

RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2011
 RCAI - RIKEN Research Center for Allergy and Immunology
 The Japanese Society for Immunology

**New Horizon in Immune Regulation
 -Bridging Innate and Acquired Immunity-**

Date: July 7 (Thu)-8 (Fri)
 Place: Pacifico Yokohama, Japan
 Registration for Symposium:
 March 10-June 10

I. Recognition by innate sensor
 Eicke Latz University of Bonn
 Sho Yamasaki Kyushu University
 Tadatsugu Taniguchi The University of Tokyo
 Toichiro Iwakura The University of Tokyo

II. Innate cell subsets and function
 Alberto Mantovani University of Milan
 Dmitry I. Gabrilovich University of South Florida
 Shigeo Kayama Keio University
 Tomohiro Yoshimoto Hyogo College of Medicine
 Mitchell Kronenberg La Jolla Institute for Allergy & Immunology
 Foo Y. Liew University of Glasgow

III. Interface between innate and acquired immunity
 William R. Heath The University of Melbourne
 Tsuneyasu Kishida Osaka University
 Yong-Jun Liu The University of Texas
 Shin-ichiro Fujii RIKEN RCAI

IV. Lymphocyte subsets and effector function
 Alexander Y. Rudensky Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
 Thomas F. Tedder Duke University
 Masato Kubo Tokyo University of Science, RIKEN RCAI

V. Immunological memory and application
 Stephen P. Schoenberger La Jolla Institute for Allergy & Immunology
 Rafi Ahmed Emory University
 Joseph C. Sun Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
 Mark J. Shlomchik Yale University
 Kenji Ichi National Institute of Biomedical Innovation

Organizers:
 Masaru Taniguchi (RCAI), RIKEN
 Kazuo Sapporo (RCAI), JRI
 Yoshiko Hirano (Chairman of the Steering Committee)

For more information and applications visit
<http://web.rcai.riken.jp/en/rcaisymp/2011/index.html>

RCAI - JSI International Symposium on Immunology 2011

New Horizon in Immune Regulation-Bridging innate and acquired immunity-

<http://web.rcai.riken.jp/en/rcaisymp/2011/index.html>

日時 / 2011年7月7日(木)~8日(金) 場所 / パシフィコ横浜
 参加費 / 無料 (要事前登録: 3月10日~6月10日)

事前登録及び問合せ先 上記URLよりご登録、お問合せ下さい。*登録は、先着600名で締め切らせて頂きます。

主催 / 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(RCAI)、日本免疫学会(JSI)
 講演者(順不同、敬称略) / Eicke Latz(University of Bonn, Germany) / University of Massachusetts, USA) / 山崎 晶(九州大学) / 谷口維紹(東京大学) / 岩倉洋一郎(東京大学) / Alberto Mantovani(University of Milan, Italy) / Dmitry I. Gabrilovich(University of South Florida, USA) / 小安重夫(慶應義塾大学) / 善本知広(兵庫医科大学) / Mitchell Kronenberg(La Jolla Institute for Allergy & Immunology, USA) / Foo Y. Liew(University of Glasgow, UK) / William R. Heath(The University of Melbourne, Australia) / 改正恒康(大阪大学) / Yong-Jun Liu(The University of Texas, USA) / 藤井 眞一郎(理化学研究所) / Alexander Y. Rudensky(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, USA) / Thomas F. Tedder(Duke University, USA) / 久保允人(東京理科大学/理化学研究所) / Stephen P. Schoenberger(La Jolla Institute for Allergy & Immunology, USA) / Rafi Ahmed(Emory University, USA) / Joseph C. Sun(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, USA) / Mark J. Shlomchik(Yale University, USA) / 石井 健(医薬基盤研究所)

*講演は全て英語で行われます。

免疫ふしぎ未来 2011

2011.8/21
 10:00~17:00
 日本科学未来館7階

シゴトワーク (特等CR1)
 顕微鏡観察エリア (特等CR2)
 免疫入門エリア (特等CR2)
 パネル展示
 免疫研究の最新情報 (特等CR2)

免疫ふしぎ未来 2011 in Tokyo

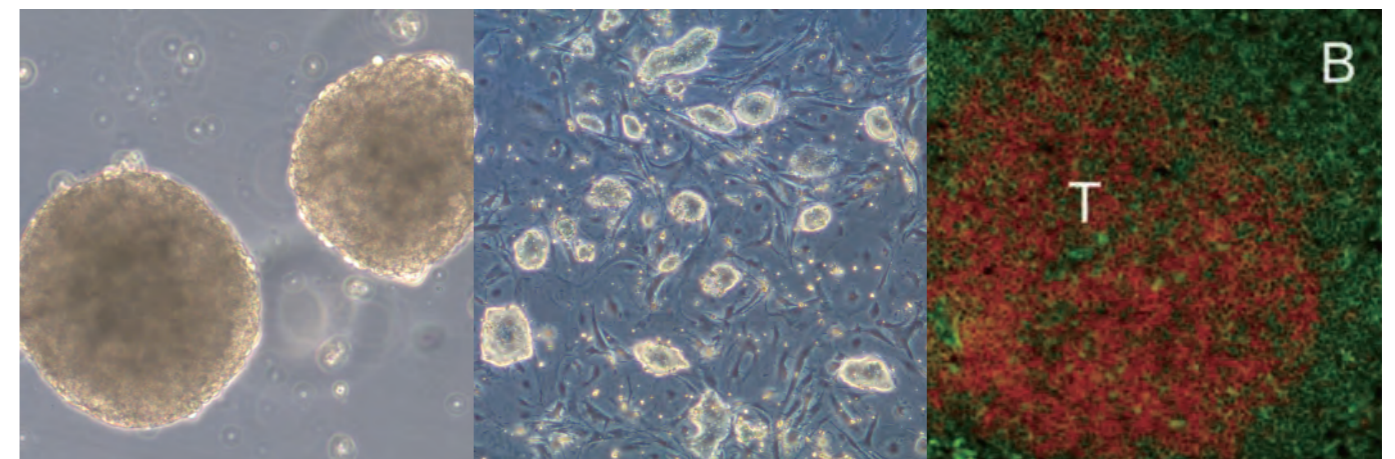
日時:平成23年8月21日(日) 10時~17時
 場所:日本科学未来館7階
 実行委員会委員長:善本隆之
 (東京医科大学 医学総合研究所 免疫制御部門)
 E-mail: yoshimot@tokyo-med.ac.jp

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 瀬谷 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 生命科学研究所 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 生体防衛医学研究所
 石井直人 東北大学大学院 医学系研究科 鈴木 忍 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 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://www.soc.nii.ac.jp/jsi2/>



表紙写真 / (左・中)B細胞由来のiPSコロニー(P22)、(右)人エリンパ節のB細胞、CD4、CD8T細胞(P20,21)

JSI Newsletter

Vol.19 No.2

Spring 2011

日本免疫学会会報

The Japanese Society for Immunology Newsletter

特集!

- ① ワクチン~開発の現状と展望
- ② Synthetic Immunology ~免疫学の新しい潮流

日本免疫学会 学会賞・奨励賞 / うちのとくいわざ / 新しい研究室を開くにあたって
 免疫学ことはじめ / 企業の研究所紹介 / 若手の広場 / 海外だより

CONTENTS

東日本大地震に被災された学会員の皆様のご無事と一日も早い復旧をお祈りいたします

日本免疫学会 学会賞・奨励賞

河本 宏／長谷 耕二／大洞 将嗣／常世田 好司／新田 剛／野地 智法

P3

報告 日本免疫学会シンポジウム

樺木 俊聡／高井 俊行

P6

関連学会報告 日本アレルギー学会／日本比較免疫学会 ／Keystone Symposia TGF- β in Immune Responses

中島 裕史／川畑 俊一郎／丸山 貴司

P8

特集1 ワクチン～開発の現状と展望 (guest editor:石井健)

石井 健／荒木 幸一／寺部 正記／武下 文彦／佐々木 津

P10

特集2 Synthetic Immunology～免疫学の新しい潮流 (guest editor : 渡邊武、高浜洋介)

渡邊 武／Michael Reth／高浜 洋介／Tom Cupedo／石川 文彦／河本 宏／小原 収

P14

うちのとくいわざ 人工リンパ節、iPS、in-silico免疫

小野 健一郎・八木 香澄・小林 由佳・渡邊 武／和田 はるか／中岡 慎治

P20

新しい研究室を開くにあたって

前仲 勝実／田村 智彦／近藤 元就／今井 由美子

P24

免疫学ことはじめ

矢田 純一／羽室 淳爾

P26

企業の研究所紹介

小松 弘嗣／服部 有宏

P28

若手の広場

新 幸二／鈴木 淳

P30

海外だより

伊藤 寛明／村井 政子／石亀 晴道／安芸 大輔

P32

From the Editor

吉村 昭彦

P34

Information

P35

T細胞という種の起源



理化学研究所
免疫・アレルギー科学総合研究センター
免疫発生研究チーム チームリーダー

河本 宏

このたびは免疫学会賞を頂き、大変光栄に思います。選考委員の皆様、ありがとうございました。感謝すべきひとはあげればきりがないのですが、取り分け基礎研究の進め方のイロハから教えて頂き、ずっと「共闘」してきた桂先生には、特に御礼を言いたく思います。

医学部卒業後3年間は医者をして、その後京大の第一内科(現血液腫瘍内科)の大学院に入り、輸血部の伊藤和彦教授の研究室で遺伝子治療の研究に従事しました。大学院では土日は必ず休むし、夏休みも1ヶ月とるという不真面目な生活を5年も送ってしまい、結局3ページくらいの症例報告のような論文ひとつしか書けず、学位もままならない状況でした。市井の病院に戻る前に基礎研究を一度きちんと経験してみたいと思って、1994年、32歳の時、胸部研(現再生研)の桂義元先生の研究室の門を叩きました。

桂研では研修生という立場でしたが、真面目に研究に取り組み、一年くらいして、「胸腺に移住する前駆細胞は何か」という研究テーマを与えられました。これは今回頂いた賞の題目「造血幹細胞からT前駆細胞にいたる系列決定過程に関する研究」に直結します。まもなく分化能を1個の細胞のレベルで調べられる方法の検討を始めました。私はストローマ細胞を用いた方法をあれこれ試していましたが、ある日桂先生が胎仔胸腺との共培養をベースにはどうかと提案され、条件検討の結果、数ヶ月でMLP (multi-lineage progenitor) アッセイが動くようになりました。ちょっと手間はかかりますが、T、B、ミエロイド系への分化能を同時に検出できる唯一のin vitro培養法です。

MLPアッセイでマウスの胎生期肝臓の造血前駆細胞を解析すると、T細胞、B細胞、ミエロイド細胞をつくる多能前駆細胞が検出できました。一方、T細胞しかつからないものもありました。勿論、それだけでは播かれた細胞が最初からT系列へ決定していたことの証拠にはなりません。しかし、そういう前駆細胞が多能前駆細胞を含まない分画の中に多数検出され、T系列に決定された前駆細胞が存在することが強く示唆されました。

もうひとつ重大なことに気がつきました。T細胞とB細胞だけをつくるような前駆細胞は、何度実験を繰り返しても検出されなかったのです。そのかわりに、T細胞とミエロイド系細胞、B細胞とミエロイド系細胞という組み合わせの細胞を生成した前駆細胞はコンスタントに検出されました。これらの知見から、「古典的な造血モデル、すなわち最初の分岐点でミエロ-エリスロイド前駆細胞とT-B前駆細胞がつけられるとするモデルは間違っているのでは？」と考えるようになりました。

その後の赤血球への分化能も含めて調べたデータなども合わせ、桂先生と共に考察を重ねた末、2001年に新しい造血モデルとしてミエロイド基本型モデルを提唱しました。このモデルでは、幹細胞からミエロ-エリスロイド前駆細胞とミ

エロ-リンフォイド前駆細胞がつけられ、後者からミエロイド-T前駆細胞とミエロイド-B前駆細胞段階を経てT前駆細胞とB前駆細胞がそれぞれつけられるとしています。ミエロイド系への分化能を基本プログラムとして保持しながらエリスロイド、T、B系列への特化が進むというコンセプトを提唱しています。

桂先生が引退する前年の2001年に、京大医学部の湊長博先生の研究室の助教として雇って頂きました。この頃は基礎研究者としてやっていくことに迷いは無くなってました。ほどなく理研の免疫センターのリーダーの募集があり、採用され、建物が出来た2004年からは横浜に移りました。理研での研究環境は申し分のないものでした。理研では胸腺に移住する前駆細胞について、胎生期に関してはT前駆細胞が移住するという確証を得ました。また造血系の初期分化についても、ミエロイド-T前駆細胞が存在することを実証しました。MLPアッセイでは胸腺中の初期の前駆細胞はT前駆細胞として検出されましたが、より詳細に分化能を調べると、ミエロイド-T前駆細胞と呼ぶべき細胞だということが分かったのです。さらにこのミエロイド-T前駆細胞が胸腺でマクロファージを産生していることも示しました。これらの知見は、古典的モデルが正しくないことの確証と考えています。

最近、ミエロイド-T前駆細胞からT前駆細胞へ完全に決定される過程が、分化の節目となる大事なステップであることを明らかにしました。ある培養条件ではこの過程の直前で前駆細胞が分化を停止して自己複製サイクルに入ること、さらにBcl11bという転写因子がこのステップに必須であることを示したのです。このように、「造血幹細胞からT前駆細胞にいたる系列決定過程」で起こるイベントの基本的な事象のかなりの部分を自分達で明らかにできたと思います。

細胞分化というのは、進化の結果積み重ねられて来たプログラムの現われです。従って細胞分化の本質を読み解くためには、系統発生的にみた細胞種の分化の過程も理解する必要があります。さらに、細胞種の分化や系統発生を知ることは、免疫という現象の理解に必要だと考えます。免疫細胞がこうも多様な細胞種をもつに至ったのは、獲得免疫系を病原体の排除にいかうまく使うかという進化の試行錯誤の末である事は明らかです。すなわち、抗原レセプターの多様な抗原特異的認識機構を効率よく使うための進化の実験の結果が、今の脊椎動物の免疫系にみられる複雑な細胞社会だということです。

今後の研究は、そういう視点も含めて進めて行ければと考えています。また、T細胞の分化を支持する環境を理解する必要があると思います。胸腺上皮細胞の分化過程の研究も始めています。さらに、研究の結果得られた知見や技術を臨床に応用する方向の研究も進めたいと考えています。免疫学会賞を頂いたことを励みとして、今後も精進したいと思います。

第5回 日本免疫学会 奨励賞を 受賞して



理化学研究所・免疫アレルギー
科学総合研究センター、JSTさきがけ
e-mail: khase@rcai.riken.jp

長谷 耕二

この度は、第4回日本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大野博司先生に心より御礼申し上げます。

このような身に余る賞を頂いたのは、ひとえに上司や同僚、学生など周囲のサポートに恵まれたお陰だと考えております。特に大野先生は、8年前留学先から帰国するためのポストが無く困っていた折、一度も面識の無かった私を金沢大の助教として採用して下さいました。私が与えられた研究テーマは、発見から30年以上にも亘り謎に包まれているM細胞のマクロ抗原取り込み機能の解明でした。しかしながら、当時、M細胞の表面マーカーは特定されておらず、そのために生体内から単離することは困難でした。そこで1997年にScienceに報告されたリンパ球と上皮細胞の共培養によるM細胞誘導系を試みましたが、いくら条件を変えてもそれらしい細胞ができず、悪戦苦闘を続けるうち時間だけが瞬く間に過ぎていきました。そもそもマーカーが見つからない段階で誘導実験を続けることに無理を感じましたので、マーカー分子の同定に方針を換えることにしました。その時に思い出したのが、たまたま私が帰国する直前に、入れ違いで留学に来られた飯村光年先生(東京女子医大・当時)より教わった実体顕微鏡下での上皮剥がし法でした。この方法を応用することでM細胞を多く含んだパイエル板上皮シートを調整することが可能となりました。そこから一気に研究が加速しGP2を始めとするマーカー分子を同定し、更にはGP2ノックアウトマウスを使って抗原特異的な粘膜免疫応答におけるM細胞の重要性を示すことができました。振り返れば、もしあの時に上皮剥がし法を教わることがなければ、恐らくこのようなセレンディピティを得ることもなかったはずですので、つくづく幸運に恵まれたと思います。今回審査対象となった2報の論文では多くの先生方のお力添えを頂きました。中でも抜群のセンスでGP2を同定してくれた元同僚の河野和也研究員と、経口免疫実験のご指導を頂いた東京大学医科研の清野宏先生には大変お世話になり感謝しております。

これからもM細胞を始めとする粘膜免疫系の解析を通じ世界に向けて成果を発信出来るよう精進したいと思います。免疫学会の諸先生方にはご指導、ご鞭撻の程どうぞよろしくお願い申し上げます。

生物の 複雑さに 魅せられて

～DryからWetへの転身～



東京医科歯科大学
「歯と骨のグローバルCOEプログラム」
email: ohora.gcoe@tmd.ac.jp

大洞 将嗣

この度は、第5回日本免疫学会研究奨励賞を受賞する栄誉に浴し、身に余る光栄で誠に有難く存じます。これまで御指導いただきお世話になった諸先生方、選考委員の先生方、そして私を推薦して下さいました黒崎知博教授に心よりお礼を申し上げます。

私は、もともと情報工学科で自動制御学やニューラルネットワークなどを用いて、視覚制御のシミュレーションプログラムを組んでいました。当時、生物をモデルとしたアルゴリズムをもっと理解し、いつかシミュレーションプログラム(今であればe-cell)を組みたいとの思いから、大阪大学大学院医学研究科の修士課程に進学し、濱岡利之先生の研究室で免疫学と細胞内シグナル伝達の研究を始めました。濱岡研では、緒方正人先生のご指導のもと、チロシン脱リン酸化酵素の研究を行い、分子生物学、免疫学の基本的な手技に加え、生体内のシグナル伝達の面白さと生物の奥深さを学びました。

次に、関西医科大学の黒崎知博先生から、「助手でうちに来ないか？ただし返答は24時間以内。」というありがたいお誘いを受け、2年間の濃密で貴重な時間を過ごしました。黒崎先生からは、研究に対する熱意やポジティブな思考を学び、「お座り」と勝手に名付けていた、たとえ半日におよぶ叱咤激励(限りなく説教)を受けても耐えられる忍耐力、精神力、討論する能力をつけていただきました。さらにその後、NFAT研究の第一人者であるハーバード大学のAnjana Rao博士の下へ留学する機会を得ました。Anjanaから提案されたテーマはNFATやクロマチン絡みではなく、「CRACチャネルを介したストア作動性カルシウム流入」という思いがけないもので、非常に挑戦的、かつ競争の激しいものでした。この時、以前に黒崎先生が私に熱く語られた「カルシウムチャネルやってみんか？絶対面白いんや!」の言葉がなければ、この提案に興味を抱くこともなかったと思っています。その後4年半、ハーバード大学内の熾烈な競争を経験し、さらに黒崎先生を師ではなく競争相手としながらも、なんとか成果を出すことができました。結果的に、この2つの研究室での研究成果が、今回の受賞対象となりました。

このように、多くの尊敬できる恩師、先輩、同僚、そして研究テーマにも恵まれ非常に幸運だったと思います。また、いくら冗長性があっても、本質的に重要なものはシンプルであることは、生物学でも工学でも同じであることを痛感しました。現在も、高柳広先生のご好意の下、「カルシウムと自己免疫疾患」というテーマで研究をしています。本賞の受賞を励みとして、免疫学に一層邁進していければと思っています。そして、当初の目的からすっかり外れて医学生物学そのものにどっぷり浸かってしまった者としては、e-bodyの開発に繋がるような本質を解明する研究をしたいと思っています。末筆ではありますが、今後とも免疫学会の先生方のご指導、ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

研究奨励賞を 受賞して

～細胞のライフスタイル～



千葉大学大学院
医学研究院 免疫発生学
email: tokoyoda@faculty.chiba-u.jp

常世田 好司

この度は日本免疫学会研究奨励賞を賜り、大変名誉に感じております。選考委員の先生方、ご推薦頂きました中山俊憲先生、また今までお世話になりました諸先生方に心よりお礼を申し上げます。

私は学部生の時に、東京理科大学生命科学研究所において、中山俊憲先生と久保允人先生、新井孝夫先生のご指導の下、ヘルパーT細胞の細胞内シグナル伝達経路について研究を行いながら、免疫学の基礎と面白さを学び、免疫学の研究に非常に興味を持つようになりました。博士課程では、大阪大学大学院薬学研究科の山元弘先生と辻川和丈先生の下、免疫系における神経ペプチドの役割について研究を行いました。神経ペプチドという分子の性質から、生体内における免疫システムといった考え方を考える機会が多く、幅広い視野で免疫学を学ぶことが出来ました。その後、京都大学再生医科学研究科の長澤丘司先生の研究室へ移り、組織内には細胞1個1個に適した環境(ニッチ)が存在し、分化することと環境を変えることが相関することを明らかにしました。ドイツのリウマチ研究センターに移ってからは、学生時代に培ったヘルパーT細胞を中心とした生体内免疫システムという考えと京都で培った細胞に適した微小環境による維持メカニズムという考えを1つにし、記憶ヘルパーT細胞が長期で維持される生体内メカニズムの解明に取り組みました。Andreas Radbruch先生とともに、生体内で記憶ヘルパーT細胞は循環しているのか、特定の組織で維持されているのか、という疑問を解決しようと試みました。その結果、それらの細胞は抗原が消失すると、末梢血やリンパ節にほとんど検出されなくなり、大部分が骨髄内に維持されることが分かりました。つまり、記憶キラーT細胞などは異なり、記憶ヘルパーT細胞は循環せずに特定の組織に定着し続けることが示されたこととなります。しかし、この研究はあくまで解剖学的なアプローチであり、その事実が免疫現象に及ぼす役割や意義を解明するためには、まだ多くの研究が必要になると考えられます。

現在千葉大学大学院医学研究院にて、再び中山俊憲先生の下、これら記憶ヘルパーT細胞が何故骨髄に定着する必要があるのか、その役割や意義を解明しようとしています。具体的には記憶ヘルパーT細胞を中心に、それらが発生する段階から二次免疫応答を引き起こす段階までを、ストローマ細胞や抗原提示細胞、B細胞との相互作用を解析しながら研究を進めています。これらの研究より、多くの細胞が意味を持って各々特定の環境に局在していることがわかってきており、改めて生命現象の複雑さと効率の良さに日々驚かされています。今後も、わかったようでわかっていない免疫現象の解明に少しでも貢献したいと考えておりますので、是非免疫学会の諸先生方のご指導やご鞭撻を頂きますよう、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

とびっきりの 大発見を夢見て、 手加減なしの サイエンスを



徳島大学 疾患ゲノム研究センター
遺伝子実験施設・生命システム形成分野
email: nitta@genome.tokushima-u.ac.jp

新田 剛

第5回日本免疫学会研究奨励賞を賜り、誠に光栄に存じます。本賞に推薦して下さいました高浜洋介先生に深く感謝致します。また、これまでご指導、ご支援をいただきました多くの先生方に心より御礼申し上げます。

私の研究生生活のスタートは、山口大学農学部 情報生化学研究室への配属でした。まだ学部3年生。20歳。バカでした。研究なんて何もわかりません。クローニングって何ですか？ 頭の中は格闘技とヘヴィメタル。デスマタルも少々。ヴォォォ！失礼しました。そんな私を熱心に教育(矯正)していただき、分子生物学の基礎を教えてくださいました山田守先生にはいくら感謝しても足りません。おかげで私は科学研究の楽しさに目覚め、修士課程では細菌のプログラム細胞死を研究し、論文も発表することができました。その後、ウイルス学に興味をもち、東京医科歯科大学の山本直樹先生の研究室に入門し、山岡昇司先生のご指導のもと、ウイルス因子によるNF- κ Bシグナルの研究に没頭しました。博士取得後の行き先に困っていた私を、高浜先生がポストクとして拾って下さいました。就職が決まった後、医科歯科の某先生方が口々に「あのラボすごく厳しいらしいよ、ウチに来れば良かったのに。」決まる前に言って欲しかったです。

