

JSI Newsletter

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

特集 免疫学研究；最近のトピックス

CONTENTS

- *
- B細胞記憶の形成と維持 竹森利忠 2
- ケモカインとリンパ球動態；B1細胞遊走異常と全身性自己免疫 石川 昌 3
- 骨髄幹細胞の多様性と可塑性をめぐる謎 中内啓光 4
- NotchシグナルとT細胞分化 穂積勝人 5
- インターフェロンとp53；免疫系と発がん制御の新しい繋がり 谷口維紹 6
- クラススイッチのマスター遺伝子；AID研究の流れ 村松正道，本庶 佑 7
- Fc受容体研究の動向；負の制御のゆくえ 高井俊行 8
- 免疫系のエピゲネティクス 宮武昌一郎 9
- SOCS1と免疫制御 吉村昭彦 10
- *
- 新規特定領域研究「免疫監視の基盤とその維持・制御」の発足にあたって 渡邊 武 12
- *
- 免疫サマースクール2003「免疫学の夢と不思議」を開催して 生田宏一 13
- 免疫サマースクール2003に参加して「大収穫でした！」 川上登美子 14
- 免疫サマースクール2003に参加して「夢舞台で見た夢」 森下英晃 15
- *
- 新シリーズ；各種委員会活動
- 日本免疫学会・学会あり方検討委員会について 斉藤 隆 16
- *
- シリーズ；Hope登場
- B細胞の記憶と私の分化成熟段階 高木 智 17
- ピベット片手に思うこと 熊ノ郷 淳 18
- *
- シリーズ；海外便り
- ニューヨーク16年の走馬灯 辻 守哉 19
- アウトサイダー的独白 多賀谷 温 20
- *
- シリーズ；新たな研究室を開くにあたり
- FAQ 瀧 伸介 21
- 変幻自在なシャペロンに魅せられて 鶴殿平一郎 22
- 足もとの花にも目を向けて 浅尾裕信 23
- *
- 理事会だよりとお知らせ，編集後記 24

B細胞記憶の形成と維持

竹森 利忠 Toshitada Takemori 国立感染症研究所・免疫部

記憶B細胞はいつどこで産生されるのか？「記憶B細胞は体細胞変異により高親和性を獲得した胚中心B細胞より産生される」が定説である。1990年Rajewsky博士のグループは、二次免疫後の抗体産生細胞のハイブリドームを作製し、発現する免疫グロブリンH鎖可変領域遺伝子(V_H)には、高頻度に抗原に対する親和性の上昇を促す変異が蓄積することを報告した。この結果は、記憶B細胞は胚中心で体細胞変異を蓄積し抗原の選択を受ける可能性を示唆する。その後、胚中心形成に必要な分子を欠損するマウスでは高親和性抗体による二次免疫反応が抑制されることが明らかにされ、「記憶B細胞は胚中心で産生される」との意見が定着した。

われわれは純化精製した記憶B細胞の V_H 遺伝子に蓄積する体細胞変異のパターンを解析した。この結果、約1/4の細胞集団では体細胞変異が認められず、また高親和性を有する集団は全体の30～40%に留まることが示唆され、胚中心での高親和性細胞の選択が記憶B細胞産生のための必須の条件ではないこと、また、一部の記憶B細胞は胚中心形成前に産生される可能性が推察された。さらにTokuhiya博士のグループは、Bcl-6欠損マウスを用いて、胚中心の形成を伴わずに低親和性記憶B細胞が産生されることを初めて明らかにした。以上の結果を総合すれば、記憶B細胞は胚中心形成前および形成後に産生される可能性が示唆されるが、さらに一歩踏み込めば、「記憶B細胞（セントラルメモリー）は胚中心形成前の免疫初期に産生され、その後胚中心に移動し体細胞変異を蓄積し抗原選択を受ける」との可能性が浮上する。胚中心では長期の寿命をもった抗体産生細胞（エフェクターメモリー）が産生され骨髄で維持されるが、われわれの最近の解析結果は、エフェクターメモリーはセントラルメモリーの産物ではなく両者が別系列に属するアイデアを提供する。

記憶B細胞は産生後一定の細胞数で長期に維持される。維持に対する抗原の役割については複数の意見がある。Maruyama博士らは、産生された記憶B細胞の V_H 領域を他の抗原結合性を有する V_H 領域と交換しても長期に維持される可能性を示し、抗原非依存的な記憶B細胞の維持を支持した。一方Gray博士やCarroll博士は、記憶B細胞を非抗原感作ホストに移入し長期に放置すると二次免疫応

答が欠如することを報告し、抗原依存的な記憶B細胞の維持を推論した。われわれも同様の細胞移入の系で同様の結果を観察したが、驚いたことに、Fas不全記憶B細胞を移入すると抗原非存在下で長期に維持され二次免疫応答を惹起する。この結果は、記憶B細胞の抗原非依存性の維持に、Fasを介したシグナルが関与する可能性を提示する。

その昔、B細胞の寿命についてシビアな論議があった。Coutinho博士は移入した細胞のLPS反応性を目安にB細胞の寿命は短いと力説し、Rajewsky博士はBrdU標識細胞を標的として測定し寿命は約4カ月であると主張した。2001年、Rajewsky博士のグループは、RAGのコンディショナル欠損マウスを用い骨髄から新たに流出する細胞をブロックした条件下で、脾臓濾胞B細胞の半数が約4カ月で消失するが、辺縁帯B細胞およびB1細胞の数は1年以上経過しても変わらないことを示した。記憶B細胞の寿命も同様に長いと推定され、われわれの計測では産生後180日経過してもその数は一定に維持されている。

記憶B細胞の長期維持に関与する分子を同定することを期待して、精製した記憶細胞で発現増強あるいは発現減少する遺伝子のクローニングを行い、得られた遺伝子のうち3つが細胞の生存維持に関与する可能性が推察された。1つは新規アダプター様構造、1つはGTP結合ドメインを有し、辺縁帯B細胞およびB1細胞にも発現する。他は脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy; SMA)の原因遺伝子であるsurvival of motor neuron 1 (SMN1)遺伝子であり、この遺伝子のヒトホモログは脊髄下部-motor neuronに強く発現し、その欠損は神経細胞の変性を招く。Dreyfuss博士のグループはHela細胞株を用いて、SMN1蛋白質はRNP複合体に結合することを明らかにし、RNA代謝に関与する可能性を推察したが、この蛋白質が高発現する場合は、細胞の系列や分化段階に対応して多様な機能を有する可能性が推定されている。B細胞株で高発現させたSMN蛋白質は、RNP複合体以外のこれまでに報告のない複数の蛋白質と結合し、これらの蛋白質の機能がわれわれの興味の対象となっている。また、重篤な病型を示すSMAの患者は頻回に感染症を併発し死亡するが、この感染が、B細胞不全を反映するか否か明らかにすることは治療の観点から重要と考えている。

ケモカインとリンパ球動態； B1細胞遊走異常と全身性自己免疫

石川 昌 Sho Ishikawa 東京大学大学院医学系研究科分子予防医学教室

もう20年以上も前になるが、私が学生の頃の免疫学会では、MHC拘束という現象に関して、Altered self とか Dual recognition とかの議論が白熱していた。その後 T細胞受容体遺伝子の単離・同定、MHC分子の結晶構造の解析、MHC/抗原ペプチド/TCRの三分子複合体の結晶構造の解析により、MHC拘束という現象が見事に視覚化されたことを思うと、その歴史的な到達度の高さに感慨深いものがある。そして昨年サイエンスに発表されたGermainらの仕事に象徴されるように、今後は免疫応答を時間軸を含めた4次元的な映像として理解することが可能になりつつある。

免疫システムの三大特性は言うまでもなく多様性、免疫寛容、そして免疫記憶である。免疫寛容、特に自己免疫疾患における免疫寛容破綻機序の問題は、いまだに多くの免疫学者にとって魅力的なテーマである。私たちはBWF1マウスにおける全身性自己免疫病態を、B細胞ケモカインの異所性高発現とB1細胞の遊走異常による「免疫応答の場の構築の異常」という観点から理解しようとしている。

ループ腎炎を発症した加齢BWF1マウスの標的臓器においては、B細胞ケモカインBLC/CXCL13の発現が著明に亢進している。この異所的BLC高発現は、標的臓器に浸潤した成熟ミエロイド系樹状細胞によるものであるが、BLCはB1細胞に対してより強い細胞走化性を示し、標的臓器ではB1細胞の集積がしばしば認められる。加齢BWF1マウスの胸腺では血管周囲腔を越えて浸潤するB細胞が認められるが、試験管内で胸腺細胞とB1細胞を共培養すると、BWF1マウスでは本来クローン除去を受けべき特定のTCRV陽性のT細胞が増殖拡大する。したがってB1細胞の胸腺への遊走異常は中枢性トレランスを破綻する可能性が考えられる。

また、加齢BWF1マウスでは濾胞性ヘルパーT細胞の表現型をもつCXCR5陽性CD4T細胞が増加しており、B1細胞をこれらのT細胞と共培養すると抗DNA抗体を含むIgG抗体産生も促進される。このことは、標的臓器におけるBLCの異所性高発現がB1細胞や濾胞性ヘルパーT細胞の遊走異常をもたらし、IgG自己抗体を誘導する可能性を示唆している。

一方、腸管粘膜におけるIgA産生細胞の半分がB1細胞由来といわれており、これらのB1細胞から産生される

IgAは腸内細菌の侵入を防いでいる。興味あることに加齢BWF1マウスでは糞便中IgAレベルが著明に低下している。加齢BWF1マウスにB1細胞を静脈注射すると、腹腔や腸管へのホーミングが障害されていることから、糞便中IgAの著明な低下もまたB1細胞の遊走異常を反映しているものと考えられる。IgA分泌の低下は、腸管粘膜における自然免疫の破綻をもたらすことが推測されるが、実際、加齢BWF1マウスでは弱毒病原性大腸菌に対する感染抵抗性が低下している。バクテリアDNAには強力な免疫賦活作用があることから、腸管細菌叢や病原性細菌などの侵入は活発な抗体産生を促し、哺乳類DNAとの交差性により、大量の免疫複合体を形成することも予想される。

さらに、加齢BWF1マウスでは経口投与した蛋白抗原に対する経口寛容が成立せず、深部リンパ節における全身性感作が成立する。驚くべきことにOVAを経口投与された加齢BWF1マウスに同一抗原を吸入暴露すると、肺実質や肺胞洗浄液中に著明な好酸球増多が認められる。これらの事実は、加齢BWF1マウスでは、腸管免疫が破綻し、腸管粘膜と呼吸器粘膜とのクロストークが成立していることを意味している。腸管から摂取される膨大な種類と量の抗原に対して経口寛容が誘導されず、全身性感作が成立することは、SLEにおける全身性アレルギー反応の病態形成に本質的に関わっている可能性がある。

以上のように、BLCの異所的高発現によるB1細胞の遊走異常は、胸腺における中枢性トレランスの破綻、末梢におけるIgG自己抗体産生、腸管免疫の破綻をもたらし、全身性自己免疫疾患としての病態形成に重要な役割を果たしていると考えられる。すなわち、免疫応答の場の構築に不可欠な分子であるケモカインは、その反面において「場の異常」をもたらすことにより、疾患成立の直接的な要因となり得るのである。

免疫学はいまや機能的、概念的な理解から視覚的に理解できる新たな領域に達した感がある。近年の画像解析や顕微鏡の進歩は、局所における空間軸、時間軸を含めた形態と機能の合一的な理解を可能にしつつある。近い将来Th1/Th2応答やさまざまな局所免疫応答を、映画を見るように楽しむことができる日がくることを期待してこの稿を終わりたい。

骨髄幹細胞の多様性と可塑性をめぐる謎

中内 啓光 Hiromitsu Nakauchi 東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター・幹細胞治療研究分野

URL : <http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/sct/index.html>

昨今の再生医学に対する期待と盛り上がりは四半世紀前の免疫学の状況に通じるものがある。新しいもの、未知なものに対する関心と期待はいつの世の中でも変わらないものなのであろう。再生医学領域の話題の一つに組織幹細胞の可塑性がある。造血幹細胞や神経幹細胞に代表される組織幹細胞が所属する組織・臓器の枠組みを超えて分化する現象を可塑性と表現している。

最初に注目を浴びたのは1999年に『Science』に掲載された、培養神経幹細胞を放射線照射したマウスに移植したら血液細胞が産生されたというBjornsonらの報告である。これをきっかけに、幹細胞の可塑性をめぐる実にかくさんの論文が発表されるに至った。主なものをあげると、Krauseらは一個の造血幹細胞を移植したマウスを解析したところ血液細胞だけでなく気管上皮、腸管粘膜上皮、皮膚など、多臓器に渡ってドナー由来であることを示すGFP陽性細胞が存在していたと『Cell』に報告した。さらにOrlicらは、直接可塑性に言及しているわけではないものの、実験的に心筋梗塞を起こしたマウスの梗塞部位周辺にc-Kit陽性分化抗原陰性の骨髄細胞を移植したところ、死亡率の低下と心筋の機能回復がみられたことを『Nature』に報告した。加えて昨年は骨髄中にMultipotent Adult Progenitor Cell (MAPC) と名づけられた新しい幹細胞の存在が『Nature』にArticleとして報告された。この細胞は骨髄細胞中の接着細胞を長期間培養して得られる幹細胞で、その多分化能はES細胞に匹敵することから、究極の組織幹細胞とよばれている。ES細胞と異なり骨髄細胞から得ることができるので、倫理的な問題なしに自己の細胞を用いた再生医療が実現すると考えられる。

