

JSI Newsletter

Vol.18 No.2
April 2010

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



うちのとくいわざ 第39回 学術集会報告

『2010年国際免疫学会特集』
いよいよ8月22日～27日に開催されます

新しい研究室を開くにあたって／免疫学ことはじめ
特別寄稿／企業の研究所紹介

Information

第14回国際免疫会議開催まで
残り
114 日

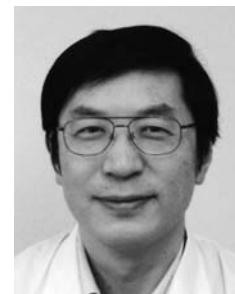
14th ICI
KANSAI 2010
第14回国際免疫会議
神戸2010シンボルマーク

From The Editor

29_30_31_32_33_34_35_36_37_38_39_

慶應義塾大学医学部

吉村昭彦 AkihikoYoshimura



このたび橋木俊聰先生の後を受け、38号までの編集長を勤めさせていただくことになりました慶應義塾大学の吉村です。編集というものには全くの素人ですので忌憚ないご意見、ご指導をいただけましたら幸いです。幸いこれまで瀧編集長、橋木編集長のご尽力でおおよそのニュースレターのスタイルが確立しています。特集、学会報告、海外だより、うちのとくいわざ、免疫学ことはじめ、などなどです。これらは今後も継承するとともに若手のひろばを拡充して会員相互の交流を促進したいと考えております。また企業とのタイアップをお考えの会員、あるいは企業への就職を希望する若手会員の増加を踏まえてシリーズで民間企業の研究紹介のコーナーを設けることとしました。今回は日本ベーリングainegeleハイム社と林原研究所の御紹介をお送りします。

ニュースレターは様々な情報を会員に伝えるだけではなく、会員の意見や要望を吸い上げる手段としてもその役割を期待されているように思います。できるだけ双方向性を良くし、多くの要望やご意見を取り上げたい。そのため編集員も一新し総勢10名としなるべく広く地域と領域をカバーするように努めました。会員の目線での編集を心がけたいと思います。はやり雑誌は読み物ですからある程度の知的な『面白さ』『刺激性』はあっていいのではないかでしょうか？堅苦しい文章や当たり障りのない感想文ばかりでは肩が凝ります。ラボでこんなことがあった、といった微笑ましい話題も歓迎です。しかし会員からの積極的な投稿やご意見がないことには双方向性がなりたちません。正式な投稿だけでなく、とくいわざや特集にこのようなものを取り上げて欲しい、学会はこのような点に力をいれて欲しい、この若手の研究論文を取り上げて欲しい、などのご要望も気軽に編集部あるいは編集委員まで声をお寄せください。特に次世代を担う若手の発信を期待します。

もうひとつ取り組みたいと考えている課題はニュースレターの電子配信です。ニュースレターの刊行と送付に費用がかさみ、これまでの予算では維持できなくなっています。最近の研究室では学生さんも個人のPCを持つのが一般的になってきました。私はできればPDFファイルをメール配信する形が望ましいと考えます。今後実験的に電子配信を試みるなどして、みなさんのご意見を伺いたいと考えます。

最後に、本年8月には国際免疫学会が開催されます。本特集にありますように着々と準備は進められていますが、さらに盛り上げるために会員の皆様の御協力と積極的な参加が必要です。ニュースレター編集委員会および広報委員会としても国際免疫学会の成功にむけて全面的に協力したいと考えております。多くの会員の皆様が参加されて研究を発展させ、かつ楽しむことができたら、と祈念しております。

投稿、要望、ご意見は編集部 men-eki@s3.dion.ne.jp もしくは下記編集委員までお願いします。

広報委員会、ニュースレター編集委員

吉村昭彦(慶應義塾大学)、荒瀬尚(大阪大学)、渋谷和子(筑波大学)、瀬谷司(北海道大学)、西村泰治(熊本大学)、安友康二(徳島大学)
山崎晶(九州大学)、石井直人(東北大学)、鈴木忍(日本ベーリングainegeleハイム)、堀昌平(理化学研究所)

Information[#]

#1

第59回 藤原セミナー Zinc signal and cellular functionsのご案内

開催責任者

平野俊夫 ToshiroHirano

『第59回 藤原セミナー Zinc signal and cellular functions』が、藤原科学財団の主催、日本免疫学会の後援をいただき今年10月29日(金)~10月31日(日)の日程で大阪国際会議場にて開催されます。この会議は、日本で初めての亜鉛シグナルや亜鉛生物学の国際シンポジウムです。亜鉛シグナル・亜鉛生物学はまだ非常に若い研究領域で、2007年にInternational Society for Zinc Biologyが結成されたばかりです。まだ世界中で数百名しか研究者がいない、大変若い研究領域です。今までの経緯で、栄養学や神経生物学者の研究者が主ですが、最近は、免疫、発生、がん、ウイルス、皮膚、骨、糖尿病、自己免疫疾患やアレルギーなどの研究者も徐々に亜鉛研究に興味を持ち始めています。亜鉛は単なる栄養素として重要なばかりではなく、カルシウムのように細胞内シグナル伝達因子としての重要さも注目されつつあります。

今回は1960年代に世界で初めて亜鉛欠病症を発見し、亜鉛研究のパイオニアであるDr. Prasadはじめ23名の外国人研究者と10名の日本人研究者、合計33名による講演が予定されています。また、各講演者にはポスター発表も依頼しています。さらに、国内からもポスターセッションへの応募を行います。

http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/jpn/news/Fujihara_seminar2.html

是非とも日本免疫学会会員の方々の積極的な参加、ポスターセッションへの応募をお待ちしております。

#2

第39回免疫学会関連分野セミナー「哲学なき科学、あるいは科学は哲学から何を学ぶことができるか」の講演内容が以下のサイトに公開されています。ご意見、ご質問などがありましたら、ご連絡いただければ幸いであります。よろしくお願ひいたします。

http://hidetakayakura.webs.com/Science_wo_philosophy2009.pdf

パリ第7大学ドゥニ・ディドロ 大学院博士課程 科学知専攻

矢倉英隆 HidetakaYakura

CONTENTS

2010年国際免疫学会特集 _002

ICI2010大会長挨拶「一期一会」 岸本忠三
第14回国際免疫学会議(ICI 2010)について 宮坂昌之
ICI2010プログラム委員会からのメッセージ 審良静男
学生諸君、とにかく参加しよう 高浜洋介
ICI2010サテライトシンポジウム委員会より 松島綱治
ICI2010旅行涉外委員会より 中山俊憲

第39回学術集会報告 _007

第39回学術集会をふりかえって 宮坂昌之
第12回日本免疫学会賞を受賞して 改正恒康
第4回日本免疫学会奨励賞を受賞して 植松智／小内伸幸／金城雄樹／篠原久明／肥田重明
若手の参加記 塚本(栗井)博丈／池尻藍／山崎小百合
海外からの参加記 寺部正記／上野秀樹
Melchers' Travel Awardを受賞して 萱室裕之／工藤藤美／佐藤綾／鳥井美江／本園千尋

日本臨床免疫学会から _018

第37回日本臨床免疫学会総会報告 松本功

うちのとくいわざ _019

生体分子イメージングを用いた慢性炎症を基盤とする生活習慣病態の解明 西村智
人工脂質膜を用いたTCRシグナル画像化への試み 横須賀忠
蛍光蛋白質とFRETによるシグナル伝達の可視化と応用 大場雄介
ウイルスって見えないから敷居が高いんだよね！ 川口寧
Kaede-Tgマウスを用いた全身免疫細胞動態可視化による免疫システム解析の新しい展開 戸村道夫

新しい研究室を開くにあたって _024

腸管自然免疫の魅力 綾部時芳
学際領域から免疫学に接して 水口裕之
アレルギーを科学して、アレルギーを治す 善本知広
海を挟んだ15年間の粘膜免疫への思い 張明浩

免疫学ことはじめ _028

自己免疫学ことはじめ 白井俊一
妊娠維持に必要な免疫抑制因子(サイトカイン)一発見の経緯(その2)一 笠倉新平

特別寄稿 _032

昆虫免疫を通して個体発生のこんな側面を見た 名取俊二

海外だより _033

海外だより 辻順

若手の広場～若手研究者による最新論文の紹介～ _034

特殊上皮M細胞による粘膜表面の免疫監視機構 長谷耕二
Natural helper cellと呼ばれるまで 茂呂和世

企業の研究所紹介 _036

革新による価値のクリエーション 日本ベーリングainegeleハイム株式会社 西河芳樹
企業の研究室から生まれた不思議なT細胞 株式会社林原生物化学研究所 中村修治

From The Editor / Information _038

ニュースレター編集長挨拶 吉村昭彦



『本当にあったオモロイ話』

(K大学Y研究室)

春、修士課程の学生が入学して来た。

先生は学生にplasmidを渡して「これLBで増やしておいて」。

翌朝学生は「先生、全然増えていません」。

先生「何をしたんだ?」「言われた通りにLBにplasmidを放り込んだんですが…?」

プラスチックフラスコを見せながら「これに付着細胞が入っているから培養しておいて」

翌朝学生「先生、細胞なんか全然いませんよ」

先生「おまえそれ上下が逆だ…」。

ラボで起こった楽しい出来事をぜひ投稿して下さい。

2010年国際免疫学会特集

一期一会

ICI2010大会長

岸本忠三 **Tadamitsu Kishimoto**



1983年第5回国際免疫学会が京都で開催されてから四半世紀、今年神戸で第14回国際免疫学会が開催される。

この25年間免疫学が如何に大きな進歩を遂げたかは今さら言うまでもない。当時我が国における免疫学はまだ揺籃期にあつた。全てが目新しく学ぶことばかりであったといつても過言ではなかった。しかし今や日本の免疫学の成果を抜きにして免疫学の教科書は書けないであろう。自然免疫しかり、制御性T細胞しかり、そしてサイトカインしかりである。

25年前を思い出してみよう。あの国際免疫学会でM.DavisはT細胞受容体の発見を報告した。谷口維紹はIL-2の遺伝子クローニングを報告した。1970年代のT, B細胞間相互作用を中心とした細胞免疫学が分子免疫学へと移っていくことを予感させた学会であった。当時のもう1つの大きな話題はエイズであった。エイズに関する講演会が急遽設定されマスメディアが殺到した。丁度今新型インフルエンザが話題となっている。今回の学会では新型インフルエンザに関する特別講演会が企画されている。25年前のエイズの会に相当するものといえよう。

さてこの25年、分子免疫学の進展は免疫系にかかる細胞の表面抗原(CD)とそれらの細胞が産生する液性因子(サイトカイン/インターロイキン)も全て同定され、その構造が明らかとなり、その構造に基盤をおいて免疫系の調節機構構が語りうるようになった。

一方でメチニコフ以来約100年免疫学の世界で全くかえりみられなかつた自然免疫が2000年代の免疫学の主役となつた。獲得免疫から自然免疫へ、そしてその間をつなぐサイトカイン、そして免疫病の発症機構へと免疫学はとどまることなく発展を続けてきた。自身の研究を語ることは少し気が引けるが、サイトカインの作用をブロックすることが関節リウマチをはじめとする炎症に劇的な治療効果を発揮することを25年前誰が予想したであろうか。10年後リウマチの為に車イス生活を送らねばならない人がこの世からいなくなるということはやはり免疫学の大きな貢献であったといえるのではないだろうか。

しかしこの研究1つをとってみてもそれは何十年にもわたる基礎的免疫学研究があつて初めて可能になったものである。アレルギーにしても石坂公成博士のIgEの発見があつて今IgEの結合をブロックする抗体が重症喘息に画期的な治療効果を発揮している。そういう意味から私はアレルギーやリウマチの臨床にたずさわる臨床医にも是非この学会に参加して欲しいと思う。今度の学会は日本の臨床免疫学会とアメリカの臨床免疫学会(FOCUS)が毎日1コマづつシンポジウムを企画している。単なる薬の使い方や病気の治療法ではない根本的な臨床免疫学が病気に対する正しい取り組み方を考えさせてくれるであろう。

“免疫系にかかる遺伝子はほとんど全て明らかになつた。それを使って免疫のミステリーを語れるようになった。一体これから我々に残されたものはあるのだろうか”——これはある若い免疫学者の嘆きである。

しかし考へてもらいたい。多くの免疫難病はその発症機構は解明されたであろうか。癌ワクチンはまだまだ効果があるという段階には至っていない。次々と新しいウイルスが出現する。そう考へてみれば最も重要な問題はまだ未解決のまま君達の前でその解決を待つている。

1人の人の考えは如何なる天才といえども大したことではない。ブレークスルーは優秀な人々のdiscussionの中から現れる。国や人種が違えば考え方もある異なる。教育や文化の背景から考へてそれは当然のことであろう。そこに世界中の研究者と交流することの重要性がある。残念なことに最近の若い人は余り外国に留学しなくなつた。我々の時代と異なり日本でも、いや日本の方が設備や研究費の面では恵まれているところも多い。しかし研究者として大成するために最も重要なことは背景を異にする人々と出来るだけ交流することである。多様性が創造を生み出す原動力となる。私は大阪大学の「免疫の世界拠点」に出来るだけ多くの外国人研究者を招きたいと思っている。そういう意味からこの国際会議は研究者に多様な人達と交流する機会を提供出来るであろう。

25年前、京都での学会の会員懇親会の最後に花火が“Immunology forever”と描き出した。事実25年たつてもまだImmunologyの奥は深い。

今年も出来れば“Immunology forever”という花火を上げたいと思っている。

最後にこの会の成功に向けて御尽力をいただいている方々、特に宮坂事務局長、審査プログラム委員長に感謝致します。

第14回国際免疫学会議 (ICI 2010) について

ICI 2010組織委員会・事務局長

宮坂昌之 **Masayuki Miyasaka**

さあ、いよいよICI 2010の本番の年です。8月22日～27日まで神戸ポートピアアイランドの国際会議場コンプレックスに世界中の免疫学者が4,000～5,000名が集まり、サイエンスの熱い火花が散らされることになります。この会議は、岸本忠三会長のもと、日本免疫学会がまさに総力を挙げて行う会議です。くれぐれも皆様のご協力をお願いします。

さて、皆さんのICIに関する理解をさらに深めていただくために、少しICIについて説明しましょう。この会議は3年に一度開かれるもので、その開催地は、会議が行われる6年前に国際免疫学連合(IUIS)理事会および総会で決定されます。実は、日本は2007年にICIを開催することを希望して、2001年ストックホルムでのIUIS理事会に開催地候補として名乗りを上げたのです。この時、ブラジルも同じく開催を希望して立候補しました。その結果、IUISの選考委員が大阪とリオデジャネイロの二か所の開催候補地を訪問し、詳細な調査をしました。また、われわれ組織委員会も世界に向けてさまざまな招致活動を行い、その後にストックホルムのIUIS理事会に乗り込みました。その際の大の方の予想は日本有利ということで、われわれもある程度勝てると思っていました。実際、IUIS理事会での開催地決選投票では日本は過半数の票を得て、一旦はICI 2007の開催地が日本になつたかのように見えました。ところが、その後、ブラジルの強力な巻き返しに会い、同じ日に行われたIUIS総会では評議員による全員投票の結果、何と一票差で理事会案は否決され、ICI 2007の開催地はリオデジャネイロに決まってしまったのです(IUISの最終議決機関は総会であり、理事会案は総会で承認される仕組み)。このどんでん返しの背景には、政治的なものもありましたが、当時、ブラジルはそれまでに一度もICIを開催したことがなく、一方、日本は1983年に京都で第5回国際免疫学会議を開催した経験があったことや、アジアではインド、オーストラリア、日本と計3回の開催実績があつたのに対して、南米大陸での開催が皆無だったことなどが大きかったかもしれません。

しかし、日本はこのままでは引き下がれない、岸本忠三先生を中心に再度、招致委員会を組み直しました。さらに、この時の日本免疫学会長であった高津聖志先生からも強いご支援をいただき、2004年のモントリオールでのIUIS理事会で捲土重来を期して再立候補したわけです。この時の対抗馬はローマでしたが、幸い、日本はIUIS理事会、評議員会の決選投票ともに大差で勝つことができました。これでICI 2010の開催地が日本に決まつたのです。その後、会議場は、大阪国際会議場よりも展示・会議スペースが大きな神戸市ポートピア国際会議場コンプレックスとすることになりました。

さて、1983年に京都で第5回国際免疫学会議が開かれたことについて上に触れました。私はこの時、大学院を卒業したばかりの新米のボスドクでした。が、実に印象深い会議でした。会長は山村雄一先生(阪大)、プログラム委員長は多田富雄先生(東大)、事務局長は花岡正男先生(京大)でした。この時の会議参加者は約4,000人、そのうち、約2,200人が海外からでした。現在の日本免疫学会学術集会への参加者が約2,500人ですから、大変な数の人たちが海外から参加者でした。会議ではT cell receptor遺伝子のクローニングや、さらにはHIVが強い免疫不全やカボシ肉腫、さらには日和見感染を起こす大変なウイルスであることなどが報告され、サイエンティフィックに非常に印象的な会議でした。さらに、最終日前日に行われたオフィシャルパーティーでは、京都国際会議場の日本庭園の空に何発もの打ち上げ花火とともに“Immunology Forever”的見事な仕掛け花火が上がり、参加者一同、会議のサイエンティフィックな内容の素晴らしさ、そして組織活動の見事さに大いに感心、感動したことを覚えています。

さて、ICI 2010に話を戻しましょう。会議の標語は「21世紀における免疫学の潮流: 感染症、癌、自己免疫疾患、アレルギーの撲滅をめざして」です。私たちとしては、是非、1983年の京都での第5回国際免疫学会議を開きたいと思っています。このあとこの記事に組織委員会各種委員長からの活動状況の報告があると思いますが、それぞれの委員会がこの目標を目指して、非常に活発に活動を続けています。

演題提出総数は約3,800で、これは3年前のリオの時よりも約1,000題多い数です。特に、若い人たちの参加を期待しています。学生の登録費は一般的の4分の1の一万円です。さらに、日本免疫学会からの旅費補助もあります。是非、皆様の研究室から一つでも多くの演題提出があることを願っています。「日本でこの会議をやってよかった」という声が聞けるよう、皆様のお力を得て頑張りたいと思います。

それでは、神戸でお会いしましょう。



2010*



2010*

学生諸君、とにかく参加しよう

ICI2010広報委員会委員長

高浜洋介 **YousukeTakahama**

1983年、京都の暑い夏。大阪大学の医科学修士課程学生として濱岡俊之先生の主宰する研究室に入つて2年目だった私は、勧められるままにICIに参加していました。英語なんて全くできなかつた。数多いトピックのそれぞれと自分との間合いを見分ける能力もなかつた。友人の下宿に泊めてもらい、論文で見たことのある名前を抄録集に見つけては、会場をうろうろするばかりであつた。それでも、Mark DavisのTCR遺伝子同定の発表と議論の興奮に居合せた(たんに居合わせただけであったが)。紙の上でしか知らなかつた研究者のうち数名に質問する機会も得た(まともな会話にならなかつたが)。小さな部屋で少人数が繰り広げる熱い議論を目の当たりに、表面的な時流に振り回されないことの大切さに感動していた(何をそんなに熱心に議論しているのか核心部分はさっぱりわからなかつたが)。Immunology Today誌増補号の表紙に大書された山村雄一先生筆の「温故知新」を見て心を熱くし、懇親会の庭で「Immunology Forever」の花火を見てその心が燃えた。私は確実に、京都ICIのおかげで免疫学研究に歩みを定めることになった世代のひとりである。

2010*



ICI2010プログラム委員会からのメッセージ

ICI2010プログラム委員会委員長

審良静男 **ShizuoAkira**

第14回国際免疫学会(2010ICI)が本年神戸で開催されます。日本で開催されるのは、2度目になります。思えば、一度目の国際免疫学会が京都で開催されたのは、1983年、丁度大学院の最後の年で、ポスターセッションに出しましたが、ワークショップで口頭発表をさせていただくことになり、緊張しながら、初めての英語での発表をおこなったのを懐かしく思い出します。それから27年、今回は、プログラム委員長という大役を仰せつかわり、身の引き締まる思いとともに、時の流れの早さを実感しております。

プログラムの内容をこれまでのプログラム委員会の活動と合わせて、お知らせしたいと思います。

初日には、オープニング・セレモニーとして、ノーベル賞受賞者のDavid Baltimore博士による「Strengthening Immunity」(Strengthは名詞で、Strengtheningではない理由がわかりません)と題されたkeynote lectureが行われます。2日目以降は、朝8時30分から9時15分まで連日、免疫学の発展に長年にわたり貢献してこられた著名な研究者15名によるマスターレクチャーが開催されます。3日目から5日目までの3日間は、夕方6時45分から7時30分にも開催されます。マスターレクチャーに挟まれる形で、午前中にシンポジウム、正午にはランチョンセミナー、その後ワークショップ、ポスターセッションと続きます。