さて、徳島に来てからの9年間、胸腺でのT細胞レバトA選択の分子機構の研究を進めてきました。特にここ数年、T細胞の正負選択を制御する胸腺微小環境の形成機構と機能に注目しています。胸腺髄質の形成が正の選択による胸腺細胞の成熟に依存する現象「胸腺クロストーク」の分子実体解明に挑み、成熟胸腺細胞が作るサイトカインRANKLが髄質上皮細胞の増殖と髄質形成を担うことを突き止めました。また、胸腺プロテアソームの解析を通して、皮質上皮細胞に特異的なMHCクラスI結合性ペプチドがCD8 T細胞の有用レバトA形成を制御することを示し、T細胞の抗原認識における胸腺皮質環境の役割を明らかにしました。このような、昔から重要性が指摘されながらも長らく研究が進まず半ば放置されていた課題に真正面から取り組み、分子レベルの理解を大きく進める成果をあげられたことは、私の大きな誇りであり、高浜先生のご指導に改めて深く感謝する次第であります。現在は、皮質上皮細胞と胸腺細胞によるユニークな多細胞複合体「胸腺ナース細胞」の生理的意義の解明に取り組んでいます。「胸腺ナース細胞」は発見以来30年以上も「ホンマかいな」と言われ続けてきた存在です。魅力的ですがリスクも大きい。革新的な成果か？ドツボにはまるか？予断を許しません。しかしそのようなテーマに真剣に取り組んでこそ、生命システムの精巧さと美しさの本質に迫る重要な鍵を見つけられると信じています。世界中の免疫学者が目を見張ってのけぞるようなとびっきりの大発見を夢見て、これからは手加減なしのサイエンスを続けていきたいと思っています。今後ともご指導のほどよろしくお願い申し上げます。

ほっとき
ひととき
修士課程の発表会にて・・・

質問)なんでそのグラフにはエラーバーがないのですか？
学生答え)エラーバーをつけると差がなくなるからです。

第5回 日本免疫学会 奨励賞を 受賞して



ノースカロライナ大学
チャペルヒル校
野地 智法

この度は、第5回日本免疫学会奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。これまで私を指導下さった東京大学医学研究所の清野宏教授に、深く御礼申し上げます。

受賞対象となりました「粘膜免疫学を基盤とした、次世代粘膜ワクチン開発」は、私が東北大学大学院に在学中に、派遣学生として清野研究室の門を初めて叩いた時以来継続している研究テーマであり、大学院生およびポストドクとして7年もの間、没頭した課題といえます。経口もしくは経鼻といった投与方法からなる粘膜ワクチンは、消化器や呼吸器といった粘膜組織に備わる免疫系(粘膜免疫システム)を抗原特異的に活性化させることにより、これまでの注射型ワクチンでは期待できない粘膜局所での防御免疫を誘導することが可能であることから、粘膜感染症に対する予防ワクチンとして、昨今非常に注目されております。一方で、今日実用化されているワクチンの大半は、依然として注射投与によるものであり、粘膜ワクチンの実用化には、「抗原の粘膜組織での安定性の向上」や、「粘膜免疫システムへの効果的な抗原デリバリー技術の開発」など、多くの課題の克服が必要と考えられてきました。私はこれまで、「米型ワクチン」や「M細胞標的型ワクチン」、「ナノゲルワクチン」といった、粘膜ワクチンのための新しい生産システムの構築や、効果的な標的投与技術を確立することで、粘膜ワクチン開発に向けた基盤研究に没頭してきました。

清野研究室に所属した7年間を今一言で振り返るとすれば、「あっという間だった」という言葉が一番適しているのではないかと思います。もちろん研究に行き詰まり、苦しい時も多々ありましたが、研究室の仲間にも恵まれ、Discussionを繰り返すことでその壁を一つ一つ乗り越えることができたことと実感しております。特に、直接の指導教官であった幸義和先生には、ワクチン開発の「いろは」を全て教えて頂き、それは、今の私の大きな財産となっております。私の研究の大半は、免疫学と異分野を融合させたものであり、その大切さを教えて下さったのも、清野先生、そして幸先生に他なりません。また、この異分野研究を進める上で、特に京都府立大学大学院農学研究科の田中紹介名誉教授、東京医科歯科大学生体材料工学研究所の秋吉一成教授(現京都大学教授)、大阪府立大学大学院生命環境科学研究科の小崎俊司教授には、長きにわたり大変お世話になりました。私の母校である東北大学大学院農学研究科の山口高弘教授は、私に免疫学研究の楽しさを最初に教えて下さいました。字数の関係で、これ以上お名前を挙げることはできませんが、その他にも多くの先生方に支えられ、これまで研究を進めることができました。この場を借りて、お世話になった全ての先生方に心から感謝したいと思います。

現在は、ノースカロライナ大学チャペルヒル校に留学し、粘膜ワクチンの実用化に向けたトランスレーショナルリサーチを実施すべく、J. Victor Garcia-Martinez博士のラボでヒト化マウスを用いた研究を行っております。私の研究室で開発するヒト化マウスは、ヒト胎児組織を用いて作出するモデルであり、日本では倫理上実施不可能な、米国ならではの研究とも言え、とても刺激的です。今の研究成果を早く論文発表できる日を夢見て、研究に励む日々を過ごしております。

最後になりますが、日米両国における私の研究をこれまで支援して下さいました日本学術振興会に、この場を借りて御礼申し上げます。また、育児から家事に至るまで、学生時代から私をこれまで支え、研究に集中できる環境を絶えず作ってくれた家内にも、心から感謝したいと思います。

2010年12月3日に 開催された、 シンポジウムでの 講演内容



東京医科歯科大学
難治疾患研究所 生体防御学分野
午前 **榑木 俊聡**

当日は、豪雨による新幹線の遅れなどもあり、一部会員が開始時間に間に合うかどうか懸念されたが、評議員105名、会員119名、非会員70名の計294名の参加があった。午前中のセッション“*Innate Immunity*”では、荒瀬尚(阪大)と榑木(医歯大)が進行役を務め、石井健(阪大)、Sidonia Fagarasan (RCAI)、山崎晶(九大)(敬称略)各氏からの発表があった。

石井は、インフルエンザワクチンとアラムアジュバント(ミョウバン)に関する発表を行った。インフルエンザワクチンは形態により弱毒化生ワクチン、不活化全粒子ワクチン、不活化スプリットワクチンに分類されるが、各ワクチンによる免疫学的作用機序の検討は必ずしも十分ではない。石井は、マウスおよびヒトにおいて、スプリットワクチンでは自然免疫の活性化がほとんど見られないが、同じ不活化ワクチンでも、全粒子ワクチンでは、ウイルスRNAがTLR7を活性化して高い免疫原性を発揮すること、同機構が形質細胞様樹状細胞由来のI型インターフェロンに依存していることを示した。またアラムアジュバント(ミョウバン)の免疫賦活メカニズムとして、好中球からDNAを主成分とするネット状物質(neutrophil extracellular traps (NETs))の放出が促され、炎症性樹状細胞の細胞内DNA認識機構を介して、特にIgE生産を高めることを示した。今後のワクチン開発研究における展開が期待される発表であった。

Fagarasanは、B1細胞の分化・生存におけるレチノイン酸(RA)の新たな役割を提示した。RAは食餌中のビタミンAから合成されるが、ビタミンA欠乏食で飼育したマウスでは腹腔や脾臓のB1細胞数が有意に減少しており、RA刺激によりB1細胞に誘導されるNFATc1が同細胞の分化・生存に重要なこと、またRA変換酵素がomentumやmesenteriumなどの腹腔関連脂肪組織に優位に発現していることから、それら組織がRAの供給源である可能性を示した。それら組織にはIL-5の発現も認められることからNatural Helper細胞との関連などが議論された。免疫系恒常性維持におけるRAの広範な機能と重要性を再認識した発表であった。

山崎は、Cタイプレクチンの1つであるMincleの構造とシグナル伝達分子としてのFcγ鎖の重要性を示し、さらにMincleのリガンドとして、当初報告した自己死細胞由来のSAP130以外に、皮膚に常在するカビの一種であるMalasseziaや結核菌構成成分の1つTrehalose dimycolate (TDM)を同定したことを発表した。Mincleを介する病態形成機構の解明、ワクチンなどの免疫賦活への応用、さらにはMincle以外のCタイプレクチンによる自己成分認識の可能性などを含め、今後の展開が期待される発表であった。

東北大学
加齢医学研究所 遺伝子導入研究分野
午後 **高井 俊行**



午後3時半からの2時間のセッション“*Immune Regulation*”では、吉村昭彦(慶大)と高井の司会で、多様な観点から免疫制御機構とその応用に取り組んでいる石川文彦(RCAI)、岡崎拓(徳島大)、熊ノ郷淳(阪大)、渋谷和子(筑波大)の四氏(敬称略)が最新の成果を報告した。

まず石川は“*Understanding human normal and diseased immune systems using humanized mouse*”と題して、超免疫不全マウス(NOD/SCID/IL2rgKOマウス)を利用した白血病細胞の抗がん剤抵抗性に関する新知見を報告した。

NOD/SCID/IL2rgKOマウスはヒトの免疫、がん、代謝疾患などの研究に活発に利用されている。石川はヒト免疫系がどこまで再構成されているかの現況報告のち、この実験系を急性骨髄性白血病(AML)に応用し、AML患者からの血液系細胞の再構成を行い、CD34、CD32などの複数の表面マーカーで規定できるleukemia stem cell (LSC)の骨髄中での局在を示した。ヒトLSCは骨髄中の骨芽細胞ニッチで細胞周期に入っていない静止期にあるために、がん化学療法に抵抗性であることがAMLの再発の原因になっていると考えられている。このLSCを標的とした治療を開発するため、石川らはLSCを細胞周期に導入するためにG-CSFなどを用いて幹細胞とニッチの結合を阻害することが有効であり、さらにAra-C処理により効果的に静止期LSCを排除することができることを示した。また、およびマイクロアレイ解析により静止期のLSCに特異的に発現上昇している分子として細胞表面のCD32とCD25、およびSrcファミリー・キナーゼであるHCKなどを同定した。がん抵抗性と克服によって重要な知見であり、新規マーカー分子を利用した治療への応用が期待される。

続いて岡崎は“*Aida, a newly established animal model of autoimmunity*”と題して、新しい自己免疫モデルマウスとそのメカニズムについて報告した。T細胞などに発現する抑制性受容体PD-1が欠損するとBALB/cバックグラウンドでは組織特異的自己抗体が産生されて胃炎や拡張型心筋症を発症するが、岡崎らは、このようなPD-1欠損マウスでの病原性を有する自己抗体の産生が、抗体クラススイッチと親和性成熟が起こらないAID欠損により低下し自己免疫疾患の発症が抑制されるのではないかと考えた。しかしながら結果は逆で、BALB/cバックグラウンドで10週齢に至る前に全例で心筋炎が起こり、死亡した。同様にAID欠損をNODマウスに導入すると糖尿病の発症が顕著に亢進することが分かった。さらなる解析によりこの重症化の原因がAID欠損にあるのではなく、AIDノックアウト遺伝子座の近傍に、BALB/cへの戻し交配のあいだに生じた突然変異に起因することが分かり、岡崎らはこの6番染色体の変異遺伝子座(Aidaと命名)にある責任遺伝子の同定を、網羅的なシークエンシングにより行った。その結果、CD4と構造的に同族のIgレセプターファミリーに属する分子の遺伝子に欠損が見つかり、この分子がPD-1と協調して免疫制御を行うことが推察された。この分子がどのようにPD-1と協調するのかについて議論があった。

次に熊ノ郷は“*Involvement of plexin-A1 in DC-trafficking through DC-endothelial cell interactions*”と題して、セマフォリンファミリー分子の免疫制御における多様な役割の中で、特に今回は抗原特異的T細胞応答が誘導される際にセマフォリン群のレセプターplexin-A1がDCの移動をコントロールすることを、単一細胞イメージングなどの手法を使って示した。神経軸索ガイダンス制御因子として同定されたセマフォリン分子群であるが、熊ノ郷グループの先駆的研究により免疫応答において重要な制御的役割があることが次々と明らかになっているが、免疫系細胞の移動にも重要であるかどうかについては解析されていなかった。DC上にはセマフォリンシグナルを受容するplexin-A1/neuropilin-1複合体が発現するが、plexin-A1が欠損したりSema3A結合ドメインを欠損したneuropilin-1ノックインマウスのDCを養子移入系で調査したところ、plexin複合体は特にリンパ管に発現するSema3Aを認識してリンパ管内へのDCのtransmigrationに重要であることが分かった。Sema3AシグナルはDC中でtrailing edgeに発現するplexin複合体を介してシグナルを導入し、ミオシン軽鎖のリン酸化を促し、アクトミオシンの収縮を誘導することでDCの移動速度を上げていることが示された。セマフォリン群が神経系だけでなく、免疫系の細胞のガイダンスにも重要であることが指摘された発表であった。

最後に渋谷は“*Critical role of DNAM-1 in the development of acute graft-versus-host disease in mice*”と題して、DNAX accessory molecule-1 (DNAM-1)ががんのみならず移植片対宿主病(GVHD)にも有効な治療標的となることを示した。急性GVHDを回避するために骨髄移植の前には十分な組織適合性が検討されるが、ひとたびこれが発症すると致命的にもなり得るため、発症後であっても有効であるような治療法が待望されている。DNAM-1はCD155/CD112をリガンドとするが、DNAM-1を欠損したアロの脾臓細胞を移入された野生型マウスの発症するGVHDは軽く、DNAM-1欠損ドナーCD8+T細胞は肝臓や小腸への浸潤度も低く、in vitro刺激での増殖も低下する。これらのことがヒントとなり、渋谷らはDNAM-1の中和抗体を開発し、GVHD発症前に予防的に投与することでGVHDを低下させることに成功した。また興味深いことに発症後のGVHDに対しても顕著に症状を緩和させたことから、発症後にも有効な治療ターゲットとしてのDNAM-1がクローズアップされた。CTLA-4Igなど他の治療方法との比較検討やヒト化抗体の開発、がんへの応用などについて興味が寄せられた。

いずれの発表も、今後の展開が期待される興味深いものであり、これらを免疫学会会員が一堂に会して議論できたことはたいへん意義深いものがあった。今後も若手の先生方によるこのようなシンポジウムの開催が増えることを期待したい。

**The Japanese Society for Immunology
2011 General Meeting
2010 Symposium for "Cutting edge of immunology:
Innate immunity and immune regulation"**

Registration Fee : Free

Date : 9:56-17:30, December 3, 2010
Venue : Hitotsubashi Memorial Hall (Chiyoda-ku, Tokyo)

— Symposium Program —

9:56-10:00 Opening Remark (Kazuo SUGAMURA, President of JSI)

10:00-11:00 Symposium "Innate immunity"
10:00 Koji ISHII (Osaka Univ.)
10:30 Sidonia FAGARASAN (Riken, RCAI)
11:00 Shoji MALASZKA (Kyushu Univ.)

11:30-12:30 Lunch

12:30-13:30 Council Meeting, General Meeting

13:30-16:15 JSI Awards & JSI Young Investigator Awards Lecture
☆2010 JSI 3th JSI Award
Hiroshi KAWAMOTO (Riken, RCAI)
☆2010 JSI 5th Young Investigator Awards
Masatsugu CHIKARA (Tokyo Medical and Dental Univ.)
Koji TOMIYAMA (Osaka Univ.)
Takashi NITTA (The Univ. of Tokushima)
Tomonori NOCHI (The Univ. of North Carolina)
Koji HASE (Riken, RCAI)

16:30-17:30 Symposium "Immune regulation"
15:30 Fumihiko KISHIKAWA (Riken, RCAI)
16:00 Taku OKAZAKI (The Univ. of Tokushima)
16:30 Kazuhiko ALIMKANSHIPI (Osaka Univ.)
17:00 Kazuko SHIBUYA (Univ. of Tsukuba)

日本アレルギー学会



千葉大学
大学院医学研究院
遺伝子制御学
中島 裕史

2010年11月25日～27日、第60回日本アレルギー学会秋季学術大会が独協医科大学呼吸器・アレルギー内科教授 福田 健学会長のもと、東京国際フォーラムに国内外から4000人近い参加者を集め、盛況に開催された。「Gene-environment interactionを解き明かし個別化医療を目指すアレルギー学 –その展望と戦略-」を学会テーマに、特別プログラムは会長講演、プレナリー講演(2題)、特別講演(5題)、招請講演(11題)、教育講演(20題)、教育セミナー(18題)、テーマティックシンポジウム(5テーマ)、シンポジウム(11テーマ)、国際シンポジウム(2テーマ)、イブニングシンポジウム(13テーマ)、ワークショップ(8テーマ)、Year in Review(2題)、Pro&Con(1テーマ)から構成された。

会長講演では、福田 健先生が「幅広いアレルギー学を目指して」と題して、教室の多岐にわたる研究成果を紹介された。プレナリー講演では、岸本忠三先生(大阪大学)が「免疫アレルギー学の100年:血清療法から抗体医薬へ」と題し、IL-6を標的とした抗体療法の開発について、S. T. Holgate先生(サザンプトン大学)が「The Developmental Origin of Asthma」と題し、近年注目を集めている上皮細胞の役割を含め、喘息に関する最新の知見について講演された。

特別講演では、徳久剛史先生(千葉大学)が高親和性IgEの産生機構について、改正恒康先生(理化学研究所)が樹状細胞サブセットについて、赤司浩一先生(九州大学)が血球系細胞の分化について、清水達也先生(東京女子医科大学)が細胞シートの応用について、庄子習一先生(早稲田大学)がナノテクノロジーの医療応用について、最先端の研究成果を講演された。招請講演では、S. E. Wenzel先生(ピッツバーグ大学)、F. D. Finkelman先生(シンシナティ大学)をはじめ、11名の著名な研究者が招かれ、本邦研究者と熱い議論が交わされた。

シンポジウムは基礎から臨床まで幅広い領域をカバーして開催され、学会テーマ「Gene-environment interactionを解き明かし個別化医療を目指すアレルギー学」に関連したシンポジウムも複数企画され、アレルギー疾患の個別化医療に向け大きく前進した。海外の学会では定番となりつつあるYear in Reviewでは小児と成人の喘息をテーマに最新の研究成果が紹介され、Pro&Conでは小児喘息の治療選択について議論された。アレルギー学に関する基礎的なテーマを中心にワークショップが開催され、また、明日からの診療に役立つ話題を中心に教育講演、教育セミナー、イブニングシンポジウムが開催された。本邦で普及が遅れている免疫療法に関する講演も数多く企画されており、学会長の思いが伝わるプログラム構成であった。

特別企画として開催された60周年記念国際シンポジウム「理想的なアレルギー専門医とは? ~日本、米国、英国、韓国のアレルギー専門医による討論」には本邦から永田真先生(埼玉医大)が参加し、各国におけるアレルギー専門医の現状と将来像が議論された。日本アレルギー学会、The American College of Allergy, Asthma & Immunology, Hong-Kong Allergy Instituteの三学会共同で開催されたJSA-ACAAI-HKAI共同シンポジウムには、本邦から海老澤元宏先生(国立相模原病院)が参加し、食物アレルギーをテーマに議論がなされた。

さらに一般演題として、ミニワークショップ形式104題、口演234題、ポスター210題が発表され、若手を中心に熱い議論が交わされた。プログラムの構成、講演内容、会場での議論、すべてにわたり非常に質が高く、アレルギー領域の今後のさらなる発展を期待させる学会であったと思う。

第22回日本比較免疫学会 学術集会報告

九州大学大学院
理学研究院生物科学部門
学術集会長
e-mail:skawascb@kyudai.jp

川畑 俊一郎

本学術集会は、平成22年8月2日(月)～4日(水)にかけて九州大・西新プラザにおいて開催され、特別講演、シンポジウム、古田賞講演、一般演題に対して多くのご参加をいただき、盛況のうちに幕をとじることができました。本年の特別講演とシンポジウムは「免疫応答の制御と比較生物学」に焦点をあて、特別講演では、鹿児島大・農の藤崎幸蔵先生に「マダニの原虫媒介に血液消化酵素が果たす役割」と題して、本学術集会では初めてのマダニの生物学を講演していただきました。マダニの巧妙な自然免疫機構に驚くとともに、人畜共通の寄生ダニが引き起こす原虫疾患撲滅への先生の意気込みを強く感じた講演となりました。シンポジウムは、東京大・医科研の三宅健介先生が「内因性リガンドに対する病原体センサー応答の制御機構」、慶応大・医の吉村昭彦先生が「マウス免疫応答におけるヘルパーT細胞の役割と分化制御」と題して講演され、続く3演題は、東北大・薬の倉田祥一朗先生が「ショウジョウバエの免疫応答と制御」、帯広畜産大・原虫病センターの嘉藤洋陸先生が「病原体媒介蚊のイムノロジー」、さらに佐賀大・農の早川洋一先生が「昆虫サイトカインによる細胞性自然免疫活性調節機構」について、それぞれ独創的なお仕事を紹介されました。最後は、明治大・農の賀米華江先生に「キチン受容体の認識を介した植物免疫応答」と題するご講演をしていただきました。今回の講演者は、倉田先生以外は非会員であり、講演謝礼・宿泊費交通費なしというボランティア的条件にも関わらず、快くご講演をお引き受け下さりました。心より感謝申し上げます。本年度の古田賞は、東京大・農の鈴木譲氏と末武弘章氏(現福井県立大)の「魚類(トラフグ)の生体防御機構に関する研究」に対して授与されました。古田奨励賞には、東北大・助教の後藤彰氏「Cooperative regulation of the induction of the novel antibacterial Listericin by PGRP-LE and JAK-STAT pathway」と九州大・院生の植田祐生氏「カプトガニ体液凝固因子Factor Cのβ-1,3-D-グルカン認識モジュールと土壌細菌Cellvibrio mixtusの糖鎖認識モジュールとの構造類似性」が選出されました。受賞者各位のご研究のさらなるご発展を祈念いたします。ところで、参加者数をいかに確保するかが、本学術集会の課題となっております。学部生や修士に対する年会費・参加費の優遇策が機能することを期待していますが、現在の大学においては、8月が前期試験や院入試と重なっていることと関係しているようにも思われ、9月中の学術集会の開催がより適しているのかもしれませんが。来年度の学術集会は、海洋研究開発機構横浜研究所で開催されます(集会長 丸山 正先生:8月21～23日)。比較免疫学に興味をお持ちの免疫学研究者の皆様のご参加をお待ちしています。



前列左から3番目が筆者

Keystone Symposia TGF-β in Immune Responsesに参加して

米国立衛生研究所
(NIDCR)、
Oral Infection & Immunity Branch
e-mail:maruyamat@mail.nih.gov

丸山 貴司



2011年1月7日より5日間、米国ユタ州スノーバードにて開催されました。私自身は学会補佐として、オーガナイザーと共に運営に携わる事ができ、貴重な経験をさせて頂きました。スノーバードは世界有数のスキリゾートとしても知られており、スキー場に隣接しているクリフロッジ(標高2500mほど)で本学会は開催されました。

TGF-βは免疫制御に重要なサイトカインの一つとして知られ、TGF-β欠損マウスは制御性T細胞がほとんど認められず、生まれて間もなく全身に強い炎症が認められ死に至ります。近年、Dr. Kuchrooらにより、TGF-βとIL-6などの炎症性サイトカインが存在する場合、プロインフラマトリーサイトカイン IL-17を強く産生する細胞群、Th17に分化誘導する事が報告されました。

本学会では、TGF-βによる免疫の制御または増悪に関し、T細胞以外にも、樹状細胞や癌などをターゲットとした演題を広く募集しており、日本や韓国からも僅かですが研究者が集まりました。

セッションは、特に2日目夜に盛り上がりしました。去年夏、IL-1β+IL-6のみ(TGF-β非依存)で誘導される Pathogenic Th17の存在が Dr. O' shearaのグループにより報告されたのですが、これに反する新たな発見を、本学会でDr. Kuchrooが報告しました。ナイーブCD4陽性T細胞をIL-1βにより刺激するとTGF-β3の産生が認められる一方で、IL-1β+IL-6で刺激をする場合、IL-6とTGF-β3がCooperateしてPathogenic Th17を誘導しているという見解です。また、この TGF-β3は TGF-β Receptor Iもしくは IIとは別の受容体を介し、Pathogenic Th17の分化誘導を促進している可能性があるというものでした。また、Micro-Arrayによる遺伝子発現パターンについても、Dr. KuchrooらのTGF-β3+IL-6で誘導されたTh17は、Dr. O' shearaの IL-1+IL-6誘導Th17と酷似していたそうです。私自身、また論文がPublishされてから2つの論文を見比べたいと思います。

