

# JSI Newsletter

日本免疫学会会報 The Japanese Society for Immunology Newsletter

特集

## 抑制性T細胞：過去と現在

### 日本免疫学会会長就任にあたって

高津 聖志 Kiyoshi Takatsu 東京大学医科学研究所

このたび、濱岡利之会長の後任として2003年および2004年の2年間に亘って日本免疫学会の会長をお引き受けすることになり、その重責を痛感致しております。日本免疫学会は、私が大学院3年生のときに発足しましたが、現在は会員数6,482名（2002年12月3日現在）の大変大きな学会です。日本免疫学会の発展のためにこれまでご尽力を賜りました歴代の会長ならびに関係の諸先生方に心より敬意を表しますとともに、お礼を申し上げます。日本免疫学会のように大きな学会の運営が会長一人の意向で変わることは期待されませんが、任期中微力ながら全力を尽くしたいと思います。

会長の重要な役目は大きく二つあると思われます。第一は、会員の要望を的確かつ迅速に受けとめ、学会の運営に反映させるための組織整備をすることでしょう。前任の濱岡会長がルールを敷かれましたように、理事会と評議員会の役割を明確にし、免疫学会の方向を決める上で幅広く会員の声を反映させていく方向を更に推進することが必要と思われます。第二は、免疫学の学問的動向を会員各位が敏感に感じられるような学会運営を行うことでしょう。会員の皆様は最新の情報を相互に活発に交換できる場として、学術集会をより活性化し、アジア・オセアニア免疫学会連合（FIMSA）や米国免疫学会（AAI）の会員との交流をこれまで以上に拡げることにも必要になると考えられます。

近代免疫学の勃興期やその急速な進展を目の当たりにしてきました者の一人として、抗原特異性と多様性の発現機構、免疫多型性や免疫寛容の分子機構、免疫担当細胞の発生や器官形成のメカニズム、抗体のアイソタイプ変換や超変異発現機構が解明されてきていることに大きな感銘を受けています。近年、自然免疫制御の分子機構が急速に明らかになり、その活性化が獲得免疫の誘導に必須であることも分かってきました。また、自己免疫疾患や免疫不全症の病態解明、それに基づく新しい診断技術や治療法も開発されています。この流れの中で、会員諸氏が多大な貢献をしておられますことに大きな誇りを感じております。ゲノム研究の急速な進展とそれに続くポストゲノム研究、生命科学研究の大きな流れの中で、免疫システムの作動機構とその制御や異常に関する研究はこれまで以上に重要性が認識され、学際領域との研究連携が大きな意味を持つようになるでしょう。日本免疫学会はその中心母体として、会員相互の連携を強化するのみならず、免疫学領域の基盤研究支援の一層の充実、若手研究者の支援システムの確立、免疫学を目指す次世代の若手を育てるための教育など、新しい方向を模索していく必要があると思います。

私の就任に伴い、庶務担当幹事は烏山一教授（東京医科歯科大学）に、会計担当幹事は小安重夫教授（慶應義塾大学）をお願いしました。学会の運営につきまして若い会員の皆様から遠慮のないご意見とご提案を免疫学会事務局、理事、評議員、JSI Newsletter などを通じて、執行部にどしどしお寄せいただきますことを期待しております。どうか会員の皆様方のご指導とご支援を宜しくお願い申し上げます。

皆様の研究の益々の発展をお祈りします。

## 特集「抑制性T細胞：過去と現在」にあたって

ニュースレター編集委員会 委員長 小安 重夫

抑制性T細胞，制御性T細胞が注目を浴びております．同一抗原の投与，癌，感染症，自己免疫疾患などの疾病における免疫抑制は誰もが知っていることでありますが，この分子機構に関しては多くの議論がありました．Gershon先生，多田富雄先生が中心となって明らかにされた「抑制性T細胞」の概念は今も生きています．その本体に関してさまざまな意見が交わされながら，I-J分子のマッピングを境としてその後語られることが少なくなってまいりました．

私事で恐縮ですが，1980年代の始めに多田先生，奥村先生の研究室に出入りさせていただき，中内啓光先生や北村聖先生とともに抑制性T細胞の仕事にかかわらせていただく機会がありました．あの折に観察した現象は間違いなくT細胞による免疫抑制でした．私にとっては，あのときにT細胞機能を観るという経験をしたことが，その後米国へ研究の場を移した後もT細胞の研究にかかわり続けるきっかけになりました．大学院で生化学を専攻し，当時所属していた東京都臨床医学総合研究所でもサイトカインやストレスタンパク質の生化学的研究をしながら，解析手法の限界もあつたとはいえ，抑制現象の分子の実態を知ることなく終わってしまったことは今でも心残りです．

最近になり，坂口志文先生のお仕事に代表される「CD4+CD25+制御性T細胞」，谷口克先生のお仕事に代表される「V<sub>14</sub>+NKT細胞」の免疫抑制機構の解明が進み，再び，免疫抑制に関わるT細胞群の研究が脚光を浴びるに至っております．さらに，これらの細胞の分化機構なども急速に明らかにされつつあります．興味深いことに，谷口先生がV<sub>14</sub>J<sub>281</sub>というT細胞受容体を単離されたのが抑制性T細胞からであったことは谷口先生ご自身がお書きになっている通りです．

抑制性T細胞や制御性T細胞などの細胞群や概念は日本から発信された重要な研究であります．しかしながら，これらの細胞群の異同，関連性，あるいは概念的な結びつきはいったいどうなっているのであろうかという点については，多くの研究者が興味をもちながらもあまり語ることがなかったと思います．

そこで，ニュースレター編集委員会では免疫抑制の問題について取り上げるべく，本特集を企画いたしました．かつて抑制性T細胞の研究を推進された先生方，ならびに現在制御性T細胞の研究を精力的に推進されている先生方にお考えを伺いたく，原稿をお願いいたしました．たいへんありがたいことに，ご多忙の中を多くの先生方にご執筆いただきました．

お読みいただくと抑制性T細胞の過去と現在の姿が浮かんでくると思います．個人的には，I-J領域の謎を誰かに解いて欲しいとの思いが強くなりました．I-Jが観られる側の多型ではなく，観る側の多型だった可能性を含め，いろいろな可能性があつたと思います．しかしながら，I-AとI-Eの間に配列がなかったというだけで全てが終わってしまったのは不可解です．その点に思いを馳せたとき，我々が心に刻まねばならない点として心に響いたのは，流行らなくなった途端に盛んに研究していた領域を日本の免疫学会が簡単に切り捨てたことに対して警鐘を寄せられた石坂先生の文章でした．

日本の微生物学免疫学の祖である北里柴三郎先生は「終始一貫」という言葉を座右の銘としておられました．現在の制御性T細胞の研究が抑制現象を説明するとき，かつての抑制性T細胞の研究との接点が明らかとなり，わが国から発信された重要な仕事に一貫性がでることを期待するのは私だけでしょうか．

本特集が多くの日本免疫学会会員の皆さまの議論のきっかけとなれば幸いに思います．

# 抑制性T細胞：過去と現在

多田 富雄 Tomio Tada

その前夜

Suppressor T cell (抑制性T細胞)という言葉はRichard Gershon, L.A. Herzenberg, そして私などが顔を寄せ合って真剣に議論して決めた。それまで私はRegulatory T cellと呼んでいたが, Helper T cell も調節性T細胞ではないかというもっともな意見から, サプレッサーT細胞(Ts)が用語として採用された。

抑制という現象は多くの人が気づいていたが, それがT細胞によることが分かったのは, 1969年のことである。私はIgEの産生をラットを使って調べていたが, あるとき不思議なことを発見した。抗体が抑制されるはずの処置をしたラットの, IgE 抗体の値が異常に高くなっていたのである。当時実験をやっていたのは, 順天堂大学の奥村君と千葉大の谷口君だった。少量のX線照射, 脾臓や胸腺の摘出, 免疫抑制剤の投与など何でもやった。なぜなのか考えても分からなかった。でもある日, これらの処置が抑制している細胞を取り除いているのではないかと思い始めた。それならX線感受性の高いT細胞ではないかと気づくのは, 時間の問題だった。

早速奥村君が細胞移入の実験に取りかかった。脾臓のT細胞でも, 胸腺細胞でも劇的に抗体価は抑えられた。白々明けの朝の光に, ラットの死骸の山を前にして, 手を取り合って喜んだのは1969年の秋のことであった。

この年, 放医研にGustavo Cudkowiczがセミナーに来た。データを見てもらったら, 次の年(1970年)に行われる第1回国際免疫学会の, 彼が座長のシンポジウムでしゃべれという。でもアメリカに同様のことを見ている人がいるから, 論文を早く書いて置けと言われた。

私の発表は劇的な好評を博したが, 同じシンポジウムではallotype suppressor T cell の仕事が発表され, 他に何人かの研究者がT細胞の抑制に手をつけていることを知った。ラットのIgE産生は抑制がドラマチックという利点はあったが, 細胞の解析を進めるには限界があった。私たちはマウスのIgG抗体の系に切りかえた。当時手に入らなかった純系マウスを飼育するところから始めて, アロの抗体を使ってT細胞の性質を調べた。世界中の免疫学者が, 私たちの研究に注目し協力してくれた。

Suppressor age

1970年代のいわゆる suppressor age は, こうして始まった。この時代に分かったことを, 思いつくままに箇条書きにしてみよう。

1) Tsは, Ly2 (CD8) に属するものと, Ly1 (CD4) に属するものがあり, どちらが優位かは実験の系で異なる。

2) 高濃度の抗原に曝された脾臓や胸腺に多く, リンパ節にはあまり見られない。

3) CD8型のTsは, 抗原認識にI-J 拘束特異性を持つ。アロの抗I-J抗体に感受性を持つ。また, I-J決定基と抗原親和性を同時に持つ可溶性因子によって抑制を起こす。抑制はI-Jが共通のマウスにのみ起こる。クローン化は至難である。

4) CD4型のTsは, Th細胞と同じクラスIIに拘束され, そのThを標的にする。抑制は抗原に非特異的である。この種のTsは免疫していない動物でも見られる。クローンは容易である。非特異的な抑制性のメヂエーター(複数)を作る。

この時期には, おびたしい数の免疫学者がTsの研究に参加した。Benacerraffのグループの活発な, しかし, いささかこい競争も記憶に残る。GershonやCudkowiczなど, 愛すべき同志がこの世を去った。友情は忘れがたい。

Tsの異端審問

1990年代になると突然suppressor age は幕を閉じた。現象論だけが賑をきわめ, 当時やっと可能になった分子的解析が欠けていたことによる。特にI-Jや抗原特異性の謎があった。過激な議論に「Tsは存在しない」というのがあった。陰湿な異端審問的な論調に, 私はある国際誌で"eppure si muove!"(それでも地球は動く)というエディトリアルを書いたことがある。ガリレオガリレイの言葉である。私の恩師岡林篤教授は, 「自分の眼で見た物だけを信じよ。ゆめゆめ疑うことなかれ」と口癖のように言われたのを実行したまでだ。

はるか離りて・・・

それではパラドックスには, どう答えればよいか。これも私見を箇条書きにするほかない。

1) Tsには多様性がある。また抑制のパスウェイも単一ではない。一つを見て他を否定するのはよくない。

2) CD8のTsには抗原分子の表面に位置するエピトープに直接弱いアフィニティで反応する細胞がある。拘束分子に対するアフィニティは少ない。

3) I-J分子については, 抗I-J抗体によって, クラスIのH鎖に似た分子が免疫沈降される。K座とD座遺伝子産物のハイブリッドか。もうひとつの可能性は, クラスI分子がクラスIIのペプチドをプレゼントしているのかもしれない。それならMHCのど真ん中にマップされたのも説明が付こう。

4) CD4のTsはThと拘束特異性が同じなので理解がたやすい。

ともあれ, 生涯に一度でも超一級のパラドックスに出会えたことは, 研究者として幸運だったと思う。今はそれが解決される日を黙って待とう。

# 外から見たTsの世界：歴史は繰り返す

石坂 公成 Kimishige Ishizaka ラホイヤアレルギー免疫研究所

サプレッサーT細胞 (Ts) を初めて記載したのは Yale の Dick Gershon (1970) であった。その翌年、多田富雄君がラットの IgE 抗体産生系を使って、抗原特異的 T 細胞による抗体産生の抑制を発表し、更にマウスの IgG 抗体産生が T cell によって制御されることを報告した。次いで、Harvard の Benacerraf のグループも加わって、Ts や TsF (抗原特異的抑制性T細胞因子) の研究は細胞免疫学の中心課題となった。70年代の後半には Ts や TsF に関する研究は隆盛を極め、多田、谷口、奥村君のグループは、Harvard や Yale のグループとともに、国際的にもこの領域を control していた。1980 年にノーベル賞を受けた Benacerraf が、その当時の特別講演では専ら TsF のことばかり話していたことも、Ts や TsF が当時の免疫学の最大のトピックであったことを示している。

それにも拘わらず、後に Ts や TsF が信用されなくなった理由は、この領域の研究が専ら Ts hybridoma とその product に依存していたことと関係している (その当時は T cell clone はまだ作れなかった)。CD3 が確立されたとき、当時使われていた Ts hybridoma には CD3 が検出できなかったし、TCR chain の遺伝子が取れたとき (1985) にも、Ts hybridoma では TCR gene の rearrangement が見られなかったので、“Ts は果して T cell なのか？”という疑問が出てきた。このようなことが起った原因は、10年近く前に作られた Ts hybridoma の majority の細胞が CD3 や TCR を失っていたためであった。後になって、TsF の source は同じハイブリドーマの subcloning によって得られた CD3<sup>+</sup> cell であることが Yale のグループと Harvard のグループによって確立された (1988)、代表的な Ts hybridoma の CD3<sup>+</sup> clone では TCR gene や TCR gene の rearrangement/expression が確認されたが (1990-1996)、そこに至るまでに時間を要したことも、“Ts は果して T cell なのか？”という疑問を定着させる原因となったのであろう。もう一つの問題は、長い間 TsF が蛋白として同定されず、その遺伝子を採ろうとする試みも失敗に終わっていた事である。当時わかっていた Ts の主要な product は TsF だったから、TsF が同定出来なかったことは Ts の存在を疑わせることとなった。