シンポジウム演者選出にあたり、2年まえの免疫学会終了時に、第一回のプログラム委員会を開き、その後、数回の委員会の開催のうちに、9名の日本人プログラム委員を中心にシンポジウムプログラムの作成を開始いたしました。まず、シンポジウムセッションの大枠を議論し、連日7つのシンポジウムを5日間開催すること、各シンポジウムテーマ、シンポジウム・セッションタイトルも決定いたしました。その後、2008年10月の台北でのIUIS会議での意見を取り入れ、6つのシンポジウムの同時開催で、そのうち4つは基礎的なもの、2つは臨床的なものとし、臨床的なシンポジウムは、FOCISと日本臨床免疫学会が担当することになりました。6つのシンポジウムセッション・テーマに関してはIUIS会議の意見を取り入れ修正するとともに、各セッションに適当なシンポジストの推薦を、各国免疫学会に依頼しました。その推薦と、委員会での推薦を考慮して2009年4月までにシンポジストの案を作成しました。その案をもって、2009年5月28日に京都で開かれた国際免疫学会アドバイザリー・ボード会議で議論いたしました。議論に基づいて、さらにセッション、シンポジストの大胆な変更(わたしたちは、日本側のプログラムがそのまま承認されるだろうという甘い考えを持っておりました)が行われ、2009年8月に最終的にシンポジウムプログラムが決定しました。臨床的なシンポジウムに関してはFOCISの意見を求め、シンポジストを確定いたしました。180名のシンポジストのうち、国別では、アメリカ88名、ヨーロッパ59名、日本26名、その他7名で、男性144名、女性36名となっております。

ワークショップタイトルに関しては、国内外の学会のこれまでのタイトルを参考にするとともに、各プログラム委員会よりの提案をもとに126のワークショップを決定いたしました。ワークショップのChairは、国内1名、海外1名の2名を原則とし、各ワークショップを担当する国内Chair・外国人Chairを委員会で決定いたしました。ちなみに国内の学術集会では高い評価を得ている1 minute talkは、外国人プログラム委員からは支持が得られず中止となっています。シンポジストに採用されなかつたが、重要な人物やシンポジウムでは扱いきれなかつた分野、さらには異分野の研究者をランチョンセミナーの演者として採用することにいたしました。現在、8名のランチョンセミナーの演者が決定しております。

以上、プログラム委員会の活動内容とプログラムの概要について述べさせていただきました。すばらしいプログラムになったと自負しております。どうか多くの方の参加を希望いたします。世界のトップクラスの免疫学者が一堂に会するのは、この国際免疫学会だけあります。論文でしか名前の見たことのない著名な免疫学者をまじかに見てください。今後数十年にわたり日本ではおこなわれることがないであろう国際免疫学会にぜひ多くの研究者(特に若手研究者)に参加していただき、研究人生における1つの思い出として刻み込まれることを切に望みます。

この夏、四半世紀後のICI広報委員長は、わけもわからずICI会場をうろうろしている。

附記:2月末日の最終〆切時点で抄録数は3,741を数え、1983年の2,747題はもとより、最近の国際免疫学会議としても極めて大きな数字となりました。



2010*

ICI2010サテライトシンポジウム委員会より

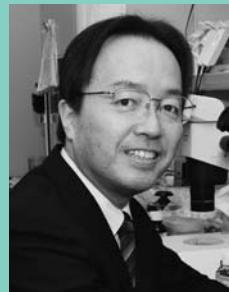
ICI2010サテライトシンポジウム委員会委員長

松島綱治 **KoujiMatsushima**

サテライトシンポジウム委員会といしましては、先のブラジルで開催されましたICIの時以来、鋭意ICI2010を盛り上げるべく様々な免疫関連の内外団体にサテライトシンポジウム開催をお願いしてきました。その結果、現在5つのサテライトシンポジウムの開催が決定しております。既に各シンポジウムのWeb-siteが設置されておりICI2010のWeb-site http://www.ici2010.org/jp/related_events.html でも開示されておりますので是非ともご覧下さい。Reproductive Immunologyのグループは学会直前にオーストラリアのCairnsでS. Robertsonをchairとしてシンポジウムを開催しみんなで神戸に乗り込んでくる事になつております。Veterinary Immunologyのグループは、小野寺節教授をchairとして東京で、Neuroimmunologyのグループは山村隆先生をchairとして京都で、B cells and Autoimmunityのグループは、P.E. Lipsky, M. Zouali, T. Kurosaki, T. Kishimoto先生らをchairとして奈良で開催されます。これらはいずれもICI2010学会の直前日本国内で開催されます。もう一つのシンポジウムはCancer and Host Response(日本マクロファージ分子細胞生物学研究会と金沢大学がん研究所の共催)で私と金沢大学がん研究所の向田直史教授をchairとして学会直後金沢で開催いたします。サテライトシンポジウム委員が中心となって組織したもので、M. Karin, G. Trinchieri, R. Schreiberらを招待してがんと炎症・免疫、新しいがん免疫療法について語り合いたいと思っております。いずれのサテライトシンポジウムも大変中味の濃い会でありICI2010とはまた少し違ったatmosphereのもとでscienceと交流を深めていただけたらと祈念いたしております。

第12回日本免疫学会賞を受賞して

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 生体防御研究チーム
改正恒康 Tsuneyasu Kaisho



このたびは、「樹状細胞機能制御の分子基盤」というタイトルで、名誉ある日本免疫学会賞を賜りました。身に余る光栄に感じますと同時に、さらに精進するよう叱咤されているものと受け止めております。御推挙いただきました審良静男先生、私を免疫学に導いてくださいました岸本忠三先生に深く感謝し、また、私を評価していただいた先生方にも心より御礼申し上げます。

留学時にドイツ(Klaus Rajewsky Lab)でB細胞研究をしていた私は、「これからはマクロファージなど自然免疫分野を発展させたい」と審良先生に声をかけていただき、兵庫医大の研究室に加わることになりました。抗原提示細胞、特に樹状細胞の実験系を模索していたところ、TLR4シグナルによるMyD88非依存性経路の生物学的意義として、この経路が樹状細胞の成熟分化を惹起することを見出しました。この結果に関しては、SeattleやTaosでの国際学会で発表し、Trends in Immunologyで総説を書く機会を得ることができました。特に、Taosでの活発な学会に啓発され、稻葉カヨ先生、Steinman先生が盛り上げてこられた樹状細胞の分野に益々興味を感じるようになりました。その稻葉先生からこの賞を壇上で授与できましたことは私にとって非常に意義深いことであると感じております。

樹状細胞は不均一な細胞からなる混成集団です。形質細胞様樹状細胞(PDC)と呼ばれるサブセットは、他の通常樹状細胞(cDC)と異なり、核酸認識により大量のI型IFNを産生する特性を持っています。この特性は、抗ウイルス防御免疫ばかりでなく、自己免疫疾患の病態形成にも関与します。理研に移ってから、私は、この特性に、セリンレオニンキナーゼIKK α が必須であることを見出しました。IKK α は、IKK β と共に、NF- κ Bを活性化するIKBキナーゼとして発見されました。古典的なNF- κ B活性化における役割はIKK β に比較してはつきりしていませんでした。しかし、特定の細胞、組織でIKK α 独自の機能を有していることがわかつきました。私も兵庫医大在籍時、B細胞成熟分化に必須であることを明らかにしましたが、その当時はPDCの特性は明らかではありませんでした。しかし、PDCの特性が明らかになっていく過程で、IKK α 欠損マウスを再度解析したところ、IKK α がPDC機能に重要であることがわかりました。また、IKK α はどの組織でも発現されているので、PDC優位に発現する分子がその基質になっていると考えられます。実際に、PDC優位な発現を示す、PDC機能に必須の転写因子IRF-7が、IKK α と相互作用し、IKBよりも効率よくIKK α によりリン酸化されることがわかり、IKK α -IRF-7経路が重要であることが明らかになりました。この一連の研究には、理研での充実した研究環境を有効に使わせていただきました。理研で研究できる機会を提供し、常に暖かくご支援いただいている谷口克先生、平野俊夫先生にも改めて感謝申し上げます。

pDCは、遺伝子発現プロファイルや形態病理学的な観点から、B細胞に近縁の関係にあり、どちらもTLR7/9刺激に応答します。しかし、その応答性は全く違います。TLR7/9刺激により、B細胞は増殖し、炎症性サイトカインは産生しますが、I型IFNはほとんど産生しません。一方、PDCは大量のI型IFNを産生しますが、ほとんど増殖しません。この特性の違いは何に起因しているのでしょうか?また、PDCは、cDCにも分化できる、樹状細胞に共通の前駆細胞に由来しますが、そうだとすると、PDCは、B細胞特性を獲得した樹状細胞か、B細胞特性を保持したまま分化した樹状細胞ということになります。あるいは、樹状細胞機能を獲得したB細胞(?)なのでしょうか。IKK α 欠損マウスもそうですが、今解析している、PDC優位に発現する機能分子の遺伝子欠損マウスでも、PDC、B細胞双方の機能に異常が認められます。その解析を進め、B細胞、PDC、cDCの特性を規定し、機能を制御する分子機構やその生理的、病理的意義を明らかにしていきたいと考えています。また、PDC、B細胞の機能的特性については、ヒト、マウスに共通して認められるので、マウスの知見がヒトにも還元できると期待しています。最近、樹状細胞の分野は、サブセットの解析が進み、複雑になっていますが、樹状細胞サブセットの可視化マウスなども用いて、解きほぐせるような答えを出していきたいと思っております。

私が現在このような研究を続けられますのも、多くの先生方の暖かい御指導、御指南が基盤になっていると思っております。すべての先生をご紹介できませんが、大学院時代に御指導いただいた菊谷仁先生、兵庫医大で多大なサポートをいただきました中西憲司先生、岡村春樹先生にも心より御礼申し上げます。また、生物学の実験は当然のことながら一人ではできません。これまでに共同研究させていただいた先生方、および私のラボのスタッフ、テクニシャン、学生にも非常にお世話になりました。本当にありがとうございます。

受賞講演でも触れましたが、Klausの言葉であり、かつ岸本先生の言葉もある、What's next?という問いかけをDriving forceに、そして、平野先生がおっしゃるように、頂上の世界はすぐそこにあるかもしれないことを信じて精進を重ねたいと考えております。今後とも、免疫学会の諸先生方のご指導、ご鞭撻をいただけますようよろしくお願い申し上げます。

<http://www.riken.jp/hosdef/index.html>



第4回日本免疫学会奨励賞を受賞して



大阪大学免疫学フロンティア研究センター 自然免疫学
植松智 SatoshiUematsu



この度は、第4回免疫学会奨励賞を賜り大変光栄に存じます。本賞にご推薦下さいました審良静男教授に心より御礼申し上げます。

今回この様な身に余る賞をいただけたのは所属する研究室や支えて下さった先生がたのお陰です。審良先生は、大学院時代特に優秀でも勤勉でもなかった私を卒後直ぐに助手にして下さり、研究者として厳しく育てて下さいました。研究を続ける機会を与えていただかなければ、免疫研究の本当の醍醐味を知ることなく内科医として一生を終えていたと思います。当時、研究室はTLR関連の仕事で世界を席巻していたので、そこで生活は熾烈なものでした。優秀すぎる先輩スタッフたちに何とか喰らいつき、もの凄い勢いで追いかけてくる後輩たちを凌いで生き残るために、研究室の中で食事されない独自のテーマを開拓する必要がありました。そのような状況で、TLR5欠損マウスの解析から腸管免疫の研究を始めたことが出来たのは、大学院時代に直接の指導教官だった竹田潔先生のお陰でした。当時大阪大学微生物病研究所におられた清野宏先生の研究室でサルモネラの感染実験や粘膜免疫の実験を習う機会も与えていただき、粘膜免疫の面白さを知つて腸管における自然免疫細胞の機能を調べたいと思うようになりました。他のTLRと異なり、TLR5は粘膜固有層に特異的に発現していました。折角面白い発見をしたものの、粘膜固有層の解析は非常に難しく実験が数ヶ月頓挫してしまいました。ちょうどその頃、大阪大学の宮坂昌之先生の研究室におられた張明浩先生が粘膜固有層から樹状細胞を単離する方法を確立されました。以前から友人だった張先生とたまたま京都ですき焼きを食べていたときに共同研究がまとまり、そこから一気に仕事が進み、腸管に存在する特殊な樹状細胞の機能に迫ることが出来ました。今回審査対象となった2報の論文では、マルセイユ大学のニコラ・ショブリエ君、大阪大学医学部の藤本康介君が主に実験に携わり、若い優秀な大学生と夜遅くまでディスカッションをしながら実験を進められたのは何よりの楽しい思い出でした。

最後に、腸管に存在する自然免疫細胞の解析を引き続き行い、免疫応答と寛容を織りなす腸管免疫の妙に迫りつつ、得られた知見から自然免疫を利用した新規の治療法を開発したいと思っております。今後ともよろしくご指導のほどお願い申し上げます。



東京医科歯科大学難治疾患研究所
先端分子医学研究部門 生体防御学分野
小内伸幸 Nobuyuki Onai



この度は、第4回免疫学会奨励賞を賜り誠に光栄に存じます。これまで私を指導下さった多くの先生、先輩方、また今回の選考委員の先生方、さらに私を推薦して下さった橋木俊聰先生に心から感謝致します。

今回の受賞の対象となった「樹状細胞分化とホメオスタシス」という研究テーマは留学先のスイス・Institute for Research Biomedicine(IRB)時代から現在まで行っている研究テーマです。私と同時にIRBに移動してきたMarkus G. Manz博士と共に何かおもしろいことが出来ないかという雑談からこの研究テーマは始まりました。当時、DCサブセットへの分化能はFlt3+骨髓前駆細胞群中に保存されており、Flt3-骨髓前駆細胞群にはDC分化能がないことが知られていました。そこで、ヒトFlt3遺伝子をFlt3陰性で且つDC分化能がないエリスロイド/巨核球系前駆細胞に過剰発現させたところ、DC分化系譜決定に重要な転写因子(PU.1, STAT3)の発現が誘導され、分化リプログラムを誘導し、DC分化能が獲得されることを証明できました。その次の研究テーマとしてDCサブセットに分化する前駆細胞(もし存在するならばという仮定のもと)を同定しようと実験を始めました。それまでの予備実験から目的とするDC前駆細胞は、Flt3陽性で且つ、既知の骨髄幹細胞や前駆細胞以外の分画に存在すると予想していました。そして幸運にも骨髄中にFlt3+M-CSFR+細胞を見出し、sortして分化能を検討したところin vitro及びin vivoにて見事にDCサブセットのみに分化し、monocyte分化能はほとんど検出されませんでした(データがきれいすぎたため、喜びもつかの間、直ぐに再現性を取るために必死になりましたが)。その後、妻と必至に実験し、2006年の夏頃にはクローナルアルツハイマーの結果が出ていました。2006年10月からは秋田大学医学部の橋木俊聰先生の教室に赴任し、橋木先生の迅速なご協力のおかげで、最後のまとめ実験を仕上げ、国際競争に負けることなく、K. Shortman博士のグループとback to backという形で投稿し、共通DC前駆細胞(common DC progenitor: CDP)を同定した論文を発表することが出来ました。しかしその後、M. Nussenzweig博士のグループからCDPを含むMDPにはpDC分化能がないと報告が2008年に発表されました。しかし2009年には同グループとF. Geissmann博士のグループが相次いで修正論文(MDPにはpDC分化能がある)を発表し、世の中では、CDPの存在と名前が定着してきていると考えています。この一連で学んだことは、研究結果の相違が生じて結論が異なる場合には、自分のデータに責任を持って、きちんと相手と面と向かって話し合うことは大変重要であると感じました。

これまでの研究生活を振りかってみると学生時代から今日まで多くの仲間や先生方(伊庭英夫先生、小林芳郎先生、渡辺直子先生、向田直史先生、松島綱治先生には感謝しております)に助けられ幸運であったと思います。また、あらためて学生時代から今日まで支えてくれた妻に対しても感謝したいと思います。

今後も、世界に向けて新しい成果を発信出来るよう研究に精進したいと思いますので、免疫学会の先生方の御指導・御鞭撻の程宜しく御願い申し上げます。



国立感染症研究所
生物活性物質部第三室(免疫制御研究室)
金城雄樹 Yuki Kinjo



この度は日本免疫学会研究奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。選考委員の先生方と推薦して下さいました中山俊憲先生に心より御礼を申し上げます。

私は、琉球大学第一内科にて臨床に携わって後、川上和義先生(現 東北大)のグループの大学院生として免疫の研究を始めました。細菌や真菌感染における免疫応答について様々な研究テーマに取り組みましたが、中でも感染防御におけるNKT細胞の役割に興味を持ちました。NKT細胞が特定の微生物感染において感染防御に重要な役割を担うという、我々が得た結果を基に「特定の微生物はNKT細胞の抗原を有する」という仮説を立て、その抗原を見つけたいと思うようになりました。私が所属していた教室では学位取得後は臨床に戻るのが慣例で、当初は私もそのままのつもりでした。しかし、研究をするうちに免疫学の面白さに魅了され、学位取得後、米国のラボヤアレルギー免疫研究所(LIAI)のMitchell Kronenberg博士の研究室に留学しました。

LIAIは石坂公成先生が創設された研究所で、研究環境がとても良い所でした。Kronenberg博士はLIAIの所長をされていて、大変多忙な毎日を過ごしていましたが、免疫学全般について最新の研究報告まで把握しているような方で、そのような研究者の下で仕事をすることができます。これは幸運でした。それまで、その研究室では感染免疫の研究はしていなかったのですが、Kronenberg博士は、私に自由に研究をさせて下さり、また要所では私の研究を良い方向に導いて下さりました。その御陰で、私は大学院生の頃に立てた仮説を証明する事ができ、Kronenberg博士にはとても感謝しております。また、よく助言を戴いた、同じ研究室の金義宣先生はじめ同僚にも感謝しております。留学生活においても金先生、宗孝紀先生はじめ日本人研究者の方々にはお世話になりました。素晴らしい友人や同僚にも恵まれ、ラボヤは気候が穏やかで住みやすいという理由もあり、LIAIに6年もお世話になりました。

振り返りますと、私の研究生活は、川上和義先生との出会いから始まっており、免疫学の魅力を教えて戴いた恩師の川上先生には、この場を借りて、深く感謝申し上げます。また、私の研究を応援して下さった斎藤厚先生(琉大名誉教授)はじめ琉大第一内科の先生方、山本夏男先生はじめ一緒に頑張って仕事をした元同僚の方々、私をKronenberg博士に紹介して下った中山俊憲先生、共同研究でお世話になった谷口克先生、辻守哉先生はじめ多くの先生方に感謝申し上げます。

昨年6月に帰国し、国立感染症研究所にて研究室を立ち上げ、細菌(肺炎球菌を中心)や真菌感染に対する免疫機構の解明を目指して、研究を行っています。感染研免疫部や国際医療センター研究所の先生方もとも、一緒に勉強させて戴き、良い刺激を受けています。私の研究室はまだメンバーが少ないので、これから感染免疫の研究に意欲のある若手研究者や大学院生を迎えて、どんどん成果を出せる研究室を目指しています。今後ともご指導ご鞭撻を賜りますよう、お願い申し上げます。



理化学研究所・RCAI
篠原久明 Hisaaki Shinohara



この度免疫学会研究奨励賞を賜ったことは大変光栄であり、恐縮の極みであります。研究者として生き残ることに汲々としている毎日で、周りを見渡す余裕も無い私に、沢山の人に支えられて今があることに気付く機会を頂いたと思います。今まで御指導いただきお世話を頂いた諸先生方、感謝申し上げます。ならびに選考委員の先生方、推薦していただいた黒崎知博先生に厚く御礼を申し上げます。もっと良い論文を出しなさいという激励、督促であると受け止め研究を続けようと思います。

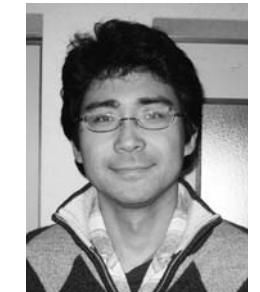
現在の師である黒崎知博先生には数えきれない恩義を受けています。初めて黒崎先生を見たのは大学院生として免疫学会に参加した時でした。そのアグレッシブなプレゼンは強烈なインパクトを私に残しました。その後縁あってお世話になるわけですが、あの先生と仕事をしたらきっと楽しいだろうな、と思った私の予想は裏切られることはありませんでした。自由闊達かつユーモアを交えた意見の交換が常にどこからか聞こえてきました。時には激しく論議をぶつけ合い、サイエンスに対する真摯な姿勢に対峙するのは決して楽ではありませんでしたが、何時しか乱高下するアドレナリンを欲する自分が存在するようになっていました。そうしたやり取りの中で忘れられない言葉があります。後ろ向きに視野が狭くなっている時、「成功の秘訣は後悔しないことや!」と言われた瞬間、後頭部をハンマーで殴られたような衝撃を受けました。その前向きに取り組む姿勢に背中を押され、ぶれることなく自分の哲学を貫くことができているのだと思います。皆さんも臆することなく話されてみては如何でしょう。

生体組織は複雑な制御によってその恒常性を保っています。試験管実験で見られるような分子の機能も遺伝子欠損マウスでは驚くほど何も起きないということに私は屡々会います。こうしたことから、疾患は分子による一義的な破綻ではなく制御機構の破綻であると捉える事が必要であるという思いに至りました。抗原を受け取りB細胞の抗原受容体から誘導されるシグナルは機能、増殖、分化、生存を決定する転写因子の一つであるNF- κ Bを活性化し免疫応答に必要な遺伝子を発現させます。したがって、NF- κ B活性化に関わる分子が欠損すると免疫不全を招き、逆に過活性は自己免疫疾患や癌を誘導します。B細胞抗原受容体から誘導されるNF- κ B活性化シグナルというツールは、疾患を制御する目的において優れた解析の系の一つであると考えています。現在、制御機構を解明すべくシステムバイオロジーの概念を取り入れ、シグナル経路を一つの系と捉えたモデルの樹立に試行錯誤するとともに、試験管内と生体内で起こる現象のギャップを埋める実験検証を行おうと戦々苦闘しています。将来的には高度な生命現象を予測可能にし、疾患の治療を前提とした分子標的の提示や、分子の生体内での機能予測を実現したいと考えています。皆さん、お力添えよろしくお願いします。