また TGFβ 刺激の分子メカニズムも好調で、様々な転写因子に

よるFoxp3遺伝子の制御の知見は本学会でも多数発表されました(Foxo1/3a, Stat3, E2Aなど)。特に Dr. Strober や Dr.Chenらにより発表された、転写を正に制御する転写因子と負に制御する転写因子のダイナミズムは、今後の遺伝子発現制御を理解する上で非常に重要であると感じました。さらに、胸腺を介して派生した制御性T細胞 (natural Tregs) にのみ認められる Conserved Non-coding Sequence (CNS; Foxp3の転写開始点より約4kb下流)の脱メチル化が、制御性T細胞のメンテナンスに重要であり、また転写因子RUNX/CBFを介してFoxp3自身がCNSに結合している事も報告されました。この知見は今後も、様々な研究に利用可能であると考えられます。

Dr. Littmanのグループは、ChIP-Sequenceを用いたIL-17 gene locusにおける様々な転写因子の結合を、さらにsiRNAスクリーニングによる転写因子同士のクロストークを明らかにする事によりTh17分化誘導を多角的に考える研究を提示されました。常に多くのUn-Publish Dateを学会にて発表する、および新しい概念を提示される姿勢にも学ぶ事が多かったです。これからも一層、TGF-βによる免疫制御機構の研究が活発になるのではないかと思います。

学会会場の模様ですが、皆が演者の近くで発表が聞ける事、また各人がテーブル席につけるのでメモが取りやすい事が良かったと思います。ポスター会場は賑わっていた事もあり若干狭く感じましたが、投稿中のデータを示されていた方も多く、勉強になりました。夜はワインやユタの地ビールなどがふるまわれました。

まだまだ学生や若いフェローの参加が少なかったですが、留学などを見据えて色々なP.I.の最新研究および人柄を知る事、またCoffee Break、朝食や夕食時などを利用し出会いを作る事も大切だと思います。ぜひ、Travel Awardなどにアプライされて参加される事をお薦め致します。



左より吉村昭彦、Chen WanJun、Weiner L. Howard、Vijay Kuchroo、中央両氏および Flavell A. Richard がオーガナイザー(敬称略)



学会風景



夕食時模様

ワクチン、アジュバント 開発研究の現状と未来



医薬基盤研究所・アジュバント開発プロジェクト
大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・ワクチン学

石井 健

「ワクチン」とか「アジュバント」といった言葉は、最も関係の深いはずの免疫学者にとってもなんとなく古臭い言葉に聞こえるかもしれません。あまりに教科書的な研究「分野」なので日本免疫学会のシンポジウムのタイトルを飾ることもほとんどなかったと記憶していますし、文科省の科研費の細目である「免疫学」のキーワードの中には含まれていません(ちなみにウイルス学の細目にはワクチンというキーワードが載っています)。ところがここ数年日本でますます風向きが変わってきました。特に自然免疫研究を中心として分子レベルでのワクチン、アジュバントの作用機序解明が進み、インフルエンザやガンをターゲットとしたワクチン開発研究に多くの製薬企業が参入を表明するなど、ワクチンをとりまく Research & Development は急激に活発になっています。国外では既に2000年ごろからワクチン研究人口と論文数とともに増加し、2010年には Immunity でもワクチン研究の特集が生まれ、Keystone Symposia でもワクチン研究に特化した学会が開催されるようになりました。そこで今回の特集では、ワクチン研究の現状と課題を、海外のラボで活躍されているお二人と、アカデミアから企業に移りワクチン開発研究の最先端を走られているお二人に、研究やキャリアのことも含めてエッセーの形式で執筆をお願いいたしました。

最近までワクチン研究の流れは感染症研究の流れの変化そのものでした。抗生物質の発見や公衆衛生の発展などにより感染症が撲滅されると期待された時期もありましたが、近年の HIV、エボラウイルス、ウェストナイルウイルス、SARS、鳥(新型)インフルエンザウイルスなどの新興感染症の出現、薬剤耐性のもも含めた結核やマラリアなどの再興感染症の勃興、痘毒菌などのバイオテロリズムなどの脅威も加わり、これまで以上に効果的なワクチン開発が切望されています。現在では感染症のみならず、ワクチン開発研究はがん、アレルギー、自己免疫疾患、高血圧、糖尿病、アルツハイマーにまで広がりを見せています。

一方、分子生物学をフルに活用した病原体の弱毒化や網羅的な抗原探索などが微生物学で汎用されるようになり、近年の免疫学の進歩、特に過去10年間の自然免疫研究の発展により、アジュバントの宿主細胞受容体を介した免疫反応の厳密な制御機構が分子レベルで判明してきました。ここに至ってようやくワクチンがなぜ効くかという疑問に細胞や分子のレベルで議論できるようになってきたともいえます。加えて薬学、化学、工学などを巻き込んだ Drug Delivery System (DDS) の開発研究や、ワクチンやアジュバントによる遺伝子発現変化の網羅的解析 (Vaccinome とか、Systems Vaccinology なる言葉が生まれています) などなど、新たな知見、テクノロジーを取り込んだ新世代のワクチン開発研究が、他の研究領域を巻き込む形で再び脚光を浴びています。しかしこれらの「知見」を「治療」につなげ効率よく新世代のワクチン、アジュバントを医療に還元するには多くの課題が残されています。特に現在のワクチン開発の道は他の薬剤に比べてもさらに長く、険しいものです。前臨床試験から臨床現場まで、利用される動物の数、ボランティア、研究者を含む試験に関与する人間の数をはじめ、その費用、年月

は4-50年前に比較すると膨大なものになってきています。その上に臨床試験の審査のみならず、世論などによるワクチンの安全性に対する厳しい監視の目も過去20年間新規のワクチン開発が特に日本で停滞してきた理由になっています。

アジュバント研究もこの十数年で大きく変遷しました。アジュバントの開発研究の歴史は古く、その作用を発揮する作用機序として、ワクチン抗原の免疫細胞への取り込みの促進、維持および分解の予防、遅延によるものが主であると長らく思われていましたが、近年その物理化学的作用がいかにアジュバントそのものが宿主の自然免疫受容体により認識され、その後の獲得免疫すなわちワクチンの効果に重要な役割を担うことが明らかになりました。とくに TLR, RLR などの自然免疫受容体に特異的に認識される核酸などのリガンドは、主に細胞性免疫を誘導する Th1 型の抗原特異的な活性化を増強することが明らかになりました。そのため TLR リガンドを中心とした次世代アジュバント開発が世界中で激しい競争になっており、世界のトップレベルをほこる日本の免疫学の成果が日本発のアジュバント開発研究に寄与することが期待されています。

一方で、抗体を中心とした液性免疫を誘導するいわゆる Th2 アジュバントの研究も現在活発に行われています。Th2 アジュバントになりうるものは、微生物としては寄生虫とくにせん虫由来の物質、合成物としては、形態的にも化学的にも全く異なっているものの、ナノ粒子、ナノ結晶の構造をとる物質が Th2 アジュバントとして知られています。例えば、臨床に用いられているミョウバン(アルミニウム塩、ALUM と総称)、油脂成分と水溶性成分のミセル、尿酸、イヌリン、ヘムの結晶や、シリカ、アスベストなどが知られています。これらの多くは、最近 NLR の NALP3 インフラソームを活性化し、IL-1 と IL-18 など炎症性サイトカインの産生を誘導することが報告されましたが、アジュバント効果との直接の関連は意見が分かれています。ミョウバンのようにアジュバントとして何十年も使用されているにもかかわらず、その分子メカニズムが不明であるのは、類似の Th2 アジュバントの開発研究を進める上で問題となると危惧されています。アジュバントの分子メカニズム解明は、アジュバント開発研究にとって有効性だけでなく安全性も向上させるうえで非常に重要であり、「急がば廻れ」の精神が(特に)アジュバントには必要と思われれます。

アジュバントの持つ強い生物学的活性はまさに諸刃の剣です。その両方向の分子メカニズムを明らかにすることは、ワクチンアジュバントの有効性と安全性の両方の向上に役に立つだけでなく、何らかのアジュバント分子(因子)が悪さをする病気の診断や治療に役に立つかもしれません。例えば、シリコンなどによるいわゆる「アジュバント病」、アスベスト肺、尿酸結晶による痛風、小児を中心とした原因不明の自己炎症性疾患群やベーチェット、クローン病、そしてリウマチなどの自己免疫疾患の原因や病態の解明に迫ることになるかもしれませんし、あらたな治療方法、例えばアジュバントのアンタゴニストの開発に繋がる可能性を秘めているかもしれません。

記憶CD8 T細胞の 形成メカニズムと ワクチンへの応用



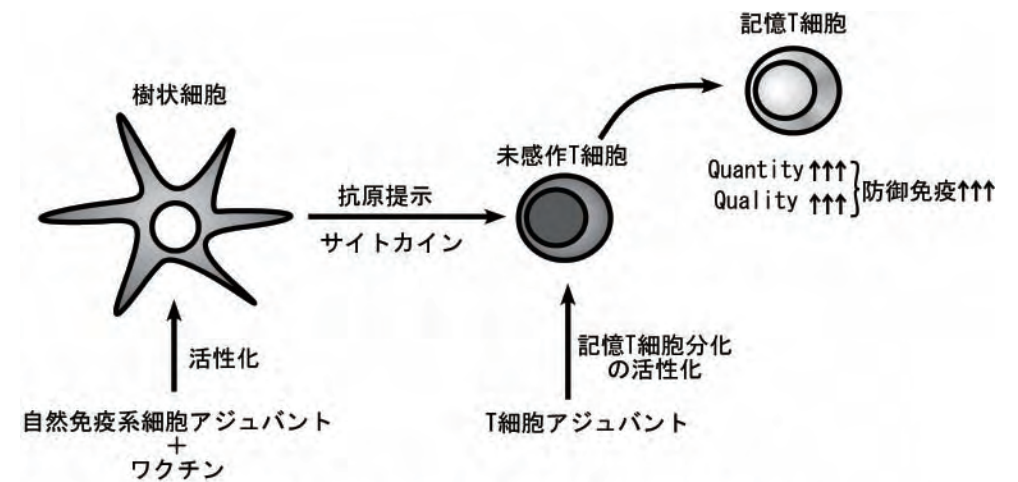
エモリー大学医学部
エモリーワクチンセンター

荒木 幸一

エドワード・ジェンナーが天然痘ワクチンを発見して以来、多くの感染症がワクチンにより予防可能となった。現在ワクチンで感染を防げる病原体は、一般的に抗原性が保存され感染環および増殖様式が単純である。そのためワクチン接種や自然感染で誘導された免疫応答により病原体を容易に排除することができる。一方で、ヒト免疫不全ウイルス・C型肝炎ウイルス・マラリア・結核などの現在まだ有効なワクチンが開発されていない病原体は、抗原変異を起こしやすかったり、感染環・増殖様式が非常に複雑であるものが多い。またこのような特徴のため、自然感染後に作られた免疫によって病原体を排除することも難しい。したがって、これらの病原体の感染を防ぐ、もしくは感染後の病原体の増殖を抑制できる防御免疫を付与するためには、自然感染によって誘導される免疫応答以上に、液性免疫および CD8 T 細胞に代表される細胞性免疫を活性化させるワクチンが必要とされる。

現在、私はアメリカ・エモリー大学にて記憶 CD8 T 細胞がどのように未感作のナイーブ T 細胞から作り出されるか、また記憶 CD8 T 細胞の機能および量がいかに制御されているかについて研究している。また、それらの研究を通して得られた知識が新規ワクチン開発に少しでも役に立てばと考えている。幸運にも、最近私達研究グループは mammalian target of rapamycin (mTOR) が記憶 CD8 T 細胞の分化に重要な役割を果たしていることを発見した。この mTOR についての研究を始めた当初の目的は、mTOR の特異的阻害剤で臓器移植時の免疫抑制剤としても使われている rapamycin がどのようにウイルス特異

的 CD8 T 細胞応答および記憶 T 細胞の分化を阻害しているかを調べることであった。しかしながら、予想に反して rapamycin は記憶 CD8 T 細胞の形成を促進し、rapamycin を投与されたマウス群では最終的に 3~5 倍量の記憶 CD8 T 細胞が作られた。さらに個々の記憶 T 細胞の性能向上も確認され、病原体の再感染に対して防御能力の高い記憶細胞ができることが明らかとなった。また rapamycin による記憶 T 細胞形成促進効果はウイルス感染に加えて、非増殖性のタンパク質(ウイルス様粒子)ワクチンおよび組換えウイルスベクターワクチンの接種時にも同様に観察された。これらの結果は、記憶 CD8 T 細胞の形成を mTOR が制御していることを示していることのみならず、新規ワクチンアジュバントの標的細胞に CD8 T 細胞がなりうることも示している。一般的なこれまでのアジュバントは自然免疫系の樹状細胞などを標的とし、ワクチンと一緒に投与されることによりその効果を発揮するものが多い。一方で、T 細胞を標的とするアジュバントではワクチンと別に投与でき(例えば経口など)、自然免疫系を活性化する従来のアジュバントとともに使用可能で相乗効果が期待できる。このような T 細胞を標的とするアジュバント候補として、rapamycin 以外にも糖尿病治療薬である metformin や glycogen-synthase-kinase-3β の阻害剤である TWS119 が最近報告された。今後安全面など乗り越える課題は多数残されているが、ワクチンの効果を最大限に高めるためには、自然免疫系の細胞に働くアジュバントとともに T 細胞に直接作用するアジュバントの開発も重要になると考えられる。



図：樹状細胞およびT細胞を刺激するアジュバントの相乗効果

<参考文献>

Sallusto, F, Lanzavecchia, A, Araki, K, Ahmed, R. From vaccines to memory and back. Immunity 2010;33(4):451-63.

がんワクチン

National Institutes of Health, National Cancer Institute,
Center for Cancer Research, Vaccine Branch

寺部 正記



ワクチンと聞いて何を思い浮かべるだろうか？ たいいては予防接種を連想するのではないだろうか。予防ワクチンは抗体産生誘導を目的とし、健康な個体(正常な免疫系)に対して接種することを前提にしている。対象としている感染症のほとんどは、自然感染において急性期の後自然治癒することが多く、病原体に免疫原性自体が十分あるため、病原体由来の抗原をほとんどそのまま使うことができる。一方、ほとんどのがんワクチンはCTLを主体とした細胞性免疫の誘導による治療を目的としており、接種対象は慢性疾患(がん)患者で、免疫系も何らかの異常をきたしていると考えられる。腫瘍が患者体内で増殖していることは、腫瘍抗原によって自然に誘導される免疫反応が、有効な抗腫瘍効果を発揮していない事を示唆している。これらの事から、我々は単純に腫瘍由来の抗原を患者に接種するのではなく、push-pull approachと呼ぶ下に述べる複数のアプローチを組み合わせたワクチンの必要性を提唱している。

1. 抗原の最適化

T細胞エピトープのアミノ酸配列中、TCRには認識されずMHC結合に寄与するanchor position アミノ酸を、MHCとの結合に最適な物に置換すると、TCRの認識する抗原構造に影響を与えずに抗原性を増強できる。epitope enhancementと呼ばれるこの方法により本来抗原性の弱い腫瘍抗原に対しても強いCTL反応を誘導できる。

2. 良質なCTLの誘導(push)

CTLの質を考えると、低量の抗原を認識できる抗腫瘍効果の高いhigh avidity CTLを誘導することは特に重要である。我々の研究室ではcostimulatory分子であるB7-1・ICAM-1・LFA-3を発現するベクター(tricom)、複数のTLR(TLR2/3/9)リガンド、あるいはIL-15を抗原とともに投与することにより、in vivoにおいてhigh avidity CTLを誘導できることを示した。さらに、IL-15はCD4 T cellのない条件下において

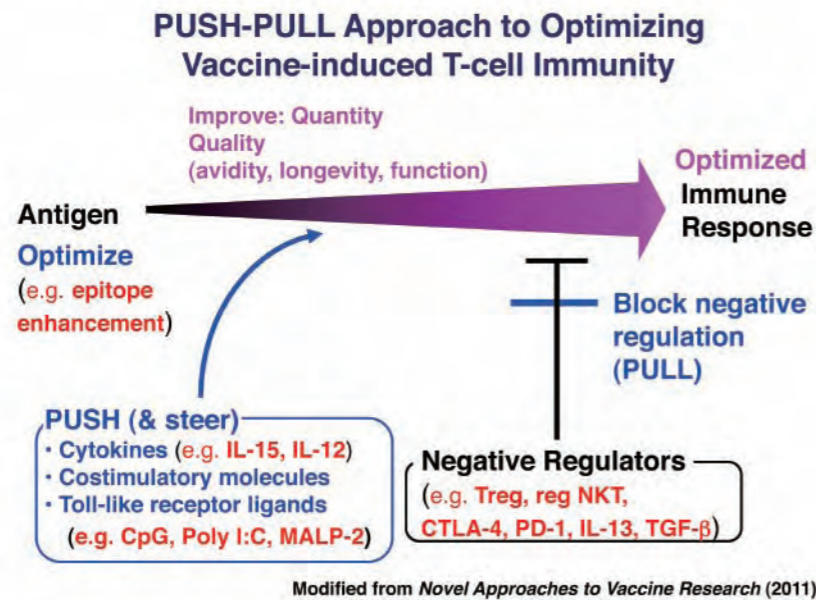
もmemory CD8 T cellを誘導できることことから、CD4 T細胞機能に異常のある患者でのCTL誘導に有効であると考えられる。

3. negative regulationの除去(pull)

免疫系にはいくつもの抑制機構が組み込まれているが、ワクチン効果を上げるためにはこれらのブレーキを取り除く必要がある。Tregを抑制する低量cyclophosphamide、CTLA-4・PD-1等の抑制分子やTGF-β等の免疫抑制性のサイトカインを抗体等で阻害することは、ワクチン効果の増強に有効な手段の一つであることが実験モデルで示されている。

実験モデルにおける成果の臨床へのtranslationは我々も行っているが、解決すべき問題は多々ある。例えば、即効効果の期待される化学療法の評価方法を、誘導に時間がかかる免疫反応を主体とする免疫療法の評価に使うことには問題があり、新たな評価方法が提唱されている。早期の試験においてワクチン効果を評価するための信頼できるマーカーの開発も必要である。また、上述したように効果的ながんワクチンには単体では効果の弱い複数のサイトカイン・抗体等を抗原と組み合わせることが必要だと考えられるが、現行の認可制度においてはこのような薬剤を複数組み合わせた試験の実施は非常に困難である。昨春アメリカでは初のがん治療ワクチンが認可され、今後ますます治療ワクチンの需要が高まると考えられるが、これらの問題が解決されることが望まれる。

最後に、ワクチン研究は基礎的な発見とそれを臨床にtranslateすることが必要とされるダイナミックな研究分野である。また、臨床試験の公的資金援助制度・認可制度が整備され、基礎研究結果をtranslateし易い国外でワクチン研究を行うことは大きな魅力であるだろう。



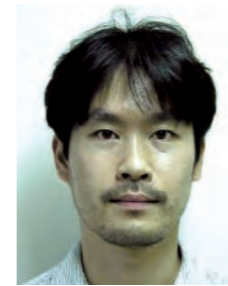
<参考文献>

Berzofsky, J.A., Terabe, M., Oh, S., Belyakov, I.M., Ahlers, J.D., Janik, J.E., Morris, J.C. Progress on new vaccine strategies for the immunotherapy and prevention of cancer. Journal of Clinical Investigation. 2004. 113:1515-1525.
Terabe, M., Amborsino, E., Takaku, S., O' Konek, J.J., Venzon, D., Lonning, S., McPherson, J.M., Berzofsky, J.A. Synergistic enhancement of CD8+T cell-mediated tumor vaccine efficacy by an anti-TGF-beta monoclonal antibody. Clinical Cancer Research. 2009. 15:6560-6569

ワクチン研究開発の現状と日本発のワクチン創製へ向けて

第一三共株式会社
ワクチン事業企画部
主査

武下 文彦



21世紀の世界的な潮流として、予防医学の重要性が再認識され、予防薬の創薬研究開発が注目されている。感染症予防ワクチンは、今後も新興国を中心として市場が拡大することが見込まれており、WHOは、vaccine-preventable diseasesは、ワクチンで予防すべきことを提案し、医学的にも、医療経済的にも、ベネフィットがリスクを上回ることを明示している。

新規ワクチン創製へ向けて、バイオテック企業を含めて世界で数百家が凌ぎを削っており、抗原、アジュバント、DDS、製造方法の研究開発が活発に行われている。サイエンスの進展に伴い、ワクチン抗原に対する免疫記憶の誘導には、自然免疫の活性化が必要であることが認識されてきた。同時に、日本の免疫学者が主体となり、自然免疫を活性化させる各種病原体成分、その認識受容体、およびその作用機序が分子レベルで解明されてきた。最も研究がすすんでいるTLRリガンドについては、アジュバントとして応用可能であることが動物モデルで実証されてきた。しかし、種差に基づくリガンド特異性、反応性の違いなどから、ヒトでの実用化に関しては当初期待されていた成果が得られていない。また、自然免疫の活性化が、予期せぬ免疫応答を誘導し、自己免疫疾患や自己炎症症候群を誘発する懸念が完全に払拭されておらず、このことがアジュバントの作用機序の詳細解明と安全性の担保を承認審査で重要視している理由となっている。

新規デバイスを用いた新たな接種方法の確立は、ワクチンの抗原提示細胞へのデリバリーを可能とし、至適な免疫応答を誘導できる。例えば、経鼻接種法は、鼻咽頭粘膜面での感染防御を効果的に誘導できることがあきらかとされている。噴霧接種方式の経鼻弱毒生インフルエンザワクチンが2003年に米国で承認され、カナダ、欧州で承認申請中である。臨床経験的に、皮下接種法や筋肉内接種法でワクチンに対する免疫応答が低い者に対しては、皮内接種法が検討され、ワクチンに対する免疫応答が改善される事例が報告されている。2009年には、簡便で確実に皮内接種できるデバイスを応用したインフルエンザワクチンが欧州で承認され、2010年には豪州、欧州、韓国で販売が開始されている。新規皮内接種デバイスに関しては、マイクロニードル型、ニードルフリー型についても研究開発されている。

アジュバント研究は、日本に最先端の自然免疫研究基盤があり、デバイス開発技術についても日本の技術レベルは高い。産学官が協力して新規ワクチンを創出する仕組みも構築されつつあり、今こそ日本のオリジナルワクチンを進展させる絶好の機会と考えられる。私は、臨床医として診療を経験し、薬物療法の限界を感じながら、基礎研究の世界に飛び込んだ人間である。FDA/CBER、感染研、大学でのワクチンおよびアジュバントの基礎研究経験、周囲の環境もあって、実用化・実学の魅力を感じ、企業研究者に転身した。企業での仕事で、これまでと大きく異なる点は、実用化における様々な分野の専門家と協調し、チームワークを基に対応することが要である点である。それに伴い、サイエンス以外にも幅広い知識が得られ、人間関係を構築でき、多角的な視点を持てるようになり、仕事面でも社会人としても成長できたと感じている。当然、企業のパイプラインプロジェクトであれ、製品として承認販売される確率は高くないが、これまでの経験を生かし、企業側から日本のワクチン創製、もしくは日本のワクチン展開の推進に貢献できることは少なくないと考えている。

マウスからヒトへ ーワクチンを通じて学んだことー

ファイザー株式会社
メディカルアフェアーズ統括部
ワクチン領域部

佐々木 津



社会人としてスタートしたときは内科の臨床医、その後はベンチに向ってピペットを握るワクチンの基礎研究者、そして製薬企業に籍をおくビジネスマンとなって5年が経とうとしている。臨床医から基礎研究者への転身や、大学の研究室から企業の研究所へ移るといのはよくある話だが、研究者が白衣を脱いでビジネススーツに衣替えというのは日本ではまだ多くないかもしれない。そこでアカデミアとインダストリーを比較しつつ雑感を綴ってみたい。

