化・活性化の研究に従事したわけです。当時はまだTCR複合体のすべてのサブユニットが明らかにはなっておらず、その下流のシグナル伝達もほとんどわかっていない状況でしたが、hotな研究領域の一つであり、国際競争も非常に厳しいものがありました。そんななかでCD3 鎖の遺伝子欠損マウスの樹立・解析に従事し、世界に遅れを取ることなく発表できたのは幸いでした(鎖欠損マウスは、われわれを含め4つのラボで独立に樹立され、すべて1993年に報告されています)。

TCR複合体の細胞表面への発現量は、未熟なダブルポジティブ胸腺細胞からシングルポジティブ胸腺細胞への分化に伴い、約20倍と強く増大します。TCR複合体の蛋白合成自体は2種の細胞間で差がないことから、未熟胸腺細胞内ではTCR複合体が細胞表面に出ずに、あるいは細胞表面に達した後速やかにエンドサイトーシスされ、

おそらくリソソームに運ばれて積極的に分解されていると考えられます。この現象に興味をもち解析するなかから、鎖はTCR複合体を介するシグナル伝達に重要なばかりでなく、TCR複合体の分子シャペロンの機能をももつことがわかりました。

これらの研究を通して、蛋白質の細胞内輸送・局在機構に興味をもち、留学を契機に、現在ではオルガネラへの蛋白質のターゲティングのメカニズムをテーマに研究を続けております。

免疫学(医学としてではなく生物学としての)の進歩の波は、これまで常に他の学問体系や技術の進歩に伴ってやってきたと考えられます。生化学における蛋白質-蛋白質相互作用やリン酸化はシグナル伝達機構の解明をもたらし、細胞工学技術によるハイブリドーマの出現、また分子生物学(遺伝子工学や胚工学)の進歩による遺伝子クローニング技術の向上と遺伝子欠損マウス技術の確立は、免疫系の発生・分化や機能に重要な分子の発見や、その機能の細胞、個体レベルでの解析に飛躍的な進歩をもたらしました。

このような免疫研究の波における近年のtrendは、細胞生物学ではないかと思えます(我田引水ですって? その通りです)。世界的潮流として、90年代半ばから細胞生物学のなかでも、とくにmembrane trafficやvesicular transportに関する研究領域は活況を帯びてきました。

それまでの免疫学では、細胞内における時間軸、空間軸を考慮した蛋白質のdynamicな動きというのはあまり注目されていませんでしたが、この世界の動向を反映するように免疫の分野においても、受容体からのシグナル伝達に関わるDIGあるいはmembrane raft, MHC class I/IIの細胞内輸送や抗原提示コンパートメント、また最近、脚光を浴びている樹状細胞の分化と抗原提示やexosomeなど、まさに細胞生物学に根ざした研究も目立ってきております。私も齊藤先生の共同研究者として、T細胞の副シグナル分子CTLA-4の細胞内局在が、その機能の発現制御に重要であることを示すことができました。

免疫学における細胞生物学的視点の重要性は、これから21世紀に向けても色褪せないどころか、ますますクローズアップされてくることと思えます。私も免疫学に携わってきたものとして、少しでもその発展に貢献し、また免疫学における細胞生物学の輪を広げていきたいと考えております。

## 免疫学の外縁から

山梨 裕司 Yuji Yamanashi 東京大学医科学研究所癌細胞シグナル研究分野（旧 制癌研究部）

百メートルを九秒台で走る人がいるように、学問の世界でも、さまざまな情報を映像として鮮明に記憶できる人がいるそうですし、いわゆる「閃き」を自在に操るように見える人もいます。このような人々が、独自の着想から育んだ大きな構想に基づいて研究を進めている世界の辺縁に身を置きながら、凡庸な発想しかできない者はどのように仕事をすべきか悩み続けてきました。

体力だけを買われ、学部の卒業課題としてマクスム・ギルバート法を命じられて以来、優に十五年以上も考えた末にようやく出した結論が、また凡庸の極みで、少しでも新しい実験を正しく行い、その結果を正しく解釈して次の新しい実験に繋げることに尽きてしまいました。この当然の仕事を繰り返すことができれば、その上で十分に運が良ければ、自分だけの新しい研究の端緒をつかむことができますし、実は、それこそが唯一、平凡な研究者が実験科学に貢献できる機会なのだと思います。

このように書きますと、実際考えていること以上に陰鬱な物言いになってしまいますが、もし次の世紀にも、正しいと思っている実験を安心して続けることができるのなら、それは夢のようなことだと思います。

さて、マクスム・ギルバート法を何とか卒業した後、初めて自発的に興味を持った現象は、チロシンキナーゼ活性をもつ蛋白質が癌遺伝子産物として頻りに同定されたことでした。細胞内リン酸化アミノ酸の数パーセントにも満たないリン酸化チロシンを産生する酵素が、なぜ癌遺伝子産物として高頻度に同定されるのかと言う問題に、他の多くの研究者と同様に深い興味をもちました。当時、修士の課題として与えられた研究の過程で、幸運にもLynと言う新しいチロシンキナーゼを見出すことができましたので、その生理機能の解析を通じて、蛋白質チロシンリン酸化の生理的意義の解明に寄与できないものかと考えました。そのために、まずLynの発現細胞を調べたところ、B細胞などの血球系細胞に強く発現していることが判明し、この結果から、初めて免疫学に助けを求めようと考えました。恐る恐るその門を叩いてみると、免疫担当細胞の分化段階に応じた形態と機能に関して、既に詳細な記述がなされていることを知りました。また、免疫担当細胞が個々の細胞を機能単位としていることと、それらの細胞の維持、調製法が比較的容易なことは、細胞内情報伝達機構を解析する者にとってたいへん都合の良いことでした。初めて入会した日本免疫学会の雰囲気も非常に風通しの良いもので、御指導をお願いしたすべての先生方が、門外漢の話熱心に聞いて下さり、快く協力して下さいたことを印象深く覚えています。そのお

陰で、B細胞受容体とLynが複合体として機能していることを発見することができ、細胞膜上の受容体分子と細胞内チロシンキナーゼの機能的な連結という概念の確立に少しだけ貢献できたことを、当時の純粋な喜びとともに記憶しています。

私事を長々と続けてしまいましたが、私が、細胞内チロシンキナーゼの機能を探っているうちにいつの間にか免疫学に関わってしまった門外漢であり、免疫学本来の重要課題に言及すべき者ではないことがお分かりいただけたかと思います。しかしながら、もし、21世紀の免疫学に何かを希望してよいのであれば、私のような者までをも包み込んでいる裾野の広がりをお願いして欲しいと切に希望します。つまり、生体防御機構に関する現象のすべてを包含するような懐の深さを維持することで、その多様性を利して、私には臆にしか見えない最重要課題に取り組んでいただきたいと思っています。そうであれば、細胞内情報伝達系における蛋白質チロシンリン酸化の役割に対する私の思いも、免疫学への熱き思いと換言できるかもしれません。

再び私事になりますが、B細胞受容体とLynの相互作用を見出した後、私の興味はチロシンキナーゼ下流での出来事に移りました。その結果、B細胞受容体の下流ではHS1蛋白質を運良く同定することができました。また、米国留学を機に、多様なチロシンキナーゼの共通基質であるras-GAP結合蛋白質p62の同定を試みましたが、幸運にもドッキング蛋白質Dokとして同定することができました。面白い事に、蛋白質チロシンリン酸化と免疫学とは浅からぬ縁があるようで、Dokとその類縁蛋白質はすべて血球系細胞で高発現しているようです。そこで、再び実験結果に導かれる形でB細胞系に戻り、最近、ようやくB細胞受容体下流の負の情報伝達因子としてDokが機能していることを報告できました。また、並行して解析を進めているDok-2蛋白質は、T細胞での負の情報伝達に関与しているらしいことも報告されています。期せずして、再び免疫学のお世話になるわけですが、21世紀になっても細胞内情報伝達機構の解析を継続し、その成果をもって免疫学の裾野の拡充に貢献できる日を夢見しています。そのためにも、包容力のある免疫学と風通しの良い日本免疫学会が次の世紀にも維持されることを心から希望します。

最後になりましたが、共同研究者の皆様と御指導を賜った皆様、並びに本稿執筆の機会を与えて下さった編集委員の皆様へ深く感謝いたします。

## T細胞とのつき合い

中野 直子 Naoko Nakano 東京理科大学生命科学研究所

大学時代薬学を専攻したものの、薬学という学問にあまり魅力を感じなかった私が、しばらくのブランクを経てたまたま訪れたのが岸本忠三先生の研究室であった。もう何年ほど昔の話になるのか考えたくないほど昔の話になったが、私のような者を受け入れて下さった岸本先生に感謝しつつ、そこで私がみたものは物質を追い求める猛烈な研究者たちであった。免疫がどんなものか考える余裕もなくただひたすら働く毎日であった。IL-6とかB細胞が研究の中心であった研究室で、ある日、岸本先生が海外のミーティングから帰国されて、“これからはT細胞や、T細胞をやれ”とおっしゃった。ちょうど、T細胞レセプターがクローニングされた頃である。未熟胸腺細胞を *in vitro* で分化させるのが私の最初のテーマだったように思う。B細胞の研究室でよきサポートが得られるはずはなく、ひたすら一人で奮闘する毎日であり“何か自分で見いだす、創り出す”研究姿勢は、そのころ養われたように思う。その後NODマウスの研究に加えていただき、そこで学んだ“自己と非自己の識別”“自己反応性T細胞”“自己抗原”などというキーワードが現在までの研究テーマの中心になっている。

NODマウスのMHCクラスII分子I-A<sup>b7</sup>は最近そのX線結晶解析が発表されたが、その特殊な構造がNODマウスの自己免疫疾患と深くかかわっている。私はMHCクラスII分子についてもっと知りたいと考え留学先を選んだ。場所は乙女時代に崇拜したヨーロッパ絵画を生んだ国にした。自己と非自己の選別の要は、胸腺におけるT細胞の選択であり、ネガティブセレクションの存在はTCRトランスジェニックマウスを用いて見事に証明された。しかしポジティブセレクションは、いかにTCRと自己ペプチド/MHCが相互作用するか不明であり、私は留学先での研究テーマはポジティブセレクションをやりたいと思った。

私が留学した当時、留学先のボスは、胸腺でポジティブセレクションに用いられる胸腺特異的なペプチドリガンドの存在を考えていて、私にそれを探そうに命じた。私はこれを聞いたとき、“そんなものはないのでは”と思いつつ反論したが受け入れられず、胸腺のMHCクラスII分子から溶出したペプチドの活性を追うことになった。半年後、そのプロジェクトが誤りであることが分かり、プロジェクトの変更を余儀なくされた。私は、まだポジティブセレクションをやりたいと思っていた。アパート

の窓の外に響いているサン・トーマス教会のゴローン、ゴローンという鐘の音を聞きながらふと思ったのが、MHCクラスII分子に高親和性に結合するペプチドを胸腺に発現させたらTCRのレパトリーが変わるかどうかということである。そして、そのペプチドを効率良く負荷するためにペプチドをMHCクラスII分子に会合するインバリエント鎖のなかに組み入れたらどうかと考えた。幸いボスはこのアイデアに賛成してくれた。このとき作ったトランスジェニックマウスは、MHCクラスII分子の末端にペプチドを組み込んだMarrackたちの系にまったく及ばず使い物にならなかったが、アデノウイルスを用いてこのキメラ分子を胸腺内に発現させることにより、インバリエント鎖ノックアウトマウスの不完全なポジティブセレクションを補うことができ、特定のTCRのポジティブセレクションに用いられるペプチドリガンドを解析することができた。TCRのセレクションは現在、TCRとペプチド/MHCの相互作用のアビディティ、あるいはkineticsで説明されるが、単一ペプチドを結合したMHCクラスII分子を発現させたマウスなどの解析から、TCRはもともとMHCと親和性があり、単一ペプチドでかなりのレパトリーのT細胞がポジティブセレクションされることがわかってきた。

現在の私の研究は胸腺を離れて末梢でのレギュレーションに移っている。“自己と非自己の識別”は胸腺だけでなく免疫系全体で行われており、自己免疫病は免疫系のバランスの喪失と考えられるのである。フランス留学中に作ったインバリエント鎖-ペプチドトランスジェニックマウスを使って最近分かってきたことは、自己抗原だけではなく自己抗原に似た変異ペプチド抗原に反応するT細胞は、TGF- $\beta$ 1を出すレギュラトリータイプのT細胞に変身するというものであり、生体は自己に対する反応を回避するために、かなりの安全を期しているように見える。変異ペプチドによるTCRを介した新しいシグナル系がみつければ面白いと思う。

