

RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2012

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

http://web.rcai.riken.jp/en/rcaisymp/2012/index.html

日　時／2012年6月28日（木）～29日（金）　場　所／パシフィコ横浜

参加費／無料（要事前登録：3月1日～5月31日）

事前登録及び問い合せ先／上記URLよりご登録、お問い合わせ下さい。

＊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/ University of Massachusetts）／山崎　晶（九州大学）／谷口　維紹（東京大学）／Jenny P. Y. Ting（The University of North Carolina ）／Dmitry I. Gabrilovich（H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute ）／小安　重夫（慶應義塾大学／理化学研究所）／Andrew N.J. McKenzie（MRC Laboratory of Molecular Biology）／David M. Mosser（University of Maryland）／James P. Di Santo（Institut Pasteur）／Mitchell Kronenberg（La Jolla Institute for Allergy & Immunology ）／Foo Y. Liew（University of Glasgow）／Joseph C. Sun（Memorial Sloan－Kettering Cancer Center）／William R. Heath（The University of Melbourne）／大野　博司（理化学研究所）／Yong-Jun Liu（The University of Texas）／藤井　眞一郎（理化学研究所）／石井　健（医薬基盤研究所）／Alexander Y. Rudensky（Memorial Sloan－Kettering Cancer Center）／Claudia Mauri（University College London）／久保　允人（東京理科大学／理化学研究所）／David Artis（University of Pennsylvania）

＊講演は全て英語で行われます。

JSI ニュースレター編集委員

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
渋谷　和子　筑波大学大学院 人間総合科学研究科
山崎　晶　九州大学　生体防衛医学研究所
堀　昌平　独立行政法人理化学研究所
吉村　昭彦　慶應義塾大学医学部
瀬谷　司　北海道大学大学院　医学研究科
石井　直人　東北大学大学院　医学系研究科
荒瀬　尚　大阪大学微生物病研究所
西村　泰治　熊本大学大学院　生命科学研究部
鈴木　忍　日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

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.jsi-men-eki.org/

Vol.20 No.2
Spring 2012
日本免疫学会会報
The Japanese Society for Immunology Newsletter

JSI Newsletter



特集

ノーベル賞 樹状細胞と自然免疫

日本免疫学会学術集会／日本免疫学会　学会賞・研究奨励賞／Kishimoto Award
Melchers' Travel Award ／うちのとくいわざ　脂質バイオロジー

CONTENTS

日本免疫学会学術集会 P3
学会の総括　徳久 剛史
学術プログラムから　中山 俊憲
若手の参加報告　柏木 一公／坂本 明美
海外からの参加報告　廣田 圭司

日本免疫学会賞　研究奨励賞 P7
荒瀬 尚／伊川 友活／澤 新一郎／鈴木 敬一朗／手塚 裕之／馬場 義裕

Kishimoto Awardを受賞して P10
福田 真嗣／小野寺 淳／梅本 英司／高橋 大輔／吉田 秀行

Melchers' Travel Awardを受賞して P13
野竹 剛／柳橋 努／矢野 弘太

学会報告 P14
第 10 回国際炎症学会　有田 誠
国際インターフェロン・サイトカイン学会　藤本 穣
千葉大学 GCOE シンポジウム　秋山 泰身
KTCC　西川 裕美子

特集 **ノーベル賞　樹状細胞と自然免疫** P18
稲葉 カヨ／山崎 小百合／三宅 健介

企業の研究所紹介 P21
AK プロジェクト（アステラス製薬）　荒森 一朗

うちのとくいわざ P22
横溝 岳彦／石井 聡／杉田 昌彦／椛島 健治

若手のひろば P26
有馬 康伸／岩崎 秀典

免疫学ことはじめ P28
吉木 敬／小野江 和則

新しい研究室を開くにあたって P30
鈴木 一博／山本 雅裕／平野 直人／深尾 太郎

海外だより P32
倉岡 雅征／宮崎 正輝

アウトリーチ活動 P33
菅野 雅元

Information P33
サマースクール／免疫ふしぎ未来／学術集会のお知らせ／受賞のお知らせ

編集長あいさつ P35
安友 康二

第40回 日本免疫学会学術集会を振り返って



学術集会会長
徳久　剛史

2011年11月27日～29日にかけて千葉市の幕張メッセにて第40回日本免疫学会学術集会を開催いたしました。本学術集会では、免疫の認識と応答の機構や臨床応用へ向けた免疫制御機構の解明、特に免疫記憶の形成と維持の機構の解明と免疫疾病の制御への方向性を示すことを目指しました。小春日和の3日間で初日（27日）が日曜日ということもあり、招待演者を含めた参加者総数は約2,250名になりました。連日熱心な学問的交流が行なわれ、大変実り多い学術集会だったと思います。これも一重に参加された方々の免疫学に対する情熱の賜物であると思います。

今回の学術集会は、千葉市での初開催となるばかりでなく、会場の幕張メッセは次年度以降も開催場所のひとつに指定されています。そのため担当者一同が一丸となり約3年かけて周到に準備してまいりました。幸いにも幕張メッセでは講演会場が4箇所新設され、3フロアーで全12会場を準備することができました。そのため同時進行する4つの国際シンポジウムを同一フロアーで開催することが出来たので、興味ある講演は逃すことなく聞けたと喜ぶ参加者の言葉を多くいただけました。またポスター・展示会場を講演会場に隣接して設けることが出来たため、参加者の利便性に配慮した会場配置になったのではと思います。

