

# JSI Newsletter

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：北村大介（東京理科大学生命科学研究所）／小安重夫（委員長・慶應義塾大学医学部）／高浜洋介（徳島大学ゲノム機能研究センター）／

徳久剛史（千葉大学大学院医学研究科）／西村孝司（北海道大学遺伝子病制御研究所）／山元 弘（大阪大学大学院薬学研究科）

2001年4月1日 Printed in Japan

## 特集 免疫理論の実践をめざす

### 日本免疫学会 会長就任にあたって

濱岡 利之 *Toshiyuki Hamaoka* 大阪大学大学院医学系研究科

わが国の免疫学の発展に寄与すべく結成され満30年を過ぎた日本免疫学会も、新しい時代の到来で、その果たすべき役割と責任は今までも増して重くなっています。皆様のお陰様をもちまして、学会組織はその後も順調に発展を続け、現在では総会員数が6,400有余名となり、この間、国内外からも高く評価され着実に世界をリードする立場に至っております。この度、本庶佑会長の後任として2001年から2002年の2年間に亘って日本免疫学会の会長をお引受けすることになり、文字どおりその責任の重さを痛感致しております。

免疫学研究は、生体防御システムの分子レベルでの理解から発展し、時間軸にそって一連にプログラムされた遺伝子群の発現制御機構からなる発生生物学領域をも巻き込んだ生命現象の理解へと、幅広くその研究動向を伸ばしつつあります。21世紀を迎え、広く生物学にはゲノム情報を中心とした爆発的に増大する情報をどのように整理、統合して生命現象の全体を見きわめるかという大きな課題があり、いわゆるポストゲノム時代にあつて、遺伝子・細胞群の生体内での精緻を極める機能の理解にとって免疫系は最もふさわしい生体システムであることは異論のないところでしょう。

また免疫学は、これまでの知見を元に、種々の難病の成因の解明や克服に向けての更なる飛躍も待たれているところです。わが国の免疫学研究は今まで各方面で世界が注目する成果を輩出しています。いよいよ新世紀を迎え、日本免疫学会も、常にチャレンジ精神をもって、新しい主題を先取りし、行動に移す努力を更に続けねばなりません。そして免疫学分野から他の生命科学、さらには臨床科学分野への情報発信が次々と行われるような活気とダイナミズムに満ち溢れた若々しい組織に継続的に脱皮をはかっていく努力も必要でしょう。すなわち最新の情報が日本免疫学会の活動を中心としていち早く提供され、世の中に広く正しく伝播されてこそ、良好な研究環境が約束され、若い後継者をひきつけ、順調に学会がさらに発展することになると思います。

日本免疫学会は学会員による学会員のための組織であり、学会員にとっては文字どおり生きた情報交換の場でもあります。学会員の正当にしてかつ建設的な意見をタイミングをはずすことなく謙虚に聞き、最新の研究成果の発表の場では実際に実験をしている人たちが大いに勇気づけられ、また明日に向けての更なる活力とアイデアが生まれるよう、学会を運営していかねばなりません。日本免疫学会の運営について若い会員の皆様方からの遠慮のないご意見とご提案を、理事、評議員、免疫学会事務局、Newsletterなどを通じて、どしどしお寄せいただきますことを期待しております。

なお、私の就任に伴い、日本免疫学会の運営の基幹をなす庶務担当幹事には徳久剛史教授（千葉大学）に、また、会担当幹事には平野俊夫教授（大阪大学）に引き続きお願いしました。学会運営の連続性を重視し、また実行力において卓越しておられるお二人に是非共ということでご留任をお願いしました。

どうか皆様方のご提言、ご指導およびご支援をお願い申し上げます。

## 21世紀のニュースレター

小安重夫 *Shigeo Koyasu* JSI Newsletter編集委員長・慶應義塾大学医学部

前号“21世紀に輝く”という20世紀最後の特集の完成の興奮の中、平野俊夫先生の後任として新編集委員長を仰せつかりました。大役をお引き受けすることに対する緊張感でいっぱいです。平野前委員長の元でニュースレターがエネルギーギッシュになったといろいろな方から伺いました。今後とも会員の皆様にますます楽しんで読んでいただけるよう、新編集委員の方々と力を合わせて編集をさせていただくつもりです。何卒よろしくお願い申し上げます。

いよいよ21世紀の幕が開き、手元には今まで見た中でもっとも厚い『Nature』のヒューマンゲノム特集号があります。これで我々は遂に“人類の設計図を手に入れた”と一部では大騒ぎをしています。しかし、これが出発点であることは多くの方が指摘する通りです。免疫学においては周知のように、設計図を手に入れたとしても、形成される多様性のレパートリーを予測することは不可能であり、我々の仕事は終わっていません。その一方で、今後、個人個人の情報を手に入れることが可能になったことが大きな意味をもつことも事実です。いわゆるオーダーメイド医療がどこまで現実味のあるものになるか、期待も大きいと思います。

本誌第6巻第1号（通巻10号；1998年4月1日発行）で、豊島久真男先生から、免疫学会の外から見た免疫学に対する御意見をいただきました。その中に“抗原として提示されるペプチドの同定が始まったことは御同慶の至りであるが、それでは病気の予防、治療にどの程度役に立っているか、という問いには、いまだに頸をかしげざるを得ない”というご指摘がありました。多くの方が同じ思いを抱いておられたことと思います。

あれから3年経ち、豊島先生が投げ掛けられた疑問に答えるべく、免疫理論を治療に結びつけることをめざして多くの免疫学者が努力を続けてきました。そこで新編集委員会の最初の特集は“免疫理論の実践”です。

本特集では、特にがん免疫の分野に注目し、基礎研究の臨床応用をめざして文字どおり日夜研究を続けておられる先生方に、その情熱を語っていただくようお願いを致しました。各先生方が編集委員会の希望に答えてくださり、日本人の死因の第一位を占める「がん」の治療をめざす免疫学者の夢とご苦労を語ってくださいました。そのなかから、まさに21世紀に実現するであろう免疫学研究の成果の社会への還元が見えてきているように思われます。それと共に、日米欧の制度の差などから生ずる、実現を妨げる障害などについても貴重なご意見がいただけました。ここにあげられた諸問題をどう解決するか、これから考えていかなければなりません。また、本号では、平野前委員長に特にお願いして、公開討論会“独創性とは何か”のまとめをしていただきました。

新編集委員会でも、これから約3年間にわたり、免疫学研究に対する、あるいは日本免疫学会に対する積極的な問題提起の場として、ニュースレターを会員の皆様方に利用していただけることを念願します。公開討論会の中でもたびたび指摘された、研究評価システムや研究費の配分のシステムに関しても考えていきたいと思えます。皆様方のご意見も取り入れながら、会員の皆さまの活発な交流を促すニュースレター、読みごたえのあるニュースレターの編集をめざします。

改めてご支援、ご協力をお願い申し上げます。

### 第31回日本免疫学会総会・学術集会

開催日時：2001年12月11日（火）～13日（木）の3日間

会場：大阪国際会議場

大会会長：濱岡利之（大阪大学）

副会長：宮坂昌之（大阪大学）、藤原大美（大阪大学）

# 癌の予防実験から治療への期待へ

珠玖 洋 Hiroshi Shiku 三重大学医学部第二内科

そもそも治療への期待ありきであった。個体の癌に対する免疫応答の存在は、今から60年近く前に、化学誘発癌に対する反応として記載されている。メチルコラントレンという化学発癌剤で誘発された腫瘍により免疫された純系動物は、その後、同じ腫瘍を接種されると、多くの場合、腫瘍を拒絶することができるというものである。宿主の免疫系が癌細胞の発現するいわゆる腫瘍抗原を認識し、最終的には癌細胞を破壊駆逐することができるという単純明快な実験設定であった。以来、この現象は癌に対する免疫応答の詳細な解析が、最終的には癌を免疫的に宿主から駆逐するという治療法の開発へと期待を抱かせ続けている。癌免疫研究は当初よりいくつかの大きな課題を担ってきた。

その一つは癌細胞の有するいかなる抗原分子が腫瘍拒絶の標的となるかであり、その解析は永らくの間、特異性を明確にし得る方法として血清学的手法によってきた。その後、免疫的特異性をもって癌を *in vivo* で拒絶することができる最終的なエフェクター機構は、多くの場合 CD8<sup>+</sup>CTL によるものであることがおおむね了解されてきた。MHC結合性ペプチドのT細胞による認識機構が明らかになり、腫瘍抗原ペプチドがいくつかのヒトおよびマウス腫瘍系で同定されたのは最近の約10年間である。永らくの間、本来、抗原に基づいた特異性を軸とすべき免疫応答解析で、その抗原が未同定のままで解析を続けることを余儀なくされたわけである。

いま一つ、癌細胞が宿主個体から免疫学的に排除され得るといふ当初の実験結果以来、癌免疫研究には、治療への応用という期待がかけられ続けている。あまたあるウイルスや細菌などの感染症の克服にその真価を見せつけてきた免疫力が、癌に対して如何ほどの力を示すかについてはいまだ大きな謎である。癌そのものが個体の自己細胞から発生したために、その抗原性が一般的には弱いものであることは想像に難しくない。加えて、感染症に示される如く、個体の免疫応答は予防力としてこそ、その効果をもっとも効率よく示すことができる。ひるがえって癌に対しては必ず個体に癌ありきであり、担癌個体内ですでに増殖を続けている癌を免疫的に駆逐できるのかについて、見解はいまだまちまちである。純系動物において確立された実験腫瘍系を用いても、あらかじめ個体を腫瘍細胞や抗原ペプチドなどで免疫した後に、腫

瘍を接種するというpreventiveな効果を示すことは可能であっても、いったん生着した自然のままの腫瘍（あらかじめ人為的に遺伝子などを導入していないという意味で）を駆逐することは容易ではない。preventiveな効果が一足飛びにtherapeuticな効果にまで発展し得るかについて期待感はともかくも、実証事実としてはまだfragileである。

いくつかの大きな課題を未解決のまま残しつつも、癌免疫研究は着実に進みつつある。もっとも大きな成果の一つとして、ヒトやマウスでのCD8<sup>+</sup>CTLの認識する腫瘍抗原ペプチドの同定は、それらを用いての免疫応答解析はもとより、臨床的なワクチンとしての効果の検討を可能とした。この数年間のメラノーマを中心とした欧米での臨床試験や、わが国での主として上皮性癌を対象とした臨床試験は、その大きな一歩である。これらの臨床試験は、基礎的な研究成果を臨床に応用するという意味で重要であるとともに、ワクチンを受けたヒト個体における他では得られない免疫学研究の機会を提供し得ることを意味している。

実験的な意味合いの濃いこれらの臨床的研究はトランスレーショナル・リサーチ（探索的臨床研究）とも呼ばれ、遺伝子治療や再生治療などを含めた幅広い研究領域での新しい治療法の開発には不可避の検討手法および段階であり、癌ワクチン研究はその典型的な一つである。残念ながら、わが国ではこれまで新しい治療の開発がほとんど製薬企業などに担われてきたこともあり、アカデミックな研究を臨床研究へと展開させるための環境があまり整備されてこなかった。一例として、このような臨床試験計画の科学的あるいは倫理的な妥当性の公的承認システムの不在、保険診療を中心とした医療のなかでの位置づけの不明確さ、臨床に用いられるいわゆるclinical gradeの素材などの使用基準のあいまいさや供給体制の不備、などがあげられる。

ともあれ、やっとここまでという感も強い癌免疫研究成果の臨床への応用が、当面、努力対象としているCTLの活性化に加えて、今後、CD4陽性の免疫調節細胞や樹状細胞を中心とした抗原提示細胞の操作を含んでいくことにより、古くからの治療への期待に応えられるものになることを切に願うものである。

# ペプチドワクチン臨床試験が教えてくれること

伊東 恭悟 *Kyougo Itoh* 久留米大学医学部免疫学講座

私どものグループは、他の多くの仲間や法人、国および企業の援助のもとに、1999年7月より高度進行肺癌症例に対してのサイクロフィリンBペプチドワクチンの第1相臨床試験を開始した。その後、高度進行大腸癌へのSART3ペプチドなど6つの異なる第1相臨床試験を開始した。この2000年12月までに、34名の患者さんにエントリーしていただき、サイクロフィリンBとSART3はそのプロトコルを終了できた。ペプチドを2週間隔で、3回のみアジュバントにエマルジョン化して皮下投与するという、ごくシンプルなプロトコルで、有害事象の有無とCTL誘導能をエンドポイントとする典型的第1相試験である。ただし、3回投与後（プロトコル終了後）に個々の患者さんが希望する場合は2～4週毎の投与を継続した。本稿を書き終える時点で、すでに10名の方が癌で逝去されており、また数名の方はターミナルケアに入られている。しかし、あとの大多数の方々は担癌状態のまま生存しておられる。

上記のごく小規模な臨床試験ではあるが、ペプチドの3回投与により、大多数の症例において末梢血リンパ球中にHLA-A24 拘束性でペプチド特異的かつ癌細胞と反応するキラーT細胞が誘導もしくは増強された。一方、ペプチド投与による有害事象は投与局所の一過性の炎症反応のみであり、安全性が確認された。これらから多くのペプチドは第2相臨床試験へリコメンドできると評価された。

以上の事象の多くは予想されたことであった。しかし、一方で、これまでにまったく予想すらできなかった多くの新事実を教えられた。まず第1は、ペプチドに対する型アレルギーである。ペプチド投与前にアレルギー反応の有無を皮内反応にてチェックしてその安全性を確認する作業で、サイクロフィリンB<sub>84-92</sub>ペプチドに対して、12例中10例において型アレルギーが惹起された。そのため当該ペプチド投与はなされなかった。他方のサイクロフィリンB<sub>91-99</sub>ペプチドに対してはまったく型アレルギーは惹起されず、全例（12例）投与可能であった。サイクロフィリンB<sub>84-92</sub>や同<sub>91-99</sub>は、真菌やダニなどのアレルギーとなりえる外来生物でもよく保存されており、外来抗原の関与も示唆される。同様の型アレルギーは、しかし、外来抗原とのクロスがまったく認められないART413-22ペプチドや、SART3108-116ペプチドにおい

ても高頻度に観察された。したがって外来抗原の関与よりは自己抗原に対する型アレルギー反応がより考えられる。JanewayとTraversの教科書（免疫生物学）には、自己抗原に対する型アレルギーは存在しないと書かれている。ペプチド特異抗体（IgEとIgG）を測定したところ、ペプチド特異的IgE抗体がアレルギー陽性癌患者血清中に存在することや、同様の型アレルギーはHLA-A24の有無を問わずほとんどの健康人においても惹起されることが判明した。ごく一部の型アレルギーの惹起されない健康人では血清中のペプチド抗体はIgE型は検出されずIgG型であった。これらの事実から解することは、癌ワクチンとして使用されたHLA-class 拘束性ペプチド14個のうちの5個はアレルゲン分子として癌患者および健康人に、それもHLA非拘束性に作用しているらしいということである。癌ワクチン分子に対する型アレルギー反応の作用機序や免疫学的意義については現在解析中である。もし、マスト細胞の脱顆粒を癌局所にて惹起できるとすれば、多くの癌細胞を瞬時に破壊することができる。

第2に驚かされたのは、ペプチド特異的CTL前駆体は、すでに癌患者PBMC中に存在し、認識されるペプチドは多くの場合、ワクチンとして投与したペプチドとは異なるという事実であった。これは、ペプチド投与前および投与後のPBMCをCTL前駆体検出法という高感度（1/20,000まで検出可能）の検査法を用いたことにより判明した。したがって、それらのペプチドを投与前に同定して、そのペプチドのみを投与する“CTL precursor-directed peptide vaccine”が可能となる。この事実に学び、私たちのグループは14種類のペプチドをHLA-A24癌患者用、17種類のペプチドをHLA-A2癌患者用に準備して、個々の癌患者PBMC中にCTL前駆体の検出できるペプチドに限って投与する新しいワクチンの第1相臨床試験を2000年の10月より開始している。