このように骨髄には可塑性に富んだ造血幹細胞(?)に加えて間葉系幹細胞 (Mesenchymal Stem Cell ; MSC) ,そしてMAPCが存在するわけであるから、骨髄細胞さえあればほとんどの臓器・組織が再生できると考えてもおかしくはない。実際、体中の組織幹細胞が骨髄によって供給されるという考えはとても魅力的であり、多くの真面目な臨床医の心を捉えてしまったようで、骨髄細胞を用いたいくつかの臨床治験が進行しつつある。

それでは骨髄幹細胞の多様性と可塑性の本態はどうなのだろう。上述の論文の多くはその重要性から世界中で追試されているものの、追試ができたという報告はほとんど聞かない。それどころか、幹細胞の可塑性の少なくとも一部は細胞融合によって説明できることが2つのグループによって『Nature』に発表された。さらにWeissmanらは

一個の造血幹細胞の移植によって骨髄が再構築されたマウスでは血液細胞以外にはほとんどドナー由来の細胞が存在しないこと、2匹のマウスを外科的に結合させてクロスサーキュレーション状態を作ったパラピオースマウスにおいても血液細胞以外はキメラ状態にならないことから、骨髄細胞が各種組織の生理的な再生にほとんど寄与しないということ、『Science』に報告した。ネガティブデータが一流誌に発表されるということからして、いかに状況が混乱しているかがお分かりいただけると思う。

それではなぜこのように造血幹細胞の可塑性をめぐるまったく異なる実験結果が一流誌に掲載される状況になっているのだろうか？ GFPやLacZでマーキングした骨髄細胞を移植した後に、各組織でGFPやLacZ陽性細胞の存在を調べればよいのだから簡単な実験と思われるかもしれない。しかし、現実にはこれがなかなか難しいのである。

血液系の研究を続けていて驚くことは、造血幹細胞のきわめて高い造血能力である。GFPでマーキングした造血幹細胞が一個でも致死量放射線照射したマウスに生着すれば、その後ずっと血液細胞のかなりの部分がGFP陽性となる。血液系は実に多彩な機能と形態よりなる細胞より構成されているが、とくにマクロファージ系の細胞は種々の臓器で形態を変え、とても血液細胞とは思えないような形で全身のいろいろな場所に存在する。したがって骨髄細胞の可塑性を言うためには各臓器にGFP陽性細胞がいるというだけでは十分ではなく、臓器特異抗原と血液細胞特異的抗原に対する多重染色を行って血液細胞ではないことを証明することが必要である。個人的にはこれまで報告された可塑性の多くは細胞融合よりはむしろ血液細胞を見誤っているのではないかと考えている。また、MSCやMAPCなどは培養中にエピジェネティックな変化が起こり可塑性を獲得した可能性が考えられ、骨髄細胞中からMAPCが樹立されたからといって、必ずしも同じ能力をもつ細胞が生理的な状態で骨髄中に存在するとは限らない点に注意すべきである。むしろ培養している間にどのようにして広範な多分化能を獲得したかを調べるこそ、再生医療実現のための基盤的な知見につながる重要な研究課題ではないだろうか。

研究を成功に導くには思い込みが重要であることは否定しないが、実験のデザインや結果の解釈にあたっては先入観を排し、注意深く冷静に真実を追究していくことが必要である。免疫学がそうであったように、再生医学も混沌とした状況からいち早く抜け出て、これからの20年間に大きく進展することを願っている。

NotchシグナルとT細胞分化

穂積 勝人 Katsuto Hozumi 東海大学医学部基礎医学系免疫学部門

今回の特集、免疫学研究；最近のトピックスに、NotchシグナルとT細胞分化というテーマを編集委員の方々に取り上げていただき、免疫学全体の中でもトピックスというに足る進歩をとげている分野と評価されたように思われ、この方向を模索している研究者としてとてもうれしく思います。Notchシグナルは、T細胞分化のいくつかの分岐点にて機能しうることが示されていますが、今回の寄稿では、とくにT細胞分化決定における役割について議論してみたいと思います。

Notch分子がT細胞分化に関与することを示すもっとも明確な解析は、Cre-loxP系を用いたNotch-1誘導型遺伝子欠損マウスにて、生後遺伝子欠損を誘導するとT細胞が完全に消失することを示した報告です。ほぼ同時期に、活性化型Notch-1（Notch-1の細胞内領域、ICN1）を強制発現させた造血幹細胞は、B細胞にはまったく分化せず、骨髄中にCD4/CD8両陽性（DP）細胞のT細胞に分化することが示されるに至り、Notchシグナルは一義的にT細胞分化決定を誘導する可能性が示唆されました。Notchシグナルは、単純な細胞分化抑制を行う場合と、二者択一の場面でどちらか一方に分化を誘導する場合、という異なった作用が知られています。この両者はおそらく共通の機構によってなされていると思われませんが、现阶段では明確ではありません。先の報告の結果は、後者の型に当てはまるものと思われ。これに対し、造血幹細胞にICN1を導入後*in vitro*にて増殖因子存在下に培養すると、造血幹細胞を簡単に増幅可能で、多分化能を維持したままでクローン化すらできることが報告されました。興味深いのは、この培養の際にIL-7を添加すると、T細胞系列の性格をもつようになる点でした。IL-7Rはリンパ系幹細胞のマーカーとして用いられるように、IL-7に対する反応性の獲得はリンパ系への分化と相関しうことは容易に想像できます。ただ、こうした培養では、TCR遺伝子再構成に成功した、TCRを膜上に保持するT細胞を誘導することはできず、T細胞分化誘導にNotchシグナルがどこまで寄与できるのかについては疑問が残っていました。

昨年、B細胞分化誘導系として頻りに活用されてきた骨髄支持細胞OP-9に、DII-1を強制発現させ、その上で造血幹細胞をIL-7存在下に培養すると、TCR陽性DP細胞、さ

らに成熟CD8陽性T細胞までの分化を*in vitro*で再現しうることが報告されました。成熟T細胞の性状解析が十分ではなく、OP-9上のMHCクラスI分子を介した正の選択に関しては、胸腺でのそれをどこまで反映したものはさらなる解析が必要と思われませんが、DPステージまでの分化は確かに再現されていました。

われわれも、上記の報告とは独立して、OP-9+IL-7のB細胞分化系に着目し、リガンドではなく、ICN1を造血幹細胞に導入することで、T細胞分化とNotchシグナルの関係を解析しました。ICN1導入細胞は、OP-9上で、すべてThy1.2陽性細胞となり、通常認められるCD19陽性B細胞へはまったく分化しないことがわかりました。この細胞は、TCR陽性、さらにDP細胞へと分化し、ICN1を用いても完全な*in vitro*培養にてT細胞を誘導できることが明らかになりました。また、この分化誘導には、OP-9とIL-7の存在が必須であり、それはB細胞の分化とまったく同様でありました。こうした結果から、Notchシグナルは、リンパ系細胞への分化環境が整い、リンパ系への分化が進みつつある段階で、T細胞系列への分化を強力に誘導すること、しかしNotchシグナル単独ではT細胞分化を誘導しえないことがわかりました。

以上のような解析から、T細胞への系列決定は、DII-1とNotch-1の結合から発生するシグナルによって誘導されることが示されました。しかしわれわれは、DII-1誘導型遺伝子欠損マウスの解析から、DII-1はT細胞分化に必須ではないことを明らかにしており（今年度免疫学会にて発表予定）、Notch-1の生理的リガンドについては今後さらなる解析が必要と思われ。

上記のような*in vitro*でのT細胞分化誘導は、胸腺をまったく必要とせず、これまでのT細胞分化の常識を大きく変えるものになったと思います。しかし、*in vivo*では、ほとんどのT細胞分化は胸腺で起こることもまた厳然とした事実であり、胸腺という特殊な環境とNotchシグナルとの関係を分子レベルで解明することは、T細胞分化決定の本質を理解する上できわめて重要と思われ。こうした研究の進展に少しでも寄与することができるよう、さらに研究を進展させていきたいと考えております。

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。

インターフェロンと p53 ; 免疫系と発がん制御の新しい繋がり

谷口 維紹 Tadatsugu Taniguchi 東京大学大学院医学系研究科・免疫学講座

最近、インターフェロン(Type I IFN; IFN- α/β) が新たに注目を集めている。その大きな要因は近年になって明らかにされつつあるToll-like 受容体(TLRs)を介した、自然免疫系と適応免疫系の連携に関する研究の流れであろう。この流れによってAdjuvantというC. Janewayの言葉を借りれば、“免疫学者の Little Dirty Secret ”の実体が分子のレベルで解明されつつある。そもそもIFNの存在が示唆されたのは1935年に見いだされたウイルスの干渉現象(interference, 2種類のウイルスが同一宿主に感染した場合、どちらかあるいはお互いの増殖が抑制される現象)にさかのぼり、20年後にはIsaacsとLindemann, そして長野と小島によって現象から物質としての研究へと発展し、前者によってinterferonと命名された。それ以来、IFNの研究は2つの機能、すなわち抗ウイルス作用と抗腫瘍作用について基礎生命科学から臨床研究まで精力的な展開を見せてきた。一方で審良静男らの研究に代表されるように、種々のTLRの活性化がIFN遺伝子の誘導シグナルを伝達することが判明し、抗原提示細胞の分化・成熟との関係が注目を浴びている。過去を紐解けば R. Zinkernagel らの「ウイルスに対するCTL 応答の誘導にはIFN系が重要である」、との報告も現在の研究の流れから観れば興味深い。実際、当研究室の本田賢也らは審良・瀬谷司らと共同で、ウイルス感染や二重鎖RNA刺激による樹状細胞の成熟には実際IFNシグナルが必須であり、それにはTLR3以外の分子が関与していることを明らかにしている(K. Honda et al, Proc. Natl. Acad. Sci., USA; 印刷中)。

IFN系についてはその産生とシグナル経路の研究が大きく進み、JAKファミリーチロシンキナーゼ、STATおよびIRFファミリー転写因子の発見とその機能に関する研究がサイトカイン研究のモデルの一つとして大きく進展した。しかしながら、その抗腫瘍作用についてはよく知られていないのが実情である。実際IFNはがんの治療に使われ、その効果も確認されている。おそらく生体内におけるIFNの効果は多様に富んでおり、とくにNK細胞をはじめとする免疫系の活性化が抗腫瘍作用に貢献しているものと考えられる。しかしながら、一方で、IFNの効果は培養がん細胞でも見いだされており、そのメカニズムとしてアポトーシスの誘導も報告されている。一方、発がんの抑制機構としてもっとも良く知られ、解明が進んでいるのがp53によるアポトーシスの誘導である。p53は実際、がん抑制因子としての解析が大きく進展しているが、今日までその免疫系へのかかわりについては

否定的な報告がなされていた。

当研究室のD. Stoiber (現・ウイーン大学)はウイルスタンパクとIRFファミリーの相互関係を解析したいということで、高岡晃教と共に種々のウイルス性因子によるIFNシグナルの干渉について解析をしていたところ、パピローマウイルスE6タンパクを発現させた細胞において本来ユビキチン・プロテアソーム経路によって分解されるp53がIFN刺激によって誘導されることを見いだした。一方、高岡はp53欠損マウスが水疱性口内炎ウイルスに対して感受性であることを見いだした。これらの初期の観察はインターフェロンによるp53遺伝子の誘導とその抗腫瘍作用とのかかわり、そしてp53の抗ウイルス免疫応答への関与という以下の研究へと展開した。

p53遺伝子はIFN- α/β によって転写誘導を受けること、その誘導にはISGF3(STAT1,2,IRF-9よりなる複合体)転写因子がp53遺伝子に結合することによることが判明した。IFN- α/β シグナルはp53を活性化しないが、細胞内にp53を蓄積させることによってがん遺伝子の発現やDNA損傷などのストレスシグナルによるp53応答を増強させる。したがって、IFN- α/β シグナルは一見無駄(futile)に見えるが、むしろ細胞が受ける刺激に強く応答するための「制御された取引(regulated "trade-off"; Takahoka et al., Nature, 424,516-523, 2003)」を行っていると考えられる。実際、IFN刺激によってp53依存性のアポトーシスの増強が見いだされた。一連の結果は長らく不明であったIFNの抗腫瘍作用のメカニズムの一端を明らかにしたものと考えられる。我々はIFN- α/β によるp53の誘導は抗がん剤との新しい併用など、より有効ながんの治療法に貢献するかもしれないと考えている。

一方、免疫、という視点に立てばp53がウイルスによって活性化されることが判明したことは興味深い。実際、p53はウイルスによって活性化されアポトーシスを誘導すること、そしてこの応答は抗ウイルス免疫応答に重要な役割を果たすことが判明した。すなわち、ウイルスによって活性化されたp53は感染細胞に「迅速な死」をもたらすことによってウイルスの複製を抑制する、いわば他利的自殺行為(altruistic suicide)を誘導しているのであろう。実際、p53欠損細胞ではウイルス感染によるアポトーシスが阻害され、結果的にはウイルス産生のレベルがきわめて高くなる。今後はIFNとヒトがんの関係やウイルスのよって活性化されるp53依存性遺伝子の解析、p53と免疫系との新たな関係の可能性など追求することが重要となる。

クラススイッチのマスター遺伝子； AID研究の流れ

村松 正道 Masamichi Muramatsu 京都大学大学院医学研究科，分子医学系専攻，分子生体統御学，分子生物学
本庶 佑 Tasuku Honjo 京都大学大学院医学研究科，分子医学系専攻，分子生体統御学，分子生物学