最後に学生の頃より育児、家事、仕事と全てをこなし、かつ物心両面で私を支援し続けてくれるかみさんにこの場をお借りして感謝の意を表します。



信州大学大学院医学系研究科
移植免疫感染症学講座 免疫制御学分野
肥田重明 Shigeaki Hida



この度は、第4回日本免疫学会研究奨励賞を受賞する栄誉に預かりまして、誠にありがとうございます。これまで長きに渡るご指導と本奨励賞に際してご推薦いただきました信州大学教授 瀧伸介先生に心より御礼申し上げます。また、上司、同僚、そして運も含め、恵まれた研究環境で免疫学の面白さ、重要性など、様々な面から指導していただきました多くの先生方のおかげで、これまでの研究成果を出せたのみならず、研究奨励賞という栄誉に預かったと本当に感謝しています。思い起こせば名古屋市立大学薬学部で、医学薬学において免疫学を知ることはヒト疾患の理解と治療に必須と思い、小野寺菊夫先生の研究室で何も知らずにサイトカインと免疫学に触れたのが研究の始まりでした。小野寺先生のご指導から基礎研究の意味や意義について考え、このまま大学で研究するだけではあん!と民間製薬企業に就職しました。大学とは異なる視点で研究する企業において、大学の基礎研究との類似点や相違点を感じ、そしてある意味、理に適った研究というものを悟り、基礎研究の是非や矛盾に困惑した覚えがあります。順調な製薬業界での人生設計を立てていた社会人3年目、人生の岐路ともいべき啓示「東京大学、免疫学講座の谷口維紹先生のところに出向する!」に遭遇し、これまでの平凡な人生から一転、別世界で人生最もエキセントリックな4年間を過ごせました。その間、谷口先生の類稀なるサイエンスの感覚と熱意あるご指導のもとで、他では決して得られない貴重な経験や苦楽を共にした友人ができました。その後、会社での第2の人生を…と思いきや、当時千葉大学の斎藤隆先生と共同研究をさせていただくことになり、斎藤先生には谷口研とは異なる研究方針とラボ運営、研究に対する姿勢について改めて考える機会を頂きました。瀧先生が千葉から信州大学の教授になられることが決まった際に助教のポストを打診され、何故か基礎研究の世界に流れていく運命を感じたことを覚えています。雪の残る松本に来て研究室の立ち上げという貴重な経験に始まり、研究も「好塙基球による免疫制御機構の解析」という全く手探りのテーマで、新しい実験系の樹立とその結果を出すたびに、瀧先生からありがたいご意見をいただいては、その対応と対策を練る日々でした。これからも新しい現象が見え隠れし、既存の概念に沿わない事象に遭遇したときの感動を忘れず、これまで培ってきた免疫学の技術や知識を応用して、それを他人に納得してもらうために様々な角度から証明していく重要性を心に留めて実践し、今後は免疫学を幅広く医学薬学の発展に役立てていけたらと思っています。分不相応な今回の受賞は次への叱咤激励と思い、諦めず益々精進していく所存です。今後とも免疫学に携わる皆様のご指導とご鞭撻を宜しくお願い申し上げます。



—2

刺激的な免疫学会に参加して

慶應義塾大学 医学部 微生物学・免疫学分野

池尻藍 **Ailkejiri**

私は獣医師として約2年働いた際、病気のコントロールを行うためだけでなく、より健康で安全な家畜(担当が豚や鶏だったため)を育てるために重要な、生き物全てに備わる免疫機能について深く勉強したいと思い、現在、慶應義塾大学の小安重夫教授の下で勉強しております。免疫を学び始めて日の浅い私にとって、免疫学会は驚きと発見、疑問そして反省という、目まぐるしい3日間となりました。

今回の免疫学会は、私にとって2回目の参加でしたが、国内外を問わず多くの研究者の方々が発表される膨大な研究報告を前に、ただただ呆然としていた初めての学会と比較して、この発見は新しい!!この考え方面白い!!と感じることのできた今回は、少しこれ成長できているのかもと思っております。ただ、発表の中には一度も耳にしたことのない単語や、どこかで目にした記憶はあるけれど、何のことだか思い出せない略語などがたくさんあり、それらを書き留めたメモ帳は、もっと勉強しなければならないと自分に喝を入れるきっかけとなりました。現在はまだ、学会に参加しても様々な刺激を一方的に受けるだけの私ですが、次は私自身が誰かに面白いと思ってもらえる研究報告を行いたいと強く感じています。

また、若手研究者として今後学会に期待していることが二つあります。第一にポスター会場についてですが、広い会場内でたくさんの人がセッションを行っているため、誰がポスター演者か分かりにくく質問しづらいと感じることが多々あります。演者は何か目印となるようなものをつけてポスターの前に立つことにより、ヨリスムーズにセッションが進むのではと思います。第二に、若手研究者同士の交流の場を設けていただければということです。昨年、日本免疫学会主催のサマースクールに参加させていただきましたが、著名な先生方のお話を聞くことができただけでなく、同じ免疫学を志す仲間と知り合えたことが大きな財産となりました。昨年の政権交代後に実施された事業仕分けにより、科学技術に対する予算削減の案が出され、その際は今後の日本の科学研究の将来に強く不安を覚えました。実際は、研究者や国民の声により大幅な削減は見送られましたが、自分の抱える不安や科学の未来について熱く語り合える同士を見つけることができれば、より充実した免疫学会となるのではと思います。短い会期の間に、多くのセッションが組み込まれているため、時間を作るのは難しいと思いますが、座談会などを開催していただけたら、より活気ある免疫学会になるのではと提案させていただきます。

最後に、ご多忙な中、免疫学会の運営進行にご尽力された諸先生方に感謝し、また、毎号読むのを楽しみにしていたJSIニュースレターに執筆の機会を与えてくださった編集委員の先生方に厚くお礼申し上げます。

若手の参加記

description of young participation

久しぶりの日本免疫学会

熊本大学大学院生命科学研究所 免疫識別学分野

塚本(栗井)博文 **HirotakeAwaiTsukamoto**



私は昨年7月に留学していたアメリカから帰国し、幸運にも熊本大学の西村泰治教授の下で免疫学の研究を続けることを許されました。そして、帰国直後の生活のセットアップに追われながら、「留学先での研究成果を発表しないか」と促されて、締め切り間近にあせって演題登録をしたのが去年の日本免疫学会学術総会でした。留学先では、「T細胞の老化に伴う機能低下がどのようにして起こるのか」という大きな疑問から始まった研究を行い、ナーブT細胞が末梢で長生きしきることが、老化に伴うT細胞の機能低下につながる大きな要因であることを示唆するデータを得ることが出来ました。幸いこの結果を、帰国前の5月にアメリカの免疫学会で発表していましたため、新たな実験データを加えることで、何とか日本免疫学会でも研究成果として発表でき、私の研究に関心を持ってくださる人を目の当たりにできました。このような交流は日々実験し、ネットで論文を読むだけの私にとって、学会参加の大きなメリットです。

学会参加のさらなる良い点は、自分の従事する分野以外の仕事を思いがけず知ることができ、それが自分の研究につながるかもという、アイデアを提供してくれることです。そのため、出来る限り学会で話を聞こうと思い、例年参加してきましたが、多くの研究成果に触れ、なるほど、と唸ることばかりです。運よくアメリカと日本の免疫学会の両方に参加できた今年は、日本ではアメリカに比べて、ある特定の分子に着目して、その機能解析を掘り下げるという研究が多い印象を持ちました。あるいはそういう研究が良い評価を受けているので、目立つかもしれません。また、自分の従事していた研究が、今一步現象論を抜け出していく、現象を裏打ちする何か決定的な分子を見つけたいと考えあがねていたからかもしれません。

そんな折、今学会で矢倉英隆先生の“哲学なき科学、あるいは科学は哲学から何を学ぶことが出来るか”と題された関連分野セミナーが開かれ、免疫学会らしからぬ？（らしい？）趣のものとして興味をそそられました。それはこれまでの生物学の歴史を振り返ることから始まり、これから科学には一つの事象を掘り下げるだけではなく、生物が持つ複雑さを考慮に入れながら、これまでに得た事実を大きな枠組みに取り込んで体系的に理解しようとする試みが必要であるというものでした。またそうしなければ、これまで得た成果を生命科学以外の分野に広く普及させるべく一般化し、今後社会における科学の必要性をより強くすることができないのでは？というメッセージを投げかける内容だと理解しました。がんや自己免疫疾患などに対する生体反応の異常の解明や克服には、免疫系がシステム全体としてどのように働くかを、還元主義的手法ではなく、より複雑系として捉えることが求められるというわけです。他方、以前にも増して、科学とは何かを知りたいという社会的ニーズが高まっていることは、最近テレビでよく目にするサイエンス～に代表される生命現象、基礎医学の現場を紹介する科学を題材にした番組の多さを反映しているかもしれません。（免疫学会のアウトリーチ活動にも眞鍋かをりさん、安めぐみさんが参加してくれれば良いのですが）。

このセミナーを聞き、アメリカでボスからよく言われた、「みんなmolecularが好きだからねー」という言葉を思い出しつつも、私のこれまでの短い研究生活を振り返ると、俯瞰的なものの見方が不足していると思われる部分が自覚され、普段は意識せず過ごしている学者としての自分を考えさせられるチャンスを与えられました。今学会では心機一転、日本で再び免疫学の研究に従事し始めるにあたって、このセミナーをはじめとして、良いめぐり合いがたくさんできたと満足しています。これからもこのような偶発的なめぐり合いを期待しつつ、学会に積極的に参加しようと思います。

—3

第39回日本免疫学会に参加して

北海道大学大学院医学研究科・免疫学分野

山崎小百合 **SayuriYamazaki**



昨年の7月より、北大瀬谷研究室に赴任し、第39回日本免疫学会に参加させて頂きました。瀬谷教授より、免疫学会のニュースレターに掲載される“若手の参加記”執筆のご依頼を受けましたので、私のようなものでよいのか大変恐縮ですが書かせて頂いております。

参加記の執筆にあたり、以前の免疫学会はどうであったかと考えました。私が初めて日本免疫学会に参加致しましたのは、もう一昔前の話ですが、医科歯科大を卒業し皮膚科に大学院生として入局した1年目の冬、熊本で行われました免疫学会でした。印象に残りましたのは熊本城と水前寺公園、そして、基礎の先生方の激しい質疑応答でした。臨床とは異なる基礎の世界の厳しさを感じた事を覚えております。

最近は、以前に比し学会の規模が大きくなっていますが、各分野のシンポジウムやワークショップがいくつか平行して連日行われるだけでなく、レビュートークや関連、異分野セミナー、テクニカルセミナー、クリニカルセミナーなどのセミナーが多岐に渡って開かれ、初心者から専門家までが新しい事を学べる場となっています。昔は、免疫学初心者でも理解しやすいようなレビューを専門家の先生から学ぶ機会はなかったと思います。今の学生さんたちはこの機会を逃さないようにと大阪城を見に行く時間もなかったのではないかでしょうか。

また、免疫学会のような大きい学会の良い所は、日本全国の最先端の先生方とお会い出来る機会がある事、シンポジウムで招待された海外の一級の研究者の口演を聞ける事、その先生たちに声をかける機会があることです。ここ数年間はニューヨークのロックフェラー大学のRalph M Steinmanの研究室から日本免疫学会には参加させていただいておりましたが、日本にありますと海外の一級の先生方とお話しするチャンスはあまりないように思いますので、学生さんやボスドクの方々にとっては免疫学会は積極的にいろいろな先生方と質問やお話をされるよい機会だと思います。

今回の免疫学会からは、ワークショップの口演発表は英語か日本語か選択ができますので、自分の口演は英語でさせていただきました。日本のサイエンスの国際化をますます広めるには、日本の学会でも英語でpresentationをする機会がある事は非常に良い事と考えます。実際に発表を英語で行う事で、英語での発表、質疑応答がいつでも躊躇なくできるようになります。

更にこの度は、理研の堀昌平先生からご依頼を頂き、一緒にワークショップでの座長をさせていただきました。今回の制御性T細胞のワークショップのセッションは、2つに分割されており、Tregの分化とサブセット、抑制能のメカニズムに関するものなど演題も数多く発表され、会場の皆様から活発なご討論を頂きました。座長の職とはワークショップを全体としてとらえスムーズに、かつ、活発に進行させなくてはいけないという事で、目の前の事しかいつも見えなくなってしまう傾向のある私には、とても良い経験をさせて頂きました。

今後も良い仕事が免疫学会で発表できるように頑張って参りたいと思いますので、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

→ 海外からの参加記

日本免疫学会に参加して

National Institutes of Health
National Cancer Institute Vaccine Branch
寺部正記 **MasakiTerabe**

第39回日本免疫学会は、私にとって渡米以来、十数年ぶりの学会でした。今回、参加してみて再認識した事は、日本の免疫学会のレベルの高さです。世界的に著名な先生が多数いらっしゃるので当然かもしれません、私も関わっているNKT細胞の研究の充実など学術的に日本の免疫学会ならではの特徴も見る事が出来たのは嬉しいことでした。米国ではともすると流行に流された研究が多く、それ以外の分野の研究発表をまとめて聴ける機会が少ないので、流行に流されない日本独自の視点をもった分野がしっかりと確立されていることは、日本人として誇りに思いました。また、大会長のご意向で若い方々が座長をされ、会場でも若い方からの積極的な発言が多く刺激を受けました。しかし、ワークショップでは質疑応答の質に物足りなさを感じたり、もう少し時間を取りて頂けたらという場面もありました。one minute presentationやランチョンセミナー等、他の学会では見られない取り組みは新鮮でしたが、特に前者では演者の工夫が欲しいと思うものもありました。ポスターセッションの大変な熱気は、学生時代に参加した時の記憶を蘇らしてくれました。

今回の学会開催時は、ちょうど国会での事業仕分けによる科学研究費削減が決定された直後という事もあり、所管の文科省に向けて反対意見書を提出しようという呼びかけが行われていました。研究者一人一人が政府に対して意思表示を行うことはとても重要だと思います。しかし、海外から日本の研究者の状況を見ていると、それだけでは不十分なのではという思いがあります。つまり、研究者から納税者である一般市民に対する情報発信が少なすぎると思うのです。例えば、米国で私が参加しているいくつかの学会を例にとると、中・高校の先生に対する最新の成果を解説するセミナーが必ず学会中にあり、セミナーに参加した先生を通じて学生にも科学の現状を発信しています。また、大学や研究所のある地域の中・高校へのボランティア出張授業や科学の教え方のセミナー等を開催し、研究者の社会への積極的な関わりを要求しています。私の身近な例をとれば、子供の学校が授業の一環として行っている自由研究発表会の審査員として、半日ボランティアを行うというようなものもありました。また、優秀な高校生は大学や研究所で研究補助のボランティアを行う事により、実際の研究現場を体験できるとともに大学入試にも有利になります。学会としてもそのような取り組みに対する貢献を顕彰しています。このような活動もあり、一般市民の研究に対する認知度は日本と比べ高いと思われます。こちらでは、街角等で見知らぬ人と挨拶程度の会話を交わす事も多いのですが、研究と全く無関係の人の研究に対する認知度の高さには驚かされることがあります。また、これらの事が結果的に社会全体の科学研究活動に対する支援につながっています。もちろん、国により文化・システムの違いもあり、このような事全てが日本社会になじむとは思えませんが、検討してみる価値はあるのではないでしょうか。

最後になりましたが、今回寄稿の機会を与えて下さいました、熊本大学の西村先生及び編集委員の皆様方に感謝するとともにお礼申し上げます。

トンネルは両側から掘らねばならない

M.D., Ph.D. Associate Investigator
Baylor Institute for Immunology Research, Dallas, TX, USA

上野英樹 **HidekiUeno**



今回私は第39回免疫学会総会に” Translational Research in Immunology” のシンポジストとしてご招待頂きました。まず、学会運営に関わられた皆様と座長の先生方にこの場をお借りして厚くお礼申し上げたいと思います。

私の所属するBaylor Institute for Immunology Researchは1996年にBaylor University Medical Centerの免疫研究部門としてBaylorの病院施設に隣接する形で設立された比較的新しい研究所です。DirectorのJacques Banchereauを始め、計7人のPrimary Investigator (2009年2月現在) が、それぞれのラボでBasic researchからClinical trialまで互いに協力しつつ仕事をしています。対象疾患は幅広く、癌免疫、感染症、自己免疫疾患、移植免疫に渡り、個々のラボのexpertiseを生かしつつ、基本的にはすべてのラボがあらゆるプログラムに参加しています。全てのPIに共通した信念は、何か本当にヒトの役に立つものを発見しよう、作成しようという事です。ヒト免疫はマウス免疫と必ずしも一致せず、ヒト免疫特有の機構は数多くある、という観点から研究所には実験マウスは存在しません。すべてのラボでヒト由来のサンプルを使った実験を行っています。私のラボでは最近、ヒトの皮膚に存在する樹上細胞のサブセットが異なる免疫反応にspecializeされているということ (Langerhans細胞がCTL反応を誘導し、CD14+ dermal樹状細胞が抗体反応を誘導する)、ヒト樹状細胞がIL-12を介してT follicular helper cellと機能的特性を共有するIL-21産生CD4+ T cellを誘導することを報告し、シンポジウムでも一部御紹介致しました。この二つの報告ともマウスのデータとは異なる点が多く、ヒト免疫に特有の機構ではないかと考えています。他にも日々ヒト特有らしき制御機構がラボで見つかり、やはりヒト臨床に応用するためにはヒト免疫をやるしかない、とつくづく実感しています。

ヒト免疫 (Basic researchからClinical trialに至るすべての段階で) をするのは非常に忍耐が必要です。Inbred mouseを使った実験系と異なり、ヒトは非常に多様性が大きく、同じ実験をしてもドナーによりデータが大きく違うことは日常茶飯事です。自然、何度も何度もドナーを換え、実験手技を換え、試行錯誤しつつ、常に同じ結果がリピートできるようになって初めて真実を見ます。in vitroの系での発見はin vivoで確認をする必要がありますが、それはclinical trialという形を取らざるを得ず、非常に資金と労力と時間がかかります。従ってヒト免疫に従事するにはそれに立ち向かっていくmindが必要だと痛感する毎日です。

さて、日本免疫学会参加の印象ですが、いつ参加しても日本免疫学会のレベルの高さには驚かされます。多くの研究者があらゆる手法を使っていろいろな事象を証明していく様は芸術的であるともいえます。ただ非常に残念なのが、そのほとんどがマウス免疫学である点です。それは全世界的に共通している流れではありますが、日本ではより顕著で、私は非常に強い懸念を感じました。雑誌、学会でのマウス免疫学至上主義ともいえる潮流は、免疫学者の対象を本当にヒトのために役立つ研究をするという点から (そもそもその信念が存在すること自体が重要ですが) どんどん遠ざけているというのが現在の免疫界の大きな問題点だと思っています。私の参加したシンポジウムで、ヒトのための研究を志される信念を持った数人の先生方とお会いできたのは、非常に幸いでした。

トンネルは両方から掘らねばならないといいます。どんなに長いトンネルであろうと。もちろん両方から掘った穴が寸分も違わず遭遇するには非常に正確な測量と技術とプランが必要です。同様に、マウス免疫学という穴を掘り続ければいつのまにか “Translational” な点を通してヒト臨床に応用できるというのは非常に難しいでしょう。もう片方からヒトの検体を使った非常にpainfulなヒト免疫学という穴を掘らない限り、マウス免疫学と臨床応用は相間見えないことが多いのではないかでしょうか。その点で、日本はヒト免疫学をしづらい環境にあると言う声を数人の先生方から伺いました。免疫という分野が、これからの医療を変える可能性を十分に秘めた分野であるということを踏まえると、国、政府レベルでのヒト免疫、さらには臨床治験を支援する長期的視野に立った取り組みがされる必要性がある事を強く感じます。そうでなければ、日本は知識や実際の新たな医療を諸外国から“輸入”するようになり、日本独自の未来の医療を切り開くことは非常に難しくなるかもしれません。老齢化社会の中、免疫の知識を応用した新たな早期診断法の開発、治療法の確立は今まで以上に増して、重要な国家産業となり得る可能性があると思います。逆風の強い中、一人でも多くヒトのための免疫学を志すmindを持った日本人研究者が増えることを望みつつ、稿を終えたいと思います。

最後になりましたが執筆の機会を下さいましたJSI Newsletter担当の先生方に厚くお礼申し上げます。

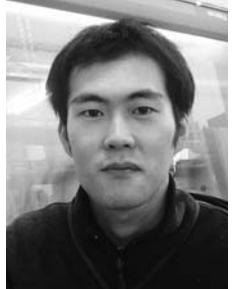


Melcher's Travel Award 受賞者

Melcher's Travel Awardを受賞して (独) 医薬基盤研究所創薬プロテオミクスプロジェクト

大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野 博士後期課程

萱室 裕之 Hiroyuki Kayamuro



この度は、Melcher's Travel Award受賞者として選出して頂き、誠に有り難うございました。Fritz Melcher博士、選考して頂いた先生方に心より御礼を申し上げますと共に、毎年の日本免疫学会での発表で、私に種々叱咤激励を賜りました諸先生方に感謝申し上げます。また今回受賞した研究に関して、御指導頂いた研究室の先生方、並びに御支援・御鞭撻頂いた、清野 宏先生、仲 哲治先生を始めとする多くの共同研究者の先生方に深謝いたします。

