

JSI Newsletter

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

Vol.15 No.1

第36回学術集会報告

日本免疫学会・学術集会の更なる飛躍を祈って 平野 俊夫	2
第9回日本免疫学会賞を受賞して 天谷 雅行	3
第1回免疫学会奨励賞を受賞して 小笠原 康悦/梶島 健治/本田 賢也/安友 康二/山下 政克	4
海外から参加して Mi-Na Kweon	7
Melchers' award受賞者による参加記 土居 芳充/Hao Fang/福家 暢夫	8

Information from the JSI

日本免疫学会サマースクール2007へのお誘い	6
第37回日本免疫学会総会・学術集会	6
日本免疫学会の新しいアウトリーチ活動	10
「免疫ふしぎ未来—研究者と話そう免疫学の最前線」開催について 会員への電子メールによる情報配信が始まりました	10
2010年国際免疫学会議・組織委員会便りNo.2	11
第2回JSI-RCAIワークショップ “Lessons learned from primary immunodeficiency diseases” へのお誘い	11

特集

「サイトカインの時代ふたたび—Th17をめぐる」

イントロダクション 吉村 昭彦	12
Who is a pioneer...? It's YOU! 中江 進	13
Learn the truth at 17 破骨細胞分化誘導性T細胞サブセットを追って 佐藤 浩二郎	14
IL-23とIL-27: Th17の光と影 IL-6とTh17 Th17とSTAT3	15 16 17
吉田 裕樹 善本 隆之 仲 哲治 村上 正晃	14 15 16 17

うちのとくいわざ

「免疫研究のための ゲノミクスデータ 活用のすすめ」

小原 収/土方 敦司 24

新しい研究室を開くにあたって

石川 文彦	18
高木 智	18
鈴木 春巳	19

免疫学ことはじめ 濱岡 利之 20

学会レポート

国際神経免疫学会に参加して 三宅 幸子	21
------------------------	----

海外便り/海外研究室紹介

小内 伸幸	22
林 啓太郎	23



第14回国際免疫学会議
神戸2010シンボルマーク

日本免疫学会・学術集会の更なる飛躍を祈って



第36回学術集会会長 平野 俊夫

会員の皆様におかれましては、ご清祥のこととお慶び申し上げます。2006年12月11日(月)～13日(水)の3日間、大阪国際会議場(グランキューブ大阪)を会場といたしまして、第36回日本免疫学会総会・学術集会を開催いたしました。本学術集会には約2,700名の参加者と、1,087の一般演題の応募がありました。また一般演題抄録の原則英語化をお願いしたところ、実に824題(76%)もの演題が英語で提出されました。将来の100%英語化にむけて大変弾みがつく結果となりました。また、事前登録をお願いしたところ、1,649件もの事前登録があり、学術集会当日の混乱は完全に回避することができました。これも会員皆様のご協力のおかげと感謝いたします。このように、皆様方の全面的なご協力のもと、無事終了することができました。組織委員会を代表いたしまして、あらためて御礼申し上げます。



35回学術集会は高津聖志会長のもとNPO法人としての日本免疫学会が開催する初めての学術集会となりました。今回はNPO法人としては2回目の学術集会であります。35回学術集会から日本免疫学会事務局が主体になり学術集会を運営する体制に移りました。今回も、事務局の外山氏、浅井氏らが大変労力をさき学術集会運営に万全の体制で臨んでいただきました。さらに学術集会開催の経費も、以前のように学術集会独自の予算で運営されるのではなく、日本免疫学会の予算で運営されることとなり、学術集会としては村上正晃副会長に財務委員長の労を執っていただきました。また石原克彦副会長には会場等の運営一般を取り仕切っていただきました。また、中央のプログラム委員会と学術集会開催校主体のプログラム委員会が両立するという多々問題のある制度が、今回から改正されました。すなわち、従来の日本免疫学会学術集会プログラム委員会を発展的に解消して、免疫学会の学術活動を中長期的に考えるために、新たに日本免疫学会学術委員会が設けられるとともに(初代委員長:小安重夫氏、平成18年10月1日より、審良静男氏)、今回から学術集会プログラム委員会は、学術集会会長が任命する委員と日本免疫学会学術委員会の若干名の委員より構成されることになりました。また委員長は学術集会会長が任命することになり、審良静男副会長に学術集会プログラム委員長を務めていただきました。このように学術集会は、運営、予算、プログラムの企画・実行を、名実ともに日本免疫学会が主体となって行う、日本免疫学会会員のために、会員一人一人が、主体的に参加して、全員で企画、運営するという形態に変貌を遂げました。36回学術集会はこのような新たな制度で開催された初めての学術集会ということになります。



この精神は、37回学術集会(斉藤隆会長)に引き継がれ、日本免疫学会が主催する名実ともに、日本免疫学会の正式行事として確立されることとなります。

日本免疫学会は1971年に山村雄一初代会長のもとに発足いたしました。山村先生の17回忌にあたる筋目の年に、幾多の試練をへて、いま名実ともに近代的な学会組織に脱皮しつつある意義は大変大きいのではないかと思います。今後の日本免疫学会の更なる発展の基礎になればと思います。

第36回の学術集会は、NPOという新しい形態の学術集団に生まれ変わった本学会が踏み出した、「感染症・免疫病の克服へ」の大きな第一歩を実感しながら、「自然免疫と獲得免疫の融合の分子メカニズムとその人為的制御の可能性」というキャッチフレーズを踏まえて、学会員の皆様方一人一人が、会員それぞれの研究の更なる展開のために、力を合わせて開催できた学術集会であったのではないかと考えています。

最後に、36回日本免疫学会総会・学術集会開催にあたり、文部科学省科学研究費補助金、大阪府、日本製薬団体連合、日本アレルギー協会、賛助会員、賛助企業などより、多大なるご支援をいただきました。組織委員会を代表いたしまして、関係各位に心より御礼と感謝を申し上げます。



本報告で用いております写真は、大阪大学大学院医学系研究科・免疫発生学の教室員の皆様に撮影していただいたものです。

第9回日本免疫学会賞を受賞して

基礎と臨床にわたる自己免疫疾患研究

慶應義塾大学医学部皮膚科

天谷 雅行 Masayuki Amagai



この度は、名誉ある日本免疫学会賞を賜りましたことを大変光栄に存じております。このような賞をいただくことは私にとって全く思いがけないことであり、いただくことによる責任の重さをひしひしと感じております。免疫学という深い森の中で、疾患から見えてくる現象を糸口として、皆様役に立つ道標を一枚でも書くことができるように、今後も精進いたしたいと思っております。

私は、皮膚科の臨床を専門にしております。皮膚科は皮膚に異常を示すあらゆる疾患を対象としています。皮疹を見るには特別な道具はいりません。眼力と知識さえあれば、様々なことがわかります。見ることを技術に依存しなかったために、その皮疹の形態から実に多くの皮膚疾患が分類、記載されています。そして、90年代以降に皮膚科領域にも分子生物学的な解析が導入され、皮疹の「かたち」の違いが分子により裏付けされていることが実証されてきました。

私が研究の対象とした天疱瘡は、略全身の皮膚、口腔粘膜に水疱、びらんを生じ、適切な治療が施されないと致死的となり得る重篤な疾患です。1964年に、BeutnerとJordonが表皮細胞間に対するIgG自己抗体の存在を発見し、自己免疫性疾患に分類されました。その後、IgG自己抗体が水疱を誘導し、病因的役割をすることはわかりましたが、その抗原蛋白の正体がわかっていませんでした。米国留学中に私の最初のタスクは、天疱瘡抗原蛋白をコードするcDNAの単離でした。培養表皮細胞よりcDNA発現ライブラリーを作成し患者血清から精製したIgG自己抗体を抗体プローブとしてスクリーニングすることにより、約1年半の奮闘の末に、目的とするcDNAを単離することができました。天疱瘡抗原の正体は、デスマゾームに存在するカドヘリン型細胞間接着因子、デスマグレイン(Dsg)であることが明らかになりました。天疱瘡では、IgG自己抗体がDsgの接着機能を阻害することにより、表皮細胞間接着が障害され、水疱が形成されるという基本的病態が理解されるようになりました。

帰国後に目的としたことは、患者血清中に存在する様々な自己抗体と反応性を示すDsg組換え蛋白を大量に産生することでした。バキュロウイルスの発現系を用いることにより、500以上のアミノ酸からなるDsg細胞外領域の3次元構造を正しく反映した組換えDsg蛋白を作成することができました。さらに、組換えDsg蛋白カラムを用いて患者血清中に含まれるDsgに対するIgG抗体を吸収除去す

ると、患者血清の水疱形成能を失活させることができました。また、Dsg組換え蛋白を固相化したELISA法を構築し、天疱瘡自己抗体を簡便、鋭敏に検出する診断薬を開発しました。この血清診断薬は、日本では保険にも収載され、天疱瘡の診断、ならびにELISAスコアによる病勢のモニタリングに日本のみならず世界中の臨床の場で広く使用されています。

研究を続けていると思わぬ展開を生むこともあります。水疱性膿痂疹(いわゆる“とびひ”)とブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)は黄色ブドウ球菌の産生する外毒素(exfoliative toxin, ET)により皮膚に水疱が誘導されますが、その分子メカニズムは毒素の発見以来約30年間不明でした。SSSSの病理所見が落葉状天疱瘡のもと酷似していることから、ETは落葉状天疱瘡抗原であるDsg1を不活化するのではないかと推察し、ETの正体をDsg1特異的なセリンプロテアーゼと同定することができました。

さらに、自己抗原ノックアウトマウスは、欠損した自己抗原に対する免疫寛容が成立していない事実を利用し、尋常性天疱瘡抗原Dsg3を欠損しているDsg3^{-/-}マウスのリンパ球を、Dsg3を発現しているRag2^{-/-}マウスに移植することにより、天疱瘡モデルマウスを作成しました(小安重夫先生との共同開発)。現在、天疱瘡モデルマウスを用いた病的モノクローナル抗体の単離、Dsg3特異的B細胞トランスジェニックマウスの作成、Dsg3特異的T細胞クローンの単離などを通して、自己抗体産生メカニズムの解明と抗原特異的なより副作用の少ない治療法の開発を目指しています。

私の場合、始めからなにか大きな目標が見えていたわけではありません。目の前にあるひとつの疾患に関して、小さな疑問をひとつひとつ解決しようと心がけてきただけです。臨床医学が対象とする疾患の中には、まだまだ多くのものが、原因不明です。そして、多くの疾患は、複雑な病態を持っているように見えます。しかし、背後にある単純な論理が理解されていないために、ただ複雑そうに見えるだけかもしれません。“A simple logic behind a complex disease”疾患を通してものを見ることにより、本質的な概念が見えてくることを信じ、これからも一歩ずつ研究を進めていきたいと思っております。

<http://web.sc.itc.keio.ac.jp/derma/index.html>



■積極的なご応募、お待ちしております！

日本免疫学会では本年も「免疫学会賞」「免疫学会奨励賞」を公募しています。応募規定についてはホームページ

<http://www.soc.nii.ac.jp/jsi2/award.htm>

をご覧ください。



日本免疫学会研究奨励賞を受賞して

国立国際医療センター研究所難治疾患研究部
小笠原 康悦 Kouetsu Ogasawara

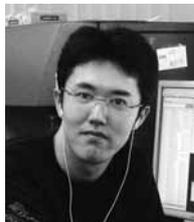
このたび日本免疫学会研究奨励賞を賜り誠にありがとうございました。笹月健彦先生はじめご推薦くださった先生方に深く感謝申し上げます。また、幸運なことにあいうえお順で私が第1回の1番目の受賞者となることができうれしく思っております。今年度は文部科学大臣表彰若手科学者賞と日本免疫学会研究奨励賞の2つもいただくことができ、どちらも歯学出身者では初なので（日本免疫学会研究奨励賞は第1回なので、当然ではあるのですが）、大変光栄に存じております。また、NK細胞研究は日本の研究者が世界をリードしてきた分野であり、この分野で賞をいただいたことはとてもありがたく思っております。

私は免疫学を志し、歯学とはあまり縁のなさそうなNK細胞について研究をして参りました。きっかけは熊谷勝男先生の研究室にお世話になったことから始まるのですが、歯学部出身の私は大学院で歯学に近い研究を求められており、NK細胞やNKT細胞が本当に口腔内の疾患に関与しているのか、厳しい指摘を受けておりました。学位取得の時など困難もございましたが、高田春比古先生や菅原俊二先生からご支援いただきNK細胞研究をずっと続けることができました。歯学部出身で免疫学を研究していると異例の経歴といわれることもありましたが、免疫研究をしている歯学出身の先生も多数いらっしゃり、清野宏先生、東みゆき先生、高橋一郎先生、樗木俊聡先生、竹田和由先生には公私にわたってご支援いただき感謝しております。

東京大学に移ってから、谷口先生始め免疫学教室の諸先生方にお世話になったことは前々号のニュースレターにも書かせていただきましたが、順天堂大学の奥村先生、八木田先生にも大変お世話になりました。夜遅くご相談に伺うこともありご迷惑だったと思うのですが、丁寧にご指導いただきありがたく思っております。その後、Lanier先生のもとに留学し、研究に対する姿勢や生き方に感銘を受け多くを学ぶことができました。Lanier先生はアメリカ免疫学会の会長になられ多忙の様ですが、今度のAAI meetingの際にも受賞報告と御礼を申し上げたいと思っております。

最後になりましたが、今までお世話になった先生方に御礼申し上げますとともに、学生時代や留学中の貧乏生活でも支えてくれた家族にも感謝したいと思います。これからも多くの先生にご指導いただくことが多々あると存じますので、今後ともご支援いただけますようよろしくお願い申し上げます。

<http://www.imcj.go.jp/rese/intr/nannchi-HP/ogasawara/rinshou-flameset.html>



Physician scientistにも可能性はある

産業医科大学 皮膚科学教室
梶島 健治 Kenji Kabashima

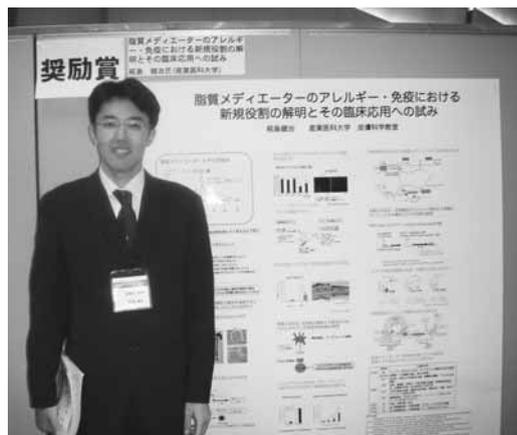
この度、免疫学会研究奨励賞を賜り大変光栄に思うと同時に、今後も更に妥協なき研究を続けていくことを期待され、身の縮まる思いがします（この賞は、更にかんぱりなさい、とプレッシャーをかける賞であると認識しています）。

京都大学医学部の学生時代に本庶先生の講義に感銘を受けたのを契機に、京都大学ウイルス研の淀井淳司教授の下で約2年研究のイロハ（そして研究の厳しさも？）を教わり、Summer studentとしてNIHで4ヶ月間過ごしている時には、当時の僕のバイブルであった「T細胞のイムノバイオロジー」の著者・小安先生とボストンでお会いさせて頂いたのは思い出深いです。卒業後の数年間は皮膚科と内科のレジデントを横須賀米軍基地やワシントン大学で行い、その間は研究こそできませんでしたが、免疫疾患に対する疑問と興味はあふれんばかりでした。

その溜まったエネルギーを京都大学大学院医学研究科・神経細胞薬理学教室の成宮周先生のところで存分に爆発させていただきました。大学院の4年間ほぼ皆勤で朝から夜中まで実験に没頭し、免疫・アレルギー疾患を制御するプロスタノイド受容体の同定とその機序の解明に取り組みました。プロスタノイドとその受容体の発現は、外的刺激に対して精密にコントロールされており、また各シグナル伝達系の異なるプロスタノイドには互いに相反する作用があり、そのバランスがホメオスタシスの維持や病態形成につながる事が明らかになりました。その過程において、阪大の宮坂昌之、清野宏両先生、京大の稲葉カヨ、西川伸一、湊長博、木梨達雄先生らのラボで様々なアッセイ系を教えて頂きました。また免疫若手セミナーで得られた友人達はかけがえのない財産です。留学は炎症細胞の局在と維持のメカニズムの解明とその制御を生かした臨床応用に興味を持ち、UCSFのJason Cyster博士の元に留学し、妥協なき研究遂行の姿勢を学びました。

現在は産業医大・皮膚科学教室で戸倉新樹教授と共に、臨床に研究に励んでおります。臨床の合間に研究を続けておられる方がこのニュースレターの読者にも多くおられると思いますが、忙しさにめげず、あきらめずに努力を続けることの重要性を今回改めて感じました。今後は外的刺激に対する皮膚免疫応答の包括的解明と、炎症性皮膚疾患治療への臨床応用を行いたいと思っています。免疫学会には随分育てて頂きましたので、いつか親孝行できればと感じている次第です。この度はありがとうございました。

http://www.uoeh-u.ac.jp/kouza/hifuka/intro_j.html





免疫学会奨励賞を受賞して

東京大学大学院医学系研究科免疫学講座
 本田 賢也 *Kenya Honda*

この度、「IRF転写因子活性化時空間制御によるサイトカイン産生制御」の研究により日本免疫学会奨励賞を受賞することができ、とても喜んでおります。私を根気よくご指導下さり、また今回の賞に推薦して下さいました東京大学免疫学講座谷口維紹先生に深く感謝致します。また、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心より御礼申し上げます。

京都大学消化器病態学講座千葉勉先生のもと臨床をしながら、西川伸一先生の指導のもとで基礎研究を始めたのは、今から丁度10年前であります。生意気なばかりで研究のイロハも全く理解していなかった私を、両先生は暖かく指導して下さいました。私が参画したテーマはパイエル板の発生メカニズムでありました。そこでは全胚染色という技術で、マウス胚発生を追跡するという方法が既に確立されていました。微細な臓器が構築されていく様子を、目で見て解る形で裁断していく手法に私は感激を覚えるとともにのめり込みました。と同時に、細胞同士の或いは分子同士の反応というのは細胞や分子だけを見ていても十分な理解は得られず、出来るだけ「形態」を意識しながらダイナミックに捉えた方がよいという認識も強く持つようになりました。大学院卒業の後、西川先生に推薦頂き、幸運にも谷口維紹先生のもとで研究を開始することが出来ました。谷口先生は私の考えを常に尊重して下さいましたし、どれだけ忙しくても労を惜しまず指導・協力して下さいました。インターフェロン制御因子（IRF）と樹状細胞の研究を開始し、作製したIRF7欠損マウスを解析する機会を得、非常に優秀な大学院生と高岡晃教先生の協力も得て、更に大場雄介先生というイメージングのプロフェッショナルが加わり、研究室全体がまさに燃えあがるような状態になるのを何度も経験させて頂きました。その中で、まだ十分には理解されていなかった形質細胞様樹状細胞における大量のインターフェロン産生機構の根幹に、FRETやタイムラプスイメージングの手法を用いることで、少しは迫ることが出来たのではないかと考えています。細胞間・分子間の相互作用をできるだけダイナミックに捉える努力をしたこと、そしてそれができる環境と人に巡り会ったことが、今回の受賞につながったと考えています。今後この賞に恥じることはないよう更に努力する所存です。今後ともご指導の程よろしくお願ひ申し上げます。