会期の3日間で計12テーマの国際シンポジウムと67テーマのワークショップが開催されました。特に新しい試みとして、国際シンポジウムの理解を深める目的で、各シンポジウムの開始前30分間を使ってシンポジウムのオーバービューを兼ねたレビュートークをシンポジウムの座長のお一人にお願いしました。さらに宮坂昌之先生の御助言を受けて、そのレビュートークの内容を事前に学術集会のホームページに掲載しました。この掲載内容のコピーを手にしながら参加している方が見受けられ、シンポジウムの内容の理解が深まったのではないかと思います。この試みは大変好評のようでしたので、次回の学術集会長の審良静男先生からも引き続き継続する予定であるとお聞きしています。

午後のワークショップでは、登録演題（計850題）の中から座長により選出された口頭発表演題に加え、口頭発表に漏れた演題も“one minute presentation”を行い、活発な討議を行うことができました。引き続き隣接するポスター会場で、ワークショップ発表演題のポスターを前に熱心な研究討議がおこなわれました。ポスター会場ではスペースを十二分にとり、ポスターを前にした研究討議をゆったりとした環境で行えるように配慮いたしました。また昼食時には、ランチョンセミナー形式で6演題の関連分野セミナー、12演題のテクニカルセミナー、7演題のクリニカルセミナーを開催しました。特に今回はクリニカルセミナーの人気が高かったことから、免疫疾患の治療法の新展開がトピックになっていることを改めて実感しました。

昨年は第14回国際免疫学会議が開催されたことにより通常の学術集会が開催されなかったため、2年ぶりの学術集会ということから多くの参加者を期待していました。しかし、実際には前回の参加者（約2,400名）と演題数（893題）を下回ってしまいました。日本免疫学会のあり方検討委員会では、免疫学会の会員数、特に学生会員数の減少が著しく、そのため学術集会への参加者と演題数が減少していると分析しており、若手会員の獲得に向けた対策を検討しているようです。免疫疾患の克服に向けて新しい生物製剤などが開発され、免疫学研究が新局面を迎えていることをアピールして、より多くの若手研究者を免疫学に引きつけるような組織的戦略が必要であると思います。

最後になりますが、本学術集会の開催に当たり、副会長の中山俊憲先生（プログラム委員長）、中島裕史先生（財務委員長）、幡野雅彦先生（総務委員長）、河野陽一先生（渉外委員長）、事務局長の有馬雅史先生、事務局の坂本明美先生、プログラム委員の岡本美孝先生、松江弘之先生、岩間厚志先生、山下政克先生、下条直樹先生、免疫学会事務局の外山謙治氏や浅井保至氏らのご尽力に深く感謝いたします。また、学術委員長の黒崎知博先生には、いろいろな角度から適切なアドバイスをいただき、ありがとうございました。さらに、日本製薬団体連合会、各種財団、賛助企業、賛助会員のみなさまには多大の御援助をいただき深く感謝申し上げます。

第40回 日本免疫学会学術集会 シンポジウムプログラム編成に携わって



学術集会副会長
（プログラム委員長）
中山　俊憲

2011年11月27日～29日にかけて千葉市の幕張メッセにて行われた第40回日本免疫学会学術集会で、プログラム委員会では12の国際シンポジウムとともに、関連分野セミナー、クリニカルセミナー、テクニカルセミナーを企画しました。ワークショップは免疫学会の学術委員会が企画しますので、情報交換をできるだけ多く行いながら、準備して参りました。それぞれの国際シンポジウムのプログラム編成についていくつか配慮をしたことについてまとめてみます。開催後のまとめの資料（表）を見ますと、毎日900～1,100名の参加が有り、どのシンポジウムも満遍なく多くの方にご参加いただけたようです。また、アンケートの結果もいくつかこの紙面を借りて御紹介します。

1）シンポジウムについては、例年、聞きに行きたいところが出来るだけ重ならないように3日に配分するのですが、それに加えて、今回は同じフロアーで四つの国際シンポジウムが毎朝平行して行われるようにして、更に多くの聞きたい講演に参加できる配慮を目指しました。会場については、A会場（最大512名）、B会場（最大278名）、C会場（最大598名）、D会場（最大598名）と比較的大きな部屋が準備でき、余裕をもって参加いただけたのではないかと思っています。

2）S1～S4、S9～S12には、それぞれのシンポジウムの座長のうちシニアーの方にお願いして開始前に日本語でのレビュートークを30分行いました。二日目のS5～S8は、総会などの時間的制約でレビュートークは行えませんでしたが、これについても行ってほしいという希望が強かったようです。

3）シンポジウムのテーマの特徴としては、開催を千葉大学がお世話するということもあり、T細胞とB細胞における免疫記憶のセッションを二つ採用しました。また、慢性炎症、がん、アレルギーと言った病気に関連するテーマにも力を入れました。2011年の1月から3月にかけて、まずテーマと責任座長をプログラム委員会で決定し、それぞれのセッションでの、もう1名の比較的若手の座長、2～3名の日本人のスピーカーと2～3名の海外のスピーカーをお二人の座長を中心に選定していただきました。思い起こせば95%くらい決定した時点で、3月11日の東日本大震災と福島の原発事故が海外メディアにも大々的に取り上げられ、その後の海外スピーカーの選定が止まったのを記憶しています。最終的には5月末に全てが決まったように記憶しています。責任座長の先生には海外のスピーカーとの交渉などたいへんお世話をおかけしました。更に、レビュートークもお願いし、この場を借りて再度御礼申し上げます。