僕の中からみたAID研究の状況を述べたいと思います。
1998年頃に，免疫グロブリンクラススイッチの刺激有無でcDNA サブトラクションをしたところ，発現パターンがクラススイッチの起こる場所とタイミングにぴったり一致する遺伝子が取れ，RNA 編集 cytidine deaminase であるAPOBEC-1に相同性があったので，activation-induced cytidine deaminase (AID) と命名しました。
1999年前半にAIDをB細胞株に強制発現させるとクラススイッチが誘導できることがわかり，AID欠損マウスの作成を急ぐことにしました。

一方フランスのA. DurandyとA. Fischerらは，クラススイッチとsomatic hypermutationの欠損する高IgM症候群(2型)の責任遺伝子を探していましたが，僕たちのAID遺伝子を用いた共同研究で2000年初頭にAID遺伝子変異こそが高IgM症候群(2型)の原因であることを示してくれました。同時期にAID欠損マウスではクラススイッチとsomatic hypermutationが完全に欠失していることがわかり祝杯をあげました。これらの発見はヒトとマウスの研究として『Cell』誌に連載で発表しました。

AIDはクラススイッチとsomatic hypermutationに必須の遺伝子でRNA編集酵素への相同性から，未知の組み換え酵素のmRNAにAIDがCからUの塩基置換を導入し，活性型の組み換え酵素のmRNAを作りだすのではないか(RNA編集モデル)というのがAID発表以来の僕たちの作業仮説です。Somatic hypermutationの引き金もこの活性型組み換え酵素がV exon geneに切れ目を入れることで説明可能になります。このモデルは，そのmRNAを単離することが立証の第一歩なのですが，それは一筋縄ではないかのように思われます。APOBEC-1の基質RNA認識機構は，APOBEC-1ではなくAPOBEC-1結合タンパク(ACF)に依存しており，もしAIDも同じ様式をとるのであれば，まずACFに相当するAID結合タンパクが分からなければAIDのRNA基質の同定は難しいと思われるからです。

1年もするとAID分子機能解析の論文が他のグループから続々と出始め，AIDが直接DNAをdeaminationしG:U mismatchesがsomatic hypermutationとクラススイッチの引き金になるという考え方が出てきました(DNA

deaminationモデル)。以下この3年間の主な進展を時系列で並べました。

(1) DNA切断を認識する H2AXの染色と抗体遺伝子座のin situ hybridizationの二重染色をAID-/- B細胞で行ったところ，抗体遺伝子座のH2AXのfoci形成がなかった。したがってAIDの作用点はDNA切断時か，あるいはそのすぐ上流である。

(2) AIDをB細胞以外の哺乳類細胞に強制発現させると人工基質上でクラススイッチとsomatic hypermutationを再現できた。つまりトランスに働く役者の中でB細胞特異的なのはAIDのみである。

(3) AIDとエストロゲン受容体の融合タンパクは，タモキシフェン(ステロイド誘導体)依存的に，非常に短時間でクラススイッチ組み換えを誘導できるが，このクラススイッチ組み換えはmRNA翻訳阻害剤で阻害できる。つまりクラススイッチ組み換えが完了するためには，AIDタンパク発現直後に，mRNAが翻訳される事が必要である事を意味し，RNA編集説を支持する。

(4) 大腸菌にAIDやAPOBEC-1を強制発現させると転写されている遺伝子座にCからT, GからAへの変異が導入され，その変異はuracil DNA glycosylase (UNG)欠損株で増強する。UNG欠損マウスでは，クラススイッチは低下しており，somatic hypermutationがtransitionに傾く。

(5) 粗精製AIDとDNAを混ぜると1本鎖DNA中のCがUにdeaminationされる。これは(4)と共にDNA deaminationモデルの根幹となっております。面白いことにB細胞で発現のあるAPOBEC-1も同じ活性がありますが，AID欠損をrescueできません。

今年7月に行われたFASEB meetingで見聞きした印象では，多くの研究グループはDNA deaminationモデルを信じており，RNA編集モデルを軸にしている僕たちのグループはオンリーワンな存在でした。完全に決着がつくにはまだまだ時間がかかりそうです。DNA deamination, RNA編集どちらが真実にするAIDの活性調節の問題，somatic hypermutationとクラススイッチの使い分け，病気との関連などが，今後の焦点になると思います。

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。

Fc受容体研究の動向；負の制御のゆくえ

高井 俊行 Toshiyuki Takai 東北大学加齢医学研究所遺伝子導入研究分野

負の確立

B細胞のフィードバック制御の一つの機構としてB細胞上で唯一のFc受容体 (FcR) であるFc RIIIB (RIIB) のかわりを示唆したのは1980年代のFridman, Daèronらの報告になる。これに基づき半信半疑で始められたノックアウトではあったがRIIB欠損マウスはB細胞の活性化やアレルギー誘発試験に対する高い感受性を示した。その後、多くのグループによってさらに自己免疫疾患の誘発にも感受性の亢進を示すことが報告され、それらは活性化型FcRに必要なFcR 鎖の欠損マウスとはことごとく逆の表現型となった。B細胞は自らが作り出した抗体を使って、自身やエフェクター細胞に正と負のフィードバックをかけていることがこうして実証され、RIIBは末梢性寛容の一翼を担う分子としてその位置づけを確立した。

RIIBと自己免疫

アレルギー、自己免疫疾患は個人のもつ多くの遺伝的素因を基に、環境因子が手助けして発症すると考えられる。一例として全身性エリテマトーデス (SLE) があるが、ヒトと同様、SLEモデルマウスの解析の結果、Fas^{lpr}を含めて30種以上の感受性遺伝子の存在が明らかにされている。ここにおけるRIIBの関与は興味のもたれるところであったが、SLEを発症しないC57BL/6マウス (B6) においてもRIIB欠損と^{lpr}が組み合わさるだけでほぼ完全なSLEが再現できることが示された (Yajima, K. et al. Eur. J. Immunol. 2003, 33:1020)。しかしながら同じくB6でRIIB欠損^{lpr}を作出したBollandらは逆にB6.Fas^{lpr/lpr}よりも病気の程度は弱まるとした (Bolland, S. et al. J. Exp. Med. 2002, 195:1167)。この違いの原因は不明であるが、今後他のSLE非感受性の系統でも同様であるのかを検証する必要がある。ヒトRIIBの変異と自己免疫疾患とのリンクを探る研究も着実に進められている。

RIIBと抗原提示の混沌

以前から抗原提示細胞上に発現しているFcRを介して免疫複合体が取り込まれると、飲作用・食作用で取り込まれた抗原に比べてTh細胞への抗原提示能が顕著に亢進することが示されていた。負のシグナルを伝達するRIIBで

あっても、免疫複合体を結合したのち細胞内にそれを取り込むことは立証されている。ここ何年かRIIBの負の側面ばかりが強調されてきたためか、樹状細胞のRIIBはThへの抗原提示に対してポジティブに貢献するという見解ばかりではなくなった。樹状細胞の成熟につながるシグナル伝達をRIIBは抑制してCTLの活性化に対して負の貢献をするという報告 (Kalergis, A.M. et al. J. Exp. Med. 2002, 195:1653) は魅力的であるが、RIIBはThのみならずCTLの誘導に対してもポジティブにはたらく (Akiyama, K. et al. J. Immunol. 2003, 170:1641) という報告もある。この相違の原因も不明なまま残されている。さらに自己反応性T細胞が誘導されることが要因となるI型糖尿病モデルなどにおいてRIIBや他のFcRが抗原提示の段階を含めてどのような役割を担うかについての知見が待たれる。

IVIGの謎とRIIB

多量のガンマグロブリンを静注する、いわゆるIVIG療法が多くの自己免疫疾患で有効であるが、その理由は分かっていない。IVIGの有効性はマクロファージ (M ϕ) 上のRIIBの発現上昇を誘導することによるという報告があり、RIIBにターゲットを絞った新しい治療法の開発に期待がもたれる所以となっている (Samuelsson, A. et al. Science 2001, 291:484)。さらにK/BxNマウスの自己免疫性関節炎モデルではM-CSF依存性のM ϕ がIVIGのFcを認識するセンサーとしてはたらく、M-CSF非依存性のエフェクターM ϕ 上のRIIB発現を上昇させるという (Bruhns, P. et al. Immunity 2003, 18:573)。IVIGの効果が全てRIIBで解決されるわけではないにしても、興味深い仮説である。折しもFcR細胞外領域の三次元構造と抗体との結合の様子が解明された。負のモチーフのはたらきと、抗体結合サイトの知見がベースとなってアレルギーや炎症の制御に向けて、とりわけRIIBに特異性を有する超活性抗体や薬剤の開発につながってゆくことに期待したい。負の受容体は着実にその仲間を増やしており、今後はFcRの中でのRIIBとしてだけでなく、これら負の受容体ファミリーの中でのRIIBの役割分担を考えていく必要もあり、RIIBのゆくえに興味は尽きない。

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。

免疫系のエピゲネティックス

宮武昌一郎 Shoichiro Miyatake 東京都臨床医学総合研究所免疫研究部門

エピゲネティックスという言葉は、現在は、染色体構造の中に収納された遺伝情報を、時間的空間的に制御するメカニズムに対して用いられる。免疫系においてもさまざまな遺伝子の発現制御機構が研究されているが、ヘルパーT細胞の分化システムについて、最近のトピックスを紹介したい。

T細胞の産生するサイトカインの遺伝子発現制御の研究は、抗原刺激による転写誘導機構の研究として始まったが、産生するサイトカインの種類からサブセットの存在が示され、1つの細胞分化システムとして研究が展開している。ヘルパーT細胞の2つのサブセットTh1およびTh2は、胸腺から末梢に放出されたCD4陽性ナイーブT細胞が、抗原、サイトカインなどさまざまな刺激による活性化を受け分化した細胞群である。

サブセット特異的に発現するサイトカイン遺伝子とその近傍領域に、DNase高感受性領域(HS)が検出され、ヒストンH3およびH4のアセチル化、DNAの脱メチル化も認められた。これは遺伝子発現制御に共通にみられるエピジェネティカルな変化である。また発現が強く抑制される遺伝子が、核内においてセントロメア領域に近接することが報告されているが、ヘルパーT細胞サブセットにおいても、発現しないサイトカイン遺伝子はセントロメア近傍に移動していることが示された。これが多くの遺伝子に共通の機構であるのか、今後の解析が必要である。

一方ナイーブT細胞は、Th1特異的IFN γ もTh2特異的IL-4, 5, 13も一過性に発現する。このサイトカイン産生パターンと相関して、ナイーブT細胞は、IFN γ とIL-4のどちらの遺伝子でも一過性にヒストンアセチル化がみられた。その後、分化が進行するにつれて、特異的に発現する遺伝子のヒストンアセチル化は亢進し、発現されなくなる遺伝子のヒストンアセチル化は消失する。これは、ナイーブT細胞において、サイトカイン遺伝子群は発現できる状態にあり、サブセット分化は発現抑制が特異的に誘導される過程という仮説を支持する。

サブセット特異的な遺伝子発現に必要な制御領域については、Th2特異的なIL-4/IL-13/IL-5遺伝子領域で解析されている。IL-4とIL-13の間に位置し、種を超えて保存されている遺伝子間領域(CNS; conserved non-coding sequence)であるCNS1は、Th2特異的HSを含む。CNS1は、トランスジェニックマウス作成や欠失マウス作成によ

り、IL-4,5,13の3遺伝子共通の制御領域であることが示された。ただ欠失マウスにおいて、IL-5に対する効果は弱くIL-4/IL-13の発現も半分程度の減弱である。IL-4遺伝子下流にあるCNS2の欠失では、IL-4の発現のみが低下しIL-4特異的な制御領域であることが示された。トランスジェニックマウスを用いた解析で、IL-5とIL-13の間に位置するRAD50遺伝子のイントロン内にも、制御領域の存在が示唆されたが、この制御領域はIL-5に対しては効果が充分ではなかった。Th2サイトカイン遺伝子の発現制御領域については、さらに探索する必要がある。IL-4,13は近接しているが、IL-5とIL-13の間は100kbほどの距離があり、その間にRAD50遺伝子が存在する。このように離れた所にある遺伝子が共通の制御を受けることが可能かという問題がある。IL-4,5,13は、2つある遺伝子座の一方からのみ発現する、すなわち単アレル性発現をする細胞が、かなり存在し、しかも各遺伝子は、高い頻度で一方の染色体から発現していることが示されている。これは、RAD50をはさんでいても、これらのサイトカイン遺伝子が同じ染色体上で共通の制御を受けている可能性を示唆する。そのしくみとして、RAD50遺伝子がループアウトしてIL-5とIL-4,13遺伝子が近接し、共通の制御機構の支配を受けるという仮説がある。ATリッチでDNA 2本鎖が解離しやすい特殊な塩基配列に結合するSATB1は、このような染色体のループ構造を作るのに関与すると考えられている。主にT細胞に発現する遺伝子で、SATB1欠損マウスでは、T細胞の分化の障害、多数の遺伝子の発現異常、そしてヒストンタンパク質修飾の広範囲な異常がみられた。このように染色体の高次構造を介して多数の遺伝子発現に関与すると考えられるSATB1が、ヘルパーT細胞分化にどのように関係するのか、今後の解析が待たれる。また染色体の近接する領域をクロスリンクし、その領域をPCRを用いて同定するchromosome conformation capture (3C)法と呼ばれる実験手法などを用いることにより、サイトカイン遺伝子領域で、ループの形成がみられるか検証することも可能と考える。ヘルパーT細胞分化ではサイトカインだけでなく数多くの遺伝子発現が制御される。今後ゲノムDNAマイクロアレイを用いた解析など、新しい実験技法を駆使し、より広い染色体領域での解析をすすめることにより、染色体レベルでのヘルパーT細胞分化の制御機構が明らかになっていくことが期待される。