1970年頃から IgE 抗体産生の機序を調べていた私が Ts に興味をもったのは、高津聖志君 (現東大医科学研究所副所長) がやってくれた一連の実験 (1976) で、変性抗

原の静注を受けたマウスの T cell を transfer することによって抗原特異的に *in vivo* の IgE 抗体産生を抑制することができたからである。その後我々は、とくに Ts について研究はしてはいなかったのだが、たまたま、自分たちの作った T cell hybridoma を抗原でパルスした APC で刺戟すると、TsF が産生されることを見出した (1987)。そのときはすでにアメリカでも Ts は日の当たらない領域になりつつあったが、私には、多田、Benacerraf を始めとする多くの優秀な研究者たちが十数年にわたって発表した数千の論文の結果がすべて間違いであったとは信じられなかった。そのとき私はあと数年で引退するつもりだったので、引退までに Ts に関する疑問のいくつかを解決する緒を作りたいと思った。我々がそれから8年間にやった仕事は、引退してから書いた総説 (Advances in Immunology, 74, 1-60, 2000) にまとめたが、この間もアメリカではかなりの数の研究者がお互いに助け合って Ts の研究を続けていた。結果的には、私のやったことは彼らを encourage しただけだったのかも知れないが、共通の目的のために真摯な努力をしていた科学者たちと心を通わして働くことができたことには感謝している。

幸いなことに、Ts の問題は私が予想したより早く revival を迎えている。最近では Ts clone を作るできるようになったし、20年前に比べて、サイトカインの種類や cell surface marker も増えたから、Ts に関する知見は solid になってゆくに違いない。いつの間にか Ts は Tr と呼ばれるようになったが、例えば、Tr1 はどう考えても Benacerraf, Dorf の Ts1 であろう。彼らが記載した Ts2 や Ts3 も Tr のどれかにあたっているに違いない。最近、IgE antibody response は免疫前に Tr1 clone を transfer することで抑制できるが、Th1 clone の transfer では抑制できないことが明らかにされた。これは前述の高津君の仕事で predict したことだが、同時に IgE antibody response の regulation は Th1/Th2 dogma だけに依存するわけにはゆかないことを示している。

私は Ts が生き延びて revival を迎えたことに満足しているが、残念なことに、日本の免疫学者たちは Ts が流行らなくなった途端に、それまで自分たちが proud していた筈の領域を容赦なく切り捨ててしまった。私はその背景は知らないが、こういう歴史は二度と繰り返してもらいたくないものである。

# 抑制性T細胞と臓器移植

奥村 康 Ko Okumura 順天堂大学医学部免疫学

その昔、ワシントンでの「第1回国際免疫学会」で、私の師多田先生がIgE抗体産生におけるサブプレッサーT細胞の存在を発表した。同じセッションでスタンフォード大学のHerzenberg教授が免疫グロブリンのアロタイプに特異的なサブプレッサーT細胞の発表をした。オーガナイズしていたのは、今は亡きニューヨーク大学の免疫遺伝学者のCudkowicz教授であった。この発表が契機となりサブプレッサーT細胞の研究が盛んとなった。私は当時大学院2年だったが、多田先生の発表の後Herzenberg教授との会食に同行したのが縁となって、結局Herzenberg夫妻の下で、アロタイプ特異性サブプレッサーT細胞の研究をすることになった。留学当時、Herzenbergの室にいたことのあるH.Cantor博士と親交ができた。彼が当時発表したアロ特異的なキラー細胞はLy-2(CD8)抗原を表現しており、ヘルパーT細胞とは明らかに異なるという研究に相乗りしてサブプレッサーT細胞のLy表現型を調べることになった。当時、Cantorは東海岸、私は西海岸、マウスを相互に送ったり抗体を送りあったりして、米国ならではの共同研究をすることができた。当時米国でいっしょに研究をしたり、また相談した研究者たちが今でももっとも親しく付き合っている気の置けない連中である。その中の一人Max Cooperが先日東京に立ち寄ったのだが、すぐに昔のことを思い出して深夜まで痛飲する羽目になった。

再びここ数年、免疫抑制機能を有する細胞に関する研究が増加している。移植免疫の分野では種々の免疫抑制関連の処置をして、グラフトが長期間生着した動物のT細胞を別の個体に移入(adoptive transfer)し、その個体に別のグラフトを移植した際にそのグラフトが生着する場合に抑制性T細胞が誘導されたと考えている。臓器移植時にT細胞増殖に必要な不可欠な副刺激シグナルを遮断すると、マウスの臓器移植の系で寛容が誘導されるということは良く知られた事実であるが、多くの場合、寛容マウスのCD4陽性T細胞をadoptive transferすると別の個体に寛容を誘導することが可能である。よく知られているようにそのメカニズムに関しては、諸説ある。数年前のことであるが我々は免疫細胞治療の現場にこの抑制性T細胞の実用化を目的としてex vivoでアロの混合リンパ球培養を行い、その際に副刺激シグナルを遮断し

てアロ抗原的な抑制性T細胞の誘導を試みた。すなわち、BALB/c to C3H/Heマウスの系でC3H/HeマウスのT細胞とBALB/cマウスの脾細胞を抗CD80/CD86抗体の存在下に混合培養し、得られたある種の抑制性T細胞をまったく別のC3H/Heマウスに移入した。予想したようにBALB/cマウスの心臓を移植すると永久に生着し、抑制性T細胞によって寛容を成立させることができた。米国ではすでにこのシステムがヒトの骨髄移植の拒絶抑制にも応用されている。骨髄移植予定患者から末梢血リンパ球を採取し、これを抗原提示細胞として、CTLA4-Igの存在下にドナーの骨髄細胞と36時間培養する。これらの細胞をその後通常の骨髄抑制を行った患者に移入すると11人中5人は移植後4.5カ月から29カ月寛解状態にあるという。抑制性T細胞を用いた最初のヒトの治療実験である。この論文のコメンタリーに、“免疫抑制剤よさらば”と書かれているのも印象的だ。我々は同様の抑制性T細胞を用い、雑種のサルを用いて腎臓移植拒絶反応を制御することに成功しつつある。ex vivoでも誘導した抑制性T細胞移植を行うことにより、一切の免疫抑制剤を使わずに一年以上も生存しているサルを数例有している。

ただ、免疫学的にみて寛容の維持機構の推測は難しい。移入する細胞はサル一頭あたり10の8乗個くらいで、もちろんすべてが抑制性細胞であるはずもなく、数少ないそれらの細胞が移入後の産生されるであろうアロ反応性のT細胞をどのように抑制しているかは興味深い。その一つの機序として考えられるが「infectious tolerance」という概念である。マウスの皮膚移植の系では、ある種のコンビネーションにおいて抗CD4/CD8抗体投与と胸腺を摘除することによりグラフトを永久に生着させることが可能である。この系ではT細胞を除去することにより生着した皮膚は脱落し、寛容の維持にもT細胞が関わっていることがわかる。免疫寛容とひとくちに説明しても、その誘導と維持機構はいまだまったくのブラックボックスのようである。抑制性T細胞の実用的な一面はすでに治療に利用されているものの寛容という何となく文学的な免疫系の中心となる事象にいかん、またどのような種類の抑制性T細胞がからんでいるのかが、私たちの興味の焦点である。

# 抑制T細胞

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

転写因子Foxp3遺伝子が抑制T細胞を作るマスター遺伝子であることが明らかになり、抑制系リンパ球の機能を決定する遺伝子が存在することが証明された。この遺伝子の異常は自己免疫腸炎を発症するScurfyマウスとして知られていたが、今年になって、理研免疫センター・京大の堀内・坂口のチームによってナイーブなT細胞にFoxp3遺伝子を導入するとすべて抑制T細胞に変換できたことから、Foxp3遺伝子は抑制T細胞のマスター遺伝子であることがわかったのである。また、抑制T細胞はステロイドやX線照射、さらには受容体刺激で誘導されるアポトーシスには比較的抵抗性を示し、明らかにエフェクターT細胞の性状とは異なっていることなどから、以前観察されていた基本的性状は一致する。

抑制T細胞の最初の発見は1967年多田富雄とRichard GershonによるInfectious Toleranceの実験的証明に始まる。当時は石坂夫妻によるIgE抗体の発見を最後に免疫化学研究は急速に終焉を迎え、代わって抗体を作る細胞性メカニズムの研究が新たな世界的潮流となっていた。しかし、当時の日本は免疫後進国であり、細胞免疫に関する研究者はいなかった。石坂研究室に留学していた多田が、帰国するに当たって米国の各地の有名研究所・大学を訪ねて得た結論が、免疫制御の研究であった。免疫を開始するメカニズムの研究は当時の主流であったから、開始された免疫反応がどのように終息するのか、免疫系はなぜ自己を攻撃しないのかといった素朴な疑問に目を向ける者は誰もいなかったからである。しかし、多田とGershonのまったく独立して開始された2つの研究は、奇しくもT細胞を移入することによって積極的に免疫抑制を獲得する、いわゆるInfectious Toleranceを実験的に証明することに成功したのである。これが免疫抑制系の存在を証明した初めての実験であった。

しかし、細胞移入実験によって免疫抑制系の存在が示されても、抑制T細胞がCD4ヘルパーT細胞やCD8キラーT細胞とは異なる細胞であるという分子的特徴・生化学的特徴が示されなかったことで抑制T細胞研究は不幸な時代に突入する。それでも、その存在を信じて疑わなかった少数のグループは抑制T細胞の研究を継続していた。その一つが冒頭の坂口氏らの研究である。いま一つが、NKT細胞による免疫抑制の研究である。

NKT細胞の研究は3つの独立した研究からなる。

1986年、われわれはそれまで研究していた抑制T細胞ハイブリドーマからNKT細胞の唯一の抗原受容体であるinvariant V<sub>14</sub>受容体遺伝子を単離した。invariant V<sub>14</sub>受容体はNKT細胞だけに発現しT細胞には発現できない受容体であるからNKT細胞固有の生化学的特徴であるといえる。invariant V<sub>14</sub>受容体遺伝子をプローブに用いたRNaseプロテクション法で、免疫していない正常マウスでもクローン性増殖を起こしているNKT細胞の存在を明らかにした。一方、1987年米国NIHのBJ Fowlkesのグループとスイス・ローザンヌのロードビッチ研究所MacDonaldらがV<sub>8.2</sub>受容体を発現する未熟胸腺細胞を見いだした。通常受容体を発現しないと考えられている未熟胸腺細胞であったから特別な細胞集団であると考えられた。さらに、1994年LantzとBendelac、および1995年われわれもこれら独立して発見されたリンパ球が同一の細胞であることが明らかにされ、NKT細胞と命名された。

NKT細胞はエフェクター機能とともに免疫調節機能を発揮する。実際、異種あるいは同種の臓器移植（心臓、ラ氏島ベーター細胞移植）における移植片生着維持に不可欠であり、正常マウスに移植が成立する条件でNKT細胞を欠損したマウスに移植しても移植片は生着しない。しかしNKT細胞欠損マウスにNKT細胞を再移入すると移植片は生着するからNKT細胞が移植免疫寛容に必須な働きがあることを示された。さらに、1型糖尿病を自然発症するNODマウスの原因の一つはNKT細胞機能の異常によって起こることがわかった。年齢がすすむとともにNKT細胞の抑制機能を担うTh<sub>2</sub>サイトカインが産生されなくなることが原因で発症する。NKT細胞のリガンドであるアルファガラクトシルセラミドをNODマウスに連続投与すると、NKT細胞のTh<sub>2</sub>サイトカイン産生が回復し、Th<sub>1</sub>サイトカイン産生が極端に押さえられ糖尿病の発症をほぼ完全に抑制することからNKT細胞が免疫寛容に必須の細胞であることが証明された。

このようにNKT細胞研究は最近注目され、数多くの研究者が従事することになった。一つの免疫細胞が注目されるのも、この細胞がもつ免疫制御機構の重要性を示すからにはほかならない。免疫制御の基本的理解とともに、免疫系の維持と破綻の機構の理解に新しいページを開くことになるう。

# サプレッサーT細胞研究雑感

浅野 喜博 Yoshihiro Asano 愛媛大学医学部免疫学感染病態学講座

サプレッサーT細胞の研究が、爆発的に展開されています。かつてのサプレッサー研究の経験した冬の時代を知る者にとって、感慨深いものがあります。

私が内科での臨床研修を終え、本格的に免疫学を学びたいと教室主任だった服部信先生にお願いしたところ、大阪大学の山村雄一先生を通して千葉大学の多田富雄先生を紹介されました。ちょうど R. Gershon や多田富雄先生によりサプレッサーT細胞が記載され、みんながこぞってサプレッサーT細胞を盛んに研究していた頃でした。1977年の春、サプレッサーT細胞という言葉も知らずに、これまたサプレッサーT細胞の発見者であることも知らなかった多田先生の研究生となったのです。その頃の多田研究室は、サプレッサーT細胞のマーカーとしての I-J 分子の発見、そしてこの分子が抑制を起こす機能分子の一部であること、さらにヘルパーT細胞上にも I-J 分子が存在する等々、研究室をあげてサプレッサーT細胞および I-J 分子の解析に邁進していました。このころはまだ、サプレッサーT細胞の作用機序も I-J 分子の本体もすぐに分かるだろうと思っていました。多田研究室（千葉大学および東京大学）でのトレーニング後、アメリカ・NIH 免疫部門の R. Hodes 博士のポストクとして、1979年夏、多田研究室を離れました。