4）関連分野セミナー6、クリニカルセミナー7、テクニカルセミナー12が行われ、それぞれ大変多くの参加者がエンジョイされたのではないかと思います。特にクリニカルセミナーは77%～100%の稼働率で、テクニカルセミナーは12中10のセミナーが80%～111%の稼働率でした。参加した方々の日常の研究にお役に立つ情報収集が出来たのではないかと思います。

5）評議員に対するアンケートが行われ、「シンポジウムは満足しましたか？」という問いに対して80%強の方が満足という回答でした。中でも、今回は座長においても青壮の組み合わせ、スピーカーも外国人について若手を中心に選んでいただいたので、「いつも同じような講師、あるいは、特定のテーマに偏っている、という点が避けられたと思う」、「若手が多く発表できた」、「演者の年齢層が若く、活気あふれるトーク、議論が聞けた」、「若くて親しみを感じられた、質問も気軽にできた」、「新しい演者の講演、新しいテーマでのシンポジウムに参加できた」、「常連外国人が少なく新鮮であったし、新しい見地からシンポジウムを楽しめた」といった、意見が多数をしめた。一方で、「海外スピーカーはそれなりに確立した人、魅力ある人を招待してほしい」という意見もあり、100%の会員を満足させることの難しさも認識しました。外国人シンポジストの数については、ちょうどいいが約70%、少なすぎるが約25%、多すぎるは約5%でした。Late Breaking Talkについては、満足が約70%で不満足は約30%でした。理由としては、「数が少なかった」、「質の高くないものもあった」などがありました。応募があっても、無理をして選ばなくても良いということかもしれません。

次回は大阪で審良会長のリーダーシップのもと第41回の学会が行われます。さらに進化して充実した学術集会の開催になるようお祈りしています。

12のシンポジウムのテーマと参加者数のまとめ

シンポジウム	会場名	席数	参加者実数
S1: Molecular mechanisms leashing pathogen sensors	A会場	512名	207名
S2: B cell activation and memory	B会場	278名	192名
S3: Effector T cells	C会場	598名	360名
S4: Chronic Inflammation	D会場	598名	384名
S5: Imaging of Immune responses	A会場	512名	270名
S6: Lymphocyte development	B会場	278名	177名
S7: Immune Regulatory cells	C会場	598名	260名
S8: Modulation of Immune responses to human cancer	D会場	598名	204名
S9: T cell memory	A会場	512名	261名
S10: Allergy	B会場	278名	196 名
S11: Autoimmunity and its regulation	C会場	598名	280名
S12: Mucosal Immunity	D会場	598名	241名

ほろ苦い、初めての「驚くべきことに」



慶應義塾大学
医学研究科
柏木　一公

私は慶應義塾大学医学研究科の修士課程2年の学生で、吉村昭彦先生のもとで研究を行っております。私にとって今回の免疫学会は「初学会」「初ポスター」「初オーラル」と初めて尽くしのものでした。現象はとらえられてもメカニズムは全く理解できていない状況でサブミットすることとなり、予想と妄想の入り混じった要旨を、しかも慣れない英語で書くところから私の「初学会」はスタートしました。いろいろな論文を参考にしながら2時間以上かけてようやく書きあげた要旨を教授に提出し、10分も経たないうちに跡形もないほどに修正されて戻されたときはとても衝撃を受けました。そうやって苦労して書き上げた演題を提出し、その時点で免疫学会の会員となり入会金・年会費を支払ったわけですが、4カ月後の10月に次年度の年会費を支払うことになるとは露知らず、学会参加費も含めて、学会で発表するということは何と物入りなのかと驚いたのが正直な感想です。見切り発車で提出した演題をなんとかまとめるべく約5ヵ月間死にものぐるいで実験し（それが教授の意図？）、11月中旬に修士論文発表会があったために直前に予行演習ができたようなもので、なんとか学会までに形にすることができました。ポスターを作製することも初めての経験で、自分の処理能力を超えてしまい直前になってようやく完成したため、教授の許可なく大判印刷までしてしまい、学会当日はポスターの前で教授に見つかって怒られるのではないかと恐れていました。私の発表は最終日だったのですが、朝から気分が昂揚しすぎてまだほとんど人のいない時間からポスターを貼り、遠く（入口の階段の上あたり）から眺めて自分のポスターの前に人が立っていないかこっそりチェックするような、ストーカーのような行為にも及んでおりました。実際に人が立ってくれたときには小躍りしながら階段を駆け下りて説明しに行ったぐらいうれしかったです。

「初学会」ということで、まず驚いたのがもらった冊子の大きさでした。あんなに重いものを毎日持ち歩くのも大変でしたが、自分の興味のあるセッションを選んで参加したり、気になる演題をピンポイントで聞きに行ったりするという行為自体がとても新鮮でした。これからはPCやiPadでネット検索、閲覧できるようにしてはいかがでしょうか？ 学会の会場には予想以上に多くの人がいて、とても圧倒されました。