私はこれまで、「ウイルス感染症予防に叶う粘膜ワクチンのためのアジュバント開発」に携わってきました。免疫研究に関して、全くの素人ではありましたが、バイタリティー溢れる先生方、同僚たちと語り合い、免疫の世界に憧れを感じながら、充実した研究生活を過ごすことができました。また共同研究を通して、第一線で御活躍されている先生方の最先端の研究に触れることができ、独創性に優れた研究内容に強い刺激を受けながら、これを励みとして日々の研究に生かすことができました。

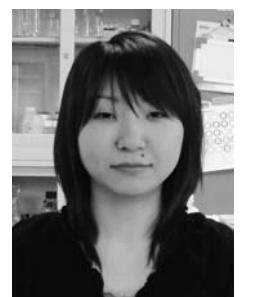
今回私は、「インフルエンザ経鼻ワクチン用アジュバントとして有用なサイトカインの同定」というテーマで発表させて頂きました。サイトカインは免疫調節に関わる生理活性蛋白質ですが、サイトカインを経粘膜投与した場合には、蛋白分解酵素やpH変化によって分解・失活されてしまうため、サイトカインを用いた粘膜アジュバント開発は著しく制限されています。そこで我々は、ファージ表面提示法を用いた独自の機能性人工蛋白質創製技術(サイトカインの体内安定性と生物活性を向上可能な独自技術)を有効且つ安全な粘膜アジュバント開発へと応用し、その有用性を発表させて頂きました。さらに、粘膜アジュバント効果に優れたサイトカインの探索にも取り組み、その中から全身と粘膜面に高効率で抗原特異的抗体を誘導でき、更に細胞性免疫誘導能にも優れたサイトカインを先駆けて見出し御報告させて頂きました。

今回の発表が、本学会での4度目の発表になりますが、これまでに多くの先生方からご指導とご助言を頂きました。また同年代の研究者の方と意見交換する中で、自らの研究に対する熱い気持ちを再認識でき、良きライバルとして切磋琢磨しながら研究活動に取り組むことが出来ました。今後は本賞を頂いたことを励みに、更なる飛躍を目指して“激烈”に頑張っていきたいと思います。

Melchers' Travel Awardの受賞、そしてこれから

弘前大学大学院保健学研究科 臨床免疫学研究室

工藤 藤美 Fujimi Kudo



この度はMelchers' Travel Awardを賜り、大変光栄に思います。Melchers先生ならびに選考して頂いた先生方に深く感謝申し上げます。日本免疫学会総会・学術集会の参加は今回で3度目となりましたが、本学会ではポスター発表に加え、口頭発表の機会を頂きました。ワークショップでは、多くの先生方から貴重なご意見、ご質問を頂くことができ、非常に有意義な経験が得られたと思います。

私はヌクレオチドが好中球に及ぼす影響について研究しており、本学会では好中球の貪食がヌクレオチドにより抑制されることを報告しました。ヌクレオチドは核酸を構成し、あらゆる細胞内に存在していますが、近年細胞外のヌクレオチドが受容体を介して免疫細胞の機能を制御するということが明らかになりました。また、自然免疫系の好中球は、生体防御の最前線で貪食により異物排除を行う重要な細胞ですが、過剰な貪食作用は自己破壊を招く可能性があります。そこで私達は、好中球が細菌等の異物に出会いまでの貪食をヌクレオチドが抑制していると考え、現在ヌクレオチドによる好中球制御のダイナミズムを解明かすべく、更なる解析を進めています。

今回の学会を振り返ると、これまでよりも得るものが多い学会であったと思います。初めての口頭発表(心地よい緊張感でした…)、そしてこれまでにない緊張を味わったMelchersご夫妻との昼食会…と、このような機会を与えて下さった方に心より感謝しております。また、自分の研究内容を拙い英語ながらMelchers先生に聞いて頂いたことも、自分の未熟さを痛感したと同時に、今後の研究の励みとなる大きな一歩となりました。

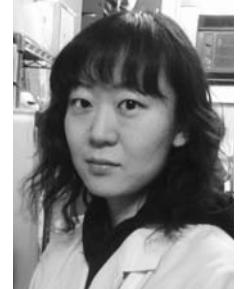
私は例年学会に参加していますが、第一線で活躍されている先生方や若手研究者、学生の皆さんとの研究成果を聞き、とても良い刺激を受けています。私もこれから日々研鑽を積み、弘前からもHOT!な話題を世界に発信できるように、そして自分の研究が社会への貢献に繋がることを願いつつ、研究に邁進して参ります。

最後になりましたが、発表を無事終えることができたのも、ひとえにご指導して頂いている先生方及び研究室の皆様のお力添えあっての賜物と思っています。そして、Melchers' Travel Awardに選出して頂き、Melchers先生をはじめ選考して頂いた先生方に重ねて御礼申し上げます。

Melchers' Travel Awardを受賞して

順天堂大学大学院医学研究科分子病理病態学

佐藤 紗 Aya Sato



この度はMelchers' Travel Awardの受賞者に選出していただき、ありがとうございました。Melchers博士をはじめ、選考して頂いた先生方に心より御礼を申し上げます。

今回、私は初めて日本免疫学会・学術集会での口頭発表という機会をえていただき、大変光栄に思っております。免疫学会の発表はとても緊張しましたが、著名な先生方や他分野の先生方とのディスカッションのなかで有用なアドバイスをいただき、今後の研究の方向性も見出せました。質問に的確に答えられない部分もあり、悔しい思いもしましたが、自分の未熟さをあらためて痛感できたことも私の成長にもつながったと思います。また、今回は自分の専門ではない分野のシンポジウムやワークショップにも積極的に参加して、様々な知識や最新の知見をたくさん吸収でき、大変有意義な時間を過ごすことができました。

私は現在、代表的な自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)および関節リウマチの感受性遺伝子解析をテーマに、モデルマウスを用いた研究を行なっています。自己免疫疾患は免疫寛容の破綻に至る免疫細胞の異常をきたす遺伝的要因や環境要因など複数の要因が重なって発症する多因子疾患です。一般的に自己免疫疾患の感受性遺伝子は遺伝子異常に由来するのではなく、その多くが健常者でも保有しているような遺伝子多型の組み合わせによるもので、その相補的あるいは相乗作用によって疾患感受性が規定されます。ヒト自己免疫疾患の遺伝学的解析は、遺伝子の多様性や著しい多型性、これに基づく遺伝様式の複雑さから困難を伴い、また、対象とする患者の人種差により、異なる結果が得られる場合が多いのが現状です。自己免疫疾患は難治性疾患で、特にSLEの治療にはステロイドや免疫抑制剤などによる治療法が主体であるため、副作用による免疫不全が治療をはばむ場合が多いです。私は、感受性遺伝子解析という基礎研究を行うことで、将来的には、理論に基づいた新しい治療法や新薬の開発を目指した臨床応用に貢献したいと考えています。

最後になりましたが、今回受賞した研究に関してご指導して頂いた鶴田武志先生、広瀬幸子先生、研究室の皆様、並びにご協力して頂いた共同研究の先生方に心より感謝いたします。ありがとうございました。

Melchers' Travel Awardを受賞して

三重大学大学院医学系研究科

鳥井 美江 Mie Torii



この度は、Melchers' Travel Awardに選出して頂き、ありがとうございました。審査委員の先生方、Fritz Melchers博士に心より厚く御礼を申し上げます。

このような貴重な機会を与えて頂き、大変光栄に思うと共に今一度気を引き締めなければならないという思いでいっぱいです。

私が在籍する研究室では、所属リンパ節における酸化ストレスがTh2分化促進作用と、Th1細胞やCD4+CD25+制御性T細胞に選択的なアボトーシス誘導作用を発揮することで、過剰Th2型免疫に起因するアレルギー疾患の増悪に関与することを示してきました。また、アレルギー性喘息制御を目的とし、CD25+制御性T細胞ならびにTr1細胞の免疫制御機能の強化によるアレルギー疾患制御を試み、特に前者が効率よく気道炎症局所に遊走することが重要であることを見だしてきました。さらに私は酸化ストレスによるTh2型免疫増強作用と局所における炎症増悪作用に着目し、全身性に内因性抗酸化物質チオレドキシン(TRX)を過剰発現するTRX-Tgマウスを用いて、TRXのアレルギー性喘息制御作用を検討してきました。今回の学術集会ではTRXがMacrophage migration inhibitory factor (MIF)の産生を阻害し、Th1/Th2免疫のバランスを改善することを発表させていただきました。

今回の学会はMelchers' Travel Award受賞、及び初めての口頭発表に貴重な経験をさせて頂き、忘れられないとても有意義なものとなりました。特に他の受賞者をはじめ多くの方々の研究内容に触れ、とても良い刺激を受けました。同時に自分の携わっている研究に対しての知識不足を痛感しました。

今後は今回の受賞を励みとし、学会で得た経験と反省点を生かし、研究をさらに深めていきたいと思っております。

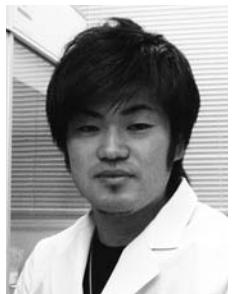
最後になりましたが、本受賞研究をご指導いただきました加藤琢磨先生、栗林景容先生、溝口明先生、がんワクチン治療学の先生方、並びに共同研究の先生方に心より感謝いたします。



大学院生として参加した免疫学会を振り返って

熊本大学エイズ学研究センターウイルス制御分野

本園千尋 Chihiro Motozono



この度、Melchers' Travel Awardに選出して頂き大変光栄に思います。Melchers博士ご夫妻との昼食会では、つい食事を取ることを忘れてしまうぐらいにMelchers博士を交えたディスカッションに夢中になっていました。このような貴重な機会を与えてくださったMelchers博士はじめとする諸先生方に心より感謝致します。

私は、これまで大学院生として合計4回、日本免疫学会総会・学術集会に参加させて頂きました。初めて参加した修士2年の時は自分の発表で精一杯で周りに圧倒されっぱかりであったことを覚えています。しかしながら、ここ2年間は連続してワークショップでの口頭発表の機会を頂けるようになり、さらに学生最後の2009年にはMelchers' Travel Awardまで受賞させて頂くことができました。今から振り返ると、大学院生の私にとって毎年の免疫学会は、時に優しく自分自身のわずかながらの成長を映し出してくれますが、その一方で、時に厳しく研究者としてまだまだ未熟な面を映し出してくれる、私にとってかけがえのない学会であったように感じています。また、この免疫学会を通じて免疫学研究に取り組む同世代の大学院生やボスドクの方々との繋がりを構築できることも現在の私にとって大きな財産となっています。

私は、ヒト免疫システムを解明する一環として、HIV感染症における細胞傷害性T細胞(CTL)の抗原認識と抗ウイルス機能について興味を持って研究を進めてきました。これまでT細胞レセプターのリガンドである抗原ペプチド・MHC複合体の性質が、HIVの制御に重要な因子であるHIV特異的CTLの抗ウイルス機能ならびにHIV変異に対する交差反応性に大きく関わることを明らかにしてきました。今後はヒト免疫学の研究から得られた知見をどのように病気の治療に応用するかについても視野に入れ、ウイルス感染症や腫瘍などの分野でT細胞の抗原認識と機能についての研究を継続したいと考えています。そして将来的には、T細胞の抗原認識をベースとしてヒト免疫システムを合理的に改変する分子基盤を確立し、新たな免疫療法の開発することが私の大きな目標です。

最後に、これまでご指導して頂いた熊本大学エイズ学研究センターウイルス制御分野の滝口 雅文 教授、上野 貴将 准教授、そして研究室の皆様に改めて心より感謝致します

018

第39回学術集会報告・日本臨床免疫学会から

日本臨床免疫学会から

第37回日本臨床免疫学会総会報告

筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学臨床免疫学分野

松本功 Isao Matsumoto



第37回日本臨床免疫学会総会は、平成21年11月13日-15日の3日間に、東京駅直近の東京ステーションコンファレンスで開催されました。筑波大学大学院 住田孝之会長のもと私が事務局長を担当させていただき、「ヒト免疫学の新時代—ゲノムからiPS細胞まで—」をキャッチフレーズとして、600名を超える研究者、医師が参加されました。特別講演3題、新企画2題、4つのシンポジウム、6つのワークショップ、更に一般演題106題の横断的なヒト免疫学のテーマの元、多くの熱い討論が繰り広げられました。本会は、ヒトリウマチ性疾患、自己免疫疾患、アレルギー、免疫不全、感染免疫、腫瘍免疫、移植免疫など、免疫が関与するすべての疾患・病態を対象とし、基礎と臨床の研究者や製薬企業の研究者が一堂に会し、これらの疾患の病因や治療法について研究成果を発表し集中議論する“免疫”をキーワードとした領域横断的な学術集会であったと思います。

近年、基礎免疫学の進展による難病の免疫学的解析は目覚ましく進んでいます。そして抗サイトカイン療法等の生物学的製剤が臨床の場に応用され、従来の膠原病、アレルギー疾患にとどまらず、循環器、消化器、皮膚科、眼科、神経等の広く多くの疾患分野の先生方に臨床免疫が注目されるようになりました。しかしながら、免疫が関連する臨床研究に携わる研究者、医師は、各基本領域学会に分かれ疾患特異的議論をすることが殆どで、更に若手医師の研究志向の低下も加わり、臨床免疫学会の将来的な発展を危惧しているメンバーも少なくありません。

昨今では、各疾患への生物学的製剤などの新しい有効な治療法の導入により、どのような患者に使用すべきか、また感染症を含む臨床的な問題点も明らかにされてきました。臨床現場から判明してきた“何故ここまで有効性が1つのターゲット分子治療で認められるか”など、病態解明を含む研究分野に更に還元できる可能性も出てきています。これらの情報を多くの研究者、医師が共有し、将来の臨床、研究に役立てていくことは非常に有意義であると思います。

日本免疫学会を主とする我が国の免疫学的研究は世界的に見ても高水準にあり、多くの重要な貢献を行ってきました。その成果を最大限に活用するためには、基礎研究と臨床研究の相互の情報交換を更に盛んにする必要があり、このような中で今後も臨床免疫学会が果たすべき役割はこれまで以上に大きくなってくるのではと考えています。

宣伝になりますが、第38回総会は東京大学山本一彦会長の元、第14回国際免疫学会議と共同開催となっており、第39回は産業医科大学田中良哉会長の元、2011年9月に「免疫疾患学会連合2011」として日本神経免疫学会と共同主催予定あります。また、毎冬に今後の臨床免疫学を担う若いPhysician scientistを集め、沖縄でMidwinter Seminarを行っており、私もtutorの一員であります。今後も日本免疫学会員の皆様の臨床免疫学会連合会への多くのご助言及び熱いご討議を心よりお待ちしております。

うちのとくいわざ

生体分子イメージングを用いた慢性炎症を基盤とする生活習慣病態の解明

東京大学医学系研究科循環器内科
東京大学システム疾患生命科学による先端医療技術開発拠点 特任助教
科学技術振興機構さがけ「光の利用と物質材料・生命機能」研究員

西村智 Satoshi Nishimura



最近の研究では、各種生活習慣病(肥満、メタボリックシンドローム、糖尿病、動脈硬化)の背景には、慢性炎症を基盤とした異常な細胞間相互作用が生体内で生じていることが明らかになってきた。生体内的各組織では複数の細胞同士、特に実質と間質の細胞が常に相互作用しており、その破綻が疾患といえる。しかし、従来の単一の細胞種(培養細胞)を用いた分子生物学的手法、及び、固定標本の形態学的検討では、その本質、特に生体内における詳細な多細胞連関のメカニズムや背景にある分子機構に迫る事が難しかった。我々は、「生体内で細胞みて、働きを知る」「生体内細胞イメージング手法」を独自に開発し、生体内的組織構築や細胞動態を手に取るように可視化した(図参照)。

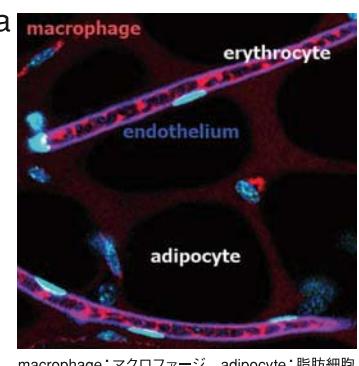
まず、メタボリックシンドロームを研究目標として、本手法を肥満脂肪組織に適応したところ、肥満脂肪組織で、脂肪細胞分化・血管新生が空間的に共存して生じていることを示した(Nishimura et al, 2007 Diabetes)。さらに、肥満脂肪組織の微小循環では炎症性の細胞動態が生じていた(Nishimura et al. 2008 JCI)。また、脂肪組織の間質には多くのリンパ球が存在し、中でもCD8陽性T細胞がマクロファージを肥満脂肪組織に浸潤させ肥満に伴う脂肪組織の炎症を増幅することを見いたしました(Nishimura et al. 2009 Nat Med)。

本手法では、生体内的組織微小循環における単一血小板の動態も高時間・空間解像度で可視化される。生体イメージングとレーザー傷害を組み合わせ血栓形成を誘発し、生体内的単一血小板レベルでの血栓形成のメカニズムの詳細が明らかになった。我々は、アダプター蛋白の一つであるLnk欠損マウスが、末梢血小板数が野生型に比べて5倍に増加しているにも関わらず抗血栓性を示すことに着目した。骨髄移植を用いたキメラマウス、及び、Lnk全欠損マウスの解析から、Lnkの欠損が生体内的血小板の安定化を阻害する事を明らかにした。Lnkは生体内的血栓の安定化に寄与していることがイメージング手法により示された(Nishimura et al., 2009 J Clin Invest)。

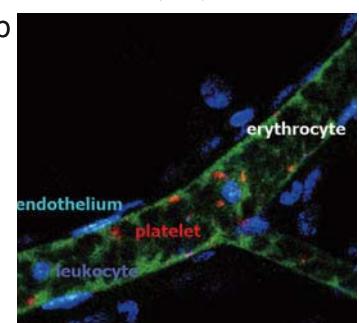
本手法はヒトiPS由来血小板の体内動態の評価にも有効である。既に、iPS由来人工血小板がマウス体内を循環し、血栓形成に寄与することが確かめられている。本結果は、iPS血小板の輸血製剤としての臨床的有用性も示唆している。さらに、血小板血栓だけでなく凝固過程も可視化可能となっており、今後は、様々な血小板機能に異常を有する遺伝子改変動物における血栓形成過程・血小板動態を観察することにより、「生体内的血栓形成の素過程の解明と背景における分子メカニズム」を検討していきたい。

我々の開発した生体イメージングは、従来の手法ではアプローチできなかった細胞間相互作用を生体内で直接可視化するもので、多くの研究領域において今後重要な役割を果たすと考えられる。

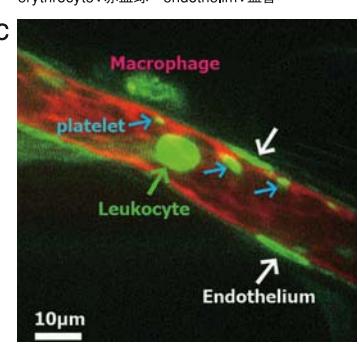
図「生体イメージング」で見る体内的細胞動態
「生体イメージング」では手に取るように生体内的各種細胞の動きが分かる。
白血球、赤血球、血小板、血管内皮、マクロファージを特異的に染色し、
マルチカラーでそれぞれの細胞を特異的に可視化することが可能である。
(a-c) one shot, (d)連続画像。



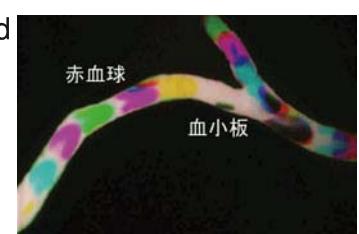
macrophage:マクロファージ adipocyte:脂肪細胞
erythrocyte:赤血球 endothelium:血管



leukocyte:白血球 platelet:血小板 erythrocyte:赤血球 endothelium:血管



macrophage:マクロファージ platelet:血小板 leukocyte:白血球 endothelium:血管内皮



人工脂質膜を用いた TCRシグナル画像化への試み

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 免疫シグナル研究グループ 上級研究員

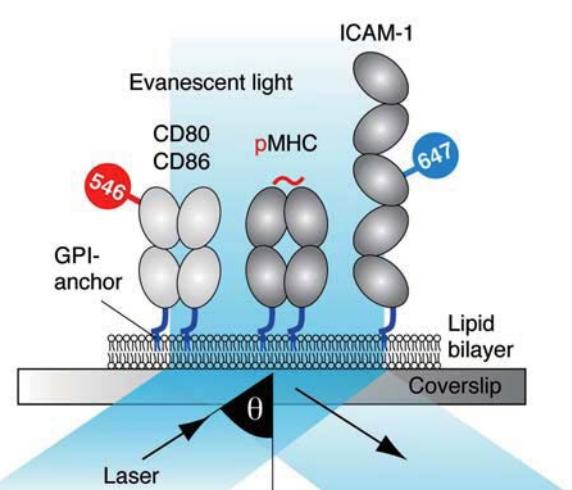
横須賀忠 TadashiYokosuka

気相-液相境界に整列する脂質の層を膜に見立て、免疫細胞の実験に用いようという試みがなされたのは、25年前のことである。Stanford大学生物物理学のHarden McConnellらは、2枚のカバーガラスでフォスファチジルコリンを挟み、脂質膜=プレイナーメンブレンを作成、その上を運動する脂質修飾分子の挙動をエバネセンス光で観察したり、T細胞の活性化に必要な抗原ペプチドの数を算出したり、現在でも未解決な問題に取り組んでいた1。この手法が免疫学で再び脚光を浴びるようになったのは、1997年Colorado大学Abraham KupferによるSupramolecular activation cluster (SMAC)の発見以降である2。SMACはT細胞と抗原提示細胞との接触面に形成され、受容体と接着分子から成る同心円構造である。Kupferの細胞-細胞の3D再構築像では、辛うじて輪が見える程度であったが、翌年、New York大学Michael DustinらはMcConnellの技術を応用、詳細なSMACの構造と形成過程を証明し、「免疫シナップス」の概念を定着させた3。