このしばらく後で、きわめてショッキングな報告が為されました。1981年、もともと I-J 分子の存在を示唆した系統のマウスの遺伝子を比べても、予想された位置に遺伝子配列の違いがないことが明らかにされたのです。この頃から、それまでのサプレッサーT細胞研究の隆盛は跡形もなくなりました。1983年、セントルイスで Ir Gene ワークショップ が開催され、久しぶりで多田先生にお目に掛かったのですが、非常にお疲れの様子だったのを憶えています。このワークショップのポスターには H-2 領域の I-J 亜領域が半分欠けている図が用いられ、時勢をきわめて象徴的に表していました。それまでサプレッサーT細胞の解析に関わっていた研究者たちは I-J 分子の存在が疑問視されると、たちまちサプレッサーT細胞の研究から離れ、サプレッサーT細胞の存在すら疑問視するようになり、さらに、サプレッサーということばを口にする事さえタブーになったのです。サプレッサー研究の冬の時代の到来です。

これと相前後しますが、NIH での研究期間に、Kimoto-

Fathman の方法でヘルパーT細胞クローンを樹立して T-B 細胞間相互作用におけるMHC 拘束の解析をしていたときに、マウスからとりだした脾細胞をきわめて早期にクローニングすることにより、サプレッサー機能をもつ、抗原特異的なLyt-1<sup>+</sup>2<sup>-</sup> (CD4<sup>+</sup>8<sup>-</sup>) の細胞株が得られることを見いだしました。1981年のことです。この細胞の抑制機序にはI-J領域の拘束がなく、これまで記載されてきたサプレッサーとはまったく異なる新しいタイプのサプレッサーT細胞だと考えました。ちょうど古典的なサプレッサーT細胞の存在が危うくなってきていた頃だったので、このLyt-1<sup>+</sup>2<sup>-</sup> (CD4<sup>+</sup>8<sup>-</sup>) サプレッサーT細胞の抑制機序を明らかにすることにより、I-J分子の問題で躓いているサプレッサーT細胞の問題点を解決できるのではないかと思いながら解析しました。このサプレッサーT細胞には、抗原特異的・MHC 拘束性に活性化され、活性化後はMHC バリアーを越え、可溶性因子により抗原非特異的に抑制機能を発揮するという特徴が認められました。さらに、胸腺内の分化過程では胸腺環境のMHC 分子による選択を受けることも明らかになりました。しかし抑制因子遺伝子のクローニングには至らず、解析を中断しました。

サプレッサーT細胞の発見から30年、CD4 サプレッサーT細胞クローンの樹立からでも20年経った現在、冬の時代を越えて、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> サプレッサーT細胞の研究が、爆発的に展開されています。坂口志文先生の自己免疫病発症を抑制する機能をもつサプレッサーT細胞の発見に端を発するものです。さらに、ヒトのIPEXと呼ばれる疾患に似たマウスの Scurfy 変異の原因遺伝子であるFOX P3 遺伝子がこのサプレッサーの分化に重要な役割をもつことが示され、ゴールが近いことを思わせます。

こうなると、これまで解析してきたサプレッサーはどのような位置づけになるのだろうかという興味が湧きます。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> サプレッサーT細胞の作用がこれまで見てきたものとよく似ているので、これまで解析されてきたものと同じもののように感じます。ところが、前述のCD4 サプレッサーT細胞クローンでのFOX P3 遺伝子の発現を調べると、このクローンには発現が認められないことが分かりました。これまた別のサプレッサーなのでしょうか？ I-J分子は何処へ消えたのでしょうか？ この答えは得られるのでしょうか？

# 何故，今，制御性T細胞なのか

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

「何故，今，制御性T細胞 (Regulatory T cells) なのか」，「昔の抑制性T細胞 (Suppressor T cells) と何がどう異なるのか」について論ぜよ，とのことである。私個人にとって「T細胞による抑制的制御」の重要性，とくに免疫寛容の導入・維持における重要性についての確信は昔も今も変わらない。したがって，より適切な問いは，「T細胞による抑制的制御が，何故，今，免疫学者の腑に落ちるようになったか」である。この問いに対する一般的な答えは，制御性T細胞を他のT細胞と分別するのに有用な分子マーカーの発見，簡便な試験管内反応系の開発，表現型，機能の点で相同なT細胞群のヒトでの確認，自己免疫病発症における重要性の認識，などであろうか。しかし，それだけならば，「ヘルパーもいればサプレッサーもいる。以前は曖昧模糊としていた後者の輪郭が最近少しははっきりしてきた」に過ぎない。より重要なことは，“抑制機構が免疫系に構造化されており，それはシステムの単なる安全装置 (fail-safe) ではなく，システムの運行に不可欠の要素である”ことの証拠が蓄積され，そのような理解が進みつつあることではないだろうか。ここで言う“構造化”とは，神経系との類比で，“例えば小脳のプルキンエ細胞は抑制機能に特化した神経細胞集団であり，そのようなものとして発生・分化してくる」と似た意味である。以下このことについて論じたい。

最近関心を集めているCD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性T細胞は，外来抗原に対する免疫応答の抑制を指標に発見されたものではない。自己免疫病の発症機構の基礎的研究から免疫自己寛容の維持に必須の細胞群として同定されたものである。すなわち，正常動物の末梢から特定のT細胞亜群を除去するだけで自己免疫病が自然発症してくる，また，その亜群を補えば発症を阻止できるとの実験結果をもとに，正常動物に常在し自己免疫病発症阻止活性をもつT細胞集団，またその異常は自己免疫病の直接的な原因となるT細胞群として同定されたものである。それは抑制機能に特化した細胞群であり，自己反応性T細胞の活性化・増殖の抑制に充分であるのみならず，T細胞一般の活性化・増殖にも抑制作用を及ぼす。この細胞群の発生・発達は，ある程度遺伝的・発生的にプログラムされている。例えば，CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞は生後3日頃から正常マウスの末梢に検出され始め，その後急速に増加する。さ

らに，少なくともその一部は，正常胸腺で，機能的に成熟した状態で作られる。興味深いことに，この胸腺内での発生・分化には，Foxp3 遺伝子が，制御性T細胞の細胞系譜を決定するマスタ-遺伝子として重要な役割を果たす。また，産生された制御性T細胞は，末梢でも抑制機能を安定に保持しながら活発に増殖・更新している。したがって，CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞は発生的にも機能的にも特異な細胞集団であり，Th<sub>1</sub>，Th<sub>2</sub>細胞のように抗原刺激に応じて未分化ナイーブT細胞から適宜分化してくるのではない。これらの特徴は，CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性T細胞を，従来の抑制性T細胞，さらには，抗原刺激で誘導される制御性細胞（例えば，IL-10存在下で誘導されるTr1細胞）から区別する上で重要である。

CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性T細胞のTCRによる抗原認識の範囲 (レパトア) は，自己抗原 (厳密には，胸腺でT細胞選択に関与する自己ペプチド/MHCリガンド) に対する親和性が若干高いと考えられる他は，他のT細胞群とほとんど変わらない。すなわち，微生物抗原も自己抗原も認識できる。さらに，幾種類かのToll-like receptor (TLR) も発現しており，TCRを介する抗原認識以外にもTLRを介する活性化機構を備えている。CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性T細胞のこのような抗原認識の多様性と，機能的に成熟した形で免疫系に常在するという特徴は，医療への応用を考える際に重要である。例えば，制御性T細胞を抗原で改めて感作することなく，免疫応答の調節に利用できる利点がある。腫瘍免疫，微生物免疫を例にとれば，腫瘍細胞，微生物の種類に関わらず，抗CD25抗体投与によるCD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性T細胞の減少，抗CTLA-4抗体，抗GITR抗体による抑制活性の減弱化によって腫瘍細胞，微生物に対する免疫応答を惹起・増強できる。逆に，CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性T細胞を取り出し，アロ移植抗原で刺激すれば，移植臓器に対して特異的免疫寛容を誘導できる制御性T細胞を調製できる。

本稿の最初に，神経系に類比して，抑制機構が免疫系に構造化していることの重要性について触れた。神経細胞のネットワークに模して免疫系を考えるのも面白いが，私にとっては，脳のなかで整然と役割分担をしている興奮性神経細胞と抑制性神経細胞との類比の方が，免疫制御のメカニズムを考える上でより実り多いヒントを与えてくれる。

# 制御性T細胞：現在と未来

堀 昌平 Shohei Hori 理化学研究所，免疫・アレルギー科学総合研究センター，免疫寛容研究チーム

制御性T細胞の研究を始めてというよりも、免疫学を志して5年そこそこにはかならない私のような若輩者が何が書けるのだろうかかと混乱しているうちに、締め切りをだいぶ過ぎてしまいました。気恥ずかしさを感じますが、思いの向くまま書いてみようかと思えます。

私と制御性T細胞との出会いは、リスボン郊外にあるグルベンキアン研究所のAntonio Coutinho先生のもとへボストクとして留学したことに始まります。大学院生時代は免疫学とは離れたところで研究していたのですが、以前から、「どのようにして多様な要素から“自己”というアイデンティティが自己組織化されるのか」といった漠然とした問題に興味をもっていた私は、ボストクを機に、免疫系をモデルとしてこの問題に本格的に取り組みようと決意したのです。免疫学の世界に疎く、伝のなかった私は、いろいろな人の論文を読みあさってボストク先を探しましたが、そのときに強い感動とともに出会ったのがCoutinho先生が書かれた一連の論文でした。

教科書の知識では、自己免疫寛容は主に自己反応性リンパ球のdeletionあるいはanergyによるということになっています。もちろん、そのような過程が存在することに疑問の余地はありませんが、私には、そのような見方は正しい正しくない以前に極めてつまらないと思われました。私にとっては、「自己」とは「私は私である」という自己認識によっているという見方が真実に思えるし、免疫系もそのような「自己」のありかたのモデルとして捉えたいと思ったのです。Deletion, anergy, ignoranceといったモデルでは自己認識は否定されています。

Coutinho先生はB細胞の研究で高名ですが、1980年代には正常個体に存在する自己反応性T、B細胞、自己抗体の研究を精力的に進めていました。そして、当時の圧倒的主流派であった自己認識を否定した免疫寛容モデルに真っ向から異議を唱え、「自己」とは逆にこのような“physiological autoreactivity”によって、つまり自己認識によって能動的に定義されるのだという dominant toleranceの考えを主張しています。その後、彼はN. Le Douarin博士らとの共同研究を通してこの仮説をさらに推し進め、胸腺上皮により自己反応性T細胞が制御性T細胞として選択されることを見だしてゆきます。

幸いにも、彼のもとで修行したいとメールを送ったところ快く引き受けてくださり、グルベンキアン研究所で3年間研究することができました。その間、J. Lafaille,

利根川進両先生につくられたMyelin Basic Proteinに対するTCRトランスジェニックマウスを用いて制御性(CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>)T細胞の自己反応性とその起源を解析し、若干の結果を得ました。また、研究の途上でCD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性T細胞が、自己免疫のみならず、非自己である感染性微生物(Pneumocystis carinii)に対する免疫応答をも抑制し得ることを偶然発見し、「自己」のアイデンティティを確立すると思っていた制御性T細胞にとって、実は自己・非自己の区別は明確ではないのだという事実に出会いました。このことは、慢性感染症と制御性T細胞の関わりを示唆している上で非常に興味深いのですが、「自己・非自己の識別」という観点からはパラドクスであり、いつか解決したいと思っています。最近、『Science』に、TLR刺激により活性化されたDCがIL-6を介して制御性T細胞を不活性化することで免疫応答を可能にしているとの論文が出ましたが、私にはいかにも目的論的に聞こえて居心地悪く感じます。私としては制御性T細胞の認識の特異性の問題を抜きにしてこのパラドクスの解決はあり得ないと思いますが、真実はどうなのでしょう。

Coutinho先生からは数えきれないほど多くを学び充実した留学生活でしたが、現在はポルトガルでの小さな研究会で知り合った坂口志文先生に拾っていただき、先生のもとで制御性T細胞の研究を続けています。有り難いことに坂口先生には自由に研究をやらせていただき、制御性T細胞のコミットメントを担う転写因子としてFoxp3を見つかることができました。現在では、制御性T細胞、とくにCD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞の研究が非常にはやっています。案外基本的な問題が未だに解決されていません。例えば、制御性T細胞とははたしてlineageなのかという問題があります。Foxp3を手がかりとして、このような基本的な課題を一つ一つ解決していければと思います。

私のめざすところは最終的には免疫系のシステムレベルでの振る舞いを支配する原理なのですが、今はまだ要素レベルでも理解しなければならないことが数多くあります。しばらくのあいだはdetailを突き詰めて行こうとは思っていますが、いずれ「どのようにして多様な要素から“自己”というアイデンティティが自己組織化されるのか」という問題に肉薄できればと思って研究を続けています。

# 「第32回日本免疫学会学術集会」を振り返って

垣生 園子 Sonoko Habu 第32回日本免疫学会学術集会会長

「第32回日本免疫学会学術集会」は、皆様のご協力を得て恙なく終了いたしました。“盛会裏に終わったか”否かは皆様のご判断にまかせ、以下に今回の学術集会開催に当たったの感想と反省を書いてみました。