紙面の都合上あと一つだけしか紹介できないが、これらのペプチドワクチン臨床試験の主役が、ポスドクと院生であったことは特筆に値する。また、それを支えたのはやはり30歳以下の若い技官の方々の熱い情熱であった。彼らが生き生きとしていることは「臨床試験が楽しい」からではないかと確信させられる。

# 日本における免疫療法の科学的な開発に向けて

河上 裕 Yutaka Kawakami 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門

URL: <http://www.med.keio.ac.jp/admedres/index-jp.html>

免疫学の進歩にもかかわらず免疫病態が明らかな疾患は少ない。免疫応答にかかわる役者が揃ってきたので、この機会にさまざまな病気を解明して新しい治療法を是非開発したいものである。私たちは自己免疫や移植の研究もしているが、それに比べて癌免疫の意義には疑問が多い。癌は長年かけて増大しており、免疫では手に負えない細胞集団である可能性がある。しかし、私が入り組んできたメラノーマでは、癌細胞に対する免疫応答が検出でき、免疫学的排除が可能な患者が多数存在する。そこでわれわれは標的メラノーマ抗原を同定してきたが、同様な分子は他の癌種にも発現提示されているはずで、それに対する免疫誘導が可能かどうかが問題になる。

免疫療法の開発においては、自己癌細胞に対する免疫応答証明、癌抗原同定、腫瘍エスケープ機構解明、

免疫制御法開発、などの課題をすべて解決していく必要がある。抗原同定を必要としない免疫療法を試して効果が認められた例を解析していくのも一つの方法であるが、われわれは主に、抗原を同定して、それに対する免疫反応を指標として免疫療法を開発していく方法を行っている。両者は並行して進められるべきであるが、科学的な免疫療法開発においては、抗腫瘍免疫応答の解明、免疫効果の科学的評価、抗原の形状、投与量・場所・タイミングなどのコントロール、宿命的に免疫原性の低い癌抗原の免疫原性改良などの点で、抗原同定は避けられない課題と考えている。最近開発された抗原特異的T細胞を描出できるHLAテトラマー技術は、癌抗原ペプチド同定の意義を一層、増したと思う。

臨床試験を通じて患者生体で起こる免疫応答を解析して、問題点を明らかにしながら、次の研究を展開していく必要がある。自分が単離した癌抗原を用いて、1年後にはさまざまな免疫法の臨床試験が行われ、その解析結果のフィードバックを受けて、さらなる研究を進めることが可能であった米国NCIの体制の中で10年間過ごしてきた経験から、日本では基礎研究の成果を臨床応用するtrans-lational studyのための基盤を整備する必要があると感じる。例えば、国の臨床試験ガイドライン設定、適切な審査による国からの臨床試験用資金、臨床試験用分子を生産できるGMP施設の整備など、日本に欠けているものである。その根幹には、新たな問題に素早く対処する体制の欠除がある。ガイドラインなどは必要になれば、さっさと決めて実行し、もしも不備があればすぐ

に改訂していけばよい。NCIでの私のボスであったRosenberg博士は、培養免疫細胞投与、遺伝子治療、ペプチド治療など、今までに経験のない臨床試験の申請においては、FDAの審査員らと、どのように進めていくべきか、頻りに相談、交渉していた。その結果は公式ガイドラインとして発表されている。これらのことは日本でもできるはずである。米国では、リスクの高い臨床試験にも、国からの臨床試験用資金に加えてベンチャー企業などから資金が集まっていたが、日本の企業は体制上難しい。その分、意義のある臨床試験を国はサポートするべきだと思う。臨床試験計画の科学的、倫理的な評価は、第一線の研究者を含めた有識者により審査される必要があるが、その際ガイドラインが必要である。研究のために患者さんから検体をいただかなければならないが、倫理委員会やinformed consentは当然として、日本では医療に対する市民の信頼を回復して、いつかは自分のためにもなるという臨床試験の重要性を知ってもらいvolunteer意識を高めていく必要がある。また、日本の小さな研究室で何もかもすることは無理なので基礎と臨床が共同で研究を進めていく必要があるが、他施設間の検体のやりとりや緊密な議論は簡単ではない。残念ながら、癌の免疫療法の臨床試験解析では、現在、日本から発信できることはほとんどないが、このような問題を解決して世界に対抗していきたいものである。

臨床試験の解析においては、一例一例、特に腫瘍退縮が認められた腫瘍局所を詳細に解析することが重要である。一人の患者から構築したシステムで普遍的な発見がなされて大きな展開をみせる例がある。また、癌といっても遺伝子異常は異なり、患者のHLAタイプや免疫応答能と合わせて、個々の患者によって免疫原性は当然異なる。究極的には、さまざまなレベルでのオーダーメイド治療、それを決定するための方法が必要である。難治癌であるメラノーマでも、現在、免疫療法により10%の患者を治癒に近くまでなおすことができるが、その10%を予測するよい方法はまだない。癌抗原・MHC発現、患者の免疫応答能、腫瘍エスケープ機構などの検討により、少しでも効果の期待できる患者を選択できることを期待したい。

以上、免疫療法開発において日頃感じていることをとりとめもなく述べましたが、皆で努力して少しずつ改善していきたいものです。

# がん免疫療法の研究における マウス腫瘍モデルの重要性と問題点

高橋 利忠 Toshitada Takahashi 愛知県がんセンター研究所腫瘍免疫学部

最近、マウスモノクローナル抗体を基盤とした抗体療法では臨床効果が認められることが報告され始め、また、がんワクチン療法も第1相臨床試験の成績が少数ながら発表され、期待を集めている。現在進められつつある免疫療法を改良していくためにはマウスモデルを用いての解析が当然必要であるが、ここにその重要性とともに問題点をあげてみた。

移植継代された腫瘍系での研究よりは、ヒト腫瘍に近い原発腫瘍系での研究が望まれるが、実験を行う上で大きい問題点となるのは、腫瘍抗原エピトープが明らかにされていないことである。しかし、がん遺伝子、がん抑制遺伝子改変マウスを用いれば、腫瘍抗原、ならびに腫瘍の発生部位、時期などの予想がある程度可能である。しかし、現時点においても研究の大勢は同系移植腫瘍を用いた研究が占める。最近、Ovalbumin,  $\alpha$ -galactosidaseなどを代理 (surrogate) 腫瘍抗原とみなした実験系が多く使用されている。この場合、抗原のCTL, CD4, 抗体エピトープなどが明らかであり、さらにエピトープを認識するTCR遺伝子を導入したトランスジェニックマウスが樹立されている場合もあり、詳細な免疫学的解析が可能となる。ただし、代理腫瘍抗原の危険性は通常の腫瘍抗原に比して抗原性がきわめて強い可能性もあり、得られた情報が他の腫瘍抗原系に応用できない場合も考えられる。また、長期に亘り継代され、かつ強い腫瘍抗原を発現している移植腫瘍系を用いての研究成績も同じような危険性を含む。

ところで、“腫瘍抗原の強さ”といっても、腫瘍細胞の抗原の質と量に基づく免疫原性とCTLなどのエフェクターに対する腫瘍細胞のsusceptibility、ならびに増殖能など複数の要素からなり、当然、宿主との相関において考えるべきものであり、数量的に表現することは難しい。しかし、実験可能なこととしては、同系マウス（できれば同系ヌードマウスを含めて）に移植した場合に腫瘍形成および腫瘍死に必要な最低の腫瘍細胞数、および通常の免疫方法で免疫した場合に拒絶可能な最大腫瘍数を知ることはできるので、その結果から推定するしかない。

一方、免疫系それ自体をマウスとヒトで比較すると大

きな相違はないと考えられているが、実験を進める上で違いがある。たとえば、リンパ球を実験に使用する場合、マウスでは通常脾臓、リンパ節、腹腔などから得るが、ヒトでは末梢血、リンパ節、腫瘍組織から得る場合が多い。その結果、各々の免疫細胞群の内訳がかなり異なってくる。しかし、マウスを用いる利点も多く、とくに免疫関連遺伝子の欠失マウス、変異マウスなどを用いることにより、抗腫瘍免疫のメカニズムを明らかにしていくことができる。また、マウスの免疫系を少しでもヒトに近づけようとするアプローチも検討されている。SCIDマウスにヒト由来の胸腺と骨髄を移植するSCID-huが1つの例である。また、HLA遺伝子導入マウスを用いての検索も行われているが、日本人の約6割がもっているA24導入マウスはまだ樹立されていない。今後、ヒト免疫系に近い環境を備えたマウス系が樹立されていくと考えられる。

将来より効率的な免疫療法を開発していくためには*in vivo*での増殖抑制効果を*in vitro*のアッセイ系で予知できるようにする必要があり、腫瘍局所ならびに全身レベルの免疫能のモニタリングの研究がきわめて重要である。最近、MHCテトラマーやELISPOTアッセイなどを用い、抗原特異的CTLやThの算定が可能となり、*in vivo*動態を追うことが可能となりつつある。現時点ではむしろヒト腫瘍系で解析が進みつつあるが、患者レベルで得られた成績をマウス腫瘍系でさらに詳細に検討していく必要がある。

マウス腫瘍系を用いる実験を行う上で重要な点は、研究目的が抗腫瘍活性のメカニズムの解析にあるのか、また、患者レベルでの免疫療法モデルとしての解析にあるのか、まず明確にすることである。たとえば、代理腫瘍抗原系のように抗原性が強い場合、後者の目的には不適切な場合が多い。一方、抗原性の弱い腫瘍系を用いると抗腫瘍活性のメカニズムを解析するまで至らない場合が多い。すなわち、メカニズムの一端が明らかになった時点でその情報を抗原性の弱い腫瘍系に応用し、その成績を基盤にし、患者レベルでの免疫療法への応用を検討していくことが望まれる。

# 癌免疫療法の先行指標

濱岡 利之 *Hamaoka Toshiyuki* 大阪大学大学院医学系研究科

サイエンスの要諦の一つは現象解明の過程で得られた知見を、今後起こり得る事象の予知に役立てることにある。しかし、的確に将来を予知するには、その現象を招来させる機構が明らかにならなければ一歩も前に進まない。

生体の癌に対する免疫力を高めて癌を治そうというシナリオが癌免疫療法である。今までに行われている癌化学療法や放射線療法は、しばしば免疫抑制を惹起する。これを回避して癌の治療や再発予防は外科療法に続く免疫療法からスタートすべきであるという主張が出たでしょう。一般に免疫療法が奏効するためには生体の免疫機能が正常であることが大前提であり、この主張はその観点からすればまことに当を得ている。国民死亡統計の1/4から1/3にまで迫る勢いの癌に病む人が、この学説を信じ免疫療法を強く希望したとする。説の通り目的が達成されれば何ら問題はない。しかし厄介なことは、結果は見たところあまり芳しくなく、不幸な転帰をとった場合である。いっそ今までどおりの化学療法や放射線療法のほうが良かったのではという疑念も頭をよぎる。如何なる基準で、免疫治療が選択されたのか、そもそも免疫治療効果の先行指標を提出すべき観点で癌免疫研究が行われているのかが問われる。

もっともこの問題は現在広く行われている化学療法や放射線療法でも基本的には同じで、今やっとそれぞれの治療効果に関する先行指標を確立すべく、例えばP53絡みで、分子レベルでの研究が始まりつつある。癌は確かに免疫でもってアタックできる事を示す知見が最近急速に集まりつつある。

まず癌免疫で際立った成果としてあげられるのは、癌拒絶抗原の実体の解明がある。癌拒絶抗原と細胞の癌化、癌遺伝子、腫瘍抑制遺伝子などのキーワードが頭に浮かぶ。実際、癌拒絶抗原の多くはこれらの遺伝子産物そのものか、あるいは発現亢進した正常細胞の遺伝子産物であることがわかり、癌拒絶抗原それ自体が今までまったく不明であっただけに、目ざましい知見である。しかしそれでは、癌拒絶抗原を如何に生体に免疫し、実際に担癌状態でみられる免疫抑制をも凌駕して、効率的に癌特異免疫応答を起こさせるかは今後の大問題である。

また最近、癌免疫の成立メカニズムも明確になってきた。癌免疫の細胞性分子機構として、癌免疫にかかわる細胞性免疫誘導機構、エフェクター細胞機構、サイト

カインとレセプター、リンパ球の副刺激分子、免疫系細胞の刺激伝達機構、細胞接着分子、腫瘍内リンパ球浸潤のメカニズム等々の一連の癌免疫制御に関するキーワードが次々と浮かんでくる。しかし、これら免疫の誘導機構からエフェクター機構発現に至る癌免疫成立機構の本質を良く考えてみると、ウイルス感染などでみられる宿主の免疫機構と本質的には大同小異で何ら変わったことがない。それでは、これまでに捉えられた指標のなかで、実際に癌に病む人の免疫療法の先行指標として使えるものはどれであろうか。

たとえば癌拒絶抗原に対して同時免疫 (concomitant immunity) が存在する担癌マウスにIL-12を投与すると、ある種の腫瘍系では見事に完全退縮が誘導できる。IL-12が担癌宿主免疫系に作用して腫瘍を完全退縮させる際、所属リンパ組織内で生成された感作T細胞が腫瘍局所に向かって多数浸潤を起こす。担癌宿主内で同時免疫で生成された抗腫瘍性T細胞の腫瘍局所への動員機構の解明によって、担癌宿主における腫瘍拒絶抗原感作から始まって腫瘍塊内での腫瘍の拒絶反応に至る腫瘍免疫機構の全過程が明らかにできる。またこの情報によって種々の選択肢からなる腫瘍免疫療法の効果判定や治療効果の予知指標の確立に向けてのアプローチも可能になるであろう。

IL-12によるT細胞腫瘍組織内浸潤の誘導においては、腫瘍周囲の間質組織 (stroma) はICAM-1およびVCAM-1陽性血管を提供してT細胞の腫瘍組織内浸潤を可能にしており、この腫瘍周辺部のストロマ形成は癌細胞のもつある種の特性によって支配されている事も明らかになってきた。そしてこれらの接着分子が実際に機能を発揮するには、癌拒絶抗原感作T細胞がIL-12で刺激を受けることによりケモカインレセプターであるCCR5の発現が亢進し、このCCR5がさらに癌局所で産生されたMIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ により刺激を受け、T細胞のinside outのシグナルによりLFA-1分子が活性化され、T細胞の腫瘍周辺血管への接着能が著明に増強することがわかっている。

種々のmodalityからなる癌治療法の効果予知に関する先行指標は、癌の化学療法や放射線療法であれば癌細胞自身のSNPを中心とした遺伝子解析から、そして癌免疫療法では癌の完全退縮に至る分子・細胞性免疫機構の解析から湧きいでてくる。

# がんに対する免疫理論

谷口 克 Masaru Taniguchi 千葉大学大学院医学研究科免疫発生学

死亡原因の第1位を占める「がん」の治療に対する国民の期待はきわめて大きい。放射線療法、化学療法といったこれまで主流を占めてきたがん治療法に問題が指摘されるなか、免疫療法が注目されはじめている。それは、「がん治療」の概念が大きく変わろうとしているからにほかならない。これまでのような絨毯爆撃的ながん治療でなく、個人の特性を考えたオーダーメイド医療が主流になってきつつあるからである。

免疫学者にとっては、これまでと少しも変わらない状況でありながら、がん治療に免疫が注目を集める要因はこのような対外環境の変化である。しかし、それは免疫学者の地道な努力の結果でもある。免疫ががん治療に役立たない時代から脱却して、ようやく治療を主眼とした研究に手が届くようになったからであろう。