自分の中で1日1つ質問しようということをノルマにしていて、実際に質問できたのは2回だけだったのですが、いざ質問をしようという段になるととても緊張し、立ち上がったときにそのピークが訪れ、マイクの場所まで歩いて行く間に質問しようと思っていたことが頭の中から吹き飛び、言葉足らずな質問をしてしまいました。演者の方にはご迷惑をかけたことと思います。

そしてもう1つ、私は「初オーラル」に際して「驚くべきことに」というフレーズを使おうと決めていました。理由は単にそういうインパクトのあるプレゼンに憧れを抱いていたからです。実際の発表の段となり、私は「驚くべきことに」を使ったわけですが、使った後には満足感はなく虚無感が残りました。なぜなら、私の発表はまだ完成にはほど遠い内容でフロアからの質問もなく、座長の先生に随分気を遣っていただいたからです。そんなほろ苦いデビューとなりましたが、次の学会までには今とらえている現象のメカニズムを完璧に明らかにして堂々と「驚くべきことに」と使えるような発表がしたいと思います。貴重な体験をさせていただき、ありがとうございました。

第40回 日本免疫学会に参加して



千葉大学大学院医学研究院
分化制御学
坂本　明美

第40回日本免疫学会には学術集会事務局の一人として参加させていただきました。主催者のサイドで参加したのは初めてですので、これまでの学会参加では得られなかった経験を記載してみます。

3年前の京都での第38回日本免疫学会において徳久が学術集会会長を拝受した際、真っ先に行ったのが、会場の予約でした。免疫学会から戻った翌日の12月4日、関東の複数の会議場に仮予約の連絡を取りました。まだ3年も先のことと思っておりましたが、既にほとんどの会場は予約がいっぱいで、11月から12月半ばの間で平日連続3日をとれるところは一つもありませんでした。定期的に開催が予定されている大きな催しは10年先まで日程を押さえていると会議場の方から伺って驚いたものです。この日は3日連続で押さえられるすべてのパターンの仮予約をいたしましたが、いずれも日曜や祝日が入るか、12月後半、もしくは分子生物学会予定の直後など、それぞれに問題のある日程となりました。希望の日程で希望の会場を仮予約するには3年前では遅いことを知り、今までの事務局の方のご苦労を改めて思いました。

幕張メッセで免疫学会を開催するのは初めてです。東京からもう一つ電車に乗り継ぐ交通の便の悪さ、オフィス街の中という環境上の欠点、発表会場に使う部屋がやや少ないという難点もありました。さらに当初の予定ではポスター会場のためのイベントホール（展示場）が大きな催し物の会場として予約されており、ポスター会場は少し離れたアリーナ（体育館）しか予約できず、周辺の宿泊施設も同時開催予定のイベントのために予約がとれなくなるかも知れないという前情報もありました。

しかし、これらの点はすべて開催までの3年の間に状況がかわりました。この間に、メッセの国際会議場は、それまでの食堂を会議室に改装したため3部屋が増設されて、発表会場数は希望数を上回りました。そのため、ワークショップ数や口頭発表の演題数を増やすことができ、セミナーも多くお願いすることができました。また、幕張メッセでの一大イベントだったモーターショーの会場が東京に変更となり、同時開催予定のイベントがモーターショーが無くなったことにより空いた日程に前倒ししたため、ポスター会場も国際会議場に至近の展示場を使うことができ、宿泊施設の心配もなくなりました。

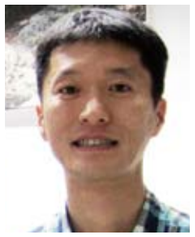
参加者のみなさまからは、幕張の場所はともかくも、会場そのものは使用しやすいと答えてくださる方も多く、少し安堵しました。成田空港を使う海外からの方は、空港から幕張のホテルまでの直通バスがあるので便利だったと伺っています。また、午前中の国際シンポジウムを理解しやすくするための日本語レビュートークという徳久の案も好評いただきました。

今回の学会に福島の原子力発電所の事故の影響がなかったとは言えません。私は吉村先生とエフェクターT細胞のシンポジウムを担当させていただきましたが、外国からの招待予定の先生から、ご本人の代わりに日本人のポスドクを演者に紹介された例がありました。他のシンポジウムでも、似たような対応があり、国際シンポジウムをご担当くださった先生方には様々なご苦労をなされたことと思います。結果として、外国からの招待演者としては、実際に実験を行っている若手の演者が多くなりましたが、そのことがかえって参加者の刺激になってくれてよかったのではと思います。

今回学会開催までにいくつかの問題点に直面したことで、おもてなしの気持ちを少し知ることができ、私には大変勉強になりました。また、一方、このように、今回の免疫学会では、時間とともに予定したことが次々と良い方向へと変わっていくことを実感できて、「何事も万事塞翁が馬」という発想も大切であることを学びました。

最後になりましたが、全期間において、日本免疫学会の学会事務局の方々および学術委員会の先生方の頼もしさはこの上なく有り難いものでした。お世話になりました会員の皆様、関係者の皆様すべての方にこの場をお借りしまして感謝を申し上げます。

第40回
日本免疫学会に参加して



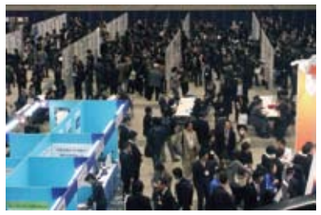
Division of Molecular Immunology, MRC National Institute for Medical Research,
Mill Hill, London NW7 1AA, UK