次期学術集会会長を仰せつかって、どのような会にしようかといういろいろ考えていた最中、障害物にぶつかりました。機器展示の募集を依頼した会社から、ほぼ同時期に開催される分子生物学会には快く出展承諾してくれるが、最近では免疫学会には二の足を踏む企業があるため多くは集まらないかもしれないと言われたのです。総参加者数が全盛期の免疫学会学術集会のように多くないことがその一因とのことでした。免疫研究者の絶対数や演題数が特に減少したわけではないし、日本の免疫学会からは、依然として世界に多くの研究成果を発信し続け高い評価を得ています。出展する側からいえば動員数が少ない学術集会は魅力がないのかもしれないが、本質に替わりはないじゃないの！と一瞬むっと致しました。しかし、展示場に並べられているさまざまな抗体、キット、解析機器などなくしては、世界に互していち早く研究成果を得ることは不可能に近いし、展示場から意外な情報が得られることは多々あります。同時に我々が何を欲しているかを知ってもらうためにも、展示物品に関わる方々の集会への参加は望むところです。そこで、何が足りなくて我々の学術集会へ足を運ぶ人口が減ったのかを謙虚に考えつつ、今学術集会の構成を企画しました。

先のNew Letterに述べたように、免疫学は、分子生物、発生工学、遺伝学などを積極的に取り込んで大きく成長し、生物・医学分野で重要な位置を占めるようになりました。ところが、黎明期から快進撃を続けてきた免疫学会ですが、企業展示におけるいまいちの人気に反映されるように、最近では絶頂期に比して右肩下がりの傾向・現象を杞憂する声も聞こえてきます。トップジャーナルにも常時顔を出しているのに！どの学問分野も市場経済と同じで、常に上昇していくか下降線をたどるかで、安定した状態での現状維持は続きません。免疫学も例外ではなく、円熟期に達した故にささやかれる杞憂であるうかとは思いますが、反省は大切です。上昇し続けるていくにはどうしたら良いのでしょうか？

原点に還れ！でしょうか？確かに、免疫学会初期の集会は、誰に遠慮をすることなく自由に白熱した議論ができる場として発展したユニークな元気な会として、多くの研究者の注目を集めました。当時、免疫学会のメンバーは皆若かったのです。ならば、若い研究者が活躍できる“場”を積極的に提供したらいかがでしょうか？

円熟期になると“常識”ある“概念”が形成されやすくなり、若い研究者の成果や意見を取り入れる時間的空間的余裕がともすると狭くなりがちです。その点を考慮したのでしょうか。5年ほど前から理事会は若手（当時）によるプログラム委員会を指名し、かれらによるポスター/ワークショップの課題選定は、アンケートによる会員の意見を反映した形となりました。開かれた活性化された学術集会作りに大きな貢献をしてきたと考えます。今回の学術集会の準備にあたっては、アンケートを参照しつつ、ポスター/ワークショップのセッションを大切に、若い研究者が自分たちの会、自己アピールの会、しのぎを削る会と自負をもって参加できるように、企画をしたつもりです。

例えば、ワークショップを3時間ぶっ続けでは緊張感がなくなり後半はだらけるので、午後を2セッションに分けて、各セッション別に比較的若い座長を一人選び充分リーダーシップを発揮できることをめざしました。ワークショップでの口頭発表者の数を制限して時間を長くしました。また、それに続いてポスターセッションに臨むようにし、ポスターを漫然とみるのではなく、口頭発表を念頭においての十分な議論ができようにしました。一方では、口頭発表者の選択を一人の座長に任せることとなり、選択に偏りが見られるとの批判がありましたので、今後の課題であろうかと考えます。

シンポジウムのスピーカーに関して今回一部を公募にしました。実際に研究を遂行した若い研究者が、その意義を充分アピールするため挑戦することが目的でした。もっと公募を増やして！との希望が少なからずあったことは、インターネットによる最新の情報を得意としている彼らにとって、すでに報告されていることへ興味より、自分が新しいことを発表したいという現れではないのでしょうか？先のNews Letterにおいて、学会に望むに当たって新知識吸収か自己アピールかの2種類あり、前者が多いのでは？と書きましたが、後者が実は多数いることが判って嬉しい限りです。

一方、知識収集はレビュートークに集中するようで、今学術集会でも大入り満員でした。少し、異分野的要素のあるセッションも作りましたが、好評のようでした。知識吸収とは少し赴きを変えますが、世界的レベルの免疫学者に触れて何かを吸収しようという試みとして、夜7時からインフォーマルなセミナーを企画しました。若い研究者を含めて意外にたくさんの方々に参加してくださいました。学術集会に求めるものが変わってきているように思えますが、いかがでしょうか？

# 「International Symposium on Regulation of Immune Response in Health and Disease」 レポート

村上 正晃 Masaaki Murakami, 石原 克彦 Katsuhiko Ishihara, 平野 俊夫 Toshio Hirano  
大阪大学生命機能研究科免疫発生学, 医学系研究科腫瘍病理

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

「International Symposium on Regulation of Immune Response in Health and Disease」が、2003年2月20日から23日の4日間、大阪千里ライフサイエンスセンターで行われた。この国際会議は、文部科学省科学研究費補助金特定研究『高次複雑系免疫システムの情報伝達系の制御』（領域代表：平野俊夫）の最終年度の班会議をかねて、理化学研究所・横浜研究所；免疫・アレルギー科学総合研究センター（RCAI，センター長：谷口克）との共同で開催された。講演者は国外から23名，国内から24名の世界を代表する研究者を招聘し，全体の参加者は，講演者，特定領域の班員，RCAI のメンバー，日本全国と海外10カ国からの一般参加者を含めて合計434名で，連日朝早くから夜遅くまで講演および活発な討論が行われた。

このシンポジウムには久しぶりに緊張感がただよっていた。“凜”とした空気が流れていた。これは私自身が主催者の一人であることによる，私の個人的な気分ではないことがシンポジウムを開始して，間もなくわかった。明治維新がそうであったように，あるいはベルリンの壁の崩壊がそうであったように，あるいは20世紀から21世紀への過渡期である今，現在の国際社会がそうであるように，歴史上，旧体制と新体制が入れ替わるときには必ず緊張感が生まれる。すべての現象において，相反する事象が衝突するときには必ず爆発的なエネルギーが発生する。そしてまったく新しいものがこの世に出現する。今回のシンポジウムには，このような異なるエネルギーの衝突を感じたのは私だけだろうか？ 海外23名，国内24名の講演者の対比，Max Cooperらを代表とする教科書的な，20世紀後半の免疫学をリードしてきた講演者と，彼らがもっとも活躍していたころに，初めて免疫学を志した，あるいはまだ小学生か中学生だった21世紀をリードするであろう講演者の対比，非常に基礎的な免疫学と，臨床免疫学の対比，免疫生物学と分子生物学の対比，個々の要素を深く追求した研究と，免疫現象を個体レベルで総合的に見る研究の対比，などなど，今回のシンポジウムでは至る所に，シャープな対比をみた。だからこそ，連日朝8時半から，ほとんど休むことなく午後6時まで連続して行われた過密な会議には緊張感が途絶えることは

なく，最後まで持続し，Fisherのこれらすべての対比を乗り越えて21世紀の免疫学の一端を垣間見る見事な講演で幕を閉じることができた。

今回のシンポジウム開催に当たり，烏山，黒崎，斉藤，高浜，吉村，米原氏らプログラム委員の方には大変なお骨折りをお願いした。改めてプログラム委員の方々のご努力に深謝したい。プログラム委員会の方針，すなわち，キーストンシンポジウムなどのように，ある特定のテーマに的をしぼったシンポジウムではなく，広く免疫学全体をカバーするという方針は一応の成功をみたように思える。今回のシンポジウム全体をふりかえり，いかに，“森を見ずして，木をみるな”，また，“木を見ずして森を見るな”，ということの重要性を実感した4日間でもあった。

今回，ニュースレターの小安編集委員長から，本シンポジウムの報告を依頼され，どうしても断りきることができず，以下の報告は教室員全員の協力のもと，村上，石原がまとめたものである。また今回のシンポジウム開催に当たり苦勞をかけた，村上君，石原君をはじめとする教室員一同，そして秘書の増田涼子さん，久保田彩子さんには改めて感謝したい。とくに増田さんには，連夜にわたり，遅くまで複雑な書類を作成していただいた。今回のシンポジウムは，講演者，聴衆，プログラム委員，ヨビックスのみなさん，教室員一同，すべての協力の下に行われたこと，いかに人の“和ノ輪”が重要かということを実感した感謝に満ちた4日間でもあった。最後に，本国際シンポジウム開催を全面的に支援していただいた文部科学省と理化学研究所に深謝いたします（平野）。

\*

第1日目の2月20日のDevelopment of Immune Systemの発表から簡単に振り返りたい。

リンパ球初期分化の発表は，Kincadeらが示したRAG-1/GFP マウスを用いて骨髓よりearly lymphoid progenitorを単離して性質を検討したものと Busslingerらによる Pax5 が直接T細胞系譜への分化に必須の遺伝子であるNotchの発現を抑制し，BCRの下流に存在するBLNK を誘導してB細胞への分化を促進することを示した2つの講演であった。

一方、胸腺、T細胞の初期分化に関する発表としては、桂らは独自のmultilineage progenitor assayを用いた骨髄球-リンパ球系前駆細胞からT前駆細胞への発生過程においてT前駆細胞は選択直前までNK細胞および樹状細胞への分化能を保持していることを見出した。Petrieらは胸腺でのT前駆細胞の移動に4インテグリン-VCAM1とCXCR4-CCL12が重要であることを示した。高浜らは胸腺切片内での細胞移動を可視化する新たな方法を開発し、成熟T細胞が胸腺外に出るときにはCCL19-CCR7が重要であることを示した。また、

ManleyはFoxn1が胸腺上皮細胞の発生に重要であることを変異マウスにて示した。

末梢リンパ組織あるいはリンパ球に関する発表は以下の4演題であった。吉田らはパイエル板およびリンパ節の形成を対比させて実験結果を示した。リンパ節形成の進行については原基がCXCC13の場所特異的発現によってIL-7R細胞が予定領域に誘導され、そこでIL-7ではなく、RANK分子からの刺激でLT産生が促進することによってVCAM1発現を誘導して進行するモデルを提唱した。石川らは独自に発見した腸上皮間リンパ球の集積組織であるクリプトパッチと孤立リンパ節を説明してパイエル板がGVHRに必須であることを示した。また、福井らはKOを用いてDOCK2がRacの活性化を介してリンパ球の運動性を制御する分子であることを示した。本庶らはクラススイッチ(CSR)と体細胞高頻度突然変異に必要な機能をもつAIDのCSRの過程に新規蛋白合成が必要であったことから、AIDがRNA編集酵素であるとする仮説と矛盾しないことを示した。AID Tgでは、AIDの機能亢進によりT細胞受容体V領域、c-myc遺伝子に多くの点変異が導入され細胞の腫瘍化に与ることが示された。

これらの発表を振り返ると、独自の手技を用いて問題を掘り下げていっているもの、Kincadeら、桂ら、高浜らの存在が目をつけた。また、他の研究者とは異なる視点で研究を行う、吉田ら、石川ら、あるいは独自の分子を見い出して重要課題に取り組む、本庶ら、Busslingerら、Petrieら、福井らが興味深い実験結果を示してくれた。とくに本庶らの研究成果はこの分野のブレークスルーとして国際的にたいへん評価の高い内容であった。

文部科学省科学研究費補助金特定研究『高次複雑系免疫システムの情報伝達系の制御』の領域代表平野の試みで実現したGeneral Signaling Pathwaysについての講演を振り返りたい。このセッションは当初4題あったが、非常に残念なことにMassagueがアメリカ東海岸を直撃した大雪のため来日不可能となってしまった。MoonはWnt信号が体軸形成を誘導することを見出した有名な発生学者であるが、今回最新のデータとしてWnt-catenin系信号を制御する核内蛋白Chibbyを説明した。Chibby分子はLEFと競合的に-cateninと結合し、LEF依存性の転写を抑制することが的確なデータで示された。

KarinはIKKおよびIKKのKOによって自然免疫やB細胞発生におけるNF- $\kappa$ Bの広範な制御機構を提示した。DarnellらはStatの発見者として、包括的なレビューを行うとともにStat3の細胞癌化への役割を示した。免疫の分野と言うより、細胞内信号伝達系の3人の専門家による講演は非常に興味深く、質疑応答も非常に活発であった。またWntシグナルは最近Foxn1(先のセッションでManleyが報告した)の発現制御に重要であることが報告されており、今後免疫の分野でも胸腺の発生などで注目されることが予想された。

Positive and Negative Regulation of Immune SystemおよびRecognition and Activationについての講演は2月21日、22日の2日に亘り行われた。

サイトカイン信号特にSTAT分子依存性の信号の調節に関わる演題は4つあった。ShuaiらはStat1信号伝達の制御が細胞質に存在するフォスファターゼTC45および核蛋白であるPIAS1によっていること、PIAS3 KOは胎生致死となり、PIASy KOは正常な発生をした。ところがPIAS1 KOは小人症、リンパ節腫脹、脾臓の腫大を認め、PIAS1 KOの80-90%は気管支肺炎を発症することを示した。平野らはgp130のチロシン759の点変異で関節リウマチ様自己免疫疾患が自然発症することを明らかにした。IL-6ファミリーが関節リウマチなどの自然発症自己免疫疾患に関与していることを初めて証明したものである。また、IL-6がDCの成熟をSTAT3依存的に抑制することや、CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞の分化に影響する可能性を示した。岸本らおよび吉村らはSOCS分子によるStat信号伝達系の制御を説明した。岸本らはSOCS1がLPS刺激により誘導され、LPSによるシグナル伝達に対して抑制的に働くことを明解に示した。加えて、CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞にてSOCSがSTAT5信号を抑制してこのT細胞の機能に影響を及ぼしていることも示した。吉村らはマクロファージ特異的なSOCS3 KOがLPSに対して抵抗性が高いことが示した。また、SOCS3 KO由来のマクロファージではIL6刺激にてIL-10刺激と同様にi) LPS誘導性のTNF- $\alpha$ 産生が顕著に減少していること、また、ii) STAT3のリン酸化が長期的に持続していることを明らかにした。以上の結果から、炎症性サイトカインIL-6がSOCS3分子非存在下では抗炎症性サイトカインとして働くことを示した。

