

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院）／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）

2002年4月1日 Printed in Japan

特集

自己免疫病への絶え間なき挑戦 - 大きなうねりの到来 -

C O N T E N T S

特集

自己免疫疾患とともに；なぜ今ゲノム解析なのか 白井俊一 2

全身性自己免疫疾患に抗原特異性は重要でないのか 山本一彦 3

悪女「柳町？子」とのつきあい 宮坂信之 4

制御性T細胞と自己免疫病 坂口志文 5

調節性細胞の研究は自己免疫病を解決するか？ 山村 隆 6

個体性の中の普遍性：自己免疫病のゲノム起源 能勢 真人 7

*

第31回日本免疫学会学術集会を振り返って 濱岡利之 8

第32回日本免疫学会学術集会への御案内 垣生園子 9

*

理化学研究所・免疫アレルギー科学総合研究センターの設立と戦略 谷口 克 10

理化学研究所バイオリソースセンター 小幡裕一 11

*

日本免疫学会賞を受賞して

まだまだあるぞ免疫学 黒崎知博 13

*

日本からの発信

抗体の親和性の成熟と体細胞突然変異 東 隆親 14

*

HOPE登場

問題解決の楽しみ 木下和生 15

未知なるものへの憧れ 福井宣規 16

*

シリーズ；海外便り

NK細胞の認識機構の解明をめざして 小笠原康悦 17

日本免疫学会の特色？ 岸本英博 18

*

新たな教室を開くにあたり

三人の師とPTEN分子との出会い 鈴木 聡 19

アレルギーへの逸脱の意味を探り克服するために 羅 智靖 20

*

理事会便り・お知らせ 21

自己免疫疾患とともに；なぜ今ゲノム解析なのか

白井 俊一 *Toshikazu Shirai* 順天堂大学医学部病理学第二講座

「光陰矢の如し」。あまり過去を振り返ることなく、ただただ明日を見つめた研究生活を送ってきたが、この3月に定年ということで多少その余裕も出てきた。顧みると、この間驚異的ともいえる免疫学の発展の潮流に乗った研究生活を送れたし、また、免疫学が他分野の科学の発展にも大きく寄与してきた状況をつぶさに見届けことができ、大変幸せであったと思う。只、自分が life work としての自己免疫疾患の発症機構の研究については、その解明に今尚残された課題が山積しているのが現状である。この四半世紀免疫学の進歩と相俟って自己免疫疾患にみられる免疫異常に関する研究は急速に進み、数え切れない程の報告がなされてきた。しかし、その多くは現象論的報告で、発生する免疫異常の成因については踏み込んだ解析が乏しかった。問題は、自己免疫疾患が多遺伝子疾患であるという認識に基づいた研究が少なかったからではないかと思う。表現される免疫異常は関与する感受性遺伝子の遺伝子効果がもたらす結果であり、その中には、一義的異常もあるが、連鎖的に起こる二次的、三次的異常も含まれる。

多遺伝子疾患であるという観点からは、自己免疫疾患は糖尿病、高血圧、高脂血症、肥満、動脈硬化症、アトピー性疾患、遺伝性癌などと同じ範疇の疾患といえる。これらは種々の環境因子にも強く影響を受け、ときには或る環境因子が疾患の誘発因子となる場合もある。しかし、遺伝的因子が如何に重要であるかは、これら環境因子が遺伝的疾患感受性を備えた個体にしか疾患を誘発しないことから窺える。免疫学の分野で種々の環境因子が免疫学的寛容の破壊をもたらす事実が明らかにされてきた。例えば、病原微生物に存在する自己抗原と分子相同性を持った抗原が自己抗体産生の誘因になることは良く知られていることだが、これらも感受性個体にしか自己免疫を誘発しない。このような観点から見ると、疾患感受性を規定している遺伝子の解析を除いては自己免疫疾患の発症機構を理解することができないということになる。幸い、近年、このような認識が深まり、研究が急速に進展してきている。その大きな契機となったのが、ゲノム解析の進展とゲノム中に分布するマイクロサテライトやsingle nucleotide polymorphism(SNP)というDNA配列多型の発見であり、これらのDNA多型をマーカーとして genome-wide に候補遺伝子を探索できるようになってきた。しかし、研究が進むにつれて、これらの方法によっても簡単には克服できないいくつかの問題点が明らかになってきた。その多くは感受性遺伝子の遺伝様式の複雑さ、特に複雑な遺伝子間相互作用の存在に由来している。一般に、多遺伝子疾患は多くの感受性遺

伝子群の加算効果が一定の閾値を超えた時に発症すると考えられている (threshold liability model) が、このことは、健常者にも閾値を超えない程度の感受性遺伝子が存在していることを意味している。このため、一般健常者との比較のみでは必ずしも全ての疾患感受性遺伝子を同定できるとは限らない。また、多遺伝子疾患の発症には、単なる加算効果を示す感受性遺伝子に限らず、相補・相乗効果を示す遺伝子やこれら感受性遺伝子の効果を抑制する修飾遺伝子が関与していることが明らかになってきている。このような遺伝子は、その特有の遺伝子効果のために単なる連鎖解析ではその存在をゲノム上に同定することが容易ではない。現在、自己免疫疾患感受性に関する研究にモデル動物系を用いた研究が盛んになっている一つの理由はここにある。モデル系で得られた知識をヒト疾患の研究に応用し解析を進めるというアプローチであり、我々がこの20数年来続けてきたSLEに関する研究もこの方向性に沿ったものである。自己免疫疾患は免疫疾患であるから、関与する主な感受性遺伝子・修飾遺伝子は免疫系の統御に関わる遺伝子であろうという発想から研究を進めたが、実際に現在まで有力な候補遺伝子として同定されてきたもののほとんどは、自己反応性リンパ球の発生から、クローン性増殖、分化、成熟などの各相の異常に何らかの形で関与する可能性を持った多型遺伝子であった。今後とも新たな候補遺伝子が発見される可能性があるが、これら候補遺伝子が真の感受性遺伝子であるか否かの最終的同定を含め、複雑多彩なSLE感受性遺伝子の解明には尚多くの月日を要するものと思われる。

今、現職を退くに際しているいろいろな想いはあるが、研究の完結は見なかったものの、今後の研究が向かうべき方向性は示せたのではないかと考えている。今後、このような研究の発展を楽しみながら余生を送ることができればという無責任な希望とともに、免疫学を志す後輩の多くがこのような研究に興味を持ち研究に加ってくれることで、この分野が将来底辺の広い研究領域となることを願う今日この頃である。

- 1) Shirai, T. & Hirose, S. Genetics of SLE ; sine qua non for identification. *Int. Rev. Immunol.*, 19:289, 2000 .
- 2) Hirose, S. et al., Genetic aspects of inherent B-cell abnormalities associated with SLE and B-cell malignancy : Lessons from New Zealand mouse models. *Int. Rev. Immunol.*, 19: 389, 2000 .
- 3) Shirai, T. et al., Genome screening of susceptibility loci in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Pharmacogenomics*, 2: 1, 2002.

全身性自己免疫疾患に 抗原特異性は重要でないのか

山本 一彦 Kazuhiko Yamamoto 東京大学大学院医学系研究科

自己免疫疾患のメカニズムは難しい。たとえば、TNFファミリーに属する BlyS のトランスジェニックマウスは自己抗体を産生し、全身性エリテマトーデス(SLE)様の病態を呈する。このようにいくつかの動物モデルは、抗原とは関係ない分子の影響で全身性の自己免疫現象を発現する。だから病因、病態、治療を考えるうえで、抗原特異性は重要でないとも言われる。とくに治療を考えるうえで、可能性が多数ある特異抗原の検討はわずらわしく、一つの分子を標的にした治療法のほうが戦略は容易である。実際にTNFを抑制する治療法は、慢性関節リウマチ(RA)に著効を示し、この方向での自己免疫疾患の制御の重要を示している。しかし、私にはどうしてもそれだけとは思えない。抗原特異性がなくて、種々の異なる疾患・病像が説明できるのであるか。また、抗原非特異的な治療だけで、本当に副作用のない治療が可能なのであるか。

東京大学の免疫学教室とドイツ癌研究センターで基礎免疫の研究を6年ほどしたあと、1985年、私は出身の内科に戻り自己免疫疾患の研究を始めた。当時、膠原病患者の自己抗体を使った対応抗原の遺伝子クローニングが世界的に開始されており、われわれもそれに参加した。多くの研究室は、患者血清をツールとして分子生物学的な興味でクローニングを行っていた。分子生物学のプロのクローニングは速く、われわれも頑張ったが世界初の遺伝子はわずかししか採れなかった。しかし、遺伝子クローニングだけでは免疫学的には何も解決しないので、蛋白発現削除変異株を作製し、標的エピトープの解析を進めた。その結果、検討したすべての自己抗原分子で、複数のエピトープが存在し、ほとんどの患者血清はその複数のエピトープを高アフィニティのIgG抗体で認識していることが分かった。当時(そしておそらく今でも)、全身性自己免疫疾患での自己抗体の産生は、ポリクローナルなB細胞の活性化によると推測されていたが、このエピトープの解析から、それが主な原動力でないことが確信された。一つの分子上の複数のエピトープと高アフィニティの抗体が反応しているのは、その分子に対してトランスが破綻している以外にはありえない。実際にリコンビナント自己抗原を用いて末梢血リンパ球の反応を調べると、T細胞レベルでのトランスの破綻が確認できた。

生体内における抗原特異的なT細胞の存在はどうしたら観察できるであろうか。試験管内での抗原との共培養

や抗原・MHCテトラマーなどの方法があるが、これらにはそれぞれ限界があり、現在のところ理想的な方法はない。われわれはT細胞レセプター(TCR)についてのRT-PCRとSSCP法を組み合わせることで、リンパ球集団内で集積しているT細胞クローンを可視化する方法を開発した。ヘテロな集団のなかで量的に増えているクローンを検出するものである。また、その原理から、異なる検体に集積しているクローンの異同も簡単に比較できる。このシステムを用いて解析を行った結果、多くの疾患やそのモデル動物で抗原特異的なT細胞の集積やその動きが観察できた。たとえば、RAの関節病変では、異なる関節でも同じクローンが集積しており、病変における均一な免疫応答の存在が示された。SLEでは活動期には末梢血にT細胞クローンの集積が認められるが、非活動期には健常人と同じくらいヘテロな集団に戻る。

90年代の中程、自己免疫現象に関して、とくにT細胞のレベルで epitope spreading の概念が報告された。われわれも過去のB細胞の自己抗原エピトープの解析から、反応エピトープが広がっていく現象の存在は納得できた。しかし、この現象だけで自己免疫応答が支配されていると考えるのはきわめて危険ではないかとも思えた。もしそれだけが働いているのであれば、自己免疫疾患の標的抗原はピックバンのごとく拡大するので、ある抗原に焦点をしばった抗原特異的な免疫療法は難しいことになる。

ヒトの疾患やモデル動物での病変に集積しているT細胞クローンの解析から、どうしても反応エピトープが拡大しているとは思えなかった。そこでNODマウスの膵臓や自然発症関節炎モデルの病変を解析すると、病変の進展とともに病変に集積するT細胞クローンの数は減少傾向を示し、異なる病変部位間でのクローンの一致率が極端に上がることが判明した。これは病変の進展とともに特定の抗原に対する反応がきわだつてくることを示している。最近、自己免疫病変でのT細胞の affinity maturationの報告が出つつあり、同じ現象をみているのではないかとも思われる。そうであるならば、自己免疫疾患における抗原特異的免疫応答はやはり重要であるし、これを標的とする抗原特異的な治療戦略も可能であると考えたい。現在この方向の研究を進めており、いくつかの可能性が明らかになりつつある。