そして最後に思うのは、T細胞の波乱に富んだ一生である。T細胞は胸腺での分化・選択を経て、末梢での活性化と死があり、そこで一部残されるメモリーT細胞というものは何であるか、どのように選択され維持されるか興味深い。抗原を認識して活性化することにより、ナイーブからメモリーへ、本質的に何が変化するかみたいと思う。

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

## 現代の「ロゼッタ・ストーン」を前にして思うこと

熊ノ郷 淳 Atsushi Kumanogoh 大阪大学微生物病研究所分子免疫制御分野

21世紀を前にして何か思うところを書くよう仰せつかったわけですが、大それたことを書くような分際でもなく、若輩者が生意気なことを書いて諸先生方に不快な思いをさせても申し訳ないし、かといってお断わりする勇気もなくどうしたものかと、ここ数週間どんよりとした気分です。

ただ最近では学会に学生会員も増えているということで、ここいらで学生に毛の生えたような私にでも書かせてみようと思われたのだらうと勝手に解釈し、身の丈にあった等身大の文で気楽に書かせていただくことにしました。

先頃ついにヒトゲノム計画の成果が発表され（もうそろそろと予想されていたことですが）興奮した矢先、Drosophilaのほうのゲノム構造をもとに「神経の特異性および多様性」について大変示唆に富んだ報告がなされました〔(Cell, vol.101, No6, 671-684, June 9, 2000)の表紙を飾った論文ですので既に読まれた先生方も多いと思います〕。

その報告とはヒトの Down syndrome cell adhesion molecule (DSCAM)のDrosophilaのホモローグを単離し神経発生過程でのaxon guidanceに関わっていることを示したのですが、そのなかで Dscamの50個の isoformのcDNAを詳細に解析し、そのgenomic DNA上の位置を確認したところ興味深いことにDscamのcDNAは24個のexonに由来し、そのうち4つのexonは微妙に異なるアミノ酸をコードした複数の類似したalternative formからなるクラスターを形成し、理論上形成され得る alternative splicing formの数はなんと38,016通りにも及ぶということが明らかとなりました。

isoformのcDNAの解析からすぐにそれをもとのgenomic DNAの上にmappingできると言うのは、今の時代ならではといえますが、Dscamというたった一つの神経系の遺伝子が理論的には38,016通りものvariationを持ち得ると言うのは驚くべきことですし、一つの細胞上にはDscam以外のさまざまな分子が発現し、相互に影響を与えながら存在しており、そこからさらに気の遠くなるような数のoutputのvariationが生み出されているとも考えられます。

進化という観点から考えると、神経系は今あるような免疫系よりもずっと古くから存在しているということです。わが国の偉大な免疫学者の方々が解き明かしてこられたように、免疫系は多様な抗原に対応するために免疫グロブリンの再構成をはじめとする多様性を獲得するための種々のメカニズムを有しています。

一方、神経系もその複雑な構造、もっと大きな捉え方をすれば個々の個性といったものからも想像できるように、これまた精緻に構築された特異性、多様性を獲得するための仕組みを有していると考えられてきました。

Dscamで明らかにされた遺伝子構造は、免疫系が多様性を獲得するための機構を有する以前からすでに神経系においてその原型となる機構が存在していたことを示唆します。免疫系の勃興期には、元からあった神経系ですらに機能していた分子がさまざまな形で生体防御にも利用され、あるものはうまく適応して（相手方を見つけて）、現在でも機能しているのかもしれませんが。さらにいえば、免疫系はその進化の過程のなかで、神経系においてすでに存在していたこの多様性獲得のための遺伝子構造を巧く取り入れ、さらに巧緻かつ精巧な仕組みを作り上げてきたのでしょうか？ 免疫学に携わるうえで神経系からの「レッスン」に真摯に耳を傾けなければと実感すると同時に、ゲノム計画の成果により、今後ますます分野の垣根をこえて一つの統合された生命体として生物を捉えていかなければならない時代になるんだなあと思えて痛感させられました。

歴史を紐解けば、ある意味で今と同じような時代がかつてありました。1798年、古代エジプト文明に対して子どもの頃より強い憧憬を抱いていたナポレオンは、念願のエジプト遠征に際し数万の兵士と数百人のフランス精鋭の学者達からなる大学術調査団を前に、「兵よ、（エジプト）4000年の歴史が君を見ている！」と語りかけたそうです。そしてその翌年、ナイル川河口付近の街・ロゼッタで謎の古代エジプト文字ヒエログリフを刻んだ石碑「ロゼッタ・ストーン」が発見され、イギリスの科学者トーマス・ヤングらとの激しい解読競争の末、その発見から約20年後の1822年、フランスの若き天才言語学者シャンポリオンがついにその全解読に成功しました。

古代エジプト人が心血を注いで刻んだ一つひとつの文字から、数千年の歳月を経て立ちあらわれたのは眩いばかりに光り輝く古代エジプトの姿。「ロゼッタ・ストーン」に刻まれたヒエログリフがその正体をあらわした瞬間、シャンポリオンは感激の余り気を失ったそうです。遺伝子の全配列（ロゼッタ・ストーン）を皆が目にすることができると、近い将来そこから立ちあらわれるであろう生命の神秘とは一体どういうものなのでしょう？

人類の歴史は数十万年といわれています。その歴史の視線を意識しつつ、偉大な諸先輩方のおかげで、今の時代に研究生活を送れる幸せを自覚して今日もピペット片手に頑張りたいと思います。

## 浮き草のようにふわふわと

近藤 元就 *Motonari Kondoh* Pathology, Stanford University School of Medicine

ぼくらが学生時代の東北大学医学部の免疫学の講義はいろんな講座の先生が入れ替わり立ち替わりしていった。そうすると、結構重複して話される事柄がある。ところが、ある先生はcytotoxic T cellと言うけど、ある先生はkiller T cellと言ったり、あるいはただkiller cellと呼んだり。そうなってくると、同じものを意味しているのか違うものなのか、natural killer cellとの関係はいったいどうなっているんだ？ とか、混乱の極みだった。

免疫学は言葉の学問だ、と言っていた先生もいたけど、言葉の意味がわからなくてはどうしようもない。教科書を見てもわからない。かくして、免疫学の本試験では1学年120人中、80人が不合格となる、記念すべき免疫学第一期生となった。ぼくらの学年以前は免疫学は独立した教科ではなく、他の関連した教科のなかで教えられていたらしい。いわずもがな。ぼくも80人の中の1人。

さて、免疫学の講義のなかで唯一印象に残って今でも覚えていることは、免疫とは自己と非自己の認識であるという定義である。なぜ、自己を攻撃することなく多種多様な外来抗原を認識して排除することが可能なのか。こういう話になると中心となってくるのはT細胞となる。というか、自分のなかでの免疫の主役はいつの間にか勝手にT細胞になっていた。MHC restrictionとか、胸腺でのpositive, negative selectionとかそういう‘うまくできているなあ’という部分への興味が強くなっていった。

大学院時代に与えられたテーマ、マウスIL-2受容体鎖の機能解析、というところから、X連鎖重症複合性免疫不全症との関連で、T細胞の分化とか、もっと上流のリンパ球へのcommitmentとか、そういう部分を調べることになったのは幸運であったという他はない。

学位を取ったらすぐに留学したいと思っていた。漠然と実際の免疫の場でのT細胞の機能解析をしたいと思っていたが、ひょんなことからStanfordのWeissman Labに行くことになった。いまだにhomingとかをやっているのかなあ、と良くわからず来てみると、免疫のlabというより、造血幹細胞のlabという雰囲気、こんなところに来なきゃ良かったと、かなり長い間思っていた。しかし、Irv からテーマを特別与えられることなく（胸腺をやれ、と言われたような気はする）、日本でやってきた続きをやることができたし、何より、それをするために必要な物理的条件、つまり、実験系が備わっていたというのは幸運以外の何物でもない。

ということで、現在、注目しているのはリンパ球系にcommitした直後と思われる細胞群である。sorterで単

離してきたその細胞群は必ずしも均一の細胞で構成されているとは言えないが、T, B, NK細胞への分化能力を保持している細胞がmajorであることはまちがいない。疑問は一体、どのような遺伝子発現が造血幹細胞からリンパ球系へのcommitmentを決定するのか、また、さらに下流のT, B, NK細胞への分化はどのように誘導されるのかということである。サイトカインやサイトカイン受容体のノックアウトマウスが、あるリンパ球系統のみの欠損という表現型を見せることから、それらのサイトカインがリンパ球の分化に重要な役割を担っているのはまちがいない。そうすると、そのサイトカイン受容体の下流のシグナル伝達機構を調べることにより、リンパ球分化過程で重要な機能を担う分子が同定され得るのではないか。そう思いながら現在、じゃあ、どうやってそれを調べることができるのかを思案しているところである。

ぼくが大学院時代に免疫学会や班会議などに行くと、サイトカイン受容体やシグナル伝達機構の解析は免疫学ではない、というような雰囲気を感じたことがあった。自分も‘そうかもしれないなあ’、と寂しく思ったこともあった。でも、今では学問領域に線を引こうとすること自体が不可能になってきていると感じている。ある遺伝子の免疫系に対する機能を解析しようと考えてノックアウトマウスを作ったら、むしろ、神経系の異常の方が目立ったなんて話は、もはや珍しいことではないだろう。

今、重要なのは、問題点を見出したとき、それが免疫に関係あるとかないかということではなく、scienceのなかでの重要度をいかに判断していくかだと思う。何かのmeeting (Keystone?)で、ある1つの分子がmemory T細胞と脳のいわゆる記憶という現象とともに重要な機能を果たしているという話があったけど、それを聞いて目を輝かしていた大学院生がいた。その話自体を、そしてその話を聞いて感動している学生をバカだと片づけてしまうことは簡単だ。でも、scienceというのは既成概念では説明できない事象の発見によって進んできたはずだ。新しい感覚をもった人間を受け入れる器は日本で準備されているのだろうか。

既成概念となっていることでも、実は良くわかっていなかったり、単なるモデルが一人歩きしているだけのことはまだあるような気がする。1つずつわかっていること、わかっていないことを整理して行って、実際に確認をしていくうちに、何かおもしろいことが見つかるに違いないと思っているんだけど、果たしてどうだろうか？

## “ 夢見て行い，考えて祈る ”

渋谷 彰 Akira Shibuya 筑波大学基礎医学系・免疫学

JSI Newsletter は私の愛読誌（？）の一つであり、私のオフィスの書棚には1993年10月1日発行の創刊号から最近までの全14号がファイルにしてとり揃えてあります。个性的で偉大な多くの先達の先生方から、免疫学の来し方を教わり、行く末についての展望を聞き、そして行間に現れる研究者としての生き様に触れ得ることは、まさに私の研究にとって大きなdriving forceとなっています。かくして人の論文はあまりたくさん読む方ではない私でも、このようなものは最初から最後まで大いなる興味をもって読むこととなります。

JSI Newsletterの歴史は実は私の免疫学研究のそれとちょうど重なっています。大学を出てから12年間、私はきわめて多忙な内科（血液）臨床の一線に従事し、その後半にはヒトのNK細胞の分化の研究をそのかたわらに行っていました。しかし二足の草鞋にジレンマを感じはじめた私は、心機一転のつもりで、職を辞し、DNAX研究所のLewis Lanier博士の研究室に飛び込み、免疫学のイロハを学びはじめました。ちょうどその頃、日本から届いたのが本Newsletterの創刊号だったのです。このような経緯もあり、通巻15号にあたる今回、寄稿させていただく機会を得たことに感激しております。ただ、“21世紀に輝く”という特集にあたって免疫学への熱き思いを語りなさいということになると、免疫学研究者として経歴の浅い私には面はゆく、多少困惑していることも事実です。

最近のテレビで、さる高名な作家が、職業に貴賤はないが、生き方には貴賤があると発言しているのをたまたま耳にしました。その心は、人間は自分には何ができうるのかを知り、それぞれが自分のできる範囲のことを精一杯やらなければならないということだと解説していました。

私はこれに研究者としての自分を重ね合わせて聞いていました。“夢見て行い，考えて祈る”という山村雄一先生の有名な言葉は、このことにさらに研究者としてのロマンを付け加えたものであろうと自分なりに理解しております。そしてその結果は（少なくともその研究者個人の）人知の及ぶところではないということでしょうか。