<http://www.immunol.m.u-tokyo.ac.jp/index.html>



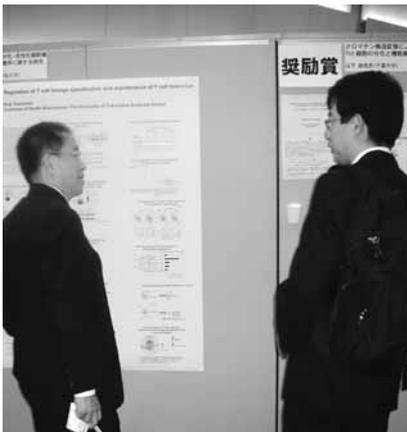
第1回免疫学会奨励賞を受賞して

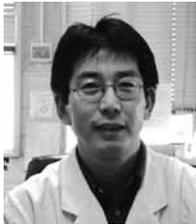
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・
 生体防御医学分野
 安友 康二 *Kouji Yasutomo*

このたび第1回日本免疫学会研究奨励賞を授与していただき大変光栄に思っております。多くの先生方にご指導、ご支援いただいたおかげであり、この場を借りて感謝申し上げます。私の研究対象はTリンパ球のレパトア獲得機構という言葉に集約され、本テーマに沿った研究をこれまで行ってきました。本課題は少々幅広いですが、自分たちが重要と考えるテーマに焦点を絞り、継続してその課題に取り組んでいきたいと考えています。

現在の教室の目標の一つは、NotchシグナルによるTリンパ球免疫制御機構を解明することです。Notch分子が発生学分野で発見されてから、かなりの年月がたっているにもかかわらず、免疫系あるいは他のシステムにおいてもNotchシグナルの生理的意義の概要が解明されていないことは不思議である一方で、Notchシグナルが多彩でかつ細胞にとっての基盤的な役割を持っていることを反映していると思われます。Notchシグナルは多様な活性を持っていますので、細胞・シグナル特異性の点で、Notchシグナルが持つ生理的意義を知る事には高いハードルがありますが、私たちはTリンパ球のレパトア獲得におけるNotchシグナルの役割をTリンパ球自身および分化環境の両側面から丹念に明らかにしていきたいと考えています。その研究過程で、従来とは異なる考え方や、これまでは存在が知られていなかった細胞集団も見つかってきており、新たな研究展開の芽も生まれつつあります。また、Tリンパ球発生に関与する遺伝子群を明らかにする研究と、マラリア原虫をはじめとする微生物に抗するTリンパ球応答機構に関する研究についても教室の大きな目標として取り組んでいます。これらの研究を通じて、Tリンパ球のレパトア獲得・維持を制御している重要な分子・シグナル系を明らかにし、その研究をTリンパ球系の発生あるいは活性化をコントロールするシステムの構築へつなげていきたいと考えています。今後とも、教室員一丸となって目標に向かって邁進したいと思っておりますのでよろしくお願ひ申し上げます。

<http://immunology.hosp.med.tokushima-u.ac.jp/immunology/system/top/index.php>





エピジェネティックな側面から見るTh2細胞分化

千葉大学医学研究院免疫発生学
山下 政克 Masakatsu Yamashita

このたびは研究テーマ「クロマチン構造変換によるTh2細胞の分化と機能維持機構」で第1回日本免疫学会研究奨励賞を賜り、誠に有り難うございました。今回の受賞に際し、これまでお世話になりました先生と共同研究者の方々に心より御礼申し上げます。また、この受賞を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いきたいと考えております。

私は薬理学教室で研究生活をスタートし、その後製薬会社で新薬開発に携わった経験から、免疫反応の人為的制御に興味を持ってこれまで一貫して研究を行って来ました。その過程で、アレルギー反応において司令塔的な細胞であるTh2細胞に着目し、Th2細胞の分化や機能を調節することでIgE産生や炎症部位への好酸球浸潤、気道過敏性亢進などのアレルギー反応の制御が可能となり、アレルギー性疾患の根治療法につながるのではないかと考え、Th2細胞の分化

誘導機構に関する研究を開始しました。当初はTh2細胞分化に重要なT細胞抗原受容体 (TCR) 下流のシグナルについて解析を行ない、TCRとIL-4受容体からのシグナルが協調して転写因子GATA3蛋白の発現を誘導してTh2細胞の分化を促進することを見いだしました。また、その後の研究からGATA3はTh2サイトカイン遺伝子座のクロマチンリモデリングの誘導に必須の分子であることが分かってきました。これらの結果をふまえ、私はTh2細胞分化の本質はGATA3によるTh2関連遺伝子のエピジェネティックな発現制御にあると考え、現在はTh2サイトカイン遺伝子座およびGATA3遺伝子座のクロマチンリモデリング誘導・維持機構について研究を行っています。

今後は、いったん誘導されたTh2細胞がどのようにしてその機能や細胞数を維持しているのか (Th2細胞記憶の維持) を、転写記憶のエピジェネティック制御の側面から研究して行きたいと考えています。この研究を行なうことで、慢性アレルギー性疾患の治療を考える上で有益な知見が得られるだけでなく、免疫記憶形成と維持の分子機構の解明に結びつくと思っています。今後ともご指導をよろしくお願い致します。

<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/meneki/homeb.htm>

Information from the JSI

日本免疫学会 サマースクール 2007へのお誘い

SUMMER
SCHOOL
2007



毎年好評を頂いている日本免疫学会主催のサマースクールを、今年初めて場所を九州に移し、下記の要領で開催します。免疫学に興味を持つ若い人たち、特に大学生、大学院生、ポスドク、若手の臨床医、企業の若手研究者などを対象としています。世界に名立たる講師陣の講義だけでなく、参加者有志によるポスター発表・討論も企画しています。若手の皆さん、ふるってご参加ください。

会 期 平成19年8月28日(火)～8月31日(金)

会 場 ホテル海の中道
福岡市東区西戸崎18-25
<http://www.uminaka.co.jp>

参加費 30,000円
3泊4日の宿泊代(4人1部屋)、
食事、懇親会費を含む

申 込 日本免疫学会サマースクールホームページからのオンライン申し込み(5月初旬より)
<http://www.soc.nii.ac.jp/jsi2/summer.htm>

オーガナイザー代表 竹田 潔

オーガナイザー 東 みゆき(東京医歯大)、宇高恵子(高知大)、
河本 宏(理研RCAI)、熊ノ郷淳(大阪大)、
竹田 潔(九州大/大阪大)、中山俊憲(千葉大)



第37回日本免疫学会総会・学術集会

詳細はホームページをご覧ください

<http://www.soc.nii.ac.jp/jsi2/jsi37/>

会 期 _____
2007年11月20日(火)～22日(木)

会 場 _____
グランドプリンスホテル新高輪

■実行委員会■

会 長: 齊藤 隆
(理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター)
副会長: 黒崎 知博
(理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター)
副会長: 小安 重夫
(慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室)
副会長: 山本 一彦
(東京大学医学部アレルギーリウマチ内科)

■連絡先■

学術事務局 住所: 〒230-0045 横浜市鶴見区末広町1-7-22
理化学研究所 免疫アレルギー科学総合研究センター
免疫シグナル研究グループ
電話: 045-503-7038 ファクシミリ: 045-503-7036
e-mail: 37JSI@rcai.riken.jp

運営事務局 住所: 〒101-0061 東京都千代田区三崎町3-6-2
原島三崎町ビル1F
第37回日本免疫学会総会・学術集会事務局
電話: 03-3511-9795 ファクシミリ: 03-3511-9788
e-mail: conf-jsi@s4.dion.ne.jp



韓国から日本免疫学会に参加して

Chief of Mucosal Immunology Section,
International Vaccine Institute, Seoul, Korea
権 美那 *Mi-Na Kweon*

アンニョンハセヨ！私は大阪で開催された第36回日本免疫学会総会・学術集会に、韓国のInternational Vaccine Institute (IVI) から参加しました。今回、JSI Newsletterに執筆の機会をいただいたことに大変感謝しています。私と日本との縁は17年程前にさかのぼります。当時、韓国釜山から徳島大学医学部栄養学科の博士課程に入学し、食品アレルギーの誘導メカニズムに関する研究で博士号を取得しました。食品アレルギーの研究を行っていくうちに粘膜免疫学の重要性を強く認識し、粘膜免疫学研究の先駆者の一人である米国アラバマ大学バーミンハム校のJerry R. McGhee先生と清野

宏先生の研究室にapplyしてPost-doc Fellowとしてお世話になることになりました。その後、清野先生が兼任されていた大阪大学微生物病研究所炎症免疫分野に移り、さらに5年間、清野先生の下で主に消化管免疫に関する研究を行いました。微研在籍中に、現在の職場であるIVIのMucosal Immunology Sectionにポジションを得ることができ、4年前に移って来ました。日本免疫学会には、微研の時代からIVIに移ってきた現在まで一年も欠かさず参加しています。

私にとって日本免疫学会の魅力はというと、まず第一に三日間びっしり詰まった内容の濃いシンポジウム、ワークショップが挙げられます。また、日本にいる同僚や、先輩、後輩に会い、研究内容についてDiscussionできることも大きな魅力です。米国免疫学会(AAI)にも時間が許す範囲で参加していますが、個人的な印象としては学術レベル、人材ともに日本免疫学会はAAIに匹敵するほどです。このように、日本免疫学会が実り多き学会として成り立つのは、高い研究レベルを維持し、世界の免疫学を牽引する各会員のたゆまない努力のたまものであると実感しています。また、日本免疫学会の特徴の一つとして研究発表分野が細分化されている点が挙げられますが、これは日本人の皆さんが持っている優れたOrganization能力に起因するものではないかと私なりに分析しています。一昨年から行われている“異分野セミナー”も良い例の一つだと思います。異分野の最先端の研究に接することにより、これまでとは違った観点から自身の研究内容を再検討するアイデアをいただき、非常に得るものが多い企画です。日本から韓国免疫学会に招待されている先生方は感じておられることと思いますが、韓国では他の生命科学分野に比べ、免疫学分野の規模はまだ小さいです。韓国の免疫学進歩のために、現在、若手を中心に一生懸命努力していますが、日本免疫学会はその良い見本となるでしょう。

この機会をお借りして、少しIVIの紹介をさせていただきます。IVIは1990年代初頭、UN開発計画(UNDP)のプロジェクトの一つとして提案され、アジア諸国が競合した結果、韓国がその誘致国として選出されました。IVIは開発途上国の貧困層の為のワクチン開発・生産に専念する世界唯一の非営利機構の国際研究機関として、1997年10月、公式に活動を始めました。研究所の設立目的は、基礎および臨床応用研究、ワクチンの開発・生産、教育および技術支援などのプログラムを通じ、他の研究機関と協力しながら開発途上国に新しいワクチンを供給するために必要な科学的根拠を確立し、開発途上国で多発する感染症に対してワクチンを用いた予防法・治療法を開発することです。研究活動分野は基礎研究(Laboratory research)と臨床応用のための基礎疫学研究(Translational research)の二つに大きく分かれており、20カ国から集まった研究者によりグローバルな雰囲気の中で研究を進めています。

Translational research部門では開発途上国で毎年400万人以上の死亡者を出す感染症を中心に、Cholera, Shigellosis, Typhoid fever, Japanese encephalitis, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Neisseriae meningitides, Rota virus, Dengue feverなどをターゲットにしたワクチン研究を集行的に行っています。Laboratory research部門では新しい研究棟が完成した2004年から本格的な研究活動がスタートし、免疫学、分子生物学、生化学、微生物学、ウイルス学を中心に、開発途上国のワクチン需要に合わせた多角的な研究が行われています。その中で、私の研究室ではSalmonella, Shigella, Influenzaなど、粘膜組織を介して感染する感染症に対する効率の良いかつ安全な新しい概念の粘膜ワクチン及びそのDelivery Routeの開発に関する基礎研究をやっています。

IVIの特徴は、Basic ResearchとTranslational Researchが相互支えあう形で研究を進めていく“From Bench to Bedside”の概念の元でワクチン開発を行っている点です。2007年はBSL3+ラボの完成が予定されており、高病原性のバクテリアやウイルスなどの研究も可能になります。今後、日本の研究機関で得られた基礎研究の成果と、IVIで確立したTranslational Researchのノウハウが共同研究の形で結び付けられればと期待しています。

最後になりますが、このような機会を与えてくださったeditorial committeeの先生方に御礼申し上げます。今後、韓国と日本の免疫学会が地理的長所をいかして学術的、人的に協力体制を築き上げ、アジア太平洋の免疫研究者を含めた国際学会へと大きく発展していくことを期待するとともに、微力ながらそのお手伝いができればと思っています。

http://www.ivi.org/lab/mucosal_immunology.html





免疫学会に参加して

鳥取大学医学部生命科学科分子細胞生物学講座
免疫学分野

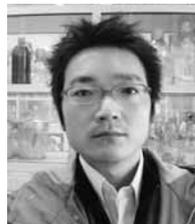
福家 暢夫 Nobuo Fuke

この度は、Melchers' Travel Awardの受賞者として選出して頂き、真にありがとうございました。大変光栄であるとともに、今後の励みともなりました。

今回、「若手から見た学会の印象記」というテーマでご依頼を頂いてから、学会での3日間のことを思い起こしていました。私は、骨髄に存在するプラズマ細胞について研究しており、この度口頭発表の機会を頂きました。第一線で活躍されている先生方の前ということで緊張もありましたが、何とか発表を終え質疑応答に移った時のことです。「その実験は無意味ではないか」厳しい指摘をされました。私の実験にはB細胞に異常を持つ突然変異マウスを用いていたのですが、プラズマ細胞自体にも異常があるのではないかとという点に疑問を持たれたのです。「そうですね…」とそこで言えば議論も終わり、楽になる。しかし、私とそのマウスを使ったのはプラズマ細胞の異常も考慮してのことでした。「私は、こう考えてこのマウスを用いています」とその場で意見を主張できたことは自信になりましたし、また演台のうえで先生方と真剣な議論ができたことは本当に幸せなことだと感じています。実は、私が4年生の時、研究室でFritz Melchers先生にお会いする機会に恵まれました。その際、学部生の私と1時間近く議論して下さいました。「一流の先生は真剣に反応して下さい」これは免疫学会にも通ずるものがあります。ポスター会場では貫禄のある先生と明らかに学生であろう研究者が活発に意見交換をしている姿がよく見受けられます。今回、若輩者の私の意見を聞いて頂けたのは、自由に議論するという学会のスタイルがあってこそだと思いますし、それが今日の日本免疫学会の発展に繋がっているのではないかと考えます。

ただ、残念に思う点もありました。それは、私たち学生が質問に立つ機会が少ないと感じたことです。短時間の発表で内容を理解することは、まだ研究を始めたばかりの私たちには困難なことです。しかも、貴重な質疑応答の時間。気の利いた、良い質問をととなるとなおさらです。私も自分の研究分野以外は素人ですので、手を挙げるまでにはかなりの勇気が必要でした。しかし、「この演台で必ず質問しよう」と心に決めて聴くと集中力も増し、より有意義な時間を過ごせたと思います。未だ、良い質問は出来ませんが、初めは自分の成長のための質問でも良いのではないかと考えています。そうした学生の姿勢が、さらに学会を盛り上げられればと期待します。今春から、私はカゴメ株式会社で研究を続けることとなりました。大学から企業へと研究の場は移りますが、積極的に免疫学会に参加し、微力ながら免疫学の発展に貢献できるよう努める所存です。最後になりましたが、このような貴重な機会を頂きましたFritz Melchers先生をはじめ、審査して頂きました先生方に深く御礼申し上げます。

<http://www.life.med.tottori-u.ac.jp/%7Eimmu/index.html>



For attending the 36th Annual Meeting of JSI

Department of Infection and Host Defense,
Chiba University Graduate School of Medicine

Hao Fang

It was so honorable for me to be selected as a recipient of Melchers' Travel Award at the 36th Annual Meeting of JSI. Firstly I would like to thank the board members of the Melchers' Travel Award as well as the founder of this award Dr. Fritz Melchers for supporting me to attend the meeting. It is such a great honor that it will encourage me a lot even for my future research career. This was just my fifth time to attend the Annual Meeting of JSI since I came to Japan at 2002. For me, the annual meeting of JSI is always the biggest event because it is such an excellent opportunity to learn from scientists not only inside Japan but also from all over the world.

I orally presented my recent paper "Anaphylactic reaction induced by *Toxoplasma gondii*-derived heat shock protein 70" in the workshop of "Host defense for protozoan infection". In this presentation, we found that *T.g.HSP70* was capable of inducing lethal anaphylactic reaction in *T. gondii*-infected mice. This anaphylactic reaction occurred through IFN- γ -involved and PAF-mediated pathway, but not classical IgE and mast cell-dependent pathway. These data would explain the mechanism of host death in acute toxoplasmosis. This workshop mainly included TLR-mediated innate immunity, the role of regulatory T cells in host defense and activation of lymphocytes in malarial infection, as well as *Toxoplasma gondii* infection. Many scientists presented their excellent researches and ardently discussed about the detail of those researches. It is really a good opportunity for young scientists like me to learn knowledge and skills from these senior scientists. Not only in workshop, but also in poster session, scientists energetically and curiously discussed about the topics in which they were interested. I was inquired of my poster several times and also was suggested to improve my study in detail. It was really grateful to have received much invaluable encouragement and suggestion during the discussion.

Since my professor Akihiko Yano passed away more than 1 year ago, members of my department suffered a grieving and arduous period. This year two topics from my laboratory were chosen as oral presentations at the workshop. I deeply mourn professor Akihiko Yano and believe that he would feel cheerful when he saw our achievement. This is my fourth year of my doctor's course and I will graduate less than three months later. Finally I also truly appreciate my advisors, as well as all the members of my department for their generous help and friendly cooperation.