思いつくままに自己免疫疾患への思いを述べた。もちろんこれらは研究室の仲間と共同研究者の方たちとの共同の成果であることは言うまでもない。

悪女「柳町？子」とのつきあい

宮坂 信之 Nobuyuki Miyasaka 東京医科歯科大学医学部膠原病・リウマチ内科教授

<http://www.tmd.ac.jp/grad/rheu/prof.html>

私が自分の専攻分野に自己免疫病を選んだのは positive selection と negative selection の要素の双方がある。大学卒業当初は血液内科を専攻すべく、内科に入局。当時は、成分輸血は始まったばかり、無菌室もなく、抗生物質も第一世代と抗真菌薬のアンホテリシンのみだった。患者さんは出血か感染で亡くなることが多く、主治医としてこれを受容するのがつらかった。

そんなとき受け持ちの患者さんがシェーグレン症候群にB細胞リンパ腫を合併。化学療法後に重症の結核に感染し、それを境に悪性リンパ腫は消失してしまった。これを契機に免疫学に興味をもち、膠原病、すなわち自己免疫病を専攻することになった。

最初はシェーグレン症候群に興味をもったが、日本にはだめだと思い、留学をした。最初の2年余は霧の町サンフランシスコ、残りの1年は太陽の燦々とふり注ぐサンアントニオだった。この間に大國アメリカを垣間見ることができたと同時に、たくさんの日本人の知己を得ることができた。日本にいたときは学閥の闘いを高く感じていたが、異国の地でみな胸襟を開いて語り合っているうちに、そんなコンプレックスはいつのまにか雲霧消してしまった。

時あたかも、サンフランシスコでは AIDS の第一例が報告された頃で、サイトカインには IL-1, -2, -3 があるだけ。Milstein と Köhler によるモノクローナル抗体の作製法が確立され、さらに Herzenberg らによって FACS が免疫学研究に盛んに応用され始めたところでもある。帰国後、東京女子医科大学リウマチ痛風センターに転勤することとなり、このときから慢性関節リウマチ（以下、リウマチと略）とのおつき合いが始まった。リウマチ因子（正式にはリウマトイド因子）を女性にみだてて「柳町因子」と呼んで、これに恋い焦がれる研究者もいたが、慢性関節リウマチはまさに魅力的な「悪女」であった。

ひと言にリウマチと言ってもその臨床病像は実に多彩であり、治療も一筋縄ではいかない。内科的合併症も次々と起こり、一般臨床の知識がないと足をすくわれてしまう。治療薬による副作用も少なからず起こりうる。東京女子医科大学時代にはまさにありとあらゆるパターンのリウマチに出会い、そのつき合い方を教えられたように思う。

そんなとき、研究室で滑膜細胞を培養していると、あ

たかも腫瘍のように増殖することに気づいた。しかもコロニーの真ん中にはT細胞の集団が鎮座し、それを取り囲んで滑膜細胞が際限なく増殖をしていく、という感動的なシーンである。培養上清中には大量のIL-1が検出される。われわれはこれをきっかけに研究の標的を滑膜細胞に絞ることにした。滑膜増殖を人為的に制御できれば、リウマチの新規治療法が開発できると考えたのである。これは間違いではなかったが、惜しむらくは、当時、TNF に対する良い抗体がなく、TNF はわれわれの研究対象からは外れていた。後に英国から抗TNF 抗体を用いた治療成績が発表され、われわれは臍を嘔むこととなる。

今、われわれの研究室で興味をもって研究をしているのはリウマチの遺伝子治療である。この方法がすぐに臨床応用ができるとは思わないが、このstrategyを使って滑膜増殖の鍵となる分子を同定することができる。そんな中、教室の上阪らが中心になって行った研究が『Nature Medicine (5: 760-767, 1999)』に掲載された。細胞増殖の負の調節因子である cyclin-dependent kinase inhibitor (CDKI) の遺伝子を関節内に導入すると滑膜増殖を阻止することができる、というのが研究のセールスポイントである。現在は、さらに進んで遺伝子治療の作用機序の解明とCDKI発現を誘導できる薬剤の開発を行っている。

一方、臨床では、抗サイトカイン療法の治療が着々と行われている。抗TNF モノクローナル抗体(Infliximab), soluble TNF receptor (Etanercept), さらに抗IL-6 レセプター抗体の治療が進行中であり、その治療効果には眼を見張るばかりである。しかし、劇的な効果の一方で、感染を始めとする有害事象が起こり初めているのも否定できない事実であり、神の手になる人体を設計図も知らずにいじくり回す無謀な試みに警鐘が鳴らされているのかも知れない。

最近ではFrom bench to clinicという言葉の大切さを噛みしめている。分子生物学、免疫学の進歩によって、難病とされてきたリウマチの治療が可能になりつつある。そして、自分が臨床の第一線にいながら同時にリウマチの基礎研究にも携わることができるというのは望外の喜びである。いつの日かわれわれの研究室からも教科書の1頁を書き換えるような新たな治療法を開発したいと考える昨今である。

制御性T細胞と自己免疫病

坂口 志文 *Shimon Sakaguchi* 京都大学再生医科学研究所・生体機能調節学分野

私の研究の出発点は、愛知県がんセンター研究所の故西塚泰章博士の研究室で、マウス新生仔胸腺摘出による自己免疫病誘導モデルの解析に携わったことにある。当時の自己免疫病研究は、全身性自己免疫病の自然発症モデル（たとえばNZB/NZWマウス）か、動物を自己抗原とアジュヴァントで免疫して臓器特異的自己免疫病変を惹起するモデル（たとえば、サイログロブリンの免疫による実験的甲状腺炎）を扱うのが主流であった。そのような時代に、生後3日前後にマウスの胸腺を摘出するとヒトの臓器特異的自己免疫病と免疫病理学的に相同な諸病変（甲状腺炎、胃炎、卵巣炎など）が自然発症する事実は、尋常でないが故にきわめて興味をそそるものであった。しかしながら、如何に病変がヒトの自己免疫病と酷似しているとはいっても、自己免疫病の患者で胸腺がなくなっているわけではない。マウスの新生仔期胸腺摘出による免疫異常と、ヒト自己免疫病の発症に繋がる免疫異常との間に何か共通項、おそらくT細胞系に共通の変化を想定するのが自然である。われわれがこれまで行ってきた自己免疫病の研究を一言で括ってしまえば、胸腺摘出モデルという特殊例から始めて、そのような共通項、あるいは一般解をみつける試みといえる。

新生仔期胸腺摘出によって誘導される自己免疫病が、胸腺摘出後に同系正常マウス由来CD4⁺T細胞の移入により発症を阻止できるように、正常個体の末梢には自己免疫阻止能をもつCD4⁺T細胞が存在する。一方、自己免疫病の発症に主役を演ずるのは自己反応性のTh₁/Th₂CD4⁺ヘルパーT細胞である。正常個体の末梢では両者が共存し、前者が後者の活性化・増殖を能動的に抑制する結果、末梢での免疫自己寛容が維持されている可能性が考えられる。この仮説の直接的証明は、末梢CD4⁺T細胞群を特定の細胞表面分子の発現程度で二つに分けた場合、一方を除去するだけでさまざまな自己免疫病が自然発症してくるとの実験事実である。ここ数年、われわれの研究課題の一つは、CD4⁺T細胞群中に存在し自己免疫病発症阻止能をもつT細胞について、その表現型、機能、発生過程を解析することであった。現時点では、そのような制御性T細胞のもっとも信頼性の高いマーカーはCD25であり、正常マウス末梢CD4⁺T細胞群の高々5~10%を占めるCD25⁺T細胞を除去するだけでさまざまな自己免疫病を誘導しうる。正常胸腺は、そのような

CD25⁺CD4⁺制御性T細胞を機能的に成熟した状態で常時産生している。機能的に、それらはTCR刺激に対して増殖を示さない、すなわちアナジューの状態にある。しかし、TCR刺激が入れば他のT細胞の活性化・増殖を強く抑制する。また、それらが構成的に発現するCTLA-4, GITRなどの副刺激分子は、抑制能の発揮に重要なシグナルを媒介する。現在の研究課題は、CD25⁺CD4⁺制御性T細胞のアナジュー状態、抑制活性の分子的基础、胸腺での産生機構について、さらに理解を深めることである。

マウスCD25⁺CD4⁺制御性T細胞と、機能、表現型の上で相同のT細胞はヒトにも存在する。したがって、マウスで明らかとなったCD25⁺CD4⁺制御性T細胞の諸特性は、ヒト自己免疫病の原因発症機構と治療法を考える上で新しい視点を提供する。第一に、CD25⁺CD4⁺制御性T細胞は、胸腺-末梢を通じて機能的に安定な細胞集団、細胞系列を形成し、その個体発生は発生学的にプログラムされている。したがって、免疫不全症と同じく、機能的、発生的に区別される特定のリンパ球集団の先天的/後天的、また量的/機能的不全症として自己免疫病を捉えうる。第二に、自己免疫病の直接の原因が、従来考えられてきたような標的抗原の抗原性あるいは抗原提示の異常にではなく、T細胞側、とくにT細胞制御の異常にある可能性がある。制御性T細胞の産生、生存、機能に影響を与えるものは、遺伝的異常であれウイルス感染であれ自己免疫病の直接的原因となり得る。この場合、臓器特異性（どの自己抗原が標的となりやすいか）は、どのような自己反応性T細胞が活性化されやすいかによる。これは宿主のT細胞レパトアと抗原提示能によって決まる。また、それを規定するのは主として宿主のMHC遺伝子および非MHC遺伝子の多型性である。第三に、自己免疫病の治療に制御性T細胞を使える可能性がある。自己免疫病では、体内に標的抗原が存在する限り自己反応性T細胞は攻撃を続けるであろう。自己免疫病の細胞治療として、活性化エフェクター細胞を一旦可能な限り除去した後に制御性T細胞を移入すれば、前駆細胞から自己反応性エフェクター細胞への分化・増殖をブロックでき、生理的な免疫自己寛容を回復できると考える。制御性T細胞の操作は、自己免疫病の治療のみならず、腫瘍免疫の誘導、臓器移植寛容の導入、アレルギー反応の抑制にも適用できるであろう。

調節細胞の研究は自己免疫病を解決するか？

山村 隆 Takashi Yamamura 国立精神・神経センター神経研究所 免疫研究部

http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r_men/index.html

私は学生時代から「免疫」を将来専門にしたいという淡い夢はもっていた。講義を良くさぼったので定かではないが、内科系の講義では当時（昭和53～55年）自己抗体と膠原病の関係がたいへん熱く語られ、ヒト骨髄腫の研究から免疫学が大きく発展したというような話も繰り返し聞かされた記憶がある。しかし、ハンマーと筆だけで病気の診断ができるという神経内科の宣伝に見事に引っかけ（？）、結局、神経内科医になる道を選んだ。

神経内科では星の数ほど病気の種類があり、神経解剖を覚えるだけで頭がパンクしそうになる。そのうえさらにCD4、とかインターロイキンいくつ、という言葉を持ち出すこと自体が上司の不興を買ったようである。しかし「免疫」への思いは断ちがたく、いつの間にか自己免疫病の動物モデルEAE (experimental autoimmune encephalomyelitis)の研究に深くはまり込むこととなった。EAEは言わずと知れた（？）多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) のモデルである。私が神経内科に入ったとき、治る病気はあまりに少なく、病棟は悲惨であった。ただ一つ、MSだけはステロイドに良く反応し、入院したときよりも良くなって退院してくれる。将来、きっと革新的な治療法ができるだろう（できるのではないか？）。これが私をしてMSと動物モデルEAEの研究に引き寄せた原体験である。

さて、曲がりなりにも私が研究を続けることができたのは、昭和62年にドイツに留学し、いろいろな経験ができたからだと思う。当時、西独ヴェルツブルグにはMax-Planck のMS 研究ユニットがあり、Professor Hartmut Wekerleが君臨していた。私の滞在了ら、ラボでは2つの大きな発見があった。

一つは、健康なヒトの末梢血から EAE の誘導抗原であるミエリン塩基性蛋白 (MBP) に反応する T細胞クローンを樹立する方法の確立に成功したことである (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:7968, 1990)。健常者の末梢レパトアに病原性自己反応性 T細胞が存在することを初めて示したこの研究は、なぜか実験プロトコールがハーバード大学に流れ、プロトコールを入手したラボの方が先に Natureに論文を発表するという結果に終わった。私は傍観者としていろいろなことを学んだ。