私がそもそもNK細胞を研究対象として選んだ一つの理由は、他のリンパ球と異なりNK細胞は当時まだまだ未開の領域であり、臨床家の自分でも何かができるのではないかと考えたことでした。そこでまだだれも行っていなかったヒトの骨髄幹細胞からNK細胞への分化を誘導する系の確立を試み、たまたま成功しました。DNAX研究所においても、研究室中がNK細胞の活性化抑制機構を明らかにするべく、そのレセプターの同定に夢中になっていた頃、いまさら素人の自分が出る幕ではないだろうと、一人で細々と逆に活性化をトリガーするレセプターの同定を試みはじめたものです。どうも私には人が集

まる所には尻込みしてしまう気弱な性癖があります。幸いNK細胞の活性化を誘導するモノクローナル抗体を得、これを用いてさんざん苦労したあげく（しかし、私の人生でこれほど楽しい思い出もないのですが）、DNAM-1という分子を同定しました。最初の論文を発表するや否や、これに多くの人が群がっているいろいろな角度からこの分子を解析し、その生物学的意義がたちまちのうちに明らかになるということは科学の発展においては理想ですが、幸か不幸かしばらくは誰も群がってきてくれませんでした。MedlineでDNAM-1をひいても自分の書いた論文だけしか出てこないのはいささか悲しいものです。世界中のNK細胞研究者は、inhibitory receptorの研究でそれどころではなかったのです。それでも私にはとりあえずはDNAM-1しかなかったのです。この分子一つ満足に解析できずに、他にまともなことができるはずがないという思いもありました。その後の研究により、DNAM-1はそれ自身接着分子でありながら、LFA-1接着分子と複合体を形成し、そのシグナルトランスデューサーとしての機能ももつという予想もしていなかった不思議な事実が明らかになりました。DNAM-1は今年、CD226に認定され、いささかの感慨を憶えています。しかし、まだまだ自分の責任は果たし終えていないと気を引き締めてもおります。

一方で、NK細胞のactivating receptorの問題はまだ十分解決しておらず、私は新たにNK細胞の活性化を誘導するモノクローナル抗体を作製しました（未発表）。この抗体を用いた発現クローニングによって得られたクローンは、目的のNK細胞の活性化を誘導する分子ではなく、IgM抗体に対するFc受容体でした。プローブとして使用したモノクローナル抗体のクラスがIgMであり、そのFc部分で結合した分子を単離してしまっただけです。

ところが、まったく驚いたことに、Fc $\mu$ 受容体はその領域の研究者がこの20年来追い求めてきた幻の分子だということです。実験の失敗によって得られたこのようなものはセレンデピティというにも憚られます。セレンデピティは、常に待ち受けている者に偶然に、かつ不意に現れることを言うのでしょうから。それでも、他の研究者ではなく、自分の前に現れてきてくれたことを私は大切にしたいと考えています。

免疫学に限らず、すべての領域で21世紀に向かって大きな旗を打ち立て、それに向かって努力する必要があります。しかし私は「夢見て行い，考えて祈る」というスタンスが気に入っています。何が自分のできるかを考えつつ、真摯に科学する限り、免疫学研究はこれまでと同様、私に対して新鮮な驚きと喜びを与え続けてくれるだろうと期待しています。

# ご安心下さい．きっと大丈夫！

野老やよい Yayoi Tokoro 筑波大学基礎医学系免疫博士課程3年次

「第3回免疫サマースクール」に参加させていただきました．第1回，第2回同様，今回も「かずさアカデミアパーク」で行われ，まず場所の豪華さに驚かされました．もちろん，サマースクールの内容そのものも，やはり，ゴージャスで，大きく分けて2つの理由から，このような「スクール」を来年も，再来年も続けていっていただきたいと思えます．

一つ目の理由は講師陣の豪華さです．どの先生も，学会では座長クラスの先生ばかりで，プログラムが送られてきたときは本当に驚きました．でも，もしかして，これが理由でサマースクールへの参加を躊躇していらっしゃる方がいらっしゃるのではないのでしょうか？

つまり学会に一回でも参加されたことのある方にならお解りいただけると思いますが，サマースクールでの講演を完全に理解するにはかなりの知識が必要とされると思えます．初めの1/3はわかっても，途中で迷子になり，結局，最後のサマリースライドを読むことで理解したつもりになるパターンです．それと同じことがサマースクールで起こってしまうことを懸念して「もう少し勉強をして，理解できるようになってから大御所の先生方の講義を聴きに行こう」と思ってしまった方がいらっしゃるのではないのでしょうか？

ご安心下さい．学会などでの発表とは異なり，どの先生の講義もアイデアや考え方を模式的に示したスライドと，実際のデータを示したスライドとを程良いバランスで組み合わせた非常にわかりやすいものになっています．学会でのシンポジウムについていけなかった方でも，きっと大丈夫，だと思えます．

また，講義のなかには研究の経緯や途中でのご苦労話とか歴史もふまえてあり，現在の自分と比較しながら（あつかましい？）聞くこともできました．さらに講義の後，もし，疑問が残ればご本人に質問するというチャンスにも恵まれました．「スクール」ということもあってか「いい質問」というよりも，「素直な疑問」をぶつけること

ができたような気がします．

もう一つ講師陣が豪華で良かった点があります．それは夜の自由ディスカッションのとき，雲の上の先生と至近距離でお話することができた点です．先生の表情，話し方，そして笑いのポイントなどを感じることができて，偉い先生，というよりは研究をずっと続けてこられた大先輩といった，親近感をもつことができました（失礼かもしれませんが）．

さらに先生の学生時代，留学されてからの挫折，苦労話や，どうやってそれにうち勝ってきたかなど，人生についてお聞きしているうちに個人的な「尊敬」の気持ちが生まれてきて，ビッグ・ネームといわれる先生をもっと身近に，そしてもっと尊敬してみることができるようになった気がします（益々あつかましい？）．

2つ目の理由は生徒間の交流です．3人一部屋の合宿なので，必然ルームメイトとは仲良くなりました．通常，一日中研究室にいて，会話は同じ研究室の人間に限られるので，他の研究室の方とお話することはとても新鮮でした．同じ目線で研究に対して抱えている不安や希望などを語ることができて，よかったと思えます．

また，今回，メーリングリストも立ち上げていただき，全国に広がって交流の場をもつことができたのも，免疫サマースクールに参加したことによってもたらされた一つの財産だと思っています．

まだ，免疫サマースクールに参加されていらっしゃる方がいらしたら，是非，参加されてみてはいかがでしょうか？ サマースクールに参加して下さった講師陣のエネルギーあふれるオーラにあたり，同世代の若手とお話をし，自分のなかにある「研究」に対する気持ち，意気込みなどをあらためて考えるだけでも価値はあるように思います．

本当に最後になってしまいました，今回のサマースクールのため多くのお時間と体力をさいて下さった組織委員，および講師の先生方にお礼を申し上げます．

## 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：領域代表・平野俊夫）が研究期間3年間の予定でスタートしています．基礎免疫学，臨床免疫学を問わず広く免疫学研究に従事されている方の公募研究を歓迎致します．今年度は研究期間2年（平成13～14年）の研究を公募しますので，最後の申請のチャンスとなります．奮ってご応募下さい．詳細は下記ホームページをご覧ください．

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

# Serendipityに出会えた夏

中島 崇裕 *Takahiro Nakajima* 宮崎医科大学医学部6年

7月24日より「かずさアカデミアパーク」で開催された、免疫サマースクール2000に参加いたしました。学部学生から参加した一人として、今後参加される方（とくに学部学生）の参考に少しでもなればと思い、私個人の感想を述べさせていただきます。

私がなぜ免疫サマースクールに参加したいと思ったのか、3つの理由をあげてみたいと思います。

第一に、なんといっても講師の先生方が非常に有名な先生であるという点です。今回講師を務められた先生方のお名前は、誰もが一度は聞いたことがあると思いますが、「そんな先生は一体どんな人なんだろう？ 実際会ってみたい、直接お話を聞いてみたい」と思ったことが参加の一番の理由だと思います（要するにミーハーだったのです）。第二に、私はベッドサイドでの実習を終えようとしていますが、病態を本当に理解するには基礎医学の理解が不可欠であると感じていました。スクールを通して、病気の「根っこをつかむ」ヒントになればと考えました。第三に、私は、現在医学部6年生ということで、将来の進路に関していろいろ考えていますが、臨床と研究をもう一度見つめなおすことで、自分の進路を決めるうえできっかけになればと思いました。

このような理由で参加しましたが、サマースクールを終えて、本当に参加して良かったと思っています。

私は、学部学生も参加可能のスクールということから、基本的な講義も行われると思っていましたが、実際は講師の先生方の専門とされる領域の話題が中心でした。実際の実験に関するお話も多く、専門用語や略語に戸惑い、ことさら分子レベルの話となるとまったく分からない状態でした。例えば「クラススイッチ」が起こることは知っていましたが、そのメカニズムとしてあんなにも「すごいこと」が起こっているのだということは、当日、初めて知りました。そして本当に活発なディスカッションが行われましたが、私は質問することはおろか、話の内容にさえついていくことができず、「本当にこんな所に来てしまって良かったのか？」と思いはじめていました。

夕食、大学院生などの口頭発表を終えて、講師の先生方とのフリーディスカッションとなり、多少重い気分で会場に向かいました。筑波大学の中内先生、九州大学の笹月先生に、講義のレベルが高く、これから不安であることを言うと、先生方は、「細かいことが大切のではなく、免疫がどんなものなのか感じをつかめれば良い」とおっしゃり、将来の進路の選択に関しても、「どンドン外に出て、一カ所にとどまらず、いろいろな施設で頑張ったほうがよい」とアドバイスしてくださいました。

2日目には、北野病院の高月先生の講義がありました。宮崎県はATLの患者さんが非常に多く、免疫サマースクールで高月先生にお会いしたら、絶対に質問をしようかと

えていました。講義が終わり、いざ質問するというとき、私はいままでに経験したことのないくらい緊張し、声が震えるどころか身体も振るえ、必死の思いで質問をしました。「どんな反応が返ってくるのだろうか？とんでもないことを聞いてしまったのではないか？」、不安でいっぱいでしたが、先生は学生であることもふまえて、丁寧に分かりやすく説明してくださいました。この経験はこれまでとても良い思い出となっていますし、質問してからは「さっき質問をしていた学生さんですよ」といわれ、他の参加者との交流のきっかけにもなりました。

さて、私の感想のタイトルは「Serendipityに出会えた夏」ですが、serendipityという言葉は、大阪大学の岸本先生の講義で知りました。serendipityは辞書で引くと「掘り出し物を見つける能力」とあります。先生は日本の研究者が大きな発見をするためにはどのようにしたらよいのか、「夢みて行い、考えて祈る」ということをお話しされました。京都大学の本庶先生は、石ころとダイヤを見分ける例にたとえて、やはり研究で成果をあげるにはどうしたらよいのかについてお話しされました。私がこのサマースクールに参加して、本当に良かったと思えるのは、このように超一流の先生方から、直接、philosophyのお話をお聞きすることができたことです。スクールの初めは専門用語などに戸惑っていた私でしたが、このような先生方が語る哲学に直に出会えたことは、私にとってまさに掘り出し物に出会えた体験であり、また、もっとも大切なことであつたと思います。

最後に、サマースクールとはどんなものであつたか、学部学生の立場から書いてみようと思います。講師の先生方がすごいと言うことは、書く必要もないと思います。施設や食事は、免疫学会が個人で支払う費用と同額程度の支援をしてくださっているということで、たいへんすばらしく、学生ではとても経験できないような生活ができました。夕食後のフリーディスカッションでは、連日ビールを飲みながら、ざっくばらんに学術的な話から世間話まで話しました。3日間を通じて、参加者の中で深夜12時以前に寝た人はいないのではないのでしょうか？午前中のセッションでは途中でコーヒープレイクが挟まり、とてもゆったりとした気持ちで講義に望むことができました。3日目の夜は懇親会があり、今年は慶応の松木さんを中心として、参加者のメーリングリストが立ち上がり、今後も参加者の横のつながりが続き、互いを高めあっていくことができると思います。

こんなにすばらしい体験をさせていただき、オーガナイザーをつとめられた先生方、講師をつとめられた先生方、そして参加者の方々、どうもありがとうございました。そして、来年はより多くの学部学生が、免疫サマースクールに参加したらいいなあ、と思っています。