<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/infection-hostdefense/>



研究への一歩

国立精神神経センター神経研究所免疫研究部

土居 芳充 Yoshimitsu Doi

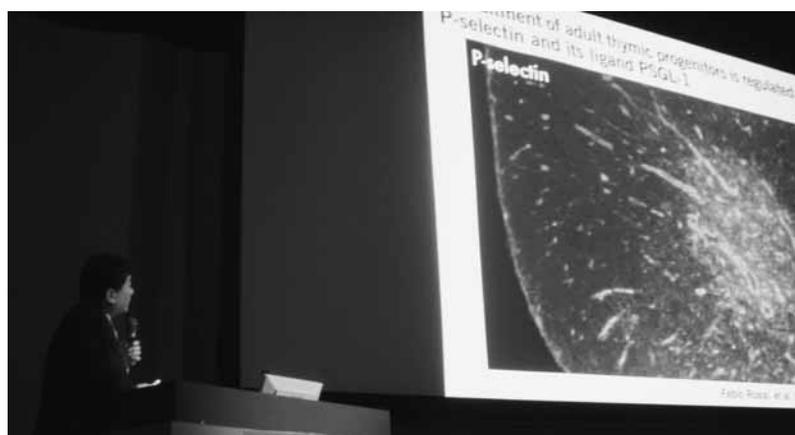
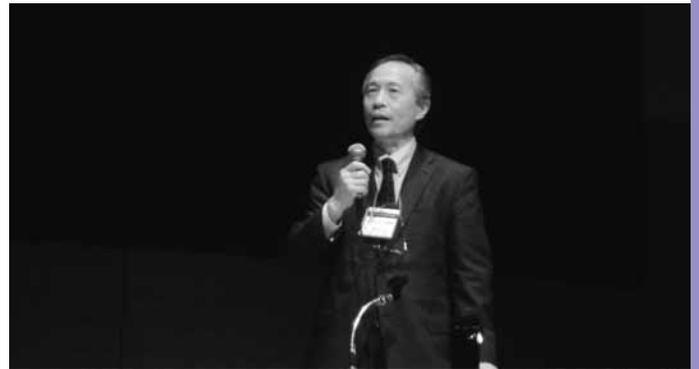
神経内科の臨床医出身の私は、学生時代に免疫学を勉強した記憶が全く無く、初めて研究に携わったのが2年半前で、研究所に入るといことは、文化や言葉が違う世界に飛び込むようなものでした。それまでは、免疫抑制剤や抗がん剤を使ってはいたのですが、恐ろしいことになぜ効くのかということを知りませんでした。その程度の知識しかなかったので、入門当初は、「ナチュラルキラー細胞って怖い名前やな」とか、「CD number って覚える気がせん」とかくだらないことばかり頭に浮かんで来ました。それでも月日とともに論文や教科書を読む機会が増え、自己非自己・獲得免疫・免疫寛容・トレランスの破綻などの言葉を知り、ようやく自分が自己免疫疾患の中の臓器特異的疾患を勉強しているんだなという事がぼんやり分かってきました。

そんな調子だったので、研究の方もまるで芽が出ず2年間成果無く、ようやくここ半年で結果が出始めるという日々を過ごしていました。だから受賞が分かったとき、正直に言うと「アーしまった」と思いました。実は我が研究部の室長先生に書いて頂いた推薦状がすばらしい文章だったので、応募する時にもしかしてとは思っていたのですが、悪い予感とは当たるもので、受賞の知らせを見て冷や汗が出てくる始末でした。そんな中、出たばかりの成果で、念願の発表を無事終わることが出来た時はうれしい限りでした。ずっとあこがれていましたが、あきらめていた時もあったので、そのうれしさはひとしおでした。

一度発表を経験すると、今度はもっとFigureを増やしたいとか、あんな実験がうらやましいとかいろいろ欲が出てきました。またいろんな方から、質問と提案を数多く頂き、非常に啓発されました。それで終わってからも、それまでは教えてもらうだけでしたが、この実験で証明できることはここまでだから、次にこの実験が必要だとか、どの実験をすれば内容を良くなるとかがもっと分かりたいと思えるようになりました。論文の読み方も少し変わってきたように自分では思います。

免疫学の研究といっても、臨床に近いところをかじっている程度なので、もっと核心に近づければと思います。同時に、いつかは患者さんからヒントを得るような研究をして、その成果を患者さんに還元できればとも思います。臨床だけの頃は、症例について不思議なことに遭遇しても、分からないまま見過ごすのが当たり前でした。だからもっと経験と考える力を身につけて、そういうことが無いようにと思います。また、そのまま臨床をつづけることは危険だっただろうとも思います。研究所に来るときは、周囲の反対もあり、それなりに覚悟が要ったのですが、今は来て良かったなと感じます。そしてその奇妙で特別な輝きを放つ「研究者」という肩書きを、恥じずに名乗れる日がくることを願っています。

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



Information from the JSI

日本免疫学会の新しいアウトリーチ活動

「免疫ふしぎ未来—研究者と話そう免疫学の最前線」開催について

先に日本免疫学会が特定非営利活動法人となり、説明責任と情報発信の観点から、理解増進活動の必要性が高まっています。このような学会を取り巻く状況を受け、広報委員会、教育推進委員会では合同でワーキンググループを立ち上げ、一般市民を対象にしたアウトリーチ活動について議論を進めて参りましたことは前号で紹介したとおりです。その議論の結果、本年5月3、4日の両日、東京お台場の「日本科学未来館」にて、「免疫ふしぎ未来」をテーマに一般向けの日本免疫学会主催イベントを行う運びとなりました。日本科学未来館は、文部科学省の科学技術理解増進活動の中で参加体験型情報発信の中心基地であり、先端科学技術と人をつなぐ拠点として政府と社会の双方から高い評価を得ており、アウトリーチ活動の場としては理想的な施設です。また、4月下旬には広報委員会主催にて、全国各地でサイエンスカフェ、出張講義、市民講演会なども開催いたします。本活動の詳細につきましては免疫学会ホームページ「一般向け活動」のページをご覧ください。これらの活動が、免疫学に関する社会のリテラシーの底上げにつながり、長期的な展望において免疫学の更なる発展のための有効な戦略になるよう会員の皆様のご理解とご協力をお願いいたします。本年度の企画には、ここで全ての方のお名前を挙げることはスペースの関係上出来ませんが、大勢の会員にご協力をいただいておりますことを感謝いたします。次年度以降の企画について、こういふのはどうだろう、ぜひ参加してみたい、などのご意見、ご要望がございましたら広報委員会、教育推進委員会まで免疫学会事務局気付でお寄せください。



■概要 パンフレットから

日本免疫学会(特定非営利活動法人)は、日本科学未来館(東京お台場)において「免疫ふしぎ未来」と題する企画展を開催いたします。展示コーナーでは、がんやアレルギー、免疫病などのブースを設け、新進気鋭の現役免疫研究者が、最先端の免疫学を基礎から紹介しつつ、免疫現象を担う細胞や分子の「ホンモノ」を見て、現場の免疫研究を体感していただき、さらに、最先端の免疫学研究に携わる研究者によるショートトークをまじえて、「第一線の研究者と直接話そう」をテーマに、皆様と免疫学者との豊かなコミュニケーションの場を作り出したいと考えています。

我が国の医学・生命科学・生物学系学会の中で最も活発な学術集団のひとつであり、世界の免疫学をリードする日本免疫学会は、研究の成果と免疫学のおもしろさ、重要性を皆様に理解して頂き、同時に皆様が研究に対してどのような期待や希望または不安を持っているかに耳を傾けることが、学会として、また、研究者としての責務であると考え、このようなイベントを企画しました。また、本企画に連動して、日本免疫学会広報委員会の企画により全国5カ所(北海道・関西・四国・九州・沖縄)で市民講演会等を開催します。学協会主催としては日本で初めての大規模アウトリーチ活動である「免疫ふしぎ未来」へのご来場をお待ちしております。私たちと一緒に免疫の世界を楽しみましょう。見て、知って、感じて、話して、科学の世界を身近に感じて頂けたら幸いです。

広報委員会、教育推進委員会

会員への電子メールによる情報配信が始まりました！

日本免疫学会の事務局から会員に向けた情報伝達手段は、現在、年に数回の郵送による連絡(学術集会演題募集、抄録郵送、ニュースレターを含む)とホームページ掲載による連絡の2経路が中心です。ご存知のように、電子メールを用いた情報伝達は社会的に一般化してきています。日本免疫学会でも、電子メールによる情報配信システムを開始しました。これによって、事務局からは、「いつでも必要な時に何度でも」会員宛の情報伝達ができるようになり、「学術集会オンライン登録の勧奨、演題募集のめ切のご案内、サマースクールやアウトリーチ活動のお知らせ、各賞候補者の推薦依頼」など、現在は評議員宛のメール等によって周辺へのアナウンスを依頼している緊急案件の伝達について、格段に多くの会員を対象に高頻度発信できるようになります。一方、既に約7割の会員(約4000名)がメールアドレスを登録していただいております。会員の皆様にとっても、学会から頻りに直接情報を受信することで、利便性が格段に向上すると共に学会との関わりが深まるものと期待しています。

電子メールによる情報配信システムは、個人情報保護の観点と信

頼性を考え信頼できる会社に外注しています。当面の間は、メールアドレスを登録していない会員向けの情報発信手段として従来の郵送による連絡を停止することはしませんが、本メール配信システムが定着すれば、将来的にはニュースレター等紙媒体を全て電子化することも可能になり、その場合には相当の経費削減効果も期待できます。免疫学会としては、印刷媒体の不十分な部分を補うことで会員向けサービスをさらに向上させ、学会と会員の関係をより密なものとするため、また免疫学会が現代のネットワーク社会に対応した団体であるために、電子メールによる情報配信システムを導入します。会員の皆様の有効活用を希望しています。今回の導入に関して広報委員会のメンバーの先生がたには検討のために多大な時間と労力をかけていただきました。紙面を借りて厚く御礼申し上げます。なお、このシステムをよりよいものにするために、導入後のご意見・ご感想など事務局にお寄せください。

(常任幹事・庶務担当、中山俊憲)

2010年国際免疫学会議・組織委員会便りNo.2

1. 本年1月10日に組織委員会・委員長合同会議を開き、各委員会の役割分担と今後の活動予定について討議しました。
2. 今年2月、本会議について国内外の関連学協会64団体に対して、ホームページやニュースレター等で案内していただくよう協力を依頼しました。
3. ホームページを更新し、岸本忠三会長のinvitation messageを掲載しました。(http://www.ici2010.org/invitation.html)
また、新たにホームページの内容をさらにアップデートすべく作業を進めています。
4. リオデジャネイロで行われる第13回国際免疫学会議(本年8月21日~25日)の事務局長のLuiz Vicente Rizzo氏(サンパウロ大学医学部教授、ブラジル免疫学会長)が過日、大阪を訪問し、岸本忠三・第14回会議会長と会談しました。その中で、同氏から第13回会議開催への日本側の協力が要請されました。日本側は岸本会長とともに高浜洋介・広報委員長、宮坂昌之・事務局長が出席し、同会議へのサイエンティフィックな協力は勿論のこと、種々のイベントを開催して会議を盛り上げる用意があることをお伝えしました(以下参照)。なお、ご存知と思いますが、第13回会議の最新情報をホームページ(http://www.immunorio2007.org.br/)で見ることができます。是非ご覧下さい。



14th International Congress of Immunology
August 22-27, 2010 Kansai, Japan



▲図1



▶図2

5. リオデジャネイロでの国際免疫学会議において、日本での2010年会議の開催の周知と参加の呼びかけのための様々なイベントを催すべく準備を進めています。たとえば、開催期間中に設置するブースのプラン、来訪者に配布するギフト(ロゴ入りペンなど)や、ロゴ入りシャツ/トレーナーなどを準備中です。また、8月24日(金)に行われるFarewell partyには、和食のケータリングサービスや日本の文化を紹介するエンタテインメントを提供することも予定しています。これには、現地邦人コミュニティ等の協力を仰ぐ予定です。
6. 各種パンフレットや事務連絡に用いるロゴ(表紙をご覧ください)、シンボルマーク、レターヘッドが決まりました。瀧・広報委員の原案をもとに、総務委員会、広報委員会、コングレが合同で作成したもので、「immunology」の“i”と元気に前進する人をイメージしています。これを用いたレターヘッド(図1)と封筒を作成し、各種委員会等で使用する予定です。また、場合によって使い分けるための第二案も作成してあります(図2)。使用のご希望がありましたら宮坂昌之組織委員長まで連絡をお願いします。

第2回JSI-RCAIワークショップ

“Lessons learned from primary immunodeficiency diseases” へのお誘い

平成19年5月25日(金)に独立行政法人 理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センターにて本年度第2回のJSI-RCAI免疫ワークショップを開催いたします。テーマは「Lessons learned from primary immunodeficiency diseases」であり、副題として「from bedside to bench and from bench to bedside」をつけさせていただきました。免疫学の歴史は先天性免疫不全症の発見に始まるといっても過言ではないと思います。先年亡くなったR.A.Good博士が“experiments of nature”と称したように、先天性免疫不全症はヒトの免疫系の機能を私たちに知らしめてくれる自然の実験です。古くは1950-60年代にX連鎖無ガンマグロブリン血症、DiGeorge症候群、重症複合免疫不全症といった先天性免疫不全症が発見され、免疫系が液性免疫と細胞性免疫に分けられることが示されました。驚いたことに、これはT細胞とB細胞の発見の10年以上も前にあたります。先天性免疫不全症とはT細胞やB細胞のみならず、好中球、食細胞、補体、NK細胞といったあらゆる免疫担当細胞の一次的な異常によって免疫不全状態が生じる症候群をさしますが、近年注目されている自然免疫系の不全による先天性免疫不全症もいくつか同定されています。近年の免疫学会の主流は遺伝子改変マウスを用いたマウスにおける研究だと思いますが、マウスとヒトとは同じ遺伝子でも機能的に異なり、遺伝子改変マウスは必ずしもヒトの疾患モデルになりえないのも事実です。先天性免疫不全症は稀少な疾患ですが、ヒトの免疫系の不思議を私たちに教えてくれる貴重な宝です。先天性免疫不全症をキーワードとして臨床医と基礎研究者がお互いに情報を交換し、ヒトの免疫をより理解するきっかけになればと思ひ、防衛医科大学校小児科の今井耕輔と一緒に今回のワークショップを企画しました。演者とテーマは下記の予定です。RCAIのHPに参加要綱を掲載していますので、興味のある先生は奮ってご参加いただければ幸いです。

<http://www.rcai.riken.go.jp/workshop/>

1. Lessons learned from XLA-history of primary immunodeficiency diseases
Hirokazu Kanegane (University of Toyama)
2. Studying human primary immunodeficiency diseases using a novel xenotransplant model
Fumihiko Ishikawa (RIKEN Research Center for Allergy and Immunology)
3. X-SCID gene therapy: reality and future direction
Satoru Kumaki (Tohoku University)
4. Lessons learned from ENU-mutagenized athymic mutants
Yousuke Takahama (University of Tokushima)
5. Immunological phenotype of pattern recognition receptor defects-from knockout mice to human immune disorders
Tsuneyasu Kaisho (RIKEN Research Center for Allergy and Immunology)
6. Molecular genetics and functional characterization of human hyper-IgE syndrome
Yoshiyuki Minegishi (Tokyo Medical and Dental University)
7. AID; its function and deficiency
Masamichi Muramatsu (Kyoto University, Graduate School of Medicine)
8. Defect of immunoglobulin class switch recombination in human
Kohsuke Imai (National Defense Medical College)
連絡先: 富山大学医学部小児科 金兼 弘和
E-mail: kaneagne@med.u-toyama.ac.jp
オーガナイザー: 金兼 弘和(富山大学医学部小児科)
今井 耕輔(防衛医科大学校・小児科)

オーガナイザー募集!

JSI-RCAI若手ワークショップは、会員のみなさんが作るワークショップです。あなたもワークショップをオーガナイズしてみませんか? 提案をJSI-RCAI若手ワークショップ運営委員会まで免疫学会事務局気付でお寄せ下さい。

特集 1 :

サイトカインの時代ふたたび

—Th17をめぐって

九州大学生体防御医学研究所免疫制御学分野
吉村 昭彦 Akihiko Yoshimura

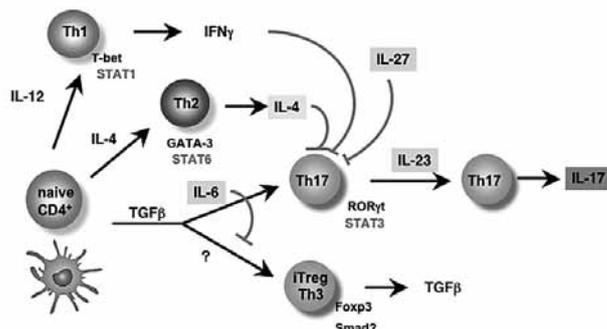
私は今年度の大阪での免疫学会学術集会のワークショップで“サイトカインとその受容体”のセッションをまかされた。そのなかで“Th17を中心に”と銘打ったサブセッションを企画した。当日、400名収容の会場ではあふれんばかりの人ばかりで多くのひとが立ち見を余儀なくされた。サイトカインのセッションで立ち見が出るほどの盛況はまったく久しぶりであり、Th17への関心の高さが伺われた。その熱気の中で多くの興味深い知見が紹介されたのだが、座長として欲を言わせてもらえば、これまでに有力誌に発表されたものをうまわる内容や新発見がもっと欲しかった。逆に言えば、本邦でのこの分野の研究はまだ緒についたばかり、と言うことだろう。



2004年、12月札幌での免疫学会学術集会のシンポジウムを私と久保久人氏(RCAI)で企画した際に、米国DNAX研究所のDaniel Cua博士を招待した。Cua博士はそのときIL-23がEAE(実験的自己免疫性/アレルギー性脳脊髄炎)の発症に必須であり、EAEを発症したマウス由来のT細胞はIFN γ 産生が少なくIL-17を大量に分泌することを発表した(*Nature*, 421:744-748, 2003)。それまで典型的なTh1モデルと考えられていたEAEであるがその発症/増悪化にはTh1とは異なるIL-17産生T細胞が必要であることが示された。私はCua博士の話をもんやりと聞いていた。Th1/Th2という考えに支配されていた私にはEAEは特殊な系なのかTh1の亜流なのだろう、くらいにしか思えなかった。その後、IL-23が関節炎や腸炎モデルでも必須であることがわかり、IL-17 producing CD4⁺ T cells (ThIL-17) という考えが定着しはじめ、2005年11月にTh17という名称がはじめて使われた(*Nat Immunol.* 6:1069-70, 2005)。このときTh17はIFN γ やIL-4を抑制した時にIL-23によって誘導されると考えられた。しかしnaive T細胞にはIL-23受容体は少なくIL-23には直接応答しない。何か別のサイトカインがTh17の誘導に必要だろうと考えられた。そしてついに2006年5月にNature誌に掲載された2つの論文によって、TGF β +IL-6がTh17初期分化に必須であること、IL-6はTGF β によるFoxp3陽性Tregの誘導を抑制すること、好中球炎症、細胞外細菌の排除に重要であることが明らかにされた(*Nature* 441: 231-4および235-8, 2006)。さらに9月号のCell誌にLittmanのグループによって核受容体ROR γ tがIL-23受容体を誘導する(Th17分化の)マスター遺伝子であることが示され、IL-23はTh17の生存が増幅に必要なのだろうと考えられるようになった(*Cell* 126:1121-33, 2006)。またTh17はIL-27/STAT1で抑制されることも明らかにされた。わずかの期間でここまで詳細にT細胞分化の基本メカニズムが明らかにされたことは驚くばかりで、最近では免疫専門誌でTh17の話題を見かけない号はないほどである。我々のグループでもSOCS3欠損マウスを作成してO'Sheaとの共同研究を行ない、SOCS3欠損によってIL-23やTGF β +IL-6によるTh17誘導が促進されることを示した(*Proc Natl Acad Sci USA* 103:8137-42, 2006)。しかし私自身はむしろTh3-TGF β とSTAT3の

関係に関心が強かったこともあり、Th17の重要性に気がついたのは2006年春以降であった。さかのぼること1998年には岸本先生らを中心にIL-6ノックアウトマウスは自己免疫性関節炎や脳脊髄炎が発症しないことや、2002年には岩倉先生、中江博士らがIL-17ノックアウトマウスを作製し関節炎にIL-17が重要であることを示していたのであった。なぜ2年前に札幌の地でこの状況を予感できなかったのだろう。奇しくもそのときのシンポジウムではTGF β 研究の大家である宮園浩平教授も招聘していた。これらを結びイマジネーションが足りなかったと言えばそれまでであるが、Th1/Th2のパラダイムにあまりにも束縛されすぎていたのである。よく優れた科学的発見は常識や定説を疑うことから生まれると言われる。Th17の発見はまさにその典型的な例ではないだろうか。

過ぎたことを悔いてばかりでははじまらない。これから日本独自の展開を期待したい。幸いまだまだ謎は多く、これからさらに新たな免疫制御のメカニズムが見えてくる可能性がある。免疫疾患、特にヒト疾患への関与については次の1年で多くの報告がでてくることだろう。抗IL-6抗体や抗IL-23抗体の効果もそれぞれの研究者の得意な実験系で検証されていくことであろう。例えば今回の学術集会で示されたウイルス感染に対する影響も興味深い対象である。しかし特に謎が大きいのはTGF β の作用である。TGF β は言うまでもなく免疫抑制性サイトカインの代表であり誘導性Foxp3陽性Treg(iTreg(Th3と同じ?))を増加させる。しかしTGF β は一方でTh17の産生にも必要である。すなわちTh17とiTregは同じコインの表裏であり非常に深い相互関係があるようだ。ではTGF β がTh17とTregの産生の何に影響しているのか? IL-6は何をしているのか? STAT3はTh17誘導を促進するとともにTGF β 産生(Th3誘導)も増強する。この一見矛盾し、複雑にからまった結び目がほどこける時にヘルパーT細胞の制御メカニズムの謎が解けるのではないか。またこれまできれいに証明されてきたTh17やiTregの誘導スキームは実は試験管内でのサイトカイン+TCR刺激によって得られたものであることに注意するべきである。樹状細胞など生体内により近いシステムでの解析によってパラダイムが変更される可能性は十分ある。一方、自己免疫疾患の緩解と再燃の問題ははまだ解決されていない難問であるが、これにはTh17とiTregが同じTGF β で誘導されることと関係があるかもしれない。Th17の発見は新しい分野を広げると同時に新たな疑問を問いかけ、これまで未解決の問題の解決への糸口を提供してくれるような気がする。



サイトカインによるヘルパーT細胞の制御

“Who is a pioneer...? It's YOU!”