もう一つの発見は、EAEを抑制する抑制性 T細胞クローンが樹立され、自己免疫病を抑止する調節細胞の存在が証明されたことである (Nature, 332: 843, 1988)。ラットの T細胞クローンを使ったこの研究は、追試が難しいので発展しなかった。しかし、これらの実験は、私の「自己免疫病」に対する考え方に大きな影響を与えた。

- 誰でも悪いリンパ球 (病原性自己反応性 T細胞) をもっているけれど、良いリンパ球 (調節細胞) が頑張ってくれるので、滅多に病気にはならない -

私の研究室では、自己免疫病を抑える良いリンパ球 (調節細胞) が実際には体内でどのように機能しているのかを知り、あわよくば調節細胞をうまく使って自己免疫病を抑えられないか、という研究を続けている。

抗NK1.1抗体を注射したマウスでEAEが劇症化することを発見して以来 (J. Exp. Med., 186:1677, 1997)、調節性 T細胞の研究は他のラボにまかせて、もっぱらNK細胞とNKT細胞による免疫調節の研究に焦点を絞っている。昨年は幸運に恵まれ、MSの寛解期にはNK細胞がIL-5を産生して病態の悪化を阻止している可能性を示すことができた (J. Clin. Invest., 107: R23, 2001)。NK細胞がNK1/NK2に分類できるかどうかという問題はさておいて、自己免疫病の患者の寛解期にタイプ2 サイトカインを産生するNK細胞が存在するということが、私にはとても嬉しいことである。また、NKT細胞の選択的IL-4産生を誘導する新しいリガンドを同定し、この糖脂質でEAEを抑制することにも成功した (Nature, 413: 531, 2001)。糖脂質は多型性のないCD1d分子に結合するので、一種類のリガンドですべての患者に同質の治療効果を発揮する可能性がある。抗原特異的療法よりも、ひょっとすると見込みがあるかもしれない(?)。

神経内科医は免疫の世界ではマイナーな存在ではあるが、EAE と MS という抜群の研究材料が利用できる強みをもっている。今後はこの強みを活かして、自己免疫病を自由に制御できる方策を、誰よりも早く確立したい (とと思っている)。EAEやMSの一体どこが抜群なのか？

...知りたい方は一度遊びに来てください。内緒で教えます。

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

個別性の中の普遍性：自己免疫病のゲノム起源

能勢 真人 Masato Nose 愛媛大学医学部病理学第二講座

マッケイとバーネットが、かの名著、『Autoimmune Diseases』を出版したのは1963年である。偶然、私がこの訳本『自己免疫病』（大谷杉士・訳、岩波書店）を開いたのは、病理学学士試験を数日後にひかえた4年生の1968年頃のことであった。

バーネットらは、その緒言の一節にこう述べている。「...多くの臨床医学者は自己免疫過程の存在について懐疑的で、これまでに得られた血清学的な検査所見を説明するために、自己免疫という考え方をするよりも外的環境から入り込んできた抗原性物質を探すほうを選ぶ。その人たちはややもすると、自己免疫病なる流行語は、まだ病因の明らかにされていない幾つかの病気に、とりあえず呼び名をつけて於くための符牒にすぎないと見なす。著者達は、かかる見解には断じて賛同しかねる...」。

ここに彼らの、個々の臨床症例に基づいた自己免疫病の論理の展開への“絶え間なき挑戦”を感じ、非常に感激したのを覚えている。

われわれは分子論への到達に自己免疫病の制御を夢見ている。自己免疫病の成因をより小さな単位に求めるアトムズムの立場に立ち、技術革新に伴って、個体、組織から、細胞、分子への流れに沿って、ひたすらその現象の還元論的解析を押し進めてきた。一方で、個体の一部を切り取ったとたん、それは客観的に観察できはするが、もはや全体から連絡が絶たれたものとなり、ライブニッツの「窓のないモナド」に帰結するのではないかと、といった戸惑いがある。しかも、疾病というものが個体を単位とした形質である限り、自己免疫病の成因の探求はいずれ個体に立ち戻る必要がある。

では、個体に立ち戻れるのだろうか。還元論が辿り着いた結果でもって自己免疫病を演繹的に説明しようとしたとき、自己免疫病の形質があまりにも多様で複雑であることに気づかされたのではないだろうか。トータルゲノムの側面から自己免疫病を捉えてみると、自己免疫病は個別性の中にその本質があると思えてならない。

1978年、ジャクソン研究所のマーフィー博士らによりMRL近交系マウスからリンパ節腫脹を発症する突然変異マウスとして樹立されたMRL/MpJ-*lpr/lpr* (MRL/*lpr*)

マウスは、血管炎、糸球体腎炎、関節炎、唾液腺炎、間質性肺炎などを同一個体に自然発症する。同時に、種々の自己免疫現象が発現することから、従来、それぞれヒトのループス腎炎、結節性多発動脈炎、慢性関節リウマチ、シェーグレン症候群などの全身性自己免疫病モデルとして幅広く研究されてきた。私はこのマウスの魅力に取り付かれてかれこれ20年にもなってしまった。このマウスが樹立された当時は、これら一連の病態、病変は*lpr* 遺伝子を原因遺伝子とする単一遺伝子疾患と考えられた。この*lpr* 遺伝子がアポトーシスを誘導するFasの欠損変異であることが長田博士らのグループにより明らかにされたのは1992年のことである。しかし*lpr* 遺伝子を他の系統マウスに導入した、少なくともC3H/*lpr* やB6/*lpr* マウスでは、程度の差はあれ、種々の自己免疫現象を発現するものの、いずれの病変もほとんど発症しない。しかも、C3H/*lpr* マウスとの戻し交配、あるいは兄妹交配マウス群には、実に多様な病変の組み合わせを有する個体を観ることができる。すなわち、糸球体腎炎、血管炎、関節炎、唾液腺炎をそれぞれ単独に発症する個体や、これらを種々の組み合わせで重複して発症する個体が、さまざまな重症度をもって出現するのである。これらの個々の病変の感受性遺伝子座をマッピングすると、個々の病変は複数の遺伝子座によって支配されており、これらの遺伝子座間には相加性や階層性が存在する。

もともとMRL系マウスは、LG/J, AKR/J, C3H/Di, C57BL/6Jの4種類の近交系マウス間の交配と戻し交配を通じて樹立されたマウスであるが、個々の病変の感受性遺伝子座の組み合わせは、なんといずれも、この4系統のマウスのうち少なくとも2系統のマウスゲノム由来していたのである。

自己免疫病の起源に普遍性を求めるとすれば、その普遍性は、ゲノム起源を異にする複数の多型遺伝子の偶然的組み合わせからなる個別性そのものにあるだろう。こういった個別性が、一方で、種々の環境下における種の生存を可能にしてきたとすれば、自己免疫病とは種の生存の必然的結果と言えるのではなからうか。

日本免疫学会会員全員が、『International Immunology』誌のオンライン版にアクセスが可能になりました。しかし、評議員はこれまで通り義務購読といたします。

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

第31回日本免疫学会学術集会を振り返って

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

免疫学は、生命科学のなかでも最近の進歩がもっとも著しく、基礎的成果が臨床応用に容易に活かせる分野とされています。すなわち、免疫学はほとんどの疾病と関連し、それぞれの疾患の発症機構の解明と診断治療法の開発に大きな貢献をなす学問分野であります。

「第31回日本免疫学会総会・学術集会」は、2001年12月11日(火)～13日(木)に「第29回日本臨床免疫学会総会」と一部 overlap する形で、「免疫学の世紀；ポストゲノム時代への挑戦」を基本コンセプトとして、大阪国際会議場で開催しました。今回の学術集会では、臨床から基礎へ、病気から遺伝子・分子機能への流れに沿って進められましたが、その試みは成功だったと思います。総計2,700人あまりの参加者と1,200あまりの演題発表があり、結果として最終プログラムに至るまで各会場は討論者で常時ほぼ満員で、終始活発な討論が繰り広げられました。お陰様で大変 informative な学術集会であったとの総合評価をいただき喜んでます。そしてこの2月中旬に本学術集会開催に関する全作業を無事完了致しました。学術集会の個々の内容や成果は集会記録にあるとおりですが、記憶を新たにさせていただくため敢えてredundancyのそしりを恐れず、ここにリストアップさせていただきます。

シンポジウムでは、1) 幹細胞研究の新展開、2) 免疫応答制御に関わるB細胞情報伝達機構、3) Co-stimulation: リンパ球活性化のダイナミックな制御、4) 樹状細胞：免疫応答におけるレギュレーターとしての役割、5) Th₁/Th₂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) 微生物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。これらのテーマについて海外招待講演者を含め第一線で活躍中の方々により最新の成果をまとめてご発表・ご討論いただきました。それぞれで素晴らしいpresentationがいただけたと思います。

また一般演題に関しては、次の総計24のテーマからなるポスター・ワ・クショッポの形で発表が行われました。

1) 自然免疫、2) NK/NKT細胞、3) 血液細胞・リンパ

球の発生と初期分化、4) 樹状細胞、5) 抗原提示とMHC/TCR、6) リンパ球の選択とトレランス(含移植免疫)、7) 白血球動態制御、8) ケモカイン/ケモカインレセプター、9) 粘膜免疫、10) サイトカインとその受容体、11) Th₁/Th₂、12) アポトーシス、13) B細胞活性化と情報伝達、14) T細胞活性化と情報伝達、15) Co-stimulatory signal とリンパ球活性化の制御、16) 獲得免疫応答と免疫記憶(遺伝子変化、胚中心を含む)、17) アレルギー、18) 全身性自己免疫疾患、19) 臓器特異的自己免疫疾患、20) 慢性関節リウマチ、21) 免疫不全・免疫異常症、22) 腫瘍免疫、23) 細菌・真菌・寄生虫感染症とその制御、24) ウイルス感染。各ワ・クショッポの座長の方々には、テーマに関する内外の展望をまとめつつ討論を進めていただきました。膨大な作業を伴う御尽力に対して深く感謝致しております。日本免疫学会の特徴を活かし、お陰様で重要と思われるテーマに焦点が当てられ、わが国の免疫学の最新の進展に関する展望を広げることができたと思います。それぞれの内容については、今回の学術集会記録から新たにはじめられたsubject indexに近いキーワード演題番号索引が、従来の氏名・演題番号索引に加えて、お役に立つのではと思います。

また今回、1日2テーマからなる教育講演的なレビュー・ト・クもはじめられました。最近とりわけ進展の著しい分野では、次々と新しい分子が同定され、そのcutting edge について目を奪われるためか、ともすれば全体像ががすんでしまうというきらいを否認めせん。このような観点から、専門の方々にとくにお願いして、一連の知識を系統的に整理してもらいたいとの考えで企画されたわけですが、演者の先生方もこの難しい要求に快くお応えいただきお陰様で大変好評を得たと喜んでます。後々までも教育コースなどにも使うべくビデオテープに収録しておけば良かったのかも、との声もいただきました。

以上、今回の学術集会は、これで一世代をちょうど経た日本免疫学会の21世紀最初の学術集会に相応しく、日本の免疫学研究の新たな幕開けの会になったのではないのでしょうか...