SOCS1 と免疫制御

吉村 昭彦 Akihiko Yoshimura 九州大学生体防御医学研究所

私がCISを報告したのが1995年、実際のクローニングは1993年なのでCIS/SOCSははや10年目を迎えようとしている。はじめはただのサイトカインのnegative-feedback regulator と思われていたが最近免疫の本質にも深くかわる分子群であることに気がついてきた。とくにSOCS1 とSOCS3は現在問題となっている樹状細胞やこれまで免疫学でさほど問題にされてこなかった新たな疑問を提示することになり、きわめて奥が深いことを実感している。ここでは紙面の都合でSOCS1 について取り上げたい。ぜひ免疫学の専門家の御意見をうかがいたい。

SOCS1 はインターフェロン (IFN)やインターロイキン(IL)4 のシグナルの負のフィードバックあるいはクロストーク制御因子であることが主に生化学的手法によって示されてきた。しかしSOCS1 ノックアウト(KO)マウスの表現型は複雑である。SOCS-1^{-/-} マウスは生後3週齢までに劇症肝炎を含む、全身性の激しい炎症で死亡する。これらの表現型は抗IFN γ 抗体の投与やIFN γ ^{-/-}マウスとのかけ合わせによって解消される。したがってSOCS-1はIFN γ の負の調節因子であるといえる。しかしながら、IFN γ ^{-/-}SOCS-1^{-/-}ダブルノックアウトマウス(DKO)でも長期の観察によって腎臓の障害や各種の炎症性疾患、自己抗体の産生がみられることからIFN γ に依存しない炎症にもSOCS1 が抑制的にはたらく。これらの症状を総合してSOCS1-disease という。その直接的な主役はT/NKTであることは間違いない。実際、T細胞は活性化されており、RAG2^{-/-}SOCS-1^{-/-}DKOでは長期生存が可能になった。しかしながら、最近T/NKT細胞特異的にSOCS1を欠損させたコンディショナルノックアウトマウスの結果が報告された。T/NKT細胞のみでSOCS1 遺伝子を欠落させてもこれらの重度の炎症症状は起こらず、IL-7に依存したCD8メモリー細胞のみ増加するに留まることが明らかにされた。一方、SOCS1 遺伝子を欠く骨髄細胞の移植によってマウスはGVHD症状によってやはり死に至ることから、SOCS-1欠損による病態にはT細胞のみならず、造血幹細胞由来のT細胞以外の細胞の関与が示唆された。

そこで教室の助手の花田君は、TおよびB細胞特異的にSOCS1を発現するトランスジェニックマウスとの掛け合わせを行って、T、B細胞以外はSOCS-1 遺伝子をもたないマウス(SOCS1^{-/-}Tg)を作成した(Immunity印刷中)。T細胞特異的conditional-KOマウスのちょうど裏の遺伝子型である。このマウスはSPFの環境下では予想通り長期生存が可能となったが、8週を過ぎるころから皮膚

炎、関節炎、腎炎、血中Igの上昇、自己抗体の産生などSLE様の全身性自己免疫疾患を発症した。このマウスの胸腺は異常でありB細胞と成熟型ミエロイド系樹状細胞が集積していた。SLEのモデルマウスであるBWF1マウスと同様にSOCS1^{-/-}Tgマウスでも、これらの樹状細胞が本来クローン除去により排除されるべき自己応答性T細胞を免疫寛容からエスケープさせ、さらにこれらのT細胞や樹状細胞はBLCによって遊走してくるB細胞に対して自己抗体産生を促進すると考えられる。また骨髄ないしリンパ節由来のSOCS1欠損樹状細胞はIFN γ やIL-4に高感受性であり、ML反応においてT細胞の増殖促進の増強と、強烈なIFN γ 産生の亢進を行う。つまり、SOCS1は樹状細胞においてサイトカイン刺激による活性化成熟化を制御する重要な調節因子であることが示された。

以上の事実からSOCS1-diseaseは抗原提示細胞とT細胞両者でSOCS1がない状況で起こることがわかる。おそらく抗原提示細胞とT細胞は接触時に相互に活性化しあうpositive-feedback-loopの状態にあり、どこかで箍をかけないと暴走してしまうのであろう。その本体の一つがSOCS1と思われる。SOCS1,CD28-DKOマウスで症状がおさまることからもTCRからのシグナルがSOCS1-diseaseの発症に必要なことがわかる。したがってSOCS1は末梢のトレランスに関与していると思われるが、詳細は今後さらなる解析を要するであろう。魅力的な仮説としてSOCS1がT細胞のアナジーの本体である可能性あるいは抑制性T細胞の維持に必要な可能性が考えられる。仲らはSOCS1欠損したCD4⁺CD25⁺T細胞の抑制活性が減弱していることを報告しているが、これも抗原提示細胞においてもSOCS1を欠損させることで大きな差がみられる可能性がある。

一方セクションとの関係も興味ある問題である。もしSOCS1がセクションに関与するならば何らかのサイトカインがセクションに重要ということになる。しかしこれまでサイトカインのKOの結果セクションに異常があるという話は聞かない。実はこれは問題のとらえかたの違いで、通常はT細胞は成熟過程でSOCS1を過剰発現しているのでサイトカインに反応できない。むしろ過剰なサイトカインシグナルがセクションに影響を与えるに違いない。そのような状況をSOCS1が抑えているのではなからうか？ 実際にサイトカインのTgマウスではセクションの異常も観察されている。ではSOCS1が抑えているのはIL-2かIFN γ なのかあるいは未知のサイトカインなのか？ もしセクションの途上でサイトカインのシグナル

が入ってしまったらどうなるのか？ negative-selection で死ぬべき細胞が死なくなるという単純なものなのか？あるいは成熟そのものがおかしくなるのか？ そのとき TCRシグナルはどのような影響を与えるのか？ なぜT細胞上でのSOCS1欠損のみではこのような変化は出ないのか？ 興味はつきないが、まだすべて机上の空論の段階である。

このような地道な解析のなかから今まで考えられなかった新しい事実、そして新しい考え方が生まれるに違いない。KOマウスの解析をいくらやっても独創的な理論や発見は生まれないとされる。確かに解析結果を納得するためには既存の説や理論にのっとって説明することが多い。すでに出された説の検証の域をでないことも多いかもしれない。しかし既存の考えでは説明できない事例や今まで深く考慮されてこなかった現象の重要性が浮かび上がることもあるはずである。たいした知識も想像力もない自分にはそのような現象を丹念にひろいあげるなかから（偶然に

頼っているとの批判は十分承知しつつも）なんとか免疫現象の理解に貢献できれば、と願っている。

またシグナルの制御は1種類の細胞でかつ1つのサイトカインですら複雑であるが、樹状細胞とT細胞の相互作用の際のような、キャッチボールをしなが時間空間的に細胞が変化していく状況を完全に記述し理解し人為的に制御することはほとんど人間の頭では不可能な気がする。この分野では情報処理技術を取り入れたシミュレーションが将来必ず必要になると思われる。複雑なネットワークは小さな変化（例えばある遺伝子の欠損や薬物の投与）は大きな表現型の変化として現れない場合もあるし、逆にカタストロフィー（崩壊的現象）を誘発することもある。このような現象を本質的に理解するには遺伝子やシグナルのネットワークをコンピュータ上に構築して調べる以外によい方法は思いつかない。もしこの方面に興味をお持ちのシステムバイオロジストがおられたら、ぜひいっしょにやってみようと思っている。

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>

新規特定領域研究

「免疫監視の基盤とその維持・制御」の発足にあたって

領域代表者：渡邊 武 Takeshi Watanabe 九州大学・生体防御医学研究所

免疫監視 (Immunosurveillance) という概念は、Burnet が1960年代に提唱した「癌細胞に対する免疫系による監視」という仮説に始まり、免疫学研究のめざましい進歩に伴って拡大され、現在では個体の恒常性維持に必須の、時間的・空間的に緻密にプログラムされた免疫系による個体の保全にかかわる security system を意味するものと考えられている。しかしながら、近年のゲノム科学や分子生物学方法論の導入による免疫学研究の飛躍的な進展にもかかわらず、半世紀にも及ぶこの免疫学の中心的概念は依然としてその全貌が明らかにされるには至っていない。本特定領域研究では、これまで細胞、分子、ゲノム解析によって蓄積されてきた免疫研究の膨大な情報と成果を基礎にして、「免疫監視システム」の本質の追究に真正面から取り組む。免疫監視システムの本質的な理解に基づき、その最終的成果として、個体レベルでの免疫監視の時間的・空間的制御を可能とする新次元の方法論、例えば、種々の病原性抗原に対して、終生免疫の確立を可能とするようなワクチンの新しい接種法の開発や、免疫監視機構の破綻に起因する諸疾患（がん、自己免疫病、アレルギー、潜伏感染、感染症後免疫異常など）の制御や予防に資する新方法論などを導くための基盤研究の推進が本特定領域研究の目的である。分子生物学を中心とした国内外の免疫学研究は、多くの遺伝子改変マウスの解析を含め、炎症反応や免疫応答のプロセスと結果の解析に主眼がおかれ、多様な免疫細胞のプログラムされた生体内移動や免疫応答に必須な場の形成のメカニズムなどについての解明は依然としてブラックボックスの中にある。しかし、生体内での免疫応答における「場」と「時間軸」こそが、個体の免疫監視システムのもっとも重要な基盤となるものである。免疫細胞は体内のあらゆる部位に侵入あるいは発生しうる種々の危険な異物（病原微生物や変異した細胞など）に迅速に対処すべく、体内を常に高速で一定のルールに従い、くまなく巡回している。これらは全身に分布する多様な免疫装置の中で各々分化し機能武装しながらも絶えず動き回り続け、多くの細胞や分子との協調とクロストークにより、一つの統御された反応を引き起こす。このような全身性の細胞のダイナミズムは、他の高次生命複雑系には認められない免疫系固有の特性である。したがって、細胞運動の時間的、空間的制御は免疫監視システムの重要な機構の一つである。

免疫監視システムにかかわるもう一つの重要な点は、これが個体の内部環境（常在細菌や非免疫系の特異的上皮組織など）および個体を取り巻く外部環境との不断の相互作用を介して、個体の成長に伴っていわばエピジェネティックに適応的に獲得形成され、維持され、成熟していく応答システムであるということである。個体の免疫監視は生体の場や侵入因子の特性などに応じて多様な免疫要素により担われうるが、もっとも中心的な役割を担うのはリンパ球を主体とする獲得免疫系要素である。この

細胞システムによって蓄積される特異的免疫記憶の成立にかかわる研究は、その重要性にもかかわらず世界的にも研究が立ち遅れている領域であり、免疫監視システムの包括的理解のためには避けては通れない課題である。したがって、免疫記憶の成立についての研究を重点的に遂行することは本特定研究の必須の項目である。さらに、獲得免疫系全体としての認識レパートリーと異なった応答様式のバランスも、環境との相互作用によって獲得されてくるものと考えられており、これらの特性の理解はポストゲノム時代の最も重要な課題の一つといえよう。

個体内に自律発生する変異細胞（例えばがん細胞）の恒常的排除にかかわる免疫監視という概念も、このようなコンテキストの中でとらえられなければならないであろう。すでに確立された免疫学的ルールや要素をヒトのがんのコントロールにいかにも有効に応用しうるかという、現在国内外において精力的に展開されているプロジェクトと平行する形で、これまで述べてきた免疫監視システムの観点から基礎的な検討をさらに掘り下げてゆく必要がある。免疫監視システムから見て、変異細胞が「特別な」認識対象であると考えざるべきはなく、むしろ内部環境としての変異細胞に対しての免疫監視システムの関与を、変異細胞との相互作用の実体即ち解析を進めることにより、新しいルールを見出し得るものと考えられる。この戦略は、生体と共生して寄生するマラリアなどの感染症に対する免疫監視にも適応し得ると考えている。歴史的にがんに対する免疫監視の検証の大きな障害の一つとなってきたのは適切な動物モデルの欠如であるが、我々は今や、多くの発癌変異や免疫異常の遺伝子改変マウスを手中にしており、それらの自在な組み合わせを応用することにより解析することが可能となってきた。

以上の観点に立って、本特定領域研究では個体の免疫監視システムにかかわる三つの研究項目について重点的に基盤的研究を推進するとともに、優れた研究を公募する。

- (1) 免疫監視の場の形成。
- (2) 免疫記憶の形成と維持、個体レベルでの情報の獲得と応答様式の決定。
- (3) 変異に対する免疫監視の時間的、空間的検証とその修復、再生と強化。

* 応募にあたっては、本特定領域研究ホームページに掲載している各研究項目の研究内容のキーワードを必ず御覧下さい。

ホームページ：<http://www.immunosurveillance.jp>

領域代表者：

渡邊 武 E-mail: watanabe@bioreg.kyushu-u.ac.jp

連絡先：

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

九州大学・生体防御医学研究所

TEL: 092-642-6835

FAX: 092-632-1499

免疫サマースクール2003 「免疫学の夢と不思議」を開催して

生田 宏一 Koichi Ikuta 京都大学ウイルス研究所

日本免疫学会主催の「免疫サマースクール 2003」が、2003年7月28日(月)～31日(木)、淡路夢舞台国際会議場およびウェスティンホテル淡路にて、多数の若手研究者の積極的な参加のもとに、開催されました。