理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
アレルギー遺伝子研究ユニット

中江 進 Susumu Nakae

他人の自慢話と苦労話ほど聞いていて退屈なものはない。以下、退屈なお話をお話しただきたい。

1998年、修士課程の頃。TNF/IL-1 α /IL-1 β 欠損マウスで、アレルギー性接触型過敏性を誘導すると、炎症は劇的に抑制されるが完全には抑えられないというデータを得た。では、TNF、IL-1 α とIL-1 β 以外の何が炎症を誘導しているのか？ RNAの発現から、IL-17が引っかけた。1999年当時、IL-17に関する論文は十数報しかなく、機能は全く不明であった。指導教官、岩倉先生もNegative dataばかりで学位がとれなくても知らんぞ、とおしゃったが、私はこれこそ炎症に重要と考えて賭けてみることにした。1999年4月、博士課程に入ると同時に、IL-17欠損マウスの作製に取りかかった。1999-2000年ころはIL-23も含めて、多くの新規サイトカインが同定された時代でもあった (<http://www2.kpu-m.ac.jp/~microbiol/jsicr/NL11.htm>、若きころの中江のISICR印象記参照；傍若無人な原稿ですみません)。



Dr.CoffmanによるTh1/Th2のparadigmの提唱 (*J Immunol*, 136, 949-954, 1986) から14年後、Th17がTh1/Th2と異なる亜集団であることを最初に示したのはInfante-Durteらの報告 (*J Immunol*, 165: 6107-6115, 2000) である。現象的ではあるが、この論文の秀逸な点は、ヒト、マウスともにTh17が存在すること、bacteria componentsがTh17の誘導を促進し、そして、IL-6とIL-18がIL-17産生を促進するという、近年、樹立されたTh17の分化・活性化のconceptの根幹を既に提示していたことにある。私もこの論文が出る前に、接触型過敏性の系で、リンパ節内のTh1/Th2ではないT細胞がIL-17を産生していることをFACSで突き止めていた。しかし、そのIL-17陽性T細胞の存在比がCD4陽性T細胞中で1%未満 (isotype controlも0.2%くらいは染まってくる) で、これは擬陽性？ という疑念が拭えなかった。IL-17欠損マウスで、その1%未満の亜集団がない、ということにより確証が得られたのは2001年の夏、911のテロの直前であった。その後、IL-17欠損マウスを用いた初期の論文 (*Immunity*, 17: 375-387, 2002; *J Immunol*, 171: 6173-6177, 2003) で、“Th1/Th2ではないIL-17-producing T cells” を、regulatory T cellsに対して、“inflammatory T cells (Ti cells)” と名付けて投稿したが、その言葉の使用はreviewersに跳ねられ削除せざるを得なかった。

2002年に入り論文が受理されないまま卒業を迎えることとなった。Ti cells の存在を立証するためには、4月からはどこか、positionを得なければならぬ。しかし、就職活動時期、名刺となるべきpublicationが一つもなく、無業績の学生なぞ、だれも採ってくれない。fellowshipも当たらない…。ましてや、その当時はIL-17など論外、Ti cells? Th1/Th2のconceptを変えようなど、ちょっと、おかしいんじゃない？ という扱い。国内ではそもそも免疫関係の募集も乏しく、positionは見つからなかった。e-mailを送ってみても、国外でもほとんど相手にされなかった。しかし唯一Stanford大学Dr. Galliが雇ってくれ、2002年4月カリフォルニアに旅立った。ただ、彼が欲しかったのは私のKOマウスの作製の技術と経験だけであり、IL-17などどうでも良かったのである。彼の提示するmain projectsが最優先で、その弊害にならない程度に、IL-17の解析を許可された。Stanfordでは私のJaponish (日本語英語) では『inflammatory T cells』の『I』の発音が通じなかったので『Th4 cells』に名前を変えた。当時、限られた条件の中でやれることはTh1/Th2/

Th17で細胞表面マーカーに何か違いがあるかどうかをFACSで見ることにしなかった。2003年の初め、Infante-Durteの論文をもとに、Dr. Gurney (Genentech) はIL-23がTh1/Th2ではないT細胞からIL-17産生を促進することを初めて示した (*J Biol Chem*, 278: 1910, 2003)。IL-17+T細胞を解析するにはrIL-23が必須であった。その当時、rIL-23を持っていたのはDNAXかGenentechだけであったが、幸いStanfordのすぐ近くにあった。ポスのDr.GalliとDr.Sedgwick (IL-23欠損マウスを報告したDr. Cuaの共著者) はTNF関係で共同研究を行っていたので、DNAXと組もうと考えた。が、DNAXはSchering-Ploughの傘下で縮小しており、Sedgwickは将来どうなるか不明ということでDNAXを去ってしまい、共同研究は頓挫した。これが不運のはじまりだったのかもしれない。そこで、一緒にGalliのもとで仕事をしていた順天堂の須藤一博士の紹介で、Genentechの樞垣博士 (留学して半年で*Immunity*を書いた強者；奥村康先生の研究室出身) に案内してもらい、Dr. Gurneyと共同研究の合意をとった。そのころ、私はTh17ではTh1と異なり、T-betが出ていないことをFACSで突き止め、にやりとしていた (この辺のやりとりが、臨床免疫、2004年、第42巻の私の原稿にちょっと反映されています)。2004年、Gurneyから関連する試薬、さらにIL-17F、IL-17E/IL-25欠損マウスなどを供与してもらはずだった…が、Gurneyからいつまでたっても試薬は送られてこない、音信不通。その後、彼はGenentechからlay offされていたことを知った。

さらに、Galli Labも雲行きが怪しくなった。Grantが切れるというのだ…真っ先に、IL-17の仕事への投資が打ち切られた。2004年の秋から2006年の夏、帰国直前まで、私はgrant申請書の草稿書きとgrant申請のための実験データをだすための要員として働かざるを得なくなった (写真はgrant書きに追われていたころ)。幸い、須藤一博士がご自分のgrantからサポートしてくださり、細々とIL-17の仕事が続けることができた。しかし、2005年1月、Cuaによる「Th1L-17」の報告に蒼白となった。その論文を見て『おお、Susumuの言っていることは本当だった！』、他のpost docから拍手をもらった。ぜんぜん、うれしくねえ。しかし、まだ、Th1/Th2との違いを表面マーカー、転写因子レベルでの証明はされていない、まだ、間に合う。すぐ、論文を書き、ポスのところに持っていった。しかし、ポスはgrant申請書で忙しくてそれどころではない。そして、2005年11月、*Nat Immunol*の『Th17』の登場で完全に敗北した。追い打ちをかけて、12月、MHVが発生、マウスが使えなくなった…。無念、脱力して呆けていたら、Galli Labのpost docが気分転換にホッケーの試合観戦に連れて行ってくれた。試合場のトイレの落書き、「Who is a pioneer...?」、そしてだれかが、それに『It's YOU!』と書き足している。さすが、ベンチャー企業発祥の地、California, San Joseだ。オレもそうなる予定だったんだがなー。Galliのgrantに危険信号がともったとき、「IL-17陽性T細胞の同定」と題して、ある日本の研究機関の独立研究員のpositionに応募してみた。しかし、論文が出ていない以上当然かもしれないが、やはり書類選考で門前払いだった。投資があれば！投資があれば日本でもやれたことだったのにと悔やまずにいられない。ようやく2006年9月に横浜理研の研究員になったものの本年4月には異動の予定である。

今では自己免疫疾患ではTh17が重要なものはや周知のこと。一方、接触型過敏性の発症はCD4+T細胞依存性であるがTh1/Th2は必須ではなくTh17がないと炎症は抑えられるが、完全ではない。つまり、Th1/Th2/Th17以外の役者が他にもいるはず！アレルギー分野ではTh17はまだまだこれからだ。幸い国立成育研の斎藤博久先生と順天堂の小川、奥村両先生が、こんな私を拾ってくださるという。今はstranger扱いでもpioneerを目指して、次なるfashion、『ThX??』を探そうと思う。

Learn the truth at 17

佐賀大学医学部分子生命科学講座・生体機能制御学分野
吉田 裕樹

Hiroki Yoshida

今年度の免疫学会学術集会におけるTh17に関するワークショップの盛況ぶりは、ヘルパーT細胞分化の新しいパラダイムが確立されつつあることと同時に、IL-17やTh17が様々な疾患に関与していることへの強い関心を表しているのであろう。その重要性に加え、分化経路が驚くべきスピードで解明されたこともあり、Th17が炎症性疾患のすべてであるかのような拙速な理解がされているようにも思われる。しかしDevil's Advocate（あまのじゃく？）の立場からいくつかの疑問を呈してみたい。



第一はTh17が炎症性疾患のすべてか？という根本的な疑問である。Cuaらの報告などから、EAEの発症にTh17が必須の役割を果たしていることが明らかにされた。それでは、これまで考えられていたTh1はまったくEAEと無関係だったのだろうか？Kuchrooらは、試験管内で誘導したTh1細胞も大量に移入することによりEAEを引き起こすことをシンポジウムなどで報告している。われわれも、EAEに類似したEAU（実験的自己免疫性ぶどう膜炎）の系では、少なくとも発症初期にはTh1が重要であることを報告している（*Int Immunol.* 19:93-8, 2007.）。しかしEAEと同じく、IFN γ ノックアウトや抗IFN γ 抗体投与ではEAUが増悪することが知られており、やはりTh17の関与も十分考えられる。実際IL-17ノックアウトマウスではEAUの後期炎症が軽減する（未発表データ）。Th17の分化にIL-6が必須だとすれば、その分化に先立って“ある程度”の（subclinicalな？）炎症が必要であり、EAEやEAUでは、（CFA存在下で）誘導されたTh1細胞による炎症が生じて初めてTh17の番手となるのではなかろうか。EAUでは網膜の血管炎なども検出できるのに比べ、EAEの系では基本的に麻痺症状のみをとらえている点も、両者でTh1の必要性に一見違いがあるように見える原因の一つかも知れない。Cuaたちの最初の論文でもIL-23欠損マウスにおいてTh1型細胞のCNSへの浸潤を認めている（これだけではEAE発症には至らない）。実際の炎症性疾患はTh1型やTh17型と割り切れるものではなく、対象臓器ご

とに時系列にそった理解が重要なのではないだろうか。

第二はIL-27の作用である。我々はこれまでIL-27/WSX-1のシステムを深く追求してきた。IL-27はSTAT1とSTAT3を同時に活性化すると同時にやっかいな、いや興味深いサイトカインである。IL-27はTh1分化を促進すると同時に抗炎症作用、Th17抑制作用も有する。我々は、IL-27によるTh17分化抑制にはSTAT3が重要であることを報告した（*J Immunol.* 177:5377-85, 2006.）。ところがStamhoferらやBattenらによるとIL-27はSTAT1の活性化を介してTh17分化を抑制するという（*Nat Immunol.* 7:929-36 & 937-45, 2006.）。さらにIFN γ にもIL-4にもIL-12にもIL-17産生抑制が報告されている。これらは単に分化の方向をTh1やTh2に向かわせているだけなのか、それともSTAT1, STAT4, STAT6が積極的にIL-6/STAT3のシグナルを抑制するのであるか？もしそうならその本体は何であろうか？

IL-27はTh17分化抑制作用により（再度？）注目を集めているが、Th17分化抑制がIL-27の持つ炎症抑制作用のすべてなのだろうか？答えは明らかに否である。IL-27はIL-17以外にもT細胞による様々なサイトカイン産生を抑制するほか、マクロファージなどの細胞にもその抑制作用を示し、決してT細胞特異的でもIL-17特異的でもない。STAT3が抗炎症作用の本体のひとつであることはIL-10を持ち出すまでもなく明らかであるが、なぜTGF β +IL-6によって活性化されたSTAT3はTh17を誘導して炎症促進に働くのに、IL-27やIL-10の場合は抗炎症に働くのだろうか？“プラス α ”が異なるまったく逆の作用を示すのは興味深い…と他人様の様に言っている訳にもいかず、解明すべきもっとも大きな謎である。またIL-27の作用はTGF- β （-IL-6）によるiTreg分化誘導と類似しているのだろうか？少なくともIL-27とTGF β ではそのシグナル伝達経路やFoxp3発現誘導を見る限り重複点は多くなく、IL-27によるサイトカイン産生抑制機構の詳細は不明である。Th17の分化制御機構にはこうした疑問点が多数残されており、IL-27の炎症における意義と分子機構の解明が炎症のパラドックスを解き、新しいパラダイムを確立する契機となるに違いない。

<http://www.mcis.med.saga-u.ac.jp/>

破骨細胞分化誘導性T細胞サブセットを追って

埼玉医科大学医学部臨床医学部門・内科学リウマチ膠原病科
佐藤 浩二郎

Kojiro Sato

今をさかのぼることおよそ6年、私は博士課程（東大医学部免疫・谷口維紹教授）の大学院生でしたが、ある日興味深い論文に行き当たりました。遺伝子データベースから新しいサイトカインが発見されたというものです。見つかった分子はp19と名付けられ、既知の分子p40とヘテロダイマーを作ることによりサイトカインIL-23として機能することが示されていました（Oppmann et al, *Immunity* 2000）。私が特に興味深く思ったのはp40が元々p35とヘテロダイマーを形成してIL-12として働く分子だったことです。というのも、IL-12はTh1/Th2分化の内、Th1分化を誘導するのに必須のサイトカインとして知られています。当時研究室は転写因子IRF-1がp40の誘導に必須であることを報告してまだ間もない頃でしたから、私はp35とp40の欠損マウスの表現型が違うことも知っていました。つまりp40はパートナーを変えることで2種類のサイトカインとして働くことができる。このことでp35, p40欠損マウスの表現型の違いも説明できると考えられます。しかしその後しばらくは、この新



規サイトカインに直接的に関わることはありませんでした。

その約3年後、私は東京医科歯科大学（高柳広教授）に移り新しいテーマで研究を始めました。高柳研は免疫学と骨代謝を結びつけた「骨免疫学」をメインテーマとするラボなのですが、骨免疫学の謎の1つに「T細胞と破骨細胞分化との関係」がありました。関節リウマチ（RA）では破骨細胞というマクロファージ系の多核細胞が骨を過剰に吸収することが関節破壊の一因となっています。またT細胞の機能異常が発症に関与するとされており、実際にCyAやFK506のようなT細胞機能を阻害する免疫抑制剤が臨床で使われています。そして破骨細胞分化に必須の「破骨細胞分化因子」（RANKL）が元々、活性化T細胞上に発現するリガンドとしてクローニングされたことから「RA病変部の滑膜に浸潤したT細胞がRANKLを介して破骨細胞分化を亢進する」という仮説が提唱されました（Kong et al, *Nature* 1999）。

ところがIFN- γ が強力に破骨細胞分化を抑制することを高柳教授は既に報告していました（*Nature* 2000）。ご存じのようにIFN- γ はTh1応答の主要なサイトカインです。ここに矛盾が生じます。RAは元々Th1型に偏った疾患と考えられてきたのですからなおさらです。

実際に試験管内の破骨細胞分化系にTh1細胞を加えても実に強力に破骨細胞分化が阻害されました。加えるタイミングを変えてもダメ。Th2もTregもダメでした。どうしたものかと考えている時に

IL-23で刺激したTh細胞がIL-17を産生するという論文を見つけました(Aggarwal et al., *J Biol Chem*, 2003)。IL-17はRA患者の関節液中に検出され、破骨細胞分化を促進することを東京女子医科大学の小竹先生が報告されていました(*J Clin Invest*, 1999)。IL-12とIL-23が兄弟分であることを考えると、IL-12の代わりにIL-23を使ってTh細胞を分化させてやればいいのではないか…。そう考えてIL-23と、抗IL-4、抗IFN- γ 抗体の存在下でTh細胞を刺激すると、果たしてIL-17高産生性でIFN- γ を産生しない細胞となりました。これは興味深いTh細胞サブセットだ！と喜び勇んで破骨細胞分化系に加えてやると、ここで初めてT細胞の添加により破骨細胞分化を促進することができました。私は研究室内ではこのサブセットをTh23と呼んでいました。ところが2005年に*Nature Immunology*誌に連報で新しいThサブセットとしてTh17が報告されたのです。分化の方法を見ると私が用いたものとそっくりでした。このためTh23という名称は全く日の目を見ずに終わりました。もしin vitroのデータのみに基づいて、急いでTh23を喧伝したらどうなっていたでしょう？それは面白い論点になったかもしれません。と言うのも翌2006年、今度はNatureに連報でTh17の分化にはTGF- β とIL-6が必要であるという論文が出て、IL-23は分化因子というより増殖因子だ、という主張がされたのです。これは私の全く想像していなかったことでした。しかし私たちは愚直に「破骨細胞分化促進性T細胞」の追求を進め、in vivoのデータを加えてTh17（あるいはIL-23-IL-17経路）の破骨細胞分化における重要性を、*J Exp Med*誌に報告することが出来ました(Vol.203: 2673, 2006)。Th17細胞の性質を解析する研究ではなく、むしろ生理的な意味づけ（破骨細胞分化の促進）から逆にTh17の同定に至ったというのがユニークな点だったと思います。