研究にはいろんな側面があり、人それぞれに目指すものも違うのだが、私はベンチサイドで生まれたものがベッドサイドで使われるような研究をしたいと思っていた。しかしながら、自分が手がけたワクチンや化合物が臨床試験を経てヒトに使われるという幸運に浴する研究者は、宝くじで億万長者になる人よりも少ない。そうとは知りつつ、グラントの申請書には自分の研究が成功を取めたらどのように医療や社会に貢献できるかということを書き綴り、言わば夢を追っていた。夢を実現させる情熱を強く持って研究に没頭するの(か)研究者のあるべき姿であろうか、私は当たった筈がないと言いつつ宝くじを買うような、どこか醒めた研究者だった。そこで実現するか分からないことを追求するよりも、夢など介入する余地のないリアルな世界で仕事をしてみたいという思いを抱くようになった。そんなわけでビジネスの世界に入ったが、確かにいま周囲には現実があふれている。いつか達成できるかもしれない遠い未来の目標ではなく、達成しなければならぬ直近のゴールがある。それは、新組成の製品についてできるだけ早く薬事承認を取ることであったり、ある疾患の罹患率について日本人の疫学データを早急に作ることであったり、外国の臨床試験で得られた良いデータを日本に紹介することであったり、ビジネスニーズに直結したものが多く、これらは自分でなくても、おそらく別の人でも達成できるであろう。あまりオリジナリティが求められることがないゴールである。しかし、基礎研究と違って、自分のやっていることが現実世界に直結している実感は間違いなくある。自分が作ったワクチンをマウスに接種して結果を雑誌に掲載すること、誰かがどこかの研究所で創ったワクチンを日本の臨床現場で使えることに貢献すること、どちらがより意義のある仕事か、世のため人のためになるかと考えると、答えを出すのは難しい。であれば、自分が楽しいと思える仕事、満足感を得られる仕事をすれば良いのではないだろうか。夢と現実の間でどのように折り合いをつけるか、ということは基礎研究者のみならず、多くの人が選択を迫られるテーマである。選択の理由は各人各様であり、何が正しい、間違っていると言えないものではない。基礎研究を自分の生きる道と思いつくやうに、他の世界を知る機会を逸しているとしたら少々もったいない気がする。免疫学は基礎医学の一分野であるが、ワクチンを通じて現実世界に密着する実学であると言ったら、言い過ぎであろうか。ピペットを握り、論文を投稿するのが何の為であるのか、時にはじっくり考えてみるのも悪くはないだろう。

第2回 Synthetic Immunology Workshopを開催して



京都大学医学研究科
渡邊 武



昨年(2010年)の12月17、18日の両日に京都大学芝蘭会館にてSynthetic Immunologyについての国際ワークショップを開催しました。我々がSynthetic Immunology研究会を立ち上げるに至った経緯は高浜先生がお書きになった記事に記載されているので省略しますが、高浜先生が述べられているように、私達は「解析する、分解する、分子を欠損させる」という方法論でなく、免疫系を創る、構築する (build, synthesize) するという方向から免疫系を解明する研究]を我が国で盛んにすることが重要ではないかと考え、昨年4月に京都で第1回のSynthetic Immunology研究会を開催いたしました。その結果、種々の異なった研究分野の方々に集まって頂き有意義な情報交換を行うことができました。特に若い研究者からは是非第2回の研究会を開いて欲しいという要望があり、かねてからSynthetic Immunologyの必要性を話し合っていたドイツ、フライブルグ大学の

Michael Reth先生とも話し合い、第2回研究会を国際ワークショップとして開催することにしました。

ワークショップには予想以上の人数の方々に参加して頂き活発な討論と情報交換が行われるとともに、まだ未熟な研究分野であるがゆえの問題点、今後精力的に研究を推進しなければ成らない点などが浮かび上がりました。にも拘らず、大方の参加者の意見は、重要な研究領域として発展していく予感を感じられたという好意的なものでした。次の第3回研究会がどのようにさらに発展あるいは変貌をとげることが出来るか楽しみです。

以下に、高浜先生のSynthetic Immunology研究に掛ける意気込み(同時に我々の意気込みでもありませんが)とセッション座長、演者からの第2回国際ワークショップで発表された話題についての簡単な報告を掲載させていただきます。

The first steps to Synthetic Immunology



Center for biological signaling studies BIOS, University of Freiburg and Max Planck Institute of Immunology Freiburg, Germany

Michael Reth

The second workshop on synthetic immunology was held at Shirankaikan, Kyoto University, Japan on December 17-18, 2010. At this workshop over 120 scientists met to discuss projects which could shape and influence the emerging field of synthetic immunology. Synthetic biology is the combination of biology with engineering and physical sciences and in this respect synthetic immunology is the engineering of the immune system for its better understanding and for the development of new therapeutic applications. This approach could also be summarized by the words "rebuild, understand, alter".

Since its establishment as an experimental science in 1890 immunology has basically changed its major research strategies every 30 years. From 1890 to 1920 it was most successful as medical immunology, from 1920 to 1950 as immunochemistry, from 1950 to 1980 as cellular immunology and from 1980-2010 as molecular immunology. What then will shape immunology in the next 30 years? Will it be the combination between immunology and mathematics in the form of systems immunology or rather the combination of immunology and engineering in the form of synthetic immunology? I should point out that creative engineering is something more appealing to the human brain than monitoring the expression levels of thousands of genes, a task better

done by computers. This together with its translational power suggests that synthetic immunology will become a more prominent approach in the future. Well in 10 years from now we will know. For any long journey into an unknown land the first steps are the most important once and these were clearly made at the Kyoto meeting. The meeting concluded with a hot debate on the deeper meaning of the 5 ducks on the meeting poster but maybe there are five ways to reach wisdom through synthetic immunology.



Synthetic Immunology の挑戦

—Build immunity to understand it—

Synthetic Immunology、この聞き慣れない名称を冠したワークショップの開催に向けて渡邊武先生のリーダーシップのもと準備をはじめたのは一昨年2009年の下旬である。昨年2010年4月9日の国内研究会、そして2010年12月17-18日の国際ワークショップ、いずれも従来の学会等では実現しなかった組み合わせでの研究者交流が実現し、150人以上による新鮮な議論が活発に交わされた。特に、2010年12月の国際ワークショップでは、海外からの招待講演者4名と一般演者27名(うち海外から2名)の講演があり、活発な討議がおこなわれた。参加者は2日間で延べ200名超であった。新しい学術領域の創成が予感されるワークショップの始動である。

Synthetic Immunologyは、今から1年半前の2009年9月、ベルリンでの第2回European Conference of Immunologyにて、Michael Reth博士が渡邊先生とともに主催されたセッションに端を発すると聞いている。その背景として、渡邊先生の人工リンパ節作製の成功が大きな契機になっていることは間違いない。これまで2回のワークショップ主催に関与するとともに渡邊先生やReth博士らと議論しつつ考えを巡らせ、小生なりに考え至っている「Synthetic Immunologyとは何か」について、以下書き進めてみたい。

そもそもSynthesisとは、ギリシア語のsyntithenaiに由来する。語源はput together、くみだてる、素材をあわせて何かをつくる、という意味である。すなわち字義通りにいえば、Synthetic Immunologyとはput togetherの精神または方法で免疫学に取り組むこと、となる。では、「put togetherの精神または方法で取り組む免疫学」とはどういうことなのか。

Synthesisの対語はAnalysisである。分解することを語源とし、分析や解析と訳されるAnalysis。複雑に見える現象を対象に、どのような単純素過程がどのように連携して起こっているのかを明らかにする研究方法である。免疫学分野においても、Analyticな研究アプローチはなじみ深い。興味ある生命現象を対象に、

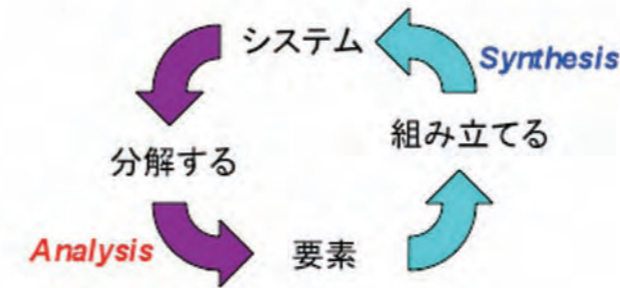
関与する分子をタンパク質精製や遺伝子クローニングなどで同定し、ノックアウトマウスの形質解析などによって各分子の関与様式を解明する。このようなアプローチは、免疫学では定番の研究手法であり、現在出版されている免疫学論文の大半はAnalytic Immunologyの範疇にある。

しかし、Analytic Immunologyが現在の進展速度を保ち続けるには限界があるように思われる。近年爆発的に進展したゲノム研究が明らかにしたとおり、解析すべき生命現象も、関与する生体分子も、いずれも有限だからである。地球上で採掘できる化石燃料には限界があるのと似ているかも知れない。もちろん、未着手の海底油田がまだ存在するように、視点を工夫し未解析の研究対象を探索することで、実際に解析が限界に達するには、まだしばらく時間がかかる。今後も驚くべき成果がいくつか得られることもあるだろう。しかし、各種オミクスのデータベースが日進月歩で充実し、ゲノム改変動物のリソース整備が日々進められている今日、結局のところ生命システムとりわけ免疫システムのAnalysisが有限であろうとの理解は真つ当である。実際、限界の接近を予見しつつAnalyticアプローチに終始する今日の免疫学に、そこはかとない閉塞感を感じている免疫学者も少なくないのではないだろうか。

それでは、Analyticアプローチの免疫学が限界に達すると同時に、免疫学は終了するのだろうか。まちがいなくそんなことはない。今日のAnalytic Immunologyの完成度と免疫関連疾患の撲滅実績や治癒戦略の未熟さを対比させてみると、たとえ現状のAnalytic Immunologyが「もう解析することはない」と宣言する日がきたとしても、それで免疫学という学問が終焉しないのは明白である。

とすると、Analyticではない免疫学研究アプローチとはどのようなものだろうか。それは現存するはずであるし、必要性が増しているし、その存在価値は今後高まっていくはずである。しかし、解析の次は応用だトランスレーショナルだといった見解は少々強引であるよ

Synthetic Immunology
組み立てることによる免疫システムの理解



うに思える。Analysisの対語は、応用でもトランスレーショナルでもない。Synthesisである。限界のみえたAnalytic Immunologyの次世代で免疫学を担う学術領域、これがまさに「put togetherの精神または方法で取り組む免疫学」Synthetic Immunologyなのである。

Syntheticな研究アプローチの基本はput togetherである。最近のNature論説のフレーズを借りれば、生命科学領域では「Build life to understand it」といった潮流がある(Nature 468:889, 2010)。利用可能な素材を用いて生命現象の構築を試み、その結果を得て当該生命現象の理解を進める、という研究アプローチのことである。これにならってSynthetic Immunologyとは具体的に、免疫システムのよりよき理解と自在な制御をめざして、免疫システムを対象に構築を試行錯誤しつつ「つくりながら理解を前進させる」学問である。免疫システムを体内で構築するためには当然、免疫の「場」をつくる必要がある。それゆえ、これまで比較的理解の進んでいる免疫細胞の個々を対象にした研究というよりも、これまでの理解は比較的乏しい部分があったとしても免疫システム構築に必須の免疫器官を対象にした研究が主となる。免疫器官を主な対象に、その人工的再構築を試行しつつ理解を進め、最終的には人間の免疫疾患克服をめざす、これが我々の提唱するSynthetic Immunologyである。「Build immunity to understand it」なのである。

このとき、理解が完全ではないものを再構築するためには、Analyticなアプローチでの研究を補完的に推進しなければならない。とりわけ、骨髄、胸腺、リンパ節、脾臓、といった免疫器官の発生と再生の分子細胞機構は、まだまだAnalyticアプローチを併せて理解進展させるべき領域である。まずこの意味で、Synthetic ImmunologyとAnalytic Immunologyは二者択一の相反するものではなく相互に補完しあうものである。Synthetic Immunologyを進めるためには、Analytic Immunologyの一定以上の完成度が要求されるとすらいえる。また、数理モ



徳島大学
疾患ゲノム研究センター
高浜 洋介

デルやロボット工学など、従来の免疫学からは距離のあった学問領域からの貢献も期待される。更に、再構築にはホンモノの構築機構の模倣も重要であるが、ホンモノどおりではない素材の利用も積極的に進める必要がある。そして、免疫疾患克服をめざすため、主にマウスなどの実験動物から得られた免疫システム理解をいかにヒト免疫システムに適用していくか、研究技術の開発改良にも取り組まねばならない。このように、Analytic Immunologyとは大きく異なって、Synthetic Immunologyは方法論すらまだまだ確立していない。しかし、やるべきことは実にたくさんある。閉塞感などは全く無縁、将来の明るい新しい免疫学領域である。

なお、Synthesisという語には、合成、人造、総合、統合体といった和訳も対応する。それゆえ、Synthetic Immunologyには、合成免疫学や人造免疫学といった日本語名称を付与することも可能である。しかし、これらの用語にはそれぞれ別のニュアンスも含まれ、上述の精神や方法をピッタリと表現しているか心許ない。そこで、楽器シンセサイザーの例にならって、無理に和訳せずSynthetic Immunologyと英語表記しておいても当面はよいのではないかと考えている。

Synthetic Immunology Workshopの挑戦は今まきにはじまったところである。2011年秋開催計画中(?)の次回集会を含め、今後どのようにワークショップとしての活動をしていくかも、現在の検討事項である。Synthetic Immunologyにご興味をお持ちいただければ、あるいはご質問などがあれば、ぜひご意見をお寄せいただきたい(takahama@genome.tokushima-u.ac.jpまたはwtakeshi@med.kyoto-u.ac.jp)。また、ぜひSynthetic Immunology Workshopにご参加いただきたい。ウェブサイトhttp://synimm.umin.jpも訪問いただければ幸いです。

第2回ワークショップでの講演内容

Department of Hematology
Erasmus University Medical Center,
Rotterdam, the Netherlands
Tom Cupedo



(1) The workshop on Synthetic Immunology brought together a unique mixture of scientists with a shared interest in understanding basic immunology and biology with the ultimate goal of in-vivo or in-silico recreating various aspects of immunology. The meeting got underway with an overview given by Prof. Michael Reth (Univ Freiburg), in which he drew out the framework in which the field of synthetic immunology is evolving and in which he highlighted work from his laboratory on the recreation of B cell signaling pathways in drosophila cells.

Next, the session on “Reconstruction of immune system: the second lymphoid organs” explored the essential building blocks for the development and function of secondary lymphoid organs (SLO). Tom Cupedo (Erasmus Univ) gave us a comprehensive overview on the organization of SLO with a unique cellular architecture that is dictated by specialized stromal cell subsets. He presented their recent works on the identification of stromal cell subsets in human lymph nodes and on their interaction with human lymphoid tissue inducer cells during development and homeostasis. Masayuki Miyasaka (Osaka Univ) provided evidence for an important role of the lipid-generating enzyme autotoxin in regulating the ability of the cubical endothelial cells of the high endothelial venules (HEV) to adapt their shape in response to lymphocyte transmigration. Autotaxin appear on the luminal side of HEV after birth, at a time when lymphocytes need to start seeding the organ. Blocking the function of autotoxin inhibited the transmigration of lymphocytes without affecting their binding to the endothelium. Importantly, this basic mechanism of transmigration seems to be reinitiated during inflammation, as autotoxin is also found on endothelial cells in the pancreas of diabetic NOD mice. Tomoya Katakai (Kansai Med Univ) shared data on the molecular signals important for migration of T cells in 2D and in 3D. By using sophisticated ex-vivo experiments he was able to visualize the migration of T cells in explanted lymph nodes, providing a model in which T cells can be manipulated and the effects on cellular migration within their native environment studied. Since the migration of lymphocytes into SLO critically depends on the presence of functional HEV, it is of great importance to understand the signals that guide development of these specialized vessels. Haruko Hayasaka (Osaka Univ) showed that her team has been able to do comparative gene expression analysis on purified HEV versus normal vessels isolated from postnatal murine lymph nodes. This has yielded the identification of 5 genes differentially expressed by HEV at the time of their specification. The function of one of these genes is currently being studied in gene-targeted mice. Upon entering SLO lymphocytes will encounter a microenvironment that is made up of specialized stromal cell subsets. Andrea Brendolan (San Raffaele Sci Inst, Milano) presented data on the lineage tracing of stromal cell precursors in the embryonic spleen. By using Nkx2.5 as a marker he was able to show that these Nkx2.5 expressing mesenchymal cells have the capacity to contribute to all the major stromal cell lineages in the adult spleen. In addition to stromal cells, lymphocytes also engage in reciprocal signaling with other lymphocytes and, as Jun Kunisawa (Tokyo Univ) showed, also with dendritic cells. He presented compelling evidence using macro confocal microscopy that the distribution of T cells in the Peyer’s patches is disturbed in the absence of DC. He was able to proof that this redistribution of T cells is not due to impaired homing, but truly a defect in T cell positioning and maintenance in the organ.

For B cells, the environment of the lymphoid organs is essential, as germinal centers will only occur in B cell follicles. This fact has severely hampered the generation of high affinity post-germinal center B cells in vitro. Daisuke Kitamura (Tokyo Sci. Univ) presented a novel system using engineered stromal cells expressing CD40L and BAFF. In this system, through a coordinated addition of exogenous cytokines his team was able to generate isotype switched B cells that were up to 90% antigen specific. Even though the rate of somatic hypermutations needs to be increased, this is an important step towards generating ex-vivo germinal centers and high affinity antibodies. (Tom Cupedo)

(2) The session on “Reconstruction of immune system: the thymus” was started by Prof. Graham Anderson (Univ Birmingham). He presented the recent work in his group on deciphering the cellular origin of thymic epithelial cells and convincingly showed that both cortical and medullary cells develop from a single precursor. Moreover, for the terminal differentiation of medullary cells RANK signaling is essential. Graham Anderson showed that several cell types have the capacity to deliver this signal during early development, among which lymphoid tissue inducer cells and Vγ3 invariant γδT cells.

Medullary epithelial cells are essential for the proper selection and development of non-autoreactive T cells. Izumi Ohigashi (Univ Tokushima) presented data on the influence of changes in RANKL levels in adult and neonatal mice on the phenotype and function of mTEC. Using either transgenic mice or recombinant RANKL she showed that the number of Aire+mTEC is directly related to RANKL levels and she launched the possibility of using RANKL and TECs to create an artificial medulla that could serve as an ectopic filter for autoreactive cells in autoimmune patients. Manami Itoi (Meiji Univ Integrative Med) presented new insights into the role of the transcription factor Foxn1 in the maintenance of functional thymic epithelium. In contrast to current dogmas, she showed that many epithelial cells in the thymus lose Foxn1 expression over time. Ryo Goizuka (Tokyo Sci Univ) concluded this session by presenting work on another transcription factor, Meis1. Meis1 was previously associated with stem cells and now Dr. Goizuka showed compelling evidence on the importance of this factor for maintenance of the thymus as in Meis1-deficient mice, the thymus completely disappears over time. (Tom Cupedo).

(3) “Reconstitution of human immunity”のセッションでは、iPS (Ken-ichiro Seino 北大、Mohammad Nizam Uddin 名古屋大、Shin Kaneko 東大医科研、Yasuharu Nishimura 熊本大)やartificial APC (Naoto Hirano, Dana-Farber Cancer Institute)を用いた演題から、ヒト免疫学の将来像が見えたように感じました。また、humanized mice を用いたヒト免疫細胞のin vivo動態の解析もユニークな研究でした (Shingo Iwami 東大)。iPSを用いた細胞治療では、ヒト疾患を標的とするための特異的な免疫細胞を誘導できるかが重要な課題です。様々な細胞種からiPSを作成する試みがなされていますが、免疫細胞においては、B cell, T cellからのリプログラミングの効率の違いも見られ、初期化の維持に必須の転写因子と細胞分化に重要な転写因子のinteractionなどを解明していく作業が必要となりそうです。免疫学が、ほかの分野と融合しながら、あたらしいテクノロジーを導入しながら、新しい時代を拓く可能性と必要性を実感しました。免疫療法は、長年、臨床試験が実施されているにも関わらず、いまだ確かな方向性が定まったわけではありません。iPSや細胞株からこれまでになかった抗原提示細胞を作成することで、特異性、longevity, GVH予防など、臨床の現場で必要とされる特性が、ひとつずつ実現される期待が高まりました。Synthetic Immunologyという会が、あたらしい学術分野として研究を盛り上げるだけでなく、臨床や創薬への還元といういまの時代のニーズにも応えることができると確信しました。(石川文彦)

(4) セッションIVでは、“Engineering immune system”というタイトルで、「免疫系を操作する」という指向性をもった研究の発表と討議が行われた。Darrell J. Irvine (MIT)は、バイオマテリアルを用いて免疫を増強させる方法を紹介した。一つは、腫瘍の周辺にリンパ球を呼び集めるファクターを入れたゲルを注入するという方法である。もうひとつは、リンパ球にサイトカイン徐放性マイクロビーズを結合させておくことにより、移入したリンパ球の寿命を伸ばすという方法である。これらは実用性が高そうである。Joe Inoue (北里大)が紹介したのは、まず正常マウスを一次免疫して、そのマウスのリンパ節をscidマウスの腎被膜下に移植し、移植されたscidマウスに二次免疫を行うという手法である。こうして免疫したscidマウスの脾臓中には、マウスを普通に免疫した場合よりもはるかに高頻度に抗体産生細胞が集積するという。実は理研RCAIでも人工リンパ節関連の研究の一貫として、通常のリンパ節を移植する方法の検討を進めているが、われわれの実験結果でもほぼ同様の結果がえられている。但し高親和性B細胞の比率は人工リンパ節を移植した時の方がより高かった。単にマウスでモノクローナル抗体を作製するだけなら、このように通常のリンパ節を移植する方法でも十分のようではあるが、ヒト化マウスへの応用とか、さらに質のよい抗体産生細胞を得る目的のためには、人工リンパ節を用いたsyntheticなアプローチで条件検討を進めることが重要であると考えている。Jonathan Tanら(京都大)は脾臓の被膜から脾臓を再生させる実験結果が示した。またHiroshi Kawamotoら(理研)は、ある段階で前駆細胞の分化を停止させることにより前駆細胞の自己複製を誘導したり、分化停止を解除して再分化させるというアプローチについて紹介した。この方法は系列決定過程の研究法として有用なだけでなく、前駆細胞を増幅させる手段として再生医療への応用が期待できる。Michio Tomuraら(東京大)は、光暴露により蛍光の色を変化させる事ができるKaedeという分子を用いた生体内の免疫細胞の追跡法を紹介した。このように、ユニークな研究法が目白押しのセッションだった。(河本 宏)

(5) “Simulation of immune system”と銘打たれたSession Vでは、様々な免疫系の挙動を数理モデルにのせて解析しようとする試みが紹介された。まず、Bongju Kim (京都大)はミトコンドリアでのNa-Ca交換がB細胞のBCR依存的に惹起される Ca²⁺ シグナリングに重要であることを、シミュレーション結果を交えて示した。Satoshi Yamada (岡山理科大)は、T細胞分化の分化プロセスの制御モデルを構築し、それを用いて計算機上でT細胞分化の再現実験を行った。Shinji Nakaoka (東京大)は、遺伝子変異によって惹起される好中球減少症のモデル化についての考察と今後の課題について報告した。Ichiro Taniuchi (理研)は、T細胞の機能分化における転写ネットワークモデルを実験データを基礎として構築し、それによってT細胞分化の動的性質についてのいくつかのシミュレーション実験を行った。Encarnita Mariotti-Ferrandiz (理研)は、近年の次世代シーケンシング技術によって網羅的なTCRレパトア解析が可能となったことを報告し、将来的なTCRレパトア形成に至る生態学的数理モデル構築の可能性についても議論した。会場からもそれぞれの発表について、質疑と議論が活発になされた。しかし、いずれの研究もまだシミュレーションという観点からは端緒にすぎたばかりのものであり、さらに今後の発展に期待される段階であったように思われた。「なんのためのシミュレーションか？」という生物学的な問いかけに真正面から取り組んでいくことが今後のもっとも大きな課題となるであろう。その意味で、Synthetic Immunologyが非常に広範な複合領域を統合化していく必然性を考えると、免疫研究者と数理・制御工学研究者らのより日常的な交流と共通なコミュニケーションツールを確立する必要性が強く感じられた。そのためのきっかけとなる議論の場を与えたことが、このセッションの一番の大きな意味であったと評価する。(小原 取)