メンブレンの作成方法は現在でも基本的に変わりはない。合成フォスファチジルコリンでミセルを作成し、2枚のカバーガラスで挟む。この時、脂質膜上の運動性を確保するため、リガンドや標的分子をGPIアンカーとのキメラ蛋白にし、ミセルに組み込む(図1)。この蛋白に蛍光標識をしておけば、分子の挙動を直接観察できるし、観察対象が細胞側の場合は、予め細胞に蛍光標識蛋白を発現させればよく、細胞表面分子であれば蛍光標識Fab抗体で染色も可能である。あとは培養液中で上から細胞を落とし、共焦点レーザー顕微鏡や全反射照明蛍光顕微鏡を用いて、メンブレンと細胞膜で起こるイベントを観察する。フルマリン固定後、抗リン酸化抗体を用いて細胞内染色を行い、活性化分子の局在も同定できる。この手法の最大の利点は、ウエスタンプロットのバンドの示す反応が、細胞のどこで起こっているのかを、経時的に把握できるところにある。

当研究室では、一分子イメージングが可能な全反射照明蛍光顕微鏡とプレイナーメンブレンとを用い、T細胞活性化ユニット=TCRマイクロクラスターを同定した(図2)4。また、CD80/86のGPIアンカーキメラ蛋白を用い、補助刺激シグナルソーム=CD28マイクロクラスターの存在を明らかにした5。細胞-細胞接着は、免疫細胞に広く見られるコミュニケーション方法である。テトラマー作成用のHisタグ付きクラスI分子を流用し、ニッケル結合型のフォスファチジルコリンでメンブレンを作成すれば、細胞傷害性免疫シナップスが観察可能である。また、ビオチン化した抗原もしくは抗IgM抗体と、ビオチン化フォスファチジルコリンを蛍光標識アビジョンで架橋すれば、B細胞-辺縁帯マクロファージ間に形成されるようなB細胞免疫シナップスが観察できる6。CD1dと α -ガラクトセラミドとを用いてNKT細胞免疫シナップスを、また、ペア型受容体を導入し、NK細胞免疫シナップスで起こる正負の制御機構も解析可能である。受容体以降のシグナル伝達においても細胞膜の果たす役割は多く、フォスファチジルイノシトールなどの脂質代謝産物や膜結合型アダプター分子を介した細胞内分子の膜への局在、それらメディエイター自身の挙動、リピッドラフトの具現化や、アクチンなど細胞骨格と活性化に伴うそれらの変化など、応用範囲は広い。

図1:プレイナーメンブレンの仕組み



- 1_H. M. McConnell, T. H. Watts, R. M. Weis, A. A. Brian, *Biochim Biophys Acta* 864, 95, 1986
- 2_C. R. Monks, H. Kupfer, I. Tamir, A. Barlow, A. Kupfer, *Nature* 385, 83, 1997
- 3_A. Grakoui et al., *Science* 285, 221, 1999
- 4_T. Yokosuka et al., *Nat Immunol* 6, 1253, 2005
- 5_T. Yokosuka et al., *Immunity* 29, 589, 2008
- 6_S. J. Fleire et al., *Science* 312, 738, 2006

蛍光蛋白質とFRETによる シグナル伝達の可視化と応用

北海道大学大学院医学研究科 病態医科学分野

大場雄介 YusukeOhba

下村脩博士によって、*Aequorea victoria*の発光器官から緑色蛍光蛋白質GFP(green fluorescent protein)が発見され、1992年にそのcDNAが単離されて以来、生きた細胞でのイメージングは生物学研究の必須ツールになっています。現在までに多数の変異体が開発されたことにより、豊富なカラーバリエーションによる多色同時観察が可能です。日本では理化学研究所の宮脇博士の研究室で新規蛍光蛋白質の単離・開発が精力的に進められており、Amalgam社(MBL)から入手可能です。私たちの研究室では、蛍光蛋白質を用いたバイオイメージングによる可視化技術を積極的に取り入れ、シグナル伝達の研究を行っています。

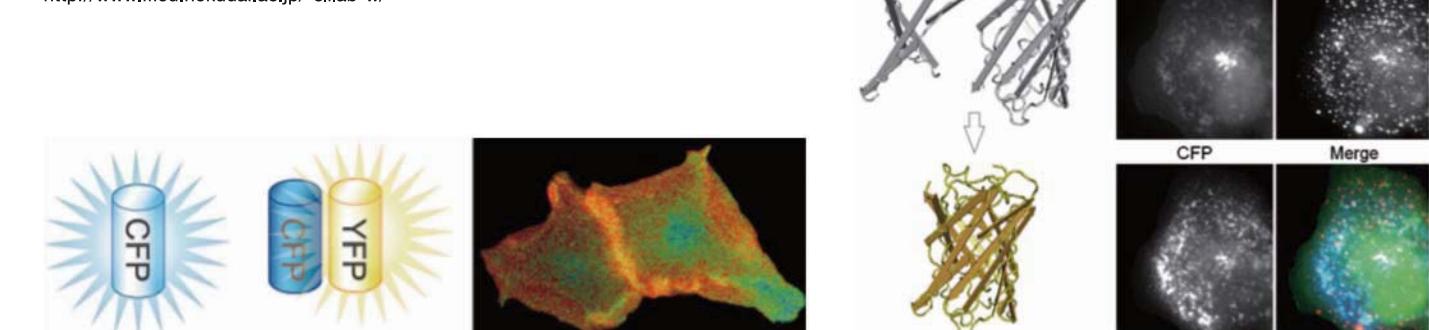
GFPを用いる事で、蛋白質の局在のみならず、生きた細胞でダイナミックにそれらの蛋白質がシグナル伝達過程においてどのような動態を示すかを捉えられるのが、GFPイメージングの醍醐味です。更に、GFPを上手に使ってあげれば、蛋白質間相互作用や蛋白質活性化を生きた細胞で、時間的・空間的な変化と共に解析することも可能となります。

蛍光共鳴エネルギー移動(FRET, fluorescence resonance energy transfer)は、2つの蛍光分子間でエネルギーを受け渡す現象で、エネルギーを渡す側をドナー、受け手をアクセプターと呼びます。原理としてはかなり古いのですが、蛍光蛋白質で初めてFRETを行ったのは上述の宮脇先生で、この時はBFPとGFPを用いたカルシウムセンサーを開発されました1。現在は、CFPとYFPのペアをドナーとアクセプターに使用する例が多く、会合状態を調べたい2分子をそれぞれCFPとYFPとの融合タンパク質として発現させ、両者の結合をFRETの増加として観察する分子間FRETや、2分子を融合させて1分子としてつかう分子内FRET等のアッセイ系があります。

また別法として、蛍光蛋白質再構成法(BiFC, bimolecular fluorescence complementation)という手法もあります。これは、蛍光蛋白質が β バレル構造をとり、内部に発色團を形成することで蛍光を発する性質を利用し、二つに分けて発現した蛍光蛋白質(この状態では無蛍光)が、融合した蛋白質の相互作用によってペータ缶の再構築と蛍光蛋白質としての機能の再構成が起こることで、分子間相互作用を検出する仕組みになっています。

分子間FRET、分子内FRET、BiFC、いずれの系にも、それぞれ得失があり、見たいものにより上手に使い分ける事により、真理追究の近道になることは言うまでもありません。またこれら技術の使い道は、単に基礎研究レベルにとどまらず、私どもは現在、イメージング技術の特色を生かした臨床応用も模索しています。ご興味のある方は、ぜひ当研究室のホームページをご訪問いただければ幸いです。

<http://www.med.hokudai.ac.jp/~clilab-w/>



CFPとYFPを用いたFRETの原理とイメージング例

FRETはドナー(CFP)とアクセプター(YFP)の距離が近い時に観察される。右はFRETを用いた分子活性化イメージング例で、蛋白質の活性化は細胞内のいつどこで生じているかをダイナミックに観察することができる。

BiFCの原理とイメージング例

BiFCでは、2分割して発現させた蛍光蛋白質が分子間相互作用により再構成されて蛍光が観察できる。単色で相互作用検出可能なため、免疫染色(IF)や他の蛍光蛋白質との同時イメージングが可能になる。

- 1_A. Miyawaki, et al. Fluorescent indicators for Ca²⁺ based on green fluorescent proteins and calmodulin. *Nature* 388: 882-7, 1997.

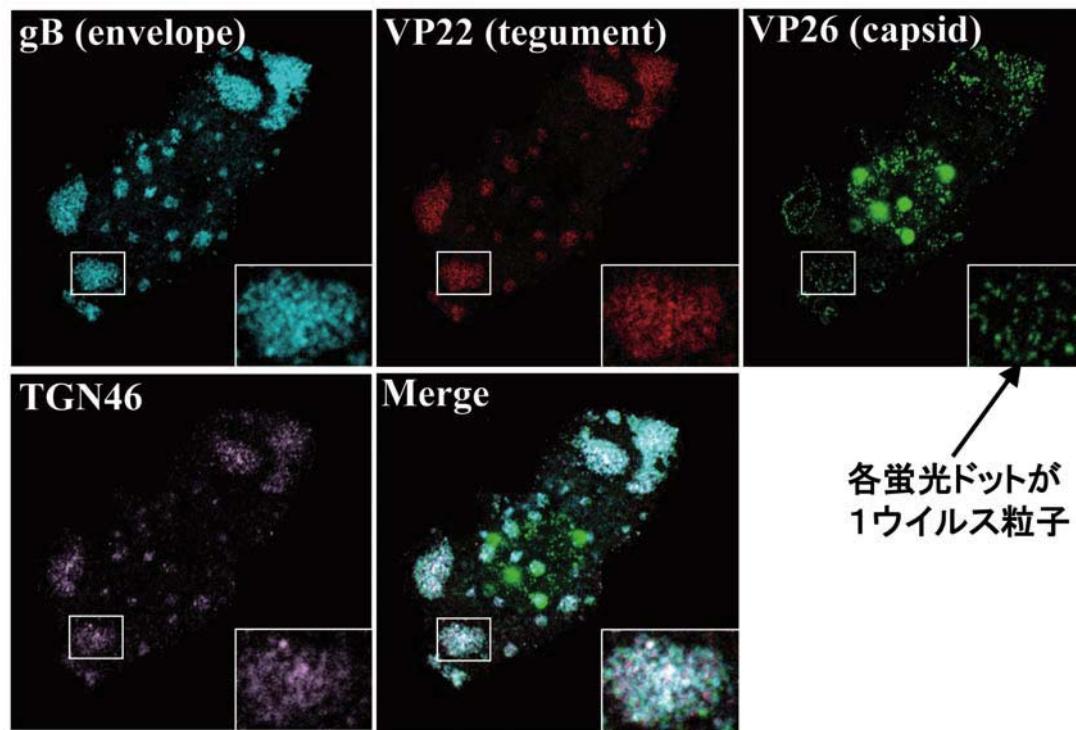
ウイルスって見えないから 敷居が高いんだよね!?

東京大学・i医学研究所
感染症国際研究センター・ウイルス学分野

川口寧 Yasushi Kawaguchi

題名は、ある免疫学の先生がだいぶ前に私につぶやいた言葉です。ウイルスはとても小さいので目に見えず、そのくせ、細胞や個体で増殖し病気まで起こす得体の知れない物、といった感じでしょうか。気持ちちは解ります。確かにウイルスの定義の1つとして、「ウイルス粒子は極めて微小である。よって、光学顕微鏡で観察することができない。」という記述がウイルス学の教科書にはありました。しかし、近年の光学顕微鏡の技術的進歩、また、様々な蛍光蛋白質の開発は、生きた細胞内のウイルス粒子を光学顕微鏡で観察することを可能としつつあります。具体的には、ウイルス粒子構成蛋白質にGFPなどの蛍光蛋白質を標識した組み換えウイルスを作製します。ウイルス粒子構成蛋白質は数百から数千コピーガウイルス粒子中に存在しますので、汎用の共焦点レーザー顕微鏡を使用して、ウイルス粒子を蛍光ドットとして目で見ることが可能となります(図参照)。顕微鏡のステージ上にチャンバーを設置すれば、生きた細胞におけるウイルス粒子の動態を時空間的に解析することも可能です。従来のウイルス粒子の観察には、固定したサンプルを用いた電子顕微鏡解析が利用されていました。しかし、ウイルス増殖過程は極めてダイナミックであることより、固定した細胞から得られる情報は限られていきました。生きた細胞におけるウイルス粒子の様々な動態を光学顕微鏡で時空間的に観察するリアルタイムイメージング技術は、ウイルス研究に大きなインパクトを与え、従来では解析不能であったダイナミックなウイルス増殖過程の実体が次第に明らかにされつつあります。また、蛍光ウイルスは培養細胞および個体レベルで感染細胞を容易に特定することが可能であり、これらの解析にも利用されています。このように現在ウイルスは、「目に見えない得体の知れない物」ではなく、「目で見ることが可能な物」となってきました。少しはウイルスに対して敷居が低くなつたでしょうか?

当研究室では、DNAウイルスの代表格であるヒト単純ヘルペスウイルス(HSV)の研究を推進しております。その過程で、HSV粒子の可視化が可能な蛍光ウイルスやHSV感染細胞の特定が容易な蛍光ウイルスをはじめとして、様々な蛍光ウイルスの作製に成功しております。HSVはマウス病態モデルが利用可能ですので、免疫学の研究者に興味を持つていただく機会が少なからずあり、我々が開発した様々な蛍光ウイルスを利用していただいております。免疫学においては、ウイルス侵入時に如何に初期免疫にウイルスが認識されるか等、ウイルスと免疫応答の相互作用の研究にウイルス粒子のリアルタイムイメージング系は今後貢献していくと考えられます。今後も我々のようなウイルス学の研究者が開発した蛍光ウイルスやそれを用いたリアルタイムイメージング系が、免疫学におけるウイルス免疫応答研究の一助になっていただければ幸いです。



3色蛍光ウイルスによるHSV最終成熟の場(TGN)の同定

Kaede-Tgマウスを用いた全身免疫細胞動態 可視化による免疫システム解析の新しい展開

理化学研究所

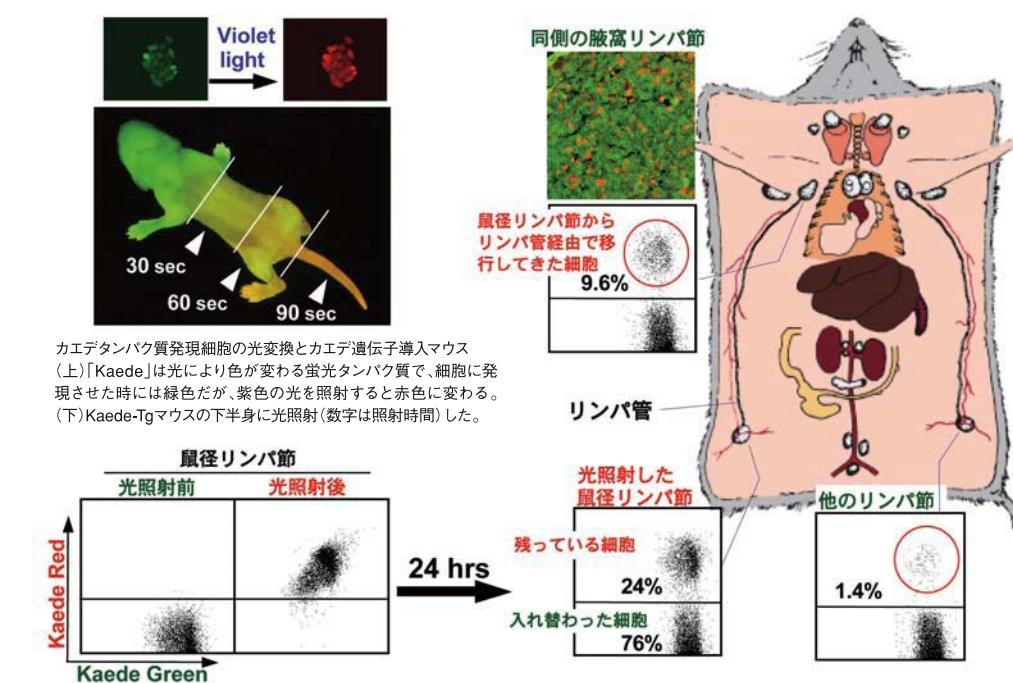
戸村道夫 Michio Tomura

「Kaede」は、紫光の照射で緑から赤色に変色する光変換蛍光タンパク質である(図1)。Kaede-Tgマウスの目的部位に紫光を照射して細胞をマークし一定時間後に解析することで、マークした部位における細胞の入れ替わりと、全身への細胞移動が追跡できる。免疫細胞では定常状態及び免疫応答状態の任意のタイミングで、非常に少ない細胞画分についても、リンパ管を介したリンパ節間移動、更に末梢組織からリンパ器官への移行などを正確で詳細に追跡できる(図2, ProNAS 2008, 感染・炎症・免疫 2008)。これらの特徴を生かし、「正常状態におけるT細胞の全身再循環は自己抗原と相互作用するためのlimited nicheを探す能動的な過程である」ことを明らかにした(J.Immunol. 2010)。更に、Kaede-Tgマウスの更なる優位性である、細胞のoriginを特定しながら細胞機能を解析できる特徴を生かし、「皮膚免疫応答部位からリンパ節に移行する制御性T細胞が、免疫応答の収束に重要である」ことを見出し、更に、「免疫応答の収束や、Thバランスなど免疫応答の質の決定に、免疫応答中に末梢免疫応答部位からリンパ系に移行する細胞が重要な役割をしている可能性」、という重要な知見を得た(J.Clin. Invest. 2010)。

免疫系は多種の細胞が時間・空間・数量的に緻密に制御され、動的平衡状態を保っている一つの統合されたシステムである。従つてその理解には、従来のin vitro細胞レベルの解析に、in vivo全身レベルでの免疫細胞の時間・空間・数量的な制御という情報を加えることが必須である。そこで我々は、「免疫応答をin vivoで見る」ことを基本とし、全身の免疫細胞の時間・空間・数量的な制御メカニズムを解明することで免疫システムの理解を目指している。Kaede-Tgマウスはその一つであり、細胞周期を可視化できるFucci-Tgマウス及び細胞死を可視化出来るSCAT3.1発現マウス(Int. Immunol. 2009)を組み合わせることによって、「免疫細胞の生成・移動・死」の時間・空間・数量的な情報を全身レベルで得られるようになっている。そこで現在、全身の免疫動態をまさに目で見て考察するために、我々の得た免疫細胞動態情報をモデル化、視覚化する試みも開始している。

私は新しく開発した技術による生命現象の解析が新しい概念の提唱に繋がり、次の世界への扉を開くと信じて日々研究しており、我々の新しいアプローチが免疫応答解析の新しい局面を開くことを期待しています。現在、アレルギー、感染症という、より臨床的なモデルを用いて、皮膚、腸管及び粘膜組織からリンパ系に移行する細胞の動態と機能を明らかにすることで免疫応答の全体像に迫り、疾患克服のために有用な情報となる新しい概念を提唱していきたいと考え、共同研究を開始しています。最後に、大きなテーマからご自分の作成した遺伝子組み換えマウスでは免疫細胞がどう動いているのだろう、という単純な興味まで共同研究歓迎です。

追記:今まで所属していたRCAI自己免疫制御研究グループの閉鎖に伴い、4月からKaedeタンパク質を発見されている宮脇研究室に移ります。御好意により大学の免疫関係の研究室にて、上記研究の継続と再開を一から算段している状況です。上記研究の技術、概念を取り入れて研究推進をサポートしていただける国内及び国外の研究機関、大学の研究ポストのご紹介を賜れば幸いです。



光変換によりマークした鼠径リンパ節の細胞動態
(左)露出した鼠径リンパ節に紫光を照射後、リンパ節を摘出してフローサイトメトリーで解析した。非照射ではKaede Redのシグナルは検出されないが、照射後では全ての細胞でKaede Redのシグナルが検出された。従って、リンパ節内の全ての細胞をマーキングすることができた。
(右)鼠径リンパ節を光照射してマウスを24時間生かしておいた後に解析した。すると、光照射した鼠径リンパ節ではマークされた細胞が24%、同側の腋窩リンパ節ではマークした細胞が高い頻度(9.6%)。他のリンパ節ではマークした細胞が1.4%検出された。この結果は24時間の間に、光照射した鼠径リンパ節の細胞の24%(光変換によりマークされた細胞)が残っており、76%の細胞(マークされていない細胞)が入れ替わったことを示している。照射した鼠径リンパ節から移出した細胞は、リンパ管を通して直接、下流のリンパ節である同側の腋窩リンパ節に移動し、さらにthoracic duct(胸管)から血流に乗り他のリンパ節に移行する。このように、免疫細胞は非常に速い速度で再循環している。同側の腋窩リンパ節では照射した鼠径リンパ節から移行してきた赤い細胞を観察することができる(図2内写真)。以上のように、Kaede-Tgマウスを用いた細胞動態評価系は、生きたマウスでの細胞動態をまさに目で見ているように解析できる。