Th17細胞の主な作用機序としては、IL-17を介して骨芽細胞上にRANKL発現を誘導する間接的な機序が挙げられます。T細胞上の

RANKLの直接的な寄与については、確かにTh17細胞はTh1細胞よりもRANKL発現は多かったのですが、Th17細胞と（生存因子とされる）M-CSFを前駆細胞に加えても破骨細胞は分化しなかったことからT細胞上のRANKLだけではin vitroの破骨細胞分化には不十分のようです。上記のKongらの仮説を真の意味で検証するためにはT細胞特異的RANKL欠損マウスの登場を待たなければならないでしょう。

さて、こうして私にとっては一つのプロジェクトが一段落しましたが、まだまだ課題は残っています。IL-23は増殖因子に格下げになった観がありますが、本当にそうでしょうか。ナイーブT細胞にIL-23受容体が発現していないとは言ってもT細胞受容体刺激が入ればIL-23受容体は発現してくる訳ですし、IL-23欠損マウスとIL-17欠損マウスの表現型がよく似ていることも考え合わせると、IL-23には分化因子としての働きもありそうな気がまだしています。更に重要なことは、主としてマウスで研究されてきたTh17がヒトではどうなっているのか、ということです。ヒトではTh細胞をIL-23で刺激するとIFN- γ も出るようなので、色々違いがありそうです。またRAがTh1、SLEがTh2といった概念にはTh17という新たな軸も入れて再考しなければならないのではないかと考えています。

昨年からは久しぶりに臨床の現場に戻って参りました。膠原病を中心とした自己免疫疾患の患者さんとお話をするにつけ、基礎免疫学におけるTh17のようなエキサイティングな知見が、臨床での診断や、究極的には治療に役立つ日が一日でも早くやって来ることを期待せずにはおれません。そのために微力ながら全力を尽くしていきたいと思えます。

最後になりましたが前述の破骨細胞とTh細胞との関係の研究は高柳研において、高柳教授をはじめ多くの関係者の方々のご指導・ご協力の下で行ったものです。ここに厚く御礼申し上げます。

IL-23とIL-27：Th17の光と影

東京医科大学難治性免疫疾患研究センター
善本 隆之 Takayuki Yoshimoto

IL-12サイトカインファミリーはIL-12、IL-23、IL-27の3種類で、いずれもヘテロダイマーからなる。IL-6が可溶性IL-6R α 鎖と会合したHyper-IL-6と類似性を示すためIL-6を含めてIL-6/IL-12サイトカインファミリーとも呼ばれている。私が、IL-12の研究を始めたのは、東大医科アレルギー学研究部成内秀雄東大名誉教授のもとで、林原研究所の協力を得てCD4⁺T細胞上にIL-2R α 鎖発現を誘導するIL-2R-inducing factor (IL-2RIF) 因子の同定を試みていた時である。実は、この因子がIL-12と同一であった。



その後、DNAX研究所のKasteleinらによりIL-23とIL-27がクローニングされた。IL-27がクローニングされた当初は、IL-27がまずナイーブCD4⁺T細胞に作用し、次にIL-12が活性化しさらにIL-18と相乗的にIFN- γ 産生を増強し、IL-23がメモリーTh1細胞の増殖を維持しているというシナリオが考えられた。ところが、その後IL-23は新しい炎症性Th細胞集団Th17細胞の分化増殖を誘導し、IL-27はそれを抑制するという大改訂が行なわれた。しかし変遷はその後も続き、Stockinger、KuchrooらやWeaverらにより、Th17分化誘導にはIL-23ではなくTGF β とIL-6が重要であることが明らかにされ、現在では、IL-23はTh17分化の初期誘導には必須ではないが、分化したTh17細胞上にはIL-23R発現が特異的に見られTh17細胞の増殖と維持に重要であると考えられている。

IL-6やIL-23は主に抗原提示細胞から分泌される。ではTGF β はどこからくるのだろうか？最近我々は、IL-23単独ではナイーブCD4⁺T

細胞からのTh17分化誘導は極めて低いが、IL-6が共存しているとTGF β を加えなくてもナイーブCD4⁺T細胞にIL-23R発現を誘導し、IL-6とIL-23で相乗的にTh17分化を誘導できることを見出した。しかし、このIL-6とIL-23によるTh17分化誘導系もTGF β の抗体で阻害されることより、やはりTGF β の関与が重要と考えられる。したがってT細胞自身が出すTGF β がTh17分化を促進するのではないかと、考えている。古くからウイルス感染と自己免疫発症の因果関係が免疫学の教科書にも載っており、その機構として分子擬態Molecular mimicryが考えられている。つまり、病原体に対して反応した抗体やT細胞が自己抗原と交叉反応することによって自己免疫を発症するという考えである。私はTh17こそが感染と自己免疫疾患を結びつける本体なのかもしれないと考えている。つまり感染により自然免疫系が活性化され炎症が起こりIL-6やIL-23産生が誘導され、これがきっかけとなりTh17分化が誘導される。TGF β は、特に免疫寛容を担う抑制性T (Treg) 細胞から多量に分泌されるため、Treg細胞がさらに自己反応性Th17細胞をより増幅しているのかも知れない。

一方、我々はIL-23を抑制するIL-27についても興味をもって研究を行っている。以前に、IL-27が抗原刺激によるナイーブCD4⁺T細胞からのIL-2産生を抑制し、その作用機序として、その際IL-27により発現誘導されるSOCS3が関与していることを報告した。IL-27はSTAT1とSTAT3の両方を効率よく活性化するが、このSOCS3発現の誘導には、STAT3ではなくSTAT1からのシグナルが重要であった。確かに、IL-6によるSOCS3発現誘導にはSTAT3が重要であるが、IL-27によるSOCS3発現誘導さらにIL-2産生の抑制にはどういふ訳かSTAT1のシグナルを用いている。Ghildardiらは、IL-27/STAT1がIL-6のシグナルを阻害している可能性を指摘し、さらにHunterらは、コンディショナルSOCS3遺伝子欠損マウスを用いて、IL-27/STAT1の下流の分子としてTh17分化誘導の抑制へのSOCS3の関

与を否定している。一方、吉田先生らは、STAT3遺伝子欠損T細胞を用いて、IL-27によるTh17分化抑制においてはSTAT3が部分的に抑制に関与し、さらにSOCS3遺伝子欠損T細胞ではむしろIL-27の抗炎症効果が増強される、すなわち、Th17をより抑制すると報告した。しかしO'Sheaらは、逆にSOCS3欠損はIL-6やIL-23によるSTAT3の活性化を増強しTh17分化を促進すると報告している。これらと同じ土俵で考えてもとても一筋縄では理解できない現象である。IL-27は普遍的なサイトカインの産生抑制因子というよりも、個々のサイトカインに対して作用機序が異なっているのかも知れない。さらに、SOCS3やSTAT3も個々のサイトカインによって作用が異なる可能性も念頭において研究しなければならないのであろう。

IL-6とTh17

独立行政法人・医薬基盤研究所免疫シグナルプロジェクト
仲 哲治 Tetsuji Naka

本来、このテーマは、岸本先生か、平野先生が書かれるべきかと思いますが、僭越ながら、多忙な両先生に代わりまして、関節リウマチ（RA）などの病因におけるTh17の役割をIL-6に焦点を絞り、簡単にまとめてみたいと思います。ご存知のようにIL-6は、1986年に大阪大学の平野教授、岸本教授らにより、B cell stimulatory factor2としてクローニングされました。その後、同じく大阪大学の吉崎教授、西本教授、岸本教授らが中心となり、ヒト化IL-6受容体抗体を用いたIL-6阻害治療の研究が進められ、現在キャスルマン氏病、RA、クローン病に臨床応用されているに至っています。



Th17初期分化にはIL-6とTGF- β が重要であることが明らかにされて以来（*Nature* 441: 235, 2006）、RAや多発性硬化症などのTh17が病変の主因と考えられる疾患においてIL-6の役割が再評価されている。このような中で、平野教授グループはSTAT3の活性化が遅延するgp130F759/F759マウスがRA様の関節炎を生じる事を明らかにし（*JEM* 196: 979, 2002）、さらに今回の免疫学会総会において、同教室の村上博士らによって、gp130FXXQ/FXXQマウスやSTAT3やgp130 cKOなどのSTAT3が機能しないマウスにおいては、Th17が認められない事が示された。今やIL6/STAT3とTh17分化との関連性は確立された感がある。ヒトにおいても、マウスと同様に、Th17初期分化にIL-6が重要ならば、IL-6阻害治療はRAや多発性硬化症などTh17が病変の主因になる疾患においては、根治的療法になりうる可能性を持つと考えられ、TNFアンタゴニストなどの他のサイトカイン阻害療法との差別化が可能となると考えられる。

しかしTh17はIL-6がすべてとは限らないかもしれない。岸本教授らのグループは、IL-6 KOマウスの樹状細胞condition mediumを用いた実験により、Th17分化にIL-6以外の因子が関与する可能性およびROR γ t以外の分子がこの系においてTh17分化に関与している可能性なども示している（第36回日本免疫学会総会）。また人とマウスでは必ずしも同じという訳にはいかない。IL-6 KOマウスでは、代表的な関節炎モデルマウスであるコラーゲン誘導性関節炎（CIA）やアジュバンド関節炎（AIA）の発症が抑制されるが（*JEM* 187: 461, 1998. *PNAS* 95: 8222, 1998）、マウスのIL-6受容体中和抗体では、コラーゲン投与早期に抗体を投与した場合は抑制されるが、コラーゲン投与7日、14日後の抗体投与では、CIAに対して抑制効果が認められない事が知られている（*Arthritis Rheum* 41: 2117, 1998）。この事はTh17分化にIL-6とTGF- β が重要であるが、Th17増殖、維持には機能していない事（IL-23が重要？）を示唆しているのかもしれない。ところが、ヒトにおいては、既にRAが発症し

ともかくもIL-23によるTh17分化誘導およびIL-27によるその制御に関して、まだまだ解決されるべき課題が山積みである。

さらに、最近、Th17から産生される新たなエフェクターサイトカインIL-22や、Th2サイトカインの産生制御に関与するIL-25（IL-17E）やTh2特異的レセプターST2のリガンドであるIL-33などの新しいサイトカインに関する興味深い報告も続いている。今こそがサイトカイン研究の新たな転換期なのかもしれない。今後の展開がとても楽しみである。

てTh17に分化した細胞が病変局所に存在しているRA患者においてもIL-6受容体抗体は著効を示す。この差はどこにあるのだろうか？一つは、コラーゲンなどで誘導されるマウスの関節炎モデルとヒトのRAとは、病変の主役となる細胞が違っているか、あるいは、ヒトとマウスでTh17の分化、増殖のメカニズムが違うのが原因かもしれない。またマウスの系ではIL-6はTregの産生を抑制することが知られている。ヒトにおける抗IL-6受容体抗体療法はTregを増加させるのであろうか？今後、我々および岸本教授らのグループと田中助教から行われるヒトでの大規模な解析に大いに期待する所である。

一方でIL-6阻害治療が効果を示す疾患全てにおいてTh17が主因となるものでもないようである。西村教授らのグループは、Rag2 KOマウスにIL-17 KOマウスからのナイーブCD4 T細胞を移入したところ、大腸炎が誘導されたが、IL-6R中和抗体により、この大腸炎が抑制されることを報告している（第36回日本免疫学会学術集会）。これはIL-6阻害治療が効果を示すマウスの大腸炎モデルにおいて、IL-17が直接病態に関与していないことを示すものと考えられる。この結果は人のクローン病においてIL-6阻害治療が効果を示すが、RAとの作用機序の違いを考える上で興味深い。

また、吉村教授らのグループは、サイトカインシグナル制御分子であるSOCS-3のKOマウスにおいて、Th1/Th2のいずれの応答も減弱し、Th1およびTh3への分化が亢進することを報告しており（*PNAS* 103: 8137, 2006, *JEM* 203: 1021, 2006）、SOCS-3がTh17/Th3分化に抑制的に作用する事を明らかにしている。全く性質が反対の炎症性Th17と抑制性Th3が同じ方向の制御を受けることは興味深い。その免疫ホメオスタシスの上での意義は何であろうか？一方我々はSOCS-1/IFN- γ DKOマウスにおいて、Th17比率がIFN- γ KOマウスに比べ増加することを見出しており、SOCS-1がTh17分化もしくは増殖に抑制的に作用すると考えている。Th1, Th2分化に深く関与している事が知られているSOCS-3やSOCS-5とTh17分化の関連についても、非常に興味あるところである。今後更なるTh17分化、増殖におけるIL-6, IL-23, TGF- β , IL-1, TNF- α などのサイトカインの役割が詳細に解明されれば、現在行われているTNF- α やIL-6受容体中和抗体などによるサイトカイン阻害治療法の作用メカニズムの理解が進み、臨床現場においてサイトカイン阻害治療の選択に有用な情報を与えるものと考えられる。

最後に、私事です。昨年3月に大阪大学医学部呼吸器免疫アレルギー内科学講座より、大阪府茨木市彩都にあります独立行政法人医薬基盤研究所のプロジェクトリーダーに転任致しました。これまでと違い臨床業務の負担が軽減した分、より一層研究に専念する所存です。今後もこれまでと変わらず、ご指導の程、よろしく願いいたします。

Th17とSTAT3

大阪大学大学院医学系研究科免疫発生学
村上 正晃

Masaaki Murakami



2006年6月に*Nature*誌に2報のTh17関連の論文が発表された。少なくとも試験管内のTh17細胞の分化は、TGF β +TCR存在下に完全にIL-6依存性であることが示されていた。さらにこの系ではIL-6が存在しない場合はTregが分化することである。2003年にMedzhitovらが樹状細胞からTLR依存性に産生されるIL-6がTregの活性を抑制するとの論文もあったことが思い出された。偶然その週の教室での論文発表会が私の当番であったためあわててこの*Nature*誌の2報を発表したのを覚えている。

平野研では岸本研から分家して以来、IL-6-gp130を介する信号伝達機構の研究を行ってきた。これまでにIL-6-gp130の信号伝達系には2つの経路があることを報告してきた。一つはSTAT3を介する経路、もう一つはSHP2/ERK/Mapキナーゼを介する経路である。さらに我々独自の自己免疫モデルマウスとして、gp130のノックインマウスF759を作製し、生後1年ごろからヒト関節炎リウマチと良く似た症状を持ち、STAT3の異常活性化を呈することを示した。そのため、現在教室の一つの柱としてその発症メカニズムを解析している。ちなみにもう一つの柱は免疫系における亜鉛シグナルの解析である。

このような事情のため、我々の研究室にはIL-6-gp130-STAT3関連の変異マウスが多数ある。2報のTh17関連の論文が発表された時点で我々が早急に取り組むべきことはTh17の分化における上述の2つの経路のどちらが重要かを定めることと、F759関節炎へのTh17の関与の解析の2点であると思われた。

早速実験にとりかかったところ、ことは順調に運び、T細胞特異的gp130およびSTAT3欠損マウス等を用いてin vivoおよびin vitroにおいてTh17の分化におけるIL-6-gp130-STAT3信号の重要性を証明できた。ようやく、論文を仕上げ投稿するために英語の校正をしていた時(2006年9月)、もう一つの私たちにとって衝撃的な論文がDan Littmanラボから発表された。Th17細胞の分化に重要なIL-6+TGF β +TCR信号の標的分子としてROR γ tが同定されたのである。ROR γ tはDanのラボで γ δ T細胞特異的な遺伝子として見つけれられ、当時彼の部屋のポスドクであったEberlらによってノックアウトマウスが作製され、この分子がT細胞の胸腺外分化を介して腸のT細胞の恒常性に重要であることが報告されていた。その後この説には異論も出て現在も議論されているところであるが、とにかく私たちにとってはROR γ tがSTAT3を飛び越してTh17の標的分子として同定されてしまったこと自体が大きな問題であった。気を取り直して急いでROR γ t発現のデータを加えて論文を投稿した。第1志望の論文にはDanのROR γ tの発見が仇となり門前払いを食っ

てしまったが、幸いにも第2志望の論文でレフリーの意見を聞くことができた。2人のレフリーともに“Th17依存性の自己免疫の発症時でのIL-6-gp130-STAT3信号の重要性”を聞いてきた。私たちはF759関節炎を用いてこの質問を乗り切ることを考えた。*Nature*誌に2報のTh17関連の論文が発表される少し前に我々はF759関節炎が非造血系に存在するgp130F759変異がIL-7を異常産生してメモリー、活性化表現型のCD4T細胞(memory phenotype CD4)が増加する恒常的な分裂の増加を引き起こしてF759関節炎を引き起こすことを証明していた。実際に、生体内にてTh17細胞、つまりIL-17産生細胞を調べてみるとmemory phenotype CD4T細胞のみであった。さらに、F759にてTh17細胞数および血中のIL-17濃度を調べてみると若い時期にはコントロールと大きな差がないが、関節炎がはじめる生後1年ほどでは有為にTh17細胞数および血中のIL-17濃度ともに高いことが判った。逆に、マウス生体内にてIL-17を強制発現させるとコントロールでは決して生じない関節炎が8~10週ほどの若いF759マウスに生じるのである。以上の結果から、IL-6-gp130-STAT3信号が増強しているF759マウスではIL-17つまりTh17分化が亢進してそのことがF759関節炎に関連していることを示す結果が得られた。さらに、これまでにTh17依存性と判っているコラーゲン依存性関節炎を用いてIL-6-gp130-STAT3信号の重要性を検証してみると、予想通りF759マウスではコントロールマウスと比較してコラーゲン依存性関節炎が増悪していることを示すことができた。また、この時、F759マウスではコントロールマウスと比較してTh17細胞数および血中のIL-17濃度ともに高いことを示すことができた。以上の結果から何とか今回の論文は通すことができる状況であるが、同時にいくつかの問題点も明らかになってきた。特に重要なのはT細胞以外でのIL-6-gp130-STAT3信号の役割である。

さきに述べたように我々はTh17細胞の分化における“CD4T細胞内”でのIL-6-gp130-STAT3信号の重要性を証明することができた。しかし、これまでの解析から、F759関節炎に最も重要なF759変異の必要な細胞は“非免疫系”であり、CD4T細胞を含む免疫系の細胞での寄与は少ないと思われる。少なくともF759マウス内では、“CD4T細胞内”でのIL-6-gp130-STAT3信号の増強はTh17細胞の生体内での増加さらにその後のF759関節炎の発症に直結しない可能性を示している。逆に、F759マウスが生後1年ほどまでにTh17細胞が異常に増加するのは非免疫系に存在するgp130F759変異を介するIL-7を含む何らかの因子の異常産生によってメモリー、活性化表現型のCD4T細胞が増加することが大きな要因である可能性が高いと考えている。今後、この点を明らかにするとともに、Th17細胞中に関節特異的CD4陽性T細胞が存在するか否かを明らかにすることが現在我々に課せられた重要な課題となっている。