関係各位の御努力と御協力に深く感謝致します。

「平成14年度(第32回)日本免疫学会総会・学術集会」のお知らせ

日時 2002年12月4日(水)～6日(金)

会長 垣生園子(東海大学)

副会長 烏山 一(東京医科歯科大学)、八木田秀雄(順天堂大学)、山本一彦(東京大学)

会場 京王プラザホテル(東京)

第32回日本免疫学会学術集会への御案内

垣生 園子 *Sonoko Habu* 第32回日本免疫学会学術集会会長・東海大学医学部生体 防御機構系免疫学部門

日本免疫学会に限らず学会に参加する場合、2つの目的があるかと思えます。第1は、新しい事柄を収得することであり、第2には、自分たちの研究成果を多くの人にアピールし、活発な議論をすることにあります。とかく前者に属する参加者が免疫学会に増えている傾向がみられます。免疫学会が大きくなり、多様性を包含した学会になったためかもしれません。

しかし、若い研究者が大きく羽ばたくためには、第2の態度で学会に望んで欲しい気がします。免疫学会中でワークショップの質疑応答を長くすることも1つですが、シンポジウムの演者として充分の時間が与えられた舞台でのアピールも彼らを鼓舞する原動力となるはずで、シンポジウムをできるだけ若手で！というのが最近の免疫学会の傾向のようではありますが、今回はさらにもう一歩進めて、もっと積極的に若い研究者の“売り込む”エネルギーを期待し、シンポジウムの一部を公募にしました。ふるって応募して下さることを期待しております。

また、シンポジウムの内容は以下の観点から選択しました。まず日本免疫学会が得意とし研究人口が多い分野から選びました。この分野は当然のことですが頻繁にシンポジウム課題に取り上げられています。しかし、進歩も著しいと考えられるので、この1年間の研究を担ってきた比較的若手の方に演者をお願いするつもりです。

もう一つの観点として、免疫学が今後進む方向を示唆する研究分野もとあげます。そのなかにはわれわれ日本免疫学会が比較的得意としない分野もあり、先端的研究を行っている国内外の研究者の講演内容に刺激を受けて欲しいと願っています。

予定しているシンポジウムの課題は以下のとおりです。

1. Leukocyte trafficking in immune response
2. Immunological memory
3. Chromatin remodeling in lymphocytes
4. Infection-induced immune modulation
5. Links between innate and acquired immunity
6. Tumor immuno-surveillance revisited
7. Novel genes associated with immune diseases
8. Regulatory T cells
9. Special and temporal aspects of antigen receptor signaling

10. Molecular mechanism of lymphocyte-lineage commitment
11. Homeostatic regulation and cytokines
12. Mucosal immunity

周知のように免疫学は、細胞生物学、分子生物学、発生工学などから果敢に情報を取り込み、免疫現象の機序解明に加えて生命科学に共通の原理や課題解明にも貢献してきました。その結果、免疫学会は他分野の研究者も多数参加する多彩な学会となっています。異分野の研究者にとって免疫学会が魅力的であり続けるためにはどのような研究を展開すべきか、自分たちの方向性を含めて真剣に考えることが迫られています。また、学会のあり方も工夫が必要でしょう。昨年企画されたレビュートークは、免疫現象と機能をより多くの研究者に理解してもらう意味でたいへん評判がよかったようなので、本年も継続する予定で課題準備にあたっています。

今回、本大会を私がお世話することになりました。日本免疫学会誕生後32年目ではじめての女性大会長ということで、女性のための何かを期待する向きもあるようですが、女性に対して特別優遇をするという逆差別になるような企画は考えておりません。ただ、サイエンスの議論にできるだけ多くの研究者が参加できるように、ペイパーシッター室を用意すべく検討しております。21世紀は女性の世紀ともいわれ、免疫学会においても元気な女性の活躍が大きな原動力となると期待されているからです。そのエネルギーが活動する機会を将来的につぶさないような実り多い大会とすべく努力をいたしますので、どうぞご協力をお願いいたします。

免疫学は生命科学として多くの情報をもたらすと同時に、その成果が疾病の解明や治療に活かされる分野です。したがって、本免疫学会では、免疫病や感染症の発症機序解明にヒントとなるさまざまな現象を学ぶチャンスがあります。その意味で本年も昨年と同様に、臨床免疫学会と合同で開催することになりました。

多くの方々の参加を期待して、2002年12月4日(水)~6日(金)の3日間、交通の便がよい東京・新宿で開催することになりました。開催場所の京王プラザホテルはやや手狭ですが、効率と内容で勝負したいと考えています。ぜひご参加ください。

理化学研究所・免疫アレルギー科学総合研究センターの設立と戦略

谷口 克 Masaru Taniguchi 理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター長

平成12年の沖縄サミットでの世界貢献の一環として、免疫・感染症に関する研究基盤整備に重点が置かれ、理化学研究所に免疫アレルギー科学総合研究センター(RIKEN Research Center for Allergy and Immunology: RCAI)の設立が決定された。平成13年設立準備委員会(委員長・石坂公成)が設置され、研究所の目的、研究計画を策定した。なお、石坂先生は研究センター特別顧問として、参画いただいている。

【センターの目的】

解決の糸口が見いだせない免疫難病疾患克服のため基礎研究の推進を計り、臨床応用のための基盤技術開発をめざすとともに、日本における免疫アレルギー研究の中心的研究機関としての機能を果たすことを目的とし、次の3点を重点的に推進する。

- 1) 自己免疫疾患制御、アレルギー制御、免疫細胞移植、臓器移植制御機構の解明を行い、新たな基本原理の発見に努める。
- 2) そのためには免疫システム形成・維持・活性化・破綻の遺伝因子・環境要因を明らかにし、免疫・アレルギー疾患並びに移植制御の治療・予防のための基盤技術を開発する。
- 3) 開発した治療基盤技術を臨床に応用するための研究、すなわちトランスレーショナルリサーチを推進する。

とくに免疫難病に共通する研究は、免疫システムに関する基本原理(免疫システムの形成、維持、活性化、破綻)の理解であり、そのためには免疫メカニズム解明、免疫系構築、免疫システム制御、免疫疾患制御、予防免疫などの個別の研究領域の成果の集約が必要であると考えている。

これらの基本計画に則り、平成13年10月全世界に向けてチームリーダーの公募(理研ホームページ参照)を行い、96名の国内外の応募者のなかから11名が選考委員会によって選ばれ、評価委員会から承認を受けたコアチーム8名を加え、研究所の布陣ができつつある。平成14年度も数名のチームリーダーを公募するので、奮って応募されんことを期待している。

これまでに決定した研究者名と研究領域は以下のとおりである。

【免疫難病解決のための基盤技術の確立】

「免疫DNAチップの開発」:

小原 収(42)かずさDNA研究所ヒト遺伝子研究部部長

「免疫プロテオミクスと免疫データベースの構築」:

小原 収(同上)

「胚操作動物の開発」:

古関明彦(40)千葉大学大学院医学研究院教授

「ナノ免疫学:免疫分子間相互作用の可視化」:

徳永万喜洋(41)国立遺伝学研究所教授

斉藤 隆(50)千葉大学大学院医学研究院教授

黒崎知博(45)関西医科大学肝臓研究所教授

【免疫難病の遺伝要因、生体因子の同定】

1. アレルギー制御

「アレルギー発症劣性遺伝子」:

吉田尚弘(40)京都大学大学院医学研究科助手

「樹状細胞機能制御」:

Pandelakis A. Koni(33)Medical College of Georgia, Assistant Professor

「自然免疫系と獲得免疫系のクロストーク」:

改正恒康(42)大阪大学微生物病研究所助教授

渋谷 彰(45)筑波大学基礎医学系助教授

「T細胞分化制御」:

高浜洋介(41)徳島大学ゲノム機能研究センター教授

「マスト細胞分化制御機構とヒトアレルギー制御」:

斉藤博久(49)国立小児病院小児医療研究センター・アレルギー 研究部部長

2. 自己免疫疾患発症制御

「自己免疫疾患遺伝子」:吉田尚弘

「自然免疫系での自己免疫初期過程における自己捕食シグナル機構」:

田中正人(38)大阪大学大学院医学系研究科助教授

「免疫抑制シグナル制御機構」: 斉藤 隆, 黒崎知博

「受容体変異による関節リウマチ発症因子同定と活性化制御」:

平野俊夫(53)大阪大学大学院医学系研究科教授

「自己免疫発症に係る免疫調節リンパ球機能分子」:

坂口志文(50)京都大学再生医学研究所教授

谷口 克(61)千葉大学大学院医学研究院教授

「自己免疫性糖尿病の起因分子」:

Osami Kanagawa(51)Washington Univ. School of Med. Associate Professor

3. 粘液免疫制御

「粘膜免疫系の構築」:

Sidonia Fagarasan(36)京都大学大学院医学研究科
JSPS Visiting Researcher

「粘膜免疫系における分子輸送システム」:

大野博司(42)金沢大学がん研究所教授

4. 免疫細胞移植・臓器移植制御

「免疫細胞再生」:

河本 宏(40)京都大学大学院医学研究科助手

研究センターは5年ごとに外部評価委員会の業績評価を受け、研究チームとしての契約が更新される欧米型の研究所スタイルをとり、常に活性化される機構となっている。世界的にも唯一の免疫・アレルギーに特化した公的研究所であることから、国際・国内的にも他研究機関・大学との幅広い連携を計り、日本のみならず世界における中核的機能を果たす必要があり、若い研究者諸君のチャレンジ精神に期待したい。

【理研ホームページ】<http://www.riken.go.jp/>

【メールアドレス】niwasaki@postman.riken.go.jp

理化学研究所バイオリソースセンター

小幡 裕一 *Yuichi Obata* 理化学研究所バイオリソースセンター

「理研バイオリソースセンター(理研BRC)」が、ミレニアム・プロジェクト関連事業として平成13年1月理研筑波研究所に開設されました。理研BRCは、全日本的な視点に立って、国内外の研究者さらに関連機関などとの緊密な連携のもと、実験動物、実験植物、細胞材料、遺伝子材料など研究材料を中心とした生物遺伝資源および関連情報を収集、保存、提供することを目的としています。また、生物資源の維持、保存および利用研究のために必要な技術開発を行うことも設立目的の一つです。細胞材料と遺伝子材料は理研ジーンバンクとして1987年より事業を行ってまいりましたが、それらの事業の実績と経験は理研BRCに引き継がれます。理研BRCは産官学の外部学識経験者で構成されるアドバイザー・カウンスル、リソース検討委員会、業務推進アドバイザーを設置し、評価と提言を受け、研究者のニーズと研究の動向に機敏に対応しながら運営しています。センターは、5室よりなるリソース基盤開発部と遺伝工学基盤技術室、加えて任期制開発チーム2チームからなり、事業を展開しています。活発に利用されるセンターをめざしており、今後も利用者の意見や要望に常に耳を傾け、より有用かつ充実したセンターに発展させたいと希望しています。有効に活用していただくため、寄託・分譲に関するMTAと倫理問題を下記の通り整理いたしました。

【MTA】

当センターのリソースの大部分は研究者の寄託を受けたリソースになります。そのため、寄託を促進し、かつ同時に寄託者の権利を守り、またリソースの利用に大き

な束縛とならないようなMTA(寄託・分譲同意書)を用意しました。無条件寄託・分譲が望ましいので、寄託者には分譲条件を軽減していただくようお願いしますが、原則的には寄託者の条件を利用者に課すことにしました。ただし、共同研究を条件とした寄託は最長2年間にさせていただきます。リソースを作出した研究者の努力に報うということと公的バンクとしての性格との妥協の期間設定です。

【倫理問題】

ヒト細胞株・遺伝子を適切に提供するため、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針(3省合同・平成12年3月29日)」などに基づいた倫理委員会を設置しました。提供機関において提供者が公的バンクへの寄託も含めた説明を受け、同意していることを確認し、また、個人情報保護のため試料が当センターに寄託を受ける段階で連結不可能化されていることを条件に、事業の承認を受けています。一方、利用者を当センターの倫理審査委員会で審査することはありませんし、また、当センターが十分な倫理的管理と責任をもつことにより、利用しやすいバンクになったと考えています。利用者がこれらの試料を倫理的に正しい利用をすることは当然で、十分に留意して利用していただきたいと思っております。

免疫学会の諸兄に開発したリソースを是非寄託していただきたいと希望しています。寄託することによって、日本の学問の発展、知的財産の形成に大きく貢献するのみならず、寄託者はそのリソースを維持する必要がなく

なりスペース的・経済的負担を減し、新たなリソースに専念できる余裕が生まれること、他の研究者に利用されることによって引用される機会が増えること、また、知的財産権が確立している場合は利益を生む機会が増えることなど、寄託者にとっても利点があると考えています。