# 細胞社会学：Costimulation研究とともに

東 みゆき Miyuki Azuma 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔機能再構築学系口腔機能再建学分子免疫分野

平成12年4月より、大学院重点化の組織改編に伴って、新しく新設された分子免疫分野を担当させていただくことになりました。正式な所属名称を略さずに書くと、なんと漢字で41文字という長いものですが、簡単に言うと“歯学部分子免疫”で歯学系大学院に設置された免疫学教室で、これは本邦では第1号ということです。7年ぶりに母校に戻ってきたわけですが、組織の改革はしたものの何ら設備の拡充もなされていないので、正式な実験室スペースはなく間借り状態で、スタッフの部屋もなく教授室に全員の机を運び込んでのスタートとなりました。不自由なことばかりで、これほど何もない状態でどこまでできるのか/できないのか、一つの挑戦だと思っています。物質面では何一つ恵まれていませんが、幸いにも、学生時代から慣れ親しんだ街と、周辺に免疫という共通の興味をもっている多くの諸先生方や熱心な学生さんたちに囲まれていることがなりよりの救いだと思っています。

私は、大学入学以前より免疫学に興味をもっており、東京医科歯科大学歯学部を卒業後、すぐに口腔外科を専攻し大学院に進みました。選択の理由は当時歯学部で免疫の研究を行っていたのは藤林孝司先生（現獨協大学口腔外科学教授）を中心とする口腔外科のグループだったからです。院生の間は、昼は隣の順天堂大学免疫学の奥村康教授のもとで免疫の基礎を学び、そして夜は医歯大でLAK細胞（IL-2活性化細胞）による癌免疫療法の開発研究にたずさわって、基礎検討から実際に口腔癌患者を対象に臨床試験を行うところまで達しましたが、いざ投与してみると思ったほどの効果が得られず、LAKのような非特異的なものではなく、免疫系のもっとも優れたシステムである抗原特異性を生かした細胞の活性化が重要だということを感じたのです。

その思いがあったせいでしょうか。米国の留学先であるキラー細胞の細胞障害機構を解析する途中で偶然興味をもったのが、CD28分子でした。このCD28分子との出会いが、私を口腔外科の臨床をやめて免疫研究者への選

択を決心させることになったと思うのですが。折よく、CD28のリガンドがB7分子であることが報告されたところで、B7遺伝子導入細胞で刺激したT細胞の芽球化をみて、またこの細胞が強力なキラー活性をもつことを知って、当時のボスであるDr. L. Lanier（現UCSF免疫学教授）と共に歓喜したのを覚えています。日本に帰国後すぐに、幸運にもCD28の第2リガンドとしてCD86（B70）を同定し、それから、10年CD28-B7ファミリー分子を主軸とした“Costimulation”研究に携わってきましたが、最初に思っていた以上に、これらの分子による細胞相互作用は複雑かつ精巧であり、その機構の解明には果てがないということをやればやるほど痛感している毎日です。

新しい研究室においても、Costimulation研究を最大のテーマにしたいと思っておりますが、これからは歯牙および歯周環境における免疫も対象にしていきたいと思っています。人間社会における人間関係が複雑多岐であるのと同様に、生体における細胞社会も多様な細胞と細胞の相互反応によって生命現象が起こってきます。

人間におけるコミュニケーションの手段は言葉ですが、細胞におけるコミュニケーションの手段は膜表面機能分子とそのリガンドとの結合であり、またサイトカインのサイトカインレセプターへの結合であったりします。この多様で複雑な細胞社会学をできるだけ整理していくことができればと思っています。

そして、（かつての私がそうであったように？）希望に燃えた若い研究者たちが、自由に出入りし、意見を交わし、やりたいことを研究できる場を提供してあげることができればと思っています。免疫学が21世紀に輝く生命科学であるために、微力ですが、免疫学会会員の一人としてともに歩んで生きたいと思っております。まだ、生まれたばかりの研究室ですが、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。

## 会員の叙勲、受賞のお知らせ

以下の方々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 日本国際賞

長田重一氏 学士院賞、恩賜賞

谷口維紹氏 学士院賞

宮坂信之氏 日本ノバルティス・リウマチ賞

# サイトカイン研究という流れに身を投げて

竹下 敏一 *Toshikazu Takeshita* 信州大学医学部細菌学

2000年1月1日付けをもちまして、信州大学医学部細菌学講座を担当させていただくことになりました。就任にあたりまして、ご挨拶を申し上げます。

ここ信州松本はアルプスの山並みを朝夕見ることのできる風光明媚な土地ですが、またヴァイオリンの音色が聞こえてくる叙情ある城下町でもあります。松本城を背景に小沢征爾氏指揮するサイトウキネンオーケストラと言えば、ああそうだったかと思い出される方も多いかと思われまふ。この松本城から北東に車で5分ほどのところに当医学部があります。近年、肝移植で実績を挙げ、臓器移植細胞工学の大学院独立専攻が本年度より開設され、大いに意気が上がっております。

さて、21世紀に向けて新たな研究室を開くにあたり所感を述べよ、と言うことですので、これまでの道のりを振り返りつつ述べさせていただきます。成人T細胞白血病ウイルスHTLV-IIに魅せられて日沼頼夫先生の門をたたいたのは1985年でした。これよりウイルス学と免疫学の世界に足を踏み入れることとなりました。自分が関わることになるインターロイキン2(IL-2)はリガンドとそのレセプター(鎖)が既にクローニングされており、眼をIL-2以外に向けると、次から次へとサイトカイン遺伝子が単離され、それまでいくつかの名で呼ばれていたものが1つの分子の作用であることが明らかにされた時代でした。一流誌に載ったその研究の多くが日本でなされたことに喜びを感じるとともに、大学院生だった私には、次々と論文を載せる先生方は-日本は八百万の神の国と申しますが-神々に、それも荒ぶる神々に見えました。

1986年、東北大学で新たに研究室を担当した菅村和夫教授より「IL-2レセプター鎖で負けたならば、IL-2から一切手を引く」と決意を伝えられたことを今でも鮮やかに覚えています。このときより堰を切った流れのごとく免疫学へと雪崩込みました。予測はしてありましたが、やはり平坦な道ではありませんでした。鎖に対する単クローン抗体を樹立したのも束の間、谷口維紹先生のグループにより、鎖は遺伝子単離されました。私どもは鎖抗体によって共沈する新たな分子、p64を見出し、IL-2レセプターの第3サブユニット、鎖の可能性が高いことを免疫学会で報告しましたが、可とも不可とも着かない反応に、遺伝子単離の必要性を感じました。サイトカインレセプターは発現量が少なく、ほとんどの場合、発現クローニング法を用いて遺伝子工学的に遺伝子単離されていました。時代に逆らったわけではありませんが、

1回の予備実験に80リットル分の細胞を使い切るなど後輩たちに呆れられつつも、蛋白精製という古典的手法を用いて鎖遺伝子を単離し、これにより、鎖の3つのサブユニットが出揃い、IL-2レセプターのサブユニット構造解明は完結いたしました。

X連鎖重症複合免疫不全症(XSCID)は先天性のSCIDの約50%を占めますが、私どもの鎖遺伝子単離の報告を受け、XSCIDは鎖遺伝子異常に起因することが米国で判明しました。自らの手で解明できなかったことは残念でしたが、この事実が次の新たな展開へとつながりました。IL-2産生不全患者はXSCIDのような重症にならないことが分かっており、すなわち、私どもが見出した結果と人の病態は一致しないのです。他方、サイトカインの分野ではこれより前に大きなブレイクスルーがありました。顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)レセプターの鎖がIL-3, IL-5, GM-CSFのレセプターサブユニットとして共有されていたのです。そして鎖も共有レセプターの1つだったのです。IgMからIgEへのイムノグロブリンクラススイッチに働くサイトカインとしてIL-4はよく知られていますが、このレセプターサブユニットとして鎖が機能しているという近藤の報告を見た方は、サイトカイン以外の分野の方でも驚きになったと思います。今日鎖はIL-2に加えてIL-4, IL-7, IL-9, IL-15の各レセプターに共通のレセプターサブユニットであり、このうちIL-7がT細胞の初期発生に必須であり、IL-15がNK細胞の分化増殖に関わっていると考えられています。

サイトカイン研究は免疫学の他の分野に劣らず、この十数年の間に明確な成果を上げ、はからずも私はその流れに身を置くことができました。免疫学は実りの時を迎えたとよく聞きます。遺伝子クローニングからノックアウトマウスまで自在に操る様は、収穫の時の近いことを予感させます。収穫されるべきは「病氣」であり、それは「複雑系」の解明と言い換えて良いのかもしれませんが、1つの分子を捉えて還元論的に生命科学を見てきた者としては、根本的な頭の切り替えを痛感する次第です。

複雑系への対応を考えると、これまで基礎医学と臨床医学は二人三脚で歩んできた歴史がありますが、前にもまして密接なお互いの行き来に未来が掛かっていると思うこの頃です。今後とも免疫学会員の皆様方のご支援ご指導を賜りますようお願い申し上げます。

# インターロイキン5との出会い

高津 聖志 *Kiyoshi Takatsu* 東京大学医科学研究所  
<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/meneki/index-j.html>

21世紀を前にして、自分の研究をこれからどのように推進していくかを考えることが最近多くなってきた。それは、自分がどのような経緯で現在のテーマを選択し、面白みを感じてきたかということと表裏の関係にあるように思う。特定領域研究「免疫病の分子機構とその修復」の研究を4年間推進して感じた、免疫研究の将来展望とこだわりについてはすでに報告した (JSI Newsletter, Vol. 8, No.1, 2000) ので、ここではインターロイキン5 (IL-5) の研究を通じて感じていることについて若干触れてみたい。

私は、宿主の免疫力を強化することにより腫瘍の増殖を抑制することに激しい興味を覚え、1969年4月大阪大学大学院医学研究科腫瘍発生学部門 (北川正保教授) に入学した。折しも大学紛争の激しき頃であった。大学院入学後2年半あまり濱岡利之先生 (現大阪大学大学院医学研究科バイオメディカル教育研究センター教授) から直接ご指導をいただいた。抗ハプテン抗体産生にハプテンを認識するB細胞とその増殖分化を補助するヘルパーT細胞の直接細胞接触による共同作用 (cooperation) が必須であることが明らかになって間もない頃であった。

当時の最大の興味はヘルパーT細胞がB細胞をヘルプするメカニズムであり、濱岡先生はその方面の研究の日本のリーダーであった。私の与えられた研究テーマは「ヘルパーT(Th)細胞とB細胞が認識する抗原エピトープの異同について」であった。抗キャリア抗体や抗ハプテン抗体を用いた解析により、T細胞とB細胞が異なる抗原決定基を認識することを強く示唆する結果が得られ、学位論文にまとめることができた。

大学院3年生のとき、濱岡先生がハーバード大学に留学され、それ以後は自分で考えて研究を進めることを余儀なくされた。私は当時2つのこと、Th細胞は細胞性免疫に必須のT細胞と同一亜集団なのか、感染寄生体や腫瘍細胞に対する免疫応答も卵白アルブミン (OVA) などに対する免疫応答と同じメカニズムで惹起され制御されるのか、について大きな疑問を感じていた。に関しては、リンパ球由来で細胞性免疫を仲介するマクロファージ活性化因子(MAF)、遊走阻止因子(MIF)などの研究がヒントになった (当時そのような物質はリンフォカインと呼ばれていた)。に関して、代謝される抗原に対する免疫応答と抗原が増加する場合の免疫応答が同じメカニズムで惹起されるとは考えにくかった。

B細胞と相互作用するTh細胞が細胞性免疫にも関与するかについて、結核菌の死菌体をT細胞の感作抗原に用いて解析することにした。感作T細胞はPPDに应答しリンフォカインを産生するし、DNP-PPDを介してDNP

(2,4-dinitro-phenyl)基特異的なB細胞を刺激できる。繰り返し実験する段階で、PPD反応性Th細胞とDNP基特異的なB細胞をDNP-OVAとPPDの混合物で刺激しても抗DNP抗体産生を誘導できるという、予想外の結果がでた。PPD反応性Th細胞とPPD提示細胞を培養すると、その上清中に活性化B細胞を抗体産生細胞に分化させるリンフォカインが含まれていることもわかった (1972)。それを「抗ハプテン抗体産生促進因子」として論文に発表した。これらは、X線照射マウスを用いた養子免疫法を利用して証明したものである。