それは免疫学がもっとも進展した領域として実用化する21世紀の試みでもある。MHC結合ペプチドを同定する技術の進歩は「がんペプチドワクチン」とキラーT細胞(CTL)療法という実用化への道を拓いた。また、自然免疫系から獲得免疫系を刺激するDC療法は効率よくがん免疫系を刺激する実用的な方法となった。これらは個人の免疫細胞を使うという意味においてオーダーメイド医療の典型であって、免疫学が当初からめざしていたものだったからである。

しかし、この方法はオーダーメイド医療としては良いが、普遍的な治療法として確立するためには解決しなければならない論理的な欠点がある。その「がんペプチドワクチン」の問題点は、免疫系の活性化からがん細胞の攻撃に至るまでMHC分子を標的にしていることである。すなわち、MHC分子を発現している「がん細胞」を殺すが、多くの場合、がん組織のがん細胞はMHC分子を失っている。したがって、免疫系を活性化できても、すべてのがん細胞を殺すことはできないことである。さらに欲を言えば、万人に同じペプチドで「がん」を治療できないことは将来の大きな問題である。MHC分子は多型があるため同じMHC分子を共有する人だけが対象となるから

である。

このようなCTL療法の抱える根源的な問題を解決するリンパ球の存在が明らかにされた。それはNKT細胞である。NKT細胞は $\alpha$ -GalCer糖脂質を結合したCD1dを認識する新たなリンパ球である。NKT細胞それ自身ただ一種類で均一なV $\gamma$ 14受容体しかもたず、しかもCD1d分子はMHC分子と良く似ているが種属に一種類しか存在しないクラスIb分子であるため、遺伝子多型が問題となっていた「MHCペプチドワクチン」を用いるCTL療法の問題点はNKT細胞を用いることで解決できる。

もう一つ重要な点は、NKT細胞の標的破壊においてはMHC分子を失った標的細胞だけを傷害する。しかし、正常細胞と同じようにMHC分子を発現しているがん細胞はその細胞表面にあるMHC分子からの抑制シグナルによって細胞傷害活性は阻害され、殺せない。このことはCTL療法がMHC分子を発現しているがん細胞だけを殺すが、NKT細胞はCTLの殺せないがん細胞のみを殺す訳であるからNKT細胞療法がCTL療法の欠点を補うことができることを示している。これはNK細胞の機能と同じであるが、NK細胞を特異的に活性化させる方法が見つかっていない現在、NKT細胞がこの目的を達成できるのである。したがって、今後はNKT細胞療法とCTL療法の併用が実用化に向けた重要な課題となると思われる。

最後に、これまでの「がん治療」は単に「がん」の大きさが縮小することが目安であったが、正確な治療効果を判定するためのモニタリングシステムが必要である。CTL療法においてもNKT細胞療法においても、患者におけるエフェクター細胞の頻度とその活性化効率が必要な要因で、治療前からこれらを判定できる事が重要である。その点、NKT細胞系に関しては抗原である $\alpha$ -GalCer糖脂質がヒトとマウスのNKT細胞とも反応するため種属を越えたモニタリングシステムを作ることが可能であった。「がん」の免疫療法を成功させるためにも論理的根拠と実践的証明が求められている。



# 癌制圧をめざした免疫理論の実践

西村 孝司 Takashi Nishimura 北海道大学遺伝子病制御研究所・免疫制御分野

1977年に東北大学・橋本嘉幸教授（現佐々木研究所所長）のもとで、癌免疫療法に関する研究を開始してから、早や23年も経ってしまった。この間に、癌免疫のトピックスは、BCG療法に代表される非特異的免疫療法、モノクローナル抗体を用いた癌のミサイル療法、リコンビナントIL-2を用いたLAK（Lymphokine-activated killer）療法と次々と変遷してきた。癌に対する新しい治療法開発に対する国民の期待は昔から大きなものであり、新たな癌免疫療法の報告がなされるごとにマスコミでも大きく報道されるが、それが下火になるとときには“やはり癌の免疫療法など成立しないんだ”という鋭い批判が浴びせられた。とくにLAK療法が米国NIHの長い治療実験の末、全身療法としては無効であるとする敗北宣言がなされた後は、癌免疫研究は「暗黒の時代」に一瞬突入したようにも思えた。Rosenbergらと平行して“Interleukin-induced killer”を発見してLAK研究に着手していた自分にとって、この先どうして癌免疫の研究を続行し、わずかばかりの科研費で生きながらえていけば良いのか？と真剣に悩んだ一時期であった。

しかし、癌免疫学者には、分子的証拠はないにもかかわらず、「癌抗原は実際に存在するのだ」という信念があった。顕微鏡の下で、患者のリンパ球がその患者の癌に接着して殺すまでの間を長々と観察し、確かな証拠を見ていたからである。自分自身も観察してそう確信していたし、それにもまして先達たちの「泥臭い、地道な研究」の話が聞かされて間違いのないと思っていた。癌免疫の分野にはそのような研究に対する情熱やおもしろさを教えてくれる師が多かったのである。

そして、遂にBoonらによって、「癌拒絶抗原の遺伝子単離」が報告され、癌に対する免疫応答はありえることが証明され、癌治療への免疫理論の実践がいま開始され始めているのである。この分野には慶應義塾大学・河上先生、久留米大学・伊東先生などが新たにヒト癌拒絶抗原を見だし、わが国は世界をリードできる位置にある。

免疫理論の実践を臨床で行う場合、癌、感染症、自己免疫病、アレルギーなど、多くの疾病に対する応用が考えられる。しかし、花粉の時期にくしゃみや鼻水が出るからといって開発途上の新療法を用いて、Evidence-Based Medicine（EBM）を展開するわけにはいかないであろう。倫理的な面、インフォームド・コンセントの点から考え、「死」に直面した癌が免疫理論実践のための第一ターゲットとなることは間違いのないであろう。癌制圧をめざした免疫理論の実践を考えた場合、免疫学の自己と非自己の認識機構、免疫制御機構、サイトカイン・接着分子、癌抗原の単離、癌のエスケープメカニズム、癌の増殖制御、腫瘍血管など多くの分野の進展に基づいた基礎的理論をいかにして迅速に医療にフィードバックさせるかが重要である。「癌細胞にもエスケープメカニズム

がある以上、免疫療法で癌を治すのは無理」とか「まだまだ分子的解析が不十分」とかいう癌免疫療法に対する否定的意見もあると思う。しかし、「癌ペプチド療法」「癌の細胞治療」「癌の遺伝子治療」「癌のモノクローナル抗体療法」など、動物実験、臨床実験を通じてある程度のインパクトを与えるものがでてきている。今後は大方の科学者のコンセンサスが得られた免疫理論は、動物実験を踏んで、ヒトの臨床応用にステップアップさせ、EBMの考えの中で、この方法がこの癌には有効らしいという経験を積み重ね、新たな癌の免疫療法を確率していくことが望まれる。

しかし残念なことに、わが国の免疫学や癌免疫の基礎的研究は世界と比べても遅れをとっているとは思われないのに、癌への免疫理論の応用は、いつも5年は欧米に遅れるという現状は実に憂う事態である。とくに、欧米の臨床研究で既に否定され、自分たちの基礎的研究から、“それは無効に違いない”と推定できるような癌免疫療法が「日本で初めてのXX免疫療法が開始される」などと新聞に大見出しで出されたときなどは、科学者としてほんとうに悔しくてならない。21世紀初頭にある種の癌に対する免疫療法の有効性は必ず証明されると自分は信じているが、そのためには、この分野に携わる研究者が、決してスタンドプレーを求めることなく免疫学の理論に謙虚になり、EBMの正しい方向性を地道に押し進めることが大切と思われる。

「癌ペプチド療法」「細胞治療」など国の機関で認可を受けられない現状で、いかにして国民の賛同を得て、かつ産官学が一体となって癌治療への新たな道を開くかが大きな課題となる。治療法の是非や倫理問題の判断は関連学会の有識者に委ねる。そして、その後の治療の実施は、大学、研究所、市中病院、ベンチャー企業が一体となり、地域ごとに癌治療のための拠点組織を形成して、地域住民の賛同を得ながらEBMの正しい方向を展開するのが理想と思われる。しかし、やはり国の癌治療をめざした免疫理論の実践に対する理解と、法的、資金的なバックアップが、この理想の実現に不可欠であることは間違いない。

最近、独創的研究とは何か？という論議がなされているが、私は「自分の生きざま、魂をこめた挑戦的な新しい研究」こそが独創的研究と考えている。そういう意味では、癌免疫研究には新しい概念、分子を見い出して、あるいは応用して、自分が“癌を治すんだ”という気概をもった独創的研究者が多数おり、21世紀初期には必ずや免疫理論の癌治療への応用が成し遂げられるものと信じる。二人の母の癌死により幼な心に“癌が憎い”とインプリントされた自分も、微力ではあるが癌制圧への免疫理論「ヘルパーT細胞の制御を軸とした癌免疫療法」の実践をめざして魂を燃やしつつしたい。

# 免疫理論の実践をめざす - あえて苦難の道を選ぶのも -

田原 秀晃 Hideaki Tahara 東京大学医科学研究所先端医療研究センター-外科・臓器細胞工学

「免疫（遺伝子）治療で癌が治りますか？」。癌免疫のセッションにおいて、よく出る質問である。質問の主はほとんどが医療の最前線で活躍している臨床医の方である。日常診療において、癌という疾患の悲惨さを目の当たりにしてなすすべなく苦勞しておられる医師の悲痛な叫びとも、患者の声の代弁とも言える。私の基礎研究も、彼らと同じ疑問から始まった。そして、残念ながら現在も同じ疑問の真っ只中にある。その疑問への解答を得るために、マウスの腫瘍システムを利用してこれまで研究を進めてきた。たしかに、マウスのシステムを使えば、*in vitro* の非常に単純化されたアッセイではどうていうかがい知れない生体内での現象を垣間見る事ができる。よって、現時点では、いろいろなタイプの治療法を臨床開発する際の一つの重要なステップであるということに異論は少ないであろう（コンピューターの能力がより一層高まり、ゲノム情報を含めた生命現象の基本的データが加速度的に増加して、複雑系 に関してても有効なシミュレーションができるようになれば、状況は変わってくるかもしれない）。

しかし、またまた痛い質問が飛んでくる。「先生は、マウスの系で、腫瘍が治ることをお示しになりましたが、人間でも同じことが起こるとお思いでしょうか？ 私は、ネズミと人間様とは大きく違うと思います」この疑問に答えるため、臨床研究（探索型医療）は存在する。言い換えれば、研究者が膨大な労力を費やして集積した基礎的知識の集大成が臨床研究である。よって、我々のように臨床への導入を仕事とするものの責任は重大である。

基礎研究の結果を元にして、臨床応用を始める。それは、効果的な治療法となる可能性を夢見るときである。しかし、それと同時に、果たしてこれまでの努力が報われるのかどうかの審判を待つ不安と、患者さんに対してとんでもないご迷惑をおかけするのではないかという畏れを強く感じる時でもある。この、物理的にも精神的にも大変な作業を、インフラが整備されておらず、医療行政にまだまだスピード感がない日本において進めていくのは困難である。しかし実は、探索的医療が進んでいる米国の医学界も、本邦と同じいろいろな障害を抱えている。臨床応用の結果（副作用も含めて）を、次に続く臨床研究や基礎研究にフィードバックさせるサイクルの確立に

難渋すること、臨床の場では万事時間がかかり基礎研究の急速な進歩に歩調を合わせるのが難しい事（よって、業績も出づらい）、年々労働条件が厳しくなる臨床現場で患者の利益を守るための迅速な対応ができるシステムを作らなくてはいけないこと、など、どれをとっても並大抵の努力で解決できる問題点ではない。また、万国共通の普遍的な法則を追求する科学であるべき医学と、本質的な部分では共通原理が存在するとはいえ、患者や医者 の属する社会の文化が反映される医療とは、相容れない部分も存在する。

要するに、臨床研究（探索型医療）は、研究者の夢であると同時に、本来、苦難の道のりでもある。癌の免疫療法を進めてきたNCIのDr. Rosenbergのオフィスには、きつい坂を上に向かって大きな石を転がそうとしている人間の像が飾られているそうである。その意味を、噛み締める今日この頃である。即物的でこらえ性のない私の場合、その苦しみを癒し、希望を与えてくれるのは、臨床現場での体験である。ほんの少数ではあるが、治療効果のあった患者さん（例えば、IL-12 遺伝子治療の臨床応用に参加していただいた悪性黒色腫の患者さんで右下肢に無数の皮膚転移およびリンパ節転移を起こしていた）が、たくさんの転移がきれいに消滅したことを私に報告してくれたときの素晴らしい笑顔。また、治療が残念ながら無効で死を間近に控えた患者さんが、「今までの医師の説明はあまり分からなかったけれど、先生の説明を聞いて、初めて自分の病状が分かった。これから自分がどうしていったらいいのか、自分で考えることができるようになり、感謝している」と言われたときの安らかな顔。いずれも、私に、坂の上をめざす気持ちを改めて与えてくれた。

この免疫学会には、私よりずっと以前から、あえて苦難の上り坂を歩いて来られた先輩の先生方がおられる。また、それに続く私よりずっと若い研究者たちの姿も見えてきた。同じ目標をもつ人々が、自分たちの研究範囲を必要以上に限定せず、お互いに相手の守備範囲まで踏み出していつて助け合うことができるような環境を作るため、微力ながら努力したいと考えている。たとえゆっくりとした速度であっても、坂を登って行けるように。

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>

# 20世紀最後の学術集会を終えて

菅村 和夫 Kazuo Sugamura 第30回日本免疫学会総会・学術集會会長，東北大学大学院医学系研究科免疫学分野

第30回日本免疫学会学術集會は，平成12年11月14日（火）から16日（木）までの3日間の会期で，仙台市国際センター・宮城県スポーツセンターを会場として開催されました。一般演題総数1,240題，シンポジウム演題総数は64題，参加登録者総数2,611名，国外招待シンポジスト28名，アジア・オセアニア地域招待若手研究者13名で，例年と同様にたいへん活気に満ちた学術集會になりました。会員の皆様のご協力に深く感謝申し上げます。

今回の学術集會は，20世紀最後で第30回という節目でもあり，特別企画を設けるべきだったかも知れませんが，会場の都合を考慮し，もっともシンプルな形態で，実質的な討論の場となるように，シンポジウムとポスター・ワークショップの2本立てに致しました。プログラム編成に際しては，地方プログラム委員の要望を聞きながら，中央プログラム委員会において熱心に討議していただき，シンポジウムとして12テーマ，ポスター・ワークショップとして24テーマを設けました。ローカル色を出すことはできませんでしたが，過去の学術集會の流れを考慮したプログラムを編成できたものと思っています。

シンポジウムのテーマ決定に際しては，広く免疫学領域をカバーするために，重要なテーマであっても前年と完全に重複するテーマは避けるように心がけました。12テーマの中で，Toll-Like Receptor に関する研究，免疫系細胞の発生，分化，増殖，死（アポトーシス）の制御に関する研究，抗原受容体やサイトカイン受容体を介する細胞内シグナル伝達機構， $Th_1$ ・ $Th_2$ 細胞の分化制御機構，キラーT，NK，NKT細胞のkilling制御機構に関する研究では，日本オリジナルな優れた研究成果が発表されました。

また，今回は生体内での免疫制御や免疫疾患に関連したテーマとして，「TLRと感染防御」「免疫記憶の成立維持」「抗原ペプチドによる免疫制御」「自己免疫疾患の成因」「樹状細胞と免疫療法」「ケモカイン受容体の機能」，さらにイブニングセミナーに「Mucosal Allergy」を設けました。例年より多い *in vivo* を中心にしたこれらのシンポジウムにおいても，それぞれに活発な討論が