アポトーシス関連の演題は以下の3演題であった。長田らはアポトーシスとDNA分解の研究からCAD(アポトーシス依存的なDNAの分解に必要)とDnase II(貪食後のリソソーム消化の過程でのDNAの分解に必要)の両分子を欠損したマウス胚の胸腺を調べた結果、胸腺細胞内には断片化の起こっていないDNAが多数残っていてT細胞の分化が障害されていることを見出した。変異マウスの胸腺細胞においてはインターフェロン遺伝子が高レベルで増加していることから、アポトーシス細胞の未断片化DNAがTLRを介して自然免疫を活性化できる

ことが示唆され、『細胞内にて分解されないDNAは危険である』と言う新しい考え方を示した。これらの研究のエlegantさは芸術的との声があがるほどのもので、新たな概念の形成を予感させるものであった。米原らはFASが胸腺の生理的萎縮に関与していることを報告した。FASKOでは胸腺の萎縮はほとんど認められず、骨髄細胞移植の実験から、胸腺の萎縮には胸腺細胞ではなくストローマ上のFAS分子が関与していることを示した。

MarsdenはStrasserらのアポトーシスのメカニズムをApaf-1やカスパーゼ9K0を用いて説明した。

TCRを介するTリンパ球の活性化の制御に関する演題は、以下の6題である。Varmaは、DustinらのSMAC(免疫シナプス)の実験を紹介し、転写因子の活性化まで踏み込んだ実験結果を示した。MarrackらはSEBによるT細胞の死がBcl-3依存性の信号にて抑制されることをマウス生体内で証明し、TCR刺激後に形成されるSMACの形成後期にNFkBの標的遺伝子であるBcl-10がフィラメントを形成することを見出した。PaulらはT細胞のホメオスタティック増殖が新生児期にも起きることを証明し、その増殖があらかじめT細胞を大量に移入しておくことで抑制されることを報告した。興味深いことに少量のT細胞では3週間後の存在数が大量に移入したときとほぼ同程度にもかかわらず、再移入されたT細胞のホメオスタティック増殖を抑制できないことも報告した。Kapplerらは単一ペプチド結合MHCクラスII分子による胸腺のnegative選択の不完全性を単一ペプチドライブラリーにて作製したMHCクラスIIテトラマーと高速ソーティングを用いて明解に示した。笹月らは単一ペプチド結合MHCクラスII分子を非常に少量発現するTgが自己免疫を誘導することを示した。また、自己免疫性甲状腺炎(橋本病)の責任遺伝子の一つがAITS-1であることを示唆した。KoretzkyらはSLP-76の生体での役割をTgとK0を用いて解析し、T細胞の増殖、分化に加えてマスト細胞、好中球、リンパ管、血管の異常を報告した。T細胞の研究は視覚的な手法による解析が近年増えてきている。前日のPetrieらおよび高浜らあるいは本セッションのDustinらあるいはMarrackらの研究はその流れをくむものであり、多くの情報の蓄積から次のステップへの移行の予感を感じさせる。また、今や古典的手法となった気さえする変異導入マウス作製による解析にて、笹月ら、Koretzkyらは手堅い結果を得ていた。Paulらの新生児期のT細胞のホメオスタティック増殖の結果はほとんどがこれまで報告されたRAGK0あるいは放射線照射マウスをレシピエントに用いたものの焼き直しであったが、彼ら独自の興味深い発見としてその増殖の抑制が少量のT細胞の前投与では起こり得ないことを示した。また、Kapplerらの開発した胸腺選択の不完全性を知ることのできる新たな方法は今後の応用しだいで胸腺から選択されるT細胞が認識する抗原ペプチドのレパートリーを解析できるもので特筆すべきであろう。

次いで、Costimulatory信号に関しての発表を振り返りたい。数年前まで非常に競争の激しかった分野も最近では落ち着きを取り戻した感があり、演題数は3題である。

石井は菅村らのOX40L TgとK0を用いてこの分子の生体内での機能を詳細に解析した。菊谷らは神経軸索ガイダンス因子として発見されたセマフォリンとそのリガンドが免疫システムにも影響を与えていることを報告し「セマフォリンと免疫」と言う新たな分野を切り開いた。costimulatory信号の分野の開拓者の一人であるSharpeらは新しいB7-CD28ファミリーメンバーでT細胞の機能を正と負に制御するICOSおよびPD-1の機能についてK0などを用いた実験にて報告した。

B細胞に関する演題は以下の6題である。黒崎らはB細胞受容体を介する信号の中でCa<sup>++</sup>シグナルに注目しPLC2, BLNK, BCAPなどのK0解析あるいは詳細な細胞株を用いた*in vitro*の解析から、これら複合体を形成しうる分子群の機能は単にそれぞれの分子が正、負のシグナルを伝達することではなく、それぞれの分子が互いにフィードバックしながら最終的な応答を生み出すとの新たな考え方を提唱した。高津らはリンパ球やhematopoietic precursor cellに発現しc-kitの下流で機能するアダプター分子、LnkがB前駆細胞および血液幹細胞を負に制御していることを報告した。Ravetchらはさまざまなアレルギー・自己免疫疾患マウスモデルにおけるFcRIIIとFcRIIBの機能を解析し、2つのFcRの正負のシグナルのバランスによって免疫応答は制御されていることを示した。斉藤らはNFAT結合配列の下流にGFPを結合させたレポーターを遺伝子導入した細胞株にさらにCD8分子とレトロウイルスライブラリーを導入し、CD8分子の架橋によるGFP発現を指標として、NFATを介するシグナル伝達経路の活性化を惹起する遺伝子をクローニングするシステム(NACS)を作製した。このシステムを用いて、得られたITAMモチーフを有する新規分子のうちNFAM1がB細胞の発生、分化に関与することを示した。GoodnowらはENU処理で得た、B細胞の発生・機能に相反する異常形質を示す2種の変異マウスから遺伝子を同定し、免疫応答と寛容を制御する機構に新たな機能分子を加えた。Cooperらは免疫グロブリン遺伝子の解析により、Pro-B細胞が同じDJ遺伝子の再配列によって特徴づけられ、多様なV<sub>H</sub>とV<sub>L</sub>遺伝子断片の再配列を伴って娘B細胞を産生することを示してB細胞のV(D)J遺伝子再構成の多様性獲得機構にV<sub>H</sub> replacementの追加を提唱した。黒崎らはBCR依存性のCa<sup>++</sup>シグナルの解析を通じて信号伝達系の分野に新たな概念を導入しようと言う意欲的な研究であり、今後の成果が期待される。一方、高津ら、Ravetchらは変異マウスを用いて標的分子の機能を解析した手堅い仕事であった。斉藤ら、Goodnowらは遺伝子単離をそれぞれのスタイルの方法で行った。斉藤らは発現クローニング法を応用してNFATを活性化できる分子を単離し、Goodnowらは

突然変異マウスを薬剤で大量に得てその責任遺伝子を取った。Cooperらは彼らの長年B細胞研究から導きだされた仮説を証明した。

樹状細胞に関する演題は以下の4題であった。樹状細胞の機能解析は近年非常に研究人口が増加した分野であるが、その先駆者の一人である 稲葉らは生体内でD8+DCがアポトーシス細胞の取込みを担っていることを示し、DEC205抗原の機能についても言及した。 審良らは種々のKOを作製してTLRを介する信号伝達の機能をマウス生体内で明解に証明し、新規アダプターTIRAP, TRIFを同定した。 谷口維継らはIFN遺伝子の効率的な発現誘導にIFNは必要であること、つまり、情報伝達と遺伝子発現におけるポジティブフィードバック機構の概念を提唱した。加えて、自然免疫と獲得免疫の効率的な協調効果をdsRNAによるTLR3の活性化からIFN $\gamma$ の産生の系を用いて説明し、I型IFN信号伝達機構解析の第一人者として理路整然とDCでのI型IFN信号伝達機構の役割を示した。 烏山らは抗原提示細胞(マクロファージや樹状細胞)においてのみ発現が見られる抑制性受容体Ly49Qの機能を紹介した。

ユニークなT細胞分画の解析結果を報告した演題は2題あった。 坂口らは彼らが独自に見い出して長年研究を続けているCD25+CD4+T細胞について報告した。CD4+T細胞にFoxp3をレトロウイルスベクターにて遺伝子導入すると、生体に自然発生してくるCD25+CD4+T細胞と同様の表現型を示し、それら誘導されたCD25+CD4+T細胞が生体内で腸炎を抑制することが分かった。 谷口克らも彼らが見い出して研究を続けているV $\beta$ 14+NKT細胞について報告した。この細胞分画のGM-CSF依存的な初期発生、Th1/2への分化制御機構やAICD抵抗性を示した。日本から2つの異なるユニークなT細胞分画を発表できたことは特筆に値する。今後の研究成果が非常に期待される分野である。

最終日の2月23日にはImmunological Disordersの講演が6題行われた。 池田はSchreiberらの結果を発表した。RAG2KOに薬剤で誘導した腫瘍は正常な免疫系をもつマウスに同様に誘導した腫瘍よりも免疫原性が強いこと、CD1d分子の発現がRAG2KOから得られた腫瘍では野生型マウスから得られたものよりも高く、RAG2KO由来の腫瘍でCD1d分子の発現を抑制すると腫瘍の免疫原性が低下することを示した。これらの実験事実から彼らは生体に存在する腫瘍に対する免疫監視

機構にNKT細胞が重要である可能性を示唆した。 LeonardらはこれまでにX染色体連鎖SCIDの病態における分子機構を解析してきたが、今回STAT5の標的分子であるフォスファターゼDUSP5がIL-2誘導性のERKの活性化を抑制していることを示した。また、X染色体連鎖SCIDでのB細胞の欠陥がIL-4およびIL-21に起因することをKOで証明した。 Mathisらは抗GPI抗体依存性に関節炎を自然発症する独自に発見したK/BxNマウスについて報告した。このマウスでは関節軟骨表面に沈着したGPIと抗GPI抗体による免疫複合体が関節特異的な病変に寄与する。抗GPI抗体の移入により発症する関節炎の必要条件としてIL-1, TNF $\alpha$ , マスト細胞, 好中球, Fc $\gamma$ RIII, 補体系などが判明した。今回はB細胞の機能についての説明に時間をさき、関節炎は1種類の抗GPI抗体の移入では誘導できず、異なるエピトープの複数の抗体によって形成される免疫複合体が病気発症に必要なことを報告した。しかし、T細胞の自己寛容の破綻についての報告がなかったことは非常に残念であった。 TerhorstらはXLPの患者に欠損もしくは異常が認められるSAP分子のKOあるいはTgを用いてSAPがT細胞のTh2サイトカイン産生能を亢進することでXLP発症を惹起することを示唆した。 中西らはcaspase-1, IL-18のTgで高IgE血症と重症度のアトピー性皮膚炎が発生したことからIL-18が自然免疫系に依存するアトピー性疾患の原因遺伝子の一つであり得る可能性をマウスモデルで明解に示した。 FisherらはRS-SCIDの原因遺伝子、Artemisの同定を報告し、現在臨床応用されているレトロウイルスによるSCID-X1(IL-2R $\gamma$ c変異)の遺伝子治療の有用性と問題点を示した。Schreiberらはこれまで存在は古くから予想されていた「腫瘍の免疫監視」という概念を証明した。Leonardらの研究はX染色体連鎖SCIDの病態解析を着実にすすめるものであり、TerhorstらのXLP病態解析とFisherらのより臨床的なSCIDの研究と合わせて、“免疫学と言う現代の基礎医学”と臨床医学が統合した未来の免疫臨床医学と言うべきものを予感させた。MathisらのK/BxNマウスと平野らのgp130F759マウスの関節炎発症に関しては自己へのトレランス破綻メカニズムの解明が急がれる。

以上、簡単にシンポジウムの発表内容を振り返ったが、どの分野においても日本人研究者が海外の研究者に勝るとも劣らぬ研究成果を発表していた事実は特筆に値する。

### 第33回日本免疫学会総会・学術集会開催のお知らせ

日時：2003年12月8日(月)～12月10日(水)

会場：福岡国際会議場(福岡市)

会長：渡邊 武氏

副会長：姫野国祐氏, 吉開泰信氏, 吉村昭彦氏

# 免疫学におけるクロマチン構造変換との出会い

生田 宏一 Koichi Ikuta 京都大学 ウイルス研究所生体応答学研究部門 生体防御研究分野

このたびは「IL-7レセプターによるリンパ球抗原受容体遺伝子の組換え制御機構」という題にて日本免疫学会賞を賜り、まことにありがとうございました。この受賞をたいへん光栄に思いますとともに、これを励みにさらなる研究推進に取り組んで参りたいと思います。また、今回の受賞に際し、これまでお世話になりました多くの先生と共同研究者の方々に改めて心より御礼申し上げます。

私のもともとの興味は、免疫系細胞の細胞系列がいかにして決定されるかということでした。その手掛かりとして、IL-7レセプター(IL-7R)の生体内機能を明らかにすべく、1993年頃よりIL-7Rノックアウトマウスの作製を進めました。ノックアウトマウスの報告自体は他のグループに遅れましたが、このマウスにおいてT細胞が完全に欠失することを報告することができました。ただ、この結果はcノックアウトマウスやJAK3ノックアウトマウスからある程度予測できたものでした。私たちの研究で唯一のユニークなことは、その後IL-7RノックアウトマウスでTCR遺伝子座のV(D)J組換えが特異的に障害されていることをはっきりと示したことでした。この結果は、当初は私たち自身そして他の研究者にとっても意外な結果でしたが、私たちはこの実験とその結果の解釈に自信をもっておりました。そして、これがその後の研究の方向性を大きく決めることになりました。その後の数年の研究により、IL-7レセプターの下流シグナル分子であるStat5がTCR遺伝子座の調節領域と結合することにより、ヒストンのアセチル化を介してクロマチン構造を開き、V(D)J組換えを誘導することを、かなり具体的に示すことができました。これは、V(D)J組換えの制御について、細胞膜からクロマチンまで主要なシグナル経路が明らかとなった最初の系です。