以下に免疫学会の諸兄にとくに関係のある事業を紹介いたしますので、是非ご活用下さることをこの場を借りてお願い申し上げます。

1. 実験動物

遺伝子機能の本質を知るためには「個体」レベルの研究が必須です。しかし、ヒトの遺伝子の機能を解明するために、ヒトで個体レベルの実験をすることは倫理上許されるものではなく、同じ哺乳類であるマウスの実験材料としての有用性は益々大きくなっています。当センターでは、今後5年間で約2,700系統を収集し、提供することを目標としています。是非御協力いただきたいと思います。マウスは遺伝学的にも微生物学的にも十分統御されたものを提供します。バイオリソースセンターでは、

従来開発された実験用近交系マウスや野生由来系統マウス、遺伝子導入・欠失系統マウスなどの個体を対象とした収集と提供を行います。

2. 細胞材料

理研ジーンバンクとして、ヒト、マウスなどのがん細胞の培養細胞株の収集と分譲を行ってきました。恩恵を受けた会員も多いと思います。さらに今後も免疫学研究の推進に必要な細胞材料、とくにヒト各種幹細胞などに焦点をあて、収集、提供を行う予定です。今春よりBRC幹細胞バンクを立ち上げ、ヒト臍帯血細胞を研究材料として提供することが、水戸市石渡病院の協力で可能とな

りました。これらはきわめて貴重なリソースであり、大いに利用していただきたいのですが、あくまで研究材料であり、治療には使用しないこと、また数に限りがあることもご承知おきください。

3. 遺伝子材料

これまで理研ジーンバンクとして遺伝子材料の収集と分譲を行ってきました。ヒト、マウスなどのゲノムDNA、cDNAライブラリー、DNA/cDNAクローン、遺伝子導入のためのベクターなどの遺伝子材料の収集、検査、保存、提供を行います。今後はとくにNIA15KcDNAクローンヒットや遺伝子導入ベクターに各種cDNAを導入し、ユーザーがすぐに使用できるセットなどを提供します。今後、免疫学分野の発展に貢献するために、日本人に頻度の高いHLAハプロタイプのcDNAや癌抗原(SEREX)cDNAクローンの提供に向けた整備を計画しています。

【各事業の問い合わせ先 RIKEN BRCホームページ】

<http://www.brc.riken.go.jp/>

・実験動物開発室 : TEL: 0298-36-5264

FAX: 0298-36-9010

・細胞材料開発室 : TEL: 0298-36-3611

FAX: 0298-36-9149

・遺伝子材料開発室 : TEL: 0298-36-3612

FAX: 0298-36-9120

尚、「細胞・遺伝子」「実験動物」のカタログを作成しています。ご希望の方は、バイオリソースセンター受付 Fax 0298-36-9182までご連絡ください。

(カタログ本体は無料ですが、細胞・遺伝子カタログは送料着払いとなっております)

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>

まだまだあるぞ免疫学

黒崎 知博 Tomohiro Kurosaki 関西医科大学肝臓研究所, 理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター
<http://www3.kmu.ac.jp/~molgent/>

今回「第4回日本免疫学会賞」を賜りたいへん光栄に思っております。T細胞のpositive, negative selectionではありませんが、日常行っている研究が少しくまういたら誉めてもらい、うまくいかず失敗したら叱咤・激励してもらおうことは、いつになっても成長するうえで一番大切なことだと思っております。このように常に人間は他者、およびその集合体であるcommunityを通じてしか自己を顧みれない存在なのではないでしょうか。その意味では今回の受賞は、皆さんから100点満点はいただいていると確信しておりますが、まずは今までよくやったのではないかと70,80点もらい encourageと同時に、これを励みに更なる意欲をもち免疫研究に取り組むようにという、messageをいただいたのではと感じております。

もちろんのこと、このような研究成果を得ることができたのは、多くの先輩の研究者・同僚・および若手の共同研究者の方々のお陰でありますし、そのような素晴らしい方々と出会えたことは心底私の誇りであります。

正直いつもいつも日本免疫学会ニュースレターを拝読し感心するのですが、若手の方は少しばかりpressureを感じつつ書いておられるのでしょうか、どのレターもたいへん練られた素晴らしいもので、さすが免疫学会に論客が多いのも頷けるかなというところでしょうか。

と申しますのも、ときどき偉そうなことを人前で言うてはいるのですが、私の研究のポリシーとは聞かれれば、これはもう、やれることを自分の能力を賭けてやるだけという、きわめて怒られそうな即物的なものが根底になっていることを認めざるをえないわけであります。ただ、私自身、蝶よ花よと追いかけてまわる欠点が存在することをよく自覚しておりますので、できるだけ飽きのこない大きい投網を張ったような感じで、なおかつそのなかでも焦点を絞りながら研究を続けられたらと思っております。このような視点から抗原受容体を介するシグナル研究ならと、小さいながら独立した研究チームで研究を行える状況になったときに決意したというのが掛け値なしの本音であります。そこで、自分たちなりにいろいろやりましたが、表題に掲げましたように「まだまだあるぞ免疫学」というのは、私たちの限られた分野でも、まだまだ解決可能で challenging と思える課題があるぞという意味であり、依然そのような状況にあることを幸せに思っております。

私たちが短期的・長期的に解決したいと思っている問

題を列記したいと思います。まず第一に培養B細胞の結果よりSyk, Btk という2種類の異なったチロシンキナーゼがカルシウム動員に必須というデータは、1996年頃までに、高田さん(現・川崎医科大学教授)と一緒に得ておりましたが、何故という課題にはずっとfrustrationがたまっておりました。このことに端緒を与えてくれたのが石合さん(現・川崎医科大学助教授)が単離に成功したアダプター分子BLNKであります。BLNKはカルシウム動員に必須の2つの分子Btk, PLC-2を同じ場所に惹きつけて、両者の相互作用(この場合BtkによるPLC-2の燐酸化ということですが)を促進することを塚田先生の研究チームと共同で明らかにすることができました。すなわちBLNKは大事な役者を同じ舞台にあげるための coordinator のような役回りをしているといっているのではないかと思います。私自身この役回りはアダプター分子群の根底に秘められた missionではないかと考えております。しかしながらBLNKの機能はカルシウム動員のみでないことは明白であります。カルシウム以外の他の経路へも関与しておりますが、果たしてどんな役者を舞台にあげているのか現在中心的な課題の一つとして取り組んでおります。また、最近、単離に成功しました新規アダプター分子BCAPもBLNKと類似の機序で機能発現しているのかも検討中です。

第二の課題はPLC-2がB細胞の分化・免疫応答に重要な役割を担っていることは明らかにすることができましたが、PLC-2の下流がどのように制御・統合されて生物学的反応として現れているのか明らかではありません。下流のシグナルのdissectionと共に追求している課題です。

第三は第二の課題から派生してきている問題ですが、B細胞の新規subsetであるMarginal zone B細胞の分化・機能発現機構のモデル実験系をたちあげながら、シグナルの観点から整理していきたいと思っております。このsubsetは, innate, acquired immunityの橋渡しをするのではないかと考えられ、たいへん興味をもっております。

課題を設定したら、如何にユニークな方法で粘り強くアプローチするかが、研究者の腕のみせどころであります。これからも内部の共同研究者、外部の研究者から positive, negative selectionを受けつつ進化していきたいと思っております。

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

抗体の親和性の成熟と体細胞突然変異

東 隆親 Takachika Azuma 東京理科大学生命科学研究所

<http://www.rs.noda.sut.ac.jp/>

私の抗体の研究は、濱口浩三先生および右田俊介両先生のご指導による「Bence-Jones蛋白の構造の研究」がきっかけであり、体細胞突然変異への興味は、MITのEisen先生の影響が大である。以来、抗体の多様性と機能の関係を示すだけでも明らかにしようと研究を続けてきた。東京理科大学に来てからは、多田富雄先生とのディスカッションが大きなエネルギーとなった。しかし、いまだ解明にはほど遠い。今回、執筆のご依頼をいただき、抗体の構造研究のなかでも、体細胞突然変異を中心に紹介させていただくことにした。

免疫系は、侵入した抗原に対する応答を時々刻々洗練させ、より効果的な防御機構を確立しようとしている。これは「免疫応答の成熟」とよばれ、なかでも抗体の親和力（アフィニティ）が増大する現象は「親和性の成熟」とよばれている。抗原にはT細胞依存性(TD)と非依存性(TI)抗原があり、TD抗原によってのみ親和性の成熟が誘導される。

親和性の成熟は二次免疫器官の濾胞の胚中心で進行し、B細胞（セントロプラスト）の抗体遺伝子の可変領域に体細胞突然変異によってランダムなアミノ酸の置換が導入される。その後、抗原結合能の向上したBCRをもつB細胞（セントロサイト）が抗原によって選択され、記憶B細胞あるいは形質細胞になる。このように、TD抗原で刺激されたB細胞が体細胞突然変異を発現し、変異体が抗原により選択される過程は、生物の進化と類似するので「抗体の適応的進化」とよんでいる。

すべての抗体は、体細胞突然変異によって抗原に対するアフィニティを同程度に増大することが可能なのだろうか？ 抗体のアフィニティの増大方法には法則性が存在するのであろうか？ これらの問いに答えるために、われわれはB/6マウスの4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニルアセチル(NP)基に対する免疫応答を調べた。マウスをNP-CGGで免疫し、異なった時期に細胞融合を行い、得られた抗体の免疫後の時間経過とアフィニティとの関係を調べると、免疫後1週目の抗体（初期型）より2週目の抗体は1～2桁ほどアフィニティが高く（早期型）、9週目以降には、これらよりさらに2桁ほどアフィニティの上昇した抗体（後期型）が得られることがわかった。これらの抗体の可変領域の塩基配列を調べた結果次のような特徴が明らかになった。1週目の抗体（初期型）には体細胞突然変異は認められない、早期型抗体の

CDR1にある33番目のアミノ酸残基はTrpからLeuに置換しており、CDR3の99番目はTyrである、後期型の抗体には多くの体細胞突然変異が起きているが、33番目はTrpのまま、99番目はGlyである。この99番目は、VHとDの連結部位に相当し、遺伝子の再構成の際にアミノ酸が決定される。そして、この99番目のアミノ酸（TyrかGly）によって、早期型になるか後期型になるかが決まることになる。さらに、抗体の親和性の成熟の過程を、系統樹分析してみると、99番目のアミノ酸の違いにより、系統樹が2本の大きな枝に分岐することがわかり、早期型と後期型の抗体が異なった進化の経路をとることが示唆された。すなわち、同じ遺伝子断片からコードされている抗体でも、遺伝子再構成の際に生じるCDR3の構造の違いにより、体細胞突然変異によるアフィニティ増大の経路（すなわち、進化の経路）や到達しうる上限のアフィニティが決まっているように見える。体細胞突然変異が抗体のアフィニティの成熟の原動力があるが、突然変異は両刃の刃であり、発現は十分にコントロールされていなければならない。抗体遺伝子の発現は、プロモーター(Pr)、イントロンエンハンサー(E_μ)、3'エンハンサー(3'E)で制御されている。これまでわれわれは、体細胞突然変異の標的は必ずしもV-(D)-J遺伝子でなくともよく、PrやE_μなどのシス反応性エレメントが重要であることを示してきたが、3'Eの寄与に関しては不明な点が多かった。3'EはDNase IIに高感受性な領域(HS)であるHS1、HS2、HS3a、HS3b、HS4から構成されており、組織特異的発現を制御するLocus Control Region (LCR)である。われわれは、3'Eの構造のみが異なるH鎖遺伝子の体細胞突然変異をRag-2^{-/-}マウスを用いたBlastocyst Complementation法で解析し、領域がH鎖遺伝子の高頻度の体細胞突然変異に必要なかを検討した。その結果、3'Eをもたない遺伝子およびHS1/HS2のみをもつ遺伝子の体細胞突然変異の頻度はHS3bとHS4を付加した遺伝子の約1/10であることがわかった。このことから、3'Eのうち、HS3bとHS4は体細胞突然変異の発現の誘導には必須ではないが、変異の頻度を上げるためには重要であることがわかった。