繰り広げられ，21世紀の免疫学が免疫学の本来の大きな目標である生体内での免疫系の解明に大きく動き出していることを強く印象づけられました。

多くの演題を抱えるポスター・ワークショップに関しては，昨年のアンケートを基に種々議論がなされました。その結果，今回は，演題募集後に，各テーマの座長に問題点を整理してワークショップを組んでいただき，より集中的な討論ができるように配慮しました。シンポジウムに劣らぬ活発な議論がなされたテーマも多かったと思いますが，意図したようにはいかなかったテーマもあったと聞き及んでおります。この点は，次回への反省として引き継がなければなりません。ポスターセッションは，会場を埋め尽くす盛況で，免疫学会の活力がそのまま現れているように思われました。しかし，会場が狭く，討論する場としては不十分だったことをお詫びしなければなりません。

昨年に引き続き，7テーマからなるテクニカルセミナーも盛会でした。テクニカルセミナーは日々進展する斬新な技術を理解し，活用していく上での情報源としてたいへんに有用です。これには各企業の協賛が必要ですが，今後共，本学術集會において継続して開催されることを期待しています。

今回は，7年振りの仙台での学術集會でした。前回はプログラム編成に携わりましたが，今回は中央プログラム委員の先生方のお陰で，たいへんに楽をさせていただきました。この場をお借りして，委員の先生方に厚くお礼申し上げます。また，各座長の先生方には，プログラム委員会からアンケート依頼があったものと思います。皆様方の忌憚のないご意見をいただき，次回に活かされることを願っております。

最後になりましたが，本学術集會において，国際シンポジウムが定着し，若手研究者の姿が討論の場に頻りにみられるようになったことが特に印象的でした。21世紀の日本免疫学会が引き続き高い活性を保っていけるものと実感した次第です。本学会での刺激を糧に，会員の皆様方の研究が益々発展することを祈念いたします。

## ネット上による公開討論会

2000年9月8日より12月31日まで，ネット上で“独創的研究とは”のテーマで公開討論会を行いました。本誌25～26ページにその概略をまとめていますが，ぜひオリジナルの論文をお読み下さい。

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

---

---

# 21世紀はじめの学術集会へのご招待

濱岡 利之 *Toshiyuki Hamaoka* 第31回日本免疫学会総会・学術集会会長、大阪大学大学院医学系研究科

「第31回日本免疫学会総会・学術集会」は、以下の要領で、鋭意その開催計画をすすめております。

なお今回は「第29回日本臨床免疫学会総会」〔会長：内山卓京都大学教授、会期2001年12月10日(月)～11日(火)〕と同一場所での合同開催とし、両者のすり合わせも含め、現在、順調に準備にあたっているところです。

## 第31回日本免疫学会総会・学術集会

開催日時：2001年12月11日(火)～13日(木)3日間

会場：大阪国際会議場

大会会長：濱岡利之(大阪大学)

副会長：宮坂昌之(大阪大学)、藤原大美(大阪大学)

広がる国際化時代、21世紀を迎え、文字通りわが国の国際交流拠点として大阪の果たす役割は、ますます高まっていると言われていています。このようななかで、大阪の都心部に立地した本格的な総合交流施設を望む声は国内はもとより広く世界から寄せられていました。大阪中之島は古くから日本の文化・経済・産業の交流拠点として機能してきましたが、その中之島に、世界へのランドゲートとしての「大阪国際会議場」が誕生しました。場所は大阪大学医学部の全面移転後の跡地のすぐ傍です。

学術集会のプログラムは、中央の学術集会プログラム委員会との連携をとりながら練り上げられつつあります。

いわゆるポストゲノム時代を迎えて、免疫系は遺伝子・細胞の生体レベルでの機能を解析するのにもっともふさわしい生体システムであることは異論のないところでしよう。また免疫学は、これまでの知見を元に種々の難病の成因の解明や克服に向けての更なる飛躍も待たれている所です。今回の学術集会でのシンポジウムの具体的な内容としては、以下が予定されています。

- 1) 免疫系の発生・分化
- 2) 免疫応答制御に関わるB細胞情報伝達の分子機構
- 3) リンパ球活性化制御のダイナミズム
- 4) 樹状細胞と免疫応答調節
- 5)  $Th_1/Th_2$ 免疫制御の分子メカニズムと疾患
- 6) 免疫系細胞の分化制御とサイトカインシグナル伝達
- 7) 炎症反応とリンパ球トラフィック
- 8) 自然免疫と獲得免疫の接点
- 9) 免疫グロブリン様受容体とその膜アダプター分子群の機能
- 10) 細菌と宿主防御機構の分子相関

## 11) 免疫寛容

## 12) 分子認識の構造的基盤

それぞれのシンポジウムテーマでは、外国人招待講演者2人を含めスピーカーは5～6人を予定し、現在その最終の詰めを急いでいるところです。

一般演題の発表に関しては、公募演題からなるポスター・ワークショップの形で運営を予定しており、具体的な枠作りを含めその立案は、現在まさに進行中のところでもあります。なお7月22日～29日にはストックホルムで国際免疫学会が開催されます。その関係で演題募集の締め切り期日などで多少の影響が出るかも知れませんが、日本免疫学会の特徴を生かし、我々の学会が重要と思うテーマに焦点を当てて進めていくことにしましょう。奮って多くの会員の皆様からの演題のご応募をお待ちしています。

これらに加え、一日数題の教育講演的なレビュー・トークも3日間に予定されています。最近、とりわけ進展の著しい分野では新しい分子が次々と同定され、少し目をはなすとその意味までもわかり辛くなるくらいが否めません。この際、専門の方々をお願いして一連の知識を系統的に整理していただきたいとの考えで、このレビュー・トークが企画されています。これによって会員の方々の視野が更に広がり、きっとお役に立てるセッションになるのではと考えています。ご期待下さい。

それでは「第31回日本免疫学会総会・学術集会」をご期待下さい。12月11日(火)～13日(木)の3日間、大阪国際会議場でお会いしましょう。

なお、上記一連の学会集会の行事とは直接には関係しませんが、以下に蛇足ですが、付け加えてさせていただきます。

この4月に、文字通り21世紀を視野に入れた最先端の映像ディスプレイからなるユニバーサル・スタジオ・ジャパン(USJ)が、大阪の都心部に広大なスペースをもってオープンします。最新の情報映像技術を駆使したエンターテイメントと教育の提供が基本コンセプトになっていると聞いております。学術集会前後のひとつきを利用してご予定になっては如何でしょうか。太古の時代の仮想映像から、また現代の映像と情報から、未来の世界が見えてくるかも知れませんが、あるいは、ひょっとすると21世紀の免疫学の世界も... Presentationに関しては何もものがきくと連想できるのではないかと、私は勝手に期待しているところです。

# 抗体遺伝子の構造解析から学んだこと

松田 文彦 *Fumihiko Matsuda* Centre National de Genotypage

このたび、日本免疫学会より学会賞を賜り、ありがとうございました。免疫学の最先端で仕事をなさっているこれまでの受賞者の方々の華々しい研究成果に比べ、あまりにも地味で泥臭い私の仕事に過分の評価をいただき恐縮しております。

1984年から本庶佑先生の大阪大学時代最後の修士課程学生として研究活動を始めて以来、ヒト抗体  $V_H$  遺伝子座の全構造の解明をめざして研究を進め、1Mbの領域の単離と全塩基配列の決定をもってプロジェクトを終えることができました。始めた当初、たいへん難しいと思われた染色体上の大きな領域の構造解析を何とかやり遂げられたのは、本庶先生をはじめ共同研究者の方々のご指導、ご協力や、暖かい励ましを下さった免疫学会の諸先輩方のお陰です。この場をお借りして心からお礼申し上げます。

どんな遺伝子においても、その機能を知るために構造解析は欠かすことができません。しかし構造解析は実に時間と手間のかかる仕事で、それを避けて通ることができない以上、誰かがやってくれれば、と考えるのが多くの研究者の本音であると思います。とくに抗体遺伝子のような多重遺伝子族は、その全貌をつかむのがきわめて困難で、染色体14番のシーケンスを99.5%やり遂げたフランス国立シーケンシングセンターのチームが悪戦苦闘している最後の小さなギャップが  $C_H$  領域であることがよい例だと思えます。そういった意味で、あまり他人が好んでやりたがらない競争の比較的小さい仕事に、ゆっくりと時間をかけて取り組むことができたことは幸いです。

また、ヒト以外の動物の可変部領域の構造に興味をもつ研究グループから報告される興味深い知見が、プロジェクトを進めていくうえでこの上ない刺激になりました。抗体可変部遺伝子座の構造解析の意義は、免疫学の中心的課題の一つである抗体の多様性獲得機構の解明にどこまで迫れるかに尽きます。抗体の多様性は、未分化型  $V_H(D)J$  遺伝子断片の数、 $V-(D)-J$  再構成、体細胞突然変異によって得られ、この原理は種を越えて貫かれています。

しかしながら、いろいろな動物種の可変部遺伝子座の

構造が解明されるにつれ、これらの相対的な貢献度や、利用の仕方は種によってさまざまであること、中にはまったく異なった戦略を用いている動物種もあることが明らかにされました。例えばヒト  $V_H$  断片の総数は123個で、そのうち機能をもった40個の断片と、25個の  $D$  断片、6個の  $J_H$  断片から6,000通りの組合せが得られます。ヒト抗体遺伝子トランスジェニックマウス (Xeno mouse) の解析から、数十個の未分化型  $H$  鎖、 $L$  鎖遺伝子を導入したマウスではヒト成人の抗体レパートリーが再現されますが、そのうち数個だけを入れると、 $B$  細胞自体の数も極端に少なくなり、免疫不全が起こることが示されました。ヒトにおいては未分化型断片の数が抗体の多様性に大きな貢献をしているわけです。

ところが、ニワトリの可変部遺伝子座には  $H$  鎖、 $L$  鎖ともたった1個の機能的  $V$  断片が存在するだけで、多様性の大部分はその上流に群在する数十個の偽遺伝子による遺伝子変換で生み出されることが報告され、のちに同様のメカニズムがほ乳類のウサギにおいても用いられていることが、 $V_H$  遺伝子座の構造の解明によってわかりました。また、ヒツジでは抗体の多様性に体細胞突然変異が大きく寄与しています。軟骨魚類のサメの  $H$  鎖においては、基本的に1個ずつの  $V, D, J$  断片と  $C_H$  遺伝子から成る単位がゲノム上で何度も重複しており、再構成による多様性はほとんど期待できないことから、限られた種類の抗体しか産生し得ないだろうと考えられています。

このように抗体遺伝子群の種間での比較解析は、免疫系のダイナミックで柔軟な進化を理解するうえで多くの成果をもたらし、他の遺伝子に見当たらないような大きな成功を収めたと思います。多数の動物のゲノムの構造が明らかになって今日、それらの比較からどんな興味深い事実が明らかにされるのか大いに楽しみです。また、種の間ではなく、ヒトの個体間で遺伝子の構造にどういった変異があるのか、またそれがどのように病気と関わっているのかが免疫学においても重要な課題となってくると思われます。今後は、そういったことを念頭に置いて、免疫系に新しいアプローチをしたいと考えています。

## 平成14年度 (第32回) 日本免疫学会・学術集会

日時: 2002年12月4日 (水) ~ 6日 (金)

会場: 京王プラザホテル (東京)

会長: 垣生園子 (東海大学医学部)

## さらり魅力の免疫学

高浜 洋介 Yousuke Takahama 徳島大学ゲノム機能研究センター

<http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/dei>

このたびは「Tリンパ球の分化機構の研究」に関して日本免疫学会賞を賜り、ありがとうございました。受賞をとても光栄に思いますとともに、中山俊憲先生と一緒したことに感慨を憶えます。10年ほど前に数年間、米国NIHのAlfred Singer博士の研究室で楽しくも厳しい研鑽の日々をご一緒したことがあるからです。

今回の受賞に際し、これまでご指導ご鞭撻いただきました多くの先生方に改めて感謝の意を表しますとともに、我々2人の受賞をとて喜んでくださいましたSinger先生に敬愛を込めて心から御礼申し上げる次第です。

また、昨年11月の受賞講演でも申し上げましたとおり、今回の受賞はこれまで研究活動を共にしてきた一同で分かち合うものと捉えております。過去と現在の研究室一同を代表して、今一度御礼申し上げます。

これまで私は、Tリンパ球の胸腺内分化とりわけ認識特異性に従った選択のしくみを解き明かすことに情熱を傾けて参りました。その最大の理由は、Tリンパ球の分化と選択が免疫システムの最大の特徴の1つ「自己と非自己の識別」を担うメカニズムそのものだからです。自らを構成する個体成分には寛容であるにもかかわらず、生体外からの多種多様な侵入体には逃さず反応しようとする免疫系の「自己と非自己の識別」という性質は、Tリンパ球集団のもつ特徴にほかならず、Tリンパ球のこの特徴は胸腺内分化に伴う細胞運命選択によって概ね獲得されます。Tリンパ球の分化と選択の機構を解明しようとする事は、「生体にとって自己とは何か」、すなわち「私とは誰か」という疑問に実験生物学の立場と手法を用いて正面から問いかけることであり、まさにこのことが私の心を鮮やかに捉える免疫学の魅力です。もちろん、Tリンパ球の分化と選択の機構をよりよく理解することは、自己免疫疾患など未解決の免疫病を克服し、移植医療の完成度を高めていくために避けて通れぬ重要課題と考えます。

ところで、私は約2年前に徳島大学に異動し、ゲノム機能研究センター遺伝子実験施設という部署に勤務しております。組換えDNA実験の安全管理業務もあり、良かれ悪しかれゲノムという言葉によく接します。免疫システムを対象に生命の不思議に魅了され、その理解に向けて取り組んでいるひとりとして、大学院担当科目としては「ゲノム免疫学」という名称(ゲノム機能研究センターでの免疫学といった意味以上には特に意図はないのかもしれませんが)を与えられ、ゲノム科学と免疫学について接点を考える機会に恵まれております。最近の「ゲノムばやり」には少々辟易しつつ、ゲノムと免疫の狭間

に身を置くものとしての考察も生じてきました。

いうまでもなくゲノム情報は生体の発生プログラム執行に必要ですので、免疫系構築機構や先天的免疫疾患の理解にはゲノムの構造と機能の解明が必須です。一方、多種多様な外来侵入体への対応に特化された免疫系は、V(D)J組換えによるエクソン間直接結合に代表されるように、ゲノム情報の一次元的限界をさらりと超越してのけます。その上で免疫系は、細胞表面での分子間相互作用を情報発信源とする細胞運命選択を実現することによって、自己生体の環境情報との調和をはかります。このようにリンパ球の選択という現象のみをとりあげても、免疫システムに代表される高次生命活動は一次元のゲノム情報を超越したものであることが明らかです。

またゲノム科学では、しばしば薬物依存症や異民族嗜好性を例にあげつつ、個人の嗜好多様性までもがゲノム多型によって説明できるといったことを言います。ホンマカイナとサモアリナンの両方を天秤にかけつつ、ある人間がある事象を好むか嫌うかということがゲノムレベルで規定されている可能性を考えると不思議な気持ちになります。

私自身を例にあげると、茗荷が好きなのも弦楽器が好きなのもイヌが好きなのもモタモタが嫌いなのもクモが嫌いなのも、あの手の顔が好きでこの手の話題が嫌いといったことも、何らかのかたちでゲノム情報が規定しているのかもしれませんが。免疫学に魅力を感じるという思いすらもゲノムに書き込まれているのでしょうか。

ヒトが発見できることは既に気づいていることだけという説も併せて煎じ詰めると、先日より議論の「独創性」すら研究者のゲノム情報の範疇かもしれません。しかし、たとえ内なる免疫学嗜好性がゲノム情報に起因するとしても、ゲノム情報を超越した免疫系を理解するにはゲノム科学の枠を越えた学問領域としての免疫学が必要不可欠と知ることは、生命科学最前線としての免疫学の姿を改めて浮き彫りにしますし、免疫学研究者として心楽しいことです。