現在Th17はIL-6,IL-23,TGF β などのサイトカインによるヘルパーT細胞自身の分化調節が研究の焦点になっている。しかし我々は一寸違った見方をしてみたい。非免疫系細胞によるTh17制御さらには自己免疫制御を追求していきたい。

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

ゲストエディターとして特集の企画・編集に参加してみませんか！

免疫学会ニュースレターでは創刊当初より毎月テーマを決めて特集を掲載しており、学会ニュースレターとしてはユニークな企画としてご好評をいただいております。編集委員会では、特集をさらに会員の皆様のご要望、ご希望に添ったものにするべく、会員の皆様から特集テーマをご提案いただき、編集活動にもご協力いただく「ゲストエディター制」を新たに導入いたしました。このたび、学会運営の中核を担われる評議員の先生方に向けて「特集として取り上げて欲しいテーマ、取り上げるべきテーマ」に関してアンケートを実施いたしましたところ、数件のご提案が寄せられました。その中から、今回は九州大学・吉村昭彦先生のご提案を採りあげさせていただきます。

本「ゲストエディター制」は今後も継続して参ります。会員の皆様からの積極的な企画のご提案をお待ちしております。なお、いただいたご提案に関しましては編集委員会で十分に検討させていただきますが、最終的な採択に関しましては編集委員会にご一任いただきますようお願い申し上げます。

—ニュースレター編集委員会—

新しい研究室を開くにあたって

「ヒト化マウス研究—新しい医療の発展にむけて」

総合研究センター・ヒト疾患モデル研究ユニット
理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター

石川 文彦 *Fumihiko Ishikawa*

<http://www.rcai.riken.go.jp/jpn/group/human/index.html>



私は、九州大学大学院医学研究院病態修復内科学講座（旧第一内科学講座）に9年間在籍した後、2006年1月、理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター（RCAI）の「ヒト疾患モデル研究ユニット」に赴任しました。九州大学病態修復内科学講座では、自己免疫疾患、固形腫瘍などさまざまな内科診療と研究を行っていますが、私は主として血液内科学、幹細胞生物学を勉強してまいりました。免疫の専門家が集まるRCAIで仕事を立ち上げることにとまどいも感じましたが、幹細胞移植後の免疫再構築や免疫細胞機能の理解は、白血病など難治性血液疾患に対する新規治療の発展に不可欠であり、私自身が免疫学者に囲まれて勉強させていただくつもりで赴任しました。

福岡から横浜へ、血液内科の臨床教室から免疫の基礎研究所へ移るといった環境の変化にもかかわらず、新しい場所で出会った多くの人達の助けで、新しい研究生活を無事スタートできました。RCAIの先生方に、免疫機能を持たない未熟な造血幹細胞・前駆細胞にも関心を持っていただき、免疫学からとらえた幹細胞研究のアプローチについて助言をいただきました。仕事の立ち上げにおける慣れないつらさは、チーム内外で良き仲間にも恵まれたおかげで、喜びに変わりました。研究に必要な機器、設備を選定し、必要な電気、電源を確保していく作業は、小さな模型作りに基づいて進められ、テクニカルスタッフが細かい点に気付いてくれたおかげで、当初書いた図面よりずっと実用的なラボになりました。不慣れな事に直面し、不勉強な分野も研究する過程で、より一層、周囲の方々の暖かい支えに感謝する毎日です。

研究内容は、ヒト免疫機能の理解と造血幹細胞に関する様々な課題に取り組んでいます。まず、ヒト臍帯血・骨髄から純化した造血幹細胞を新生仔免疫不全マウスへ移植することで、正常ヒト造血・免疫系を持ったマウス「免疫系ヒト化マウス」を作製しています。人体から直接採取することが困難な骨髄、胸腺、脾臓、リンパ節など、私たちの免疫組織における細胞分化と生体での免疫細胞の協調的動態を解析しています。ヒト免疫細胞に感染するウイルス感染症や腫瘍に対する免疫応答も、免疫系ヒト化マウスを用いた重要な研究課題です。

また、白血病、原発性免疫不全症などの難治性血液疾患、免疫疾患の理解と新しい治療法の確立を目的として、疾患モデルとしてのヒト化マウスを作製しています。患者さんの骨髄から幹細胞を純化し免疫不全マウスへ移植することで、患者さんの病態を再現するマウスを作製できることが分かりました。病気は、臨床診断上、同じ分類をされていても、患者さんひとりひとりで病態が異なり、薬剤への感受性・耐性にも個人差が存在します。疾患の幹細胞を用いてマウス体内で病気を再現することで、患者さん自身では

テストできない複数の薬剤を投与するシミュレーションが可能となり、テーラーメイド医療を実現する研究ツールとして期待が寄せられています。一方、疾患幹細胞を同定することは、新しい分子標的を探索するうえでも重要です。悪性疾患の根源ともいえる白血病・がん幹細胞を、細胞レベル・遺伝レベルで、その特徴を見極めて、新規治療法の開発へむけて、創薬研究者と共同で取り組みたいと考えています。

私が九州大学で研究を始めた時の恩師でもある渡邊武先生から、研究生活2ヶ月目で「免疫学でなく、血液学のもっとも重要な分野を勉強し、患者さんを助ける研究をしようか」と言われたのが9年前のことです。渡邊先生の「患者さんを助ける」という言葉こそ、私自身の研究の大きなmotivationであり続けています。九大からRCAIに移られた渡邊先生から再び免疫の複雑さを教わりながら、ヒト化マウス研究について、免疫学と幹細胞学の両面から取り組んでいます。

最後に、ヒト化マウス研究を支えて下さっている方々に、この場をお借りしてお礼申し上げたいと思います。免疫不全マウスの僅かな毛並みの変化まで伝えてくれる動物舎の方、ヒト化マウスの組織切片を作製して下さる技官の方、米国から帰国直後、研究費がない時期に機器のデモを何度もしてくださった方に、心より感謝申し上げます。そして、血液学、幹細胞学の基礎と、難治性疾患に立ち向かい患者さんを助ける姿勢を教えてくださいました原田実根先生には、その教えを実践すべく、新たな場所にて研究に邁進する決意を、感謝の意と共に伝えたいと思います。

言葉にするのは易しいですが、実践・実現は容易ではない、トランスレーショナルリサーチを目指したいと思います。皆で共有する、強いmotivation、力強い絆（チームワーク）、新しいテクノロジーへの挑戦、すべてが揃うとき、現在の医療で救えない患者さんを救うことのできる、「新しい医療の実現」の夢が叶うと信じて、理化学研究所での一歩を踏み出しました。これから、免疫学会に所属する多くの方々にご指導賜ると思いますが、何卒、宜しくお願い申し上げます。

「医療貢献と知的興味とのオーバーラップ」

国立国際医療センター研究所 地域保健医療研究部

高木 智 *Satoshi Takaki*

<http://www.page.sannet.ne.jp/takakis/>



平成18年5月より国立国際医療センター研究所地域保健医療研究部を担当させていただいております。この場をお借りして会員の皆様にご挨拶申し上げます。「あれ、彼いつからフィールドが変わったのかな？地域保健？疫学？」と思

われる方もいらっしゃるかもしれませんが、“免”はとらずに引き続き免疫学で頑張っていく所存です。どうぞよろしく申し上げます。生まれも育ちも熊本ということもあり大都会での生活はどうぞ性に合わないところですが、都心新宿で研究室を構えることになりました。随分と方言・な

まりも出なくなりましたので（よくある思い込み?）、こうなったら洗練された研究は勿論のこと洗練された都会人も目指したいと思えます。

国際医療センターは、高度総合医療の推進と特に国際的な対応を必要とする感染症その他の疾患に関する診断・治療ならびに調査研究・研修を行う国立機関です。近号のニュースレター「New Labs」欄に同僚の反町典子先生、小笠原康悦先生が相次いで登場されておられますように、ここ数年で免疫関係のグループが充実してきました。土肥多恵子先生、昨春同時期に就任されこの欄でもご一緒にいる鈴木春巳先生らとともに、これまでセンターが対象としてきたミッションに加えて、免疫系の関与が考えられる多くの難治性疾患群に取り組む体制を作っていきたいと希望しています。

これまで、リンパ球の分化・成熟、活性化の分子機構に興味を持ち仕事をしてきました。学生時代に、高津聖志先生が研究されていたB細胞分化因子に興味をそそられ、研究室に出入りするうちに研究をやってみたいとの思いを強くしました。臨床研修に励んでいた頃IL-5遺伝子のクローニングが成功し、大学院へ進学した時分にはリコンビナントIL-5が使用できるようになっていました。富永明先生に手ほどきを受けてIL-5受容体のクローニングを担当させていただき、研究の楽しさを堪能するとともに厳しさも思い知らされました。何とか課題を達成し、今思えば恵まれた周辺状況の中で得難い経験をさせていただきました。その後も、高津先生には本当に長きにわたりご指導とご助力を賜りましたこと深く感謝しております。研究にあたっての考え方や態度を始めとして受け継いだ多くのことから、新しいものを作り出して行けるよう頑張りたいと思います。

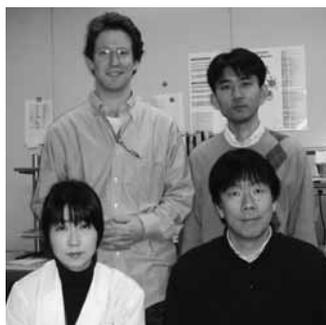
興味優先で進んできましたが、漫然と「成果がいつかは医療に還元されたらなあ」と思いながらやってきました。今回、厚生労働省機関で研究に従事することとなり、より近い将来に役立つ研究、臨床に結びつく成果が求められることとなります。医療への貢献と研究本来の動機である知的興味を可能な限り大きくオーバーラップさせるような感性と観点を身に付けて行きたいと思えます。ここ数年、リンパ球分化における興味深い抑制性制御機構に着目しています。Lnkアダプター蛋白質群に関する研究は、Roger Perlmutter先生とともに始め「どうやるかはこれから全部君の責任だ」との激励とともに渡されたものです。B細胞産生の解析をスタートに、免疫系の恒常性維持ならびに再生医療や細胞移植医療の面から期待を集めている造血幹細胞の機能増強や免疫系再生への応用の可能性を提示するに至っています。免疫担当細胞の分化、サイトカインや細胞外基質からのシグナル伝達の接点という面からも非常に面白い事象に迫れるものであり、移植医療、免疫応答の賦活、疾患制御に向けて格好の標的になるものと期待しつつ、さらに推進して参ります。どうぞ宜しくお願い申し上げます。

「2つの目標」

国立国際医療センター研究所・臨床病理研究部

鈴木 春巳 Harumi Suzuki

<http://www.imcj.go.jp/rese/path/index.htm>



昨年5月に山口大学から東京の真ん中にある国立国際医療センターへと移り、臨床病理研究部を担当させて頂いております。ここ国立国際医療センターは笹月健彦総長のもとに、高木智先生、小笠原康悦先生、土肥多恵子先生、反町典子先生などそれぞれ分野が違う免疫学者が集結しており、ジョイントでミーティ

ングを開いてディスカッションしたり、一緒に実験したりと、とても研究がしやすい環境です。私のラボはまだスタートしたばかりでポスドク2人と大学院生1人という小所帯ではありますが、皆が一丸となってこれから良い仕事を出していこう！という心意気でいっばいです。

さて、簡単に自己紹介をさせていただきますと、私は東大農学部で学位を取った後、ポスドクとして三菱生命研の篠原信賢先生（現：北里大学医学部教授）のラボで免疫学の研究を始めました。どうせやるなら派手なことをやりたいという若者特有の野心から、当時の中心課題であったT細胞分化の研究をすることに決めました。篠原先生は免疫学上の重要な発見の経緯を教えて下さり、私の考えた稚拙なモデルについても真剣に議論して下さいました。そのころの先生との議論が私の免疫学のバックボーンとなっており、すばらしい師に巡り会えたことは幸運だったと思います。

その後、アメリカに留学しNIHのAlfred Singer先生の下で2度目のポスドクとして鍛えられた後、慶応大学医学部の小安重夫先生のもとで助手&講師として、山口大学の白井研究室で助教授として研鑽を積み、40半ばにしてようやく自分の研究室を持つことができました。これまでの研究半生を振り返ってみると、小安研でのPI3キナーゼに関する研究は幸運にも2つの大きな論文として報告することができましたが、自分としては胸腺のCD4⁺CD8⁰という細胞集団のなかにCD8-SPへコミットした細胞も含まれるという意外な事実を見つけたことが最も強く印象に残っています。これはコミットメントの状態を単一細胞レベルで検定出来る新規のアッセイ法を独自に開発することによって成し得た発見でした。方法自体は既存のテクニックを組み合わせることで少し工夫して利用しただけなのですが、誰もが持っているような材料を使って新しいことを見つけることが出来たのはcoolだったのではないかと思います。最先端の技術や遺伝子改変マウスも重要ですが、どこにでも転がっているような材料を用いてもアイディアひとつで良い研究は出来るものだと思います。「これはカッコいい仕事だった」と自分で胸を張って言えるような発見を自分の研究室から出してゆく事が、今後の研究人生における私の目標の一つです。

大学院時代を含めるとこれまで5人のボスと共に仕事をしてきました。指導を受けている間はどうしても不満ばかりがつのってしまいうものですが、今思えばどのボスも私よりはるかに懐が深く寛大であったことを改めて認識しています。特に小安先生には独立に際して様々な面からご支援を頂き大変感謝しております。子供と同じで、これまで自分一人で育てて来たかのように思っていました。実は自分がいるいるな先生に「育てられて来た」のだということは今更ながらに実感しています。今度は自分が人を育ててゆく番だ、自分が不満を言われる側になったのだと思うと、身も引き締まる思いです。今後、大きな力はなくとも人の考え方に影響を与えられるような、後進から師と呼んでもらえるような研究者になることがもう一つの目標です。どちらの目標も決して易しいことではありませんが、今後の研究半生を賭して頑張りたいと思います。年齢の割に中身はまだまだ未熟者の私ではありますが、今後とも免疫学会の皆様のご指導をよろしくお願い致します。

会員のみなさまからの

情報をお待ちしています！

編集委員会では、新たに研究室を主催される方や海外でご活躍の方を出来るだけ広くご紹介するべく、様々なソースから情報を集めておりますが、限られた委員の収集できる情報には自ら限界があります。お知り合いやお近くの方で紹介すべき方がいらっしゃいましたら、是非編集委員もしくは学会事務局までお知らせ下さい。

T cell-B cell collaboration under the control of H-2 linked Ir-gene



濱岡 利之 Toshiyuki Hamaoka
大阪大学名誉教授



私にとっての「免疫学ことばはじめ」は、1965年に大阪大学医学研究科（第3内科学・山村雄一教授、腫瘍発生学・北川正保教授）の大学院入学とともに「免疫担当細胞の生体内培養系の確立」をスタートしたことに発する。当時は免疫グロブリンの構造解析が免疫学研究の主流であり、抗体産生機構に関する仮説も百出した時代のことである。抗体産生機構を明らかにするためには、抗原刺激により抗体産生を開始できる免疫担当細胞の培養系が必要となる。当時はリンパ球のin vitro 培養系は確立されておらず、同系マウス間でのリンパ球移入実験が主として移植免疫学の研究目的で行なわれていた程度であった。また当時の日本ではリンパ球移入に必要な近交系マウスも殆んど手に入らなかった。大阪大学には遺伝的背景は不明であるが安価に供給されていたマウスがいた。まずこれを使って免疫担当細胞の生体内培養系の確立をとった。かなりの期間の暗中摸索。このマウスで可能かどうかまったく不明。no resultの連続。しかし前進あるのみ。それでもやっと実験系確立の目処がつき、幸いにも系が確立できた免疫担当細胞の生体内培養系は、当時注目を集めた抗体産生におけるT cell-B cell collaborationの機構をhapten-carrier 系で解析していく上での格好の解析系を提供した。また系の確立途上で遭遇した数々の失敗体験も、その後まもなくDr. Baruj Benacerrafの率いるHarvard Medical Schoolの研究室で、種々の応用形でマウスの免疫担当細胞の生体内培養を遂行したときに、全く回り道なしに実験がスムーズに遂行できる強力な礎を提供した。当時の日本は「安かろう、悪かろう」と悪口をたたかれる「made in Japan」の物品の輸出によって経済発展を計りつつあり、何でも真似をする、まだまだの後進国だとの評価に甘んじていた。極東の国から来た、「彼らのいわゆるまともな言語」も喋れない1 fellowが、幾多の過去の経験があってこそ誇り高きHarvardのエリート集団からなる研究室の中心テーマに、いきなり迫ることを可能にしたのだと思う。

1970年初頭までに、人工合成モデル抗原を使った抗体産生能でみた免疫応答性が、主要組織適合抗原遺伝子座に存在するMHC-linked immune response (Ir)-geneによって決定されることがわかっていった。しかしその作用機構は不明であった。当時Dr. Benacerrafの研究室ではモルモットを使って免疫応答の遺伝子支配の研究が進められていた。しかし、Dr. Hugh McDevitによって進められていたマウスの実験系が種々の点で格段に優れていることは明らかであった。抗体産生に必要なT-B cell collaborationにおいてIr-geneが存在するH-2を異にするT-B cell interactionは果たしてどのように進むのか？ H-2-linked Ir-geneの影響はT細胞やB細胞のレベルでそれぞれどのように現れるのか？そもそもH-2-linked Ir-gene control of immune responseとはなんぞや？等々の重要な問いかけが出されていた。これに答えるには、H-2-linked Ir-gene controlを受けるモデル抗原を使ったHapten-Carrier 系で、H-2特異性を異にするhigh responderマウス、low responderマウスのT細胞およびB細胞それぞれを使ったT-B cell collaborationで抗Hapten抗体産生をモニターすればよいということになる。しかし現実にはそれほど簡単ではな

かった。ここに大きく立ちはだかったのが当時allogeneic effectとよばれた現象である。これは今流に解釈すると、混在しているallo-reactive T細胞によるH-2抗原に対する反応の結果、B細胞に活性化刺激が入り免疫グロブリン産生が惹起される現象である。しかし当時目指していた実験目的からすれば、全く解釈不能で困惑としか言いようのない結果であった。このようなallogeneic effectをなんとか回避してH-2-linked Ir-gene control下にあるT-B cell collaborationを検出するうまい方法が無いのか。ここにおいて免疫担当細胞の生体内培養の過去の経験や失敗、工夫や知識の出番となった。