以上が最近の研究の概略です。今後は、これまでの経験を効率的な抗体作製のプロジェクトに活かしていく予定です。

問題解決の楽しみ

木下 和生 Kazuo Kinoshita 京都大学大学院医学研究科・分子生物学

URL: <http://www2.mfour.med.kyoto-u.ac.jp/>

本庶佑先生の大学院の門を叩いてからはや8年が過ぎようとしており、時の経つ速さに驚かされます。京都は季節の移り変わりがはっきりしているためか、9回目、いや、大学入学以来で勘定すると17回目の桜の季節を迎えても、春霞みたなびく雅びな雰囲気には飽きることはありません。16年間もひと所にいと根が生えた樹木状態といっても過言ではありませんが、最近の人事流動化の影響もあり、早く次の移植場所を見つけなくてはという焦りも隠せなくなってきました。問題は次に何をすべきか、自分のテーマを何にするのかということです。これまで親しんできた免疫の世界にいいのがあるのか、それとも、また違う世界に飛び込むのがあるのか。

解決すべき問題があるというのはある意味で幸せな話かもしれません。遺伝子の歴史は問題解決の歴史であったと思います。自分のコピーを増やすという事のみを至上命題にしたゲームの歴史です。変化する地理・気候環境や共通の資源を競いあうライバルの存在という難題を解決するために、突然変異と選択のサイクルを繰り返していまの生物が現存しているわけで、人間も例外ではありません。生き物は問題を解決していくという宿命があり、逆に、そのような問題がなくなってしまうは生きる意味すらなくなってしまうのではと思うのです。いま自分が何を始めるべきかという問題があるからこそ活力を見出していけるのでしょう。といってみても、今の問題は一向に解決しません。とりあえず、自分がやってきたことから考え始めました。

大学院に入ってから本庶先生のライフワークであるクラススイッチの問題にかかわってきました。入学当時はCH12F3というクラススイッチを効率よく誘導できる細胞株が諸先輩の努力により樹立された後で、これを活かす方法を模索している状況でした。いくつかのネガティブな結果に終わった実験を経て、クラススイッチの人工基質を作製するプロジェクトに加わりました。そのなかで、無駄に終わってきた実験で得た経験も活かされ、無駄な経験はないということも知りました。第1世代、第2世代の基質は失敗でしたが、そのなかでいろいろ原因を考えたり、別の方法を試したりとそれなりに実験のプロセスを楽しむことはできました。3度目のチャレンジでは、これでダメならこの類の人工基質は機能しないという結論を出そう、それぐらいの用意をもって望んだのがよかったのか、クラススイッチを誘導するサイトカイン刺激に応じて組換えを起こす基質を完成させることができました。

「多いつもりで少ない努力、少ないいつもりで多い運」このような文言が、誰が残していったのか、私の机のそばに貼ってある「研究人の思い違い10箇条」に書いてあります。まさにその通りで、同じ研究室の村松正道くんがクラススイッチのキーとなる activation-induced cytidine deaminase (AID) を発見してくれました（誤解ないように申しておきますと、彼の努力が少ないというわけでは決してありませんが、運が良かったのは自他認めるところです）。さらに、AID がクラススイッチのみならず体細胞突然変異にも必須の分子であることがわかり、予期せぬ快挙に部屋全体がわき上がったのでした。AID が発現している胚中心は抗体の親和性成熟が起こる場所であり、抗体可変領域の突然変異と高親和性抗体の選択が行われています。体内でこのように進化が目に見えて起こる場所は他になく、さながら大洋に浮かぶガラパゴス諸島のような感じです。AID がこの現象とある種の exon shuffling といえるクラススイッチとに關与していることに私は心惹かれています。

現在は AID の機能を解明すべく、研究室のみんなと取り組んでいます。構造上は RNA 編集酵素に似ていますが、そうだとすると、標的となる mRNA が求めるクラススイッチ組換えと体細胞突然変異とニワトリで見られる遺伝子変換とに共通の DNA 切断酵素であることが予想されます。この mRNA の同定こそが我がグループの当面の目標ですが、編集酵素の方から標的 RNA を同定した前例がないだけに四苦八苦しております。問題が解けない間が実は一番楽しいのですが、楽しんでいるという真剣さが足らぬというお叱りがどこからかやってきそうです。

最近、AID を NIH3T3 細胞に発現させると人工基質上でのクラススイッチが起こるばかりか、転写されている GFP 遺伝子にも突然変異が生じることがわかりました。ひょっとすると胚中心の B 細胞でもいろいろな遺伝子に突然変異が起きているのかも知れません。免疫系は発がんのリスクを背負ってまで病原体から身を守る必要があったのか... 感染という一大問題に対して脊椎動物が出した一つの答えなのでしょう。

さて、私が今後何をやっていくのかという一大問題にはまだ答えが出せておりません。AID に類似したシステムを探して自分のテーマとするのも一つの可能性ですが、正直なところ、どのような解決策を見いだしていくのか、いま悩みながらも楽しんでいるところです。

未知なるものへの憧れ

福井 宣規 *Yoshinori Fukui* 九州大学生体防御医学研究所・個体機能制御学部門・免疫遺伝学分野

この正月休みに、何気なく立ち寄ったレンタルビデオ店の片隅で見つけた古ぼけたビデオを前に、甘酸っぱい思い出が込み上げてきた。『未知との遭遇』 - それは、当時高校生だった私が、つきあいはじめたばかりの彼女と初めて一緒に見に行った映画である。確か、宇宙人が地球を訪れていることを察知した人々が、最終的に決定的な場面に遭遇するといった類の内容だったと思うが、舞い上がっていた私はその詳細を記憶していない。どんな内容であったのか確認したい衝動に駆られたが、家内から「どうしてこんな古いビデオを借りてきたの？」と詰問されるのがおちなので、結局、手ぶらで家路に着くことにした。

幼児はいつも「ね～、どうしてなの？ 教えて」と言って親を困らせる。人にはどうも程度の差はあれ、本能として未知なるものへの憧れと、それを知りたいという欲求が内在しているらしい。生命科学の研究者とは、このような衝動に駆られ、未知なる生命現象を解き明かすことを業とした人たちといえるのかもしれない。私が内科での臨床研修を終えて大学院を志したのも、生命現象の神秘そのものにふれてみたいという欲求からだったと思う。この思いは今も変わっていない。むしろ、生命現象を正しく理解することなくして真に医学（療）の発展はあり得ないと考えている。

胸腺内分化過程で、T細胞はMHCに結合した自己抗原ペプチドを、そのTCRを介して認識することで正と負の選択を受け、末梢で免疫応答に寄与するT細胞レパートリーが決定される。大学院入学当時は、正と負の選択がTCRトランスジェニックマウスを用いてやっと‘visualize’された頃であり、私にとってこの相反する選択はまさに免疫系の神秘とも思われた。以降、正と負の選択を決定するTCR-MHC/ペプチド複合体相互作用につき種々の遺伝子操作マウスを用いた解析を行い、この分野に多少の貢献できたのではないかと思うが、未知なるものを解明したという充足感には程遠い。

概念的に免疫寛容を獲得するという負の選択の意義は理解しやすい。しかしながら、正の選択の生物学的意義とは、いったい何であろうか？ これまで、末梢で自己MHCに拘束された外来抗原ペプチドを認識するTCR、すなわち正の選択を経て形成されたTCRを対象に、TCR・MHC・抗原ペプチドの三分子間相互作用に関する複数の結晶解析の結果が報告されている。これによれば、‘diagonal’あるいは‘orthogonal’といった違いはあれ、TCRはMHC/抗原ペプチド複合体を常に真上から認識

しているということになる。TCRが理論上¹⁰に及ぶ多様性を獲得していることを考えると、私にとってTCRがこのように一定の‘binding geometry’でもってMHC/ペプチド複合体を認識すること自体むしろ奇異なことに見える。もちろんTCRとMHCは共進化した分子群であり、TCRの多様性は主にCDR3ループの多型に依存するので、TCRのゲノム構造そのものがMHCとの結合様式を規定しているといった可能性は十分に考えられる。しかしながら、TCRのゲノム構造そのものが本来MHC分子を認識するように形づくられていると結論した論文においても、対象としたのはアロMHC分子であり、その結合様式を解析したわけではない。加えて、これまでアロMHC反応性TCRにおいて、抗原ペプチド非依存的にMHC分子を認識する例が報告されていることは興味深い。正の選択とは、MHC/ペプチド複合体をある一定の‘binding geometry’で認識するTCRに分化を許容するプロセスなのではないか？ - これが現在、私が漠然と抱いている仮説であり、これを検証するなかで正の選択の生物学的意義という問いに対しての自分なりの哲学を確立できればと考えている。

一方、胸腺、骨髄といった一次リンパ組織で分化したリンパ球は、リンパ節、脾臓、パイエル板といった二次リンパ組織の特定のコンパートメントへ移動することで免疫応答の場を構築する。それ故、TCR-MHC/ペプチド複合体相互作用を免疫系構築のソフトウェアと位置づければ、リンパ球遊走はまさに免疫系構築のハードウェアに例えることができよう。われわれは最近、細胞骨格を制御することで、リンパ球遊走に不可欠な分子を同定した。細胞骨格の再構築は、細胞運動以外にもさまざまな細胞高次機能を制御している。それ故、今後、この分子を足掛かりとし、より普遍的な生命現象の神秘へ近づいていければと考えている。

未知なるものは、解明された瞬間既知なるものとなってしまう、その驚きや喜びはすぐに忘れられてしまうものなのかもしれない。それでもなお私は、未知なるものを解明しようと努力したプロセスとそれを解明した喜びを、真にホープと呼べる若い研究者と共有したいと思う。また、そのような機会を、生命の神秘を解き明かすという生命科学の醍醐味を一つの文化として享受し得る真に成熟した社会のなかで迎えたいと願っている。もし、今後の研究生活においてそのような機会に恵まれれば、今度こそ、その『未知との遭遇』を舞い上げることなく自分自身の脳裏に刻みつけるつもりでいる。

NK細胞の認識機構の解明をめざして

小笠原康悦 *Kouetsu Ogasawara* Department of Microbiology and Immunology, and the Cancer Research Institute,
University of California San Francisco

私は、University of California San Francisco (UCSF), Lewis L. Lanier研究室で、現在Post-doctoral fellowとして、NK細胞の認識機構の解明をめざして研究しております。こちらにきて、約1年になりますが、慣れない土地で、試行錯誤の日々を送っております。また、最近は大いぶろち着きました。昨今のテロ事件の影響もあって、何かと気ぜわしい1年でありました。私のような若輩者が「海外便り」を執筆するのは、たいへん恐縮なのですが、現在、私が進めている研究の内容について、少しご紹介させていただきたいと思っております。

NK細胞は、無感作でも細胞傷害活性をもつ細胞として同定され、自然免疫では重要な役割を担っています。これまでの研究で、NK細胞は、活性化シグナルと抑制シグナルのバランスによってその機能の発現が調節されていることがわかってきました。NK細胞の抑制機構に関する研究は、近年飛躍的に進んできたのですが、活性化機構については、まだよくわかっておりません。私は、NK細胞の活性化機構を解明すべく、Lanier研究室がクローニングした、2つのアダプター分子の機能解析を中心に研究を行っております。

活性化シグナルを伝えるアダプター分子の1つはDAP-12とよばれる分子です。DAP-12は、immuno-receptor tyrosine-based activation motifs (ITAM) をもっており、CD3、FcR と構造的にも機能的にも類似しています。これら分子は、SykやZAP70といった分子をリクルートし、活性化シグナルを伝えることが知られています。しかしながら、NK細胞では、DAP12、CD3、FcR はお互いに機能を補いあうので、解析が難しく、現在、どのようにアプローチしたら良いか苦慮しているところです。