廣田 圭司

2011年11月27日から開催された第40回日本免疫学会に参加した。毎年、この学会の会員（半分は家族と日本へ一時帰国する正当な理由）として参加したい気持ちはあるものの、距離のある海外からはなかなか参加できません。特に、2010年神戸で開催された国際免疫学会に参加したので、半ば2011年の学会参加をあきらめていたところ、私のボスであるGittaがラボのオフィスに入って来て“Keiji！ The right job for you” そしてメールを転送すると嬉しそうに話してきたので、なんのこっちゃ？と。前週には、2012年3月30日にロンドンで行われるローカルなTreg/Thシンポジウム（ローカルなミーティングすぎて、参加者が集まってないらしくヨーロッパ在住の免疫学会員で興味がある方は盛り上げに来てください… http://cpd.rvc.ac.uk/courses/treg-regulatory-t-cells-and-t-helper-cells）にGittaの代打Tutorとして行くことになっていたのと、このラボでTh17の仕事を始めたMarcがグループリーダーとして抜けた後、このラボ内では一番の年寄りなので、そろそろお払い箱か？？と。転送されてきたメールを見てみると、吉村昭彦先生が座長のシンポジウムEffector T cellsのSpeakerとしてボスのGittaを招待していましたが、シニアのポスドクを送ってもらってもいいというメールだったので、ありがたく参加させていただくことになりました。当初、大震災後で開催場所が千葉幕張メッセであるということから、中止になる可能性もあると考えていましたが、具体的な内容が詰められていくにつれ参加できるという実感と一つのセッションですが学会に貢献できると嬉しく思いました。

さて、いつもながら学会のシンポジウム・ワークショップを通して普段論文を読むことの少ない異分野の勉強になるとともに、専門のTh17の分野でも多くの未発表データがワークショップで発表されており、いろいろなアングルで自分の研究との関連性や今後の展開につながるかどうかなど考える機会になりました。会場の幕張メッセが広いためか、ポスター会場に並べてあるポスターを会場二階から見渡すと、7，8年前の学会と比べて演題数が減少したのかと感じていましたが、徳久免疫学会長の挨拶から、学会の演題数のみならず会員数も近年減少傾向があるという話をいただきました。単純に大学院生の数自体が少子化の影響で減っていくことは分かりますので、会員数を増やすためには大学院生になる前の学生にいかに免疫学の魅力を上手にアピールするかにかかっていると思います。なかなか簡単ではないと思いますが、今以上に学会の予算を重点配分（定年退職された免疫学会の会員などを専任講師として学会が再雇用し、高校、大学、市民講座への全国行脚の旅に出てもらう）し、免疫学のライフサイエンスの中での重要性と面白さ、治療法の見つかっていない難病の克服にいかに重要な学問であるかということを一般社会、大学生に知ってもらうことが大切であるとおもいます。

最後になりましたが、学会参加とニュースレター執筆の機会を与えてくださいました、吉村昭彦先生とニュースレター編集委員の先生方にお礼申し上げます。





当日の会場風景

第14回日本免疫学会賞を受賞して



大阪大学 免疫学フロンティア研究センター免疫化学研究室
微生物病研究所 免疫化学分野

荒瀬 尚

この度は、名誉ある日本免疫学会賞を賜り光栄に存じます。菅村和夫会長をはじめ、理事の先生方、選考委員の先生方に深く御礼申し上げます。今後も、この賞を励みに微力ながら免疫学の研究に精進していきたいと存じます。

私が免疫学に出会ったのは、北海道大学免疫科学研究所（現遺伝子病制御研究所）病理部門の小野江和則教授が主催されていた医学部生向けの免疫学の教科書の勉強会でした。それがきっかけで、夏休み等に実験をさせてもらったことに始まり、卒業後もすぐに大学院生として小野江教授のもとで免疫学の研究に打ち込むことになりました。大学院に進学してからはフローサイトメトリー等を用いてT細胞の分化等の解析を始めたのですが、NK細胞マーカーであるNK1.1（NKR-P1C）を発現するユニークなT細胞がCD4陽性胸腺細胞内に存在することを見つけ、その機能解析を始めました。このNK1.1を発現したT細胞は、後にNKT細胞と呼ばれるようになった一方、NKR-P1ファミリー分子の一つであるNK1.1は、活性化レセプターと抑制化レセプターから成るいわゆる「ペア型レセプター」の一つであり、後に本受賞研究テーマの基盤となる分子となりました。このように小野江教授のもとで、免疫学の手解きを受けたと同時に、新たなことを見つける研究の楽しさを学びました。