新しい研究室を開くにあたって

New Labs

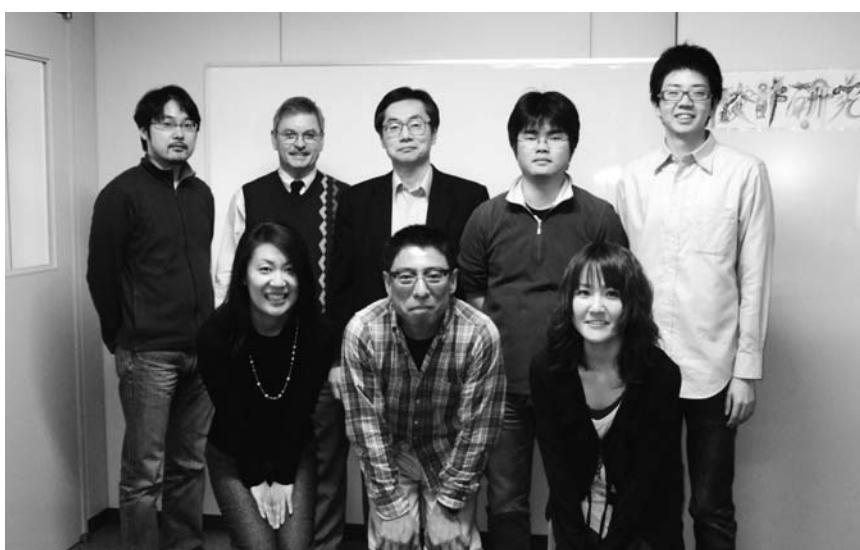
腸管自然免疫の魅力

北海道大学大学院先端生命科学研究院 自然免疫研究室

綾部時芳 **Tokiyoshi Ayabe**

2006年4月に北大に自然免疫研究室を開設いたしました。もはや新しい研究室という範疇には入らないのですが、ご紹介させていただく機会を与えていただきありがとうございます。当研究室は、大学院生命科学院の教育を担当しています。まず、簡単に自己紹介をさせていただきます。私は旭川医大を卒業後、同消化器内科学教室に所属しました。私の免疫学との接点は、大学院生として旭川医大病理学教授(副学長)であられた片桐一先生の門を叩いたことに始まります。臨床から来た、右も左も分からぬ私に免疫学の基礎を植え付けていただきました。大学院を修了してから一貫して消化器内科学の研究と診療に従事しました。臨床の専門は炎症性腸疾患(クロhn病と潰瘍性大腸炎)であり、この難治疾患と闘うたくさんの若い患者さん達と出会い、仲間と一緒に病態の解明と新規治療法に結びつく研究を目指してきました。1998年に内科学教授 高後裕先生の推薦をいただき米国留学の機会を得て、バネット細胞が産生する抗菌ペプチド α ディフェンシン発見者であるAndre Ouellette先生(当時UC Irvine医学部教授、現USC医学部教授)の下で2年間ポスドク修行をしました。写真は、2010年1月に北大で行われたCell Seminarに来られたOuellette先生を囲んだ教室近影です。現在まで、腸管粘膜免疫における腸上皮細胞と自然免疫のエフェクターである抗菌ペプチド α ディフェンシンの作用、それらの炎症性腸疾患との関連解明、新規治療法開発をテーマとして研究しています。

研究室のスタッフは、綾部と坂井直樹、中村公則の3人です。坂井助教(理学出身)は北大先端生命科学研究院教授 田中勲先生門下でX線構造生物学を修め、感染と宿主応答に関するタンパク質の構造機能相関の解明に取り組んでいます。また、最近加わった中村特任教員(歯学出身)は癌細胞の生物学や細胞分化研究の専門性を背景に、腸管上皮細胞の機能解明に新風を吹き込んでいます。自然免疫研究室では異分野の(実は私は、細胞とタンパク質を扱うという広い意味の「同分野」だと思っています)三人がタッグを組んで、微生物と宿主の両面から腸管自然免疫の仕組みを明らかにしたいと考えています。われわれは、謎の多い腸管粘膜免疫システム、特に腸管自然免疫を寄生体との関係において理解することに興味があります。そして、その成果を臨床応用して患者の元へ届けることが目標です。当研究室は北大の広大な北キャンパスにあり、窓からは北大農場の牛を見ることができ、一瞬のどかな気持ちになります。苦労の末に得られる成果はさぞ格別だろうと信じながら研究することが、院生や卒研などを含めた教員全員の励みになっています。これを機会に、免疫学会員の皆様に声をかけていただけるようになれば幸いです。よろしくお願い申し上げます。



学際領域から免疫学に接して

大阪大学大学院薬学研究科分子生物学分野

水口裕之 **Hiroyuki Mizuguchi**

平成20年10月、大阪大学大学院薬学研究科分子生物学分野の教授に赴任致しました。引き続き、独立行政法人医薬基盤研究所遺伝子導入制御プロジェクトのプロジェクトリーダー(平成22年4月からはチーフプロジェクトリーダー)を併任しており、現在は阪大と基盤研(約5kmの距離)を毎日行ったり来たりしております。

私は後述するように免疫学を必ずしも専門としている訳ではなく、ウイルスベクター開発研究の一環として、ベクターと宿主との相互作用解析の観点から免疫学に関わっております。当初この記事の依頼を受けた際には、免疫学者ではない私が…と躊躇したのですが、学際的な領域から免疫学に関わっている者を紹介していただくのも、新鮮味があるかな、と思い引き受けさせて頂きました(実はそのように委員の方から依頼を受けました)。

私は大阪大学大学院薬学研究科博士課程(平成8年修了;真弓忠範先生)でセンダイウイルスの膜融合能を付与したリポソームの開発研究を行い、ワシントン大学(シアトル;Dr. Mark A. Kay)でアデノウイルス(Ad)ベクター関連の研究を開始しました。帰国後、国立医薬品食品衛生研究所(早川堯夫前副所長)を経て、平成17年に基盤研のプロジェクトリーダーとして独立致しました。現在は、スタッフ、ポスドク、実験補助員、学生を含めて総勢30名弱が研究室に所属しており(阪大・基盤研の両方で)、平成22年4月からはさらに10名近くの学生が加わる予定で、基盤研での独立時は10名程度であったメンバーが5年間の間に大所帯となりました。

研究の主体としては、Adベクターを始めとする新規遺伝子導入技術の開発およびそれらを駆使した基礎・応用研究を行っております。我々が開発しました簡便なAdベクター作製技術はクロントック社から10年近く前より市販されており(Adeno-X expression system)、感染域の制御が可能なカプシド改変Adベクター等、様々な機能性を有したベクター系を開発しております(詳細は研究室HPをご覧下さい)。また、スーパー特区研究『ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro 毒性評価系の構築』の研究代表を務めており、ベクター技術を駆使しながらiPS細胞研究にも従事しております。Adベクターを遺伝子治療等の臨床で使用するためには生体との相互作用解析、なかでも免疫の問題をクリアすることが必須になります。1999年に米国で行われたAdベクター投与に伴う死亡事故は、本ベクターを血管内投与することで生じた過剰な自然免疫反応が原因と考えられており、我々の研究室ではAdベクターによる自然免疫誘導メカニズムの解析と、それらを制御することによる安全性あるいは有効性の高いベクター開発を進めております(J. Immunol., 178, 1767-1773 (2007); J. Immunol., 180, 4931-4938 (2008)等で発表)。また、免疫のシグナル分子であるSOCSを利用した遺伝子治療臨床研究に向けた共同研究を基盤研免疫シグナルプロジェクト仲哲治先生と進めております。

最後になりましたが、これまで大所高所の観点からご指導いただきました真弓忠範先生(大阪大学名誉教授・前副学長、現神戸学院大学教授・前学長)、早川堯夫先生(国立医薬品食品衛生研究所・前副所長、現近畿大学薬学総合研究所教授・所長)、山西弘一先生(大阪大学名誉教授、現基盤研理事長)、並びにお世話になりました多くの先生方に御礼申し上げます。また今後とも、ベクター研究を通じた学際的な立場から日本免疫学会で勉強させていただきたいと思っておりますので、免疫学会の諸先生には、これまで以上のご指導ご鞭撻のほど、宜しくお願ひ申し上げます。



H21年度の研究室メンバーと万博公園での花見にて

アレルギーを科学して、アレルギーを治す

兵庫医科大学 先端医学研究所 アレルギー疾患研究部門

善本知広 Tomohiro Yoshimoto

平成21年10月1日付けで、兵庫医科大学、先端医学研究所に新しく開設されました「アレルギー疾患研究部門」の教授に就任いたしました善本です。新しい教室を開くにあたり、日本免疫学会会員の皆様に自己紹介と兵庫医科大学先端医学研究所を紹介させていただきます。

私は1984年兵庫医科大学を卒業後、同大学第3内科学教室で研修医としてスタートしました。ちょうど私の入局と同時に、IL-4の発見者である米国NIH、William E. Paul博士の研究室から中西憲司先生（現兵庫医科大学、免疫学・医動物）が日本に帰国され、同じ内科学教室に着任されました。私にとって免疫学の研究はこの時からスタートしました。その後、先生には25年もの長きに渡り大変お世話になりました。よく免疫学会の先生達からは、「中西先生の所に長く居すぎじゃない？」という質問や、変わるものを見る様な眼差しを浴びせられました。しかし、正直言って、次から次へと新しい研究のアイデアを披露し、思う存分研究できる居心地良い環境を作つて下さった中西先生には大変感謝しています。これからは私自身が若い研究者達に、魅力ある研究テーマと居心地良い研究環境を提供しなくてはいけません。しかし、1つだけ我がまま言わせてもらうと、私もこれまで通り朝から夜遅くまでベンチの前に座つて、若い人達と一緒に実験をさせてもらいます。

私が初めて日本免疫学会の学術集会に参加した1985年当時は、「免疫学会って恐ろしい学会」というイメージでした。内科学会では、紳士淑女が穏やかに発表するのが普通ですが、免疫学会ではユニークな服装の先生がいたり、喧嘩を売っているのかと思う様な激しい議論が会場で繰り返されたりしていたのを思い出します。ちょうどIL-4、IL-5、IL-6と日本の免疫学が世界に先駆けてサイトカインのクローニングに次々と成功した時期です。最近の免疫学会は紳士淑女が多くいらっしゃるのか、穏やかな学会になりました。少し物足りない、寂しい感じがするのは、私だけでしょうか。

1993年から2年半、米国NIHのWilliam E. Paul博士のもとで行ったNKT細胞の研究が、私をアレルギーの研究に大きく導いてくれました。帰国後は、兵庫医科大学の岡村春樹先生により発見、クローニングされましたIL-18の研究と、私達の大学の生化学教室の教授に着任されました審良静男先生（現、大阪大学）との自然免疫の共同研究を通して、“アレルゲンを必要としないIL-18による「自然型アレルギー」”という新しいアレルギーの概念を提唱することができました。改めて振り返つてみると、私の研究生活は非常にラッキーだったと思わずにはいられません。

兵庫医科大学先端医学研究所は、当初IL-18の先端的研究を目指して1997年に設立されました。現在、私の「アレルギー疾患研究部門」を含めて5つの研究部門から構成され、臨床と基礎の融合を目指した幅広い研究所として活動しています。研究所開設時にPaul博士から贈られた言葉である“Organizing Scientists to Reveal the Secrets of Nature for the Good of Man”をいつまでも忘れずに「アレルギーを科学して、アレルギーを治す」を研究室の目標にして、頑張つて参りたいと思います。免疫学会の諸先生方におかれましては、今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願ひ申し上げます。



筆者(中央)、松下助教(右隣)と教室の仲間達。狭いけれど新しい研究室です。

海を挟んだ15年間の粘膜免疫への思い

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 消化管免疫学 准教授

張明浩 Myoung-ho JANG

私は2009年8月に新しく出来た免疫学フロンティア研究センターに研究室を開いた張明浩と申します。奇跡です！世界でも免疫学の研究の先端を行く日本で、最初の自分の国（韓国）出身のprincipal investigatorとなることが出来て、今でも夢のように感じます。それはWPI世界拠点事業の始まりとも関係がありますが、未熟な私を育てくれた二人の先生と、選んでくれた一人の先生を含めた日本の恩人たちのお陰だと思います。

私と日本の縁がつながったのが、今から12年前である1998年です。当時はWHO共同研究センターである韓国牧岩生命工学研究所で粘膜固有層から細胞を取りながら、経口ワクチン開発のためのスクリーニングを行う研究に夢中でした。しかし、物作りのための基礎知識が足りないことを感じ、当時は粘膜免疫分野で有名であった清野宏先生（現在東京大学医科学研究所）に手紙を書き、博士課程に入学する事に挑戦しました。面接の機会を得るために、当時は2歳だった私の娘と家内との大きな家族写真を入れて、履歴書を送つことを今でも鮮明に覚えています。しかし、簡単に入学試験の資格を得ることは出来ませんでした。清野先生が大阪大学まで来て、研究発表をして欲しいと依頼してきたからです。自信はありませんでしたが、行くしか選択肢はありませんでした。頭が真っ白になりながらなんとか発表を終えた後に、清野先生から「入学試験を受けてもいいよ」と言われた瞬間は、人生で10番に入るほどの快感を覚えました。その日、夜中の1時まで飲みました。宿舎まで歩くとき大阪の夜空には無数の星がきらめき、「ここがあなたの今からの故郷だよ」と私を導いてくれようでした。その後、無事試験にも合格し清野先生を信じて娘と家内を連れて海を越えてきました。清野研時代に様々な事を学び、素晴らしい同僚とも出会つて、皆の優しさで無事日本の生活に軟着陸出来たことを感謝しています。

清野研では腸管の抗原取り込み細胞であるM細胞と樹状細胞の研究に完全に没入しました。清野先生からは色々な事を学ばせていただき、その中でも最も記憶に残ることはScienceにおける自由と責任を教えてもらった事です。清野研ではいつも世界から有名な科学者が集まり、彼らと自然に触れ合うチャンス（飲み会ふくむ）があり、最先端の研究に触れながら自分の未熟なデータを発表する機会にも恵まれ、もっといい結果を出そうという意欲が湧きました。清野先生は忙しかったので、清野研のメンバーはノートパソコンに入ったスライドを先生に見せるために走り回つて、その姿から研究をpassiveではなくactiveに行う姿勢を自然に習得しました。

次の恩人は、ポスドク博士号研究員の恩師であった宮坂先生（大阪大学医学部免疫動態学）です。最初宮坂研に入ったときの挨拶は、「最近巨人からNYヤンkeesに移籍した松井秀樹選手と同じ気持ちです」。今考えてみれば我ながら最高の挨拶だったと思います（笑）。以前はほとんど知ることの出来なかつた免疫細胞の動態とケモカインの研究は魅力的で面白く、現在自分が行っている粘膜免疫と細胞の動きを融合した学問の基礎を築いてくれたのは、宮坂先生の厳しくも温かいご指導のお陰です。宮坂先生は剣道7段の腕を持つつかっこいい男性であり、一生懸命研究に打ち込む先生でもあり、清野研で自由に育った私には手強い先生でもありました。宮坂先生からは基礎配属の学部生や修士、博士課程の学生の指導を任せられたり、外国人招聘教授や外国人研究員と共同研究をさせてもらうことで、計18人と一緒に研究する機会を与えていただき、独立する前の素晴らしいトレーニングを受けることが出来ました。人間味あふれる宮坂研のメンバーとの触れ合いの写真は、今でも大切に保管しています。

最後には、建物が出来るまで1年半で研究の場を与えてください、世界最高レベルの研究室の雰囲気を経験する機会を与えていただいた審良先生（大阪大学免疫学フロンティア研究センターの拠点長）に謝辞を申し上げます。審良研の准教授である河合先生が管理しておられた狭いERATO研究室に、私の研究室のメンバーを5人も受け入れていただき、先生方は大変であったろう想像するについて、今後何らかの形で恩返ししたい気持ちで一杯です。

それぞれカラーの違う3つの研究室で経験したものは、今の自分に繋がっていると思います。現在の研究室では韓国、日本、中国からの6人のメンバーが腸管粘膜固有層に存在する樹状細胞、マクロファージ、好酸球、Th17とTregの複雑な細胞同士の相互作用や、細胞それぞれの粘膜での役割の分担を集中的に研究しています。将来、癌や自己免疫疾患の治療、および新しい経口ワクチンの開発に繋がる発見をするために、皆で力を合わせてチャレンジしますので今後とも応援とご指導のほど宜しくお願ひします。



自己免疫学ことはじめ

免疫学の世界に踏み込んでそろそろ半世紀になるが、この間、免疫学の発展は目を見張るばかりで、まさに山裾のせせらぎが大河になった感がある。わたしが免疫学と出会ったのは1963年だから、免疫系の中核であるT細胞やB細胞が未だ発見・識別されていない時期である。幸いだったのは、この時期を境にそれぞれ胸腺依存性リンパ球系、ブルザ相同器官依存性リンパ球という、機能的に異なるリンパ球亞集団が存在するという画期的な発見が続いたことである。まさに現代免疫生物学の幕開けの時期であった。

免疫学入門の動機は全くの偶然だった。大学卒業後は外科に入局予定で、インターン時代をまだ斜陽前の山奥の炭坑病院で過ごした。肝臓移植実験グループに入れられ、炭坑病院内に設けられていた実験室で野犬を用いた肝臓移植実験に麻酔係を担当していた。しかし、今思えば当然のことだが、なんら免疫抑制を施さないレシピエントは名医の見事な移植手術の甲斐もなく、全て術後肝不全で死亡したのである。いわゆる移植片拒絶現象である。免疫学については殆ど知識を持たなかつたわたしにとって、この失敗の連続は大変なショックだった。その後、ふとしたことから免疫反応が移植に関与すると伝え聞き、先輩の忠告を振り切って一旦外科を離れ免疫学を勉強することとなつた。

1 免疫学ことはじめ

当初どこでこの免疫学を学べば良いか途方に暮れたが、当時、「癌の免疫学」の大家であった北大第一病理の武田勝男教授の教室の門をたたいた。移植癌細胞拒絶の機構について研究を進める過程で、移植免疫学に関する新鮮な知識はスポンジが水を吸う様に脳に吸収された。癌細胞と免疫細胞との反応を当時の第一号機だった映写装置付き倒立位相差顕微鏡で撮影するという、泊まりかけの仕事もこの頃のことである。後で気付くことだが、当時の映像に癌細胞がアボトーシスで死んでいく様がありありと映し出されていた。細胞が泡(bleb)を吹きながら死んで行く。おかしな死に方だなといつも思っていたが、凡人にはこれが第3の細胞死であることなど思いもよらなかつた。疑問を持ったらとこどん追求することの重要性を学んだ一つのエピソードである。結局大学院の研究生活を通してわたしが得た結論は、免疫反応で癌細胞死をもたらすには、その免疫反応にリンパ球とともにマクロファージが必要であり、その細胞間相互反応に抗体以外の液性因子が関与している、ということまでだった。今であればいろいろなサイトカインを考慮に入れた研究も出来ただろうにと、ちょっとと残念ではある。北大第一病理はその後相沢幹教授に代わり、板倉克明先生を中心にラットMHCの研究が盛んに行なわれる様になつた。皮肉にも、癌免疫学やMHC研究を介した移植免疫学に対する理解が深まるにつれ、肝臓移植は現時点では到底無理だということがよく解り、大学院修了後外科に戻らず免疫病理学の世界に身を置くこととなつた。

2 自己免疫学との出会い

自己免疫学との出会いは、その後1969年に留学したNew York Cornell大学免疫病理での事である。当時Cornell大学のMellors教授は自己免疫疾患、特にNew Zealandマウスに自然発症するSLEとマウス白血病ウイルス感染との関連について研究を続けていた。この研究に参加している過程でわたしは不思議な現象に遭遇した。それは、New Zealandマウス血清中の抗ウイルス抗体の検索を、ウイルス感染細胞を標的にした膜蛍光抗体法で調べていたときである。驚いたことに、この際、対照群の一つとした非ウイルス感染マウスの胸腺細胞がNew Zealandマウスの血清でギラギラと輝いたのである。これが、後にNTA(natural thymocytotoxic autoantibody)と名付けて発表した胸腺細胞・T細胞傷害性自己抗体である。当時はようやくT細胞が抗 θ (theta=Thy-1)抗体で識別されたばかりだったので、このような自己抗体が存在すること自体大変な驚きであつたし、これがNew Zealandマウスやヒトの自己免疫疾患に見られる免疫異常と関連しているのでは、と大いに興奮したものである。帰国後、ヒトの自己免疫疾患について勉強したく、大学を辞し市立札幌病院病理に移つたが、偶々科学的研究費で千葉大学の多田富雄研究室に国内留学する機会に恵まれた。この時期は、T細胞に機能的亜型が存在するということが分かり、世界中が沸き立っていた頃である。米国帰りの奥村康先生とともに、日本の第一号機であったFACSを用い、NTAの解析を進めた。その結果、NTAが一部のT細胞亜型を識別すること、また、それが機能的に主に抑制系T細胞亜型を選択的に障害することを証明することが出来、FACSを利用した日本初の研究報告となった。心残りは、NTAの抗原解析でそれがGPI結合型分子だというところまで解析は留まっていることだ。