当時の日本では、リンパ球を試験管内で培養するなどということは夢でしかなかった。何十回と実験を繰り返し再現性を確認し、個体レベルでの解析でもあったので、Th細胞由来で抗原非特異的なB細胞分化因子の存在に自信をもった。しかし、当時は抗原特異的なT細胞因子の研究が最盛期であり、抗原非特異的なTh細胞因子の研究をしている者はおらず、学会で興味を示してくれる同業者はいなかった。今から思えば、IL-5研究の黎明期であった。

1973年6月27日に石坂公成先生の研究室に留学するためボルチモアに着いた。翌日、時差による眠気が完全に吹き飛ばすほどのショック、世の中1日でこんなに変わるものかとの経験をした。岸本忠三先生がウサギのTh細胞因子の解析をしておられ、それがB細胞に直接作用してIgE抗体産生を促進することをみつけ激しく興奮しておられた。動物種や実験方法はお互いに違うが、同じような結果を着実に示していることが分かったのである。呆然となり、日本で研究を継続すべきであったか、などとも思った。「自分の実験データや観察を大切にすべきであり自信をもつべきである。研究の流行に左右されてはいけない」との教訓をえた。それから、頑固さが増したようにも思う。

米国留学後、再び大阪大学医学部癌研で研究を続ける機会を与えられ、試験管内培養法により大学院時代の実験事実の再現性を確かめた。我々が解析していた液性因子の物性や作用機作がSchimplの提唱するT細胞由来のサイトカイン、T細胞代替因子 (T cell-replacing factor; TRF) に類似していたので (最終的にSchimplの提唱したものと違う)、活性物質をTRFと命名し、その作用機作を詳細に解析した。今考えるに、生理活性分子の命名はきわめて重要であり、優先権を主張できるように、我々が見出した因子への命名にはもう少し慎重であるべきだった。2つ目の教訓であった。

多くの試行錯誤の後、TRF遺伝子のクローニングが成功するまでに多くの興味ある知見がえられ、以下の仮説

を提唱した。

実験的な根拠は割愛するが、TRFを産生するT細胞亜集団(Thf)は直接接触型のT細胞亜集団(Thc)と性状が異なる(Th細胞には少なくとも2つの亜集団が存在する)。抗原特異的なB細胞には、TRFに応答するB細胞亜集団とTRFに低応答するB細胞との直接接触により活性化されやすいB細胞亜集団の2つの異なる亜集団が存在する。TRFに対するB細胞の応答性はX染色体遺伝子産物による制御を受ける。DBA/2HaマウスのB細胞はTRFに低応答性を示す。これらの疑問に答えるにはTRFの遺伝子単離とレセプターの同定が必須であるとの結論に至った。

1980年にTRFのみを産生するT細胞ハイブリドーマを樹立し研究が軌道に乗った。研究場所を大阪から熊本に移し、1986年に抗TRF単クローン抗体の作製、木梨、本庶博士らと共同でTRF cDNAのクローニングとその全構造の決定に初めて成功した。リコンビナントTRFがB細胞や好酸球に多彩な生理活性を示すことより、TRFをIL-5と呼ぶことを提唱し現在に至っている。抗TRF抗体がリコンビナントIL-5と反応し、T細胞由来のIL-5のアミノ酸配列もリコンビナントIL-5と完全に一致した。我々が最初に同定したTRFがIL-5であることが証明できた。IL-5のクローニング後、共同研究者の奮闘により(教室の研究者は総勢11人であった)、IL-5レセプター(IL-5R)の構造、IL-5結合分子であるIL-5R鎖cDNAクローニングと構造決定、IL-5トランスジェニックマウスを用いてのIL-5の生理作用の解析などを行った。

東京に研究の拠点を移してから、IL-5R鎖の機能ドメインとIL-5により活性化される細胞内シグナル伝達系を明らかにし、IL-5R鎖遺伝子欠損マウスの作製により当初我々が試験管内で観察したIL-5の生理活性をすべて個体レベルで実証した。また、予想外の結果を数多く先駆けて発表できる幸運もあり、IL-5の研究は世界的な拡がりをもつようになった。とりわけ、IL-5が好酸球に作用しアレルギー性炎症の発症や病態維持に関与するかもしれないことが類推されるに及んで、臨床医学者の興味を惹いたのは望外の喜びであった。

研究を始める動機になった当初の仮説はどこまで証明できたのであろうか。T細胞にThfとThcの異なる亜集団が存在するとの考え方は現在でも正しいと思っている。Mossmanらはサイトカイン産生のパターンによりTh1とTh2の亜集団の存在を提唱した。「Th1とTh2バランスにより細胞性免疫と体液性免疫のバランスが決まる」との考え方は分かりやすいし、多くの免疫現象を説明で

きる。彼らが新しい概念を提唱したとは思わないが、抗体産生を制御するThと細胞性免疫を制御するT細胞が同一亜集団であるかとの私の初期の疑問に答える手立てを与えてくれる。B細胞にサイトカイン応答性を異にする2つの亜集団が存在するかに関して答えは出せていない。最近、B細胞をB-1細胞とB-2細胞の2つの亜集団に分類する考えが広まりつつある。腹腔内B-1細胞のほとんどがIL-5R鎖を発現し、その約1/3~1/5がIL-5に低応答するのに対し、B-2細胞の約1/100~1/200しかIL-5に低応答しないので、我々はB-1とB-2細胞の違いをみていたのかもしれない。B-1細胞とB-2細胞の起源が同じなのか違うのか〔V(D)Jの遺伝子再構成の前に両者が分岐したのか、自己抗原によるポジティブセレクションの結果をみているのか〕は現在でも論争的である。T細胞に亜集団があることは容易に認められるが、B細胞の場合はそう単純でないらしい。IL-5応答性がX染色体上の遺伝子産物による制御を受けることは、IL-5のシグナル伝達にBtkの活性化が必須であること、Btk変異やBtk遺伝子欠損はB細胞のIL-5に対する応答性を欠如させること、などから証明できた。DBA/2HaマウスのTRF低応答性のメカニズムに関してはいまだ答えが出せていない。この疑問にも最終的な決着をつけねばと思っている。感染寄生体に関する免疫応答制御がOVAのそれと同じかとの疑問に関しては積極的なアプローチはあまりできていない。最近、糖脂質に対する自然免疫の研究が飛躍的に進歩し、自然免疫はペプチドに対する獲得免疫応答とは異なる機構で制御されていることも明らかになってきている。我々は結核菌由来タンパク質や糖脂質を解析しうる免疫系を立ち上げつつあり、当初の疑問に答えるべく、息長く研究を継続したいと考えている。

IL-5の研究は世界中の多くの研究者により精力的に進められている。IL-5R鎖の組織特異的、発生段階特異的な発現制御機構、IL-5によるIgHスイッチ組み換えの分子機構とその生理的な意義、粘膜免疫や自然免疫におけるIL-5の役割、アレルギー性炎症発症や病態維持におけるIL-5の役割、など新たな研究テーマも浮上してきた。私個人はIL-5がどのようにして生理機能を発揮するのか、本当の生理機能は何なのか、発生学的に何ゆえにIL-5とレセプター系は重要なのか、分かったようでもますます分からなくなってきた。一方、IL-5研究を進めることにより、他のサイトカイン研究では見出せない、ユニークなものがみつかるのかという根本的な疑問もいつも頭の片隅にある。考えさせられることが多い今年の夏である。

### 「第31回日本免疫学会・学術集会(平成13年度)」開催のお知らせ

「第31回日本免疫学会・学術集会(平成13年度)」(会長：濱岡利之、副会長：宮坂昌之、藤原大美)は、下記の予定で開催されます。

日 時：2001年12月11日(火)～13日(木)  
会 場：大阪国際会議場(大阪市)

## 発信できなかった裏話

菅村 和夫 Kazuo Sugamura 東北大学大学院医学系研究科免疫分野  
<http://www.med.tohoku.ac.jp/~immunol/index.html>

さて、日本からの発信ということですが、発信できるチャンスがありながらできなかった例として、われわれのIL-2受容体研究があげられるかも知れません。その点を踏まえた平野編集長から私への原稿依頼かとも思います。したがって、何の足しにもならない失敗談でも披露しながら、この稿を埋めるしか能がないようです。

話は、14年前のIL-2受容体  $\alpha$ 鎖の単離同定の時期に遡ります。何故IL-2受容体研究かという点から話すべきかと思いますが、長くなりますのでこの点は省略します。われわれは、当時未同定であった  $\alpha$ 鎖に対する単クローン抗体の調整に約1年間掛けて成功しました。その抗体を用いて  $\alpha$ 鎖を精製し、さる企業の研究所にアミノ酸配列決定を依頼したところ、すぐに未知分子のアミノ酸配列が返ってきました。早速、cDNAのクローニングに着手しましたが、何度tryしてもcDNAクロンを得ることができません。われわれのもたつき振りを知った米国の研究者からクローニングを手伝うという提案があり、日本と米国とで手分けして作業することになりました。しかし、いくらやっても同じです。焦燥感にとらわれていたところ、谷口先生のグループから  $\alpha$ 鎖の遺伝子単離の報告がありました。しかし、驚いたことに、 $\alpha$ 鎖はわれわれが有していたアミノ酸配列とはまったく別ものでした。

その後、われわれは  $\alpha$ 鎖に見切りをつけて、 $\alpha$ 鎖と会合する  $\beta$ 鎖の遺伝子単離に移りましたが、米国では、 $\alpha$ 鎖とは異なる分子であることが分かった後でも、クローニングを続けておりました。それから半年後に、ライブラリーを代えたことによってcDNA単離に漕ぎつけたという報告を受けました。ところが、単離されたものは思いもよらなかったHGFです。米国での驚きは大変なものだったと思われます。われわれにもこの結果が俄には理解できませんでした。

しかし、その後分かったことは、われわれがアミノ酸配列を依頼した研究所において、当時独自にHGF遺伝子が単離され、HGFが研究所のトップシークレットであったということです。組み換えHGF産物が  $\alpha$ 鎖のシーケンスの時に混入したのではないかと推察されました。ちょっとした混入ミスが、われわれと米国の研究者にとってはいいようのない打撃になったということです。このようにしてわれわれの  $\alpha$ 鎖遺伝子単離の幕は降りました。これ以後、無駄なことだと分かっているにもかかわらず

列決定は自前で行うように心掛けております。

$\alpha$ 鎖を逃したわれわれは、幸いにも、 $\alpha$ 鎖に会合する  $\beta$ 鎖の遺伝子単離に成功しました。 $\alpha$ 鎖の遺伝子単離に先陣を切っていたら、 $\alpha$ 鎖に辿りつく余裕があったかどうか分かりません。 $\alpha$ 鎖がIL-2受容体の必須なサブユニットであることを明らかにするとともに、 $\alpha$ 鎖遺伝子の染色体マッピングを他研究室に依頼しました。しかし、何カ月経ってもマッピングの結果は出てきません。そうしているうちに、今度は、米国において、 $\alpha$ 鎖遺伝子がX染色体上にマップされ、X連鎖重症複合免疫不全症(XSCID)の原因遺伝子であるということが報告されました。われわれは、当時、染色体マッピングに感度のいいFISH法が確立していたことも知らずに、のんびりと結果を待っていたという訳です。 $\alpha$ 鎖遺伝子の染色体マッピングが速やかにできていればと悔はありましたが、大変な驚きでした。IL-2機能不全による免疫異常は予想できても、SCIDとの因果関係は思ってもいませんでした。手にした  $\alpha$ 鎖を落としてしまった心境です。他人任せの共同研究は失敗するという教訓かも知れません。

ご存じのように、最近、 $\alpha$ 鎖を用いたXSCIDの遺伝子治療の成功例がフランスのAlain Fisherらのグループによって報告されました。正直言って、このように早く実現するとは意外でした。マウスでの研究成果を踏まえてからのヒトへの応用と踏んでいたからです。しかし、見事な治療成績です。早速、Fisher先生の助けを借りて、遅ればせながら日本でも試みようとして動き出したところです。まさに二番煎じはできるけど、という声が聴こえてきそうです。しかし、 $\alpha$ 鎖への思い入れがあるので、黙っていることができません。血液幹細胞への遺伝子治療を確立させていくためにも、早急に日本に導入すべきだと小児科研究室と組んで準備をしているところです。