日本免疫学会は毎年夏、免疫学・生命科学に興味をもつ若者たちを集めて免疫サマースクールを開催しています。その企画・運営は教育推進委員会が中心となり行っています。これまでに関東で3回開催し、一昨年から関西に場を移し、今回で計6回目となりました。その充実したプログラムの内容と、日本免疫学会を代表する講師陣との交流の場として大好評を得ています。また、最近では参加者同士の交流も盛んになり、免疫学会学術集会の際には毎年同窓会が開かれています。

その流れを引き継ぎ、今回のサマースクールをお世話する機会をいただいたことは、私と教員にとってたいへん光栄なことでありました。運営のほうも、関西に場を移し今回で3回目でしたので、過去2回の清野宏先生、宮坂昌之先生のと時のご経験を最大限活かすことができました。そして、教育推進委員会の各先生方(清野宏、中山俊憲、宮坂昌之、渡邊武)のご協力のもと、無事開催することができました。この場をお借りして、厚く御礼申し上げます。

*

講師、受講生、オーガナイザー、運営スタッフの計約120名で、3泊4日の合宿生活が始まりました。今回のサマースクールでは各講師による講義、座談会、参加者によるポスター・口頭発表などの通常のプログラムの他に、新企画としてインタビューを開催しました。

まず、講師の先生方(石坂公成、岸本忠三、笹月健彦、東みゆき、烏山一、高津聖志、谷口克、長田重一、西川伸一、湊長博、宮坂信之、宮坂昌之)には、ご研究の歴史的背景から最新データまで、また研究に対する考え方や姿勢を熱く語っていただきました。また、自由ディスカッションでは夜遅くまでおつきあいをいただき、若手研究者に何かを伝えたいという先生方の熱意に、いたく感謝申し上げる次第です。

また、座談会では、渡邊武先生の名司会のもとに石坂公成・岸本忠三・笹月健彦の三先生方に、参加者からの質問のもとに、研究に対する姿勢、考え方、研究者の社会的責任について語っていただきました。各々の質問に対して、時には正論を、時には叱咤激励を、また時には

ユーモアを交えて、参加者に熱く語りかける三先生の姿勢に深い感銘を覚えました。

次に、石坂公成先生へのインタビューは、まず、普段あまり知る機会のないIgE発見の経緯とそれにかかわる逸話について、石坂先生にお話いただきました。その後、参加者からのさまざまな質問のもとに、石坂先生の研究に対する考え方や姿勢、若手研究者への期待についてお聞きすることができました。また、かつて石坂研に留学された高津先生からもたいへん興味あるお話をしていただきました。

最後に、夜はサマースクールの目玉とも言うべき自由ディスカッションの場に移りました。講師の先生方と参加者の若い人たちが深夜から早朝にいたるまで熱く語り合い、活発な交流が連日続きました。前回の宮坂昌之先生の発案で、3日目の夕食が屋外でバーベキューということもあり、開放的な雰囲気のもとその後のディスカッションにも弾みがつきました。

*

今回のサマースクールを振り返ってみて、今年も学部学生に代表される若手の参加が多かったことが特徴にあげられます。全体の約1/6にあたる医学部、理学部、薬学部、歯学部などの学部学生が、院生やポスドク顔負けに積極的に講師に質問している姿が印象的でした。さらに、院生やポスドクの参加者も例年以上に活発でありました。彼ら参加者の積極性が今回のサマースクールを成功に導いたことは言うまでもありません。今回のサマースクールに参加して、日本の免疫学・生命科学の研究の将来に明るい展望を感じたのは私だけではなかったと思います。

免疫サマースクールは日本免疫学会からのサポートと参加費のみで、「手弁当」と「手作り」で、運営されています。その点から、サマースクールの趣旨と目的をご理解いただき、ご協力とご配慮をいただいた兵庫県立淡路夢舞台国際会議場とウェスティンホテル淡路の関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

最後に、サマースクール開催にあたりスタッフとして参加してくれた当研究室および近隣の研究室の仲間たち(真木一茂、神岡茂子、林聡子、李海天、清見正章、柴田寛文、高野可奈子、江藤明憲、岡本暁彦)に深く感謝いたします。彼らの献身的な働きなくして本スクールの成功はありませんでした。

免疫サマースクール2003に参加して 大収穫でした！

川上登美子 Tomiko Kawakami 東京大学大学院農学生命科学研究科応用動物科学専攻応用免疫学研究室

私がサマースクールについて知ったのは大学4年生のときでした。一度お会いした、ある先輩の「来年になったら免疫学サマースクールにいてみるといいよ」との一言がサマースクールとの出会いでした。大学院の試験があったためにその年の参加はあきらめ、ようやく1年越しの思いを实らせることができました。私の応募は通りました。しかし、たった一人で学術的な会に参加したことのない私の心はわくわくする嬉しさとともに不安もいっぱいでした。「こんなに著名な方がいらっしゃるような会なのだからきっと来る人はすごく優秀な方たちばかりだ。私なんかでもちゃんと参加できるのだろうか」と心配でしたが、サマースクールから帰る頃には収穫を得た満足感と感謝の気持ちでいっぱいになっていました。

私がこのサマースクールでさまざまな教をいただいたのは、他にもなくお忙しい中いらしてくださった先生方です。各先生方が明らかにした免疫学の領域や新しいメッセージやストーリー、研究アプローチは私にとって衝撃的で、免疫学にますます引き込まれました。免疫は荒々しかったり穏やかだったり、多様な一面もっていて、関与する領域も広い。いまだ解明されていない不思議な現象も多く、奥が深い。そんな海のように深くて広い免疫の謎について、先生方と時にフォーマルに、時にカジュアルにディスカッションをしました。私にとって、ディスカッションに積極的に参加できるようになったことは非常に大きな収穫です。このサマースクールに参加する以前は、学会発表を聞いて「あれはなんでだろう」という疑問が脳裏によぎっても、質問できずにいました。「きっと私が勉強不足なんだ。たぶんもう答えはでているかもしれない。私の小さな質問は後で何とかして、こんな学術的な会なのだからどなたか他の優秀な方に質問してもらおう」という遠慮があったと思います。先生方はディスカッションの中で私たちの質問に一つ一つ丁寧にお答えになり、さらに違った見方の面白い謎を提供してくださって、ディスカッションが進化していくのを感じました。サマースクールでのディスカッションを通し、質問する勇気やディスカッションの楽しさ、免疫学や科学の謎に対してのいろいろな見方を教わりまし

た。免疫学的に、遺伝学的に、発生学的に、生化学的に謎をとらえ、いったい免疫学では科学全体では社会ではどういうことを意味しているのかを考えていく思考ができるようになっていく気がいたします。

学術的なことばかりでなく、精神的な教えもたくさんいただきました。私はまだ研究者としてのスタートラインにも立っていません。卵どころか胚のように未熟です。この先、研究者として歩くには何が大事か。先生方からいただいた訓辞は、未熟な私の脳裏と心にずしんと響きました。ドグマにとらわれすぎないこと、たとえ小さくても内からわきでる疑問を自分自身が拾ってあげること、自分の考えを信じる強さをもつこと、楽観的なこと、サイエンスに対して真摯であること、まず行動してみることに、正直であること、などなど各先生方からいただいた研究訓辞は今でも私の中で響き続けています。そしてこれからは、私なりの響きをつくっていかうと思います。

参加者の方々とお知り合いになれたことも、サマースクールでの大きな収穫の一つです。学部生の方、院生の方、臨床医の方、企業で研究なさっている方、免疫の研究を本格的になさっている方、私のように免疫以外の研究をしている方、さまざまなフィールドの方がいらっしゃっていました。サマースクールに参加する思い、今取り組んでいる研究・興味、基礎研究や臨床の醍醐味、尊敬する師、これからの展望などをさまざまなフィールドの方と語り合いました。共感したこと、新しく聞いて刺激したこと、感動したこと、すべてが心に残っています。皆さまの優秀さを肌で感じ、それぞれのフィールドで輝いている皆様に誇りに思い、これから未来にむかって一緒に歩いて行けることを心強く思います。

このサマースクールで得たすべてのことが、今の私の栄養となっています。サマースクールで得た収穫を必ず今後活かし、何らかの花をさかせ、そして後世に伝えていきたいと思っています。参加できたことを心からありがたく思っています。先生方、参加者の方々、最後になりましたが会を支えてくださったスタッフの皆さま、この場を借りて厚く御礼申し上げます。ありがとうございました。

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

免疫サマースクール2003に参加して 夢舞台で見た夢

森下 英晃 Hideaki Morishita 九州大学医学部医学科3年

ビニール袋を片手に会場を出た。キノコ狩りである。幼い頃キノコの不思議な世界に出会った私は、いつの頃からかキノコの採集によく出かけるようになった。会場の裏手を少し登ると、美しい光景に出くわした。3センチ弱のシバフタケが20本ほど、芝生の中から白い顔をのぞかせている。まるで妖精のよう。自然界の美しさと不思議に思いを馳せつつ、私は会場に戻った。こうして「免疫サマースクール2003 in 淡路夢舞台」は始まった。

そもそも私がサマースクールに応募しようと思ったのは、2つの理由による。まず、免疫学の本質について考えてみたかったからである。昨年、九州大学の生体防御医学研究所で開催された免疫学の輪読会に参加した。この輪読会で、私は免疫系の巧妙な仕組みを知って驚いたのであるが、ではその本質とは一体何であるのかをじっくり考えてみたかったのである。

次に、自らの興味の対象について探りたかったからである。上記の輪読会と前後して、私は分子生物学の勉強会に参加した。免疫学だけでなく、広く生命科学一般を扱う勉強会であった。この勉強会を通じて、私は科学の面白さを知るとともに、新たな世界を自ら切り拓いていくという生き方に感銘を受けた。そのようなこともあり、自分が本当に面白いと感じるものは何であるのかを探る機会として、ぜひ参加したいと思ったのである。

さて、サマースクールは4日間に渡って開催された。先生方による講義が日中にあり、夜にはポスター発表会や座談会が催された。さらに深夜のフリーディスカッションでは、先生方に直接お話を伺う機会を得た。研究内容から人生哲学に到るまで、楽しくかつ刺激的なお話を伺うことができた。個人的な質問にも熱心に答えてくださり、先生方の温かさに触れた。以下、サマースクールで私が学んだこと、感じたことをいくつか記したい。

サマースクールに参加して最も印象に残ったことは、科学者としてのあり方を学んだことである。第一に、あらゆることに正直であることの大切さを学んだ。石坂公成先生の講義が終わった際、どなたかが「研究をするうえで最も大切なことは何でしょうか？」と質問された。石坂先生は即座に「正直であることです」とお答えになった。私は深く感銘を受けた。石坂先生がお書きになった『我々の歩いて来た道』の中の、「自然科学は、最終的には自然が答えを出してくれるもの」という一節が思い出され、私は石坂先生のお答えに深く感じ入った。

第二に、確実な実験を行うことの大切さを学んだ。確かな技術と適切な手法で確実な実験を行い、真実に一步でも近づこうとする気迫が大切であることを多くの先生方が語られた。さらに、その過程で得られた実験的事実が学問的常識を逸する場合こそ、実験的事実を信じ、追求し続けることが肝要で、そうした研究が科学を進歩させることも学んだ。真理の探究の厳しさを思った。

第三に、視野を広くもつことの大切さを学んだ。3日目の夜の座談会で、笹月健彦先生から「より多くのものに暴露されなさい」とのお言葉をいただいた。視野を広くもち、自らの持ち味を最大限に発揮できる領域を見出し、切り拓いていくことの大切さを再認識した。

第四に、継続の大切さを学んだ。上記の座談会で、岸本忠三先生から「重要なのは一日一日を頑張って、それをずっと積み重ねることや」とのお言葉をいただいた。日々最善を尽くし、努力し続けることの大切さを学び、身の引き締まる思いがした。

サマースクールでは同時に、免疫学の面白さとその本質について学んだ。とくに、科学を介して立ち現れる免疫系の秩序立った美しさに改めて驚いた。その一方で、免疫系という「複雑系」を理解するためには、従来の科学の方法論とは異なる、まったく新しい方法論が必要であろうということも実感した。また、参加者の方々との交流もたいへん楽しく、さまざまな価値観に触れた。オーガナイザーの先生方やスタッフの方々にお世話していただきながら、充実した4日間を過ごすことができた。

ところで、今回会場となった「淡路夢舞台」は、建築家・安藤忠雄の設計による建築群である。私は以前からぜひ訪れたいと思っていたのだが、今回初めて訪れ、その宇宙の一切を封じ込めたような建築群を前に、しばし圧倒された。なかでも、「奇跡の星の植物館」に感動したのだが、その建築コンセプトは次の通りであった。

『宇宙の偶然が生み出した奇跡の星「地球」の自然を見つめ、その美しさや不思議を知り、地球に生きる素晴らしさ、この奇跡を守るものの大切さを感じたい』

宇宙、地球、生命、人類の美しさや不思議を垣間見たいという切実なる夢を、私も免疫サマースクールを通じて夢舞台で見た。しかし、その夢を実現させるためには、何よりも自然を前にして正直になり、現実を直視し、挑戦し続けていかなければならないのである。夢の「実現」をめざして、日々ベストを尽くしていきたい。