大学院修了後は、当時千葉大学医学部の高次機能制御研究センターにおられた斉藤隆教授（現理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター副センター長）に助手として採用して頂きました。斉藤教授のもとでは分子生物学的な手法を用いた免疫学研究を学ばせてもらったと同時に、引き続きNKT細胞、NK細胞そしてNKR-P1分子の研究をさせて頂き、それらのユニークな機能やシグナル伝達機構を明らかにすることができました。さらに、NK細胞の活性化機構の解析のためにNFAT-GFPレポーター細胞を用いた活性化分子の新たなクローニングシステムNACS法を開発し、特にNFAT-GFPレポーター細胞はその後の研究でも大変有用ツールとなりました。その後、サンフランシスコのUCSFのLewis Lanier教授のもとに留学の機会を得ることができました。留学期間は2年間と比較的短かったのですが、日本とは異なる研究体制や生活様式に触れることができ、大変有意義な留学生活を送ることができました。特に、抑制化と活性化レセプターからなるNK細胞レセプター、いわゆる「ペア型レセプター」によるサイトメガロウイルス認識機構を前述のNFAT-GFPレポーター細胞を用いて解析することにより、それらが病原体とともに密接な相互作用を保ちながら進化してきたのではないかという新たな仮説を打ち立てることができました。つまり、抑制化ペア型レセプターは自己抗原を認識することにより免疫細胞の自己応答性を抑制する一方、活性化ペア型レセプターは免疫逃避のためにウイルスが獲得した抑制化ペア型レセプターに対するウイルス分子を認識するために進化してきた分子であり、ウイルスに対する感染防御に重要な役割を担っている可能性が明らかになりました。

帰国後は、再度千葉大学の斉藤教授のもとに戻り、種々のペア型レセプターの認識について研究を進めました。その後、2004年より大阪大学微生物病研究所免疫化学分野を担当させてもらう機会を頂きました。微生物病研究所には、病原体に対する大変優れた研究環境が整備されており、ペア型レセプターと様々な病原体との相互作用を研究するには大変恵まれた研究施設でした。そのような取り組みの中で、ペア型抑制化レセプターPILRが単純ヘルペスウイルスのエンベロープのgBと会合し、ウイルスの感染時の膜融合に関与することを明らかにしました。この発見は抑制化ペア型レセプターがウイルスの細胞侵入にも用いられるというウイルスの新たな免疫逃避機構を示したばかりでなく、長年機能が明らかでなかった単純ヘルペスウイルスのgBのウイルス感染における機能を明らかにするという点でウイルス学的にも大きなインパクトを与えました。2007年からは、審良教授の免疫学フロンティア研究センターにも所属させて頂き、さらに充実した研究環境で、免疫学の研究に従事することができるようになりました。免疫システムは、元来感染防御のためにできた生体防御システムである一方、病原体も免疫システムをすり抜けて進化してきた微生物と考えられます。従って、免疫システムを理解するうえでも、病原体を理解するうえでも、それらの相互作用を解明することが非常に重要であると思われます。また、免疫疾患の中には感染症との関連が示唆されているものもあり、我々の研究が免疫疾患の原因や治療法の解明にも貢献できればと考えております。今後はウイルスに限らず原虫や細菌を含めた様々な病原体と免疫システムとの宿主病原体相互作用を中心に、新たな免疫学の潮流を引き起こす様な独創的な研究を目指したいと存じます。

最後に、ご指導下さった小野江和則教授、斉藤隆教授、Lewis Lanier教授をはじめ、いままで私の研究を支えて下さった数多くの諸先生方、大阪大学免疫学フロンティア研究センター、微生物病研究所の諸先生方、そして私の研究室員に大変お世話になり、この場を借りて深く御礼申し上げます。今後とも、免疫学会の諸先生方のご指導、ご鞭撻をいただけますようどうぞよろしくお願いいたします。

科に盈ちて後進む



理化学研究所
免疫・アレルギー科学総合研究センター
伊川 友活

この度は第6回日本免疫学会研究奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。選考委員の先生方、ご推薦くださった河本宏先生、またこれまでお世話になりました諸先生方に深くお礼申し上げます。

私は元々工学部系出身で、大学では物質工学（応用化学）を専攻しており、免疫学とは縁遠いところにいました。大学院修士課程の頃にたまたま免疫に関する総説集や利根川進先生の著書などを読んだせいで、免疫学に興味を抱き、中学・高校時代の同級生の父親である桂義元先生のところに話を伺いに行きました。知り合いの先生だからと気軽に訪れたつもりが、大学院への入学志望と勘違い（!?）され、入試の過去問を渡されました。「高校の生物も学んだことがないのに、こんな問題解けるはずがない（!）」と内心思いながらも、研究の世界に漠然とあこがれを持っていたことから、「頑張ってみます」と返事している自分がいました。無事、京都大学医学研究科博士課程に入学することが出来たものの、「本当にやっていけるのか？」と自問自答する日々が続きました。

ところが、幸いにも当時は河本宏先生や大村浩一郎先生が、個々の前駆細胞のT, B,ミエロイド系細胞への分化能を解析出来るクローナルアッセイ系を立ち上げられた直後で、研究テーマが目の前に拡がっていました。まだサイエンスというものがどういうものか全くわからない状況でしたが、両先生方から培養法など実験手技を一から手ほどきを受けたおかげで、自分でもデータを出して論文にする喜びを味わうことが出来ました。

桂先生の退官と同時にカリフォルニア大学サンディエゴ校のMurre博士のもとで留学する機会を頂き、それまで行ってきたT細胞およびB細胞の発生・分化研究を転写因子の観点から研究することが出来ました。

2006年に帰国後は現在の所属研究室である理化学研究所、免疫発生研究チームの河本宏先生のもと、造血幹細胞からT細胞系列への決定機構をさらに掘り下げる研究に着手しました。その結果、ストローマ細胞を用いずにT細胞を分化誘導する培養系を確立すると同時に、この培養系を用いてBcl11bという転写因子がT細胞系列への最終決定に必須であることを示すことが出来ました。