人工リンパ節技術を用いた マウスモノクローナル抗体作製法



小野 健一郎

(株)医学生物学研究所
研究開発部
小野 健一郎
八木 香澄

京都大学
医学研究科
小林 由佳
渡邊 武

1975年に初めてマウスモノクローナル抗体作製技術であるハイブリドーマ法が報告されてから36年の月日が経った。1984年に、この画期的な発明に対して開発に成功したケラーとミルシュタインの両博士に対してノーベル生理学医学賞が授与された。しかしながら、その後バイオテクノロジーが著しく発展したのに比べて、本技術においては飛躍的な進展がほとんどなく現在までにいたっている。すなわち、目的の抗原に対して高親和性を有する抗体を産生するハイブリドーマの取得率は依然として低くさらなる改善の余地が必要であるものの(大部分は)現在でも当時の技術のままでモノクローナル抗体が作製されているのが実情である。

2004年に末松、渡邊によって世界で初めて人工リンパ節の構築法についての報告がNat. Biotechnology誌に掲載された(1)。その方法はリンパ節形成誘導能を有するストローマ細胞をスキャフォールド(コラーゲンスポンジ)に吸着させてマウス腎皮膜下に移植するという簡単なものである(Fig. 1a)。報告された人工リンパ節技術はその名が示す通り、本来リンパ節がない場所に異所性に人為的にリンパ組織を作り出すことが可能であることを示した。しかも構築された人工リンパ節組織は高度の免疫機能を発揮することが示された。抗原感作したマウスの体内でこの人工リンパ節を作出すると、レシピエントマウスのリンパ節には通常のような免疫担当細胞が存在するのに対して、人工リンパ節内では特にCD4+CD44hiCD62LloCXCR5+ のIL-21産生性ヘルパーT細胞および抗原特異的メモリーB細胞の濃縮が顕著に見られるという大きな特長を有していた(2)。それゆえ、抗原であらかじめ免疫したマウスで構築した人工リンパ節を別の非免疫マウス個体へ移植すれば、抗原特異的な二次免疫反応を誘導できる免疫系の構築を達成することが出来る(Fig. 1b)。

さらに興味深いことは、レシピエントとしてSCIDマウス(あるいはRAG ノックアウトマウス)を用いて同様の人工リンパ節を移植すると、免疫学的に“empty”なSCIDマウスのリンパ組織内で抗原特異的免疫細胞クローンが再度抗原刺激を受けることで抗原特異的抗体産生B細胞が爆発的な細胞増殖を引き起こし、膨大な数の抗体産生細胞がSCIDマウスの脾臓、骨髄などに充満していくことが示された。こうして得られる大量の抗原特異的な抗体産生細胞の多くは高

い親和性を有するIgGクラス抗体を産生分泌しており、その結果、抗原特異的高親和性抗体が血中に高度に濃縮されてくるマウスを作り出すことが可能となる(1、2)(Fig. 1b, Fig. 2)。渡邊らは、このような人工リンパ節を移植したSCIDマウスの脾臓細胞と骨髄腫細胞を細胞融合することで、一度に膨大な数の抗原特異的モノクローナル抗体産生ハイブリドーマ細胞を簡単に確立することができることを示した。さらに、このような人工リンパ節を用いた抗原特異的な免疫反応の急激な上昇は、液性免疫だけでなく細胞性免疫においても達成できることが示唆されている(3)。

そこで、小野らは幾つもの新規膜タンパク質抗原を用いて、上記の人工リンパ節を用いたハイブリドーマ作製法のモノクローナル抗体作製技術としての有用性評価を行った。結果、この方法を使うと、マウス血清中の抗体価は常に、従来法に比べて10-100倍以上に上昇し(Fig. 3a)、抗体量も大幅に増加した。取得できる抗原特異的モノクローナル抗体を産生する目的のハイブリドーマクローンの数が、従来法に比べて常に10-50倍以上になることを確認した(Fig. 3b)。加えて、取得された抗体遺伝子のusageには偏りもなく(Fig. 3c)、超高親和性抗体の単離効率も常に非常に高いという注目すべき結果を得た(Fig. 3d)。これは、人工リンパ節技術を用いることによって、一度に多様性に富んだ質の高いモノクローナル抗体を大量に容易に取得できることを意味する。現在、さらに高質な抗体を作製できるよう改良を施すとともに、難易度の高い分子に対する抗体の作製にもチャレンジしている。

治療用抗体や診断薬、研究用試薬など、ポストゲノム時代に占めるモノクローナル抗体の役割は今後も拡大すると思われる。一方で、モノクローナル抗体は世界中で盛んに開発されているため、通常の方法で取得できる抗体はほぼ取り尽くされたという極端な意見を述べる人もいるが、例えば上記のような人工リンパ節を用いた抗体作製技術をはじめとして新たな方法の開発により、世の中には報告されていないユニークな性質や機能を発揮する抗体や、これまで以上に検出感度が高いなどといった質の高い抗体を創出できる可能性はまだ多く残されている。本技術がこの状況を打開し、医療やその研究に貢献できる技術の一つとなることを筆者らは期待している。

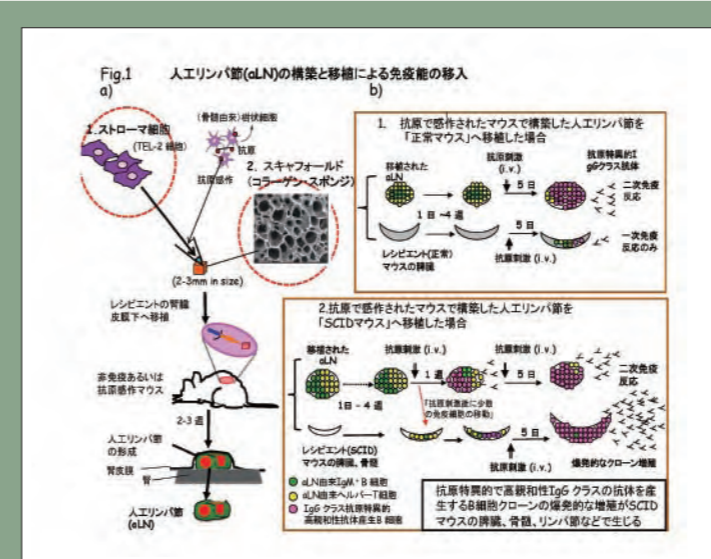
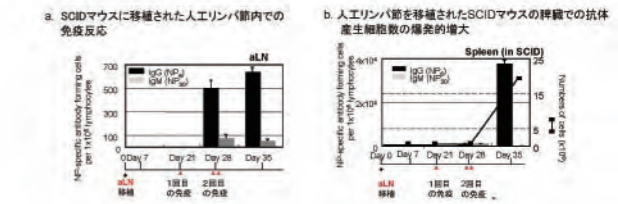


Fig. 2 人工リンパ節のSCIDマウスへの移植による抗原特異的高親和性抗体産生B細胞の爆発的増殖



人工リンパ節(aLN)をSCIDマウスの腎皮膜下に移植したのちに再度抗原刺激を行った場合、人工リンパ節に強い二次免疫反応が誘導されるが、抗原刺激後一部に免疫細胞群が“empty”なSCIDマウスリンパ組織に移動する。さらに2回目の抗原刺激後、SCIDマウスの脾臓などのリンパ組織で抗原特異的高親和性抗体産生B細胞クローンの爆発的な細胞増殖がひきおこされる。

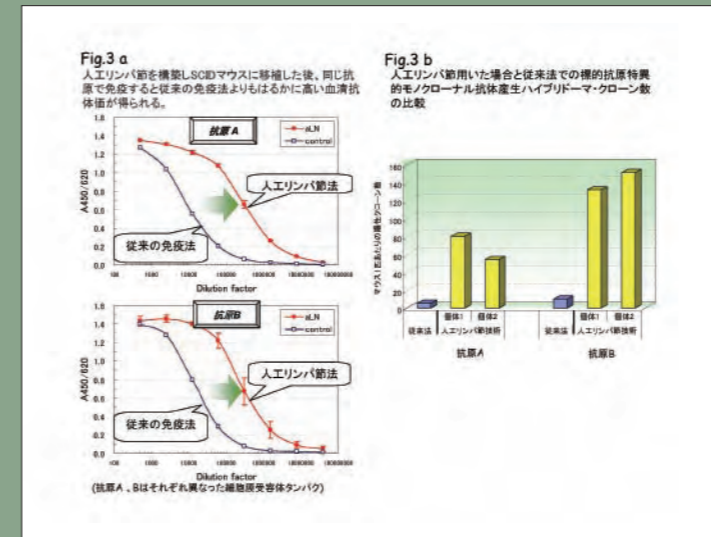
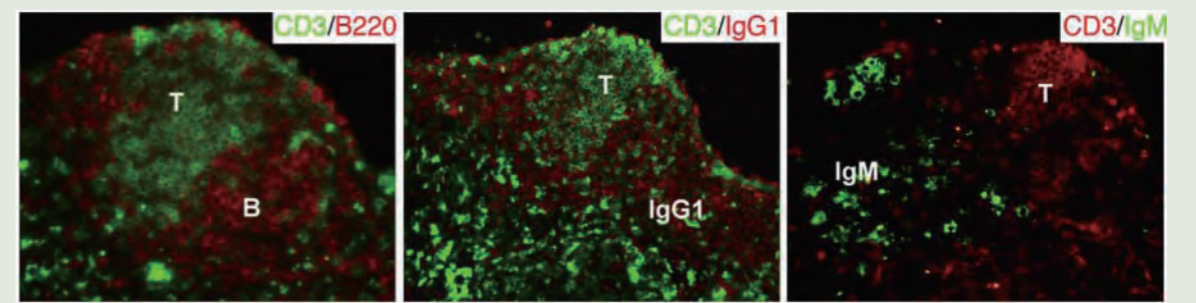


Fig. 3 a 人工リンパ節を用いた場合と従来法での抗体産生量の比較 (抗原A、Bはそれぞれ異なる細胞由来抗原タンパク)

Fig. 3 b 人工リンパ節を用いた場合と従来法での抗体産生量の比較 (抗原A、Bはそれぞれ異なる細胞由来抗原タンパク)

Fig. 3 c 人工リンパ節を用いて取得したモノクローナル抗体のH鎖V-D-J usage分布 (抗原Bに対する抗体)

Fig. 3 d 人工リンパ節法による高親和性モノクローナル抗体の取得

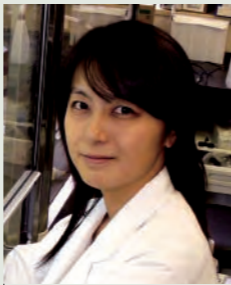


人工リンパ節における抗原特異的抗体産生。文献2図1より。詳細は論文参照

＜参考文献＞

1) Suematsu S. and T. Watanabe. Nature Biotechnology 22:1539 - 1545 (2004)
 2) Okamoto N., R. Chihara, C. Shimizu, S. Nishimoto, and T. Watanabe. J. Clin. Invest. 117:997-1007 (2007)
 3) Kobayashi Y. and T. Watanabe. Trends in Immunol. 31:422-528 (2010)

リンパ球からのiPS細胞の作製とT細胞への誘導



北海道大学 遺伝子病制御研究所 清野 研一郎
聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 和田 はるか

はじめに

比較的平易な手法で体細胞からES細胞様の性質をもつ細胞——iPS細胞を誘導可能とする画期的な発見により、多能性幹細胞の利用がぐっと身近なものとなった。またiPS細胞からのT細胞の分化誘導についても、多くの手間と時間がかかるもの職人芸を身に着けなくとも十分可能であり、本稿がご興味のある先生方のご参考になれば幸いです。

<リンパ球からのiPS細胞の作製>

リンパ球からのiPS細胞の作製については、ヒトではT細胞^{1,2,3}、マウスではT細胞⁴、NKT細胞⁵、B細胞^{6,7}からの作製が報告されている。ただし、マウスコンベンショナルT細胞からのiPS細胞の作製については、*p53* KOという特殊なバックグラウンドでのみ成功が報告されており⁸、野生型マウスT細胞からのiPS細胞の作製については報告されていない。当初マウスB細胞のiPS細胞化には、*Pax5*のノックダウンあるいは*C/EBPα*の強制発現という条件が必要とされていたが⁶、最近私たちは山中4因子(*Oct4*, *Sox2*, *Klf4*, *cMyc*)のみでiPS細胞の誘導が可能であることを明らかにした⁹。今回は、レトロウイルスを用いたマウス脾臓B細胞からのiPS細胞の作製についてご紹介する。

・手順

マウス脾臓細胞から分取したCD19⁺B細胞をセルソーターや磁気細胞分離システムなどにより分取し、B細胞刺激培地(LPS (1 μg/ml)、IL-4 (10 ng/ml) 含有培地)で培養を開始する。刺激開始後およそ24時間後にレトロウイルスを感染させる。iPS細胞化に必要なウイルス作製過程、感染手順、iPS細胞培養液の詳細については、文献^{7,8}のご参照をお願いしたい。

感染は、培養液にウイルス液(刺激培養液と同じサイトカイン濃度となるように調整したもの、8 μg/mlのポリブレンを加える)を1:1となるように加えて行う。感染3日後に細胞を回収し、iPS細胞培養液に再懸濁し予め用意しておいたマウス胎仔線維芽細胞(増殖停止処理済みのもの)上にまく。感染後12日目には、細胞塊が現れ始める。B細胞から誘導したiPS細胞の場合、初期段階ではiPS細胞コロニーの形成を形態から確認することが難しい場合がある(写真1)、何度か継代を繰り返すことによりいわゆるiPS細胞(ES細胞)らしいコロニーとして観察されるようになる(写真2)。コロニーは、コラゲナーゼタイプIV処理で弱く剥離した状態にし、顕微鏡下に~20 μm程度のピペット(広口チップを用いる)でピックアップ可能である。アルカリフォスファターゼ染色や、各種ES細胞マーカー遺伝子の発現でiPS細胞化を確認する。作製したiPS細胞が本当にB細胞由来であるかどうかは、iPS細胞ゲノムのBCR遺伝子の再構成をPCR法によって調べ確認することができる。

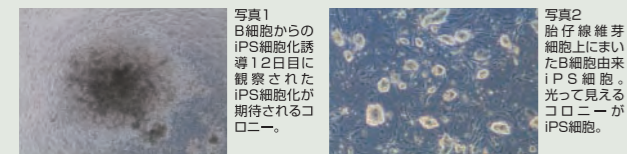


写真1 B細胞からのiPS細胞化誘導12日目に見られるiPS細胞化が期待されるコロニー。写真2 胎仔線維芽細胞上にまいたB細胞由来iPS細胞。光って見えるコロニーがiPS細胞。

<iPS細胞からのT細胞分化誘導法>

私たちは、Zuniga-Pflucker, J. C. らにより報告されたES細胞からのT細胞分化誘導法¹⁰に改変を加え、iPS細胞からの分化誘導を行っている。培養液等の詳細は文献⁷のご参照をお願いしたい。

・中胚葉系細胞への分化誘導

まず、iPS細胞を中胚葉系の細胞へと分化誘導する。その際、OP9細胞と共培養する方法と胚様体(Embryoid body; EB)を形成させる方法が知られている。当初、OP9細胞を用いないT細胞の分化誘導は困難とされていたが、私たちはEBからT系列細胞の分化誘導に成功しており、EBを形成させる方法で中胚葉系細胞への分化誘導を行っている。分化誘導には20%のFBSを含むα-MEM培地を使用するが、血清のロットによって分化誘導効率が大きく異なることから注意を要する。私たちはHyColneを使用している。

細胞培養用処理が施されていない10 cm dish(寒天培地を作る際に使用するようなもの)に、分化誘導培地に懸濁した5×10⁴~50×10⁴個のiPS細胞をまく。細胞の至適濃度はiPS細胞株ごとに異なるので、最初は何条件かにわけて培養してみる必要がある。細胞濃度が濃すぎると未分化細胞が残り、後の培養に悪影響を及ぼす。5日後には、“まりも”のような球形をした浮遊性の細胞塊(EB)が観察される(写真3)。培養液ごとEBを回収し、トリプシン処理によりSingle cell suspensionとする。中胚葉系細胞への分化はFlk-1の発現を指標にフローサイトメーターで確認できる。

・血液系細胞の誘導からT細胞の生成まで

single cell suspensionとしたEB細胞を、予め用意しておいたOP9上(6×10⁵細胞/10 cm dish程度、EB細胞が中胚葉系にきちんと分化していればもっと多くても良い)にまく。この際、分化誘導培地にFlt3-ligand (5 ng/ml)を添加する。分化誘導開始8日目には、小型の弱付着性/浮遊性の血液系細胞が出現し、CD45の発現がみられる。培地を優しくディッシュに吹きつけ血液細胞を回収し、予め用意しておいたOP9/DL1 (Delta like-1を強制発現させたOP9細胞)細胞上にまく。この際、分化誘導培地にFlt3-ligandおよびIL-7 (各5 ng/ml)を添加する。以降、概ね6日ごとに新しいOP9/DL1上に継代していく。継代は、OP9/DL1の単層培養に培養液を1000 μlのピペットで強く吹きつけて破壊し、70 μmのナイロンメッシュを通すことでOP9/DL1の細胞塊を除去し、遠心して血球成分を回収し、新しい培地に再懸濁したの新しいOP9/DL1へまきなおすという手順でおこなう。

分化誘導開始14日目にはCD44およびCD25の発現/非発現で同定可能なT前駆細胞への分化が確認され(写真4)、20日目にはCD4⁺CD8⁺細胞が出現し、αβ T細胞、γδ T細胞の生成がみられる。線維芽細胞由来iPS細胞やB細胞由来iPS細胞からは多様なTCRを発現するT細胞が生成することを確認している。なお、生成した細胞中にはNK細胞も含まれる。適切なサイトカインの添加によりTregへの分化誘導も可能であり、CD3架橋刺激によりIFN-γの産生も誘導可能である。

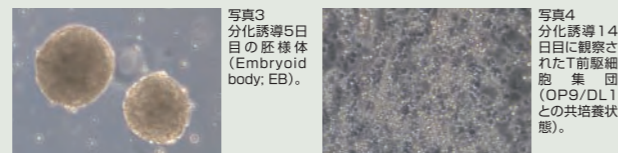


写真3 分化誘導5日目に見られる胚様体(Ebryoid body; EB)。写真4 分化誘導14日目に見られる分化したT前駆細胞集団(OP9/DL1との共培養状態)。

おわりに

私たちは細胞プログラミング技術を用いた新しいがん免疫細胞療法の開発を目指して実験に取り組んでいる。しかし、マウスT細胞のiPS細胞化に予想以上の困難を伴った。そこで抗原特異的細胞からのiPS細胞化の情報を蓄積する目的でB細胞のiPS細胞化を試みた。誘導したB細胞由来iPS細胞からB細胞およびT細胞への分化誘導を試みたところ、意外にもB細胞由来iPS細胞はB細胞への分化に抵抗性を示した。詳細は解析中であるが、何らかの要因がB細胞への分化を阻んでいるようである。

残念ながら、現行のOP9/DL1細胞を用いた*in vitro*の単層培養法では成熟T細胞と呼ばれるCD4やCD8のsingle positive T細胞はごくわずしかつくりだせない。また多能性幹細胞から誘導されるT細胞数は生体から得たT cell progenitorからつくられるそれに遠く及ばない。ヒト多能性幹細胞からの効率よい成熟T細胞の誘導法の開発なども含め、いまだ多くの課題が残されており、解決すべく鋭意取り組んでいる。

なお、ここに記しきれなかった事柄も多くあり、ご不明な点はお気軽にお問い合わせいただけますと幸いです。

本法の確立にあたりまして、理化学研究所RCAIの河本宏先生、伊川友浩先生に多大なるご協力いただきましたことを深く感謝いたします。

in-silico で免疫を造る --数理免疫学



東京大学大学院 数理科学研究科 中岡 慎治

In silicoシミュレーターがあればどんな恩恵が得られるだろうか? 端的に言えば、シミュレーターによって免疫応答の予測と実験に代わる思考実験が可能になる。薬剤の影響を調べたい場合、シミュレーターは応答を予測するツールとなり得る。アレルギーや慢性炎症を抑える治療法を設計する際、条件を変えながらシミュレーションを反復することで起こり得るシナリオを把握できる。実験操作が難しく長期間にわたる造血幹細胞やメモリー細胞の働きを知るため、シミュレーションを思考実験のツールとして活用できる。少しずつ数理統計科学の手法が免疫学の分野に応用され始めているが、上に挙げた例のほとんどは未だ実現していない。免疫シミュレーター実現の道のりまでに、一体どのような研究が必要だろうか? シミュレーターとは何かを論じながら、世界的な研究動向、数理から免疫学にアプローチしている筆者の現在・将来の課題について述べる。

もっともスリムなシミュレーターは、エンジンの数理モデルと車輪の計算アルゴリズムから成る。シミュレーターが満たすべき要件の中でも、“再現性”と“検証可能性”に加えて“信頼性”の3つが重要である。シミュレート(模擬)すると言葉通り、現象の再現性なくしてシミュレーターではない。検証可能性とはシミュレーターの予測や設定が実験結果と比較できることであり、知りたい量の(時系列)データを観測する技術や基礎知識が不可欠である。数理モデルとは現象の一面を映したモデルであり、単純化や現象に対する知識の不足、内因・外因的な確率性など様々な理由によって、現実とモデル予測の間には必ずズレが生じる。信頼性を保証するためには、確率統計手法など不確実性に対処する手法の適用が必要である。比喩的にまとめると、シミュレーションとは台本に沿って進行する劇のようなものである。数理モデルやパラメーターの値が台本に書かれている。計算機は不完全な台本に従って役を演じていくが、劇が何やら怪しい方向に進みそう場合、オーナーの反応を伺いながら台本の修正やアドリブに対応することで、尤もらしい劇を演出する。

近年、マイクロアレイやオミックスデータに代表されるハイスループットなデータが得られるようになった。システムズバイオロジーの分野では、複雑で膨大なデータの中から遺伝子発現ネットワークの同定や遺伝子発現の経時変化を推定する手法が積極的に開発されている[1]。蛍光タンパク質を用いた *in vivo* イメージング[2]やマイクロ流体など一細胞計測技術[3]のおかげで、数理手法を活用した新しい分野が出てきた。定量生物学と呼ばれる分野では、実験と計測工学、数理・理論研究が一同に介して分野融合研究を進める試みがなされている[4]。免疫学の場合、細胞を蛍光・同位体でラベリングして細胞増殖の動力学を定量的に取り扱う理論研究が盛んである[5]。HIVなどウイルス感染症の問題において、数理モデルを用いたウイルス増殖率推定[6]やCTLによる感染細胞除去率推定手法[7]が活発に議論されており、世界で活躍する理論免疫学者の多くがこの分野に集結している。一般に定量的データを得る実験は労力が多いため敬遠されがちだが、検証可能性、信頼性を満足する数理モデルを構築する上で研ぎ石の役割を果たす。

免疫系は非自己を排除する生体防御を担うシステムである。免疫系が関わる疾患の多くは、分子細胞レベルで生じた異常が引き金となって

P22<参考文献>

1. Seki, T. et al. Generation of induced pluripotent stem cells from human terminally differentiated circulating T cells. *Cell Stem Cell* 7, 11-4 (2010).
2. Loh, Y. H. et al. Reprogramming of T cells from human peripheral blood. *Cell Stem Cell* 7, 15-9 (2010).
3. Staerk, J. et al. Reprogramming of human peripheral blood cells to induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 7, 20-4 (2010).
4. Hong, H. et al. Suppression of induced pluripotent stem cell generation by the p53-p21 pathway. *Nature* 460, 1132-5 (2009).
5. Watarai, H. et al. Murine induced pluripotent stem cells can be derived from and differentiate into natural killer T cells. *J Clin Invest* 120, 2610-8 (2010).
6. Hanna, J. et al. Direct reprogramming of terminally differentiated mature B lymphocytes to pluripotency. *Cell* 133, 250-64 (2008).
7. Wada, H. et al. Successful differentiation to T cells, but unsuccessful B-cell generation, from B-cell-derived induced pluripotent stem cells. *Int Immunol* (2010).
8. Takahashi, K., Okita, K., Nakagawa, M. & Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures. *Nat Protoc* 2, 3081-9 (2007).
9. Schmitt, T. M. et al. Induction of T cell development and establishment of T cell competence from embryonic stem cells differentiated in vitro. *Nat Immunol* 5, 410-7 (2004).