このたびの受賞は、これからの研究活動に対する激励の意味も込められていると感じております。免疫系への魅了に基づき、今後とも、手法開発を進めつつ、納得いく疑問に正面から取り組んでいきたいと思っております。Tリンパ球分化についても今後は、リンパ球側ばかりでなく胸腺器官側のTリンパ球分化支持能の解明にも併せて取り組みたいと考えております。免疫学と免疫学会の一助になるべく微力を尽くす所存ですので、今後ともご指導よろしくお願い申し上げます。

# 若き免疫学者の楽しみ

中山 俊憲 *Toshinori Nakayama* 千葉大学大学院医学研究科

今回、第3回日本免疫学賞を受賞させていただき、たいへん光栄に思っています。これを励みに、さらなる意欲をもって免疫学研究に取り組むとともに、微力ではありますが、機会があれば免疫学会のために協力させていただき決意を新たにしております。

受賞の対象としていただいた研究内容は、仙台での免疫学会で紹介させていただきましたので、この紙面では、これまでの研究生活で強く印象に残っていることについて2、3書かせていただきます。

おそらく同感していただける人もいらっしゃるかと思いますが、私も大学院の4年間を終える頃には、ある疑問を解決する実験を計画し、必要な物をそろえて実験を行い、人を説得できるように結果をまとめる、ということは一応できるようになっていました（と自分で思っただけですが...）。その後、NIHのAlfred Singer博士のところへ留学しました。留学の3年間には、また違ったことを勉強したように思います。私の留学したNIHでは、毎日何らかのmeetingがあり、2~3カ月に一度は自分がpresentationしなくてはなりません。そして、presentationの前に2~3回、Alfred Singer博士が個人的に練習（と言っても“訓練”なのです。その証拠に終わったらへとへとになります）につきあってくれました。もともと、native speakerではありませんから、できるだけ論理的に話を組み立ててスライドを作るということに力を注ぐしかありません。元来、彼はdiscussion好きと言うこともあります。その訓練が私にとっては非常に役立ったと感じています。「実験のprogressの発表と言えども、聴いている人にとってはentertainmentになるように」という彼の考えにも、なるほどと思われました。

共同研究は、うまくいけば非常にenjoyableで、研究者としての醍醐味の一つだということも、知りました。ちょうど私がNIHでpostdocを始めた1987年頃は、NIHにはTCR/CD3複合体の免疫化学的同定を成し遂げた直後のLawrence Samelson博士がいて、近くの海軍病院研究所には細胞内カルシウム反応をフローサイトメトリーとビデオイメージングで検出するシステムを樹立していたCarl June博士がいました。この二人はAlfred Singer博士と良い関係であったことも幸いでしたが、ポジティブとネガティブセレクションが起こるらしいCD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>胸腺細胞のTCRの機能と細胞内シグナル伝達について彼らとの共同研究によっていくつかの思い出に残る論文を発

表することができました。もちろん、研究にかける情熱がお互いに高いということは前提ですが、共同でやる実験については自分一人の実験のときよりも格段に細かな神経を使って万全を期していたように思います。やっている当人たちは立場や人種は違って同じ人間ですから、この辺が分かり合えるようになったあたりから、実験も進み、研究生活の楽しさも倍増したように思います。

帰国して、大学院生の人と一緒に実験をするようになったとき、なかなか学生の人たちは、こちらの期待しているレベルの実験ができないことに苛立ちを感じました。ほとんど何でも一人でできると思っていた、自分も大学院生のときにはこうだったのか、とため息も出ました。

ところが、そうこうしているうちに学生さんのなかに、こちらの予想以上のことを考えて実験を計画し、予想しない興味深い実験結果を出す人が出てきました。そのとき、彼らは得意満面でdiscussionをしていますし、そのなかに声を高くして、やはり興奮している自分がいて。今でもそうですが、これも、また私には格別の楽しい時間でした。あとで、私程度の頭脳と経験では真実はなかなか予測できないのもだと痛感するのですが、その予想しない実験結果のおかげでそのブルーな状態は一時的で終わり、再びやりたい次の実験と一番良かった場合の結果が次々に頭に浮かんでくる一種の興奮状態になれるのです。

いま、やりたいこと（これが独創的かどうかは自分では分かりませんが）がたくさんあります。私は、研究生活のなかで形作られるいろいろな人間関係のなかにも、多くの楽しみを見いだしてきたように思います。この楽しみを失わないためには、もっとも忍耐が必要な時かもしれませぬし、これまで頼っていた、自分の研究環境を整えることへの努力もますます必要になるでしょう。残り約3/5の研究生活を、学生さんや共同研究者の方々と、「システムとしての免疫」に潜むプリンシプルの発見をめざして、T細胞分化の領域で研究を行っていきたいと考えています。

私は、今回、賞をいただいて、これまでサポートしてくださった多田先生、Singer先生、谷口先生を始め、共同研究者の先生方や一緒に仕事をしてくれた学生さんに対して、「ありがとうございました。これからも、どうぞよろしく」という気持ちでいっぱいになっています。

# クリプトパッチ： T前駆細胞の集積するマウス腸管リンパ組織

石川 博通 *Hiroimichi Ishikawa* 慶應義塾大学医学部微生物学教室

シリーズ「日本からの発信」に表題研究の経緯について解説記事を寄稿するよう依頼されました。研究の時代背景、発端、経緯をご紹介するとともに「日本からの発信」について私見を述べてみたいと思います。

マウスやヒトの腸管上皮細胞間に分布する膨大なリンパ球のほぼすべてがT細胞 (intraepithelial T lymphocytes; IEL) であることは、抗CD3、抗TCR- $\alpha$ 、抗TCR- $\beta$ などのモノクローナル抗体作製後に初めて明らかにされた。引き続き、1980年代後半から1990年代初めにかけて、IELが胸腺で発達分化するT細胞とは著しく異なったT細胞集団であることや腸管局所で発達分化する可能性が提示された。

クリプトパッチ (CP)、すなわちIELの前駆細胞が発達分化する小リンパ組織をマウス腸管粘膜固有層に見出すきっかけや、その後の研究進展には何度も幸運の女神がほほえんだ。

1994年、東大医科研の大学院生であった金森豊博士 (現・東大小児外科講師) が粘膜免疫に興味をもってわれわれの研究グループに加わった。しばらく経って、彼からc-kit陽性リンパ球の小集積がマウス腸管粘膜に存在することを知らされた。このリンパ球小集積が腸管粘膜におけるIELの発達分化局所である可能性を検証するために免疫組織化学的研究を精力的に展開した結果、c-kit+未分化リンパ球が集積する新しいマウス腸管リンパ組織を確認し、これらをCPと命名した。

次にc-kit+CPリンパ球の精製を試みた。約1,000個のc-kit+リンパ球が集積するCPは小腸あたり約1,500カ所存在することが分かった。したがって、その総数は小腸あたり高々 $1.5 \times 10^6$ 個に留まるために小腸粘膜組織その物からの抽出精製は至難のわざであった。たまたま神奈川歯大から出向中の斎藤恒博士は実体顕微鏡下でCPが可視可能であることに気づくとともに、21G注射針を切断して、あの忌まわしい歯をガリガリ削る器械で先端を鋭利に研磨したすぐれ物を作製し、CPを含む粘膜組織 (約0.13 mm<sup>3</sup>) を切り出すことに成功した。CPを含む組織片がCPを含まない組織片に比べて10倍のリンパ球を保持することや、その大多数はc-kit+Lin-であることが分かった時点では祝盃をあげた。しかしながら、移入実験に最低限必要な $10^6$ 個のc-kit+Lin-CPリンパ球を

得るためには1,000個以上のCPを含む粘膜組織片を切り出し、それぞれからリンパ球を抽出精製するという数人掛かりで、長時間を要する緻密な力仕事があった。これら数々のハードルを何とか乗り越えて、c-kit+Lin-CPリンパ球がIEL前駆細胞であるとの確証を得た。

次にサイトカインレセプター鎖ミュータント (-/-) マウスでは胸腺非依存性に発達分化するIELサブセットが激減するという知見に着目して、-/-マウスの腸管を精査した。予想通り、-/-マウス腸管にはCPが検出限界以下であることを確認し、種田貴徳・鈴木健司両博士によって胸腺を欠如するヌード -/-マウスが作製された。ヌード -/-マウスのIEL解析や正常マウスから得た造血幹細胞をヌード -/-マウスに移入したキメラマウスの追究によって、幹細胞からc-kit+Lin-CPリンパ球を経てIELへと発達分化する行程や、CPにおける細胞下レベルでのIEL前駆細胞発達分化機構を明らかにすることができた。

以上、6年間に及ぶCP研究の経緯を概説したが、IELの免疫生物学にはまだまだ数多くの謎が残されている。

20世紀も押し詰まった平成12年11月に「免疫抗体・血清療法発見110周年記念シンポジウム」が開催された。元よりこれはベーリング・北里による抗毒素免疫の報告 (1890年) を記念したシンポジウムであった。19世紀から20世紀初頭にかけての免疫学発信地はヨーロッパの2~3の国に限られていたが、その後の進展はまさに驚異的であり、ヨーロッパ諸国は無論のこと、アメリカ、カナダ、オーストラリア、日本などがこれに加わった。昨今では新幹線開通以前の夜行列車で国内を移動する時間があれば、ほぼすべての国に到着可能であり、情報はほんの数秒で全世界へ伝わってしまう。衰しいかな、世界その物が閉じてしまったと思われる。100年前の「日本からの新知見」であれば、正真正銘、極東からののはるかな文明国への発信であったが、21世紀における発信は、高々すでに閉じてしまった地球の国々への通信にすぎない。

「ヨーロッパからの発信」あるいは「アメリカからの発信」を見受けないことから「日本からの発信」は少々時代ががっかりしていると思われる。

老婆心ながら「JSI Topics」か「日本短信」が妥当ではなからうか。100年後のはるかなextraterrestrialへ向けた「地球からの発信」を夢みつつ。



# 時にはパラダイムを変えよう

桂 義元 *Yoshimoto Katsura* 京都大学再生医科学研究所再生免疫学分野

私がT細胞分化の研究を始めたのは1984年頃だったと思う。始めたと言っても、T細胞系列にコミットされた前駆細胞(p-T)が存在するのかが否かさえ分からず、したがってp-Tと造血幹細胞との区別をつけることもできなかったのだから、それこそ地図もなく山に登るような感があった。

展望が開けたのは、10年以上もたってMLPアッセイ(multilineage progenitor assay)の着想を得てからの事である。このとき開発したMLPアッセイは、1個ずつの前駆細胞のミエロイド(M)、TおよびB細胞系列への分化能を測定できる方法で、今ではMLP<MTB>アッセイと呼んでいる。この方法によってp-Tをはじめいろいろな前駆細胞を区別できるようになり、T細胞初期分化の研究は一挙に進むのであるが、それ以外にもMLPアッセイは造血の考え方を大きく変えるような発見をもたらした。それは、少しオーバーに言えば造血プロセスに関するパラダイムを変えるほどの衝撃だったのであるが、ちょっと驚いてくれない人が多かっただけで苦笑している。私個人としても大発見云々というよりは苦節10年を取り戻せたという安堵感のほうが大きいわけで、この短文は苦楽を共にした仲間への報告のつもりで書いている。

言わずもがなであるが、TCR遺伝子がクローニングされた1984年以後のT細胞研究は至って華々しいものであった。TCR遺伝子の再構成機構、関連遺伝子の発見、シグナリングの機構...、数え上げればきりが無い。そのような状況下では、T系列へのコミットメントなどはTCR鎖遺伝子の再構成に付随したささいなことか、またはTCR再構成の別の側面にすぎないと思われていた。それでも私たちがT細胞初期分化の研究にこだわり続けたのは、T細胞分化という題材が細胞分化の研究にとって特別に魅力的だからである。前駆細胞から成熟T細胞へ至るまでに細胞は多様な変貌を遂げつつ $10^7$ 倍にも増殖する。しかも、表面抗原に対するモノクローナル抗体を用いて分化途中のいろいろな段階の細胞を選り分けて解析することが可能である。これほど恵まれた実験系は少ないであろう。

MLP<MTB>アッセイはM、T、B3系列への分化能を調べる方法だから、検出できる前駆細胞は7種類に分けられるはずである。これらは、分化できる系列の前にp-をつけて、p-MTB、p-MT、p-MB、p-TB、p-M、p-T、p-Bと呼んでいる。胎仔肝臓中にはp-TB以外はすべて検出された。10年間待ち望んだp-Tの同定は感激的であったし、その後の私たちの研究のほとんどはこのp-Tをめ

ぐって進んでいる。それはさておき、p-TBが存在しないという単純至極な実験結果が驚くほどの展開をみせることになった。従来から造血のプロセスにはstochastic model(これは誤解をまねく表現で正しくはrandom restriction modelと呼ばれるべき)が当てはまるという考えが広く行き渡っていた。random restrictionではp-TBが存在しないことは許されないことになる。しかし、詳しく調べるとp-TBだけでなく赤血球とB細胞とかB細胞とナチュラルキラー細胞に共通の前駆細胞など、存在しないものはいくらかでも見つかる。そもそもrandom restrictionなど発生における分化では考えられないはずのことではないだろうか。可能な組み合わせの中間体のうちに実在しないものがいくつもあることが分かって、ordered restrictionが造血プロセスにも適用できるようになった。すなわち、造血は細胞分化研究の表舞台へ復帰することが可能となったのである。

p-TBが存在しないということは、T細胞とB細胞の進化のプロセスについても再考をうながすことになるかもしれない。T、B系列に共通の前駆細胞は、実体が分からないうちからCLP(common lymphoid progenitor)という名称まで与えられて、p-TBのようなものが想定されていた。しかし、これが存在しないことが明らかとなり、CLPというのはミエロイド分化能を持つp-MTBまでさかのぼることが必要となった。p-MTBからp-MT、p-MBを経由してp-T、p-Bがつくられる。このような系列コミットメントのプロセスは、T細胞とB細胞は一見よく似てはいるが、実際にはかなり独立に、しかも両系列ともミエロイド系を軸に進化してきたことを示唆しているのではないだろうか。

このような、考え方の基幹にかかわる発信は必ずしもすんなりと受け入れられるわけではない。日本の学者は受信は得意だが発信は不得手といわれる。しかし、逆に欧米の学者は受信は不得手なのかもしれない。とくに日本など東洋からのものは、自分たちが作ったパラダイムに合うものを好んで受信する面がある。日本からの発信がむずかしいのはこの相乗効果によるように思う。自然科学の多くの分野が成熟期に入っている現代において、今さらパラダイム変更などがびり臭い話だと思われるかもしれない。しかし、巨大化している自然科学をヒューマンサイズに大転換するのが21世紀の科学者の使命であるとすれば、たくさんのパラダイム変更が必要となってくるのではないだろうか。日本からの多くの発信が、科学の行く先を明るくするものであることを望みたい。

# 中年研究者のつぶやき

反町 典子 *Noriko Sorimachi* 東京医科歯科大学大学院感染分子制御

最近、中年の領域に踏み込みました（ちなみに私の中年の定義は35歳）。中年というと一般的には余りよいイメージを持たれませんが、私はそうではありません。人生で中年は、それまでの経験に基づいて、若い頃には決してできない多面的な物事の見方、考え方、楽しみ方ができるようになる時期で、これは研究者人生にも当てはまるのではないかと思います。

以前、免疫特定のニュースレターにも書かせていただいたことがあります。思考の過程そのものが研究者の人となりであり、その過程が美しい研究をめざす私としては、思考が充実する中年以降こそ勝負という妙なmotivationを持ってしまいます。ひょっとしたらmotivationではなくて、知識の吸収能力や体力が既に下り坂に入った者の負け惜しみかもしれません。

中年になると多くの方が海外留学を終えて、“どこそこのラボでなにがしをしてきた人”との修飾語を背負っていますが、海外留学の経験を持たず、内気で自己主張に欠ける私は、また修飾語がついていませんので、ここで少し紹介させていただきます。