日本免疫学会・学会あり方検討委員会について

斉藤 隆 Takashi Saito 日本免疫学会・学会あり方検討委員会委員長
千葉大学大学院医学研究院・理研免疫アレルギー科学総合研究センター

この聞き慣れない名の委員会は、今年から日本免疫学会内に学会長の諮問機能的な性格をもつ委員会として発足し、理事のなかから私が委員長に指名されました。基本的には、日本免疫学会が抱えている種々の問題を抽出し検討して、改善点を理事会で審議する議題として提出することを任務とする、「将来検討委員会」的「諸問題検討・諮問委員会」です。委員会の性格から考えて、これまでの歴史的な問題などを数多く経験されてきた先生方に参加していただくのも一手ではありましたが、日本免疫学会も世代交代が大きく進行していることもあり、今後の学会を担う若手の評議員で構成することにし、瀧伸介（信州大）、鐔田武志（東京医科歯科大）、中山俊憲（千葉大）、米原伸（京都大）、各氏にお願いし、それに烏山一庶務幹事、小安重夫会計幹事を加えた7名のメンバーで構成しております。

現在までの活動として、まず日本免疫学会における諸分野での問題点、改善すべき点を洗い出すことを行っています。学会運営・経費、会則、組織、各種委員会、学術集会、諸活動、などの全分野に関して議論していきます。そのなかから、委員会として意見がまとまった時点で、学会長・理事会に結果を報告し、審議をしていただくこととなります。

現時点で話し合い検討すべき課題として討議したものとしては以下のような点があります。

(1) 学会運営・経費：類似の学会との比較でも日本免疫学会の学生会員の会費が高いことも鑑み、学生の人たちがより積極的に参加できるように、学生会員費を安くするよう検討する。一時期課題であった学会を法人化する必要性は低くなり、繰越金として資産をプールすることは必ずしも必要でないと考えられるので、学会費を値上げせずに運営すべきであろう。また、学生会員であることのメリットが実感できるようなシステムにして、より多くの人たちの参加を推進すべきであろう。

(2) 組織：評議員と評議員会の役割をより明確にし、学会運営上積極的な任務をもたせるべきであろう。そのためには、評議員会を理事会決定を承認する「議決機関」として位置づけて、全評議員参加のもと評議員会を行う。評議員会では出席の確認や欠席の場合には委任状を取るとともに、任期中に評議員会に参加しない人は評議員の被選挙権を失うようなルールとすべきであろう。

(3) 組織：日本免疫学会には選挙管理委員会がないため、設ける必要がある。

(4) 委員会：新しく委員会として「広報委員会」を作り、プレス報道を含めて、免疫研究の内容や、学会の活動を広く宣伝していく必要があるのではないだろうか。充実してきた日本免疫学会ホームページの委員会およびニュースレター委員会と連携しながら、学会員とのギャップをなくし情報公開をめざす。その点からは、ホームページのなかに会員専用サイトを作って理事会などの内容をより詳細にわたって載せるようにするのはどうか。また一方、研究そのものでなく、ポスドクや女性研究者などを取り巻く研究環境を考える「キャリア委員会」のようなものも他学会と連携しながら進めていく必要もある。

(5) 免疫学研究の分野全体として、組織的に獲得している研究費をより大きくして欲しい、との学会内外からの指摘が強く存在する。免疫研究のより広い活性化をめざし、学会としてもワーキンググループを組織して、分野としての予算の確保のために積極的に調査・論議を行っていくことが、日本免疫学会の発展、ひいては会員の利益に繋がるのではないだろうか。

紙面の関係上、以上の問題を取り上げた理由、および結論に至った根拠についてここでは詳しく記述することはできませんが、こうした検討項目のなかで、すぐにも改善が期待されるものや、実行可能なものから進めていくことが、前回の理事会で確認されています。それとともに、制度や会則の変更を伴うものに関しても、順次、論議を進めていくことになっています。また、これら以外の諸問題についても継続的に本委員会で調査・検討・論議を進めていく予定です。

こうした広い観点から問題点・改善点を洗い出していくのが本委員会の使命ですので、学会員各位においては、お気づきの点などがございましたら、気軽に本委員会（あるいはメンバー）に連絡・提案していただければと思います。情報公開システムのうえに立ち、より一層アクティブで、会員全体に開かれた21世紀の日本免疫学会を創出するために努力したいと考えていますので、皆さんの積極的なご協力をお願いいたします。

B細胞の記憶と私の分化成熟段階

高木 智 Satoshi Takaki 東京大学医科学研究所感染・免疫大部門免疫調節分野

表面マーカーを調べるとそろそろ中年、いや中堅研究者に分類されるようになってきました。機能的な分化成熟が追い付いているかどうかわかりませんが、この機会をいただくにあたり私の研究とその展望（願望を含む）についてご紹介させていただきます。なお表題は「B細胞との思い出、付き合い」といった意味で「記憶B細胞」とはとくに関係ありませんのでご了承ください。

私が研究に興味をもったのは、学生時分に講義を聞き「よくわからないけど面白そうだな」と高津聖志先生の研究室に出入りさせてもらうようになったのがきっかけです。洋書の勉強会やら実験の手伝いをさせていただき、リンパ球が培養できること、当時、正体不明の液性因子や細胞間相互作用により増殖しエフェクター細胞へと分化することに大きな驚きを覚えました。一度は“先生”とよばれたくて小児科の臨床研修に赴きましたが、免疫不全症、自己免疫病、白血病の子どもたちに接して生体防御に深くかかわる免疫系に興味を深め、改めて大学院で高津先生にお世話になりました。IL-5受容体の研究を担当して、思うように事が運ばず気が滅入ったり焦ったりもしましたが（不覚にも車ごと立ち木にぶつかったこともありましたが）、なんとか鎖cDNAを単離し、さらに宮島篤先生、北村俊雄先生らと共同で鎖を同定して、「受容体分子の共有」や「シグナルに必須な富プロリン領域の同定」などサイトカインシグナル研究の進展に貢献することができました。競争の厳しさを思い知らされながらも、研究の面白さ、喜びに触れることができたのはたいへん幸運でした。

JAK-STAT系の登場で一層盛り上がる中、B細胞よりもそれを制御するT細胞の方が面白そうだと思いR.M. Perlmutter先生の研究室へ留学しました。留学当初は何でもやれる気がして相当に野心的な課題にも取り組みました（冗談で仲間からKAMIKAZE post-docとよばれた頃です）。残念ながらうまくはいきませんでした。Perlmutter先生の“その気にさせる”討論や思考法に接したことは財産となっています。その後チロシンキナーゼの基質となる細胞内アダプター蛋白質に興味をもちLnkの仕事を始めました。遺伝子欠損マウスを作製し「さあ」と勇んで解析したもののT細胞系にまったく異常はみつきりません。代わりとってはなんです、

pro-B細胞の過剰増殖によるB細胞過剰産生が観察され、Lnkがc-Kitからのシグナルを負に制御しB細胞数の恒常性維持に関与していることがわかりました。「やっぱり君はB細胞とサイトカインを研究しなさい」というお告げを賜ったのです。それからは引き続き責任をもってLnkファミリー蛋白質群、B細胞分化の研究に勤んでいます。c-Kitシグナルの制御異常がみられたことからより未熟な前駆細胞を解析し、Lnk欠損により造血幹細胞・前駆細胞が増加すること、造血系再構築能が著しく亢進することがわかりました。Lnk依存性制御機構の標的や作用機序を明らかにすることにより、再生医療で注目を集めている造血幹細胞の機能や増幅能の制御につながる有用な知見が得られるのではと期待しています。APSやSH2-BなどLnkファミリー蛋白質群の解析も進めており、これらのアダプター蛋白質群の解析からB細胞系を中心として免疫系の恒常性維持機構の理解に貢献したいと考えています。

これまでのところを振り返りますと、「難問解決」「大命題の証明」を狙って研究を進めてきたのではないと告白せざるを得ません。ご批判はあるかと思いますが、狙ってできるほど頭が回るわけじゃなし、「なんか面白そうだな」というのを取っ掛かりにしてみました。実験を重ね知識を得るに伴ってますます興味が湧き深まってきたというのが正直なところですが、できれば「医学に貢献する研究を」とはずっと願っていますが、「貢献する研究」の判断自体これまた難しいことに思われます。進展や応用が難しそうなる成果でも後々役立つ研究へと発展した例は数多くあげられます。はっきりしたものもありますが、狙ってもできない「貢献する研究」も多々あって、多分に「運」で語られるもののようにも思います。やはり「面白そうだな」と思うことにいかに情熱をもってあたるかが大事なかと考えています。そして、願わくば自分が免疫学へ進むきっかけとなった驚きや興味を誰かが感じてくれるような仕事ができればと思います。一人前のエフェクターに成熟できるまでさらに分化を遂げるべく受容体をたっぴり発現しておりますので、今後とも会員の皆様からの叱咤激励刺激因子をどうぞ宜しくお願い申し上げます。

ピペット片手に思うこと

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

現在私はCD100/Sema4D, Sema4A を始めとする、いわゆる「免疫セマフォリン分子群」を「一つの窓」に免疫応答機構の解析を行っています。免疫の分野では「セマフォリン」といっても余りなじみのない先生方も多いと思いますので、この場をお借りして少し紹介させていただきます。

セマフォリン分子群はsemaphore（手旗信号）の語源からも分かりますように、当初は発生過程で神経の進むべき方向を決定するガイダンス因子とされてきた分子群です。1992年にchemorepulsion（反発）因子として最初のセマフォリン分子が報告されて以来、現在までにハエや線虫などの無脊椎動物からヒトまで30種類を超えるメンバーが同定されていますが、その大多数はほとんど機能が明らかになっておりません。

今から6年ほど前に菊谷先生について微生物病研究所に移りました折、CD40 刺激で誘導されてくる遺伝子を取ろうと（PCR-based cDNA）subtractionを行いました。その際、取れてきた遺伝子のリストの中にCD100/Sema4Dというセマフォリン分子の名前があるのに目が留まったのがこの分子群にかかわるきっかけになりました。その後CD100の免疫活性にかかわる受容体を発現クローニングで同定すると同時に、*in vivo*での機能解析のためにCD100欠損マウスを作製しました。すると（セマフォリンでありながら？）神経系では異常が認められないにもかかわらず、免疫系でさまざまな障害を認め免疫系で必須な機能を有する分子であることがわかりました。

このときのCD100が最初の取っ掛かりになりましたが、CD100欠損マウス用いて実験した後の余った（CD100欠損マウス由来の）種々の免疫細胞を実験終了後に（洗い場の流しに捨てずに）こまめにcDNAにしておいて、後日（セマフォリンファミリーで保存された領域を基にした）degenerate oligonucleotide プライマーを用いてスクリーニングをかけていくと、樹状細胞に発現するSema4Aを始め、NK細胞、NKT細胞、マクロファージなどの免疫細胞に発現する（CD100以外の）セマフォリン分子が続々と見つかってきました。これらのセマフォリン分子の進化系統樹を作ってみると、無脊椎動物のセマフォリンに近いものや脊椎動物にしか存在しない比較的新しいものなど進化的に見て多様な分子が存在することもわかりました。さらに一つ一つの免疫系での機能を見ると、あるものは自然免疫にかかわるものであったり、あるものは獲得免疫にかかわるものであった

りと免疫系での機能も多岐に渡り、「免疫セマフォリン分子群」ともよべる分子群の存在がおぼろげながらも明らかになりつつあります。興味深いことに、これらの分子の中には発生や血管新生への活性など多彩な作用を有しているものもあるようです。Semaphore(手旗信号)は非常にprimitiveな伝達手段ですが、それゆえdefinitiveな手段とも言えます。もしかしたら生物は限られた数の遺伝子を時期や場所によって相手（受容体）も変えて上手に使い分けているのかもしれない。

私自身、進路に医学部を選択したのは、高校時代に父親を長い闘病生活の末、癌で亡くしたことによりです。（父が息をひきとった場所で働ける）阪大に入学したわけですが、大学のユニークな教育システムや世界的研究者を数多く抱える免疫学という分野のおかげで、学部学生の時代から学内外を問わず世界の生命科学を引っ張る超一流の先生方の講義を聴く機会を得ることができました。今でもそのときの記憶は鮮明ですし、自分がどの先生のお話をどの席でどんな思いで聞いていたのか、先生がされたイントロ（前振り）の内容や話し振りまでよく覚えています（もっともそのときに感じた距離感や自分がこの分野に足を踏み入れてより一層遠いことに気づき愕然としますが）。こうして今現在、基礎研究の世界に身をおいているのも学生時代に受けた鮮烈な体験に導かれたせいかもしれません。

以前読んだ書物の中で、ある高名な学者が一流の研究者を指揮者（マエストロ）の姿に喩えて書いた文章を思い出すことがあります。

...若くして頭角を現した頃は指揮台の上でエネルギーに飛んだり跳ねたりしながらぐいぐいとオケを見えない糸でひっぱる。40代過ぎになると一切の無駄な動きがなくなり、研ぎ澄まされ且つ洗練されたタクトからこの上もなく美しい音色をオケから引き出す。50代60代になると曲全体の構成を見通した音楽を作り上げるとともに、オケを完全に掌握し人々を感動の渦で包み込む。70代を超え尚一線で活躍する指揮者は、ほんの微妙な手の動き表情の変化さらに言えばある意味指揮台に立っているだけでも至宝の音がまるで魔法のようにオケから生みだされる...