システムが破綻することによって生じる。システムが破綻する仕組みを理解することは、システムがロバストに維持されるメカニズムを知ることと表裏一体である。将来的に病態の理解と制御に数理手法を活用していくためには、刺激を受けた多様な免疫細胞によって生体防御機能が自己組織的に形成されていく過程を数理モデル化し、理論的に解析することから始めなければならない。1970年代頃から、情報処理過程として免疫系の生体防御機能を抽象的に模した免疫型ネットワークに対する研究が盛んに行われてきた[8]。これらは良い洞察を与える一方、必ずしも分子細胞学的知見が正しく反映されているわけではない。疾患などシステムに関連する問題は、一般に時空間共々マルチスケールな現象であり、実験検証も念頭においた理論研究の推進はこれからの課題である。個人的見解では、複雑ネットワークや自己組織化理論、生態学のアイディアが助けになると考えている。

筆者は現在、幸運にも理研免疫センターの方々と共に共同研究に着手する機会を得ている。具体的な課題は“炎症性(サイトカイン)刺激に対する細胞応答の不均一性の理解”、“腸内細菌・上皮細胞・免疫系の相互作用と慢性炎症の関連”、“先天性免疫不全症(好中球減少症)と幹細胞の恒常性機構破綻”である。主に炎症形成と維持が関わる問題であり、思考実験のツールとして数理手法を活用することで、分子細胞間相互作用とダイナミックな現象との関連を明らかにしたいと考えている。癌の局所環境と免疫回避、骨髄内のニッチと幹細胞の維持、感染・損傷部位における炎症の形成、リンパ節における抗原提示など、免疫応答が起こる環境(場)に注目が集まっている。将来的には、これら問題に対しても数理手法を思考実験のツールとして活用していくのが目標である。その中で、役に立つ数理手法開発と同時に理論研究として免疫系社会学、すなわち免疫細胞の生態系と生態系機能としての生体防御を構成論的に理解したいと願っている。

免疫シミュレーターの医療への応用は概ね実現まで遠いが、思考実験のツールとしてのシミュレーターは、実験・数理両者が興味を共有して議論すれば各方面で培われていくと期待する。最後に免疫シミュレーターと理論研究について俯瞰的に述べましたが、浅学であるが故に偏った見解になっていることをご承知願います。また、ご不明な点や疑問点についてはご連絡いただければ幸いです。また、ご不明な点や疑問点についてはご連絡いただければ幸いです。

ほっとき ひととき NIHで... 某国からの新人ボスドクの論文紹介のときに誰かが質問。「細胞をマウスに移入したとなっていますが、どうやって移入したのですか?」(おそらくIVかSCかIPとか聞いたかった) ボスドク: SCIDという方法です。おそらくsuper-なんとかでしよう。PIは唾然。しかしもっと恐ろしいことに半分のボスドクはSCIDって移入の方法だったのかと納得した表情。

P23<参考文献>

1. Chou, J.-C. & Voit, E. O. (2009). Recent developments in parameter estimation and structure identification of biochemical and genomic systems. *Math Biosci* 219(2), 57-83.
2. Belmont, J. B., Marée, A. F. M. & de Boer, R. J. (2009). Analysing immune cell migration. *Nat Rev Immunol* 9(11), 789-798.
3. Tay, S., Hughey, J. J., Lee, T. K., Lipniacki, T., Quake, S. R. & Covert, M. W. (2010). Single-cell NF-kappaB dynamics reveal digital activation and analogue information processing. *Nature* 466(7303), 267-271.
4. 定数生物学の会. http://q-bio.jp/wiki/Main_Page.
5. *Immunological Reviews* 216 (2007) 特集号. たとえば Callard, R. & Hodgkin, P., Modeling T- and B-cell growth and differentiation., 119-129.
6. Rong, L. & Perelson, A. S. (2009). Modeling HIV persistence, the latent reservoir, and viral blips. *J Theor Biol* 260(2), 308-331.
7. Regoes, R. R., Yates, A. & Antia, R. (2007). Mathematical models of cytotoxic T-lymphocyte killing. *Immunol Cell Biol* 85(4), 274-279.
8. Dasgupta, D. & Nino, F. (2008). *Immunological Computation: Theory and Applications*, Auerbach Publications.

新しい研究室

を開くにあたって



北海道大学 薬学研究院
生体分子機能学研究室 前仲 勝実

2010年4月から北海道大学薬学研究院生体分子機能学研究室の教授に赴任いたしました。今回は、私たちの研究室を紹介する機会を頂きまして、誠にありがとうございます。この場をお借りして、免疫学会の諸先生方に感謝申し上げますとともに、ご挨拶させていただきます。

私は、東京大学工学部で三浦謙一郎先生と熊谷泉先生のご指導のもと酵素リゾチームの蛋白質の研究で学位を取得しました。その過程で、蛋白質工学研究所の森川秋右先生と松島正明先生の下で、X線結晶構造解析を学びました。その後、主要組織適合性抗原(MHC)を研究対象に選び、日本赤十字社中央血液センターの十字猛夫先生のご指導を受け、MHCを認識する免疫系細胞表面受容体Killer cell Ig-like receptors (KIR)の研究を進めました。さらにオックスフォード大学のDavid Stuart教授、Yvonne Jones教授のグループと共同研究をはじめ、そのまま留学し、KIR分子の立体構造決定や詳細な物理化学的測定から分子認識機構の解明に取り組みました。

帰国直後の2000年から免疫学会に本格的に参加し始めました。初めは一人だけの参加でした。蛋白質解析・結晶構造解析の発表は他にほとんどなく、完全に異分野という感じでした。しかし、このことは蛋白質科学の立場から研究発表を見る研究者はほとんどおらず、競争が余りないとも言えました。そのおかげもあって、とてもアクティブに研究が行われている会員の先生方と一緒に研究を進めさせていただく機会ができて、重要な研究テーマを見つけることができました。また、学会で超マイナーグループでも、継続こそ大事と思い、発表を続けて10年少しがたちましたが、私たちの研究発表も少しずつ受け入れられるようになり、口頭発表にも選ばれるようになってきました。最近では蛋白質解析や立体構造の情報などが発表に取り入れられつつあり、将来は免疫現象を蛋白質の立体構造の視点から見るのが普通のことになると思います。

当研究室は北大薬学研究院の中で、物理化学系に位置づけられております(他に、有機系、生物系、医療系などがあります)。免疫系受容体の物理化学的解析を行い、厳密な分子論の解明から免疫現象の真の理解を目指したいと思っております。さらに、その分子機構の情報を生かして、生物製剤の開発や低分子化合物の探索など創薬開発に取り組みたいと思っております。

九州から北海道へと大移動でありましたが、幸いに研究室メンバーを始めとする多くの人々の協力とチームワークのおかげで、現在では研究活動が十分にできる状況になってきました。これから学生たちと一緒に、免疫学と蛋白質科学を融合させた研究を進め、良い研究成果を北の大地から発信し、また、両分野の視点を持つ若い研究者を育てていきたいと思っております。これからも免疫学会の皆様には一層のご指導ご鞭撻のほどどうぞよろしくお願い申し上げます。

北海道大学大学院薬学研究院 生体分子機能学研究室
e-mail: maenaka@pharm.hokudai.ac.jp
fax: 011-706-4986
HP: <http://convallaria.pharm.hokudai.ac.jp/bunshi/>

富士山と海が見える 横浜市金沢区のキャンパスより



横浜市立大学大学院
医学研究科 免疫学教室 田村 智彦

「骨髄移植の立ち上げと一緒にやりたかったらこれしなよ」と、大正時代に建てられた横浜市大旧医学部校舎の薄暗い生協食堂のテーブルで、第一内科の先輩、松崎道男先生が研修医の私に差し出してくれたのが大学院の入学願書でした。その頃は全くの臨床指向で、院進学を決めたのも新附属病院での造血幹細胞移植立ち上げに関わるためでした。

その様な私が基礎研究に目覚めたのは、大学院生の時に谷口維紹先生の講演を聞き感銘を受け、谷口先生の研究室(当時大阪大学細胞生体工学センター)に1993年から2年間国内留学、細胞増殖や死の制御における転写因子IRF1の役割を見出すことができた経験からです。何にも臆する必要なく思う存分研究できる環境で、基礎研究の楽しさ・厳しさを学ばせていただきました。同じ階のもう半分は岸本忠三先生の研究室でしたので、免疫学が分子生物学を取り入れまき花開いた現場を存分に体験できたのです。その後、臨床に携わりながらもあの強烈な体験は忘れられず、JSPS研究員として米国のDr. Ozato研究室への留学からそのままstaff scientistとなり、基礎に転向する決心をして計8年半米中で研究、IRF8欠損マウスが慢性骨髄性白血病(CML)様病態を呈する機序や、相同性の高いIRF8とIRF4が共通活性と特異活性により樹状細胞サブセット分化を司る事等を見出しました。2006年秋に帰国、北川誠一先生(大阪市大医学部細胞情報学)の教室を経て、再び谷口先生のところ(東大医学部免疫学)でお世話になりIRFが自然免疫刺激による樹状細胞のFas感受性獲得に関わる事等を研究した後、2009年9月から母校の免疫学教室を担当させていただいております。最近、やっとそれなりに大人になったのか、私たちの身体そのものに内在する生命現象の分子機構を「Study・学ぶ」という姿勢、謙虚さが大切な気がしています。しかし、得たデータから自分たちなりに情報を抽出して研究を展開させ新しい概念を提案する作業や、疾患制御法の開発はまさに「Creation・創造」でもあり、その両面どちらも醍醐味なのだと思います。

今まで本当に素晴らしい多くの恩師に恵まれ、感謝の念にたえません。そしてこれからは若い人々を育てながら、研究室としての成果をあげて行かねばなりません。幸い、システムズバイオロジーに長けた西山晃准教授がNIHから加わり、熱心な大学院生も少しずつ集まってきました。研究テーマはまず樹状細胞の分化で、系譜決定機構のみならず、特異的機能を持った細胞への最終分化までの過程にこだわって、IRF 他転写因子を通じて理解しようとしています。また、細胞系譜を超えた分化の基本原則の理解を目指してヒストンバリエーションも扱っています。さらに、長年の夢であるCMLの次世代治療法開発に関する研究も開始した所です。米国の研究が長く、まだお会いした事のない先生方も多くおられ恐縮ですが、日本免疫学会の皆様には今後ともご指導ご鞭撻を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

URL: <http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~immunol/index.html>
(バックグラウンドを問わず大学院生募集中です)

新しい研究室を 開設するにあたり



東邦大学医学部
免疫学講座 近藤 元就

垣内史堂教授(現東邦大学名誉教授)の後任として、東邦大学医学部免疫学講座を主宰することになりました、近藤元就です。免疫学会に所属する皆様方にこのニュースレターを通じて着任のご挨拶を申し上げます。簡単に経歴を紹介します。私は1995年に菅村教授(現宮城県がんセンター所長)の指導の下、東北大学で医学博士を取得し、その後、Stanford大学Weissman labにてpostdocを致しました。さらに2001年よりDuke大学に異動し、principle investigatorとして研究を行ってきました。そしてTenure獲得、Associate Professor昇進後、昨年東邦大学に異動致しました。

Duke大学での9年間は楽しいこともたくさんあったのですが、いろいろ大変なことも多かったように思います。特に研究費の獲得には苦労しました。日本の科研費に相当するNIH grantを獲得するためには、25ページ(現在は12ページ)におよぶ研究計画書を作成しなくてはなりません。研究室開設準備金を大学から支給されたのですが、マウスを多用する我々の研究室では2年ほどで資金は底をつきました。幸いなことに、ある財団からの研究費で食いつないでいる間に、NIH grantの獲得に成功し、難を逃れることができました。Immunology Departmentの教授陣は非常に面倒見が良く、私のgrantの何がけがないかを懇切丁寧に指導してくれました。その助けがなければ、到底アメリカでやっていくことはできなかったと、今でも感謝の気持ちでいっぱいです。今回の東邦大学への移籍に際しても、仲間の昇進だということでトラブルもなく(異動の際にはトラブルの起こることが多いようです)、むしろ祝福を受けました。人の足を引っ張ってでも自分だけは生き延びようとする人たちが目立つ今、Duke大学の同僚たちとはこれからも良き友、仲間としてつきあっていければ良いな、と思っています。

また、Duke大学では大学院教育に携わることにより、教育の重要性とともに教えることの難しさを痛感しました。東邦大学ではさらに医学部教育が加わりました。講義、実習を通じ若い学生たちと接する機会が多いのですが、とにかく彼らのエネルギーに圧倒されっぱなしです。自分の20年前の姿を思いだしたりもしますが、改めて、自分はひどい学生だったな、と反省しています。免疫学の系統講義は初めての経験ですので、要領を得ない部分も多々あります。自分の専門領域外の知識の少なさに改めて愕然ともしています。学部教育は自分にとって、免疫学を勉強し直す良い機会となっています。

研究に関してはこれまで同様、リンパ球分化の分子制御機構解明を主要テーマとしていくつもりです。さらに、免疫学全般に精通しているスタッフに恵まれましたので、免疫学の根幹にかかわる研究を新たに始動できないか、模索しているところです。雑踏にうごめく人々を見て、吐き気をもよおすことも少なくなり、少しずつ大都会での生活に慣れてきているのかな、と思っています。東邦大学医学部教授会には、新たなチャレンジの機会を与えて頂き感謝しています。免疫学会の皆様方、近藤ともども、新生東邦大学医学部免疫学講座へのご指導、ご支援を賜りますよう、よろしくお願い致します。

新しい研究室を 開くにあたって



秋田大学大学院 医学系研究科
情報制御学・実験治療学講座 今井 由美子

2008年7月に秋田大学大学院医学系研究科情報制御学・実験治療学講座の教授に着任し、現在研究室を立ち上げているところです。この場をお借りして、皆様にご挨拶を申し上げますとともに、私共の研究室をご紹介させていただきたいと思っております。当初「研究はしたいけど、秋田はちょっと…」という方にも興味を持っていただければと、意気込んでコンピューターに向いましたが、すぐに固まってしまうので(コンピューターではなく私の方が)、秋田赴任前の10年間に所属していた海外の研究室の様子や、帰国後、悲喜こもも秋田で悪戦苦闘している様子を、腹藏なくお伝えしたいと思います。講座名からはわかりにくいのですが、私共の研究室はマウスモデルを軸に、ショウジョウバエやヒトでの解析を組み合わせ、宿主システムからみたウイルスの病原性発現機構、肺の組織炎症やバイオメカニクス、心臓の機能的遺伝子ネットワークに焦点を当てた研究を進めています。

これまで、2008年当時秋田におられた榎木俊聡先生をはじめ、いろんな方々のご指導やサポートを賜りながら研究室を立ち上げてまいりました。当初、新しい研究室を開くに当たり、頭に浮かんだのは、留学中非常にお世話になり、今も共同研究を続けさせていただいているトロントのボス Dr. SlutskyとウイーンのDr. Josef Penningerでした。しかし、お二人ともあまりにビッグすぎて、研究室の立ち上げにはあまり参考になりませんでした。Dr. Slutskyは年に数回しか自分のラボに顔を出さない超多忙な方でした。その分自由に研究させていただき、すごく感謝していますが、年に数回しか顔を出さずに研究室を運営していくのは私には不可能です。Josefの研究室は世界中から大勢のポストドクが集って集まり、自由な雰囲気の中で(悪く言えば野放し状態で)、多額の研究費に支えられて、高インパクトの論文を連発しています。こちら、私が同じようにやっても財政破綻して田沢湖に身を投げて終わってしまうでしょう。そこで、危機感を感じ、つらつらと考えた結果、(1)Scientificに自由な雰囲気は譲れない。(2)既存のパラダイムを超えるような何かしらユニークな研究ならこのチームでも勝負できる。(3)研究室のメンバーが、とことん研究に専念できるような即戦力のチームを作る。という信念です。一方で、どこもそうかも知れませんが、「智に働けば角が立つ。情に棹せば流される。意地を通せば窮屈だ。」という感じで、日々様々な雑用や、きな臭い会議に消耗させられています。そんな中、いかに研究に集中し、論文を書く時間やパワーを捻出していかは自らの戦いだと思っています。

いろいろ研究の詳細もご紹介したいのですが、ここではこの場をお借りして、ポストドクを募集させていただくことをご容赦下さい。興味のある方がおられましたら、これから留学を考えておられる方、帰国を考えておられる方、田舎暮らしに憧れている方など、年齢、性別、国籍は問いませんので、是非ご連絡下さい。

最後になりましたが、日本免疫学会の皆様には今後ともご指導ご鞭撻を賜ることができましたら幸いです。また、今回ニュースレターに執筆の機会を与えていただきました吉村昭彦先生、山崎晶先生に、この場をお借りして深謝申し上げます。

<http://www.med.akita-u.ac.jp/~yakuri/index.html>
連絡先: imai@med.akita-u.ac.jp

Experiment of nature としての原発性免疫不全症



東京医科歯科大学
矢田 純一

半世紀も前の私の幼稚な研究について述べるのは恥ずかしい限りであるが、当時の免疫学の進歩の流れを背景としている部分もあり、昔話として読んで頂ければ幸いである。私は1959年に大学を卒業し小児科医を志した。当時ウイルス感染症の病原体診断は抗体の上昇とウイルス分離とによるもので、病気の転機が決まった頃にやっと診断される状況であった。病気の初期に診断する方法をえたいと、その頃ようやく実用化されつつあった蛍光抗体法を習いに国立予防医学研究所の伊藤博士に弟子入りし、免疫グロブリンの精製、色素による標識、さまざまな血清反応の手技を学んだ。これが私と免疫学(当時はまだ血清学)との出会いであった。

その後、腫瘍免疫に興味をもち、白血病細胞に固有の抗原を見つけるべく、正常白血球とは反応せず白血球細胞とは反応する免疫抗体をえることを図った。今なら当然monoclonal抗体を用いるところだが、当時それは思いもよらなかった。新生児期は免疫系がまだ未熟であるというウサギを用い、ヒト正常白血球抗原に免疫トランスを誘導した後、成熟時に白血球細胞を免疫するという方法を試みた。ところが、ヒトの匂いがついた仔は母ウサギが嘔み殺してしまうという難問に直面した。人工栄養保育はウサギの母乳の蛋白濃度がヒトのもの15倍、ウシのもの4倍もあり失敗した。結局母ウサギを固定する箱を作り、仔をその腹の下に戻して定時哺乳させて目的を達した。苦勞の末やっと1匹から白血球細胞と反応する抗体を手に入れたが、残念なことにそれは胸腺細胞とも交差反応した。しかしマウスにはTL抗原という胸腺と白血球細胞とに共通の抗原があるし、もしかしたら胸腺リンパ球と反応する抗体が取れたのかも知れないと思った。後で思うと免疫に用いた白血球細胞は胸腺腫があり末梢血中の白血球細胞が異常に多い患者からのもので、急性丁細胞白血病であつたと予想された。当時はトリでBursaの摘出が抗体産生不全を、胸腺の摘出が細胞性免疫の不全をもたらすこと、ヒトでも無γグロブリン血症を呈するが胸腺は正常な病気と、免疫グロブリンは存在するが胸腺が欠損する痛気とがあることが知られ、免疫の二元説が唱えられていた。また、実際に抗体を作るのは骨髄由来のリンパ球で、胸腺由来のリンパ球は抗体を作らずそれを補助するということが分かり、B細胞、T細胞の概念が確立されつつある時代でもあった。マウスでは8抗原がT細胞のマーカーとされていた。

もう少し腫瘍免疫を勉強したいという気持ちから1968年スウェーデンのKarolinska研究所G. Klein教授の下に留学した。そこでKlein教授から当の抗体がヒトのT細胞に特異的かどうか知りたいなら胸腺の無い患者、抗体を作れないが胸腺のある患者のリンパ球で調べるとよいのでないかと示唆を頂き、ミネソタ大学のR. Good教授を紹介され、さまざまな原発性免疫不全症患者のリンパ球を送ってもらい検討した。結果は予想に合致するものであった。帰国後、食細胞の機能にも関心があり、ヒトの好中球がどの分化段階からFcレセプターや補体レセプターを発現するのか知りたいと思い、Karolinska研究所で一

緒だった国立がんセンターの橋武彦博士(後に東北大学教授)のご協力をえて調べることにした。方法はヒツジ赤血球に抗体がないし補体C3を結合させたもの(EAないしEAC)が白血球の周辺に粘着してロゼットを形成するのを見るというものである。この時一部のリンパ球もEACロゼットを作るを見つけた。そこでさまざまなリンパ組織のリンパ球を検討してみると、胸腺リンパ球はnegative controlとして用いたヒツジ赤血球(E)そのものを強く接着しロゼットを形成するという意外な発見をした。末梢血リンパ球についても荷電による細胞同士の反発を軽減する目的でウシ胎児血清を添加したメEDIUM中で反応させると大半がEロゼットを形成した。EロゼットはヒトT細胞の性質かも知れないと思い、前記の抗体との反応との相関をみた。Eロゼット形成リンパ球は例の抗体と反応し、EACロゼット形成リンパ球はその抗体と反応しなかった。ヒトのリンパ球についてEロゼット形成はT細胞の、EACロゼット形成はB細胞のマーカーとなるのでないかと考え、再び原発性免疫不全症患者のリンパ球で検証してみたところ矛盾しない結果であった。さまざまな病気で両者の比率を調べたが原発性免疫不全症ほど明確な変化を示すものは少なかった。ただ、EBウイルスによりtransfomするのはB細胞であるのに、伝染性単核症で増加する異型リンパ球の多くはT細胞であつたのは予想外であつたし、教室員が小児の急性リンパ性白血病のうちT細胞型はきわめて予後が悪いことを見つけたのは臨床的に意義のあることだった。

その後もマウスのように自由に人工操作ができないヒトでの免疫機構を解明するにはexperiment of natureである原発性免疫不全症が優れたモデルであると考え研究を続けたが、当時の教室員がCD40シグナルによるクラススイッチの分子機構の解明、WASPの遺伝子変異の部位と機能との関係、責任遺伝子として高IgM血症のCD40リガンド、uracil nucleotide glycosylase (UNG)、高IgE血症のTyk2, STAT3を発見するなど優れた仕事をしてくれたことは、私として彼らの免疫学研究への火付け役になれたことに喜びを感じている。

自己炎症と腫瘍免疫： マクロファージ機能の可塑性 分子との出会い



京都府立医科大学
特任教授
羽室 淳爾

比叡を仰ぎ、鴨川河畔で有機化学の道を志したのは60年安保直後であった。錚々たる先達を誇る洛北高校での生活、京大時代の壮絶な実験科学体験は生き生きと蘇る。京都学派の人文系の先生方とのサロンの交流は研究生活に大きな道標を与えてくれた。

自然免疫・マクロファージとの出会い

免疫学との係わりは1969年に世に送り出した(69~73年Nature, 5報)純化β-(1-3) グルカン、レンチナン(LNT:抗腫瘍性多糖体、ヒト適用が認可された世界最初の癌免疫療法剤)に始まる。活性本体としてのβ-(1-3) グルカンの検証には有機化学技法を駆使した。マクロファージ(Mps)上にLNT受容体の存在することを想定した。世界で初めてのTリンパ球指向性アジュバントとして国際的に脚光を浴びた。粗製β-(1-3) グルカンZymosanがTLRの発見に使われた(97年)ことは象徴的である。LNTは非動化されていない血清中でC3b/Bb複合体を形成し、補体受容体を介して取り込まれてMps機能を修飾する。新生児胸腺摘出(NTx)マウスでLNTの抗腫瘍性は消滅する。Tリンパ球の存在が知られて間もなくの時期に確認できた(前田幸子)ことには小躍りした。自家腫瘍の縮小には局所自己炎症応答の存在が不可欠なことをParabiosis モデルなど個体を対象とする手技で確認した(71年)。壊死細胞産物によるMpsの活性化・組織炎症→Thリンパ球→CTLのカスケードの存在が立証された。