しかし、この一連の研究はTCR遺伝子座の複雑なクロマチン構造変換の過程において、少なくともStat5が関与することを明らかにしましたが、それ以外のことはほとんど未解決のままであります。そもそも、完全に閉じたクロマチンにStat5が最初から結合できるとは考えられません。何か別の因子群が少しクロマチンを開いて

おかないと、Stat5が結合できないと考えるのが妥当であります。今後の研究の方向性の一つとして、完全に閉じた状態のTCR遺伝子座クロマチンが徐々に開いていく過程において、どのような転写因子がどのように関わっているのかを明らかにしたいと考えています。また、この研究が他のリンパ球抗原受容体遺伝子座のクロマチン構造変換の制御、特に対立遺伝子排除を、明らかにする手掛かりとなることも期待しています。

今後の研究のもう一つの方向性として考えていますのは、現在解析している初期T細胞の段階から、より未熟な段階である幹細胞や共通リンパ系前駆細胞の段階に遡ったり、末梢の成熟T細胞の段階に下っていくことです。その手掛かりとして、T細胞の分化過程におけるIL-7Rの発現の制御を解析することを考えています。T細胞は、その生涯において2回IL-7Rをdown regulationします。一つは胸腺におけるCD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup>段階で、もう一つは末梢における活性化T細胞の段階です。いずれの段階も、TCRとMHC+ペプチドとの相互作用の強さによってT細胞の運命が決まる時期であり、そのような段階では余計な生存・増殖シグナルを入れる危険性のある、IL-7Rの発現を積極的にシャットオフする機構があると考えられます。私たちの予備的な解析では、これがIL-7R鎖遺伝子の転写で制御されていることがわかっています。今後は、この制御機構の解析を軸にして、造血幹細胞からリンパ系細胞が生成する機構や、T細胞の正と負の選択の制御、および末梢におけるクローン増幅の制御についても追っていきたいと考えています。

今、振り返って見ますと、私はこれまでに実に多くの方々から助けていただき、現在に至っています。まず、大学院時代に研究に関するしっかりした教育を受けることができたのは、何よりも大きな財産でありました。また、その後研究に大きな展開が見られたときには、必ず鍵となる共同研究者との出会いがありました。昨年、私たちは大学の研究所にて研究グループをスタートする機会を得ましたが、今後は若い人たちにとって研究生活の上で良き出会いの場となる研究室を作っていきたいと思えます。意欲ある若人の参加をお待ちしています。

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/newsletter.htm>

# 『International Immunology』からのお知らせ

## “Outstanding Merit Award”

『International Immunology』編集事務局・Oxford University Press共催

既にご存知のとおり、『International Immunology』掲載論文中、際立って質が高く、注目に値すると評された論文に“Outstanding Merit Award” (<http://www3.oup.co.uk/intimm/special/2/>) が授与されることになりました。

Editorial Board および Editor-in-Chief による厳選の結果、以下の論文が2002年『International Immunology』“Outstanding Merit Award” に輝きました。

“Outstanding Merit Award” の選考は、本年も行われます。奮ってご投稿ください。

Han H, Tanigaki K, Yamamoto N, Kuroda K, Yoshimoto M, Nakahata T, Ikuta K, Honjo T.

Inducible gene knockout of transcription factor recombination signal binding protein-J reveals its essential role in T versus B lineage decision. *Jun*, 2002 14 : 637-645.

## オンライン版会員無料購読について

日本免疫学会会員は、次のUsernameおよびPasswordを使って『International Immunology』のオンライン版フルテキストに自由にアクセスできます。是非ご利用ください。なお、当UsernameとPasswordは、学会員にのみお使いいただけることになっております。ご了承ください。プリント版もOxford University Pressから会員特別価格で購読可能です。

Username :

Password :

## オンライン投稿・審査

2002年12月15日より URL: <http://intimm.manuscriptcentral.com> にてオンライン投稿および審査を開始しています。詳細は次のとおりです。

- 1) アメリカScholarOne社によるシステムManuscript Centralを使用しています。
- 2) 投稿者はテキスト・画像ファイルをシステム上にアップロードすることで、いつでもどこでも(インターネットへのアクセスが可能な場所なら)論文を投稿できます。審査もすべてシステムをとおして行われるため、郵送にかかる時間と費用を大幅に節約できます。
- 3) システム使用者は各自の User IDとPasswordを使ってシステムにログ・インします。初めてシステムを使う場合はログ・インスクリーンで Create a new accountボタンを押してアカウントを作ってください。Passwordを忘れたり、アカウントを持っていたかどうかの確認する場合にはCheck for existing accountボタンを押してください。アカウントは1人に1つです。お一人で2つ以上作らないようご注意ください。
- 4) 投稿論文はアップロードすると、「.doc, .rtfなどのテキスト」は「PDF」に、「.jpg, .gif, .tifなどの画像ファイル」は「small jpeg」に、自動的に変換され審査に廻されます。面倒な変換をする必要はありません(ただしMac使用者は「Instructions」をよく読み、注意してください)。アップロードをした後は間違いなくアップロードされているかをスクリーン上で必ず確認してください。
- 5) 論文を新しく投稿する場合は、次のとおりです。
  - システムにログ・インし、Author Centerを開く。
  - 画面の一番上にあるSubmit a New Manuscriptというボタンをクリックする。

画面の指示に従い、著者名、所属、アブストラクト、キー・ワードなどを入力していく。

File Managerというボタンを押し、用意したファイルをアップロードする。

アップロードが終了し、アップロードしたファイル名など確認したら、save and continueボタンを押し、次のページへ移動してください。この最終ページで、View Proofをし、Submitボタンを押します。うまく投稿完了すると、システムが論文番号をお知らせします。

6) 投稿終了後、論文がどのような状況にあるかは、Author Centerで確認することができます。投稿終了後のやり取りはすべてEmailで行われます。

## 2002年のオンライン版アクセス数上位の論文

『International Immunology』オンライン版へのアクセス数は、年々、増加しています。2002年にアクセスのもっとも多かった論文のうち上位を占めた論文は次の5論文です。

1 . Haiwen Tang, Kemin Chen, Yongzhong Wei, Gordon C. Sharp, Lara McKee, Helen Braley-Mullen  
Apoptosis of thymocytes and effector cells during induction and resolution of granulomatous experimental autoimmune thyroiditis  
Dec, 2000 12: 1629-1639 (12,848件)

2 . Shintaro Sato, Osamu Takeuchi, Takashi Fujita, Hideyuki Tomizawa, Kiyoshi Takeda, Shizuo Akira  
A variety of microbial components induce tolerance to lipopolysaccharide by differentially affecting MyD88-dependent and -independent pathways  
Jul, 2002 14: 783-791 (3,125件)

3 . Christiane Pontoux, Alice Banz, Martine Papiernik  
Natural CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells control the burst of superantigen-induced cytokine production: the role of IL-10  
Feb, 2002 14: 233-239 (2,396件)

4 . Steven E. Applequist, Robert P. A. Wallin, Hans-Gustaf Ljunggren  
Variable expression of Toll-like receptor in murine innate and adaptive immune cell lines  
Sep, 2002 14: 1065-1074 (2,233件)

5 . Katsuaki Hoshino, Tsuneyasu Kaisho, Tomio Iwabe, Osamu Takeuchi, Shizuo Akira  
Differential involvement of IFN- $\beta$  in Toll-like receptor-stimulated dendritic cell activation  
Oct, 2002 14: 1225-1231 (2,020件)

## 最近3年のインパクトファクター

過去3年間の『International Immunology』のインパクトファクターは、下記のとおりです。

2001年	3.611 (2001年は免疫学関係雑誌114誌中第21位)
2000年	3.130
1999年	2.979

ホームページを開設された会員でニュースレター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。

# 急がば回れ

谷内 一郎 Ichiro Taniuchi 九州大学生体防御医学研究所ゲノム機能制御学部門発生工学分野

私が「Hope登場」に執筆する機会を与えられたのは、留学時の仕事が認められたからであろうし、多くの先輩方が留学で学んだことを書かれているので、私も例に習い留学時の体験を紹介したい。

異なる機能を持つ2種類の成熟T細胞(CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>ヘルパーT細胞とCD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>細胞傷害性T細胞)は共通の前駆細胞であるCD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>DP胸腺細胞より分化する。このCD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>DP胸腺細胞の運命決定の分子機構はいまだに議論の別れるところであり、免疫学での残された大きな疑問といえる。私の留学したDan Littman研では、CD4の発現が細胞傷害性T細胞特異的に転写レベルで消失することに注目し、その分子メカニズムを解明することでCD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>DP胸腺細胞の運命決定機構を明らかにする試みが長年にわたり行われていた。私が留学したときには、CD4サイレンサーがCD4遺伝子の系列特異的な転写抑制に重要であることが判明していたので、CD4サイレンサーに結合する分子をクローニングすることが私に与えられたテーマであった。

クローニングのプロジェクトは、「all or nothing」である。本物が取れるか、取れないかである。サイレンサーに結合する分子が取れても、それが本物(生理的にCD4の転写制御に重要)であることを示すことができなければnothingである。当初は、軽い気持ちでスタートした私であるが、*in vitro*でサイレンサーに結合する分子がいくつか取れた後、まさにこの問題に直面した。如何にして、本物と結論できるか頭を悩ましたのである。すでに、2年半の時間が過ぎていた。やはり、結合因子の変異マウスとサイレンサー内の結合部位に変異を導入したマウスを作製し調べる事が一番に思えた。2年半論文の無い私にとって、結果の保証されないジーンターゲティングを行うことはハイリスクであったが、それ以外に良い方法が思い当たらず、覚悟を決めた。覚悟を決めたからにはとことんやるとばかりに、残りの3年で25種類程の変異マウスを作製した。これらの変異マウスの解析結果が決め手となり、RunxファミリーがCD4サイレンサー結合因子であり、CD4サイレンシングに重要であることを示すことができた。この仕事を紹介すると、多くの人から、良くぞそこまでと言われるのだが、必要だったからと答えざるを得ないのである。

私は、ここでやみくもにジーンターゲティングを推奨

したいわけではない。ただ、ある結論を得るために如何にして納得できる結果を得るか考えた際に、私のテーマでは変異マウスを用いた解析が最適であったただけである。師であるDanとの議論で印象に残るのは“convincing”という言葉である。長く論文を投稿できなかった私は、しばしDanに投稿を提案したが、なかなかOKしてくれない。彼を“convince”できなかったわけであるが、彼は他人を“convince”できないと思うからOKをしないのであった。一言で“convincing”といえども、人によって受け取り方は異なるであろう。今となれば、“convincing”な結果に対する閾値の違いを知り、如何に“convincing”な結果を得るかと言う問題にまっすぐに向き合えたことが留学時の一番の財産と思える。他人をそしてなにより自分自身を“convince”する結果を得るために、最適な実験を行うことが重要であって、たとえそれが困難で時間がかかるように見えても、実は一番の近道である場合が多いのだと実感できた。まさに、「急がば回れ」である。

昨今の競争の激しい生命科学では、「急がば回れ」はそう簡単なものではない。勇気や覚悟が必要である。私の場合も、CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>DP胸腺細胞の運命決定機構の解明という大きな命題につながるテーマであったからこそ覚悟を決めることができた。また、研究途中で、細胞傷害性T細胞ではCD4サイレンシングがヘテロクロマチン構造を介してエピジェネティックな機構で維持されることが判明したことも追い風となった。高等動物では、ヘテロクロマチン構造の確立に、特異的なDNA配列に結合する転写因子が重要な役割を果たすことは明らかでなかったため、CD4サイレンサー結合因子の同定は転写研究における重要な命題の解明にもつながると思い、私は勇気づけられ、また誤った結論はだせないと覚悟を決めたのであった。

こうしてみると、まず覚悟を決めて取り組むことができる大きな命題から始めることが大事だと気づく。とは言うものの、これがそうそう簡単でないから厄介なのはなかるうか? これからも研究を続ける覚悟をした私は、自分の研究生生活を捧げることでできる命題を「急がば回れ」の精神で見つけることからスタートしたいと思うのである。

# とっここ就職ハム太郎 in USA

小林 弘一 Koichi Kobayashi Section of Immunobiology, Yale University School of Medicine

医学生から内科研修、学位修得まですごした千葉大学からアメリカ、コネチカット州のYale大学に移って早5年がたちました。今回の『JSI letter』は抑制性T細胞の特集とのことですが、多田先生と並ぶsuppressionの発見者、GershonはYale大学の免疫学の発展に大きな貢献をしており、不思議な縁を感じます。Section of ImmunobiologyのChairmanであるRichard FlavellのもとInnate Immunityの研究を開始し、Janeway, Medzhitovといった共同研究者にも恵まれたおかげで、充実した研究生生活を送っております。初のグラントもこれ、現在、独立すべく就職活動の真っ最中です。