偉大な諸先生方のお仕事に日々感嘆したり感動したりしながら、いつかはあの台にと夢見つつ、「見習い指揮者」は今日も「ピペット片手に」学生さんたちと一緒に汗だくで日々奮闘しています。

ニューヨーク16年の走馬灯

辻 守哉 Moriya Tsuji ロックフェラー大学アーロンダイヤモンドエイズ研究所
 ニューヨーク大学医学部医分子寄生虫学教室
<http://www.med.nyu.edu/people/M.Tsuji.html>
<http://www.adarc.org/research/moriya/>

「辻君はニューヨークが合っている。私がもう一度生まれ変わったらマラリアの免疫の研究をしていたかも知れない...」。当時大学院生だった私は、多田富雄先生のこの言葉でニューヨークに来る決意をした。それ以来かれこれもう16年になる。

マラリアワクチンの研究で世界的に有名なニューヨーク大学医学部に留学しマラリアの免疫の勉強を始めることにした。もちろん大学院時代から興味があり知識も多少あったT細胞を中心とした研究に取り組んだ。CD4陽性T細胞からガンマデルタT細胞やCD8陽性T細胞に及び、最近ではNK T細胞のマラリア感染に対する役割を調べている。共同研究者に千葉の谷口先生や中山君がいる。ニューヨーク大学医学部には多田先生の親友で今年96歳の Zoltan Ovary 病理学教授 (PCA反応の発見者) が現役で毎日働いていることも特記しておきたい。

私は感染があつての免疫であると確信している。したがって人為的な系ではなく実際に動物を感染させて調べないと免疫の生理学的作用を解明できるはずがない。ところが、やっかいなことに免疫学に精通してても感染物の生態(生活環)や進化(抗原性変異)等を熟知していないと、まともな実験系を組むことは不可能であり、私もマラリアの免疫の研究を始めるにあたりまずマラリア原虫の種類や生活環、さらに生活環に伴って発現する抗原の違いや寄生細胞の違いなどを勉強せずには負えなかった。米国でこうして長年感染症に対する免疫を研究して常々思うのは海外に比べて感染免疫学に携わる日本の免疫学者が意外と少ないことである。

米国で唯一、医学部にある寄生虫学教室がニューヨーク大学にある。いわばニューヨーク大学の看板教室の一つである。この教室は私の元のボスの Ruth Nussenzweig (夫のVictorは病理学教授、長男のMichelはロックフェラー大学教授で次男のAndreはN.C.I.の主任研究員という秀才一家)のために1984年に作られた。したがって助教授以上が14人と教室の規模は大きく、医学生に対する講義や実習も中途半端ではない。私も1991年に助教授になるとすぐに医学生のセミナーをやらされた。セミナーといっても学生を10人くらいの小グループに分け、症例呈示主体のディスカッションをしながらのセミナー形式(ケーススタディ)で、2~3カ月の間に週2回3時間ずつ行う。主要なものだけでも25種類以上もある寄生虫のそ

れぞれの生活環、疫学、病理、予防、治療を毎年毎年、興味もないのに英語でまる暗記しなければならなかった。その頃の私はいやで仕方なく行っていたが、4年前の学生のアンケート調査で人気ナンバー1の講師に選ばれたときは気分がよかった。

研究するには当然研究費が必要である。米国ではグラント(補助金)とよばれ米国国立衛生研究所から支給され、自分や部下の給料もほとんどのグラントに含まれる。したがって、その予算は結構莫大なものとなる。大体4~5年単位で決まりオーバーヘッド(60%くらいが大学の事務への援助金として上乘せされる)を含めて総額2億円くらいが平均である。額が大きいのでグラントの良し悪しを決める判定委員会の審査員も真剣である。判定委員会は大学や企業のエキスパートから選抜され構成される。米国のこのシステムでもっとも優れているのはグラントの評価が数字で明確にスコアされ、しかも審査員3人ほどが各々書いた細かい評価が応募者に戻ってくることである。雑誌に投稿したときに戻ってくる評価の長編版と思えばいい。この米国特有のシステムはこの国の医学研究のレベルを世界最高水準に保っているといっても過言ではない。

大学院時代を含めてネズミの研究に携わってもう20年ほどになるが8年ほど前からネズミアレルギーになった。手袋やマスクの完全防着でしかも抗ヒスタミン剤を手にしていないとネズミの実験に自ら取り組むことができない。ところがマラリアはネズミの実験系が確立されているので、マラリアの予防に重要なT細胞を効率よく誘導するマラリアワクチンの開発にはネズミの系が第一選択である。ネズミアレルギーもきっかけとなって、サルやヒトの実験系がしっかりし、やはりT細胞がキーであるエイズの免疫やワクチンの研究を学んでみようと思った。そこで1998年にニューヨーク大学でtenureを取得できたのを機に、たまたますぐ隣のビルにありまたエイズのカクテル療法を世界で初めて行った Aaron Diamond AIDS Research Center(ADARC)で sabbaticalをすることに決めた。今年からはセンター長の David Hoの誘いもあってロックフェラー大学付属ADARCをベースにニューヨーク大学と両方の研究室で新たにエイズとマラリアの免疫、ワクチン開発の研究に没頭している。

アウトサイダー的独白

多賀谷 温 Yutaka Tagaya Metabolism Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health (USA)

今回、JSI Newsletter に寄稿するよりの依頼を頂戴した。海外便りということなので、フリースタイルで雑感を綴るのだと勝手に解釈させていただく。

早いもので、私自身がUSAに居を移してから10年以上が経つ。「何故USAにいるのか」と問われるが、理由は個人的な生活の好み、に尽きる。一つの環境に長く居るといことは、裏を返せばもう一つの環境には相対的に短い時間しか滞在していないので、「日米比較論」など書こうと思っても書けない。

ここでは、とくに特定の話題に絞らず、独立した人間としてSCIENTIFIC RESEARCH という事業を続けるうえで自分自身が気づいたことを独白して見ようかと思う。はなはだ、不体裁なことであるが、ご寛恕願いたい。

英語に、CHOICEという言葉とLACK OF OPTIONという言葉がある。どちらの場合も結果は選択として残るが、能動的な決定と、受動的な決定とは本質的に違うものだと思う。キャリアの初めの頃、それと認識せずに受動的な決定に身を任せていたことが数多くあったと今になって思う。USAにやってきて、さまざまな理由から、LABを変わり、時には研究命題をも変えてどうにか自分の研究チームをもった過程で、与えられた選択肢から何かをピックアップするのではなく、白紙の状態からCHOICEを作り出すことの重要性、醍醐味といったものを学んだような気がする。研究人生におけるOPTIONSとは結局、可能性と言い換えてもいいかもしれない。単に毎日を漫然と繰り返すのではなく、研究課題、研究環境などについて、より広範な近未来を可能にするための現在を考えることである。

先に言ったことと矛盾するようだが、多少USAという環境についてユニークだと思える長所がある。USAで同種のことを試みた人たちから賛同を得られると思うが、個々のケースで、「人間同士」のCOMMUNICATIONを通じて自分の主張、希望を相手に聞き入れてもらい、選択を自分の姿に合わせてTAILORさせ、それぞれのケースを特例として扱う柔軟性をもつSOCIETYがここにあるような印象がある。それを活用するために、種々の能力を自己に開拓することが必要なことは当然である。学校教育を超えた語学能力、社会構造、慣習の違いの理解、情報収集能力、交渉能力、いろいろあるが、要するにMATUREなADULTとしての全面的な能力である（自分に欠如しているだけかもしれないが、

日本というSOCIETYは一人ひとりが完全に独立していてもINTER-DEPENDENTにやっていける環境だったかもしれないと思うこともある）日常経験の中に具体例の雛形を見つけ、それぞれの局面で獲得目標を明確にし、そのためのTACTICSを考案し、マニュアルに書かれていない、独自の、ユニークな戦略を確立すること。私は研究環境としてUSA以外の場所を知らないから、これが「海外」一般に成り立つことかどうかは知らない。

この稿は、少なくとも独立した自分のチームをどこかでもつべく可能性を模索している人たちに向けてのものである。あなたに望まれていることは、自分の現在の研究の真の意義、展開の可能性、事業としての現実性を相手が納得できる形で説明できることである。明快、簡潔に説明しなければ、他の人間は理解、共感を示してはくれない。また、事業主として信頼できる独立性、知識、見識の持ち主であることを相手にCONVINCEできなければ、信頼を獲得することはできない。単に研究内容が独自である、よいジャーナルに刊行されたというだけでは充分ではない。INTERVIEWなどでは、相手を理解し、相手に理解されるため、普段から自分の考えを相当以上にCONSCIOUSに構築しておかないと間に合わない。GRANT応募などでは、一通の手紙、応募要綱しか与えられていない。単一の必勝マニュアルはないと思う。そういっても必要以上に恐れることはない。要するに発想の転換で、持ち点0からどれだけ積み上げることができるかだと思う。USAは、失敗よりMERITSをより大きく評価する社会でもある。

SCIENTISTとして自分のやりたい事象を追求できる、あるいはサポートしてくれる環境、自分がFIT INできる環境は、実はそんなにたくさんあるわけではないように思う。環境は、SCIENTIFICなOUTPUTを大きく左右する因子である、一度足を踏みこむと、簡単には脱出できない。自分にあった環境を能動的に探し出す、そして作り出す能力が、キャリアを築き、ゴールを達成するために欠かせない要素ではないだろうか？ 海外にいてこういった能力を開発する必要に迫られて、能力を開花させることができれば、その後どの場所で研究を展開するにしても大きな財産となるだろう。

もともと確たる主題なく書き綴った文章なので散漫になってしまったが、こらで筆を擱くことにしたい。

FAQ

瀧 伸介 Shinsuke Taki 信州大学大学院医学研究科・移植免疫感染症学

こちらに移って以来、いろいろなところでご心配いただきありがとうございます。もはや「新たな教室」でもないでしょうから、この機会を利用してよくあるご質問にお答えしておこうと思います。

Q. 瀧さんって、信州に行ってどのくらいになるんだっけ？

A. 平成14年2月より当研究室を担当しておりますので、もう1年と半年余りになります。田舎に引っ込んでますと、たまに参加させてもらう班会議や学会なんかは回春剤です。

Q. 瀧さんの所属ってどういうところ？

A. いわゆる大学院の独立専攻で、旧寄生虫学の菅根教授と二人で大講座を形成しています。なかなか具体的なイメージがわかないかも知れませんが、実質は、とくに既存の学部と変わるところはなく、講義も会議もばっちりです。

Q. もうセットアップは終わりましたか？

A. はい、いろいろなおサポートをいただいたおかげで実験室のほうは最低限のことはできるようになりました。スタッフも、助教授、助手、各1名が着任しましたし、院生も入って来ています。マウスのほうも、動物実験施設の方にいろいろ無理を聞いていただいて、最近はずえすぎて養育費（飼育費でした）のほう心配になるくらいになりました。といっても100ケージをちょっと越えたところですが、これくらいがラボの規模、予算を考えると適性かなと思ひ、最低このスケールだけは維持したいとやりくりし心を砕いています。

Q. 信州は良いところでしょうね？

A. はい、観光には最適です。信州大学の医学部は松本市にあるのですが、お城や温泉はあるし、上高地や美ヶ原は近いし...おっと、この文は観光案内ではありません。町の規模は、出身地の徳島に似た感じですが、四方が山で、冬の厳しさは（雪はあんまり降りませんが）南国生まれには格別です。でも、昔、少しの間いたケルンに較べると、寒さもそれ程ではないし、冬の空の澄みわたっているところは全然違いますね。でももしかしたら、ああいりゃんよりとした空の方がものを考えるのには良いのかも知れませんが。

Q. 前はどこにいたの？

A. 今さら自己紹介でもないでしょうが、元々は理学部のお出です。修士課程に進学するとき思うところあって医学部（濱岡研）で免疫学を始めました。当時は今は

違ってバイテクがらみだと就職は簡単で、修士課程修了後、味の素（株）に就職し、主として羽室淳爾元主任研究員のもとでやっかいになっていました（これが意外と知られていない）。10年会社に勤めた後、脱サラして東大（谷口研）、千葉大（斉藤研）を経て現在に至っています。自分としては激動の人生であるなあ、と思っているのですが、昨今では人の動きはずいぶん激しくなっていますから、このくらいは並み以下かも知れません。

Q. 最近どんなことを考えてますか？（これは架空の質問）

A. 昨今ではアカデミックシーンもずいぶん企業的になって、成果だ、特許だ、新聞発表だ、と会社にいた頃よく耳にした単語が飛び交っています。日本の基礎研究の方針の策定に預かる偉いカタガタの会議でも、「第二基礎研究」だとか「Plan Do See」だとか懐かしい言葉が出ているようです。ちなみに前者は私が会社にいた10年以上前には「目的基礎研究」と言っていました。具体的な応用を念頭に置いた基礎研究という意味ですね。そして、企業的に効率を考えた場合には当然の帰結でしょうが、限りある原資、マンパワーを注入するからには、もっとも期待値の高いところをターゲットにする事になるわけで、重点化が進んでいます。こうなると重要なのはトレンドを読む、と言うことになります。社会のニーズ（もっと言えばウオント）を嗅ぎ取り、ちょっと先を読んで、早め早めに手を打っていくものが成果を挙げ、生き残ることになるわけです。

ここまで読んで何か違和感を憶えませんか？こういう流れから超越してられるのは、研究自体（その応用への期待値ではなく）の価値が極めて高い一部の人の特権なのではないでしょうか？そうでない人は「生まれたばかりの赤ん坊が何の役に立ちますか」なんて言う言辞（ラッセルだったか？）を言い訳に、議論を先延ばしにして何とか基礎研究を続けて行く事になるのでしょうか？