免疫学の薫陶:補体からCTLへ

1971年「米国から帰国の優秀な免疫研究者が千葉大でラボ立ち上げに苦闘している。何とか!」ということで味の素(株)のささやかな支援が開始され、「免疫は誰も分からぬ、がんセンター帰りのお前だ」との本社命令で多田先生との交流が始まった。立上げ時の支援への感謝を終生口にされた。○→●刺激、抑制との判じ難い免疫学の時代で、→の本体が電気信号か、分子か不明であった。留学はP. Dukorと親交のあった関係でバーゼルのCiba-Geigy社にしたが、居住許可待ちの関係で実際には西独マインツ大医への変更を余儀なくされた。「科学は文化の重要な担い手でありサロンの風土が大切」との信念と高校・大学を通じ刷込まれたドイツ文化への憧憬の故である。LNTの標的であるMpsは助演者として主演者たるCTLpの分化、成熟に係わること(生体応答は最低2つの主助演者により可塑性を保持し、時空間選択的制御に係わるとする2シグナル理論を提唱した)、この過程にT/T相互作用が関与すると思量しての留学であった。日本では殆どがT/B相互作用の研究であった。分子レベルで解析のできる補体研究から入りCTLの研究までを実施した。

腫瘍免疫

腫瘍免疫を体系化するには下流の解析を可能にする道具立

てが必要がある。1979年T/T相互作用を担う分子をCIF(CTL inducing factor)と名付けた。BL/6-EL4系でLNT投与との併用で同系腫瘍に対する特異的CTLが効率的に誘導されたためである。インターロイキンの分子としての初めての同定:IL-2の遺伝子クローニング(83年)に繋がったのである。8,000単位/mlのIL-2高産生Jurkat株JP111を樹立できたこと、mRNA翻訳物の活性検定を卵母細胞抽出液(β-IFNクローニングからの経験則)から培養上清に切替えたことが熾烈な競争に勝てた理由である。IL-2/LNT併用での同系腫瘍に対するCTL誘導は粗CIFのものには程遠く、他にTCDPFと仮称したMps由来因子が必要であることが判明し、分子同定を開始したが社命により挫折した。後のIL-12である。

自己炎症への発展

事始は初々しい心に刷込まれ易い。腫瘍組織や慢性炎症組織に長期居残るMpsが炎症組織に早期に浸潤するMpsと異なるという「Mpsの機能多様性の解明」が終生の課題となった。1997年から2000年にかけてTh1は還元型、Th2は酸化型Mps1,2によって規定されるというMps機能の多様性と可塑性に関する理論を提唱した。酸化型1型は炎症組織に早期に浸潤し、局所Th2サイトカインに暴露されて還元型に相転移し組織障害に働く。障害を受けた炎症巣の低酸素状態で酸化型2型に相転移し組織修復に係わる。修復段階も組織微小環境により繊維化・EMTに進むか、細胞増殖による正常修復に至るか分岐する。担癌の免疫抑制は酸化型2で起こり、抗原やTLRシグナルもMpsの細胞内レドックス状態を修飾する。ダニアレルゲンは酸化型→Th2応答への偏奇を起こす。サイトカイン自身が還元型・酸化型を規定し、ステロイド、TGF-βは酸化型を誘導する。LNTは還元型をLPSは酸化型を誘導する。細胞内レドックス状態の変化はエピジェネティックな遺伝子変化や転写制御因子の核移行を惹起する。また、細胞内蛋白処理機構を制御することで自然炎症の病態を規定する。

遺言言葉

受け手の生理状態で同じ刺激に生体は陰にも陽にも応答する。日本固有の独創的科学的樹立には英語の語学体系が障害となること、識者により指摘されている。科学と技術には自ずと違いがある。新しく見える研究も実は公知事象への新しい技術・理論の適用であつて新事象の発見とは異なることが多い。若手の科学的独創を育み、地方に埋もれる瑞々しい科学的息吹を育て上げることが喫緊の課題である。現状は余りに歪んで見える。ワクチンの持続性と免疫記憶の分子論、アダプター分子のリクルートの分子機構、幹細胞機能のレドックス制御、組織微小環境の酸素分圧、アミノ酸組成など生体組織を投射した実験系での解析など興味は果てない。生体を「関連する一連の構造物」と見なすか、「相互に依存しあう一連の機能」と見なすか。ファウストの一節が蘇る。

がん・血管新生および 免疫・炎症・アレルギー領域の 低分子蛋白質間相互作用制御薬の 実用化を目指して

インタープロテイン株式会社 取締役
事業開発本部長
小松 弘嗣

インタープロテイン株式会社は、2001年5月にインターサイト・ナノサイエンス株式会社として設立され、その後、2007年2月に現在の社名に変更された。事業としては、蛋白質間相互作用 (Protein-Protein Interaction, PPI) を制御する低分子医薬品の創薬を軸に、亜鉛制御薬 (抗アレルギー剤) の研究開発ならびに遺伝子組換え蛋白質原薬の取量改善技術の実用化を目指した活動を行っている。PPI制御薬のターゲットとしては、がん・血管新生および免疫・炎症・アレルギー領域に的を絞っている。

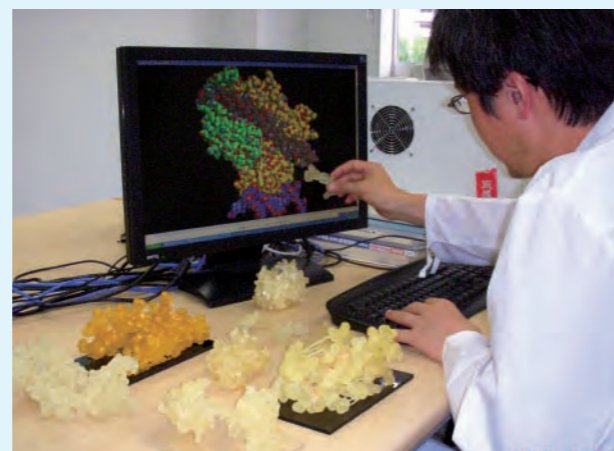
PPI制御薬の研究開発は抗体医薬を中心に進められてきたが、その結果として、ペバシズマブ (抗VEGF抗体)、セツキシマブ (抗EGF受容体抗体)、インフリキシマブ (抗TNF- α 抗体)、およびトシリズマブ (抗IL-6受容体抗体) など、PPI制御型の抗体医薬が相次いで実用化された。これらは非常に有用性の高い医薬品として多くの患者の治療に貢献しているが、一方で、高額であること (患者および医療経済学的に負担が大きいこと) ならびに注射時反応 (皮膚反応およびアナフィラキシー) にも注意する必要があることなどが課題として指摘されている。これらの課題を解決する手段の一つとして、Sunesis Pharmaceuticals Inc. などのバイオベンチャーにより、抗体医薬を低分子医薬に置き換えるという試みがなされてきたが、特に、サイトカインや成長因子とそれらの受容体との蛋白質間相互作用を制御するような低分子医薬はほとんど実用化されていない。

そこで当社では、抗体医薬等によってそのPOCが既に確認されているという観点から、VEGF、Notch1、IL-6、およびIgEに着目し、CPADD (Closest Packing Approach for Drug Design) 法というユニークな分子設計法で取得された化合物をベースとして、これらのリガンドまたは受容体に作用する低分子PPI制御薬の研究開発に取り組んでいる。低分子IL-6阻害薬プロジェクトにおいては、表面プラズモン共鳴 (SPR) 法により標的蛋白への結合およびIL-6/IL-6受容体間の結合阻害が確認され、また、核磁気共鳴 (NMR) 法により想定結合部位への結合も確認された活性化化合物が既に取得されている。VEGFプロジェクトにおいても同様の化合物が得られていることに加え、in vivoにおいてペバシズマブと同程度のefficacyを示す化合物も見出されている。

これらの結果を基に、昨年、韓国のLegoChem Biosciences, Inc.と共同研究契約を締結し、middle stageまでの開発を視野に入れた研究開発活動を行っている。さらに、最近、血管阻害剤という観点からも再び注目を集めているチュープリン重合阻害薬の研究も行って、既に高活性の化合物を取得している。これらのPPI制御型低分子化合物の実用化を加速するべく、製薬系企業とのアライアンスを目指した活動も積極的に進めている。

当社は最近、SBSG (Structure-based Scaffold Generation) 法という新しい分子設計法を構築した。この技術を使用し、神奈川県相模原市にある分子設計研究室を中心として、種々の標的蛋白質に対する低分子阻害薬の分子設計を行っている。また、この技術を基に、味の素製薬株式会社などの製薬系企業と、低分子医薬の探索に関する共同研究も展開している。

2013年には、医薬品売上の上位5品目のうち4品目は蛋白医薬で占められるとも推測されているが、一方で、このような高額医薬品を使用できない患者が増大することも容易に予想できる。蛋白医薬を低分子医薬に置き換えることによって、蛋白医薬と同質の薬物治療を少しでも多くの患者が受けられるようにすることが当社の社会的使命であると考えている。



コンピュータグラフィックスと立体分子模型による分子設計

アンメットニーズを満たす 革新的なバイオ医薬品の 継続的創製を目指して

中外製薬株式会社 研究本部
ゲノム抗体医薬研究部長
服部 有宏

中外製薬株式会社は、アンメットメデイカルニーズを満たす革新的な医薬品を継続的に創出し、世界の医療と人々の健康に貢献していくことが、患者さんを初めとする全てのステークホルダーとの関係の基盤であり、当社の存在意義であると考えています。当社は、富士御殿場 (静岡県御殿場市) と鎌倉 (神奈川県鎌倉市)、浮間 (東京都北区) の3研究所を中核拠点とし、それぞれの機能を有機的に連携して研究開発を進めています。富士御殿場研究所では、バイオ医薬研究の中核をなすとともに、腎臓、代謝領域、骨・関節領域、免疫領域などの創薬研究、並びに製品化された既存品の特性開発研究、製品育成研究を行なっています。鎌倉研究所では、癌に特化した創薬研究、既存品の特性開発研究、製品育成を行なっています。浮間研究所は、新規開発医薬品の工業化検討並びに治験薬製造を行なっています。

ロシュとの戦略的提携とこれに伴う日本ロシュとの統合を経て、当社はバイオ医薬品と合成医薬品の両方に研究技術基盤を構築しています。また、ロシュ・グループの一員として、世界トップレベルの研究基盤にアクセスできる点も、他社には無い大きな強みの一つです。さらに、アカデミアをはじめとした先端的研究機関との独自のネットワークも、当社の研究基盤を支える重要な経営資源となっています。世界的に新薬シーズが不足する現在、基礎研究を画期的な新薬に結びつけるべく、国内外の先端研究機関とのコラボレーションを積極的に展開してきました。大阪大学との共同研究により生み出された日本初の抗体医薬品であるヒト化抗IL-6レセプターモノクローナル抗体「アクテムラ®」の成功も、長年に亘るこうした活動が結実したものです。

医薬品市場は世界的に厳しい環境下にあるものの、バイオ医薬品、中でも抗体医薬品は、従来の創薬で解決できなかったアンメットメデイカルニーズを満たす可能性のある薬として期待が高まっています。そして、抗体医薬に関する技術開発が世界的にも急速な勢いで進んでいる昨今ですが、この中で世界と伍して戦うためには、それだけの技術力を常に磨いていなければなりません。当社は、バイオ医薬品である腎性貧血治療剤「エボジン®」(1990年)、好中球減少症治療剤「ノイトロジン®」(1991年)の開発に成功し、さ

らに日本初の抗体医薬品「アクテムラ®」(2005年)を創出するなど、革新的な新薬を生み出してきました。このように、バイオ医薬に早くから取り組んできた実績が、製品価値の高い抗体医薬品を創製する独自の技術力の開発・強化に大いに寄与しています。若い研究者達は、日々新しいアイデアを議論し、具現化に挑戦し、プロジェクトの創出や特許出願など、多くの成果を挙げて来ています。頼もしい限りです。最近のトピックスでは、「Nature Biotechnology」2010年11月号に、革新的な抗体工学技術を発表しました。従来不可能であった、1つの分子の抗体が標的抗原に何度も結合することを可能にした新技術です。患者さんにとって利便性が高い「次世代のアクテムラ」を創りたいという研究者達の思いが切っ掛けでした。そして、抗体分子の特性を熟知した研究者達の豊富な経験とノウハウが成功の要因でした。今後も、自由闊達な風土を維持し、革新的・挑戦的な研究者を重んじることで、患者さんにとって価値の高いバイオ医薬品を創出できる技術を磨いてゆきます。

しかし、いくら技術を磨いてもバイオ医薬の創製には至りません。成功の最大の鍵は、良い標的分子の選択です。標的分子と病態との関連を深く知る医学・薬学の研究者と、バイオ医薬の限界と可能性を熟知した研究者の密接な連携こそが最も重要だと思っています。中外製薬株式会社は、引き続きネットワークの拡大、連携強化に意欲的に取り組むことで、革新的なバイオ医薬品を継続的に創出してまいります。



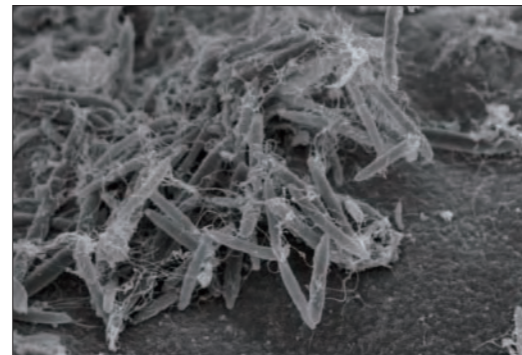
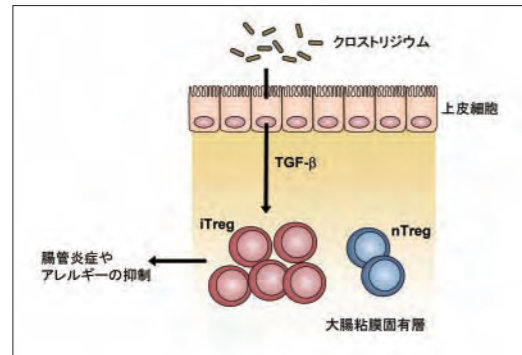
中外製薬株式会社 富士御殿場研究所

腸内常在細菌クロストリジウムが与える免疫系への影響



東京大学大学院医学系研究科
免疫学講座
e-mail: katarashi@m.u-tokyo.ac.jp

新 幸二



左図 腸内常在細菌のクロストリジウム属の細菌が大腸上皮細胞に刺激を与え、上皮細胞からのTGF-βの産生を誘導する。その結果、大腸粘膜固有層でのiTreg(誘導性制御性T細胞)の誘導、増殖を促進する。増殖したTregは腸管炎症、過剰なアレルギー応答の抑制に貢献している。
右図 クロストリジウムノトバイオームマウスの大腸の電子顕微鏡写真

この研究は、2008年にTh17細胞は腸内細菌がない無菌マウスではほとんど存在していないことを発見し、様々な腸内細菌を用いてTh17細胞の腸管での誘導機構を解析している時に始まった。本田先生の「Tregはどうなんやろ？」の一言で、私はSPFマウスと無菌マウスの腸管のTreg(制御性T細胞, regulatory T cell)を比較した。その結果は非常に興味深いもので、小腸ではSPFマウスと無菌マウスでほとんど違いがないのに対し、大腸では無菌マウスすべてにおいてTreg数が減少している。また、異なる系統のマウスや抗生物質を飲ませ腸内細菌を減少させたマウスでも同様に腸内細菌数と大腸Treg数のきれいな相関関係が見られた。

腸内細菌は消化の補助、栄養素の供給、病原性微生物の排除、免疫系の発達など、われわれにとって有益な働きをしている。腸内細菌と共生するために、腸管免疫系は腸内細菌に対し寛容な状態を維持している。しかし、この腸内細菌に対する免疫寛容が破綻すると、クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患を引き起こすこと、また腸内フローラの構成細菌のバランスの崩れがその一因になっていることが明らかとなっている。Tregは免疫抑制に特化したT細胞の一種で、免疫寛容の維持に重要な役割を果たしている。そのため、我々はある種の腸内細菌が大腸でのTregを増加させ、自ら積極的に免疫寛容の維持に貢献しているのではないかと、そしてこの細菌の減少が腸炎の引き金になっているのではないかと考えた。

東大農学部の伊藤喜久治先生とヤクルト中央研究所の梅崎良則博士らのグループは以前からマウスの腸内細菌の免疫系への与える影響について研究しておられ、様々な腸内細菌の菌株を単離されたこと。幸運なことに、これらの腸内細菌の菌株を提供していただけることとなり、ある細菌群のみが定着したマウス(ノトバイオーム)を作成し、どの種類の細菌がTregの大腸への集積に関与しているかを検討した。その結果、大腸Tregの誘導、集積は腸内常在細菌の中のクロストリジウム属の細菌依存性に引き起こる現象であることを突き止めた。また、阪大竹田潔教授の指導のもとIL-10のレポーターマウスを作成していたという幸運も重なり、クロストリジウムはTregからのIL-10産生にも重要であることを発見した。そして2009年の年末、大腸Tregは腸内細菌依存的に小腸Tregは腸内細菌非依存的に誘導されること、クロストリジウム属の細菌が大腸Tregの誘導、TregからのIL-10産生に重要であるということをもとScienceに投稿した。

その1カ月半後、3人のReviewerの厳しいコメントとともにScienceに掲載できるレベルに達していないとEditorから返事が返ってきた。3人のReviewerに指摘された重要なポイントは、クロストリジウムのTreg誘導のメカニズムの解明、そしてクロストリジウムによる大腸Tregの増加が宿主へ与える影響の解明であった。本田先生の尽力のおかげでScienceに再投稿できるチャンスを与えられた。そこで、Reviewerを納得させるべく、大学院生の田之上君とともにこの二点を中心に解析に取り掛かった。その結果、クロストリジウムは大腸上皮に影響を与え、上皮からのTGF-βの産生を促しTregの誘導を促進していることを明らかにした。また、2週齢のSPFマウスにクロストリジウムを投与することにより、腸内細菌全体の中でクロストリジウムの占める割合が多いマウスを作成し、このマウスを用いてクロストリジウムによる大腸Tregの増加が宿主へ与える影響の解析を行った。予想通りこのマウスは通常の腸内細菌をもつマウスと比較して、大腸Treg細胞が多く、DSSやOxazolone誘発腸炎の症状の軽減が見られた。これらの結果は、近年報告された炎症性腸疾患の患者でクロストリジウム属の細菌が減少していたという結果を裏付ける発見である。さらに驚くことに、このクロストリジウムの多いマウスは全身性のIgE応答が抑制された状態にあることが確認できた。このことからクロストリジウムは腸管免疫系だけでなく全身の免疫系にも影響を与えることが明らかとなった。

これらの解析と並行して、もうひとつ重要な現象が確認できた。クロストリジウムが誘導するTregは一般的に誘導性Treg(iTreg)と呼ばれる細胞で、無菌マウスの大腸でも存在しているTregは内在性Treg(nTreg)がメインであった。さらにクロストリジウムにより誘導されたiTregは免疫抑制に重要な分子であるCTLA-4、IL-10を高発現していた。この結果はnTregとiTregの役割・機能の違いを示唆する重要な発見ではないかと考えている。

クロストリジウムによるTreg誘導の詳細なメカニズムの解析、ヒトでの同様の機構の探索等の残された課題は多いが、今回の研究成果は炎症性腸疾患やアレルギーなどの予防や治療法の開発に応用されることが期待できると考えている。この研究に取り組んだ約3年間は、非常に充実したものであった。一つ一つ結果がでるたびに一喜一憂しながら、そして研究の楽しさを噛みしめながら実験を行うことができた。このような研究ができたのは、多くの共同研究者の方々、アドバイザーを下さった先生方のお力添えのおかげと感謝の気持ちでいっぱいである。

<参考文献>

Atarashi K et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. Science. 2011 Jan 21;331(6015):337-41.

TMEM16Fによる細胞膜のスクランブル



京都大学医学研究科
医化学教室
e-mail: jsuzuki@mfour.med.kyoto-u.ac.jp

鈴木 淳

真核生物において、細胞膜を構成するリン脂質は非対称性を有しており、ホスファチジルセリン(PS)は細胞膜内側に、ホスファチジルコリン(PC)は細胞膜外側に位置している。生きた細胞においてPSは、FlippaseというATP依存性の酵素によって内側に保たれている。一方、血小板の活性化時やアポトーシス時においては、非対称性が破綻しPSが細胞表面に露出される。血小板におけるPSの露出は、血液凝固反応が効率的に進行するのに不可欠である。アポトーシス時のPSの露出は、マクロファージがアポトーシス細胞を認識し貪食するための「Eat-me-signal」として機能する。PSの外側への露出には、Flippaseの不活性化のみでは不十分で、Ca²⁺依存的にリン脂質を双方向に輸送するScramblaseの活性化が必要だと考えられている。Scramblaseの存在は約30年前に仮定されたが、私が長田重一先生と研究をスタートさせた3年前にはその分子の実体が分かっておらず、混沌とした状態であった。そこで、PSの露出機構を理解することを目的として研究を進めた。

まずこれまでの研究で、アポトーシス時のPS露出には細胞内カルシウムの上昇が必要であることを私は確認していた。そこで、Ca²⁺に特化したPS露出の系を構築できれば、それに関わる分子を同定できようと考えた。細胞内Ca²⁺濃度を上昇させるためにはCa²⁺イオノフォアA23187を用いた。Ba/F3細胞を細胞外Ca²⁺が存在する条件下で1 μM A23187により刺激すると、PSが速やかに露出したが、細胞は15分で破裂し死滅した。一方、細胞外Ca²⁺が無い条件下で1 μM A23187刺激すると、細胞内小器官から放出されたCa²⁺により15分以内にPSが露出し、細胞は破裂しなかった。この結果より細胞が生きている可能性を考え、細胞外Ca²⁺非存在下で1 μM A23187処理後、Ca²⁺フリー培地で一晩培養したところ、全ての細胞が露出したPSを内側に戻し増殖し始めた。「生きた細胞が一過的にPSを露出する」、この特徴を活かせばPS露出に感受性のある細胞が得られるのではないかと考えた。そこで、Ba/F3を細胞外Ca²⁺非存在下で1 μM A23187で処理後、PSを多く露出した細胞をFACSによりソーティングし、Ca²⁺フリー培地で一晩培養した。その後、通常培地に戻し細胞を増殖させ、一週間後に再びA23187刺激とソーティングを行った。この操作を、A23187の濃度を段階的に下げながら19回繰り返すと、親細胞(PS0)ではPSを露出できない低濃度(125nM)のA23187で刺激した時に、速やかにPSを露出する細胞(PS19)を得ることができた。細胞融合法により、PS0とPS19を融合させたところ、ハイブリッド細胞はPSの露出に感受性を示したことから、PS19はFlippase活性が弱いこと(loss of function)よりも、Scramblase活性が強いこと(gain of function)によりPSを露出しやすくなったと考えられた。

そこで、PS露出に関わる分子を同定するために、PS19からcDNA libraryを作製しレトロウイルスベクターに組み込み、PS0に感染させた。125nMのA23187刺激とソーティングを繰り返したところ、4回目のソーティングにおいて、全ての細胞がA23187の刺激無しでPSを露出するようになった。最初、死細胞がPSを露出しているのではないかと疑ったが、これらの細胞は生存し増殖していた。PSの非対称性は細胞が生きていくために必須だと考えていた私にとって、この結果は大きな驚きであった。そこで、PSを恒常的に露出している細胞に組み込まれたcDNAを同定したところ、8回膜貫通タンパク質で機能未知のTMEM16Fであることが分かった。また、クローニングされたPS19由来cDNAのTMEM16Fは1226番目のヌクレオチドに点変異が挿入され、409番目のアミノ酸がアスパラギン酸からグリシンに置換していた。そこで、PS0から野生型をクローニングし、D409G変異型と共にBa/F3に発現させた。すると、D409G変異型を発現させた細胞においてPSが恒常的に露出した。変異型の発現は細胞内Ca²⁺レベルを変化させないことから、内在性のCa²⁺レベルに依存していると考えられた。一方で野生型は、その発現のみではPSを露出させないが、A23187で刺激するとコントロールよりも速やかにPSを露出させた。

<参考文献>

Suzuki J et al. Calcium-dependent phospholipid scrambling by TMEM16F. Nature. 2010 Dec 9;468(7325):834-8