免疫担当細胞の生体内培養に関しては、私は以下のことに気付けていた。(1)免疫担当細胞が生体内で抗体産生という機能を発揮するには、移入細胞が脾臓等の2次リンパ組織への定着が必須である。(2)移入細胞が脾臓等の2次リンパ組織に定着するためには、一日という期間が少なくとも必要である。そして移入細胞がその機能を発揮するには、細胞移入を受けるRecipient マウスにあらかじめ600RのX線照射が必要である。(3)allogeneic effectを消すには、移入するhelper T細胞中のallo-reactive T細胞の反応性は600RのX線照射で消去できる。しかしX線照射で移入細胞の2次リンパ組織への定着も障害を受ける。ところがX線照射のタイミングを細胞移入の一日後に選べば、allo-reactive T細胞の活性は完全に消去でき、しかもHelper T細胞はRecipientで定着して、その機能を発揮する。(4)このような状態のマウスにB細胞を移入すると、allogeneic effectが全く出ない条件下で、H-2特異性の異なるマウスのT細胞-B細胞間相互作用でみられる抗体産生を測定することが出来る。そして(5)当時Harvardでもやっと思えるようになったH-2遺伝子座のみが異なる、あるいはH-2遺伝子座の一部のみが異なる一連のH-2 congenic 系統を使えば、H-2 linked Ir-gene control下でのT-B cell collaborationが明快な形で解析できる。

さあ、そこでH-2 linked Ir-gene control下でのT-B cell collaborationの解析という運びになった。結果は、驚くべきことに、H-2 linked Ir-geneの影響はhelper T細胞の抗原応答性のみに限らず、B細胞レベルにもその影響が及んでおり、H-2 linked Ir-geneによってB細胞による抗Hapten抗体産生の応答能そのものも見事に決定されているというものであった。なお、このH-2 linked Ir-gene control下でのT-B cell collaboration機構の更なる詳細については、その後、多くの研究者により、この効果を担う分子としてB細胞上にIr-gene associated antigen (Ia-分子) が同定され、このIa分子上にB細胞内で処理された抗原フラグメントが結合し、これをhelper T細胞が認識することでB細胞に抗体産生が誘導されるという一連のストーリーが展開される。

最近、免疫現象に関係する遺伝子を操作したマウスで、その効果発現に系統差が予想外に大きく出ることがある。また種々の免疫現象の本質は生体レベルでも最終的には明らかにしておく必要がある。遺伝子操作を受けた実験動物の系統をうまく組み合わせ、知恵を絞って巧妙な実験系がデザイン出来れば、生体内での絶妙なhomeostatic mechanismの下に隠されている未発見の免疫現象が、まだまだこれから拾い上げられるのではないだろうか。若い人達のこれからの新たな「免疫学ことばはじめ」に期待したい。

MEETING REPORT

Perspectives in Immunology 2007

国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部

三宅 幸子 *Sachiko Miyake*

国際神経免疫学会に参加して

昨年10月15日～19日に名古屋国際会議場で開催された、第8回国際神経免疫学会に参加しました。世界39ヶ国から約800人が参加し、700題をこえる演題が発表されました。基礎から臨床まで、神経内科から精神科、脳外科まで幅広い演題がよせられ、中でもこれまで以上に基礎研究の演題が充実しており、神経内科医でなくとも十分に楽しめる内容でした。

基礎研究では、自然免疫系や免疫制御細胞などとならんで、EAEの研究がその盛り上がり的一端を担ったと思われるTh17に関する演題が多くありました。Schering-Plough (IDNAX) 研究所のDaniel Cua博士が、IL-23からROR γ t、破骨細胞分化や炎症性腸炎との関係まで幅広くタイムリーな話をされました。Th17分化にIL-6、TGF- β が重要であることを報告したHarvard大学のVijay Kuchroo博士は、自分のシンポジウムの演題はTIMであったにもかかわらず、Th17の話に時間の半分以上をさいており、この分野が今ホットであることを印象づけました。またVijayは、Cua博士の講演の質疑応答の際、ライバルにエールを送ると共に、自己免疫疾患においてIFN- γ の関与を全否定する風潮に苦言を呈しておりました。確かにこれまで、Th1のみで病態を説明しようとしてかなり無理をしていた感は否めません。しかし、Th1クローンの移入でEAEは起こりますし、何よりも多発性硬化症 (Multiple Sclerosis: MS) の患者さんにIFN- γ を投与して再発が増えて投与が中止になったことが思いだされます。Th17が自己免疫に重要であることは、いまでは誰もが認める所ですが、Th1細胞は病期や病態によっては病態悪化に関与し、ときには抑制的に働くと考えられ、免疫反応の複雑さを思い知らされます。

もうひとつの話題として、MSでの抗体の関与が再注目されました。EAEでも、MOG特異的T細胞受容体と、MOG特異的B細胞受容体を同時にトランスジーンしたマウスでは、視神経と脊髄に主に病変がみられるDevic病に近い病態になるとして、VijayやMax-Planck研究所のHartmut Wekerld博士からDevic mouseとして報告されました。一方、ヒトのMSの中で、アジア型ともいわれる視神経脊髄型MSの一部では、アクアポリン4が自己抗原として有力視されてきました。アクアポリン4抗体陽性例では、病変分布の違いなどの臨床症状の違いのみでなく、Type I IFN治療に反応が悪く、血漿交換が有効であるなど、病態そのものが通常のMSとは異なり抗体の関与がより強いことが示唆されました。これらの研究は、診断のみならず治療選択にも極めて有用な研究であり、今後の進展が期待されます。

神経免疫ならではの分野では、Neuro-Immune-Endocrineや、幹細胞による神



経の再生などのセッションもありました。幹細胞による神経の再生については、否定的な見解が多く、むしろ末梢での免疫応答の抑制に関与しているようだということでした。また、アルツハイマー病については、アミロイド β に対する免疫療法が注目されていることからシンポジウムが企画され、ワクチン開発などについての発表がありました。現在、海外では抗体を用いた治療が治験段階にあり、アルツハイマー治療の領域では期待されているようです。必ずしも免疫が病態に関与していなくても、免疫学的手法が治療に応用されるよい例であり、今後の進展が楽しみな分野だと感じました。

脳の高次機能というと、免疫とはかなりかけ離れた分野という印象がありますが、免疫細胞が認知機能に関与するという興味深い発表がありました。免疫不全マウスでは、学習や記憶といった認知機能に障害があり、T細胞を移入するとIL-4の産生を介してアストロサイトの活性化などにより、改善するという内容でした。以前から、免疫担当細胞がNGFの産生などにより神経細胞の保護に働くことが報告されていますが、これもまた別の機序による神経保護といえるのかもしれませんが。

最後に、会期中に催されたバンケットは楽しいものでした。余興として沖縄のエイサーが紹介され、初めはやや恥ずかしがっていたものの、会長の田平先生の踊りにつられて、海外からの参加者を含め出席者がほぼ全員踊りだしました(写真)。Vijayは舞台上がり太鼓をたたきながらインド風のエイサーに興じ、フロアでは若手から重鎮まで皆さん思い思いに踊られて、大変もりあがりました。学問だけでなく、人間的なつきあひも濃厚な本学会を象徴する会であったと思います。



海外留學生活から学んだこと

Institute for Research in Biomedicine, Bellinzona, Switzerland

(現：秋田大学医学部病理病態医学講座・生体防御学分野)

小内 伸幸 *Nobuyuki Onai*

<http://www.irb.unisi.ch/> (IRB)

<http://www.med.akita-u.ac.jp/~kisei/Default.html> (現所属)

海外便りといっても既に私は昨年10月に日本に帰国しておりますので、今回は海外研究室紹介という形で私自身が感じたことを書かせて頂きたいと思います。

私と妻が留学したInstitute for Research in Biomedicine (IRB) はスイスのイタリア語圏のBellinzonaという小さな町の総勢60名弱の小規模の研究所です。今から約6年前、新たな研究の方向性を模索していた折、恩師である東京大学の松島綱治先生にAntonio Lanzavecchiaを紹介して頂き、直接Antonioと話をして即座にポスドクとして働いてもよいという返事をもらい、僅か半年後にはスイスに移っていました。

最初の3年間はAntonioのグループに所属し、残り2年弱はMarkus G. Manz のグループに所属していましたが、Antonio、Markus と Federica Sallustoの3つのグループによるJoint Meetingを行っており、またグループという枠に囚われずにディスカッションを行っていたので、彼らから日々多くのことを学びました。

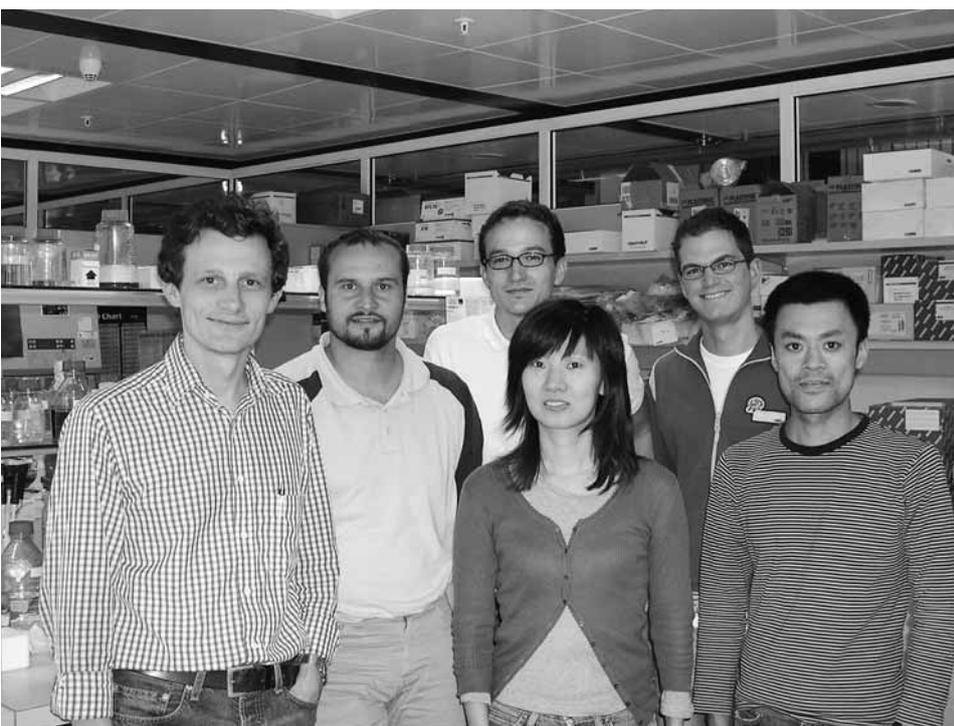
Antonioからは、基礎研究では常に真摯な態度で臨むことが大切であると思い知らされました。留学する以前、彼が発表した論文か

らの印象はクレバーで論文上でのストーリー構築の上手な研究者であると感じていました。しかし、あのような影響力のある論文は、膨大な量の実験とその結果を丁寧に解釈する作業から生まれてきたものだという目を当たりにしました。FCM dataの1つにしても、多角的に考え、吟味することの大切さを学びました。ポジティブあるいはネガティブな結果が得られたどちらの場合でも、その結果の裏側にある生命現象を捉えようとする姿勢 また1つの結果を出すまでの、多くの実験条件を検討する姿勢は非常に感銘を受けました。

その後は、同じIRB内のMarkusのグループに所属を移し、樹状細胞の分化メカニズムの仕事に移行していきました。Markusと私はほぼ同時期にIRBに移ってきて、年齢も近いこともあり、当時からいろいろと話をすることで何か二人で面白いことができなかと考えていました。Markusは血液前駆細胞から樹状細胞への分化メカニズムに興味があり、私は細胞の運命決定の仕組みの仕事を行いたいと考えていたところ、Markusからのアイディアで、Flt3陰性で樹状細胞分化能を持たない赤血球・巨核球系前駆細胞にFlt3またはその下流の転写因子を過剰発現させたところ、見事に樹状細胞へと分化し、Flt3シグナル伝達系が樹状細胞分化決定に重要な役割を担っていることを証明できました。Markusとは互いに信頼関係を築け、scienceに限らず様々な話もできる重要な友人です。彼との出会いは、私たちの人生に大きなprogressをもたらし、今回の留学中に見つけた大切な財産です。

またIRBにおける留學生活では仲間から様々なことを学びました。この中で、特に印象に残ったことは、scienceに真摯に取り組み、

実験、ディスカッション、発表など研究生活を楽しんで行っていることです。これは各個人により大きな差はありますが、もう少し限定した言い方をすれば結果を出している学生やポスドクは自主的に勉強し、実験(ハードに働き)し、自発的に適切な人とディスカッションを行い、高いモチベーションを常に維持しています。また彼らの多くは自分自身(Ph.D.の学生やポスドクであること)や自分の仕事や研究に誇りと使命感を持っています。理由を私なりに考えてみると、暗黙のうちの階級社会、あるいはヨーロッパの風土、歴史がそうさせるのでしょうか。彼らは自分たちのNationality、言語、家族、宗教や慣習等を大切にしていました。おそらくこれらはヨーロッパの人々の美点であり強みでもあったと感じました。私自身、日本人としての誇りやアイデンティティーなど全く持っていなかったため、日本の文化や宗教、経済、社会にあれこれと質問されたとき、うまく返答できないことがあり、自分自身を恥じました。しかし、彼らのそういった姿、視点から日本人の良さも見てきた気がします。また、日本と大きく異なる点は、女性の研究者が多く(IRBでは当時70%位が女性でした。)、彼女たちが非常に生き生きとしていて元気であるということです。この点は



Markus G. Manz研究室、前列左からMarkus G. Manz、妻 小内亜矢、筆者



一緒に留学していた妻も刺激になったことと思います。しかし、一方で生き残り競争は決してやさしいものではありませんでした。IRBは小さな研究所であるため、個々の業績が研究所の評価、運営に影響を及ぼすため、結果の出ないポストドクは契約が更新されず、不本意なまま研究所を去っていった者も少なくはありません。

私はアメリカに留学経験がないので比較はできませんが、ヨーロッパには伝統と歴史があり、日本やアメリカとは異なり変化が少ない環境です。このような中で、じっくりと自分の研究に没頭し、伝統と歴史に触れたことは、自分自身の研究生活の将来を考える上でも有意義で贅沢な4年間であったと思います。また、こうして原稿を書かせて頂きながら、あのIRBでの留学生活は私にとって何であったのかと考え直してみると、私の研究者としての力量を知るよい機会であったと思います。研究にはOriginalityが重要です。一方で、非常に競争が激しいのが現実です。世界を相手に競争に勝つには相手の力量を知り、自分の力量を把握しなくてはならないと思います。一流の研究者や生きのよいポストドクたちと話し合った中で自分のどの部分が通用して、どの部分が足りないのか、凡人の私ですがおぼろげに見えてきたような気がします。

幸いにして私は樗木俊聡先生に拾って頂き現在は秋田大学に赴任しております。今後は海外留学経験を生かし、自分が日本人であることに誇りを持ち、精進して行きたいと思います。

西海岸の空の下で

La Jolla Institute for Allergy and Immunology (LIAI)

林 啓太郎 *Keitaro Hayashi*

<http://www.liai.org/>

アメリカ合衆国カリフォルニア州にあるサンディエゴは、温暖な気候と乾燥した空気で、世界でも有数の住みやすい場所として知られています。その中でも特に美しい海岸がある地区として有名なラホーヤに、私たちの研究所LIAIがあります。

LIAIは、キリンビール株式会社のサポートのもと、免疫学の推進を目的に野中誠先生、石坂公成先生らによって1988年に設立された比較的新しい非営利研究所です。現在、自己免疫疾患や、感染疾患、NKT、シグナル伝達などの幅広い分野でアクティブに研究が行われています。もともと比較的小規模な研究所だったのですが、年々人が多くなってきたこともあり、昨年、別の場所に新しい施設が完成し、研究所全体が移動しました。新しい研究所はスペースも広がり、今では構造解析の部門もあります。

私のボスのAmnon Altmanは、PKC θ の発見者として知られています。PKC θ は、T細胞とAPCの接触面に移動する唯一のPKCであること、或は、K.O.マウスでT細胞の活性化が阻害される、ということが発見されて以来、一躍脚光を浴びることになりました。当然、PKC θ は研究室の重要プロジェクトで、私自身もPKC θ の研究を続けています。ただ、研究室ではT細胞におけるシグナル伝達に関するテーマを幅広く扱っており、PKC θ 以外のプロジェク

トも進んでいます。

ポストドクの研究テーマは最初に決定しますが、ボス自身はテーマに関して比較的フレキシブルに考えており、他にもおもしろそうな事が出てきた時などは、彼に相談すると、最初はとりあえずやらせてもらえることが多いです。仮定や理論をしっかりと立てて説明すれば、一応最初は、それは面白そうだ、と言ってくれるところは外国のボスのいいところではないかと思います。

アメリカには様々な国出身のボスがあり、性格も様々で、毎日のようにポストドクに話しかける人や、逆に、ほとんどオフィスから出てこない人など、いろいろありますが、Amnonは、どちらかというところ、あまり自分からはポストドクに話しかけてこないタイプです。言い換えれば、常に自分から話すように心掛けない限り、いつまで経ってもボスとのコミュニケーションがとれません。私自信も初めはアプローチするタイミングに、かなり戸惑いました。どうしても最初は、忙しいのに邪魔しては悪いんじゃないか、などと考えてしまい、なかなかスムーズに話しかけられなかったものです。しかし、こちらが真剣に話せば彼は必ず聞こうとしてくれるので、今では私も普通に話していますし、日本人には苦手な積極性を養う訓練にもなると思います。

私がアメリカに来てから既に4年以上が経ちましたが、海外で研究を続けることには利点も悪い点も感じます。例えば、非常に有名な研究者のセミナーが度々あり、彼らと実際に直接話す機会を得られることは、海外にいる利点だと思います。逆に、研究だけに限らず日常生活においても常に自己主張しなければ何も進まない環境は、日本人にとってあまり居心地よいとは言えないでしょう。もちろん、良いテーマをもらって良い雑誌に論文を書くことは、留学する大きな目的の一つになると思いますが、あまりにもトップジャーナルだけに固持してしまうと、仮にプロジェクトがうまくいかなかった時、最終的に何も残らなかった、ということにもなりかねません。今までとは全く異なった環境において、ボスや様々な研究者と真剣に話し合い、色々な国の人と友達になり、異文化に触れながら生活することは、将来研究を続けていく上で必ずプラスになるのではないのでしょうか。今までアメリカで過ごしてきて、そんな風に感じました。



うちのとくいわざ

免疫研究のための ゲノムクスデータ 活用のすすめ

理研免疫・アレルギー科学総合研究センター
土方 敦司 *Atsushi Hijikata*

理研免疫・アレルギー科学総合研究センター、かずさDNA研究所
小原 収 *Osamu Ohara*

1. はじめに

近年、ゲノム構造解析の急速な進展と様々な解析技術革新の成果として、ゲノムクスデータが急速に蓄積していている。ゲノムクスの従来の生物学との大きな違いは、それが大量のデータによって駆動される「仮説誘導」のためのアプローチである点にある。従来の免疫研究が豊富な生物学的知識と鋭い直感により得られた「仮説検証」型のアプローチであるとすれば、いかにも肌合いの違うアプローチであり、それがゲノムクスへの敷居の高さを免疫研究者に感じさせている一つの大きな理由であろう。しかし、「仮説誘導」と「仮説検証」は、実験科学において交互に知識獲得サイクルを駆動する両輪であり、本来互いに補完しあうものである。従来の限定された量のデータでなく、もっと豊富なデータに依拠した仮説誘導が可能になれば、免疫システムの未知の現象の解明が大いに加速されるに違いない。しかし、情報量の多さだけで、研究が加速されるはずもない。ゲノムクス情報が活用されるためには、そのための基盤が必要なのであり、それが今日のデータベースの果たすべき役割である。本稿では、こうした近年のゲノムクスデータベースの状況を概説すると共に、我々が広く免疫研究者の方々にご利用いただくために最近立ち上げた免疫ゲノムクスデータベースの紹介をさせていただく。