NK細胞がどのように殺傷すべき相手を選り分けるかという問題は、活性化と抑制性という2種類のNKレセプターの同定によって解決の糸口が与えられました。活性化レセプターが標的細胞上のリガンドを介して活性化シグナルを伝達する一方で、抑制性レセプターが標的細胞上の自己MHCクラスIを認識して活性化シグナルを遮断するという大筋はできあがりしましたが、NK細胞の自己認識機構を明確に理解することはまだまだ困難です。

なぜならばB細胞やT細胞の認識機構とはえらい勝手が違って、単一細胞上のクローナルなレセプターに認識されるか否かという一義的な判断で話がつからないからです。すなわち、単一細胞上に複数の抑制性レセプターが発現していること、一つの抑制性レセプターは程度の差こそあれ複数のMHCクラスIIに親和性を示すこと、活性化レセプターが数多くあって標的細胞ごとに使い分けがあるらしいこと、などが事を複雑にしている、結局のところNK細胞は少なくとも1つの自己MHCクラスIIに対する抑制性レセプターを発現していて、自己寛容を成立させているという解釈にいきています。germ lineに多遺伝子複合体（NKC: NK gene complex）としてコードされているNKレセプターはstochasticに発現し、

自己のMHCクラスIIに対するレセプターが発現した際に、NKC領域の転写が抑制されるという考え方（product rule）が提唱されていますが、これは単一細胞上に複数のレセプター発現を説明するのに都合のよい考え方だと思います（ただこれまでの報告から、完全にstochasticではなく一部hierarchyもあると考えた方が妥当と思われそうです）。

いずれにせよNK細胞は自分のMHCクラスIを認識できるレセプターが少なくとも1つあるかないかだけが重要で、そうだとすると、NK細胞が免疫監視機能を全うするためには、一個体内でのNK細胞プールの中に、あるMHCクラスIあるいはMHCクラスI関連分子の発現低下を感知することができるNK細胞を、ある程度の細胞数として維持していかなくてはならないことになりそうです。限られた細胞数の中で安定なレパートリーを保つという恒常性は一体どんな機構によって維持されているのでしょうか？

私の疑問のすべては紹介できませんが、NK細胞の周囲には生物学の根本に通じる興味深い疑問がたくさん残されているように思います。残念ながら、NK細胞の研究領域は欧米にリードされてきました。その中にどう切り込んで独創的な研究をめざしていくかを、平野氏のHPの“独創的研究とは”を読みながら考えさせられます。HPに書かれているような難しいことや壮大なことは私には考えられませんが、私にとって大事なことは、科学の過程を楽しむこと。日々の実験を楽しみ、実験結果から疑念を発生し、その疑念に従って純粋にサイエンスの正攻法をもってしてまた実験を組み、得られる結果を心待ちにし、得られた結果に胸を躍らせる。この繰り返しで十分ですが、この過程の中にserendipityが待ち受けてくれていたならば、こんなに幸福な研究者人生はないと思っています。もちろん研究費をいただいている責任上、免疫学の医療現場への還元は大前提で、それを忘れてはなりませんし、科学に携わる者として一般社会への啓蒙も義務であることは言うまでもありません。

ということで、とりとめのないホープ登場になってしまいましたが、今後ともよろしくご指導の程お願い申し上げます。

『International Immunology』アドレス URL: <http://www.intimm.oupjournals.org>

# 偶然をとるか，真っ向勝負するか

原 孝彦 Takahiko Hara (財)東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所・腫瘍生化学研究部門

URL: <http://www.rinshoken.or.jp/org/TB/index-jp.html>

私は大学院を終えてすぐに米国DNAX研究所の宮島篤先生のラボに留学した。その後、宮島先生が東大分生研に移られる際に連れて帰っていただき、一昨年、臨床研に出るまで長いこと造血系サイトカインの研究をさせていただいた。この10年間はサイトカインおよび受容体のクローニング競争に始まり、細胞増殖分化のシグナル伝達機構が次々と解明されたエキサイティングな10年だった。日本の多くの先生方が多大なる貢献をされたのは言うまでもない。世界に先駆けて分子をクローニングし、生物現象を解いていくというアプローチは、解釈論も学説も入り込まず実に明快なものだった。この間に研究の醍醐味を味わえた私は、非常に幸運だったと思う。

サイトカイン研究の動機づけはとても明瞭である。造血前駆細胞があるサイトカインに反応して爆発的に増殖したり形態変化するのを目の当たりにして、それがどうい機構で起こるのかを探索するというものである。また、サイトカインに反応しない変異マウスを見つけて、どんな遺伝子が壊れているのかを探す。このようにまず「生物現象ありき」の研究は、もっとも重要な分子に首尾よくありつけたら素晴らしいのだが、どうアタックしても周辺をうろろするばかりで1~2年を費やしてしまうこともままあった。それでは困るので、ポストドクの愉しみとして、内緒で「瓢箪から駒」のような現象を見つけ出してボスを喜ばそうといつも考えていた気がする。

私たちが宮島研究室で行ったオンコスタチンMの研究はまさしくそれだった。吉村昭彦先生がサバチカルで滞在していたときにクローニングしたマウスオンコスタチンMに、当時のDNAX研究所の研究者は興味を示さなかった。なぜこの噂がNCIの生殖細胞研究者に流れ、生殖細胞の発生に興味を持ち始めていた私が先方に出向き、オンコスタチンMが始原生殖細胞の増殖に働くかどうか調べることになったのである。マウス胎生期の始原生殖細胞を含む場所を取り出して培養してみたところ、爆発的に増えたのは生殖細胞ではなくて造血前駆細胞だった。

これが私と、現在も研究の中心である「AGM領域」との出会いである。実際にはこのように偶然から思わぬ

展開を得た研究は、真っ向勝負で執念で結果を出した研究と同じくらい多かったかも知れない。ポストドクにしても大学の助手にしても限られた期間内に論文を出さないといけないわけなので、それは私だけでなく世界中の若手研究者に当てはまると思う。今ならば造血系遺伝子のノックアウトマウスを作ったら別の臓器がだめになっていた、といったような場合である。

もちろんこの偶然に出会うには「引きの強さ」という運も必要だが、研究者としての「勘」がないと確率がぐっと下がるのは間違いない。米国の研究者はさらにここに「が に効くらしい」といった「テレフォン情報力」が加わる。ノックアウトマウスに関しては、私にはまだこの「勘」や「情報収集力」が身につけていないようで、劇的なフェノタイプを示すものにまだ出会っていない。このような偶然を味方につけたお手柄は研究の励みになるし、見識も広がるので今後もねらってみたいと思う。しかし、今、研究室を担当する立場を与えていただき、自分をもっとも興味をもつ難問にじっくり取り組んでみたいとも考えている。免疫学の自己非自己の区別の仕組みや脳における記憶の分子機構の研究にみられるように、世界中の一流の分子生物学者が緻密な戦略で命題に挑戦する様は、まさに研究者として教育を受けたものの特権にみえる。もっとも答えが出せなければ、よそに負けてしまえば、美談にもならないが。

21世紀を迎え、造血研究に限らず生物学研究は明らかに方法論を模索する時を迎えていると思う。ヒトや実験モデル生物の遺伝子はいくら多いとはいえ有限で、マウス遺伝子のすべてをノックアウトすることも来世紀を待たずに達成されてしまうだろう。多様なアプローチはもちろん認めるとして、私は「現象ありき」の生物学に真っ向勝負していきたいと思っている。また、大学とは異なる立場から、再生医学を含めた基礎医学研究の進展を、ホームページなどを通じて一般の皆さまに伝える役割も果たしていくつもりである。免疫学会は独自性を有し、質の高い情報を与えていただけの点で、実に刺激的である。諸先生方や会員の皆さまともっと議論させていただけるよう、今後ともよろしくおしいいたします。

## 「サマースクール(平成13年度)」開催のお知らせ

日 時：2001年8月21日(火)~24日(金)

会 場：兵庫県淡路夢舞台国際会議場

お申し込み・問い合わせ先：

大阪大学微生物病研究所・免疫化学分野内

06-6879-8293 (TEL) 06-6878-6765 (FAX) E-mail: summer21@biken.osaka-u.ac.jp

# 内側から見たアメリカの研究者たち

峯岸 克行 *Yoshiyuki Minegishi* St.Jude小児病院免疫部門

## はじめに

先日、仙台での免疫学会でシンポジストとして発表の機会をいただきました。そんなことから、この海外便りの執筆の依頼を受けたものと思います。筆者のアメリカでの生活も5年近くなり、日本人のポストの目から見たアメリカの研究者たちの生態は興味深いものがあります。これから留学を考える方々や、国際的な競争の舞台でしのぎを削る日本の研究者の方々に、“敵”の実態を知る助けになれば幸いと思い、雑文を書かせていただくことにしました。

## 競争社会

私たちのラボでは、ボスがMDのためもあり、テクニシヤンの多くが、4年制の大学を卒業して、次に医学部に進学する前に1～2年間働いています。その間に実験の基本的テクニックを学び、Physician-Scientistの実態をつぶさに観察し、医学に関連した論文を発表し、ボスから良い推薦状をもらい医学部への進学を有利にし、さらに教育費の高いアメリカならではの、多額のStudent loanの一部を返済するといった目的をもっています。彼・彼女らは非常に優秀で、大学では、良い成績をとるために猛勉強して、医学部に入学するための共通一次テストのようなMCATで高得点をとり、医学部への進学後も、トップ10%の成績と良い推薦状をとり、よりよい施設で研修医として働くことをめざしています。アメリカでは、大学、医学部、研修医、フェローをそれぞれ別の機関で過ごすことが普通であるため、そのたびごとに競争と選択の原理が働くようです。大学受験以降は、このような激しい競争とは、ほとんど無縁になる日本の医学教育のシステムと比較すると対照的です。この競争は果てしなく続き、研究者になってもグラント獲得競争が待っています。

## グラント制度

アメリカで、独立した研究者として自分のラボを運営していくためには、NIHやその他の外部の機関からのグラントを獲ることが必須の条件となります。一般のNIHのグラントの場合、年間20～50万ドルの研究費が5年間に亘り支給され、これで、ポストドク、テクニシヤンを雇用し、その他の研究の経費を賄っています。また、研究所により異なるようですが、私たちの施設の場合、PI (Principal Investigator) にグラントが支給されるとそのグラントの額の50%がその研究所に支給されます。グラントの申請書は、PIにとっては論文よりも大切な文書で、膨大なpreliminary dataと、考えられるあらゆる場合に対応できるよう非常に具体的で詳細な実験計画を

提示することが必要です。1つの決まったストーリーのできあがっている論文と比較するとその準備はだいぶ難しいと思いました。

グラントの申請書は専門分野ごとの小委員会の peer-reviewにより、そのSignificance, Approach, Innovation, Investigator, Environment の観点から審査を受けます。研究所のEnvironmentを良くするために、優れた研究者を雇用して、そのグラントで研究所の研究の Infrastructure を常に改善していこうとする姿勢が非常に印象的です。グラントの採択される率は約15%で、この非常に競争的なグラント制度が、アメリカのサイエンスの基盤を支えていると思います。優秀な研究者が若いうちから独立でき、自分の面白いと思う研究を開始できるというメリットがありますが、逆に、生存競争に勝てないとラボは維持できないために、研究者の身分は不安定で、PhDとの過当競争を恐れて、MD出身の Physician-Scientistはたいへん減少しているようです。

## 研究スタイル

激しい競争の影響は、もちろんラボの中にも持ち込まれます。特徴的なのは、多くのビッグラボが、多数のポストドクを有して、一人当たり3個ずつノックアウトマウスを作るようなプロジェクトを行っています。高尚な哲学、研究に対する美意識などとは無縁のようです。結果が出ればそれでよし、出なければポストドクを替えればいいというのが、ボスの本音だと思います。誰かが当たれば構わないので、日本的な一生懸命にやっているポストドクの全員に何かの論文を出させてやろうなどという親心は期待できません。しかし、サイエンスが好きで、生命現象の謎を解き明かすのが面白いから研究しているのだという意識 (Love for Science) は日米で共通すると思います。

## おわりに

私たちは、B細胞分化に異常を有するヒトの症例を用いて、その疾患の分子生物学的機構さらには、ヒトのB細胞分化自体を理解しようと研究をしてきました。研究がなかなか進まない、ボスと上手いかないなどといういろいろなギャップに悩んでいるうちに5年が経ってしまいました。アメリカの研究者たちは、経済の“市場主義”と同じ土俵のなかで戦っています。そこでは、競争原理の導入と淘汰とが常に正義です。50歳代の前半で引退を余儀なくされる研究者たちを目の当たりにするのは、日本人には忍びないものがありますが、これがアメリカのサイエンスの活力の源であるのは確かだと思います。

# Pippa Marrack, *in vivo* T細胞免疫学 との出会い

村上 正晃 *Masaaki Murakami* Howard Hughes Medical Institute, Department of Immunology, National Jewish Medical & Research Center  
URL: <http://www.kmlab.njc.org/>

デンバーは観光案内書でアメリカの中西部に位置するコロラド州の州都で、天候が年間300日以上晴れ、とても暮しやすい都市として紹介される。最近ではコンピューター産業がカリフォルニアから移転してきており、景気が非常に良く、犯罪率も低く、住居費、食費もまだ安い。しかも、ロッキー山脈は、春、夏、秋は、雄大な自然を誇る国立公園めぐりや登山、冬はスキー、野生動物観察などの余暇を提供してくれる。

私がデンバーを初めて訪れたのは、今から10年ほどさかのぼる1991年であった。当時、阪大岸本研の大学院生として田賀先生のグループでIL-6ファミリーサイトカインの信号伝達分子であるgp130を研究していたが、若干のデータを得たため、招待講演の岸本先生についてキーストンシンポジウムに参加した。一週間、免疫学を専攻するヨーロッパの学生たちと寝起きを共にし、非常に刺激を受けた。また、早朝から講演を聞き、午後スキーをして夕方から夜遅くまで再び講演を聞く学会のスタイルに、日本の学会しか知らなかった私には新鮮であった。

北大免疫研の上出先生の教室に移った後もシンポジウムに参加したことがある。たまたま岸本研で知り合ったTom Pawlowski先生に会場で出会い、当時、彼がポスドクでいたStaerz先生の部屋を見せてもらいにNational Jewish Medical and Research Centerを訪れたことがあった。土曜の夜11時近くの人気がない研究所の中、隣の研究室で一人の目付きの鋭そうな研究者が実験していた。TomからあれがJohn Kapplerだと聞いて非常に驚いた思い出がある。彼は現在、私のポスであるPippa Marrackの夫で、今も夫婦そろって研究に貪欲な好奇心を持ち続け、自分たち自身の研究テーマをもち、ラボミーティングでもポスドクに混じり発表している。研究室のテーマはT細胞にかかわることなら昔から何でもOKとのことで、蓄積された知識、試薬などの量は非常に多く、アイデアを思いついたらすぐ実験で検証できるシステムが整っている。

ポスドクを含めた教室員の流動性は非常に良く、私がこちらにきてから2年弱がたつが、その間に半数近い9人が入れ変わった。これはここ数年最多のようで、研究室の力が維持できるか多少不安なところもあるくらいだ。1年ほど前から千葉大から坂本明美先生がポスドクとしてこられて、かなり近いテーマの共同研究を含めて仕事を行っているが、彼女は自己免疫のT細胞の細胞性免疫を長く研究していた方でいろいろ教わることが多い。彼女もこの3月で千葉大に帰られるが...