もう1つは、DAP10とよばれる分子です。DAP10には、PI3 kinaseが結合し、細胞内に活性化シグナルを伝えることが知られています。われわれの一連の研究で、DAP10は、NKG2Dとよばれるレセプターに結合すること、NKG2Dは、すべてのNK細胞、一部のCD8⁺T細胞、T細胞に発現していることが判明しました。さらに、われわれはそのリガンド(ヒトでは、MICA/B、ULBPs、マウスでは、Rae-1 family, H60)のクローニングにも成功しました。NKG2Dリガンドは、腫瘍細胞に広範に発現しており、正常細胞においてもストレスによっても誘導されることがわかりました。また、マウスNK細胞の定義の一つとして、YAC-1細胞を傷害することがありますが、YAC-1細胞上にもNKG2Dリガンドが発現し、NKG2D依存性に傷害されることが判明し、

NKG2D依存性の細胞傷害活性が、NK細胞の重要な機能の一つであると考えられるようになってきました。したがって、NKG2Dのシグナル伝達に関わるDAP10は、NK細胞の機能発現に必須な分子であることが、わかってきました。

NK細胞は、missing-self説によると、MHC class Iから抑制シグナルが入り、自己の組織や細胞を傷害しない仕組みをもっています。ところが、驚くべきことに、NKG2Dリガンドを強制発現させた細胞においては、MHC class Iを発現していても、NKG2D依存性に、NK細胞によって殺されることがわかりました。この現象は、マウスモデルを用いた解析で、*in vivo*でも観察でき、さらに私は、無刺激のNK細胞でも同様の現象がみられることを明らかにしました。

興味深いことに、腫瘍細胞においては、広範にNKG2Dリガンドが発現していることがわかっています。しかも腫瘍細胞では、MHC class Iの発現も低下していることが多いことが知られているわけですから、missing-self説とわれわれの結果からすると、NK細胞によって、NKG2Dリガンドを発現している腫瘍細胞は排除されて、がんが成立しないはずなのですが、この腫瘍細胞の巧みな免疫系からの回避機構については、今のところ、まったくわかっていません。このように、「腫瘍細胞が、自らNK細胞の標的となるNKG2Dリガンドをなぜ発現するのか?」「なぜ、腫瘍細胞はNK細胞からエスケープできるのか?」「そのエスケープ機構は何なのか?」は、非常におもしろい研究課題であり、研究室が一丸となって、現在取り組んでいるところです。

私が所属しているLanier研究室は、ポスドク、大学院生、テクニシャン含め計10名と規模は小さいのですが、UCSFには免疫学研究室が20程度あるので、全体としては、200名以上が免疫研究に携わっています。大型の機器や、フローサイトメトリーなどは、共同使用することが多いため、必然的に他の研究室のメンバーと交流する機会が増えます。また、毎週著名な先生をお迎えして、Immunologyセミナーが開催されるので、とても勉強になります。さらに、毎月Immunology Happy Hourというパーティーも開かれるので、他の研究室のメンバーとの情報交換も盛んです。このようにUCSFでは、共同研究も非常にしやすい環境にあります。この恵まれた環境のなか、少しでも、前進できるよう、充実した留学生活を送りたいと思っております。

日本免疫学会の特色？

岸本 英博 *Hidehiro Kishimoto* Department of Immunology, IMM4, The Scripps Research Institute

尾里先生、早川先生、金川先生などという半分以上ネイティブと化した先輩の方々が、すでに重い便りをお寄せになっているので、9年弱という中途半端な長さのアメリカ生活をしている私が、3年ぶりに参加した大阪での日本免疫学会総会で感じたことを中途半端なりの視点で書かせていただきます。最近、野茂に始まり大魔神、イチローなど優秀な日本の野球選手が拳がってMLBに参加して立派な成績を残しています。彼らは、みな一様にメジャーがすごいとMLBのレベルの高さを賞賛しています。一方、流出する側の日本のプロ野球は、MLBの二軍化してしまいそんな雰囲気です。前途の暗雲が立ち込めているような気がします。本当にMLBがすごいのでしょうか。確かに10億円以上も年棒を稼いでいる選手は、とてつもなくすごい身体能力をもっています。でも野球自体には頭がない、大多数の選手・監督は全くといっていいほど考えていない、個々の選手の能力と能力の格闘技（K-1か？）がMLBの野球です。大魔神、イチローが活躍しているのは、頭を使っているからです。しかし彼らは、それに気づいていないようで、合衆国パンザイ、日本なんてフンという態度をとっています。ロードでサンディエゴに来たときは、VIPルームのある焼き肉店、日本食の店にしか行かないくせに、日本の野球の特色（良い所）を知らないうちにプレーに出ているのに！

さて日本免疫学会の特色は？ といいますが、

1) 日本免疫学会総会について。まずプログラムを見て欧米とズレているなど感じました。このズレが日本免疫学会の特色を出しているなら良い方向だなと感じますが、私にはどうみても偏りにしか感じませんでした。もともとサイトカイン、 Th_1 、 Th_2 、サプレッションなどは、80年代より日本の免疫学会がリードしてきた分野ですし、最近では、Fasを含めアポトーシスも一線にすることは間違いありません。このような分野に強弱の強が置かれるのは特色といえると思います。弱に関しては、欧米で重点を置かれているような分野は、弱というより無に近いような気がします。もう少し守備範囲を拡げる努力があってもいいのではないかと思います。またトレランスのシムボなどはすべてサプレッションのようなものです。トレランスのなかには御存じのとおり中心性と末梢性のトレランスの機構が存在します。サプレッションは、末梢性のトレランスの中の一つの機構であり、AICD、アナジー、イグノランスなどと並列関係にあるはずですが、これでは免疫を始めたばかりの学生さんたちが間違えてトレランスを認識してしまう可能性を与えてしまっているように思えます。すべての機構から演題を選択するか、シムボのタイトルをこの場合は、末梢性トレランス（サプレッション）にすべきだと思います。招待講演の選択も何度も同じ人をよんでいます。海外には多くの日本人の研究者が活躍しているのですからアンテナがわりになってもらい招待する人の情報を集めてみてはどうでしょうか、みなさん喜んで協力してくれると思います。

最後にシムボでの質問の仕方ですが、奇妙で滑稽です。“とてつもらしい講演で感動しました。私の質問です

が...” こんな相手を持ち上げるような前置きを言っているのは日本人ぐらいで（日本人の特色ですか？）もっと簡潔に自分の意図するポイントだけを演者にぶつけて質問時間の短縮を図ったほうが有意義ではないでしょうか？何か遜りすぎて活気が隠されてしまっています。私が学生のときの岸本（忠）先生、本庶先生、谷口（克）先生らの喧嘩腰（やはりK-1？）の討論のど迫力はどこへ行ってしまったのでしょうか。プログラム委員の先生、国際免疫学会のように意見の対立する人をシンポでぶつけてみたらどうでしょう。

2) 『International Immunology』。ある程度長くアメリカの研究室にいてJIのreviewをちょくちょく頼まれます。たまに日本のグループからの論文もreviewすることがあります。RejectやReviseにしたときの話ですが、この論文を気にしていたところ、半年以上経ってI.I.に掲載されました。JIの後、Eur.J.Immunol.にRejectされ、仕方なく頼んでI.I.に載せてもらったと聞きました。I.I.は日本免疫学会の学会誌のはずです。日本免疫学会の顔であるはずですが、ヨーロッパの多くの人々はJIではなくEur.J.Immunol.に投稿します。それだけ自分たちの学会誌にプライドをもっているようにもみえます。日本免疫学会の会員が、すでにJIやEur.J.Immunol.より下に（まるで滑り止めのように）みているのでしょうか？多田先生が始められ一時はEur.J.Immunol.に追い付きそうになるまでレベルが上がっていたI.I.も今では逆の意味で、Scan.J.I.やCell.Immunol.に追い付きそうに下がってきています。岸本（忠）先生が引き継いで発破をかけ頑張っておられるのに、Impact Factorが6点だ5点だと2~3点の小さな差を気にして学会の顔を隠していいのでしょうか。I.I.も創刊当初から問題を抱えていた気がします。まず、やる気の感じられない免疫学者がEditorial Boardに何人か名前を列ねている。これは、多少の入れ替えが行われ、改善に光りがみえるようです（もう一踏ん張り！）。もっと大きな問題は、論文を投稿する時に日本人のTransmitting Editorに“お願い”することです。義理と人情が売りの日本人ですから頼まればなかなか断れず...。そのうちに“貸し借り”ができてしまう。そしてさきほど述べたとおり“滑り止め”になってしまうといった悪循環が起きてしまっているのでしょうか。誰もImmunityやJ.Exp.Med.に追い付こうなどといっているのではなく、この際だから、義理や人情に（ついでPoliticsも）決別して、アメリカやヨーロッパの学会誌と肩をならべられるように、学会員で少しずつ痛み我慢して頑張ろうじゃありませんか。そして日本免疫学会の特色（良いScience）としての顔（学会誌）をもつことにプライドを持ちましょう。中途半端に長く海外生活を続けていると本当に郷愁に似たPatriotismやNationalismが生まれてしまいます。日本にいると気づかないふりで終わらせてしまうかもしれませんし、こうやって勝手に書けないとも思いますが、少しでも前向きな視点がわかって戴ければ幸いです。

三人の師とPTEN分子との出会い

鈴木 聡 Akira Suzuki 秋田大学医学部生化学第二講座

平成13年9月より、秋田大学医学部生化学第二講座教授に着任致しました。これも、これまでお世話になりました三人の師のおかげと感謝致しております。私の研究生活のはじまりは、京都大学医学部第二内科（井村裕夫教授）でありました。学位を取得するには少なくとも同一テーマで英文論文2つ以上書き上げることが必要で、井村内科では、研究の厳しさを自らが学ぶとともに、自分でたてた研究仮説を自分で証明していくことの喜びを感じることができ、ここから、私の研究人生がはじまりました。卒業後はオンタリオ癌研究所の Tak Mak 教授のもとに留学しました。留学先はたくさん申請したなかから、一番条件のいいところを選択したのですが、無知というものは恐ろしいもので、Tak Mak教授が世界的にもこれほどにまで「大御所」の先生であることを中に入ってから気がつきました。いまから思うとよく私のような者を採用していただいたものです。Tak Mak研では、日本中の多くの有名な免疫研究室からポストクの先生方が常に何人も留学されていましたので、私の採用を後悔されないようにと常に考え、5年間無我夢中でがんばってきました。テーマとしては、遺伝子ターゲティングによるCD34, HPK-1, BRCA2などの機能解析を行ってきましたが、なんとといっても私にとってPTEN分子と出会えたことが幸せでした。PTEN研究は、クローニングの論文がはじめて出たときに Tak Mak 教授が興奮して、「君はノックアウトマウスを作るのが一番早いので、ぜひこのプロジェクトをして勝ってくれ」と依頼されたことからはじまりました。このとき、「必勝」という漢字を書いてくださったことを覚えています。Tak Mak教授からは研究内容を事細かに言われることはまったくありませんが、同僚の研究者が有名な雑誌に続々と論文を載せていく過程を目のあたりにできたこと、多くの優秀な先生方と知り合えたことは、わたしにとって何よりも大きな収穫でした。その後、東北大学に1年近くいた後、留学中にはじめてお会いした大阪大学微生物病研究所の仲野徹教授の下でPTENの研究をさらに発展できたことは、私にとってさらに幸運でした。仲野先生にはそれまでの研究テーマと異なっているにもかかわらず、研究面での指導、研究資金面でのサポートをしていただきましたし、他の研究室とのつながりの大切さ、自分の研究テーマ以外のものにもいつも広く目をむけ博学であることの大切さを教