理研では、共同研究を通じてiPS細胞に関する研究、オミックス解析法を用いた転写制御ネットワーク研究、エピジェネティック解析など様々な経験をさせて頂き、自分の研究の幅が拡がっていくのを実感する毎日です。また、今後自分がどういう方向へ進んでいけばいいのかを考える良い機会を与えて頂いていると思っています。まだまだ研究者としては未熟ですが、少しでも早く独り立ちできるよう頑張っていきたいと思っています。

最後になりましたが、これまで、お世話になった共同研究者の方々や、同僚の皆様に改めて感謝致します。特に理研に来てからテクニカルスタッフとして研究を支え続けてくれている佐藤（芝野）麻子さんには感謝してもしきれません。今後ともご指導、ご支援頂けますようよろしくお願い申し上げます。

腸の中の不思議な細胞たち



国立成育医療研究センター
生体防御系内科部 免疫科
澤 新一郎

この度は第6回免疫学会研究奨励賞の名誉を賜り、大変光栄に存じます。正直申しまして、私のような若輩が奨励賞を頂くなど思いもよらなかったことであり、留学から帰国後、なんとか研究を継続させようと悪戦苦闘している私に研究者としての自信を頂けたような気がします。

大学卒業後、臨床→基礎→臨床、と仕事場を換えてきた私ですが、研究を続けてこられたのは医学部時代の研究の楽しさと厳しさを教えてくださいました大阪大学・平野俊夫教授、日比正彦先生（現・名古屋大学教授）による“刷り込み？”のお陰ではないでしょうか。博士課程にご指導下さった村上正晃准教授、私達を家族ごと受け入れ、最高の研究・生活環境を提供してくださったパスツール研究所のGerard Eberl博士、本賞にご推挙下さった国立国際医療研究センターの反町典子先生に心より御礼申し上げます。

本受賞対象となった“RORγt陽性自然リンパ球”とは$Lin^{-}c\text{-}kit^{+}IL\text{-}7R^{+}$の細胞群のうち、核内受容体RORγtを発現するリンパ球のことです。RORγtはIL-17産生性ヘルパーT（Th17）細胞の分化に必要な分子ということで、いささか有名になりすぎた感があり、RORγt陽性自然リンパ球はTh17細胞の“おまけ”のように思われるかもしれません。確かに、両者とも（厳密にはRORγt陽性自然リンパ球の一部の細胞群は）IL-17やIL-22を発現するという機能的な重複があります。では、これらのRORγt陽性自然リンパ球の機能は何か？ 分化過程はどうなっているのか？ という主題についてフランス・パスツール研究所で研究を行ってきました。上司のGerard Eberl博士がRORγtリポーターマウスを作成していたこと、同研究所内、J.P.Di Santo博士のラボにいらっしゃった（今でもパスツールでご活躍の）佐藤尚子さんが“IL-22を産生するNKp46陽性RORγt陽性細胞”を発見された現場に居合わせた幸運に加え、ヨーロッパ各地で研究を展開する同業者とのオープンな議論を積極的に行うことで、NKp46陽性RORγt陽性細胞は腸内細菌非依存的に発生すること、NKp46陽性RORγt陽性細胞は胎児LTi細胞と細胞系列が異なること、を明らかにすることができました。しかし、RORγt陽性自然リンパ球の分化における腸内細菌の非依存性については、ドイツの研究グループと真っ向から意見が分かれ、苦労しました。現在では我々の結果を支持する報告もなされています。

今後は、RORγt陽性自然リンパ球機能を制御する腸管免疫系の全容解明と炎症性腸疾患におけるRORγt陽性自然リンパ球の役割についてさらに詳細な検討を行ってゆきたいと考えています。今後ともご指導のほど宜しくお願い申し上げます。

「共生」を目指して



京都大学医学研究科
AKプロジェクト
鈴木 敬一朗

この度は、免疫学会研究奨励賞を賜り大変光栄に存じます。何も知らなかった私を一からご指導下さったシドニア ファガラサン先生、本賞にご推薦下さいました渡邊武先生、ならびにご評価をして頂きました先生方に心より感謝申し上げます。

私は医学部卒業の後、消化器内科医として5年間の研修を積みました。様々な臨床技術を身につける事はできましたが、もっと病気の事を知りたい、という思いから京大消化器内科の大学院に入りました。入学後、研究テーマを決める為に、検査や診察の合間で関連しそうな論文を読みましたが、基礎知識の無かった当時の私には、多くの論文に全く歯が立ちませんでした。そのような時に出会ったのが、本庶佑先生のラボで研究をされていたシドニアさん（いつも呼んでいる様に書かせて頂きます）が筆頭著者である消化管B細胞に関する総説でした。すぐには理解できませんでしたが、他の論文とは違う「何か」を感じ、繰り返し読むうちに、なんとなくわかった様な気になりました。結局、半年以上に及んだこの勉強期間を通じて多少なりとも理解できた論文は、この総説を含めてごくわずかなものでした。幸運な事に同じ京大でしたので、消化器内科教授である千葉勉先生に相談を致しました所、本庶先生にお話をして頂き、本庶研究室で大学院生として受け入れて頂く事ができました。