遺伝子単離から10年足らずで、 $\alpha$ 鎖の研究は遺伝子治療への応用まで発展してきました。われわれのサイトカイン研究を今後免疫学領域のなかで、どのような方向へ発展させていくべきか、新たな岐路に立たされている現状です。これから模索しながら方向性を定めなければなりません。今年は、仙台において、免疫学会のお世話をさせていただきます。皆様方のすばらしい研究成果が数多く発表されることを期待しております。

# アラバマ生活を顧みて

久場川 博三 *Hiromi Kubagawa* University of Alabama at Birmingham

このたび、編集長の平野俊夫先生より原稿依頼を承り、日頃感じていることを述べてみたい。

恩師・濱島義博先生（当時、日大医学部病理学教授）の下で免疫病理学の手解きを受けていた70年代前半の頃は、自分の実験結果に自信がなく、英語論文のデータを鵜呑みし、小生にとり欧文雑誌に投稿すること自体至難の業であった。1974年の英国ブライトン市での第2回国際免疫学会に出席した際、ワークショップで自由討論に参加できない自分を知り、初めて外国留学の決心をしたことを覚えている。

当時は血球の分化にも興味を抱いていたこともあって、Max Cooper 以外にメルボルンの D. Metcalf、トロントの E. McCulloch、およびイスラエルの L. Sachs にも留学したい旨の手紙を出した。結局、最初に、Cooper 教授から正に彼の人が現れている心温まる手紙をいただき、1976年10月上旬、米国南部バーミンハム市に向けて羽田を飛んだ。以来、こちらアラバマ大学バーミンハム校（UAB）に来て、すでに約四半世紀の歳月が経過した。この間、日本から約25名の研究者が彼の Labo に留学しに来られ、現在、各々の分野で活躍しているのを見聞きすることは、われわれ同慶の至りである。

一つ懸念すべきことは、日本から留学の申し込みが最近極端に減ったことである。この傾向は東海岸や西海岸の多くの Labo においてもみられ、必ずしもわれわれの Labo に限られたことではないようである。昨年、初めての試みとして、Nature の日本版にポストドクの応募を掲載したが、一切反応がなく驚いた次第である。

確かに日本の研究室からの論文が一流雑誌に数多くみられる現在、研究面での欧米との格差は著しく縮まっていることも事実である。嬉しい限りである。今日の若き研究者たちにとっては、何も治安のよくない、会話にも不自由する米国にまで行って研究する必要性を感じないかも知れない。なかには子どもの教育のために留学を断念した方もあるだろう。しかし、日本人にとり外国留学の魅力は単に研究面だけに留まるものではないと思う。異国での生活体験が如何に意義あるものか、その一例として私の子どもたちが公立の小・中学校に通っていた時の体験を紹介する。

学校の open house（父兄参観日）で担任の先生に会う場合、日本の多くの親たちは服装を正して緊張するものだが、こちらの親たちはジーンズや普段着のまま、先生との会話も友だちを相手にしているようなものである（ちなみに大学のフットボール試合を観に行く際には、轟轟の大学の色に合わせて正装するのだが）。

クラスも知恵遅れの子、知能指数の高い子（gifted child として扱われる）、皆が一緒の時間帯もあれば別々に各々の担当の先生から授業を受ける時間帯もある。また、ごく自然に知恵遅れの子を励ましたり、身体障害児に手を貸したりする生徒が各クラスに必ず何人かみられ、ボランティア精神が小さいときから身につけている。

IQ の高い子が普通の授業を一時抜け出すことに關しても、他の生徒や父兄からの特別な反応はみられないようである。いじめやねたまなどはあまりみられない。これは、生徒たちの友だちを見る目が決して一面的でないことによるのではないか。勉強以外にスポーツや音楽、芸術などに秀でている子どもたちも認め、互いに尊重し合う。子どもたちが活躍できる範囲を広く設けてあり、先生や親の生徒・子どもに対する価値観も多様で、とにかく子どもをやたらと誉める。そのためか子どもが伸び伸びと育っていくようである。親の留学に伴い日本の子どもたちがこちらでの学校生活を経験すると、彼らの多くは帰国したがるという話をよく耳にする。なかには子どもだけが居残ってこちらで大学教育を終えた例も、最近とみに増えたような気がする。

地区活動も盛んで、各年齢層を対象に野球、サッカー、バスケットボール、ソフトボールなどのチームがあり、多くの子どもは放課後や週末は練習や試合に時間を費やしている。日本と比べてこちらの子どもたちの学力レベルは遥かに低いだろうが、こちらの子どもへの育て方が本来の姿ではないか。これが、われわれ家族をこちらに留まらせた理由の一つでもある。

こちらに来た当初は、文化娯楽施設の少ない殺風景なバーミンハム市に落胆し、京都河原町界隈の灯の恋しさのあまり、約束の4年間だけは研究に没頭し、直ちに帰国しようと決心したのを覚えている。しかし「住めば都」で、米国南部人特有の温情さ（southern hospitality）に接しているうちに居心地よくなり、今日に至った次第である。

最近の US News によれば、UAB 医学部は全米で24位、免疫学を含む微生物学の大学院コースは10位である。とくに B 細胞、粘膜免疫、発生免疫、免疫不全、HIV、リウマチなどの分野での活躍がみられる。遺伝子治療の研究も期待できそうで、UAB は私が来た当初と比べて著しい発展を遂げている。またホンダに次いで日産の自動車企業がアラバマ州に進出してくる記事が今日の朝刊に掲載されていた。われわれにとっても大歓迎である。

結論として日本の若き研究者が大いに海外へ留学し視野を広められることを奨める。最後に日本免疫学会の今後益々の発展を祈る次第である。

# 東京免疫フォーラム

(Molecular Immunology Forum Tokyo, 代表: 東大医科研・高津聖志)

齊藤 隆 Takashi Saito 千葉大学大学院医学研究科遺伝子制御学  
http://gene.m.chiba-u.ac.jp/

「東京免疫フォーラム (Molecular Immunology Forum Tokyo)」(代表: 東大医科研・高津聖志)は、東京近郊の免疫の研究者がインフォーマルな形で討議でき、情報・意見交換ができる場として、1995年2月に発足した研究会である。

学会以外での免疫の研究会としては、これまでも「KTCC」(ニュースレター, 7巻2号を参照)、「自己免疫研究会」や「マクロファージ研究会」などのテーマを絞った研究会が熱心に進められてきているとともに、東京近郊では「東京免疫友の会」(代表: 順天堂大・奥村康)によって個人を招待して話を聞くセミナーも精力的に展開されてきている。

こうしたなかで、「東京免疫フォーラム」は、あくまで東京近郊の免疫研究者の相互交流を計り、最近の研究成果をゆっくりとインフォーマルに、しかもできるだけ研究の現場にいる若い人々を中心に討議する場を提供することを目的としている。

これまで年に1~2回のペースで集会をもち、5年間で計7回のフォーラムが行われた。ここ数回は、場所は東大医科研アムジェンホールにて、2~3のテーマのもとで数名が講演し、最後に特別講演をもつ形式で会を開催してきている。幸い毎回100名以上の参加者を得ることができ、質の高い討議が行われ、好評を得ている。参考までに、最近行われた第6回と第7回のプログラムを掲載した。これから、免疫研究全体を対象とし、若い人を中心に、特定の研究機関に偏りができないようにし、本来の目的である研究者間の相互交流を重視するようにしている意図がくみ取っていただけと思う。また、一部の演者は東京近郊以外の地域からも招待し、あくまで高いレベルで、最新のトピックスの議論が盛んになるようにアレンジしてきている。

アメリカの強力なサイエンスを支えている重要な武器の一つは、日常的に頻繁に行われる情報交換と共同研究であることに大方の賛同が得られることと思う。その点に関しては、日本の研究者は概して不慣れで、ともしれば自分の殻に籠もりがちで、独自の路線を追求することで良しとする傾向すらある。

免疫学のような発展が著しい分野では、とりわけ情報交換や相互交流が不可欠であり、それについては本邦ではいまだ決して十分とは言えない状況にあると言わざるを得ない。そうした交流の場づくりが望まれているなかから、「東京免疫フォーラム」は組織されたわけである。

こういう趣旨の会合は、地理的には近くにいなから、

## 第6回東京免疫フォーラム (1999.6.25)

- I. 造血幹細胞・前駆細胞 (座長: 横田 崇)
  1. 造血幹細胞の発生と増殖 / 中畑龍俊 (東大医科研)
  2. サイトカインによる造血発生と幹細胞分化の制御 / 宮島 篤 (東大分生研)
- II. リンパ球の分化, 活性化, 細胞死に関わるシグナル伝達分子 (座長: 烏山 一)
  1. リンパ球の分化, 活性化とPI3キナーゼ / 鈴木春巳 (慶応大)
  2. 抗原受容体シグナルによるB細胞の運命決定に関わるシグナル伝達分子 / 北村大介 (東京理科大)
- III. 自然免疫 (座長: 瀧 伸介)
  1. LPS認識におけるTLR/MyD88の役割 / 竹田 潔 (大阪大微研)
  2. Tollファミリー分子, Toll-like receptor 4とRP105によるLPSシグナル伝達 / 三宅健介 (佐賀医大)
- IV. 特別講演 (座長: 齊藤 隆)
 

新しく発見された免疫系: V 14NKT細胞 / 谷口 克 (千葉大)

## 第7回東京免疫フォーラム (2000.3.21)

- I. 補助シグナル (座長: 齊藤 隆)
  1. リンパ球接着分子DNAM-1による免疫制御機構 / 渋谷 彰 (筑波大)
  2. CD28ファミリー分子AILIMの機能解析 / 安部 良 (東京理科大)
- II. 炎症性サイトカイン (座長: 松島綱治)
  1. IL-15と生体防御 / 西村仁志 (名古屋大)
  2. 免疫系におけるIL-1の役割 / 岩倉洋一郎 (東大医科研)
- III. Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> (座長: 瀧 伸介)
  1. Th<sub>2</sub>サブセット分化と染色体構造変化によるサイトカイン遺伝子発現制御機構 / 宮武昌一郎 (東大医科研)
  2. マクロファージのレドックス状態とTh<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>病の病態制御 / 羽室淳爾 (味の素基盤研)
- IV. 特別講演 (座長: 高津聖志)
 

抗原提示細胞との相互作用によるTh<sub>1</sub>細胞活性化機構 / 成内秀雄 (東大医科研)

相互の研究交流が少ないばかりに「近くにいる共同研究者」を認識できなかったり、「近所の専門家」に気楽にコメントを聞くことができなかつたり、という状況を克

服する一端にもなる。今やe-mailさえあれば全世界を相手に情報交換・共同研究ができるはずであるが、実際にはなかなかそうもいかないし、地の利を得て集まり、お互い顔を見ながら議論できればそれほど強いものはない。アメリカですら、たとえばSan Diegoでは、Scripps Research Institute, UCSD, La Jolla Institute for Allergy and Immunologyなどの近郊の免疫グループが集まって一緒に議論する場をつくり、相互の活性化をはかっていることからこの種の会合の重要性が認識されるだろう。

現在のところ、「東京免疫フォーラム」は、一応シンポジウム・ワークショップのような形式を取っているが、上述した情報交換・交流という目的のためには、より広

い層の研究者が参加でき、よりインフォーマルに討議できる形が望ましい。学会のように大きくなく、気楽に参加できるが、サロンのみならず質の高い議論のできる場としてフォーラムを位置づけたうえで、たとえば、大学院生やポスドクを含む若い参加者が積極的に発表できるように、Short talkを加えたり、ポスターで各研究室が発表する、というような方向へ発展させるなど、さらに工夫が必要かと思われる。

こういった改革を通して、今後、さらに、このフォーラムが東京近郊の研究者の相互の交流と全体的な活性化に役立つことを望むとともに、他の地域での同様な研究会のモデルになることができれば、当初の目的以上に免疫研究に貢献できるのではないかと考えている。