一方、市立札幌病院では、病理部にいた多くの仲間とともにNew Zealandマウス系を用いた自己免疫疾患の遺伝的解析を始めていた。それは当時自己免疫疾患が多遺伝子疾患(多因子遺伝病)であるということに気付いたからだ。このことは単純な現象から推察された。第一に、純系であるNew Zealandマウス系には幾世代にも亘って自己免疫疾患が自然発症するのだから、疾患の発症は遺伝的背景の上に成り立っている筈である。第二に、異なるマウス系との交配でその子孫にあらわれる疾患は増悪したり、抑制されたりするので、病態の発症には複数の感受性遺伝子や抑制遺伝子が関与している筈である、という点だ。こう考えると、自己免疫疾患の根底にある免疫異常は、これら感受性遺伝子群の総合された遺伝子効果がもたらす「結果」の上に成り立っているということで、多様、多彩なSLE病型も各々の感受性遺伝子の組み合わせの違いで説明出来る。今思うと、ここがわたしのlifeworkの出発点で、以後各々の感受性遺伝子の解明に向けた研究が始まった。動物舎の突発事故で研究を続行出来なくなつたこともあり、その後市立札幌病院から京大病理(浜島義男教授)、順天堂大病理へと移つたが、その間、多くの研究仲間との研究課題を共有した。幸い、わたしの退職後も後輩達によってこの方向に沿つた研究は着々と進められ多くの成果を生んでいる。嬉しいことだ。

最後になるが、研究者にとって定年まで何を成し遂げるか、ということも重要であろうが、何が残された課題か、その問題点を後の研究者に残すことも重要なことの一つと思う。「免疫学ことはじめ」の頃は、免疫分野での新発見には事欠かなかつたが、進展した免疫学の分野で今ではなかなかbrand-newの発見は難しいようだ。それでも若い人々に免疫学の残された課題を適切に伝え、免疫学が大変魅力ある分野だという認識を持つてもらうよう、免疫学会のリーダーの方達に一層の努力を、お願いしたい。



順天堂大学名誉教授
白井俊一

Toshikazu Shirai

“妊娠維持に必要な免疫抑制因子(サイトカイン)” —発見の経緯(その2)—

妊娠の場合には、胎児が遺伝的に父親から半ば受け継いだHLA抗原は母親にとって通常不適合であるから、胎児は母親によって拒絶されてしまうはずである。しかし、実際には胎児は妊娠10ヶ月の間に母親による拒絶反応を受けることなく、子宮内で発育して無事に生まれる。この事実は、移植免疫学の常識からすると不思議な現象であり、1950年代から多くの移植免疫学者が、胎児が母親によって拒絶されない仕組みの解明に取り組んだ。

1953年に英国の著名な移植免疫学者であった Medewar は、同種移植である妊娠の維持機構を説明するためには次のような仮説を提唱した (Symp Soc Exp Biol 7: 320, 1953)。すなわち、(1)胎児は抗原的にまだ未熟である、(2)子宮内は免疫的侵襲を受けない免疫学的に特別な場所である、(3)母体と胎児との間に胎盤という解剖学的バリアーが形成されている、(4)母親の免疫能、特に移植片の拒絶に関与する細胞性免疫能力が低下している。

その後、多くの移植免疫学者が Medewar の四つの仮説を立証、あるいは否定しようと研究に取り組んだ。彼らの研究によって、(1)の仮説については、胎児は母体の拒絶反応を誘導するに充分量のHLA抗原を発現していることが証明され、(2)の仮説については、子宮内は決して免疫学的に特別な場所ではないことが明らかとなり、(3)の仮説については、胎盤は白血球に対して、完全には不透過性ではないことが示された。これらの研究成果により、四つの仮説のうち三つが否定された。四つ目の仮説については、妊娠時に母体の細胞性免疫能の低下を示す実験的かつ臨床的事実が数多く報告された。実験的には、妊娠時に末梢血Tリンパ球のマイトゲンに対する反応性の低下、ツベルクリン遅延型皮膚反応の陰性化、父親から母親に移植した同種移植片の生着日数の延長などが示され、臨床的にも妊婦がウイル性肝炎やインフルエンザに罹患すると、その経過が悪くなりがちであることなどが報告された。そこで、多くの免疫学者が妊婦の細胞性免疫能低下の仕組みの解明に努めた。1960年代から1970年代にかけて、妊婦の細胞性免疫能の低下に関与すると思われる種々の免疫抑制因子が妊婦の血清中に存在することが次々と報告された。たとえば、妊娠期間中に增量することが知られているコルチコステロイド (Tormey D C et al: Nature 213: 281, 1967), “7S IgG 分画” (Gatti R A et al: Clin exp Immunol 13: 427, 1973), “妊娠関連マクログロブリン” (Stimson W Lancet i: 684, 1972) などである。

我々は、試験管内の移植免疫反応であるといわれている混合リンパ球培養反応を用いることにより、初妊婦の血清中にこの反応を非特異的に抑制する液性因子が存在することを示した (J Immunol 107: 1296, 1971)。この抑制因子は妊娠初期にすでに出現し、妊娠が進むにつれて次第に増強して分娩時に最高に達し、分娩後に急速に低下する。さらに、この因子は、前述の妊婦血清中のホルモンや蛋白とは異なることを示した (Nature 246: 496, 1973)。我々が見出した妊婦血清中の免疫抑制因子は、妊娠維持機構において重要な役割を担うものではないかと、多くの生殖免疫学者の興味を惹き、1973年6月に第1回国際産婦人科免疫学会 (1st International Congress on Immunology in Obstetrics and Gynecology) がパドア(イタリア)で開催された。その後、彼らを妊娠維持機構研究へと誘ったのである。

1993年にWegmann らは正常妊娠中のマウスの胎盤組織では Th2 サイトカイン優位の状態が誘導されており、Th1 サイトカイン優位の状態は妊娠維持に不利に作用するという説をはじめて提唱した (Immunol Today 14: 353, 1993)。その後、Th2 サイトカイン、特に、細胞性免疫に抑制的に働くIL-10 の妊娠維持機構における重要性は、in vivo の実験系で確認されているし、さまざまな臨床的事実によても支持されている。

Hanna らは、胎盤絨毛上皮細胞による IL-10 産生が着床後すぐに認められ、妊娠が進むにつれて次第に亢進するが、分娩が近づくと次第に低下することを示した (J Immunol 164: 5721, 2000)。

我々は、胎盤絨毛間腔の母体血液(後胎盤血)の血清は混合リンパ球反応を強く抑制することを示した (Immunol Lett 17: 279, 1988)。さらに、分娩時の母体末梢血中と後胎盤血中では、IL-10 が著しく上昇していることも示した。

我々が、1970年代はじめに見出した妊婦血清中の細胞性免疫抑制因子とIL-10は、(1) 両者とも細胞性免疫に抑制的に働くこと、(2) 妊娠期間中の経時的な血中変動が両者の間で相関すること、などの共通点を有することから、我々の免疫抑制因子がIL-10 と同一であった可能性が高いと考えられる。

以上のように、我々は1971年にIL-10 と思われる液性因子が妊娠維持に重要な働きをしていることを見出したのである。

神戸市立医療センター
中央市民病院
笠倉新平



ShinpeiKasakura

特別寄稿

Special article

昆虫免疫を通して個体発生のこんな側面を見た

独立行政法人 農業生物資源研究所 顧問

名取俊二 Shunji Natori

私は大学院を修了した1968年の8月に、Yale大学の Alan Garen教授のもとに留学した。この人は微生物遺伝学者で、当時は大腸菌アルカリ性 fosfotransferase 遺伝子の nonsense suppression の研究をしていた。アルカリ性 fosfotransferase は、大腸菌をリン酸欠乏状態で培養すると、抑制解除が起きて発現する酵素である。私は大学院時代、マグネシウム欠乏状態で培養した大腸菌の核酸代謝を研究していたので、二つの研究には飢餓状態における微生物生理学という共通の基盤があった。この頃になると、遺伝暗号の解読が終わり、タンパク合成のメカニズムもほぼ解明してきた。そして、多くの分子生物学者が、多細胞生物の遺伝や、発生の解析へと転向を模索していた。Garen 教授も例外ではなく、大腸菌の研究の傍ら、ショウジョウバエの変異を解析する新しい研究を立ち上げようとしていた。この研究にイスの発生生物学者、Walter Gehring博士(2000 年度京都賞受賞)がボストンとして参加した。私が微生物から昆虫研究に宗旨替えたのは、Gehring 博士との出会いがきっかけである。ショウジョウバエの成虫原基が、エクダイソン(変態ホルモン)の作用で種々の成虫組織へ分化するのを目の当たりに見て、成虫原基分化の分子機構こそ今後取り上げるべき研究テーマと考えるようになった。そして、1971年暮れに出身教室である東大薬学部微生物薬品化学教室(水野伝一教授)の助手に採用され帰国した。

「何でも好きなことを自由に研究しなさい。」という水野先生のお言葉があつたので、先ずは留学中暖めていたショウジョウバエ成虫原基の分化をやろうと考えた。しかし、当時は学園紛争からまだ日が浅く、大学の研究室は荒廃していてとてもショウジョウバエを飼育できるような環境ではなかった。半ばあきらめかけていた頃、たまたまセミナーに出かけた国立予防衛生研究所(現在の感染症研究所)の衛生昆虫部で以後の研究対象となるセンチニクバエと出会うことになった。センチニクバエは大型のハエで、成虫は粉ミルク、角砂糖、水、幼虫は豚レバーがあれば簡単に飼育できる。しかも、幼虫の体を濡らしておくとエクダイソンの分泌が抑制されて蛹化しなくなるため、外から与えるエクダイソンの効果だけを追跡できるという利点があつた。

さて、私が「昆虫免疫」という分野へ入ったのは、ほんの些細なきっかけからであった。私の実験台の向かい側では、同僚がマウスの移植腫瘍に対する種々の化合物の効果を調べていたが、彼は滅菌しない注射筒を使うとマウスの皮膚に炎症が起きたり、感染症を起こしたりするということで、神経質に煮沸滅菌した注射筒を使用していた。私もセンチニクバエの幼虫にエクダイソンを注射するとき、この同僚と同じツベリクリン用の 1 ml のガラス製の注射筒を使用したが、このハエの幼虫はどんなに汚れた注射筒を使っても、感染症を起こして死ぬようなことはなかつた。

この事実に「何故だろう」と疑問を持ったところが私の「昆虫免疫」の出発点であった。まず考えたことは、このハエの幼虫の体液の中には抗菌物質があつて、感染を防御しているのでは



海外だより

はじめに

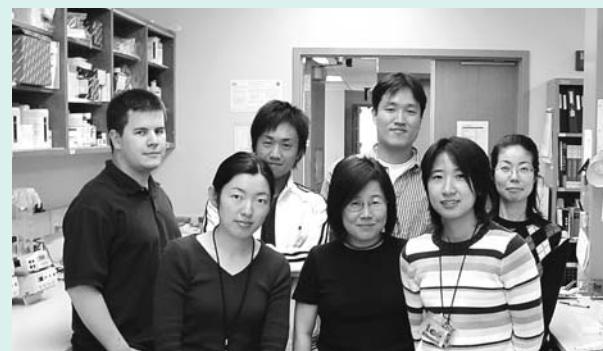
私は、アメリカ合衆国ノースカロライナ州の州都、ラリーにあるノースカロライナ州立大学 Department of Toxicology (毒物学科?) で細胞内シグナル伝達に関する研究をしています。2008年にテニュア審査に通り、今はテニュアを持つ准教授です。本稿では、アメリカ NIH (National Institutes of Health) の研究費の仕組みをご紹介します。これからアメリカで自分のラボを持ちたい研究者の方、また、日本の研究システムを考えるための参考になれば幸いです。

グラントを書く

免疫を含めヒトの病気や健康に関する研究の場合、NIH の R01 というグラントが最も一般的な研究助成です。5 年間、1 年 約 2 千万くらいの研究費がもらえます。これをもらうためには、12 ページの研究計画(シングルスペースでできちぎりに入れて書きます) を提出します。昨年までは 25 ページだったのが大幅に短縮されました。これは、審査する人たちの負担を軽減するための改革です。グラントは 1 年間に 3 回の締め切りが設けられており、提出後 3~4 ヶ月で審査結果がもらえます。

NIH グラントの審査

応募したグラントは、スタディーセクションという審査グループに割り振られます。スタディーセクションはメンバーも含めて公表されています。自分でこのグループで審査してほしいと希望を出すことができます。それぞれのスタディーセクションには、それが専門職であるまとめ役がいます。この人は NIH の職員で、かつては研究をやっていた PhD / MD で、その分野に精通しています。まとめ役が、現役の研究者であるスタディーセクションメンバーのなかからそのグラントに適したプライマリー、セカンダリー、ターシャリーの 3 人のレビューアーを選びます。これが誰なのかは応募者には絶対の秘密です。しかし、メンバーは公表されているので、予想してみることは可能です。プライマリーのレビューアーが最もしっかりと読むことを要求され、この人が審査会でのこのグラントの議論をリードします。いくつかの項目、 significance, innovation とかの項目ごとに点数をつけ批評を書きます。これまでには、この批評が、一人のレビューアーにつき、シングルスペースで 3 ページ以上になることもまれではありませんでした。去年からは、簡潔に箇条書きしようということですが、それでも 2~3 ページにわたっています。個別の項目の点数とは別に、総合点ができます。1 から 9 点までの 9 段階評価で、1 点か一番よくて「exceptional」な研究計画で、9 点が一番悪く「poor」な研究計画となっています。まず、3 人のレビューアーが点数を入れ、まとめ役が集計します。その後、点数順に約半分で



研究室メンバーと一緒に

From

Associate Professor
Environmental and Molecular Toxicology
North Carolina State University, USA

辻順 Jun Ninomiya-Tsuji

線を引き、上位半分だけが選考対象として残ります。ここまでには、主に web を使って行われます。次は、審査会です。NIH のあるワシントン DC の周辺で行われることが多いです。1~2 日で、すべての審査対象のグラントの議論が行われます。プライマリーのレビューアーが簡単な評価を述べ、他のレビューアーが意見を加えます。その議論を参考に、議論の最後にメンバー全員が点数をつけます。まとめ役がこれを集計し、どのような議論があつたか 10~20 行くらいの文書にしを評価結果の最初に付け加えます。点数は全員の平均を 10 倍し、これが最終点です。10 点が満点で 90 点が最低です。次にこの点数を基にグラントを順番に並べます。この順番にはそのスタディーセクションで過去 2 回に審査されたグラントも(分母を増やして審査結果の公平性を増すため) 加え、このグラントが、上からみて何% にあるかを計算します。過去 2 回を含めて最高点のグラントは、グラントの全体数が 100 個だった場合、1% とされます。100 個のうち 10 番目だと 10% です。ここまででは審査会終了後 2~3 日以内に、 NIH の web にアクセスして自分の結果を知ることができます。ここでもう見込みがないことがわかると、がっくりきます。(たいていそうなるのですが。)

お金がもらえるか

次に、それぞれのグラントの研究分野ごとに予算に応じて、何%までのグラントにお金を払うかが決められます。これは、NIH の予算とグラント応募数によって毎年変動します。この 5 年は NIH の予算がのびず、その以前に雇われた研究者の数が多いのでグラント応募数はどんどん増加し、結果として、お金もらえる%が減っています。この決定は、応募書類を提出して後だいたい 5~6 ヶ月でわかります。だめだったら、批評に答えて研究計画を直し、再挑戦します。去年から手直し再挑戦は 1 回しか認められなくなりました。それでもだめだったら、新規の研究計画を作り挑戦します。2010 年にお金をもらえるグラントは、研究分野によって違いますが、8% 以内から 17% 以内くらいのようです。若手を育てるために、PhD を取ってから 10 年以内で、まだ一度も R01 をもらってない研究者は、決まった% よりも 3~5% 悪い点数でもお金をもらえることになっています。

おわりに

NIH グラントの評価書は、論文の review のようで、それをさらに詳しくしたものです。これまでに 10 回以上グラントを出しましたが、もらった評価書に対して「わからっていないじゃないか!」と思うことを多いですが、それをわかつてもらえるように書かなくてはいけない、ということだと思います。少なくとも、研究計画のどこに問題があるのかよくわかります。この評価システムが、グラントを出し続ける意欲につながり、アメリカの研究を支えているかもしれません。

若手の広場 ~若手研究者による最新論文の紹介~

特殊上皮M細胞による粘膜表面の免疫監視機構

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

長谷 耕二 Koji Hase

ヒトには生物分類の六界のうちの五界に属する共生生物が多数定着している。内なる外である腸管管腔は主要な共生の場であり、我々の全身を構成するすべての細胞数を上回る100兆個以上にも及ぶ細菌が常に細菌叢として棲み着いている。さらに腸管内には、食物とともに病原性細菌・ウイルスを含む種々の微生物が侵入していく。そこでわれわれの体は、腸管関連リンパ組織(gut-associated lymphoid tissue; GALT)と呼ばれる生体内で最大の二次リンパ組織を発達させ、生体防御機能を高めてきた。バイエル板に代表されるGALTの誘導装置は、輸入リンパ管を有しておらず、粘膜面より直接抗原をサンプリングする。その中心的な役割を担っているのがバイエル板濾胞上皮(FAE)に存在するM細胞である。

M細胞には管腔側から取り込んだ物質を基底膜側へと運ぶ一方向性の物質輸送が発達しており、この「トランクサイトーシス」を介して細菌のような巨大粒子を取り込み、GALTのリンパ濾胞に受け渡す機能を有するが、その詳しいメカニズムについては長い間不明であった。M細胞は数が少なく特異的な表面マーカーも見つけられていないことから、高効率・高純度の単離精製が難しく、生化学的・分子生物学的解析は困難と考えられてきた。そこで我々はM細胞を含むFAE領域と通常の絨毛領域に分離回収する方法を考案し、そのマイクロアレイ解析の結果を元にM細胞特異的に発現する遺伝子を複数同定した。この中には、GPI型膜タンパク質であるGP2をコードする遺伝子が含まれていた。GP2は1990年に、脾臓臍房細胞に限局して発現する機能未知分子として同定されており、M細胞での遺伝子発現は予想外であった。そこで蛋白質レベルでの発現を調べるために、GP2のモノクローナル抗体を作製してマウスバイエル板FAEの組織染色を行ったところ、GP2は腸管上皮細胞の中でM細胞特異的に発現することを確認した。同様の染色像はヒトバイエル板FAEの生検組織標本でも認められたことから、GP2は種を越えて共通に発現するM細胞のユニバーサル表面マーカーと考えられる。

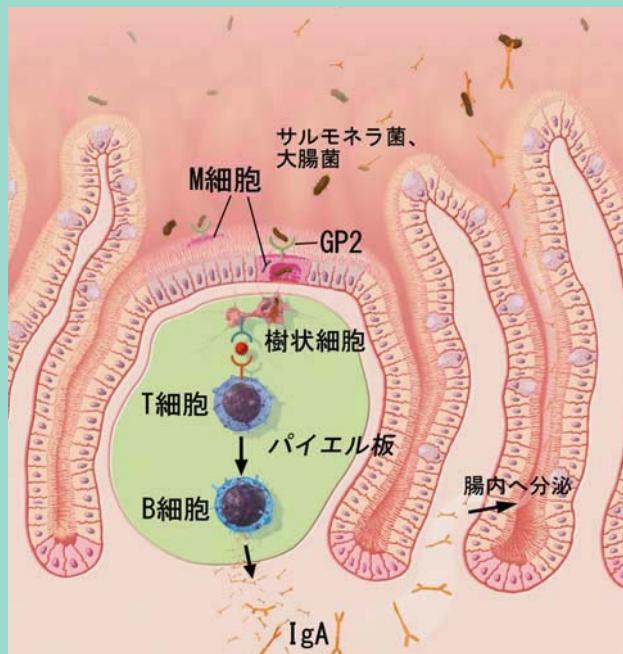
GP2はM細胞の管腔側細胞膜に強く発現しており、抗GP2抗体をマウス腸管内腔に投与すると、抗体はM細胞表面のみならず、細胞内の顆粒状構造にも認められることから、GP2はM細胞の抗原取り込み受容体として機能する可能性が示唆された。それではGP2はどのような腸管内抗原と結合するのだろうか?これを調べるために、リコンビナントGP2タンパク質と何種類かの腸内細菌との結合実験をおこなったところ、GP2は大腸菌およびサルモネラ菌と結合することがわかった。さらに様々な大腸菌の遺伝子変異株細胞を用いた実験から、GP2は菌体表面のI型纖毛を特異的に認識することが明らかとなつた。

M細胞を介するGALTへの腸内抗原取り込みは、効率的な粘膜免疫応答を誘導すると信じられてきたが、これまで実証されていなかった。そこでわれわれは、GP2欠損マウスを用いることにより、GP2を介するM細胞へのI型纖毛細菌の取り込みが、その後の抗原特異的な粘膜免疫応答にどのように影響するかを検討した。この実験の評価系とし

て、破傷風トキソイド(tetanus toxoid; TT)を抗原として発現する遺伝子改変サルモネラ菌の経口免疫モデルを用いた。TT-サルモネラ菌を経口投与した後、マウスバイエル板におけるTT特異的なヘルパーTリンパ球の誘導を測定したところ、GP2欠損マウスでは野生型マウスに比較して抗原特異的なヘルパーTリンパ球応答が著しく低下していた。その結果、GP2欠損マウスでは、糞便中の抗原特異的IgA抗体および血清中の抗原特異的IgG抗体産生量も、野生型マウスに比較して有意に低下していた。以上の結果から、M細胞上に発現するGP2は粘膜表面の免疫監視において重要な役割を果たす抗原取り込み受容体であることが明らかとなった(1)。