アメリカも日本と同様スタッフを雇用するには必ず人の目に触れるよう宣伝し公募することが義務づけられています。もちろん中には、すでに強力な候補が内外にいて募集時には既に内定しているケースもありますが、有力大学のtenure track positionはもっぱらオープンコンピティションです。地方の州立大学で数十、有名大学であれば数百の応募が一つのポストに殺到します。この数字だけからすると、大学側は黙っていても人をリクルートできそうですが、実際はなかなか大変なようです。分野別に強力な候補は限られているため、限られた人に複数の大学からのオファーがいき、大学間でも激しい競争が起こります。どの大学もいい候補の獲得に必死ですから、ホテルは上等なものをあてがわれ、高級リムジンによる空港からホテルへの送り迎えがあったりします。どうしても採用したい候補がいる場合、ライバル大学を上回る採用条件を提示するなどして候補者を勧誘します。最近のサイエンスの記事の一つに強力なjunior faculty候補を獲得すべく上層部にかかけあい、ノーベル賞受賞者4人を有する金持ち大学に競り買ったChairmanの苦労話がのっています。[<http://nextwave.sciencemag.org/cgi/content/full/2002/12/12/5?>]

大学側も大変ですが、ポジションを探している候補はもっと大変です。結局、市場は買手市場です。何十という大学に応募し、インタビューの招待がくるのを待ちます。大学側は最初のインタビューに3~10人程の候補を呼びます。この段階で、候補は最初の何十分の一に絞られるわけです。インタビューではセミナーの他、10~15

人程度のfacultyと面接をし、faculty、大学院生、ポスドクと昼食、夕食をとともにします。おいしいワインを勧められたりしますが、ここで酔っぱらうわけにはいきません。あくまでも、パワーディナーに徹します。採用に関しては、departmentのchairmanの意向が強く働くとはいえ、すべてのfaculty memberの意見、時にはポスドク、大学院生の意見やセミナーへの評価も尊重されます。採用される側としては、インタビューで会うすべての人に決定権があると仮定せざるを得ませんから、全員に好印象をもたれるよう努力します。Faculty一人につきインタビューは通常30~45分程度ですが、この間に進行中の研究プロジェクトを教えてください。すべての教授の話をつォローし、うまく相槌をうち、さらに印象づけられるような的を得た質問をときどきするのは、なかなか難しいことです。このためには会う人全員の経歴、主要論文をあらかじめ知っておく必要があります。私は往きの飛行機の中ではもっぱらこれから会うfacultyの論文を読みあさっているのですが、facultyの人数が多くなると混乱することもしばしばです。秘書さんに部屋に通された後、「えーっと、この人の研究は、なんだったっけ」と思い出すまで冷や汗をかいたことも一度や二度ではありません。大学によっては免疫学が大きなdepartmentの一部であることもあったりします。こうなるとインタビューの相手の専門は免疫とは限らず、内分泌だったり、生化学だったり、細胞生物だったりします。たとえば、ショウジョウバエや酵母の話だったとしても、うまく話を合わせられねばなりません。自分の専門分野の知識のみならず、幅広い生物学への知識と洞察力を問われているように思います。

このように苦難に満ちあふれたジョブインタビューですが、さまざまな分野の人々との対話から得られるものも多く、今後の研究活動の上で非常に有意義な経験になっていくであろうと信じております。

国籍と言葉の壁を乗り越えて、このアメリカで孤軍奮闘しているハム太郎の就職活動日記を終わりにしたいと思います。最後になりましたが、皆様のご健勝をこの地よりお祈り申し上げます。

## 「焦り」の度合い

樗木 俊聡 Toshiaki Ohteki 秋田大学医学部生体防御学分野（旧寄生虫学講座）

1987年に東北大学大学院歯学研究科で免疫学の研究を始めてから15年、昨年9月1日より秋田大学医学部生体防御学分野（旧寄生虫学講座）で研究室を開設させていただきました。私はこれまで素晴らしいボスのもとで薫陶を受ける機会に恵まれてきました。講義中、「免疫学には夢がある！」という熊谷勝男先生（東北大学名誉教授、現ティール研究所所長）の一言がこの世界に入るきっかけでした。熊谷教室で熊谷勝男先生と安保徹先生（新潟大学医学部教授）には、免疫学の醍醐味とお酒の嗜み方を御教授していただきました。1992年に東北大学を離れてスイス・カナダでの5年5カ月の留学生活を経験しましたが、各々の留学先のボスであるRob (H. Robson MacDonald, ルードウィヒ癌研究所副所長)とPam (Pamela S. Ohashi, オンタリオ癌研究所・トロント大学教授)が私の研究の興味を尊重してくれたのは何よりの幸運でした。そして小安重夫先生（慶應義塾大学医学部教授）には私が独立するチャンスをいただきました。すべてのボスとは今も交流が続いており、まったく違うタイプの5人のボスと出会ったおかげで、私なりに“めざすボス像”が臚げながら見えるようになった気がします。

秋田大学医学部生体防御学分野（旧寄生虫学講座）は秋田大学創設（1970年）以来、主に寄生虫学の教育と研究を行ってきており、免疫学会の会員の皆様はあまり御存知ないかもしれませんが、秋田大学医学部から私に託された使命は「免疫学の研究と教育」です。秋田大学への赴任が決まったとき、多くの先生方から貴重な御意見をたくさんいただきました。楽天派（？）の先生方は、「焦らずに5年ぐらいかけてゆっくり免疫学のラボを立ち上げなさい」「寄生虫学の勉強もするの？ 大変だな」「秋田は酒がおいしいよ！美人が多いねえ」。激励も兼ねてのアドバイスとポジティブに解釈しています。厳格派の先生方は、「教授は所謂すごろくの“あがり”ではない」「焦らないとダメだ」「遅くとも2年以内には初めの論文を出さないと忘れられる」。

私も基本的には後者の意見に賛成ですが、個人の資質の限界もあり、最後は自分の体力や精神状態と相談した上で「焦り」の度合いを決めることになりそうです。一流の料理人は平凡な材料からでもおいしい料理をつくり

出すことができます。平凡な料理人にも素晴らしい材料と調理場があればおいしい料理をつくることは難しいことではないでしょう。また、基礎講座の教授にとっては“研究がすべて”であり、研究者は他の誰も見い出していないものをいち早く見出し証明することによってのみ自分の存在意義を確認することができることも承知しているつもりです。私の真の実力が試されるような気がしています。

私は留学中に自然免疫系を担うNK細胞、NKT細胞、上皮内T細胞の研究を行い、それらリンパ球に共通かつ必須の分化因子がIL-15であることを見い出しました。帰国後も、IL-15が樹状細胞やマクロファージの機能成熟に重要であることを明らかにできたことは幸いでした。私の研究テーマには一貫性があるように見えるかもしれませんが、「いろいろやっていたら結果としてそうってしまった」というのが正直なところ。小安重夫先生の御好意により分家先の秋田でもIL-15の研究をテーマの1つとして続ける予定であり、今後は*in vitro*で見出した知見の生体内での重要性をさまざまな病態モデルを用いて検証してみたいと考えています。

免疫系は、さまざまな外来性病原体の侵襲から生体を守るという古典的な概念にとどまらず、個体の恒常性維持に必須の監視システムと理解されています。私は今後、この免疫学はもとより生命科学の“謎解き”の世界に魅了され続けていくに違いありません。しかし、生命科学の神秘の前では人間の英知（私の英知だけかもしれませんが）など微々細々たるものです。これまで多くの自然科学者が寄ってたかって“謎解き”をしてきたにも関わらず依然として謎だらけです。また、少々品のない言い方かもしれませんが「遂にあこがれの女性のハートを射止めた（大発見をした）と思っていたのに、冷静になって考えてみたら手も繋いでいなかった（大した発見ではなかった）」こともしばしばです。「この世界で生かされて謎解きをさせてもらっている」という姿勢を忘れずに粘り強く研究を続けていくことで何かを形に残せれば！とと考えています。

今後とも免疫学会の先生方の御指導の程よろしくお願い申し上げます。

# それはサル部屋ではじまった

宇高 恵子 Keiko Udaka 高知医科大学免疫学

<http://www.kochi-ms.ac.jp/immunol/index.html>

善は急げと、早々に高知に越してきた。もう少しでかけ合わせが終わるはずだったものをはじめ、700匹を越えるマウスの移動をどうしたものか。ケージごとに遺伝背景が違う。自分たちで世話をしてきた汚染だらけのマウスである。運送業者は生きたネズミはだめ。動物業者に頼むお金もない。自家用車で数回往復を考えたが、高知に住所がなくては車も買えない。自分もタイミングを合わせて移らなければ世話ができない。

無理を聞いてくれる運送屋があった。遠心機もチューブも試薬も液体窒素もマウスも、いっしょくたである。最終列車に飛び乗り、翌日待ちかねた荷物が到着した。最後にネズミがでてきた。発送日の喧騒に、たった一人の助っ人であった院生は高知に着くなり熱を出して寝込んでしまった。だから、夜行のバスにのって高知駅から自転車なんかで来ないで、体力温存策をとればよかったのに。学生とはしょせん、おろかなものである。夜にまわってネズミを開けると、元気どころか、やけにウキウキ、チョロチョロ。こんなにうれしそうなネズミは久しぶりである。ほっとしたのもつかの間、な、なんと、仕切りにトンネルをあけてあっちへいたりこっちへ着たり。どうりでウキウキ、のはずである。つかもうとすると、スルリと隣に逃げる。幸いSPFの管理がきびしい動物施設で、空調もドアも別系統のサルの検疫室を一時的に融通していただけた。場所は確保できたが、まざったネズミをあとで解析ができるように考えながら移していると、気が変になってきた。ようやく応急措置を終え外に出てみると、白々と夜が明けていた。よくまあ、私自身に加えて、こんなやっかいものを引き受けてくださるところがあったものだ。つくづく大学の寛容さに頭が下がった。

引越して論文投稿が遅れて、それが何より辛い。今は忍の一文字である。ひとりで講座の書類書きと会議役をやっていても研究の効率は悪い。ついに教授室に実験器具を持ち込み、秘書さんまで実験にひきずりこんで奮闘の毎日である。彼女の言うには、私、きたない仕事でもOK、前に須崎の家の近くで、突然目の前に、頭が半分欠けた子猫が空からドサッと降ってきたけど大丈夫でした。ここのカラスは迫力が違う。彼女が世にいう、はちきん(男は「いごっそう」、女は「はちきん」、漢字はまだ不明)か? まったい、という形容詞らしきものもまだよくわからない。前任の藤本先生のおかげで免疫

の仕事はすぐにできた。FACSscanもガンマ線照射機もガンマカウンターも、ハーベスターもある。山岸先生や稲葉先生、湊先生が奮闘して工面してくださったことが昨日のように脳裏を走る。藤本先生のようにまともでないので、すでにあちこちでひんしゅくを買いはじめている。愛嬌で許されているうちにどこまでやれるか、運のみだ。機器センターが完備していて、かつ、すいているので待つことがない。ラッキーの連続だ。一流の研究をしている講座がいくつもあることがわかった。ひとりでは無理でも、2、3人そろえば、たいていのことはできるようになる。

職探しをしてみて、自分でも気づかないうちに、どれだけ多くの方に暖かい応援をいただいていたことが、はじめて気がついた。これら無数のご厚情にどのような形でお返しができるのか、戸惑っている。もっとまともな候補者もあった中で私のようなものを選んでいただいた大学の寛大さにも頭が下がる。ぜひとも、一日も早くここでオリジナルな仕事を出してお返ししたい。

新学期早々、週3回2時間の講義がある。無理を押しして非常勤講師をお願いした免疫学会の先生方には、ご快諾いただき、こんな私なのに、と感謝でいっぱいになった。独法化で確実に経営破綻に陥るこの大学で、とにかく最後の一日までねばってみようと思う。講義もアメリカのように対話形式でやってもいいらしい。ひとりでもふたりでも自分の足で立てる学生を育てられないものか。国立大学医学部のびり争いから逃れるためにかなりの圧力もある。この大学は、自動車学校(免許が取ればいい)という陰口も聞かれるくらい成績本位で学生がきており、卒後は都会へ帰ってしまうので、高知県は慢性的な医師不足で、大学病院の研修医さえ確保できないらしい。適性に欠ける学生も多い。向いた人を取ることはできないのか。国立の壁は大きい。

20年ぶりに雪をかぶった石鎚の険しい雄姿を眺めながら車を飛ばせば、四国はひとつになっていた。季節がめぐれば、久しぶりに石鎚に登ってみよう。あの頃の自分に出会えるかもしれない。あの県の間人は、日本なんか見ておらん、海のむこうの国を見据えて生きておる、がんばりなさい。恩師の山岸先生の言葉に背中をおされるように、冬を引き戻したいような気持ちで仕事のペース回復にチャレンジしている。

# A rolling stone は何処へ行く

岡田 誠治 Seiji Okada 熊本大学エイズ学研究センター予防開発分野

平成14年9月から熊本大学エイズ学研究センター予防開発分野を担当することになりました。当教室は、HIV-1が感染しAIDSを発症する小動物モデルを細胞工学および遺伝子工学的手法を用いて作製し、AIDSの病態解析とワクチン等の治療法の開発を行うことを目的に新たに開設された講座です。7年前には僻地診療所の所長をしていた私がAIDSの基礎研究をしようとは、大学卒業時には夢にも思っていませんでした。

私は、良き臨床医になることを志して地域医療に力を入れている自治医科大学に入学しました。卒業後、地域中核病院に勤務する傍ら、週に一度の研修日を自治医大血液科に通いました。最初、須田年生先生（現・慶應大学）に造血の基本的な手技の手ほどきを受けた後、その頃新しく研究室を立ち上げFACSを導入された理化学研究所の中内啓光先生（現・東京大学医科学研究所）の元に通うことになったのが、私と免疫学との出会いでした。週6日は毎晩のように救急車が来る野戦病院のようなところで臨床に明け暮れ、週1日研究をする生活が4年間続きました。幸い、西川伸一先生の作られた抗c-kit抗体を用いた造血幹細胞の純化の仕事が軌道に乗り、いくつかの論文を出すことができました。須田先生や中内先生と夜遅くまで議論したり、怒られたり、Scienceの基礎とその面白さをたたき込まれた時代でした。