研究室にきて2~3週間、研究室のメンバーから実験テーマの説明を受け、最終的にPippaから了承を得て、私はメモリーCD8+T細胞の維持に関する研究をテーマとして選んだ。このテーマは1992年にこの教室から発表された老年マウスに存在するメモリー表現形のCD8+T細胞クローンの発見にさかのぼることができる。約6年間ほどPh.Dの学生であったChia-ChiとPippaがこのクローンの性質を調べていたが、私はクローンとしてではなく、一般のメモリーあるいはメモリー表現形のCD8+T細胞の性質に引き降ろす必要があると感じていた。

1999年にAhmedとSwain先生の教室で、メモリーT細胞の維持にはMHCとペプチドを介するTCR依存性の信号は必須ではないとの論文が出て、メモリーT細胞の分野ではその維持のメカニズムに人々の興味が移っていた。私たちはメモリーCD8+T細胞上に高発現しているIL-2R分子の機能に着目して、メモリー表現形のCD8+T細胞をCFSEラベル後同系のマウスに移入し、抗IL-2、抗IL-2R抗体をそれぞれ投与してみた。すると、抗IL-2R抗体処理でメモリー表現形のCD8+T細胞の増殖が抑制されたのに対し、抗IL-2抗体投与ではメモリー表現形のCD8+T細胞の増殖が有為に増強されることが判った。抗IL-2R抗体による増殖抑制は、Sprent先生らがメモリー表現形のCD8+T細胞の増殖因子としてIL-15を同定していたため、ある程度予想がついていたが、抗IL-2抗体投与による増殖増強はまったく予想外であった。一般にIL-2はT細胞の増殖を誘導する分子と考えられているが、正常の生体内では逆にメモリーT細胞の分裂を抑制しているのである。

現在の主要テーマの一つは、メモリーあるいはメモリー表現形のCD8+T細胞のIL-2依存性増殖抑制のメカニズム解析であるが、これまでにIL-2は直接CD8+T細胞に働くのではなく、京大の坂口先生が精力的に研究を続けておられるCD25+CD4+T細胞を維持して作用していることが判明した。マウスに抗IL-2抗体を投与するとCD25+CD4+T細胞の数が減少し、CD8+T細胞の数が増加することが判った。直接的な証明はRagKOマウスなどのT細胞がないマウスにCD25+CD4+T細胞とCD8+T細胞を移入し、数日後にCD8+T細胞の増殖を見る実験で行ったが、いろいろ難しい問題も存在した。T細胞のないマウスのなかでは少量のT細胞を移入するとT細胞がすごい勢いで増殖してしまうのである。

このとき、他の細胞集団、例えばNKあるいはホストによってはB細胞の量も影響を受け、これまでの免疫系の進

化，その仕組みの神秘さを実感できるような気がした．将来的には免疫系に關与する細胞集団のホメオスタシスを詳細に解析し，その破綻が引き起こすであろう自己免疫疾患の原因解明へと研究をつなげたらと考えている．

もう一つの研究テーマは，変異マウスの実験である．先に紹介したメモリーCD8+T細胞の維持機構解明の実験の過程で偶然，正常のマウスコロニーから変異マウスを単離することができた．正常マウスでもヒトでも年齢とともにメモリーの表現形を持つT細胞が増えるのであるが，この変異マウスは若年時から異常に高い割合のメモリー表現形T細胞を持つ．それまで胸腺摘出マウス，

2mKOマウスなどのT細胞の末梢への供給が少ないマウスではメモリーの表現形を持つT細胞が末梢で増えることが判っていたので，T細胞の分化を調べてみるとCD4-CD8-でT細胞の分化が不完全であるがブロックされていることが判明した．

面白いことにリンパ球浸潤が肝臓とすい臓に存在し，貧血があった．BMTの結果からT細胞分化のブロックは環境要因ではなくT細胞前駆体自体に原因があることが判った．この変異はメンデル比で遺伝するので，現在，古典的な gene mappingの手法にて遺伝子の同定を行っている．時間があればこのマウスに自己免疫疾患を引き起こす遺伝子，環境を入れていきたいとも考えている．

Pippaの教室へ留学して2年ほど経つが時間があつという間に過ぎたと言うのが実感である．運良く多少の結果が出て，自分の将来的な研究目標もかすかに見えてきたような気がする．これも阪大，北大時代を通じてさまざまな先生に出会い，いろいろお教えいただき，その一つ一つが自分の経験となってきたことだと感謝している．また，もちろんPippaとJohnをはじめ，NJC，HHMI研究室の全員に敬意を表したい．

### 「第11回国際免疫学会議」参加者へのBursary (旅費の援助) について

日本免疫学会では，2001年7月22日(日)～7月27日(金)，ストックホルム(スウェーデン)で開催される「第11回国際免疫学会議」参加者へのBursary (旅費の援助)を行います．奮ってご応募下さい．

#### 対象の条件

- 1) 35歳以下(2001年1月1日現在)の会員
- 2) 「第11回国際免疫学会議」に参加する演題提出者(ファースト・オーサーに限る)，およびシンポジウム，ワークショップの演者，あるいは座長として招待された者

#### 援助人数と援助額

上記の条件を満たした者の中から20名以内に対して，各10万円の援助を行います．

#### 応募方法

希望者は，以下の書類を電子メール，または郵送にて下記あてお送り下さい．

- 1) 演題アブストラクト
- 2) 「A4用紙」1枚以内で，略歴(氏名，生年月日，現住所，現職，連絡先，大学卒業後からの学歴・職歴などをまとめたもの；形式は問わない)
- 3) 過去5年以内の業績10編以内のリスト

#### 送付先

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

日本免疫学会メールアドレス jsi@bcasj.or.jp

\* 郵送の場合には，上記の資料のコピーを「各12部ずつ」と封筒の表紙に「第11回国際免疫学会議」と明記してください．

#### 応募締め切り

2001年4月27日(金)；メールは「当日着信有効」．郵送は「当日消印有効」

日本免疫学会会長 濱岡 利之

# インテグリンからみた免疫学

木梨 達雄 *Tatsuo Kinashi* 京都大学大学院医学研究科分子免疫学アレルギー学講座

平成11年10月から京都大学医学部分子免疫学アレルギー学講座を担当しております。当講座はバイエル薬品寄附講座であり、前任者である武田俊一先生（現京都大学医学部放射線遺伝学講座教授）の後任です。当教室のテーマの中心テーマはインテグリンです。我々がインテグリンを通してどのような免疫学的研究を展開したいのか抱負を述べたいと思います。

私は10年前にTim Springer 博士の研究室に留学して以来、インテグリンの研究を続けているわけですが、免疫の分野ではこのインテグリンはなじみの深い接着分子であり、細胞と細胞あるいは細胞外マトリックスとの接着を司る働きをしています。これは免疫細胞の移動と局在に重要な働きをしており、多くのファミリー分子やリガンドが同定されてきました。とくにインテグリンがホーミングや炎症部位への遊走や、リンパ球と抗原提示細胞との接着、キラーT細胞のターゲット細胞への接着において重要な働きをしていることは数多くの研究に裏づけられており、その重要性は確立されたといえると思います。

この分野はすでに成熟しており、すでに終わった、あるいは面白いところはほとんどないと考えられている方も多いと思います。実際、日本免疫学会におけるインテグリンについて発表演題は年々減少してきており、みんなでワイワイと研究しているというより、どこか寂れたなあの印象が年々濃くなってきています。

しかし、インテグリンとかかわりをもった方は、この分子について大きな謎が残っていることに気づかれたと思います。それは何故インテグリンを介する接着が刺激によってダイナミックに変化するかということが分かっていないからです。これは常に生体内を循環しながら機能している免疫細胞の特性を支えている基本的な機構ですから是非、これを明らかにしたい。そして接着調節を通して免疫システムを理解し制御できないかと考えています。

現状ではいまだ華々しい成果をあげたとはとても言い難いのですが、私の研究を紹介しながらこの分野の進展状況を述べたいと思います。私がSpringer研究室に留学していたときは、T細胞抗原受容体の架橋によるLFA-1接着性の上昇が報告されたところで、インテグリンの接着性制御が細胞内シグナル伝達によって調節されるという

コンセプトが提出されていまして。私は血液リンパ球系細胞の増殖や、分化は細胞接着による微小環境との相互作用が重要と考え、このあたりを研究したいと思いましたが、このインテグリン接着制御はT細胞抗原受容体だけでなく、他の刺激、とくにサイトカインのような液性因子によって調節されるだろうと予想をたててました。

さまざまな試行錯誤を経たのち、骨髄由来肥満細胞を用いてsteel factor (stem cell factor)/c-kitがVLA-5の接着を著しく上昇させることを見出しました。この報告後、このインテグリンの接着性調節が血液幹細胞でも起こり、他のサイトカインによる調節も数多く報告されました。私は肥満細胞の系を用いてVLA-5の接着性はPI-3 kinaseとPLC /PKCの2つの独立したシグナル経路によって調節を受けていることを明らかにできましたが、そのときはこの2つの経路の機能的な意味づけは不明でした。

その後、PI-3 kinaseはインテグリンのリガンドに対する親和性を上昇させること、PKCは親和性上昇を伴わず、おそらくはインテグリンの拡散、凝集により接着性を上昇させているだろうという結論に至りました。

最近、さまざまなリンパ球系の細胞を調べてみると、どうも役者はこれだけでないことが明らかになりました。LFA-1の接着性を上昇させるシグナル分子を探索したところ、PI-3 kinase, PKCだけでなく、Rap1がLFA-1の接着性を著しく上昇させることがわかりました。Rap1は我々がとくに注目している分子で、癌の分野ではRasのアンタゴニストとして知られていましたが、生理的機能はよく分かっていなかった分子です。Rap1は酵母では細胞極性を決定する機能が分かってきて、高等細胞でもなにか基本的機能を担っていることを強くうかがわせます。

現在の我々の研究はこれらの分子が免疫細胞でどう機能しているかについて、Tリンパ球と抗原提示細胞との接着、ケモカインによる細胞遊走の系で解析を進めています。この2つの系は細胞極性決定が重要な役割を果たしていますので、免疫反応の基本的な現象を解析しつつ、根本的な生命現象に迫ることができるのではないかと期待しながら、行けるところまで行ってみようと思っています。

# 「アレルギー」という美女に魅せられて

出原 賢治 Kenji Izuhara 佐賀医科大学医学部生化学講座

昨年9月より佐賀医科大学医学部生化学講座を担当することになりました。現在、新しい研究室を立ち上げているところですが、免疫学会の皆様にご挨拶を申し上げたいと思います。

私と免疫学とのかわりには、ちょうど10年前にDNAX分子生物学研究所の原田登之博士（現・財団法人結核予防会結核研究所科長）の下でインターロイキン4（IL-4）のシグナル伝達機構について解析を行ったことに始まります。その当時は「シグナル伝達」という新しい領域の勃興期に当たり、このブラックボックスを開けてみたいという思いで胸の内を躍らせていました。

ご存知のように、その後この領域では「Jak/STAT経路の発見」という大きなブレイクスルーがあり、現在までに驚くほどの進歩を遂げました。その間、あるときはスリリングな展開に胸をときめかせ、あるときは怒濤のような展開の速さにただ呆然と立ち尽くしておりました。ただ、今から思い返せば、この最初は単なるシグナル伝達を解析するための対象でしかなかったIL-4の縁で、「アレルギー」と知り合うことができたと思っています。

留学先から日本に戻ってくる際に、さて、これから何を研究していこうかと考えめぐねていました。そうしたなかで、もともと病気の原因を探りたいと思ってシグナル伝達の領域に足を踏み入れたという想いがあり、それまでIL-4を対象にしていたことなども併せて自分の頭のなかでかけ合わせた結果、アレルギーに取り組んでいこうと考えるようになりました。しかし、アレルギーは魅力的な対象であり、多くの研究者がこれまでにさまざまな角度から取り組んでいるため、自分が入っていける隙間がどこにあるのだろうか、また考え込んでしまいました。

そんなときに偶然オックスフォード大学の白川太郎博士（現・京都大学健康増進・行動学分野教授）と知り合い、IL-4/IL-13シグナル伝達分子の遺伝子上に存在する遺伝子多型がアレルギー疾患の遺伝的要因となっている可能性について話し合っ、それを二人で確かめようということになりました。その結果、幸運にもIL-4/IL-13レセプターの構成成分であるIL-4レセプター鎖遺伝子上の多型の一つがアレルギー疾患の遺伝的要因となりうることを示すことができました。さらに運のいいことに、その結果を発表した1998年当初は「遺伝子多型が病気の

原因となるのか」と首をかしげる反応もあったのに、1年もしないうちにSNP（一塩基多型）という単語が新聞で普通に登場するほどになり、我々の結果が受け入れられやすくなったように思います。兎にも角にも、この仕事でアレルギーに取り組んでいる研究者として認知してもらえることができたと思っています。

今さら言うまでもありませんが、アレルギーについての「常識」として、本来別の役割（たとえば寄生虫感染防御）をもった生体防御機能が、相手を見誤って働くようになったために生じているのだらうということがあげられます。ヒトの生体防御機能はヒトの祖先が木から降りて地上でダニに出くわすようになることまで準備していなかったということです。そしてその発症を考えるには、Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>バランスといった全身性の反応と、免疫系細胞のみならず上皮組織などの非免疫系細胞までも巻き込んだ局所反応との複眼的な捉え方が必要となります。また、発症についての別の捉え方として、複雑に組み合わさっている遺伝的要因と環境要因の関与ということもあげられます。とくに近年のアレルギー疾患の増加という状況においては、環境要因の重要性が考えられます。環境要因の関与を考察する際に、患者のLife Cycleまでを含めた時間軸を考慮する必要があります。つまり、母親の胎内でどのような環境に置かれ、生後床の上をハイハイして回り、さらには歩くようになっていくことで、どのように環境が変化していくかということです。

すべての生物現象は物質間の物理的接触あるいは化学的反応で説明できるにちがいない、という還元論的立場で我々は解析を行っているわけですが、上で述べたような「アレルギーについての常識」は、そのレベルで説明しようとするにはまだまだ難問に属するのではないのでしょうか？ とくに胎内環境の問題については、ヒトとマウスの胎盤とでは大きく機能が異なっていてマウスをモデルに使えないという障害もあります。しかし、越すための多大な困難さを伴っており、しかも社会的に大きな関心が払われているからこそ、アレルギーは私を含め多くの研究者を魅了して止まないのでしょう。今後もこのアレルギーの魅力に惹きつけられながら、一歩でもその足元に近づいていこうと思っています。

学会会員の方々のご指導、ご鞭撻のほどをよろしくお願い申し上げます。

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



# ネットにおける公開討論会 “独創的研究とは” を開催して

平野 俊夫 *Toshio Hirano* 大阪大学大学院医学系研究科

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

日本免疫学会ニュースレター第8巻第2号(通巻15号; 2000年10月1日発行)<sup>1</sup>でも書きましたが、私が高津聖志先生からニュースレターの編集委員長を引き継ぎ早3年が過ぎ、本号から小安重夫編集委員長の新編集委員会にバトンタッチしました。この3年間、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。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(これらの記事は、日本免疫学会ニュースレターホームページ<sup>2</sup>に掲載されています)。

ニュースレター 第8巻第2号(通巻15号)<sup>3</sup>掲載の吉村昭彦氏の“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”<sup>4</sup>という記事がきっかけになり、ネット上で公開討論会“独創的研究とは”<sup>5</sup>を開催しました(2000年9月8日~12月31日)。時間同じくして白川英樹博士のノーベル化学賞受賞を機に、わが国発の独創的研究がなぜ少ないのか、日本には独創的研究がでにくい研究環境があるのか? が新聞紙上で話題を集めました。さらにアメリカのISI社が過去18年間(1981~1998年)にHigh-Impact Paperを少なくとも12編発表した日本人研究者30人を発表しました(ISI Honors Most Highly-Cited Authors in Japan)<sup>6</sup>。分野別の内訳は生命科学18人、材料系7人、化学系1人、天文学2人、環境化学2人でした。

これらの話題は日本における独創的研究、創造的研究環境の是非を巡りさまざまな議論を呼び起こし、初等教育、大学や大学院における教育のあり方、さらには日本の研究システムにおけるさまざまな問題点にまで議論の輪が広がったのは皆さまご存知のとおりです。

今回、小安編集委員長から公開討論会の紹介をするようにとの依頼を受けました。本公開討論会はウェブサイトに取り続き公開中ですので、内容はウェブサイトをご覧くださいませ<sup>5</sup>。

ここでは討論会の紹介と私の率直な感想を述べるにとどめたいと思います。

\*

事の起こりは、第8巻第2号(通巻15号)の編集作業が完成し、後は印刷所に原稿を送付するだけになっていた8月末の本庶先生からの私への1本の電話に始まります。

「JSI Newsletter15号、吉村昭彦氏の“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”<sup>4</sup>というエッセイを読み、少なからぬ違和感を覚えたので、あえてJSI Newsletterに意見を投稿したい」という主旨であったと思います。

すでに15号の編集は終了しており、ざりとて本庶先生の原稿を16号に掲載するのは泡の抜けたビールのようなものなので、編集委員会で相談の末、ネットによる公開討論会“独創的研究とは”を開催することにしました。

幸いにもこの討論会には、石坂公成先生をはじめ13人の方から合計16件のコメントが寄せられ、たいへん盛り上がるのと同時に、この問題に対する関心の強さが改めて浮き彫りになりました。また、討論を通じて、研究を介

してのみ付き合っている同輩の研究者や、大先輩の先生方の人となりや考え方がじかに伝わってくるという、またとない機会であったと感じたのは、私だけだったでしょうか?