えていただきました。さらに研究に対する厳しさを、また教室員への心くばりや暖かさの大切さを教えていただきました。

現在の教室に赴任して、大きな暗い実験室にぼつんと一人でベンチに座っているとこれらからどうなるのかと不安の衝動にかられました。地方大学の現状はなかなか厳しいものがあります。まずは人材集めが大変です。テクニシャンを雇用するにしても、生命科学を専攻している他学部がないところでは、経験をもった人を探すことが不可能に近く、臨床の教室では講座や関連病院を維持するのが精一杯で、なかなか基礎講座に人を送っていただけの余裕はなさそうです。さらに、基礎講座の大学院に進学する医学部学生はほとんど皆無に近い状態です。また講義など教育に費やさなければならない時間が重くのしかかり、独立法人化・新たにはじまる医学部学生教育コアカリキュラムの導入での会議も多く、関連する助成金の申請に時間を費やしては、不採用の結果がくるたびに落胆しております。教授職の職務がこれほどまでに大変で、ストレスが多いものだというのを、実感しています。このように、教授に着任してからは生活様式がこれまでと一変してしまい、戸惑っているというのが正直なところです。それもこれまでが余りにも恵まれた環境にいたせいなのかもしれません。

前途多難ではありますが、なんとか研究室を軌道にのせて生き残っていかなければなりません。最近ようやく優秀な助手二人を採用できて研究室に活気がでてきました。今後もPTENのコンディショナルノックアウトマウスを用いて生体内における生理的役割をさらに見出し、またPTENの表現形はPIP3/Aktのみでは説明することは困難であることから、PIP3/Akt以外のPTEN下流経路の探究などを引き続き行っていくつもりです。さらに遺伝子変異マウスの作製手法を用いて、免疫担当細胞において増殖、アポトーシス、細胞分化に関する種々の遺伝子の生体内での機能解析を中心に精力的に仕事を進めていく予定です。これまでがむしゃらに働いてきたパワーを維持して、今後もがんばっていきたいと思いますので、日本免疫学会会員の先生方には、これからも引き続きご指導をいただきますよう、何卒どうぞよろしくお願いたします。

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

アレルギーへの逸脱の意味を探り克服するために

羅 智靖 *Chisei Ra* 日本大学医学部先進医学総合研究センター 分子細胞免疫・アレルギー学講座

平成13年4月から、日本大学医学部大学院重点講座、分子細胞免疫・アレルギー学を担当することになりました。当教室は、医学の原点を見据えて、病気の原因（病因）、病気の態様（病態）の解明と治療、予防に貢献すべく、基礎、臨床にわたって大学院の免疫学研究と教育を先導する目的で新たに開設されました。大学の大きな支援を受けて広大なスペースに漸く必要な機器も整備され、ほとんどの実験が可能になったところです。私たちの研究室のあるリサーチセンターの屋上庭園に上がりまると、秩父連山の山波の彼方に富士山を臨むことができます。キャンパスのなかった都心から移ってきまして、大きな夕焼けの中で影絵となった富士山に見とれながら、ときおり茫々たる来し方行く末に思いを馳せると、心慰むとともにまた活力も湧いてきます。

千葉大学の医学生のとときに免疫学教室に出入りしたのが結局この道に入る切っ掛けになりました。当時、多田富雄先生が初めて小さな免疫学研究室を開いた夜明けの時代で、現在は錚々たる免疫学教授でいらっしゃる先生方が、助手や大学院生として研究されていた真に熱気溢れるT細胞の免疫学草創期の息吹きに触れることができました。卒業後5年間は第二内科学教室で当時の熊谷朗教授、富岡玖夫助教授の下でアレルギー・自己免疫疾患のトレーニングを受けましたが、その間、旭中央病院では病理部長をされていた岡林篤千葉大学名誉教授に親炙し、CPCなどの実際の症例を検討しながら遷延感作理論の洗礼を受けました。35億年の生命誌の先端に位置するヒトは、膨大な無駄を貯えて凡ゆる偶然に備えようとしており、何重もの安全弁で守られているとしたなら、免疫系などの高次の統御機構を攪乱させるためには、遷延感作などで critical situation を創出して揺さぶりをかけなければならないという“危機の病理学”、実存的病理学を唱えておられたことを思い出します。そういう状況で初めて氷山の一角として自己免疫疾患が惹起されるといふ壮大な考え方で、この実験免疫病理学は遺伝子発現制御などの分子を扱う言葉の粹組みで、昨今語られ始めているようにも思われます。その後、米国 NIH の Henry Metzger 研究室に留学し、アレルギーにおける鍵を握る分子の一つである、高親和性IgEレセプター (Fc ϵ RI) の研究に入りました。このレセプターは、非共有結合による多サブユニットレセプターとして初めてHenryの研究室で分離精製されたもので、TCR、BCRなどの他の免疫系のレセプターの原型となったものです。Fc ϵ RIは、 α 、 β 、 γ の3つのサブユニットから構成されていますが、

鎖は他のFcRやTCRとも会合するシグナル伝達分子であることを証明し、鎖を欠失させるとFcRが機能しないことを明らかにして、その後の研究ではI型のみならずII型、III型アレルギーにおいてもFcRがキーとなる役割を果たしていることが解明されてきています。

日本に戻りましてから順天堂大学免疫学教室（奥村康教授）で10年間同じ系列の研究を展開し、最後の3年間はアトピー疾患研究センターを立ち上げ、関係する臨床各科と気管支喘息、糸球体腎炎やアトピー性皮膚炎に関して共同研究を推進しました。さらに最近、心筋梗塞時の血小板凝集に、コラーゲンレセプターを介した鎖の活性化が必要であることが明らかになり循環器の分野にも仕事が広がりつつあります。

私の研究室では今まで一つの研究の柱として、アレルギー性炎症のコンダクターとしてのマスト細胞の役割に注目してきましたが、全身ほとんどあらゆる臓器にわたって 10^{12} 個も存在するマスト細胞が、単にアレルギーを惹起するためにだけ存在するということは考えにくいことであり、当然のことながらその生理学的な役割にも興味が寄せられていました。現在までにマスト細胞はダニなどの外部寄生虫の排除に働くという報告などがありましたが、最近、私たちはこの細胞が自然免疫に非常に重要な役割を演じていることを分子レベルで明らかにしました。皮膚や粘膜などの外界に接する場所、すなわち細菌やウイルスなどの外界からの病原体や異物に直接曝される場所に多数定着しているのがマスト細胞であります。マスト細胞の本来の役割は恐らく感染防御のフロントラインを形成する自然免疫を担うものでしょう。マスト細胞はToll-like receptors (TLRs) のうちTLR2やTLR4を発現しています。TLR4を介してマスト細胞は活性化され、TNF- α などのサイトカインを産生放出して、好中球を動員し*E.coli*感染を防ぎます。非常に興味深いのは、LPSの刺激でマスト細胞はサイトカイン産生を起こしますが、脱顆粒は起こさないことです。つまりアレルギー惹起の鍵は脱顆粒のシグナル伝達経路にあることとなります。また、マスト細胞はピロリ菌に反応してサイトカイン産生を起こし、炎症を惹起することが明らかになってきました。それぞれの部位で果すマスト細胞の役割と、脱顆粒の経路の解明が、アレルギーへの逸脱の機構を探る分子レベルのヒントを与えるものと期待して、さらに研究を展開していく所存です。今後とも皆様のご鞭撻をよろしくお願い致します。

理事会だより・お知らせ

- 1 . 第33回（平成15年度）日本免疫学会総会・学術集会の会長は、渡邊 武氏に決まりました。
- 2 . 会員全員が、『International Immunology』誌のオンライン版にアクセスが可能になりました。しかし、評議員はこれまでどおり義務購読といたします。
- 3 . 賞等選考委員会委員の4名が審良静男氏、奥村康氏、谷口維紹氏、平野俊夫氏の4名に替わります。
また、教育推進委員会委員長は清野宏氏に、対外委員に関しては奥村 康氏（日本医学会評議員）、白井俊一氏（日本医学会連絡委員）、渡邊 武氏（日本医学会医学用語委員ならびに日本学術会議免疫・感染症研究連絡委員会委員）、徳久剛史氏（日本医学会医学用語代委員）が留任します。
- 4 . 昨年7月にストックホルムで開催されたIUIS理事会・総会における2007年国際免疫学会開催地の選考に関して、最終的に総会での投票結果（リオデジャネイロでの開催決定）が無効となり、大阪とリオデジャネイロとの間で、再投票が行われることとなりました。
- 5 . 平成14年度（第32回）日本免疫学会総会・学術集会は、垣生園子会長のもと烏山 一氏、八木田秀雄氏と山本一彦氏を副会長として、日本臨床免疫学会との合同開催で、2002年12月4日（水）～6日（金）に東京都の京王プラザホテルで開催する予定です。
- 6 . MELCHERS' TRAVEL AWARDについて、前パーゼル免疫学研究所長 Fritz Melchers 博士御夫妻から日本免疫学会に寄せられた寄付金により、大学院生および研究生が日本免疫学会学術集会に参加して発表する際の国内旅費を援助することになりました。今年度は、5人の方に、3万円の旅費の援助がなされました。
- 7 . 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催される方の所属と連絡先をお知らせ致します。
松下 祥：埼玉医科大学医学部医動物学講座：電話：049-276-1172 FAX：049-294-2274
E-mail：shomat@saitama-med.ac.jp
中村雅典：昭和大学歯学部口腔解剖学教室
安友康二：徳島大学医学部寄生虫学講座：電話：088-633-7048 FAX：088-633-7114
E-mail: yasutomo@basic.med.tokushima-u.ac.jp
宇田川信之：松本歯科大学学生化学教室：電話：0263-51-2073 FAX：0263-52-2072
E-mail：udagawa@po.mdu.ac.jp
前川 平：京都大学医学部附属病院輸血部：電話：075-751-3628 FAX：075-751-3631
E-mail：maekawa@kuhp.kyoto-u.ac.jp
日本免疫学会員のなかで新たに教室や研究室を主催される方やそのような人をご存知の方は日本免疫学会事務局
<http://jsi.bcasj.or.jp/headoffice.htm> までお知らせください
- 8 . 会員の叙勲、受賞のお知らせ。以下の方々が新たに受賞されました。おめでとうございます。
長田重一 文化功労者
木下タロウ 第19回大阪科学賞
叙勲、受賞された方は日本免疫学会事務 <http://jsi.bcasj.or.jp/headoffice.htm> へご一報ください

9 . 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。

10 . 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。
木下タロウ : <http://www.biken.osaka-u.ac.jp/biken/men-eki-huzen/index.html>
松島 綱治 : <http://www.prevent.m.u-tokyo.ac.jp>
松下 祥 : <http://www.saitama-med.ac.jp/uinfo/meneki/index.html>

(文責 : 徳久剛史 tokuhis@med.m.chiba-u.ac.jp , 烏山 - karasuyama.mbch@med.tmd.ac.jp)

編 / 集 / 後 / 記

通巻第18号を編集するにあたり、編集委員会では自己免疫疾患の特集を企画しました。今もってその本体をなかなか現さないように思える自己免疫疾患の病態解明・治療法の開発に日夜努力をされている先生方に執筆をお願いいたしました。改めて、その研究の歴史の長さや多くの研究者の智慧が投入されてきたことと同時に、多因子疾患である自己免疫疾患の複雑さとその研究の難しさを感じるのは私だけではないと思います。同時に、この分野の研究にヒューマングénom研究がどのような形で活かされてゆくのか、興味は尽きません。免疫学会の中だけでなく多くの分野の研究者との共同作業が必要となることは疑いありません。もう一つ、大きな注目を浴びつつ開設された理研・免疫アレルギー科学総合研究センター長の谷口克先生にその戦略について解説をお願いいたしました。パーゼルの免疫学研究所が閉鎖された今、この研究所が立ち上がることは世界的にも大きなインパクトがあり、今後もその活動に注目してゆきたいと思います。読んでいただいておりますように、その研究組織には21世紀のキーワードがいくつも並んでおります。やはり、免疫学と他分野の共同作業を重視した戦略と思えます。このニュースレターが日本免疫学会会員相互の交流のためだけでなく、異分野の研究者との活発な議論をも生むように活かされることを期待しております。

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>

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 日本免疫学会事務局内)
編集 : 北村大介 (東京理科大学生命科学研究科) / 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院) / 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所)
2002年4月1日 Printed in Japan