その後2年間休職し、1年を自治医大血液科での臨床研修に充て、翌年ウィーンのEF Wagner 博士（IMP；Research Institute of Molecular Pathology）の元に留学しました。IMPは基礎研究に特化した研究所で、日本人は自分だけ、M. D. も自分だけという環境で“Science & Art”（なんといっても芸術の街Wienです）を学びました。

帰国後3年間、僻地診療所に所長として勤務しました。これは貴重な人生経験でしたが、この間、造血研究の主体は胎生期造血等に移り、急速な進歩を遂げていました。自治医大の義務年限終了後どうするかは相当悩んだのですが、Scienceに飢えていた私は、EF Wagner博士の友人である徳久剛史教授にお世話になることになりました。千葉大学は、皆さんご存知のとおり日本の免疫学のメッカのひとつです。また、徳久教授はトランスジェニックマウスの技術を日本に導入した先駆者の一人であるため、自分の研究の方向性は必然的に遺伝子改変マウスを用いた転写因子による造血幹細胞と免疫担当細胞の機能調節機構の解明に向かいました。千葉大では免疫現象を個々

の反応ではなく、マウスという“個体”を通してみることの重要性を学びました。そして、自分の臨床医としての経験と造血・免疫系の基礎的な技術が生かせ、しかも臨床に直結した研究ができるということで、自分には未知の分野であるエイズの世界に飛び込むことになりました。

熊本大学エイズ学研究センターはAIDSの研究を推進する目的で平成9年に設立されました。10階建ての建物の上層はすべてマウス用の眺望の良い高級住宅（動物資源開発研究センター）です。幸いにも私のマウス達には最上階の特等室が与えられましたが、私の研究室は1階と2階の最下層にあります。熊本城や遙かに阿蘇の山々が見渡せる基礎研究棟を羨ましく見上げつつ、せめてScienceの見通しは良くしておきたいと考えながら研究室を立ち上げています。

熊本では研究三昧の生活を夢見ていたのですが、教授職というのは思ったよりも雑用とストレスが多く、なかなか思い通りに物事が進みません。また、CO2インキュベーターが2台続けて不良品であったり、実験室の下水の逆流に悩まされたり等々トラブルは絶えませんが、自分のラボを作り上げることは楽しいことです。2月から鈴伸也さんを講師を迎え、4月からはポストドクと大学院生も来ることになり、何とか研究室としての形が整いつつあります。

私は、大学卒業後17年間で10回引っ越し、7つの全く性格の異なった職場（診療所から大学まで）を経験しました。“A rolling stone gathers no moss.”という諺には、職（テーマ）をよく変える人は成功しないという意味と活動する人は常に新鮮であるという2つの相反する意味があります。Scienceの世界では専ら「石の上にも三年」スタイルが好まれるようですが、「転石苔むせず」スタイルもなかなか捨てがたいものがあるのではないのでしょうか？私は“A rolling stone”ですが、熊本まで転がってきたのは自然の流れだけではなく、多くの「師」による導きがあったからだと思います。このちっぽけな石がどこまで転がっていくのか、まだまだ行き着く先はわかりませんが、熊本大学という動物実験・AIDS研究・免疫学的研究を行うには願ってもないすばらしい環境を与えていただきました。これからは、モデルマウスを武器にAIDSという免疫学的には複雑怪奇な病気の病態解明と治療法の開発に取り組んでいきたいと思いません。

# 「病気に至るシグナル伝達」の研究をめざして

緒方正人 Masato Ogata 三重大学医学部生化学講座

平成14年9月に大阪大学医学系研究科（濱岡利之教授）から三重大学に赴任し、研究室を主催させていただくことになりました。三重大学は、津市内にあります。津市は、県庁と大学を除けば他には何もないような静かな（静かすぎる）街です。もっとも、研究室と家を往復する毎日では、どこに住んでもあまり代わり映えしないのかもしれませんが。うかつにも赴任後に気づいたのですが、この地域は東海地震、東南海地震の警戒地域であり、NHK テレビでも毎朝のように「地震防災一口メモ」というものを聞かされます。平成7年に阪神大震災を経験した者としては、二度目の震災は勘弁して欲しいと思っております。

さて、このたびはニュースレターに執筆の機会を与えていただきましたので、これまでの研究の紹介と今後の抱負を述べさせていただきます。

かなり以前になりますが、シグナルを負に制御する分子としてチロシン脱リン酸化酵素（Protein Tyrosine Phosphatase; PTP）に興味をもちました。当時、チロシンキナーゼによるシグナル伝達経路が次々と明らかになるのを見て、単純な発想ですが、シグナルがどう伝わるかの研究の一步先に、それがどう抑制されるかの研究があるに違いない、その研究には、PTPが面白いと思ったわけです。まず、新しいPTPのクローニングから始めて、次にそれが結合する分子を検索し、PTPのファミリーの一つがERKやp38などのMAPキナーゼ（MAPK）と結合することを見つけました。PTPがMAPKの制御分子として働くなら面白いと喜んだのもつかの間、そもそもMAPKそのものにして生体レベルの意義は不明な点が多いということが分かってきました。そこで、ここ数年は、MAPK経路とその制御系の意義を、ノックアウトやノックインマウスで明らかにする研究を行っております。

ERKやp38などのMAPKは、活性化に関わるMAPKK、抑制に関わる脱リン酸化酵素、下流で働く基質などさまざまな分子と結合します。MAPK経路のネットワークの实体は、このような分子間の結合によって成り立っており、MAPKの結合部位に変異を導入して他の分子との結合性を変化させれば、ネットワークの成り立ちを研究することができます。

例えば、ERK2に*sem*型と呼ばれる点突然変異を導入

したノックインマウスを作成しました。このマウスでは、ERK2を抑制する脱リン酸化酵素との結合性が失われ、ERK2の異常な活性化によってマウスが死亡しました。現在は、*sem*型ERK2を免疫細胞でコンディショナルに発現させその影響を検討中です。一方、*sem*型p38のノックインマウスでは、p38のさまざまな基質のうちMAPKAP2と呼ばれるセリン/スレオニンキナーゼとの結合性が失われ、LPS投与で誘導されるTNF-などのサイトカイン産生が大きく阻害されました。p38のノックアウトマウスは致死ですが、*sem*型p38のノックインマウスは生存可能で、p38の下流で働くネットワークが、初期発生に必要な経路と、LPS応答性に必要な経路に分割できることが分かりました。これまでは、主にシグナル伝達で働く役者をリストアップする研究が行われてきましたが、今後は、役者が構成するネットワークの实体と意義について、御紹介したような分子間の相互作用を中心に研究することも重要であろうと思っております。

*sem*型変異は、もともとショウジョウバエで複眼の発生異常を起こす変異で、八工の「病気」の遺伝子といえます。上記の研究成果は、「病気」の遺伝子をシグナル研究に応用する有用性を示唆します。これまで生体レベルのシグナル研究で、線虫やショウジョウバエなどの遺伝学的アプローチが成功を収めてきました。関連する複数の変異を重ねることで、ネットワークの实体が研究できます。現在ヒトでは、遺伝子多型を利用した疾患関連遺伝子の検索が花盛りで、シグナル研究に役立つ変異体の宝庫ともいえます。喘息やアトピーなど免疫病の多くは多因子疾患と言われますが、このことは、一つ一つでは表現型の弱い、つまり発症に至らない変異が、複数積み重なって強い表現型、つまり発症に至った、と見ることが可能です。であるならば、ヒトの遺伝子異常をノックインマウスで重ねることで、究極の疾患モデルマウスが作れるのではないかと思います。同時に、重ね合わせた遺伝子が、免疫病の発症に至る過程でどう関連するかを生体レベルで明らかにする研究、つまり「免疫病に至るシグナル伝達」を明らかにする研究にもなります。

今後、このような研究に是非取り組みたいと考えています。どうぞ皆様、宜しくお願い致します。

## 理事会だより・お知らせ

- 1 . 第13代日本免疫学会会長に、高津聖志氏が選出されました（任期は2003年1月～2004年12月まで）。  
庶務幹事は烏山 一氏、会計幹事は小安重夫氏が担当することになりました。
- 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2003年1月～2006年12月まで）。  
審良静男氏、小安重夫氏、斉藤 隆氏、徳久剛史氏、垣生園子氏、平野俊夫氏、渡邊 武氏（五十音順）。  
なお、高津聖志氏の会長就任に伴う理事の欠員に対して、前回の理事選挙で次点の烏山 一氏を理事とすることが決まりました（任期は2003年1月～2004年12月まで）。
- 3 . 新監査に、白井俊一氏、谷口 克氏（五十音順）が選出されました（任期は2003年1月～2004年12月まで）。
- 4 . 新評議委員（半数改選）として、再選を含む113名の方が選出されました（任期は2003年1月～2006年12月まで）。なお、評議委員は『International Immunology』誌の購読が義務づけられていますのでご確認下さい。
- 5 . 賞等選考委員会委員のうち6名が小安重夫氏、笹月健彦氏、谷口 克氏、宮坂昌之氏、山本一彦氏、渡邊 武氏（五十音順）に替わりしました（任期は2003年1月～2004年12月まで）。委員長は高津聖志氏です。学術集会プログラム委員長が稲葉カヨ氏に、JSIホームページ委員長が宮坂昌之氏に替わりしました。
- 6 . 日本免疫学会会長の諮問機関として「学会のあり方検討委員会」（委員長：斉藤 隆氏）が設置されました。また、2010年予定の国際免疫学会を日本で開催するべく、「国際免疫学会招致委員会」（委員長：高津聖志氏）が設置されました。
- 7 . 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15年度（第33回）日本免疫学会総会・学術集会  
渡邊 武会長のもとで、2003年12月8日(月)～10日(水)に「福岡国際会議場」で開催予定です。  
平成16年度（第34回）日本免疫学会総会・学術集会  
小野江和則会長のもとで、2004年12月1日(水)～3日(金)に「札幌Hotelロイトン」で開催予定です。  
平成17年度（第35回）日本免疫学会総会・学術集会  
高津聖志会長のもとで、2005年12月13日(火)～15日(木)に「横浜パシフィコ」で開催予定です。
- 8 . 平成15年度のサマースクールは2003年7月28日(月)～31日(木)に「淡路夢舞台」で開催予定です。
- 9 . 平成15年度の日本免疫学会賞の募集受付中です。締め切りは2003年5月30日(金)です。詳細はホームページをご参照下さい。
- 10 . Melchers ' Travel Award（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）が前パーゼル免疫学研究所長 Fritz Melchers 博士ご夫妻のご厚意により本年度も継続されることになりました。詳細はホームページをご参照下さい。

11 . 日本免疫学会員で2002年9月1日以降、新たに教室や研究室を主催された方の所属と連絡先をお知らせ致します。

榑木 俊聡：秋田大学医学部寄生虫学講座

TEL：018-884-6089 FAX：018-884-6444 E-mail：tohteki@med.akita-u.ac.jp

長澤 丘司：京都大学再生医科学研究所生体システム医工学研究部門生体システム制御学分野

E-mail：immunol@osk.3web.ne.jp

tnagasa@lab.mch.pref.osaka.jp

野々山恵章：防衛医科大学校小児科学講座

TEL：042-995-1621（医局直通） FAX：042-996-5204 E-mail：nonoyama@me.ndmc.ac.jp

菅原俊二：東北大学大学院歯学研究科 口腔病態・生体防御学講座 口腔免疫・遺伝子制御学分野

TEL：022-717-8320 FAX：022-717-8322 E-mail：sugawars@mail.cc.tohoku.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

12 . 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。

審良静男氏 大阪科学賞

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

13 . 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。

14 . 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，鳥山 一 karasuyama.mbch@tmd.ac.jp)

日本免疫学会ホームページアドレス

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

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/newsletter.htm>

特 集

抑制性T細胞：過去と現在

- 特集「抑制性T細胞：過去と現在」にあたって 小安重夫 2  
抑制性T細胞：過去と現在 多田富雄 3  
外から見たTsの世界：歴史は繰り返す 石坂公成 4  
抑制性T細胞と臓器移植 奥村 康 5  
抑制T細胞 谷口 克 6  
サプレッサーT細胞研究雑感 浅野喜博 7  
何故、今、制御性T細胞なのか 坂口志文 8  
制御性T細胞：現在と未来 堀 昌平 9

\*

- 日本免疫学会会長就任にあたって 高津聖志 1  
「第32回日本免疫学会学術集会」を振り返って 垣生園子 10

\*

ミーティングレポート

- 「International Symposium on "Regulation of Immune Response in Health and Disease"」レポート  
村上正晃, 石原克彦, 平野俊夫 11

\*

日本免疫学会賞を受賞して

- 免疫学におけるクロマチン構造変換との出会い 生田宏一 15

\*

- 『International Immunology』からのお知らせ  
“Outstanding Merit Award” 16

\*

シリーズ; Hope登場

- 急がば回れ 谷内一郎 18

\*

シリーズ; 海外便り

- とっとこ就職ハム太郎 in USA 小林弘一 19

\*

シリーズ; 新たな研究室を開くにあたり

- 「焦り」の度合い 樗木俊聡 20  
それはサル部屋ではじまった 宇高恵子 21  
A rolling stone は何処へ行く 岡田誠治 22  
「病気に至るシグナル伝達」の研究をめざして 緒方正人 23

\*

- 理事会だより・お知らせ 24, 25

ニュースレターのバックナンバーもぜひご覧ください!!

日本免疫学会ニュースレターホームページ:

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

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

編集: 鳥山 一 (東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科) / 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) / 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)

2003年4月1日 Printed in Japan