<そもそも研究とは、好奇心からスタートするものである。“なんだろう?” “不思議だな?” という自らの問いを心行くまで追求することが、研究者の楽しみではなからうか。“流行を追う”ということは、自らの中に何かを知りたいという好奇心が希薄であるせいではないのであろうか>という9月8日投稿の本庶先生の、独創的研究とは何か<sup>7</sup>にはじまり、12月24日の淀井氏の独創性についての独言<sup>8</sup>、までの4カ月間、公開討論会は以下のような展開をみせました。

本庶 佑: 独創的研究とは何か(2000/09/08)<sup>7</sup>

吉村昭彦: 独創的な研究とは何か(2000/09/11)<sup>9</sup>

平野俊夫: 生命科学に真の意味の創造的研究は存在しているか?(2000/09/11)<sup>10</sup>

高浜洋介: 何のための「独創性」か?(2000/09/14)<sup>11</sup>

瀧 伸介: 毎日が「独創的」(2000/09/18)<sup>12</sup>

平野俊夫: 独創性を育む研究環境の整備が急がれる(2000/09/19)<sup>13</sup>

小安重夫: 誰のための科学か?(2000/09/19)<sup>14</sup>

山岸秀夫: 科学者のモラルと喜び(2000/09/25)<sup>15</sup>

黒崎知博: 研究とは自分をかけた壮大なゲームである(2000/09/27)<sup>16</sup>

市原 明: 何故日本には独創的研究が育ち難いか?(2000/09/27)<sup>17</sup>

平野俊夫: 雑感; 日本の研究は世界にいかほどのインパクトを与えたか?(2000/10/07)<sup>18</sup>

石坂公成: 独創的研究をするために必要なこと(2000/10/23)<sup>19</sup>

北村大介: 独創的研究とは(2000/11/02)<sup>20</sup>

深田俊幸: “独創的研究とは何か”を語る前に(2000/11/02)<sup>21</sup>

平野俊夫: 司会としてのコメント(2000/11/02)<sup>22</sup>

淀井淳司: 独創性についての独言(2000/12/24)<sup>8</sup>

この間、当然のことながら、独創的研究とは何か?あるいは独創的研究を行うためにはいかにすべきか?に討論は集中しましたが、見逃してはならないのは、この公開討論会を介して、新たな問題、すなわち、市原先生の、何故日本には独創的研究が育ち難いかという問いに始まり<sup>17</sup>、では独創的な研究をするための研究環境は如何にあるべきか? 独創的研究をどのように評価するのか? ひいては現在の研究の評価システムは適正なものなのか? 研究費の配分システムはこれで妥当なものなのか? などが浮上しました。

そして石坂先生<sup>19</sup>の、< 今回の公開討論会の目的は、恐らく“日本から独創的な研究を輩出させたいが、そのためにはどうすればよいのか?”を考えようということだと思ふ。“学問的常識に合わない実験事実を見逃さないこと、周囲の反対に会いながら、自分の

仮説を証明し、他の研究者がその結果を役に立ててくれて初めて学問的貢献と言えるのではないだろうか？ 独創的な研究を奨励するためには、科学研究費の制度を大改革することが必要だと思います」となる。

これらの議論のなかに数々の注目すべき言葉がありました。例えば、<オンリーワンになることが独創性への最も近道であると考え(本庶)>、<私は“努力は無限”という言葉が好きです(吉村)>、<もしかしたら21世紀の免疫学は難解な数学に変貌しているかもしれないと思うのは私だけでしょうか？(吉村)>、<生命科学における独創性とは研究のプロセスにあるなかでも“祈る”という言葉に生命科学の真髄がある(平野)>、<「研究はバクハツだ！」(高浜)>、<研究費の問題は、「独創性を育てるには何をすべきか」という、これまた繰り返される問題と密接に関係する(小安)>、<激しく競合する科学者の姿を想像し、あえてWatsonの要望する科学者のモラルについて提言する次第である(山岸)>、<研究とは自分をかけた壮大なゲームである(黒崎)>、<下からの改革は困難である。制度を変えるのは時間がかかる、だから指導者が全ての点で努力すべきである(市原)>、<現状では翌年の研究費も保証されない私たち普通の研究者はどうしたらよいのだろうか(北村)>、<真の独創性を忌避する日本の風土はそれ自体が研究対象になるべきことのように思われる(淀井)>、<仲間内のうわさ話やブランド名で評価するような村社会的方法でなく、真に個性のある仕事をポジティブに評価する何らかのシステムが必要であろう(淀井)>、等々、他にも数えきれないくらいありました。詳細は公開討論会のウェブサイト<sup>5</sup>を見ていただきたいと思います。

ヒトゲノム計画もほぼ終了した今日、また種々のテクノロジーが急速に発展した今日、果たして、今までの生命科学の発展の原動力になってきた従来の研究手法が、あるいは研究に対する我々の発想が、今後も引き続き生命科学の次元を越えた発展に寄与しようかという素朴な疑問が目の前に立ちふさがっています。

一方では、これまでに蓄積された膨大な免疫システムにおける研究成果をもとに、この複雑で、巧妙に行われている免疫反応をシステムとして理解し、それを実際の医療の現場に、いかにして還元するかという非常に魅力

的なテーマに対峙しています。私が28年前に免疫学を志したときは“夢のまた夢”であったことが、いまや現実問題として私たちの目の前にあらゆる可能性を秘めて開けているように思います。いま世の中は、政治や、経済、そして大学システムや科学研究を取り巻く環境が激しく変化する、その夜明け前を迎えている感すらあり、そこには期待と、不安と、もどかしさ、そしてそれらの入り交じった閉塞感が漂っている感もあります。21世紀の更なる生命科学の発展のため、今一度“独創的研究とは”という問い掛けを自らに自問自答することにより、次の新たな次元の展開のために何らかの起爆剤になればと考えています。

ただ忘れてはならないのは、“独創的かどうかという判断”は社会的評価を内包しており、研究者と社会が対峙する過程で必然的に発生してきた概念であるということです。学問というのは、昔は趣味であり、宮廷や金持ちのパトロンの庇護のもとに行われていたが、現在の研究環境では公的な研究費の助成を受けており、社会的な資金に頼って研究をやっている以上、評価をどうするか、国のレベルで、将来を論じるときにたいへん重要な要素になります。“独創的な研究とは”を考えている過程で、“個人の知的好奇心などのモチベーション”の問題と対峙するかたちで、職業人としての研究者のあり方と、研究費の配分や評価方法の問題をいかに適切なものにするかが、これからの日本の基礎研究を進展させていくためにはたいへん重要な意味を秘めています。「独創性とは何か」「独創性をいかに評価するか」という非常に重要で、かつ困難な問題から「独創性を育てるには何をすべきか」という問題へと波及していくこととなります。これらの問題は引き続き小安編集委員長を中心とする編集委員の方々に託され、再度ニュースレターや公開討論会で問題にされることと思います。

今回の公開討論会が日本の免疫学の更なる発展に少しでも寄与できることを祈るとともに、今回、公開討論会を開催するにあたり、ご尽力いただいた旧編集委員の方々に再度御礼申し上げます。また、本公開討論会に積極的に御参加いただいた方々にこの場をお借りして深謝致したいと思います。

#### 引用ウェブサイト

- <sup>1</sup> [http://jsi.bcasj.or.jp/Newsletter/JSI\\_Newsletter\\_vol8no2\\_top.html](http://jsi.bcasj.or.jp/Newsletter/JSI_Newsletter_vol8no2_top.html)
- <sup>2</sup> <http://jsi.bcasj.or.jp/newpage1.htm>
- <sup>3</sup> [http://jsi.bcasj.or.jp/Newsletter/JSI\\_Newsletter\\_vol8no2\\_top.html](http://jsi.bcasj.or.jp/Newsletter/JSI_Newsletter_vol8no2_top.html)
- <sup>4</sup> [http://jsi.bcasj.or.jp/Newsletter/JSI\\_Newsletter\\_vol8no2\\_p2-3.htm](http://jsi.bcasj.or.jp/Newsletter/JSI_Newsletter_vol8no2_p2-3.htm)
- <sup>5</sup> <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/Originality.html>
- <sup>6</sup> <http://www.isinet.com/isi/news/pr2000/1030.html>
- <sup>7</sup> <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/OriginalityHonjo1.html>
- <sup>8</sup> <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/OriginalityYodoi16.html>
- <sup>9</sup> <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/OriginalityYoshimura2.html>
- <sup>10</sup> <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/OriginalityHirano3.html>
- <sup>11</sup> <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/OriginalityTakahama4.html>
- <sup>12</sup> <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/OriginalityTaki5.html>
- <sup>13</sup> <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/OriginalityHirano6.html>
- <sup>14</sup> <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/OriginalityKoyasu7.html>
- <sup>15</sup> <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/OriginalityYamagishi8.html>
- <sup>16</sup> <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/OriginalityKurosaki9.html>
- <sup>17</sup> <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/OriginalityChihara10.html>
- <sup>18</sup> <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/OriginalityHirano11.html>
- <sup>19</sup> <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/OriginalityIshizaka12.html>
- <sup>20</sup> <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/OriginalityKitamura13.html>
- <sup>21</sup> <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/OriginalityFukada14.html>
- <sup>22</sup> <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/OriginalityHirano15.html>

---

# 理事会だより・お知らせ

1. 第12代日本免疫学会会長に、濱岡利之氏が選出されました。任期は2001年1月～2002年12月までです。
2. 新理事（半数改選）に、以下の7名の方が選出されました。任期は2001年1月～2004年12月までです。  
稲葉カヨ氏、岸本忠三氏、菅村和夫氏、高津聖志氏、西川伸一氏、本庶 佑氏、宮坂昌之氏（五十音順）。  
なお、濱岡利之氏の会長就任にともなった理事の欠員は、2年前の理事選挙で次点の吉木 敬氏に決まりました。  
任期は2001年1月～2002年12月までです。
3. 新監査に、野本亀久雄氏、矢田純一氏（五十音順）が選出されました。任期は2001年1月～2002年12月までです。
4. 運営委員の名称が評議員と変更になりました。そして、新評議員（半数改選）として、再選を含む103名の方が選出されました。任期は2001年1月～2004年12月までです。
5. 賞等選考委員会の委員に以下の6名の方が新たに加わります。任期は2001年1月～2002年12月までです。  
齋藤 隆氏、菅村和夫氏、高津聖志氏、長田重一氏、西川伸一氏、本庶 佑氏（五十音順）
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日～13日に大阪市の大阪国際会議場で開催する予定です。  
平成14年度（第32回）日本免疫学会・学術集会は、垣生園子会長のもと2002年12月4日～6日に東京の京王プラザホテルで開催する予定です。
7. 平成13年度のサマースクールは、2001年8月21日（火）～24日（金）日の間、淡路夢舞台で開催する予定です。
8. 日本免疫学会員で昨年9月1日以降、新たに教室や研究室を主宰される方の所属と連絡先をお知らせ致します。  
加藤晃一：名古屋市立大学薬学部薬品製造工学講座：TEL/FAX：052-836-3447，  
E-mail：kkato@phar.nagoya-cu.ac.jp  
横田義史：福井医科大学生化学第1教室：TEL：0776-61-8312，FAX：0776-61-8164，  
E-mail アドレス：yyokota@fmsrsa.fukui-med.ac.jp  
渡辺 守：東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 器官システム制御学系消化代謝病学講座  
消化・代謝内科分野（消化器内科）  
出原賢治：佐賀医科大学医学部生化学講座：TEL: 0952-34-2261，FAX:0952-34-2058  
松浦晃洋：藤田保健衛生大学医学部病理学第二講座：TEL: 0562-93-2441, FAX:0562-93-4593,  
Email: amatsuu@fujita-hu.ac.jp  
石川博通：慶應義塾大学医学部微生物学教室  
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。  
内山竹彦 第36回小島三郎記念文化賞  
本庶 佑 文化功勞者  
審良静男 井上學術賞  
石川博通 野口英世記念医学賞  
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
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、昨年から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. 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)

---

---

# C O N T E N T S

---

日本免疫学会 会長就任にあたって 濱岡 利之 1

21世紀のニュースレター 小安重夫 2

\*

## 特集 免疫理論の実践をめざす

癌の予防実験から治療への期待へ 珠玖 洋 3

ペプチドワクチン臨床試験が教えてくれること 伊東 恭悟 4

日本における免疫療法の科学的な開発に向けて 河上 裕 5

がん免疫療法の研究におけるマウス腫瘍モデルの重要性と問題点 高橋 利忠 6

癌免疫療法の先行指標 濱岡 利之 7

がんに対する免疫理論 谷口 克 8

癌制圧をめざした免疫理論の実践 西村 孝司 9

免疫理論の実践をめざす - あえて苦難の道を選ぶのも - 田原 秀晃 10

\*

20世紀最後の学会を終えて 菅村 和夫 11

21世紀はじめの学会へのご招待 濱岡 利之 12

\*

日本免疫学会賞を受賞して

抗体遺伝子の構造解析から学んだこと 松田 文彦 13

さらり魅力の免疫学 高浜 洋介 14

若き免疫学者の楽しみ 中山 俊憲 15

\*

日本からの発信

クリプトパッチ：T前駆細胞の集積するマウス腸管リンパ組織 石川 博通 16

時にはパラダイムを変えよう 桂 義元 17

\*

HOPE登場

中年研究者のつばやき 反町 典子 18

偶然をとるか、真っ向勝負するか 原 孝彦 19

\*

シリーズ；海外便り

内側から見たアメリカの研究者たち 峯岸 克行 20

Pippa Marrack, *in vivo* T細胞免疫学との出会い 村上 正晃 21

\*

シリーズ；新たな教室を開くにあたり

インテグリンからみた免疫学 木梨 達雄 23

「アレルギー」という美女に魅せられて 出原 賢治 24

\*

特別寄稿

ネットにおける公開討論会“独創的研究とは”を開催して 平野 俊夫 25

\*

理事会だより・お知らせ 27

---

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：北村大介（東京理科大学生命科学研究所）／小安重夫（委員長・慶應義塾大学医学部）／高浜洋介（徳島大学ゲノム機能研究センター）／  
徳久剛史（千葉大学大学院医学研究科）／西村孝司（北海道大学遺伝子制御研究所）／山元 弘（大阪大学大学院薬学研究科）

2001年4月1日 Printed in Japan