## バックナンバー目次 - 本誌3ページからの続き -

### 一般記事

- 【10号】オープンなニュースレターをめざして / 平野俊夫
- 【10号】第27回日本免疫学会総会・学術集会 / 何が見えてきたか / 吉木 敬
- 【10号】IUISおよびFIMSAについて / 多田富雄
- 【11号】基礎免疫学と臨床免疫学 / 山本一彦
- 【12号】免疫学会会長就任にあたって / 本庶 佑
- 【12号】「第10回国際免疫学会」免疫学は他の生命系研究の先導となりうるか? / 穂積信道
- 【12号】「第10回国際免疫学会」および IUIS General Assembly出席報告 / 宮坂昌之
- 【13号】第29回日本免疫学会学術集会のご案内 / 本庶 佑・湊 長博
- 【13号】IUIS Presidentを終えるに当たって / 多田富雄
- 【13号】Keystone Symposium 「B Lymphocyte Biology and Disease」に参加して / 烏山 一
- 【13号】KTCCの歩みと今後 / 桂 義元
- 【14号】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
- 【14号】新しい千年紀を迎えて; 老兵のたわごと / 本庶 佑
- 【14号】「免疫病の分子機構とその修復」の特定領域研究の進捗から学んだこと / 高津聖志
- 【14号】結核病学会への招待 / 露口泉夫
- 【14号】「レドックス生命科学」の進歩とレドックスシンポジウム / 西中由美子・淀井淳治
- 【14号】山村雄一先生没後10年に思う / 平野俊夫

### 免疫学会賞を受賞して

- 【12号】第1回免疫学会賞を受賞して / 長澤丘司
- 【14号】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
- 【14号】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

### サマースクール

- 【11号】サマースクールを主催して / 西川伸一
- 【11号】サマースクールに参加して / 東 陽一郎
- 【11号】サマースクールに参加して / 小谷素子
- 【13号】免疫学サマースクールに参加して / 佐々木義輝
- 【13号】「ようこそ免疫学の国へ?」 / 深尾太郎

### シリーズ; 日本からの発信

- 【11号】“疑似免疫学者”の独白 / 田中啓二
- 【11号】ひとりごと / 長田重一
- 【12号】IL-18研究の現状 / 岡村春樹, 中西憲司
- 【12号】私のセレンディビティ体験; インターロイキン6との出会い / 平野俊夫
- 【13号】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
- 【13号】科学のそして日本の新しい時代を迎えて / 谷口維紹
- 【14号】新しいリンパ球-NKT細胞 / 谷口 克
- 【14号】Fasの発見という個人的体験に基づいて / 米原 伸

### シリーズ; 新たな研究室を開くにあたり

- 【11号】免疫学会の皆様への御挨拶と抱負 / 中嶋弘一
- 【11号】「低親和性」リンパ球の免疫学 / 坂口志文
- 【12号】リンパ組織の細胞社会学とケモカイン / 義江 修
- 【13号】日本でのヒト免疫学研究の難しさ / 河上 裕
- 【14号】分子標的薬剤開発センター / 須田貴史
- 【14号】樹状細胞と共に動物学から生命科学 / 稲葉カヨ

### シリーズ; HOPE登場

- 【11号】抗原受容体シグナルの混沌 / 北村大介
- 【11号】ゼロのシステムとDAP12 / 高井俊行
- 【12号】それでもホープ登場 / 高浜洋介
- 【13号】未踏の雪原「ユビキチンワールド」 / 中山敬一
- 【14号】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
- 【14号】新千年紀をボストンで迎えて / 新蔵礼子

### 会員からの声

- 【11号】さまざま人々へ / 西村俊秀

### 海外便り

- 【12号】海外留学とフェローシップ / 杉田昌彦
- 【13号】海外便り / 金川修身
- 【14号】大野先生からの預かり物 / 岩島牧夫
- 【14号】アメリカ東海岸でのこのごろ / 早川京子

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>

## 畏友右田俊介君を惜しむ

尾上 薫 Kaoru Onoue 熊本大学名誉教授・化学及血清療法研究所顧問

本学会の名誉会員である右田俊介金沢大学名誉教授が昨年12月17日に逝去された。免疫化学の先駆者で、日本免疫学会の設立と運営に大きく寄与された氏を失ったことは誠に残念で心から哀惜の意を捧げる。

研究上、彼との交流が長く学生時代からの友人ということもあって、編集部からの依頼により、ここに一文を記して氏を偲ぶよすがとしたい。

右田俊介君は1953年に九州大学医学部を卒業後内科に進んだ。学生時代から研究志向が強く、出入りしていた平山千里博士（鳥取大学名誉教授）の肝機能研究室に入り血清蛋白の研究を始めた。種々の電気泳動法やクロマトグラフィーなど、新しい方法の開発が蛋白質化学の進歩を支えていた時代でもあり、彼は電気泳動の新しい諸方法の工夫には殊の外熱心であった。研究の施設、設備、研究費、すべてが乏しかったなかで、機器の自作を含めて苦心を重ね、夜を徹せんばかりの研究への没頭ぶりであった。血清の  $\gamma$ -グロブリン、ミエローマ蛋白やBence Jones蛋白に深い興味を抱き、その精製や抗原性解析などを試みて、Bence Jones蛋白に抗原性の差があることに気づき注目していた。

この研究を発展させることをめざして1960年に彼はフロリダ大学医学部生化学のFrank W. Putnam教授のもとへ留学した。 $\gamma$ -グロブリンの構造が解りはじめた時期で、 $\gamma$ -グロブリンはすべてH鎖とL鎖から成ることが1961年に明らかになり、1963年には実際に分離された。右田君はここでBence Jones蛋白の抗原性の異なる2つの型、A型とB型はミエローマ G<sub>1</sub>の型と型に相当することを決定し（1963）、鎖、鎖の同定に寄与した。翌1964年にWHOで免疫グロブリンの統一名称が決められたときには、この仕事を根拠にI型とB型が、型とA型がと統一して命名された。

彼は自身で優れた業績をあげたばかりでなく、Putnam教授の研究室に免疫グロブリンの研究を根づかせ、これを契機に日本からの研究者が次々に業績をあげるようになった。とくに千谷晃一博士（現藤田保健衛生大学教授）は、Hilschmannによる鎖2例の一次構造の発表に続いて鎖の配列を明らかにし（1966）、これらの仕事によってL鎖に定常部と可変部が存在するという事実が解明されることとなった。その鎖の第一例Shの解析は、実は右田君が留学前に尿から嘗々と調製した500gのBence Jones蛋白を用いてなされたものであった。引き続き篠田友孝博士（現都立大学教授）や清水章博士（現大阪医科大学教授）による鎖や $\mu$ 鎖の配列決定など、次々に優れた業績があげられたが、その舞台づくりをし

たのは右田君であったと言えよう。

右田君は大阪大学蛋白研で浜口浩三博士（現大阪大学名誉教授）と共にBence Jones蛋白の高次構造の研究を続けたのち、京都大学の天野重安教授の招きにより京都大学ウイルス研究所に移り、1967年に金沢大学癌研究所の分子免疫部の教授となって新しい研究の場を築き、そこでミエローマ蛋白やアミロイドシスの研究および臨床における血清蛋白の詳細な解析を続けるとともに、マウスの形質細胞腫発症の機序についてのユニークな研究を行った。

このように、右田君は世界的な近代免疫学勃興の初期に、やや立ち遅れていたわが国の免疫学、とくに免疫化学研究の先達として優れた業績をあげると共に免疫学会の設立にも尽した。1971年の日本免疫学会設立の数年前から学会設立をめざして免疫化学シンポジウム、免疫生物学会などの組織づくりが行われた。右田君はこれらの組織作り、とくに免疫化学シンポジウム設立の主要メンバーとして熱心に働いた。緻密で周到な彼の配慮は貴重なものであった。

新しい手法の開発がしばしば研究進展のキーとなる。右田君は殊にそのことを重視し、自身でも電気泳動法による研究で電気泳動学会賞を受賞している。また彼は広く利用されるようになった免疫実験操作法をから勅まで延々と編集し、さらに免疫学会の標準化委員会委員長として免疫学便覧4巻を編集した（いずれも免疫学会発行）。

右田君は真摯な人柄と研究熱心さで交わる人を引きつけた。趣味も多く生半可なものではなかった。殊に短歌は若い頃から造詣が深く、研究室での作品も多い。若くして病に倒れた歌人長塚節の九州大学耳鼻科入院から死亡に至る入院日誌を発見して記述した“長塚節の病床日誌”（日本醫事新報）は貴重な資料であり、この歌人の生涯を小説とした藤沢周平の“白き瓶”にも参考文献として取り上げられている。

大学を退官後、右田君は次々と追加されるCD抗原の構造と機能をまとめたハンドブックの著作を思い立ち、それを完成した。なかなか余人にはできないことである。それから年余を経ず病に倒れたことは誠に惜まれる。脳腫瘍という難病の克服に新しい免疫療法を選択したことに右田君らしい雄々しさを感じるが、病はすでに進行していて及ばなかった。告別の日の大雪は余りにも厳しいものであった。

惜別の念は尽きないが、右田君の遺された足跡は大きく、金沢の教室からは数多くの人材が活躍されている。安らかに眠られんことを心からお祈りする。

## 右田俊介先生 追悼文

山本 健一 Kenichi Yamamoto 金沢大学がん研究所細胞分子病態研究分野  
<http://www.kanazawa-u.ac.jp/~ganken/MolPathAR.html>

右田俊介先生は、平成11年12月17日夕刻、神経膠芽腫による呼吸不全のため、71歳で亡くなりました。この間の経緯を簡単に記しますと、平成10年9月の北海道での電気泳動学会から元気に帰られた後、頭痛などの自覚症状がないものの、人の名前を間違えるなどの混乱があり、大学の脳外科を受診され、10月の初めに脳MRI検査で異常が見つかり、10月28日に手術が行われました。診断は悪性の神経膠芽腫で、手術では約20%の腫瘍しか摘出できず、11月から放射線治療をはじめましたが、ほとんど効果がなく、年末から年明けにかけては意識状態も低下してきました。

そこで第3内科のスタッフを中心に、免疫療法が行われました。これは、G-CSF投与後、採取した末梢血から樹状細胞前駆細胞を分離し、IL-4とGM-CSFで刺激後、腫瘍lysateとTNFとともに培養し、患者に静注で戻すもので、一時は右側頭葉の腫瘍サイズが小さくなり、CD8陽性のTリンパ球の浸潤が認められるなど、一部効果があったと判断されるものの、平成11年6月頃からは自発呼吸もなくなり、人工呼吸器をつける状態になり、最終的には肺炎でお亡くなりになりました。

右田先生は、熊本の第五高等学校をへて九大医学部を卒業され、第三内科時代にPutnam教授の研究室に留学され、京大ウィルス研の天野重安先生の所で助教授をされた後、昭和41年に金大ガン研の前身の医学部付属癌研究施設の教授として赴任されて来られました。その後、平成5年3月に定年退官されるまで27年間、さらに定年退官後の6年間と、約33年間のあいだ、金沢で免疫学の研究と教育に携わってこられました。

また、この期間は、サイエンスとしての免疫学の日本での発展の過程と重なり、右田先生が日本で、そして、とくに金沢で免疫学の進歩と育成に大きな貢献をされたことは間違いありません。私は、どういふきっかけだったのかは随分昔のことなので今はよく覚えていませんが、医学部の学部2年のときに先生の研究室に出入りするようになり、結局、大学院生、助手、助教授、として先生のもとで研究生生活を送りました。したがって、私は先生の金沢での33年間のうちの29年間を先生の弟子の一人として金沢で研究生生活を送ったことになり、非常に感慨深いものを感じています。

今振り返って右田先生のことを思いますと、先生の後を引きついで医学部の免疫学の講義と実習をやっている私の所に本当にうれしそうな顔で講義の資料を届けてくださった先生の顔、入院中に見舞ったときの思いの外力強い先生の握手など、先生の本当に弟子思いの面が懐かしく浮かんでまいります。右田先生は本当に「学問を愛する心」「他人の業績を率直に認める心」「批判に対して開かれた心」など研究者としてもっとも重要な素質を豊かにもっておられた方だと思います。

それに加えて、正しいと信じたならそれを貫き通す勇氣と、弟子のわがままを許容する弟子思いの寛容さを併せてもっておられた方だと思います。間違いなく存在する右田先生のもろもろの短所は、これらの優れた素質におおいかくされ、私や松島教授などの弟子たちが伸び伸びと研究者として育つ場を与えることになったと強く思います。

これらの右田先生の特質は、先生と交流のあった方々の退官時の寄稿文からも伺い知ることができます。こういったことは、昨今、指摘されているように、戦後の教育を受けたわれわれの世代の人にはとくに少ない特質のような気がします。