Scramblaseはリン脂質を区別せずに双方向に輸送すると考えられている。そこでPSと同様、細胞膜内側に存在するホスファチジルエタノールアミン(PE)を調べたところ、D409G変異型を発現した細胞では恒常的にPEを露出し、野生型を発現させた細胞でもA23187刺激によりコントロールと比べ速やかにPEを露出した。通常は外側に存在するホスファチジルコリンやスフィンゴミエリンを外から加えると、変異型を発現した細胞では恒常的に内側に取り込み、野生型を発現させた細胞でもA23187刺激によりコントロールと比べ速やかに取り込んだ。これらの結果から、TMEM16Fがリン脂質を双方向に輸送するScramblaseそのもの、あるいはそのコンポーネントであると結論した。

次に、スコット症候群という血小板がPSを露出できないために止血できない患者におけるTMEM16F遺伝子を調べた。すると、いとこ結婚で産まれた患者のイントロン12のスプライシング受容部位に両アレルで点変異が存在していた。両親のTMEM16F遺伝子は、同一部位の片側のアレルに変異が導入されていた。患者では、TMEM16F遺伝子のイントロン12のスプライシング受容部位の変異により、スプライシング時にエクソン13がスキップされ、それによりフレームがずれ、エクソン14内でストップコドンが生じ、全長のタンパク質ができないことが分かった。以上より、TMEM16Fは少なくとも活性化された血小板のPS露出に関与していると結論した。

本研究によりPS露出機構の一端が明らかとなった。TMEM16Fがアポトーシス時のPS露出に関わっているかどうかは、ノックマウス由来の細胞を用いて明らかになるであろう。高等生物においてTMEM16は、10個のファミリーメンバーによって構成されており、最初にCalcium-activated Cl⁻ channelとして同定されたTMEM16AにはPSを露出する能力はない(鈴木ら未発表)。10個のファミリーメンバーの中で、TMEM16F以外にリン脂質をスクランブルさせるメンバーがあるかどうか、今後検討する必要があると考えている。

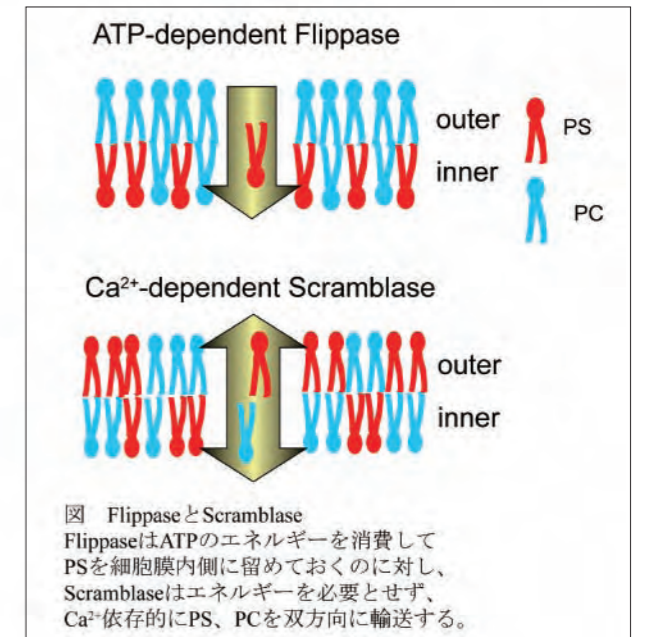


図 FlippaseとScramblase
FlippaseはATPのエネルギーを消費してPSを細胞膜内側に留めておくのに対し、Scramblaseはエネルギーを必要とせず、Ca²⁺依存的にPS、PCを双方向に輸送する。

海外だより

エメラルドシティー ～シアトル～での 留学生活

Benaroya Research Institute
at Virginia Mason

伊藤 寛明
Hiroaki Ito

私は、2008年12月より、アメリカはシアトルにあるBenaroya Research Institute at Virginia Mason (BRI)という免疫研究専門研究所のJessica A. Hamerman研究室にポスドクとして研究留学しております。私のボスであるHamerman先生は、NK細胞研究で有名なカリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) のLewis L. Lanier研究室でポスドクとして業績を重ね、2006年からBRIで独立された若手研究者です。2児の良き母でもあります。研究室は、Hamerman先生、私を含めてポスドク2人、大学院生2人、技官2人という小さな規模です。私は日本にいた頃から、ボスや他のメンバーともコミュニケーションが多く取れるラボメンバーの少ない若手PIの研究室に行きたいと考えていたこと、BRIには日本人がほとんどいないなどの理由から、この研究室は私にとってまさに理想的な研究室でした。Hamerman先生は、マクロファージや樹状細胞の機能制御を中心に研究を進めています。私は、以前所属した東京大学分子細胞生物学研究所の宮島篤研究室でマクロファージや樹状細胞の研究を進めてきた事、樹状細胞の機能制御の複雑さと重要性に魅了された経緯から、Hamerman先生の下に留学させて頂きました。

シアトルは、ワシントン大学 (University of Washington; UW) を中心とした学術都市であり、BRIの他に、Fred Hutchinson Cancer Research Center, Institute for System Biology, Seattle Children's Hospital, Puget Sound Blood Centerなどといった免疫研究の行われている研究機関が多く存在し、これらの免疫研究部門同士で毎週合同研究セミナーがUWで行われ、リトリートなども合同で行われます。また、AMGENやDendreonなどの免疫系バイオ企業も数多く存在し、特にAMGENとは積極的に交流の機会もあり、活発で先進的な免疫研究が身近に感じられる環境であると言えます。当然、大学院生やポスドク同士の交流も盛んであり、何より素晴らしい事にこれらのセミナーやリトリートなどで口頭発表する機会が多く与えられ、英語の発表練習もさることながら、貴重なアドバイスを戴ける機会も数多くあります。これらのセミナーの後には、必ずUWのDepartment of Immunologyが用意してくれるビール、ワイン、スナックを楽しみながら、PI、ポスドク、大学院生が活発に意見を交換できる場 (Happyアワー) が提供されます。ディスカッションはともかくとして、世間話とお酒が大好きな私は、ほぼ毎回のHappyアワーに参加してリフレッシュさせてもらっています。さらに、BRIも毎週末にHappyアワーがあり、TSLP研究で有名なSteven F. Ziegler先生がビールやワインを買ってきてくれます。信じられないことに、Ziegler先生は金曜日の3時半になると、みんなの為にワイングラスを1人で洗い始めます!ほとんどのアジア人ポスドクや大学院生はHappyアワーに参加しないので、毎回の場にいるアジア人は私だけです。幸運なことに、アメリカに留学してすぐにCancer Research Instituteのポスドクフェローシップ (3年間) に採用されたことで、腰を据えて研究に励めることもシアトルで充実した研究生生活を送れている要因の一つであると思います。

私がシアトル生活を満喫しているもう一つの要因は、生活環境面だと思います。風光明媚なシアトルは、エメラルドシティーと呼ばれるほ

ど水と緑の豊かな都市です。夏の気候は最高で、週末にはBBQや野球やゴルフやテニスや登山も手軽に出来ます。もちろん、イチローは見放題です (研究所からセーフフィールドまで徒歩15分くらいです)!冬は車で1時間も走ればスキーやスノーボードにも行けます (ちなみに、シアトルダウンタウンは気温が氷点下になることも雪が降ることも稀です)。春のUWの桜や秋の山の紅葉も見事で四季が楽しめるのもシアトルの魅力の1つだと思います。そして、日本人コミュニティーや日本の食料品・雑貨も充実している (100円ショップのダイソーまであるので、ほぼ完璧です) ので、日本が恋しくなることもほとんどありません。アメリカ人、日本人問わず、研究者以外の友人も2年間で数多くできました。

アメリカに留学して認識した重要な事は、コミュニケーション能力と自分の意見を積極的に言う姿勢ではないかと思えます。日本でもこれらの点には自信がりましたが、アメリカではより高いレベルを求められるような気がします。自分の視点だけでは見えなかった部分 (口が達者な?) アメリカ人とディスカッションの中で発見できることもあれば、プレゼンや意見の主張の仕方についても大いに参考になることがあります。さらに、日本では作ることが難しい著名な外国人研究者とのネットワークもアメリカでは何故か比較的容易に作れるような気がします。きつとお互いをファーストネームやニックネームで呼び合うからではないでしょうか? また、周囲の研究仲間たちにも恵まれ、アメリカの文化を日々の研究生生活の中で楽しむことと実験に励むことの両立は決して難しいものではないと2年間の留学生活で知ることができました。今後はさらに研究に励み、免疫研究の面白さを追求できればと思っています。

最後に、今号の海外だよりを私を推薦していただいたニュースレター編集委員の先生方、日本免疫学会の諸先生方に、この場を借りて深く御礼を申し上げます。



ラボピクニックでのHamerman研究室の集合写真。
左から3番目が筆者。右から2番目がHamerman先生。

女性もハッピーな 免疫学

La Jolla Institute
for Allergy & Immunology

村井 政子
Masako Murai

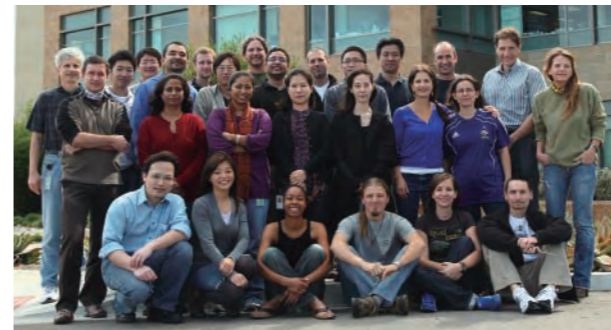
日本で、女性研究者と聞くと「結婚や子供とは縁遠い女性」と思われがちだが、海外では、母親として子育てをしながら、研究者としても素晴らしい研究成果を挙げている女性研究者が何人もいます。私のボスの奥さん、Dr. Hilde Cheroutreも、そんな女性研究者の一人である。

女性研究者は仕事一筋、プライベートはすべて犠牲にしないと働まらないのでは?と思われがちだが、彼女の場合、そんなことはなく同じ免疫学を専攻していた私のボス、Dr. Mitchell Kronenbergと知り

合い、結婚し、3人の子供に恵まれている。アカデミックでは、その人が研究者としてどれだけの業績を挙げているかが第一であり、働き方を自分で工夫できることがありがたい。何時から何時まで働くのか、基本的に自分の裁量で仕事ができるのが研究者である。特に私のボスのように女性研究者に理解のある先生であれば、とても快適に働く事が出来る。研究者のいいところは、そのボスですら自分自身で選べる可能性がある事である。

私が所属するラホヤアレルギー免疫研究所には搾乳用スペースを持つ休養室があり育児支援施設を整えている。隣接するスクリプス研究所内には保育園があり、生後2ヶ月から預ける事ができ、無理なく働ける環境が整っている。従って、アメリカではたいていの人が出産直前まで働いて産後8週目は復帰する。研究所内保育所の利点は、仕事の合間に子供の様子を見に行く事が出来るし、子育て中の研究者同士がコミュニケーションをとることができることである。休業期間が短ければ、仕事への影響も少ないので、ばりばり働きたい人でも子どもを産もうと思いやすい。日本ではまだまだ女性研究者が少なく、ロールモデルがあまりないのが実情である。しかし、結婚や子育てがネックになって女性研究者や学生が増えないというのでは、日本に取って貴重な人材の損失といえるだろう。研究も家庭も総合的な生産性を上げたいと考え、自分のキャリアと結婚や子どもを持つかどうかといったことは、切り離さずにセットで考えるべきことだと私は考える。研究者という職業は時間の融通がきくので、育児との両立という面では、研究者カップルはむしろ有利であろう。

毎日の育児と研究の両立は、家族と職場の理解があれば乗り切る事が出来る。大事な事は、女性研究者にとってハッピーな職場である事である。脳がアイデアを生み出すのだから、脳はいつもハッピーな状況にあったほうが良い。家庭生活を大切にしながら研究でも成功できることを示してくれている私のボス夫婦は、私にとって研究者のロールモデルであり、そんなボスの下で働ける自分の立場に感謝し、さらに自分に活を入れつつ、日本の免疫学を目指す若い女性研究者達にも夢を諦めずに邁進してもらいたいと期待する。



Yale University より

Department of Immunobiology,
Yale University School of Medicine

石亀 晴道
harumichi ishigame

私が留学しているYale大学は、Connecticut州のNew Havenという小さな町にあります。この町はYale大学以外には特に何もありませんが、海辺に面しており自然が豊かであること、また、New YorkとBostonどちらにも車や電車で2~3時間で遊びにいけることもあり、快適な生活が送れる地域だと思います。

Yale大学のImmunobiology部門には、Chairmanであり私のボスであるDr. Richard Flavellを筆頭に、23人のFaculty staffから構成されています。Richardの研究室では多数のプロジェクトが進

められており、ヘルパーCD4+T細胞分化機構の解析、CaspaseファミリーやNOD-like receptorファミリーの生理機能の解析、新たな免疫系ヒト化マウスの開発、が主な研究テーマです。現在、研究室にはポスドクが14人、学生が4人在籍していますが、研究テーマが多岐に渡っているためポスドクが全く異なるプロジェクトを平行していることも珍しくありません。Richardはとても陽気な性格でミーティング中にも冗談を言って皆を笑わせていますが、全てのプロジェクトについての現状を把握し、的確なアドバイスをしている姿にはいつも感心させられます。研究室は流動的であり、私が在籍している2年の間だけでも9人のポスドクが新しいポジションを見つけて研究室を後にしました。また、過去のポスドクの中には、在籍中にRichardの研究姿勢や問題解決のための手法を習得し、独立後すぐにトップジャーナルに論文を掲載している者も少なくありません。通常、独立後も在籍中の研究テーマを継続するため、私を含めた現在のポスドクにとって先輩が強力なコンペティターになってしまうこともあります。一方で、在籍中のポスドク同士が競争することはなく、積極的に共同研究をすることで効率よく実験を進めています。

日本とアメリカの大学で雇用制度 (特にAssistant Professor) が異なることもあり、こちらのポスドクは日本人ポスドクに比べ独立することを強く意識し、先を見据えて研究している印象を受けます。留学して改めて感じたことは研究テーマの重要性です。これは当然のことかもしれませんが、独自の実験系を確立するなど新規性が高く将来に渡って発展できるテーマを設定し、自分の専門分野を築いていくことは容易ではないと思います。幸いにして、Richardは実験計画が面白そうであれば提案を快く受け入れてくれますので、研究をどう発展させてくかは私たちのアイデア次第です。このような環境で、様々な国出身の異なる考え方を持つポスドク達と時間を共有できることは大変刺激的であり、今後の研究生生活において貴重な経験になると考えています。

RichardはYaleの教授らで結成したロックバンド“The cellmates”のギター兼ボーカルです。昨年は研究室メンバー全員にレコーディングしたCDをくれました。曲の内容もサイエンスに関連したのですが、特にCellに投稿した論文が次々と他のジャーナルにもリジェクトされていく様を面白おかしく歌った“Rejected”という曲は傑作です。帰国後、これらの曲とサイン入りジャケットが留学の大切な思い出になるものと思っています。最後に、この留学を支援してくださった東京大学医科学研究所の岩倉洋一郎先生、産業技術総合研究所の辻典子先生に感謝致します。



ほっと
ひととき

ガソリンスタンドで...

なかなか店員が客の車に行かないので、店長がきて「おまえら油売ってるんじゃないねえ!」

続 America's finest city より



La Jolla Institute for Allergy and Immunology
安芸 大輔
Daisuke Aki

筆者(右)と微笑むLiu先生

私はアメリカ合衆国カリフォルニア州サンディエゴにあるラホヤアレルギー免疫研究所 (La Jolla Institute for Allergy and Immunology: LIAI) にて研究留学生生活を送っています。渡米後まだ日も浅い私が「海外便り」を寄稿するのは恐縮ではありますが、研究環境の様子を紹介させていただきます。

今を遡ること1年ほど前にインタビューでこの地を訪れた際、車窓から見た夕日に映える太平洋のあまりの美しさに私はすっかり心を奪われました。これが留学先の決め手になるとはいささか軽薄な感がありますが、念願かなって2010年4月、LIAIでの研究留学生生活をスタートすることができました。以来9ヶ月ほどが経過した今では、美しい景色はもちろんのこと、気候や治安の面などにおいても恵まれた生活環境であることを実感しています。

LIAIは1988年に設立された非営利研究機関ですが、キリンピール(現協和発酵キリン)よりその運営をサポートしていただいています。免疫学の研究に特化した研究室が20以上も集まっているという、大変にユニークな研究所です。それゆえ研究室間の試薬の貸し借りはもちろんのこと、お互いの得意分野を活かした共同研究なども活発に行われています。また解析に必要な機器の多くは所内での共同利用になっていますが、十分な数が適切に管理されており、まったくストレスは感じません。

私が所属する細胞生物学第2部門はPIであるLiu先生を筆頭に8名のポストドク(日、韓、中、露出身)と4名のテクニシャンから構成されています。Liu先生は日本で博士号を取得され、LIAIにおられた石坂公成先生の元でポストドクをされるなど日本では緑の深い方です。これまでは、T細胞の活性化におけるユビキチン化システムの役割についての研究がラボの大きなテーマになっていました。しかし現在はポストドクも増え、対象とする研究分野はリンパ球全般に広がっています。同僚のポストドクたちは研究歴が長く、経験を積んだ人が多いために、プロジェクトの進め方は各自の主体性を重んじたものになっています。それぞれのポストドクの興味をもとにLiu先生との話し合いでプロジェクトが決まると、日常的に細かな指示が出ることは少ないのですが、3~4ヶ月に一度まわってくるラブミーティングでは様々な角度から進捗状況を、時には厳しく検証されることになります。マウスを使った実験は時間がかかることが多く、あっという間に自分の発表がまわってくるのですが、多くの人が(うまくいく、いかないは別として)着実に研究を進めていくことに驚きました。よく観察してみると、彼らは如何に効率的に仕事を進めていくかということ徹底しており、その姿勢は私にとって大変衝撃的でありました。と同時に、ぜひ私の仕事の進め方にも参考にしなければならないことだと感じました。

このような恵まれた研究環境をまだまだ十分に活かしているとは言えない状況ではありますが、健康に気をつけながら、一日一日を大切に過ごしていきたいです。最後になりましたが留学に際し、公私にわたりサポートしていただきました吉村昭彦先生(慶応大学)にこの場をお借りして深く感謝申し上げます。

From the Editor

ニューズレター編集長挨拶

慶應義塾大学医学部 吉村 昭彦

第37号ニューズレターをお送りいたします。本ニューズレターの校正中に東北地方太平洋沖地震が起きました。私のラボでも実験器具の落下や帰宅困難がありました。とても東北地方の比ではありません。大学や研究機関の情報がほとんど得られませんが、被災された学会員とご家族のご無事をお祈りいたします。アメリカの新聞は『不屈の日本』として日本の技術力と日本人の行動を称賛しています。我々もできることは何でもやって、力を合わせて復興に貢献したいと思います。

免疫学はこれからどのように発展させていったらいいのか? 多くの試みがなされてきたと思いますが、本号では石井先生にワクチン開発の現状と展望について特集を組んでいただきました。さらに渡邊先生、高浜先生らにお願いしてSynthetic Immunology-免疫学の新しい潮流-についての特集を組んでみました。

Synthetic Immunologyとは解析する免疫学から創造する免疫学への移行を標榜している取り組みであると私は理解しています。ノックアウトマウスに代表される遺伝子改変技術や生化学的、細胞生物学的な技術は免疫現象の分子レベルでの理解に大いに貢献してきました。その結果産み出されて来た成果を否定するものではありません。しかし解析だけでは新しいものは産み出せない。積極的に免疫システムを造り出したり改変したりしようという試みが必要でしょう。それに関連して得意技のコーナーに渡邊先生に人工リンパ節について、和田先生にiPSからのT細胞作製について、中岡先生にin-silicoの免疫学について寄稿していただきました。

今までは遺伝子の生理的な機能を解明するという目標から遺伝子のover-expressionや薬剤の処理によって得られた結果は非生理的だとして低く見られてきました。雑誌のReviewerの常套句でした。しかし山中先生のiPSの創成や渡邊先生の人工リンパ節に代表されるように、今や遺伝子の生理的な意義よりも遺伝子の人為的な発現や細胞の変化によって生まれてくる新しい性質のほうがずっと価値がある、とする時代が来ているのかもしれない。ある意味応用の時代なのかもしれませんが、免疫学が“疾患の治療”と切っても切れない縁があることを考えるとこの新しい潮流が大きな流れに発展する可能性を感じずにはいられません。

最近感じたことをもう一点。いかにして免疫学に若者を引きつけるか、これは多くの先輩がたが取り組んで来られたテーマです。免疫学会ではサマースクールやアウトリーチ活動など様々な教育活動に力を入れてきました。HPも相当充実していると思われまふ。このニューズレターもそのひとつ。これらに加えて今後はIT?の活用が若者を引きつける鍵となるかもしれません。旧人類である私には具体的なことがわかってはいるわけではありませんが、そう感じたのはつい最近のエジプトの革命です。この革命ではfacebookなどのネットでの呼びかけによる迅速な情報の拡散によって100万人ものデモが瞬間に起きたそうです。現代のネットによる情報の伝達力はすさまじい。これを利用したビジネスも多数生まれているらしいが、学問や教育の世界にも応用できるのではないのでしょうか? アウトリーチや若者への情報発信にはSNS(実は意味がよくわからずに使っているか)が欠かせないという時代が来ているのかもしれない。免疫学、いいね!

おわび: 第35号でニューズレターのpdf配信を試みると宣言しましたが、実際にはメールアドレスがきちんと登録されておらず会員の1/5くらいには配信できない可能性があることが指摘されました。実に前時代的な状況といえるでしょうか、この方々だけ別に冊子体を送ることは経費的にも労力的にも不可能という結論になりました。残念ながら冊子体を全会員に郵送する現在のシステムは続けざるを得ません。しかし上記のようにニューズレターによる情報発信もいつかはリアルタイムで同時双方向が当たり前になるのではないかと思います。このような分野に明るい方の参加を熱望します。

Information

第40回 日本免疫学会学術集会

■ 日時: 2011年11月27日(日)~11月29日(火)

■ 会場: 幕張メッセ(千葉市)

■ 実行委員会

会長: 徳久 剛史
(千葉大学大学院医学研究院・分化制御学)

副会長: 幡野 雅彦
(千葉大学大学院医学研究院・疾患生命科学)

副会長: 中山 俊憲
(千葉大学大学院医学研究院・免疫発生学)

副会長: 河野 陽一
(千葉大学大学院医学研究院・小児病態学)

副会長: 中島 裕史
(千葉大学大学院医学研究院・遺伝子制御学)

事務局長: 有馬 雅史
(千葉大学大学院医学研究院・分化制御学)

■ 演題登録

開始: 5月10日(火)正午 締切: 6月23日(木)正午

※オンライン登録のみ

■ 事前参加登録

開始: 2011年6月 3日(金)正午 締切: 2011年10月31日(月)正午

■ ホームページ

<http://www.soc.nii.ac.jp/jsi2/jsi40/>

■ お問い合わせ

〈運営に関するお問合せ〉

第40回日本免疫学会学術集会 事務局
特定非営利活動法人 日本免疫学会
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3-6-2
原島三崎町ビル1階
Tel: 03-3511-9795 Fax: 03-3511-9788
e-mail: conf-jsi@s4.dion.ne.jp

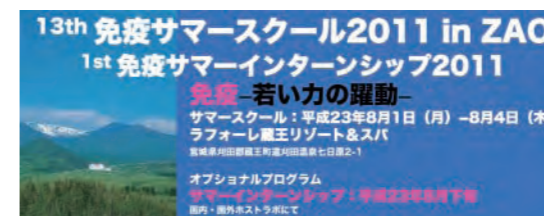
〈学術的なお問合せ〉

千葉大学大学院医学研究院
分化制御学・学術事務局 坂本明美
〒260-8670
千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1
Tel: 043-226-2182 Fax: 043-226-2183
e-mail: jsj40@ml.chiba-u.jp

● 会員の叙勲・受賞のお知らせ

- ・2011年(第27回) 日本国際賞 / 岸本 忠三氏、平野 俊夫氏
- ・第7回(平成22年度) 日本学術振興会賞 / 山崎 晶氏

● サマースクール



【申込開始と〆切】
2011年6月1日(水)申込開始予定
6月17日(金)第一次〆切
【お問い合わせ】
免疫サマースクール2011事務局
Tel: 022-717-8504
Fax: 022-717-8505
E-mail: summer2011@idac.tohoku.ac.jp

<http://www.idac.tohoku.ac.jp/ss2011/>