2. 免疫学研究を加速する ゲノムクス基盤とは？

データ駆動型の研究であるゲノムクスを支えるものが大量のデータであることは言うまでもない。では、個々の研究者は、必要な大量データにどうやってアクセスすればいいのだろうか？この問いに対するゲノムクス研究者の答えは、データをすべての研究者の間で共有可能にするということであった。「データを共有する」という

と多くの免疫研究者の方々には研究者としての自殺行為だとお考えになるかも知れないが、「仮説誘導」型アプローチにおいてはデータを囲い込むよりもシェアする利点の方が圧倒的に多いのである。

このような「ゲノムクスの」動きは、多くの公的な情報提供元であるデータベースとして結実している。例えば、DNAマイクロアレイのデータなどは、公的データベースに10万件を超える実験結果が既に誰でもダウンロードできる状態になっている。歴史的に長い塩基配列のデータベースには6000万件を超える配列エントリーがあり、その合計塩基数は650億塩基を越えている。しかし、このように情報基盤が整備されている一方で、ここから免疫学研究者が自分でデータを解析して意味を見出すのは必ずしも容易ではない。直接関係のない大量のデータは本当に求めている情報を覆い隠す障害物にもなり、目的の情報を迅速に抽出するのを困難にしている。

一般にゲノムクスデータと言っても、ゲノム構造情報、転写領域情報、翻訳領域情報、多型情報、疾患関連性情報、たんぱく質翻訳後修飾情報、たんぱく質間相互作用情報、細胞内局在性情報、mRNAプロファイル情報、たんぱく質プロファイル情報など、多様な情報を含んでいる。これらの情報は様々なグループがそれぞれに工夫を凝らしたデータベースを構築しており、そのすべてを平等に網羅的に紹介するのは不可能である。現在我々はこのような膨大な数のデータベースに囲まれながら研究をしているのであるが、代表的なデータベースは相互にリンクが設けられているので、実際には自分の好みにあったデータベースを一つ見つけておかれれば現実的には十分である。表1には、代表的なヒト、マウスのゲノムクスデータベースのURLをまとめた。この点については、毎年Nucleic Acids Research誌の1月号がデータベース特集号になっており、アップデートされた情報を集めるには便利である。また、Bio-medical Central のサイトにはデータベースセクションがあり、それで調べることも出来るので参考にさせていただきたい(<http://databases.biomedcentral.com/browsecatalog>)。

しかし、一般的なゲノムクスデータベースは、遺伝子という切り口で情報を抽出するには適しているが、生物学的な切り口で情報を集めようとすると案外面倒なものである。表1に、免疫学分野での特化したデータベースを挙げているが、こうした意図に基づいたデータベースが確立していると言い難い。そこで我々は、第一歩として、免疫細胞における発現情報を切り口とした免疫研究に特化したデータベースを立ち上げることにした。

	URL	特徴
統合ゲノミクスデータベース		
Ensembl	http://www.ensembl.org/index.html	多岐にわたるデータの統合化
NCBI	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/	多岐にわたるデータの統合化
UCSC Genome Bioinformatics	http://genome.ucsc.edu/	多岐にわたるデータの統合化
GeneCards	http://www.genecards.org/index.shtml	ヒトゲノム統合データベース
MGI	http://www.informatics.jax.org/	マウスゲノム統合データベース
H-Inv	http://jbirc.jbic.or.jp/hinv/ahg-db/index.jsp	ヒト転写産物データベース
UniProt	http://www.pir.uniprot.org/	プロテオーム統合データ
Human Protein Reference Database	http://www.hprd.org/	ヒトプロテオーム統合データ
IPI	http://www.ebi.ac.uk/IPI/	高等真核生物のプロテオーム統合データ
免疫関連データベース		
IMGT	http://imgt.cines.fr/	免疫関連分子に関する情報の統合化
Immunological Genome	http://www.immgen.org/index_content.html	マウス免疫細胞の発現プロファイルの可視化
ヒト白血球マイクロアレイデータ	http://www.nch.go.jp/imal/GeneChip/public.htm	ヒトの白血球マイクロアレイデータ
RefDIC	http://refdic.rcai.riken.jp/	免疫細胞の発現プロファイル情報
GPX-Macrophage Expression Atlas	http://darwin.gti.ed.ac.uk/GPX/cgi-bin/Scripts/selectexperiment.cgi	マクロファージの様々な刺激条件下での発現プロファイル情報
IL2Rgbase	http://research.nhgri.nih.gov/scid/	X-SCIDの原因となる突然変異情報
HaptenDB	http://www.imtech.res.in/raghava/haptendb/	ハプテン分子に関する情報
BCIpep	http://bioinformatics.uams.edu/mirror/bcipep/	B細胞エピトープの情報
JenPep	http://www.jenner.ac.uk/Jenpep	免疫関連タンパク質と抗原ペプチドの定量的な相互作用情報
Epitome	http://roslab.org/services/epitome/	抗原ペプチドと抗体の相互作用情報の統合化
dbMHC	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mhc/	網羅的なHLA配列データ
IPD-MHC	http://www.ebi.ac.uk/ipd/mhc	ヒト以外のほ乳動物のMHC配列データも網羅
IDbase	http://bioinf.uta.fi/IDbases/	原発性免疫不全症の原因遺伝子のデータベース
MHCBN	http://www.imtech.res.in/raghava/mhcbn/	実験的に確かめた、MHCとTAPに結合する／しないペプチドの配列情報
特色のあるデータベース		
Allen Brain atlas	http://www.brain-map.org/	In situハイブリダイゼーションによる脳のmRNA分布マップ
Oncomine	http://www.oncomine.org/main/index.jsp	遺伝子発現情報に依拠した癌研究のためのデータベース
PosMed	http://omicspace.riken.jp/PosMed/	Positional cloningのためのデータベース
InGaP	https://webcreate.kazusa.or.jp/create/	抗体を用いた包括的なプロテオミクス解析データ

表1

3. 免疫ゲノミクスリファレンスデータベース (RefDIC) の特徴

我々が立ち上げた免疫ゲノミクスリファレンスデータベース (Reference immunogenomics Database of Immune Cells, RefDICと略: <http://refdic.rcai.riken.jp/>) は、免疫に焦点を合わせた細胞群のゲノミクスデータを格納したものであり、免疫ゲノミクスという研究アプローチを現実的な選択肢にしたいという我々の願いから構築したものである。RefDICには、1) Affymetrix社のGeneChip DNAマイクロアレイによるmRNAプロファイルデータ

と2) 質量分析により同定された2次元電気泳動スポットの定量データ、の実験結果が格納されている。解析されたサンプルは、ヒトとマウスの臓器と免疫関連細胞である。たんぱく質プロファイルとmRNAプロファイルの両者を統合的に閲覧、解析できるオープンアクセスデータベースは極めて稀であり、これらの情報の統合は生物学的な知見を見出すことを目的とした場合には非常に大きな意味をもつ。現時点では、まだ圧倒的にmRNAプロファイルデータの方が多く、逐次たんぱく質プロファイルデータも増やしていく予定である。



図1

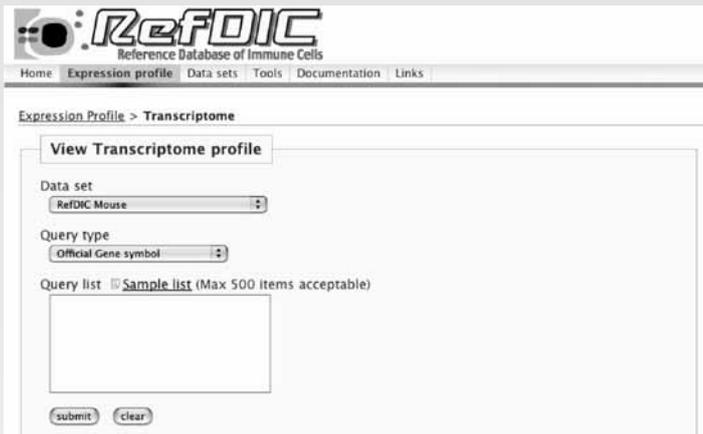


図2

図1に、RefDICのウェブサイトのトップページを示す。

このサイトでは先に述べたように、各免疫細胞における遺伝子のmRNAとタンパク質の両方の定量データを俯瞰的に閲覧することができる。mRNAプロファイルデータに関しては、160種類近くの免疫細胞および免疫関連細胞における2万種類以上の遺伝子のmRNAプロファイルデータを閲覧することが可能である。では実際にRefDICを使って、どのようにこれらのデータにアクセスできるのか、具体的な例で紹介する。

図2は、RefDICのmRNAプロファイルデータあるいはタンパク質プロファイルデータにアクセスするための入力フォームを示している。ユーザーは自身の興味のある遺伝子について、その遺伝子名やタンパク質名、あるいはそのmRNAやアミノ酸配列のアクセッション番号などをクエリにして検索することができる。マウスの種々の免疫細胞におけるTLR遺伝子ファミリーのmRNAプロ

ファイルの検索結果の例を図3に示す。

この図ではカラー表示を再現できていないが、各行にはTLR遺伝子ファミリーの遺伝子名とそれに対応するプローブ名が表示され、各列には個々のサンプルにおける各遺伝子のmRNAの発現レベルが、その高さに応じた色（赤：高い；黄：中間；緑：低い）で表示される。各列のヘッダーは、そのサンプルの免疫細胞の種類および由来臓器が一目でわかるように色分けて表示される。ユーザーは、画面に表示させる免疫細胞の種類を限定することもできる。

例えばT細胞だけのプロファイルデータを表示させることも可能である。また、数値データを直接比較したいユーザーは、画面上に表示されている“Retrieve the shown profile”ボタンをクリックすることで、今表示されている発現レベルの数値データをダウンロードできる。この数値データはタブ区切りテキスト形式ファイルとして保存されるので、エクセルなどの表計算ソフトで簡単に開くことができる。mRNAの場合と同様に、タンパク質プロファイルを閲覧したり、1つの遺伝子についてmRNAとタンパク質の両方の発現量を同時に閲覧したりすることも可能である。個々のサンプルについての詳細が知りたいときは、各列のヘッダー部分をクリックすることで、そのサンプルの由来や調製方法などの情報を見ることができる(図4)。

ここでは、DNAマイクロアレイの測定結果の生データへのリンクも貼られており、そこからダウンロードが可能である。また、2次元電気泳動のゲル画像へもリンクしており、タンパク質スポットの詳細を調べることも可能になっている。

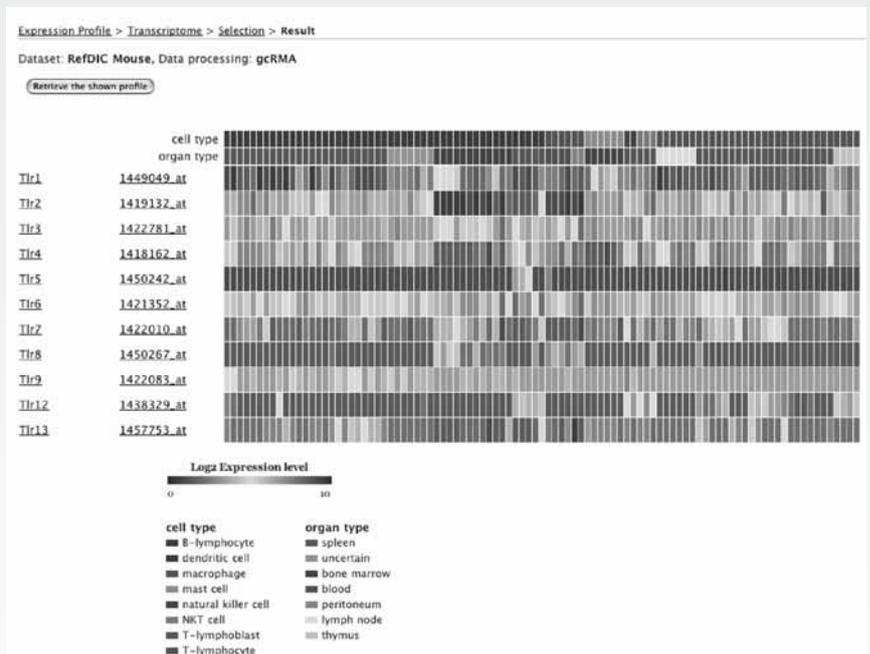


図3

RefDICのコンセプトは、単なるゲノミクスのなデータの閲覧にあるのではなく、RefDICから生データをダウンロードして個々の研究者のお持ちのデータとインタラクティブに解析していただくことを目的としている。このためには何よりもサンプル情報が大切であることを我々は実感しており、それについての詳細情報がサンプル提供者である理研免疫・アレルギー科学総合研究センターの個々の免疫細胞の専門家から寄せていただいている。この点が一般の発現プロファイル情報データベースと一線を画する点であり、汎用性のある解析方法で、詳しくサンプルの情報を与えることに努めているのは、正にデータの共有化を通じて免疫研究を加速することを果たしたいからである。

Attribute - RMBLMF004					
Sample Attribute					
Cell Title	LPS stimulated (100ng/ml, 2h) J774.1 (macrophage-like cell)				
Cell Type	macrophage				
Cell Subset	not specified				
Cell State	cell line				
purity of the cell	100 %				
Isolation description	no description.				
Isolation Marker(s)	none.				
Cultured	yes				
Culture condition	RPMI1640 supplemented with 10%FCS, 37C, 5%CO2 Passage: twice/week.				
Organ/Tissue	blood				
Organism	Mus musculus				
Strain (background)	BALB/c				
Developmental stage	unclassifiable				
Age	uncertain				
Sex	female				
Microbial condition	uncertain				
Genetic variation type	wild type				
Disease or Normal	normal				
Treatment for cell					
number	type	material type	material name	material Qty	duration
1	stimulation	microbial component	lipopolysaccharide	100 ng/ml	2 hours
description of the treatments					
LPS was derived from Escherichia coli 055:85. Purified by phenol extraction and by ion-exchange chromatography.					
Treatment for individual					
N/A					
Microarray data					
RMBLMF004001					
RMBLMF004003					
Proteome data					
2D Gel image					

図4

4. 今後の展開

ご存知のように、様々な大規模解析から膨大な量のデータが生産されるペースはどんどん加速している。近年データ標準化に強い関心が寄せられており、それらのデータは研究者コミュニティに公開されていくであろう。このような状況を鑑みると、これからの生物学研究者にとって、氾濫する情報を活用していく術を身につけるのは必須のことのように思われる。現在の我々の生活でも同様な事が起きているように、溢れかえる情報の中から適切な情報だけを抽出して活用することは極めて重要な「技術」になるであろう。皆がバイオインフォマティクスに精通する必要はないが、賢いユーザーであるための努力は必要であろう。

こうした時代に、すべての事柄を網羅している大百科事典が応接室の飾りになってしまうことが少なくなると同様に、個別研究に特化したデータベースが果たすべき役割は大きい。免疫系の科学は、階層の異なる高次の情報群を本質的に必要とし、ゲノミクスの観点からも挑戦すべき重要なテーマである。我が国の国際的にも突出した免疫学の輝かしい歴史を踏まえて、国際標準となりうる免疫・アレルギー研究のための「志のある」ゲノミクスデータベースを育てていきたいと考えている。

皆様からのご批判、ご教示をいただければ、大変にありがたく思います。

<http://www.rcai.riken.go.jp/jpn/group/genomics/index.html>

編集後記

ニュースレター通巻28号をお楽しみいただけましたでしょうか。私ども編集委員会では、昨今の電子媒体の爆発的な普及という状況の中で、従来型の印刷媒体であるニュースレターが会員各位に向けた情報の提供媒体として何が出来るか、何をすべきかを常に意識しつつ編集を行っています。今号においては、新たな試みとして特集の「ゲストエディター制」を導入いたしました。九州大学・吉村先生の意欲的な企画「サイトカインの時代ふたたび」の充実ぶりは、この試みが成功裏に始められた事を示しているのではないかと手前味噌ながら考えております。一方「うちのとくいわざ」では、理研RCAI・小原収先生にゲノミクスデータベースの現状について解説いただくとともに、先生が中心になって最近立ち上げられた免疫ゲノミクスデータベースRefDICの目的とするところや使用方法についてご紹介いただきました。ゲノム情報は免疫学の研究を進める上で、もはや無関心ではすまされない必須の研究用ツールです。この企画が、積極的なデータベース利用のきっかけとなり、会員のみなさまの研究の一助となれば幸いです。編集委員会では「うちのとくいわざ」についても、先の特集同様「ゲストエディター制」を採用することを考えております。特集と合わせて会員のみなさまの積極的な企画提案をお願いいたします。その他の記事につきましても、濱岡利之先生の「ことはじめ」を筆頭に興味深い力作が集められたのではないかと密かに自負しております。お忙しい中ご寄稿いただきました先生方に改めて感謝いたします。(瀧)

RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2007

 **RCAI** RIKEN Research Center for Allergy and Immunology

 **JSI** The Japanese Society for Immunology

Development and Maintenance of Immune System

Date: July 26 (Thu)-27 (Fri)

Place: Pacifico Yokohama, Japan

I: Development of immune system

Thomas Boehm Max-Planck-Institute
Cornelis Murre UCSD
Juan Carlos Zúñiga-Pflücker University of Toronto
Toshio Suda Keio University
Hiroshi Kawamoto RIKEN RCAI

III: Functional differentiation of lymphocyte subsets

Brigitta Stockinger MRC National Institute
Kathryn Calame Columbia University
Takeshi Watanabe RIKEN RCAI
Shinsuke Taki Shinshu University

II: Mechanism of lymphocyte selection

Harald von Boehmer Harvard Medical School
Shiv Pillai Harvard Medical School
Alfred Singer NIH
Ichiro Taniuchi RIKEN RCAI
Diane Mathis Joslin Diabetes Center
Mitsuru Matsumoto University of Tokushima
Jun-ichiro Inoue University of Tokyo

IV: Maintenance of functional immune system

Chandra Mohan University of Texas
Jason G. Cyster UCSF
Marc K. Jenkins University of Minnesota
Masayuki Miyasaka Osaka University
Masato Tanaka RIKEN RCAI
Hedda Wardemann Max-Planck-Institute
Jonathan S. Bromberg Mount Sinai School of Medicine

Registration for Symposium; April 1-June 30

For more information and applications visit
<http://www.rcai.riken.jp/rcaisymp>



日本免疫学会ニユースレター

「日本免疫学会会報」第一五巻第一号(通巻二八号)

二〇〇七年三月三〇日発行

JSIニユースレター編集委員

樗木 俊聡 秋田大学医学部 久保 允人 理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター 阪口 薫雄 熊本大学医学部 瀧 伸介 信州大学大学院医学研究科 三宅 幸子 国立精神神経センター

日本免疫学会事務局

〒101-0061 東京都千代田区三崎町3-6-2 原島三崎町ビル1F TEL 03-3511-9795 FAX 03-3511-9788 <http://www.soc.nii.ac.jp/jsi2/>