右田先生は上に述べた研究者としての特質とは別に、医学部学生時代からアララギ派の歌人として活動されており、その関連からと思いますが、アララギ派の歌人で小説『土』の作者の長塚節に強い関心をもっておられ、長塚節の病床日記を発見して日本醫事新報に連載されたり、長塚節の歌碑を九大医学部内に建立されたり、などの活動もされるなど、文学青年としての特質も併せてもっておられました。また右田先生の蝶好きも有名でありました。

まことに右田先生は、すべてのことに悠悠の態度で接するとともに、ある面で限りなく凝られる方でありました。右田先生のことを回想するにつけ、先生のような昔の大教授の研究者が、昨今ではだんだん少なくなってきていることに寂しさを感じます。

右田俊介先生の弟子を代表して、本当に心から先生の御冥福をお祈り申し上げます。

「平成12年度・第3回日本免疫学会賞」は、下記の方に決定しました

ヒト免疫H鎖可変部領域遺伝子群の構造解析：松田文彦氏

Tリンパ球の分化機構の研究：高浜洋介氏，中山俊憲氏

\*なお、来年度から本賞の応募規定などが変更になります。詳細は本誌30ページをご覧ください。

## 会長候補のプロフィール

次期（2001年1月～2002年12月）日本免疫学会会長選出のための選挙を実施いたします。平成12年8月2日開催の理事会にて、次の三氏が候補者として推薦されました。

垣生 園子

濱岡 利之

渡邊 武

（五十音順）

ニュースレターに同封されています。会長投票用紙を用いて、候補者を1名投票し、同封の返信用封筒を使用して日本免疫学会事務局宛に郵送して下さい。

投票締切日：

2000年10月16日（月）

（当日消印有効）

### ネットによる公開討論会のお知らせ

“独創的な研究とは”をテーマにネット上での公開討論会を開催したいと思います。詳細は本誌31ページをご覧ください。

垣生 園子（1940年9月22日生）

**現職：**東海大学医学部生体防御機構系免疫学部門教授  
**略歴：**

1966年3月 慶応義塾大学医学部卒業  
1967年3月 同付属病院にてインターン研修終了  
1971年3月 慶応義塾大学大学院医学研究科博士課程修了  
1971年4月 慶応義塾大学医学部病理学教室 助手  
1974年9月 ロンドン大学ユニヴァーシティカレッジ  
訪問研究員  
1976年10月 東海大学医学部病理学教室 講師  
1979年1月 エール大学医学部病理学講座免疫部門  
訪問研究員  
1980年4月 東海大学医学部細胞生物学教室 助教授  
1988年4月 東海大学医学部免疫学教室 教授  
1992年4月 東海大学医学部生体防御機構系 系長

### 【日本免疫学会に寄せる期待と学会活動への抱負】

このたび、日本免疫学会の次期会長候補の一人にご推薦いただきました。“21世紀は女性の世紀”というグローバルな風潮を考慮したうえでの理事会のご判断かと思いますが、光栄に存じます。

免疫学は今世紀後半に著しい発展を遂げました。その主たる理由として、ほぼ同時期に台頭してきた分子生物学をいち早くとりいれたこと、免疫細胞自身および免疫学が開発した実験システムが分子生物学を含む他の生物学にとって魅力的かつ格好の研究対象となったこと、そしてこの両者の相互作用が柔軟に行われたことが、あげられるかと思えます。

このようなバリアーを越えた研究の交流は、今後とも日本免疫学会は積極的に支持すべきですが、一方では、免疫学会のアイデンティティを見失わないことも大切です。個々の細胞や分子の新情報を、多彩な免疫現象の中で総合的に捉えて議論ができる場としての役割は重要であります。これまでも免疫学会で多数の分子、遺伝子細胞などがデヴューしましたが、それらを編集して免疫反応システムの新しい理解や理論を展開することがやや欠けていたように思えます。今の時代それが可能となってきましたので、さらなる新しい因子の発掘と並んで奨励する時期ではないでしょうか？

大きく成長している日本免疫学会ですが、今後の益々の発展のために、少しでもお役に立つことができれば幸いです。



## 理事会だより・お知らせ

1. 次期の会長候補者として、垣生園子氏、濱岡利之氏、渡邊 武氏（五十音順）の3名が推薦されました。この3名の中から、全会員の投票により会長1名が選出されます。
2. 次期理事候補者として以下の14名の方が推薦されました。この14人の中から、現運営委員の投票により7名の次期理事候補者が選出されます。稲葉カヨ氏、烏山 一氏、菊谷 仁氏、岸本忠三氏、清野 宏氏、小安重夫氏、菅村和夫氏、高津聖志氏、徳久剛史氏、西川伸一氏、本庶 佑氏、湊 長博氏、宮坂昌之氏、渡邊 武氏（五十音順）。
3. 次期監査候補者として岡田秀親氏、熊谷勝男氏、野本亀久雄氏、矢田純一氏（五十音順）が推薦されました。この4名の中から、現運営委員の投票により2名の次期監査候補者が選出されます。
4. 第32回（平成14年度）日本免疫学会総会・学術集会の大会長の候補者に垣生園子氏が推薦されました。
5. 平成12年度日本免疫学会賞は、
  - 1) ヒト免疫H鎖可変部領域遺伝子群の構造解析：松田文彦氏
  - 2) Tリンパ球の分化機構の研究：高浜洋介氏、中山俊憲氏の2テーマで3人に決定しました。  
また、来年度から本賞の規定に関して以下の点が変更されます。
  - 1) 対象者の年齢制限が、受賞暦年の1月1日現在満45歳以下の者に変更されます。
  - 2) 賞等選考委員が現行の6人から11名と増員されます。
6. 日本免疫学会総会・学術集会の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  
菅村和夫会長のもと佐々木毅氏、名倉 宏氏を副会長として2000年11月14～16日に仙台市の仙台国際センターを主会場として開催されます。
  - ・平成13年度（第31回）日本免疫学会・学術集会  
濱岡利之会長のもと宮坂昌之氏と藤原大美氏を副会長として、日本臨床免疫学会との合同開催で、2001年12月11～13日に大阪市の大阪国際会議場で開催する予定です。
7. 2007年に開催予定の国際免疫学会を日本へ招致するための準備委員会が発足しました。岸本忠三氏を会長として、大阪市での開催に向けての準備がはじまりました。
8. 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。
  - 竹下敏一：信州大学医学部細菌学講座：TEL：0263-37-2614 FAX：0263-37-2616
  - 東みゆき：東京医科歯科大学大学院 口腔機能再建学 分子免疫研究室：TEL/FAX：03-5803-5935
  - 井上純一郎：慶応大学理工学部・応用化学科：TEL：045-566-1769
  - 木梨達雄：京都大学大学院医学研究科分子免疫学アレルギー学：TEL:075-771-8159 FAX: 075-771-8184
  - 南 康博：神戸大学医学部医動物学講座：
  - 向田直史：金沢大学がん研究所腫瘍分子科学研究部門組織分子構築研究分野：  
TEL: 076-265-2767, FAX: 076-234-4520（平成12年1月1日付け）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
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 日本国際賞
  - 長田重一氏 学士院賞、恩賜賞
  - 谷口維紹氏 学士院賞
  - 宮坂信之氏 日本ノバルティス・リウマチ賞叙勲、受賞された方は日本免疫学会事務局 <http://jsi.bcasj.or.jp/headoffice.htm> へご一報ください
10. 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  
日本免疫学会事務局 <http://jsi.bcasj.or.jp/headoffice.htm> までお知らせください。
11. 国際学会等のお知らせ  
免疫抗体・血清療法発見 110周年記念シンポジウム  
日 時：平成12年11月9日（木）13：00～17：50  
場 所：北里本館・北里ホール（〒108-8642 東京都港区白金5-9-1）  
お問い合わせ先：  
北里研究所 Tel.：03-5791-6119, Fax：03-5791-6120, E-mail：koutai@kitasato.or.jp

## 12. 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:領域代表・平野俊夫)が研究期間3年間の予定でスタートしています。基礎免疫学,臨床免疫学を問わず広く免疫学研究に従事されている方の公募研究を歓迎致します。今年度は研究期間2年(平成13~14年)の研究を公募しますので,最後の申請のチャンスとなります。奮ってご応募下さい。

詳細はホームページをご覧ください。

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

## 13. 会員のホームページ開設のお知らせ

以下の方々が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

岩島牧夫:<http://www.mcg.edu/Institutes/IMMAG/iwashima.html>

松下 祥:<http://www.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/immunoge/Matsushita.html>

原 孝彦:<http://www.rinshoken.or.jp/org/TB/index-jp.htm>

吉開泰信:<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/hostdefense/>

米原 伸:<http://www.virus.kyoto-u.ac.jp/Lab/seitai.html>

鐸田 武志:<http://www.tmd.ac.jp/mri/imm/HP/index.html>

すでに開設されている方のアドレスは下記のウェブサイトをご覧ください。

[http://jsi.bcasj.or.jp/jsi\\_mems\\_hplinks.htm](http://jsi.bcasj.or.jp/jsi_mems_hplinks.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。

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

## ネットによる公開討論会のお知らせ

本ニュースレターでは10号~15号まで,常に免疫学の進むべき道,あるいは独創的な研究は如何にあるべきかというテーマを追い続けてきました(通巻10号~15号までバックナンバーの目次は本誌3,25ページを参照してください。また,これらの記事は,ニュースレターホームページに掲載されています)。

そこで,今回“独創的な研究とは”をテーマに,ネット上での公開討論会を企画いたしました。

10号~15号のニュースレターの記事の内容を素材にして,ネット上にて「独創的な研究は如何にあるべきか」のテーマで公開討論会を開催したいと思いますので奮ってご参加下さい。とくに若い方の参加を期待しています。

ご意見を平野までメールでお寄せ下さい [hirano@molonc.med.osaka-u.ac.jp](mailto:hirano@molonc.med.osaka-u.ac.jp)

皆様方のご意見は,免疫シグナル伝達特定領域研究ホームページ

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

の公開討論“独創的な研究とは”のページに随時掲載させていただきますので,掲載された意見に対してもコメントをお寄せいただければ,更に掲載いたします。

なお,掲載コメントには番号を割り振りますので,コメントを寄せられるときは,必ず誰のどのコメント番号の(あるいは過去の誰のニュースレターの記事の),どの意見に関してどう思うか,と明記をお願いします。

本年度の日本免疫学会開催前の11月10日(金)で,今回の公開討論会を終了させていただきたいと思っております。

皆様の積極的なご参加をお待ちいたしております。

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>

---

---

特集 **21世紀に輝く** ; 免疫学への熱き思いを込めて

新しい編集委員長にバトンタッチするにあたって 平野俊夫 1

独創性とは何か、あるいは優れた仕事を成し遂げるには何が必要か 吉村昭彦 2

輝け！NK, NKT細胞 荒瀬 尚 4

フランスで、ゲノム研究に携わって 松田文彦 5

21世紀に私たちがめざすべき免疫学 竹田 潔 6

21世紀の免疫学に思う 真貝洋一 7

20世紀と21世紀の狭間で思うこと - サイトカイン転写制御の過去から未来へ 久保允人 8

科学の中の免疫学 宇高恵子 9

免疫学から細胞生物学へ、そして再び... 大野博司 10

免疫学の外縁から 山梨裕司 11

T細胞との付き合い 中野直子 12

現代の「ロゼッタ・ストーン」を前にして思うこと 熊ノ郷 淳 13

浮き草のようにふわふわと 近藤元就 14

“夢見て行い、考えて祈る” 渋谷 彰 15

サマースクールに参加して

ご安心下さい。きっと大丈夫！ 野老やよい 16

Serendipityに出会えた夏 中島崇裕 17

新たな研究室を開くにあたり

細胞社会学：Costimulation研究とともに 東 みゆき 18

サイトカイン研究という流れに身を投げて 竹下敏一 19

シリーズ；日本からの発信

インターロイキン5との出会い 高津聖志 20

発信できなかった裏話 菅村和夫 22

海外便り

アラバマ生活を顧みて 久場川博三 23

MEETING REPORT

東京免疫フォーラム 齊藤 隆 24

右田俊介先生を偲んで

畏友右田俊介君を惜しむ 尾上 薫 26

右田俊介先生 追悼文 山本健一 27

会長候補のプロフィール 28,29

理事会だより・お知らせ 30, 31

ネットによる公開討論会“独創的な研究とは”開催のお知らせ 31

バックナンバー目次〔通巻10号 (Vol.6, No.1) ~ 通巻14号 (Vol.8, No.1)〕 3,25

---

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>

---

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）／齊藤 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10月1日 Printed in Japan