本研究により、これまで形態学的解析に終始し、想像の域を出なかつたM細胞の機能について免疫学・細胞生物学的解析を付加することにより、少なくともGP2を介した抗原の取り込みがその後の効率的な免疫応答の誘導に重要であることを証明することができた(下図参照)。新規M細胞マーカーGP2の発見により、今後GP2を標的とした次世代経口ワクチンの開発が進むであろうことは想像に難くない。更に筆者らのグループでは、M細胞の分化メカニズムや抗原トランスサイトーシスの輸送機構など残された難問についても積極的にアプローチしたいと考えている。

<http://leib.rcai.riken.jp/riken/index.html>



図の説明

「GP2依存的なM細胞への細菌取り込みによる免疫応答の発動」
I型纖毛を持つ大腸菌やサルモネラ菌はGP2によってM細胞の基底膜側へトランクサイトーシスされる。M細胞の直下に数多く存在する樹状細胞が細菌を受け取り、T細胞への抗原提示を行い、抗原特異的なヘルパーT細胞がバイエル板内に誘導される。これらのヘルパーT細胞はB細胞のクラススイッチと抗原特異的なIgA抗体産生を促す。産生されたIgAは腸管管腔内へ分泌され、腸内細菌叢の制御や病原性細菌の排除に貢献する。(理化学研究所ニュースレター2010年2月号の表紙イラストを改変して掲載)

Natural helper cellと呼ばれるまで

慶應義塾大学医学部

茂呂和世 Kazuyo Moro

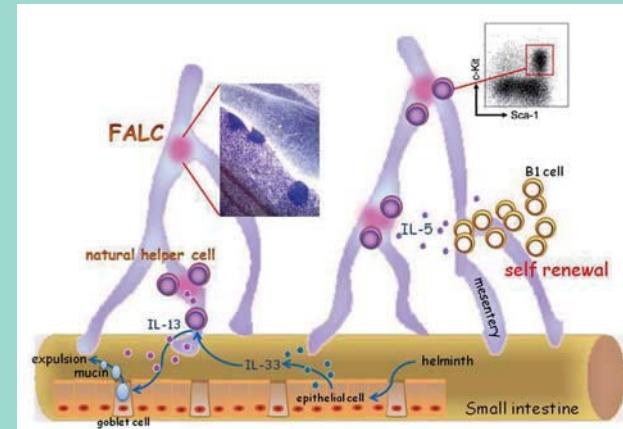
持てる限りの勇気を振り絞り、小安重夫先生にラボに入れてくださいと校舎の前で叫んでから早5年が経とうとしている。振り返ればがむしゃらな5年間だったような気もするし、甘ったれた5年間だったような気もする。ひとつ確実なのは全くゼロからの出発だったことだ。

研究テーマの正しい探し方はわからないが、私には「まず手を動かしてみよう」があつていた。少なくとも5年前の私には、論文を検索し、現在わかっていること、注目されていることを判断する能力は全くなく、半年の間、様々なマウスを解剖し、FACS解析し、免染で染めてみるとしかできなかつた。ある日、腹腔にいる細胞はどこから腹腔に入っていくのか不思議に思い、腹腔に面する臓器を調べてみた。これが腸間膜と私の出会いである。腸間膜は脂肪組織ということもあるためか、多くの免疫学者が興味を持たない組織であったと思う。切片を作成しようと-20°Cでは凍らない油を相手に一苦労した。どうにか油まみれの切片を作り染色してみるとたくさんの脂肪細胞の中にリンパ球の集積があることに気が付いた。偶然の発見、後にFALC(Fat-associated lymphoid cluster)と名付けた組織との出会いである。

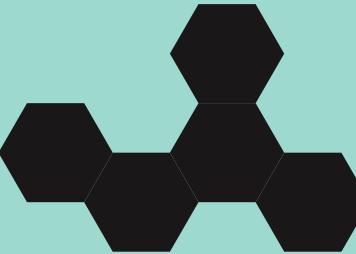
FALCを構成する細胞を調べるために腸間膜から細胞を分離し、FACS解析を行つた。どんな細胞がいるのか見当もつかないので知る限りの抗体を使つた。予想に反してlineage陰性でc-KitとSca-1抗体に染まる細胞群が染色された。後にnatural helper cell(NH細胞)と名付けたLin⁻c-Kit⁺Sca-1⁺細胞との出会いいた。この未知の細胞群はγc^{-/-}マウスには存在せず、電顕による形態学的特徴からリンパ球の一種であることが示唆された。Lin⁻c-Kit⁺Sca-1⁺細胞と聞けば大多数人人が幹細胞や前駆細胞を想像するだろう。私も例外にもれずNH細胞はリンパ球の前駆細胞に違いないと考えた。IL-7受容体やThy-1、CD25、CD44の発現がT細胞前駆細胞であるという妄想に拍車をかけた。大量のマウスを犠牲にNH細胞をひたすら免疫不全マウスへ移入する日々が1年以上続いた。結果は微妙なもので、気まぐれにT細胞が出てくる、といったものだった。なんとかデータはあるけれど果たしてこれで論文を書いていいのか悩める日々だった。その状況を打破したのが河本宏先生との出会いだった。TST-4-DLL1細胞を用いたin vitroでの分化実験の結果、「これはT前駆細胞ではないね」と、非常に明快な結論をいただいた。これが大きな転機となり、NH細胞は前駆細胞ではなく、またROR γ T非依存的に分化することからlymphoid tissue inducerとも異なる新しいリンパ球なのではないかと考えるようになった。

NH細胞を様々なサイトカインで刺激してみたところ、SCFやIL-7存在下で生存し続け、IL-2によって増殖する細胞であることが明らかになった。さらにマイクロアレイ解析によりこの細胞がIL-5、IL-6、IL-13などのTh2サイトカインを恒常的に産生することが示唆され、実際にELISAによりタンパクレベルでの産生が確認された。

腹腔に存在するB1細胞の一部は自己複製により維持されることが知られており、その自己複製はIL-5に依存する。そこでNH細胞の産生するIL-5がB1細胞の自己複製に関与するかを調べるために、NH細胞



Moro K, et al.
Nature. 2010 Jan 28;463(7280):540-4.



を欠損するγc^{-/-}Rag-2^{-/-}マウスにCFSEラベルしたB1細胞のみを移入した群、B1細胞と共にNH細胞を移入した群、さらにB1細胞と共にCD4⁺T細胞を移入した群におけるB1細胞の分裂を調べた。この結果はお気にいりのデータの1つで、とても美しい結果が得られた。NH細胞が存在するときにのみB1細胞の自己複製が亢進されたのだ。T細胞もIL-5を産生することが知られているが、これはあくまでも抗原刺激が入った場合の話である。これに対し、NH細胞は腹腔に面する腸間膜で恒常的に少量のIL-5を産生することから腹腔B1細胞の維持を担うことができる。

この研究で最も驚いた瞬間はIL-33存在下でNH細胞を培養し、その上清中のIL-5やIL-13をELISAによって検出したときだった。通常水色になるはずの発色が真っ黒になり、もう一度希釀しなおしても真っ黒になり、ついに10000倍に希釀してどうにか検量線にのった。IL-33刺激を受けたNH細胞はたった5000個でμg単位に達するTh2サイトカインを産生するのだ。さらにIL-33ほどではないが、IL-25とIL-2の共刺激によりNH細胞は多量のTh2サイトカインを産生することも明らかになった。

IL-25やIL-33は寄生虫感染においてTh2サイトカイン産生を誘導することが報告されていた。そこで、IL-13により誘導される小腸杯細胞の過形成が排虫に重要とされる*Nippostrongylus brasiliensis*を用いてin vivoでのNH細胞の役割を考えることにした。まず、Th2細胞の存在しないRag-2^{-/-}マウスと、Th2細胞とNH細胞の存在しないγc^{-/-}Rag-2^{-/-}マウスにIL-33を投与し、血中のIL-13量を測定した。その結果、Rag-2^{-/-}マウスではIL-13は産生され、γc^{-/-}Rag-2^{-/-}マウスでは産生が認められず、NH細胞がIL-33反応性の主なIL-13産生細胞であることが示唆された。次に、*N. brasiliensis*感染を野生型マウス、Rag-2^{-/-}マウス、γc^{-/-}Rag-2^{-/-}マウスに対し行ったところ、野生型マウスとRag-2^{-/-}マウスではIL-13産生が見られ、小腸における杯細胞過形成も観察されたが、γc^{-/-}Rag-2^{-/-}マウスではいずれも観察されなかった。最後に*N. brasiliensis*感染を行つたγc^{-/-}Rag-2^{-/-}マウスに対し、NH細胞の移植を行つたところIL-13産生と杯細胞過形成が観察され、NH細胞の寄生虫感染における重要な役割が示された。

NH細胞がnatural helper cellと名付けられるまでにはいくつか名前が付けられた。発見当初は「Lin⁻c-Kit⁺Sca-1⁺細胞」。他に呼びようがなかったからなのだが、これはいかにも呼びにくく、「mLSK」という名に変わった。MesentericのLSK細胞ということなのだが何かに分化するはずだという想いもこもっている。そして小安先生のつけた愛称は「節操無し細胞」。PMA+ionomycin刺激によってTh2サイトカインの枠を飛び出してIFN γ も産生し、IL-33刺激により大量のTh2サイトカインを産生することからと思われるが「見つけたやつと同じで節操無し」と度々言われるのが気にかかる。どれもなかなか捨てがたい名だが、最終的には、IL-2により増殖し、Th1サイトカイン産生を行うことで自然免疫を担うnatural killer cellに鑑み、この新しいリンパ球をnatural helper cellと名付けた。

企業の研究所紹介

革新による価値のクリエーション

日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社 取締役 神戸医薬研究所長

西河芳樹 Yoshiaki Nishikawa

ペーリンガーインゲルハイム(BI)は1885年、ドイツのライン河畔の町インゲルハイムに誕生した製薬会社で、社名は、地名と創業者のアルベルト・ペーリンガー氏の名前にちなんだものです。現在、BIは全世界に約140社、41,000人を超える社員を擁し、世界でもトップ20の国際製薬企業に成長しております。1961年に正式に日本に進出し、兵庫県川西市に日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社(NBI)を設立しました。NBIの業務内容は、医薬品の研究開発、輸入、販売などで、2009年12月31日現在、日本では1,736名がこれらの業務に従事しています。

革新を重んじる風潮により、長年にわたり、BIは研究開発に注力してきました。BIが研究開発を行っている領域は主として、呼吸器、循環・代謝性疾患、中枢神経、免疫と炎症、抗癌、抗ウイルス剤で、バイオ医薬品の開発も行っております。主要な研究拠点は北米、ヨーロッパ各国にあり、日本での創薬研究の拠点として、1969年に川西医薬研究所を設立、北米、ヨーロッパとの連携によりグローバルに創薬活動を展開しています。

2008年11月、本社の東京移転にともない、川西医薬研究所は神戸先端医療センター地区(ポートアイランド第二工期)に神戸医薬研究所として新設されました。総床面積約7,000平方メートル、6階建てのビルに、遺伝子、細胞培養の研究室を始め創薬部門の研究室、トランスポーターの研究等の薬物動態の研究室、剤型研究のラボを兼ね備えています。研究員は多国籍の研究者を含め約100名在籍し、日夜仕事に励んでいます。

近隣には、先端医療センターを始め発生生物学研究所、R&Dイメージングセンター、スーパーコンピューター等の理化学研究所のセンターが多数設置されています。また、医学関連のベンチャー企業も数多く誘致され、医療、看護、病院、製薬、創薬、診断薬、画像診断、核医学等の施設がコンビナートを形成しています。

またRIラボ、動物飼育施設、細胞プロセシングラボ、教室、会議室、倉庫等のオープンアクセスが柔軟で、徒歩圏内で利用できることから、さながら総合大学のキャンパスのように我々も大いに活用させていただいております。さらに、新幹線(新神戸)、空港(神戸空港)、在来線へのアクセスが便利であることもこの地区の利点です。

我々の活動は広範にわたっており、製剤研究部門はBIのバイオラインの製剤開発の一端を担い、日本の優れた製剤技術を固形製剤の開発に生かしています。薬物動態部門は、同じくBIのバイオライン化合物のトランスポーター・プロファイリングを行うことにより、薬物間の相互作用を開発早期に予測しております。分子生物学研究部門では、日本での免疫学研究が世界のトップクラスであることを最大限に活用し、呼吸器疾患、免疫・炎症、循環・代謝性疾患領域において、免疫学を基盤とする国内の多くの研究所、大学との共同研究を積極的に進めて新規創薬ターゲットの探索を進めることにより、新しい薬の種となる受容体、蛋白因子、酵素、転写因子等を見出し、ハイスクローパットスクリーニング用のアッセイシステムを作り出し本社の開発システムに乗せてています。

分子生物学研究部門は主に、呼吸器疾患研究グループ、免疫・炎症研究グループ、循環器・代謝疾患研究グループの三つのグループで構成されています。呼吸器疾患研究グループは、喘息の分野では、IgEを介するアレルギー反応に関連する医薬品ターゲットを、COPD(慢性閉塞性気管支炎)の分野においては、喫煙や気道粘液の過剰分泌、あるいは好中球の浸潤などによる肺の炎症反応に関わる分子を探索しています。

免疫・炎症研究グループは、慢性自己免疫疾患の発症や進行の背景にある仕組みに注目し、創薬に向けた新しいターゲットを同定、評価するために研究を行っています。現在、ゲノムワイドなcDNA/siRNAスクリーニングにより、自己免疫疾患発症の鍵となるTh17細胞の分化に関わるターゲット分子を同定しようとしています。また、医薬品ターゲットを評価するため、数々の重要な自己免疫疾患モデル動物を作製し、新しい可溶性タンパク質や抗体を用いた治療法を試験しています。

循環器・代謝疾患研究グループは、2型糖尿病、肥満ならびに脂質代謝異常に於いて重要な役割を担うターゲット分子に研究の重点を置いていますが、免疫と代謝疾患の関わりにも興味を持って研究を行っております。

新規研究員の採用は、今のところ研究所の拡大計画はなく空きのポストが出れば充足している状況です。研究員に求められる資質は優れた研究者であることはもちろん国際的に活躍できる人材であることです。各部署では専任の英語教師を雇うなど、所員の英語力の強化を目指しており、また、社会人大学院への入学を奨励する等、社員教育に力を注いでおります。個々の社員の価値を高めることで、研究所自体の水準を国際的に通用するレベルに保ち続け、アンメットニーズを満たす創薬を目指して、所員一同、日々精進しております。



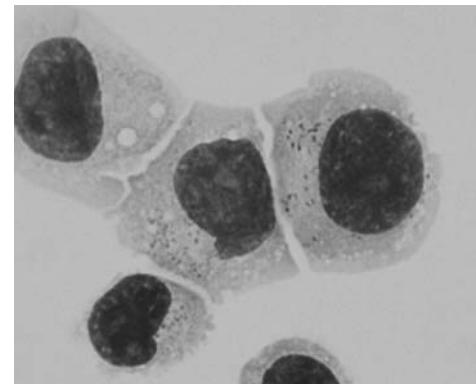
企業の研究室から生まれた不思議なT細胞

株式会社林原生物化学研究所 研究センター基礎細胞研究部門主管

中村修治 Shuji Nakamura

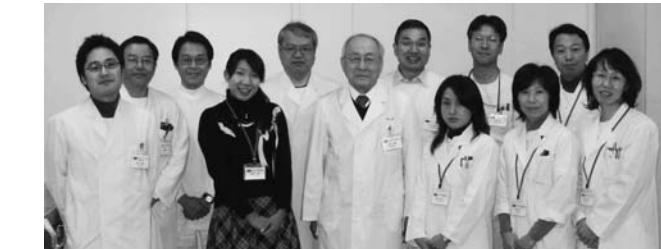
岡山駅から南へ10キロほど進むと、瀬戸内海へとつながる児島湾のすぐ手前に落ち着いたレンガ壁の建物が現れてくる。林原の4つの研究部門のうち3つ(医薬、糖質、基礎細胞)がここに集約されており、そのうちのひとつ基礎細胞研究部門(細胞研)が私たちの日々の研究の場となっている。細胞研は1980年に創設され、現在は3代目の木畠正義所長(MD)のもと総勢12名のスタッフが研究に励んでいる。創設以来の理念は基礎研究である。林原はそもそも研究開発型企業であるがその中でも細胞研は特に基礎研究を重視している。1番の特徴は大規模な細胞バンクを保有していることで、ヒトの血液細胞のバンクとしてはその種類の多さで世界でもトップクラスである。白血病やリンパ腫由来の細胞が多く占め、これらの細胞を使ってこれまでがんや免疫、再生医療の研究を続けてきた。そこに4年ほどまえにブレイクスルーが起った。

当時、臍帯血を用いて造血幹細胞の研究を行っていたが、あるときコントロールとして置いたCD34陰性の単核球画分から非常に増殖の盛んな細胞がblast化すること偶然観察した。詳しい解析の結果、blast細胞はMLR抑制活性を示すT細胞つまりTreg細胞であることが分かった。しかし奇妙なことにそのフェノタイプはCD4+CD8+のダブルポジティブを示し、また特に免疫原として使つていなくてもかかわらずヒトの着生系腫瘍細胞に対して傷害活性を持つていた。このT細胞、臍帯血由来のT細胞ということで“臍(へそ)”の別名である“ほぞ”を借用してHOZOT(ホゾティー)と命名した。その後、HOZOT細胞が従来のT細胞、Treg細胞と異なる特徴を備えていることが明らかになり、現在では細胞研が最も力を入れているプロジェクトとなっている。研究テーマのなかでも特に重要なのは、なぜこのような細胞が誘導してきたのかメカニズムを探ること、そしてFOXP3のようなHOZOTを規定するマーカー分子を見出すことと考えている。誘導メカニズムに関しては昨年効率的な培養法の開発に成功し攻め口が見つかった。マーカーに関してはマイクロRNA、核内レセプター、ケモカインなどの分子を手がかりに標的を絞り込んでいく。将来的にはHOZOTによる免疫疾患やがんの治療といった臨床を目指している。その一方でHOZOTの奇妙な性質を解明することで新発見があることを期待している。



HOZOT細胞のサイトスピン像です

木畠正義所長(写真中央)と研究所のスタッフです



HOZOTプロジェクトに限らず細胞研が得意とするのは細胞培養である。細胞培養はローテクだと思っている方がいるかもしれないがなかなか奥が深い技術である。たとえば、まったく同じ細胞を同じように培養しても必ずしも同じように増殖してくるとは限らない。細胞密度の問題、液量の問題、継代のタイミングなどが微妙に影響することがある。特に面白いのはHOZOTのように2種類以上の細胞を同時に培養する共培養系である。1種類の細胞ではすぐに死んでしまうのに共培養では培地の交換なく両方の細胞が長期間生存し続けることがある。だから細胞培養は不思議である。倒立顕微鏡の下に現れる細胞の様子にはまだまだ説明できない現象がたくさん残っていると感じさせられる。

ここで少し我々の細胞バンクの紹介をしておきたい。細胞バンクの細胞株は一定の条件の下で国内外を問わず希望する研究者に無償で配布している。白血病由来の細胞株として250種類以上維持しており、多種類の細胞を必要とする網羅的な解析が可能のことや、細胞研でしか手に入らない珍しい細胞株もあることから多くの研究者に重宝がられている。我々の細胞バンクに興味を持たれた方はご連絡ください。

今回、企業の研究室ということで紹介させていただいた。研究室としては大きな規模ではないが、地方という不便あるいは企業というハンディを感じさせない研究を行っていると自負している。また、研究者に対してモチベーションを高めるという意味で意欲のある人には学位取得の環境も整えており、現在、細胞研では5名の研究スタッフが入社後に学位を取得している。最近の研究環境は公的あるいは民間を問わず厳しさを増しているため新たな研究スタッフの採用も難しくなってきており、林原で自分の能力を発揮したいという方は挑戦してみてください。

最後に、弊社の研究気質なるものを紹介して締めくくりたい。林原には「一つのことをあきらめずに続ける」という社風がある。トレハロースの研究、IL-18の研究、そしてHOZOTの研究もそういった社風が生まれてきたと考えている。先哲の言葉を借りれば「功在不舍：功は舍(や)めざるにあり」(荀子勸学編)ということになろうか。

14TH INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY

第14回国際免疫学会議

~21世紀における免疫学の潮流：感染症、癌、自己免疫疾患、アレルギーの撲滅をめざして~

2010.8.22.sun-8.27.fri

<http://www.ici2010.org/jp/index.html>

主 催：日本免疫学会 (JSI)

共同主催：日本学術会議

共 催：日本臨床免疫学会 (JSCI)

開催場所：神戸ポートピアホテル、神戸国際展示場

「神戸港」



「布引の滝」



JSI Newsletter vol.18 No.2

日本免疫学会ニュースレター [日本免疫学会会報] 第18巻 第2号(通巻35号) 2010年4月23日発行

JSIニュースレター編集委員

吉村昭彦 慶應義塾大学医学部 荒瀬 尚 大阪大学微生物病研究所 渋谷和子 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 濑谷 司 北海道大学大学院 医学研究科 西村泰治 熊本大学大学院 生命科学研究部

安友康二 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 山崎 晶 九州大学 生体防御医学研究所 石井直人 東北大学大学院 医学系研究科 鈴木 忍 日本ベーリングインターナショナル株式会社 堀 昌平 独立行政法人理化学研究所

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://wwwsoc.nii.ac.jp/jsi2/>