Q. 国立大学が法人化しますが？（こんな事を私に尋ねる人はいない）

A. 私たちも公務員ではなくなるわけですから、労務管理も変わるんでしょうかね。そのうち「安全第一」（ハイインリッヒの法則って知ってますか？）だとか「4S & 5S」「指さし呼称」なんて言葉にも接することになるかも。こんな事なら、もっと会社で色々勉強しておけばこれから何かの役に立ったかも、と思ったりもしますが、脱サラ研究者としては今さら後には引けないので、このままでいけるところまで行こうと思っています。

変幻自在なシャペロンに魅せられて

鵜殿平一郎 Heichiro Udono 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 免疫シャペロン分子機能研究チーム

<http://www.riken.go.jp/r-world/research/lab/rcai/disease/chape/index.html>

平成15年3月より、理化学研究所横浜研究所の免疫・アレルギー科学総合研究センター（谷口 克センター長）のチームリーダーを仰せつかりました。理研がどのようなところなのかおぼろげなイメージしか持ち合わせていなかった私には、当初これが何を意味するのか把握しかねる状態が続きました（当の本人ですらこの有様ですから、周囲の人間はなおさらで、長嶋一茂氏の出演しているTVコマーシャルのマンション関連会社「理研ハウス」のことだと思っていた人もいたようです）。実際に蓋を開けてみると、やはり厳しい所だという認識に至り、やっていけるのだろうかという不安が頭をもたげ、同時に宝くじで大当たりしたようなものだから精一杯やれるだけやってみようという開き直りの気持ちも湧いてきました。このような精神状態であったため、この原稿執筆依頼が届くまで、自分が「新たな研究室を開く」という意識がなく、現在でもそうですが、西の果て長崎から2度目の留学（今度は内地留学）に行くような感覚です。

私は研究室名を「免疫シャペロン分子機能研究チーム」と命名しましたが、免疫シャペロンとはもちろん造語です。シャペロンとは辞書によると、「若い子女が社交界に出るときに介添えをする年長の婦人」とあります。生命科学では、*de novo*合成された蛋白分子が若い子女に、年長の婦人がシャペロン分子であり、その多くはいわゆる熱ショック蛋白分子(HSP)に相当します。シャペロン分子はすべての細胞における機能維持に必須の分子ですが、とくに免疫に関係する局面でその機能がクローズアップされる際に、とくにこれを「免疫シャペロン分子」とよぶことにしようと考えました。では具体的にどのような内容があるのかということになりますと、

1) 自己抗原であるにもかかわらずアジュバント性を有している。

2) 蛋白分解と大いに関係する。すなわちT細胞はMHC拘束性に蛋白分解産物である短いペプチドを認識するし、蛋白分解は当然、細胞周期、アポトーシスと関係がある。分解だけでなく、細胞内における抗原トラフィックにも関与する。

3) 臓器移植片のHSP発現を増加させれば成功率が上がり（移植免疫）、抗胃潰瘍薬の効くメカニズムは胃壁細胞内でのHSPの発現亢進に基づく（感染免疫?）。

4) 生物は老化に伴いゲノムの突然変異を蓄積すると

考えられるが、都合の悪い形質の発現はHSPによりうまく押さえ込まれている（免疫ではないかも）、などです。

私は、これらすべてに興味があるし、実際に研究してみたいと思うのですが、とうていカバーできるものではありません。現在もっとも精力的に行っている研究は、2)の蛋白分解とHSPの関係であり、とりわけプロテアソーム機能とのかかわりです。したがって必然的に抗原プロセッシング/抗原提示の分野ということになります。蛋白分解の初期シグナルはもちろんユビキチン化によります。高次構造形成に失敗した蛋白分子のユビキチン化にHSPの助けが必要であるとの報告もなされています。HSPによる異常蛋白分子の認識は構造上の「ゆらぎ」を見ているのであり、アミノ酸配列の一次構造が正常であってもはっきりと識別します。免疫細胞同士の接着により免疫反応が発動しますが、それ以前に細胞内ではHSPによる細胞内異常蛋白（非自己蛋白、言い換えれば凝集しやすくなった蛋白）を識別しており、静かに抗原提示の準備を進めている、発熱やウイルス感染などにより異常蛋白の蓄積傾向が顕著になった場合、ここを起点に細胞応答が引き起こされるとも考えられます。

私がHSPと出会ったのはかれこれ10年前になりますが、中山睿一教授（岡山大学）のご尽力で、Dr. Srivastava P.K.（当時ニューヨーク）のもとでpost.docとして研究を始めたのがきっかけです。癌細胞から精製したHSPで免疫すると、その癌細胞を*vivo*で拒絶するという話に驚き、実際に自分の手で確かめてみたいという気持ちから、HSPの精製法を伝授していただいたことが、現在の研究の礎になっています。生化学的アプローチから免疫学に迫るのは往々にして困難をきわめ、途中何度かこの重荷を降ろそうかという気持ちになりましたが、結局これも何かの運命と思い、背負い続けたまま今日に至りました。その間に蛋白分子の妙というか、とりわけHSPの機能の変幻自在ぶりにはただ驚嘆するばかりで、その多様さは上述した通りです。免疫学と分子シャペロンの領域を、系統的にうまく融合できるのか、新しい領域を創出してみたいというのが私の夢です。

最後に、これまで私のわがままな研究生活を叱咤激励して下さった多くの先輩方、酒を酌み交わした同僚たち、大学院生を含めた多くの後輩、最後に家族に改めて感謝し、また新たに迷惑をかけることを承知のうえで、道なき道を少しでも踏み固めていければ幸いです。

足もとの花にも目を向けて

浅尾 裕信 Hironobu Asao 山形大学医学部発達生体防御学講座免疫学分野

この度、2003年1月1日より山形大学医学部発達生体防御学講座免疫学分野（旧免疫学・寄生虫学講座）を担当させていただいております。ニュースレターに原稿を載せていただけるということですので、自己紹介を兼ねて今後の抱負などを述べさせていただきます。

私は仙台生まれですが、両親や妻が山形出身ということもあり、山形は子どもの頃からたいへん親しみ深く、いわば第二のふるさとでした。医学部のある山形市は、近くは蔵王連峰、遠くは朝日連峰や月山などに囲まれた盆地に位置しております。医学部の裏山のような蔵王連峰に登ると遠く鳥海山まで見渡すことができ、たいへん豊かな自然に恵まれています。豊か過ぎて(?)赴任早々大雪に見舞われ、山形での最初の仕事は車を雪の中から掘り出す作業となってしまいました。

私は1985年東北大学医学部を卒業後、福島県いわき市立総合磐城共立病院で内科研修を行いました。浜通りに位置するためか、本来西日本に多い成人T細胞白血病(ATL)の患者さんを診る機会が度々ありました。ATLに興味を持ち始めていたころ、菅村和夫先生が東北大学医学部新任教授挨拶のなかで「T細胞増殖因子であるIL-2とATL発癌メカニズムのかかわりを研究したい」と書かれているのを目にしました。IL-2さえ知りませんでした。基礎研究には漠然とした憧れを抱いていましたので、ちょっとだけ研究生活を経験してみるのもいいかと東北大学医学部細菌学教室の門をたたきました。これがサイトカインとサイトカイン受容体研究の始まりでした。

当時HTLV-IIによるATL発症メカニズムには、ウイルスタンパク(tax)により誘導されるIL-2とその受容体によるT細胞異常増殖がかかわるのではないかと考えられていました。したがってIL-2受容体情報伝達系の全容解明がもっとも重要な課題です。IL-2受容体は現在までに鎖、鎖、鎖の存在が明らかになりました。われわれは鎖の解析の中から鎖の同定およびcDNAの単離に成功し、鎖、鎖がともに受容体として必須な分子であることを報告することができました。ところが鎖はT細胞、NK細胞を先天的に欠損するX連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)の原因遺伝子であることが他の研究室から報告され、驚きと共にたいへん悔しい思いをしました。その後鎖はIL-2のみならず、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21の受容体として共有されていることが明らかになりました。したがって鎖の変異はこれらすべてのサイトカインの機能異常を招きX-SCIDを発症するのだということが解ってきたわけです。菅村先生の

熱いご指導のもと、現在信州大学医学部免疫・微生物学講座教授の竹下敏一先生と共に免疫系にとってきわめて重要な共通受容体鎖の研究に携われたことはたいへん幸運でした。

受容体の単離と併行し、受容体を介する細胞内情報伝達機構の解明にも取り組みました。IL-2受容体系にも何らかのチロシンキナーゼが関与し細胞内情報伝達にかかわっていること、そのキナーゼはJAKとよばれる新規チロシンキナーゼであり、IL-2受容体鎖や鎖に会合し活性化されることを明らかにすることができました。

基礎免疫学としてサイトカインとその受容体研究を続けてまいりました。それらの研究をさらに発展させていくとともに、今後は臨床的な視点からもぜひ仕事をしたいと考えております。現在解析中の新規サイトカインIL-21はIgEの分泌制御にも関与することが示され、アレルギー疾患との関連は興味あるテーマです。また、IL-21は多彩な機能をもつことが示されており、NK細胞活性化作用と癌抑制作用などとの関連も研究していきたい分野と考えております。

先日、家族で蔵王に登る機会がありました。それまで気がつかなかったのですが、辺り一面にコマクサが可愛いピンク色の花を咲かせているではありませんか。その群生は日本でも有数ののだと後で知りました。山登りをこよなく愛する菅村先生から大学院入学当初にかけられた言葉がふと頭に浮かびました。「山登りでは頂上だけを見てはいけません。たまには道ばたに咲く花にも目を向けなさい」。頂上だけを見ては気がつかない、こんな素晴らしいものが世の中にはたくさん存在する。生物学や免疫学にもまだまだたくさんある、いや尽きることはないのだらうなと思うとうれしくなります。

この原稿を書いている今日8月27日は、まさに6万年ぶりと言われた火星の超大接近の日だそうです。私も子どもの頃、天体観測の真似事をしていた天文少年だったこともあり、何となくその血が騒いでおります。多くの天文学者は、このまたとないチャンスを逃すまいと着々と準備を進めて来ただろうことは想像に難しくありません。私にもそのようなチャンスが巡ってくることを期待し、またそれを見逃さないよう足もとを確かめながら地道に研究を続けて行きたいと願っております。そして地方から世界へ情報を発信できるよう頑張りたいと思っております。

今後とも皆さまのご指導、ご支援を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

理事会だより・お知らせ

1. 第36回(平成18年度)日本免疫学会総会・学術集会の大会長候補者に西川伸一氏, 平野俊夫氏, 宮坂昌之氏(五十音順)が推薦されました。次回の日本免疫学会総会・学術集会開催中に開かれる評議会〔12月8日(月)昼に開催予定〕で現評議員による投票が行われます。
2. 日本免疫学会名誉会員に, 菊地浩吉氏, 村松 繁氏, Fritz Melchers 氏が推戴されました。12月9日(火)昼に開催される日本免疫学会総会において推戴式を執り行う予定です。
3. 平成15年度日本免疫学会賞は, 福井宣規氏(研究題名「T細胞の分化・活性化を制御する抗原認識の分子基盤」)に決定しました。12月9日(火)昼に開催される日本免疫学会総会にひきついで, 日本免疫学会賞の授賞式, ならびに受賞講演を執り行う予定です。
4. 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。
5. 平成15年度評議員会を免疫学会学術集会の初日12月8日(月)12:15~13:15に福岡国際会議場5階I会場で開催予定です。なお, 日本免疫学会総会は翌日12月9日(火)11:40から福岡国際会議場3階A会場で開催予定です。
6. 日本免疫学会員で2003年4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。
 - 中尾篤人: 山梨大学医学部寄生虫学免疫学講座; 電話: 055-273-6752, FAX: 055-273-9542, E-mail: anakao@yamanashi.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
7. 会員の叙勲, 受賞等のお知らせ
 - 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。
 - 谷口維紹氏: 米国科学アカデミー外国人会員
 - 坂口志文氏: 平成15年度持田記念学術賞
 - 叙勲, 受賞された方は免疫学会事務局 <http://jsi.bcasj.or.jp/headoffice.htm> へご一報ください
8. 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。
9. ホームページを開設された会員でニュースレター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。
(文責: 烏山 一 karasuyama.mbch@tmd.ac.jp)

【編集後記】

本号では「最近の免疫学研究のトピックス」を特集しました。免疫学研究が他の分野, とくに分子細胞生物学や神経生物学へ与えてきた影響の大きさは良く語られます。免疫学の分野から発信された研究が, 遺伝学, 発生分化生物学, そしてがん生物学などとさまざまに影響しあっていることが, 本特集をお読みいただくことで実感できるのではないかと思います。

新しいシリーズとして, 日本免疫学会内の各委員会活動を委員長に語っていただくコーナーを設けました。なるべく多くの会員に学会の活動を知っていただくというわけです。是非活用して下さい。

大阪大学の平野俊夫先生を班長とする特定領域研究「免疫シグナル伝達」は大きな成果をあげて終了しましたが, 間髪を入れず九州大学の渡邊武先生を班長として今年度から新たな特定領域研究「免疫監視の基盤とその維持・制御」がスタートしました。来年度から公募研究が始まるということです。多くの会員の皆さまが参加され, この分野がますます発展することを願っております。

さて, 私がニュースレター編集委員長をお引き受けしてから3年が経ちました。そこで, 私は本号をもって委員長を降板させていただき, 次号からは高浜洋介新編集委員長のもとで新たな出発を迎えることになりました。これまでの会員の皆さま方のご協力に感謝いたしますとともに, ニュースレターが今後とも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。
(小安)

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

編集: 烏山 一(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科) / 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) / 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10月1日 Printed in Japan