私の研究生活における転機が訪れたのは、その二年後です。シドニアさんが、独立研究者として横浜の理化学研究所に異動される事になったのです。その時の私は、腸管IgAと常在細菌叢との関係、IgAの産生機構について少しずつ理解し始めていた所でしたので、すぐに臨床現場に戻る気にはなれず、ポスドクとして理研について行く事に致しました。理研では、腸管の特殊な組織環境がIgA産生に重要な役割を果たしているのではないか、と考えて、腸管の間質細胞、特にパイエル板の胚中心における濾胞樹状細胞（FDC）の機能解析をテーマに致しました。FDCの単離は想像以上に困難で、なかなか結果が出ませんでしたが、大変有難い事に研究を続けさせて頂く事ができました。その結果、FDCの性質がパイエル板と抹消リンパ節では異なる事、そして、パイエル板ではその特徴が腸管内の細菌成分と食餌成分の刺激によって誘導され、腸管IgAの産生に重大な役割を果たしている、という事を示す事ができました。

私達の日常を一変させた東日本大震災の直後、私個人の研究生活にも大きな変化が生じました。京大の創薬医学融合拠点（AKプロジェクト）において、自分自身の研究を進めて行く機会を頂いたのです。現在は、臨床現場と基礎研究の両極における私の経験が「共生」して行ける方向性を模索しております。どのような道が先にあるのか、あるいは途切れているのか、今の私には見渡す事ができません。足もとを見ながら、一歩ずつ歩を進めて行きたいと思っております。飲み込みの悪い私をこれまで導いて下さいました、免疫学会の諸先生方には深く感謝致しますと共に、今後とも変わらないご指導、ご鞭撻を頂けましたら大変有難く存じます。何卒よろしくお願い申し上げます。

よき下積み時代 ～師・研究との出会い～



東京医科歯科大学
難治疾患研究所 生体防御学分野
手塚 裕之

この度は、第6回日本免疫学会研究奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。本賞にご推薦下さいました樗木俊聡先生、選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。また、これまでご指導頂きました先生方、苦楽を共にしたラボメンバー、日々の生活を支えてくれた家族に感謝いたします。

私の研究生活は寄生虫研究から始まりました。寄生虫、なかでもサナダムシや回虫は巨大な多細胞生物でありながら、免疫系からの攻撃をほとんど受けることなく、宿主内で長期間に渡って生存することのできる不思議な生物です。この不思議に魅了され、大学院にて研究を開始しました。試行錯誤の末、寄生虫の分泌・排泄する物質がB細胞に直接作用し、抗原特異的抗体の生産を抑制することで、寄生虫は免疫系からの攻撃を回避していること、を明らかにしました。この期間に、今井伸二郎先生、藤田紘一郎先生からは研究のイロハを教えて頂きました。

さて、本奨励賞の研究対象となった「腸管樹状細胞によるIgA生産誘導機構の解明」は、ポスドク時代からお世話になっております、樗木先生のご指導のもと得られた成果です。樗木先生との出会いは、先生がシンポジストとして招かれた寄生虫学会でした。そこで私は、先生の若さ、かっこよさ、聡明さに圧倒されてしまいましたが、同時に先生の下で研究したいという思いが湧き上がりました。暫くして、思いが通じたのか、私は樗木研のポスドクとして採用され、免疫研究を開始しました。与えられたテーマは「腸管免疫系の機能解析」と大雑把なものでしたが、そのなかで活路を見出せたのがIgA研究でした。IgAは病原体感染時の粘膜面における主要な防御因子ですが、感染のない状態でも同所に大量に存在しています。しかし、「なぜ、IgAに偏った抗体生産が粘膜、特に腸管で効率的に誘導されるのか？」は長年に渡る生物学の謎の一つであり、この解明は粘膜ワクチンの開発に繋がるものと期待されています。この謎を明らかにすべく、私たちは大胆にも「腸管は常に腸内常在菌に感染している状態にある」と捉え、定常状態のIgAレベルを指標として、感染防御に重要な遺伝子欠損マウスのスクリーニングをおこないました。その結果、幸運にも数種のマウスでIgAが減少していることを見出すことができました。次にこの現象を説明するため、私たちは腸内常在菌を積極的に捕捉する腸管樹状細胞の特殊性に注目しました。そして検討を重ねた結果、腸内常在菌の刺激により誘導される、IgA生産誘導に特化した樹状細胞サブセットを発見するに至りました。本実験では腸管からの免疫細胞の調製が鍵となりますが、安部由紀子技術員の卓越した細胞調製術のおかげで、生存率、回収率ともに高い細胞を実験に供すること、同時に実験のスピード化を図ることができました。またこの発見に至る過程で、樗木先生からはこの紙面では表せないくらい本当に多くのことを学び、この経験は私の数少ない財産となっております。

現在はこれまでの研究に加え、消化器病モデルを用いた研究を進めており、粘膜免疫機構の解明と消化器病の克服に向けて少しでも貢献したいと思っております。免疫学会の先生方には、今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

第6回 日本免疫学会 奨励賞を受賞して



大阪大学　免疫学フロンティア研究センター
分化制御研究室
馬場　義裕

この度、日本免疫学会奨励賞を賜り大変光栄に存じます。本賞にご推挙下さいました黒崎知博先生に深く御礼申し上げます。このような過分な賞をいただけたのは、これまでご指導下さった先生や同僚、サポートしてくれた後輩、技術補佐員、そして恵まれた研究環境の御陰だと心より感謝しております。

私は京都大学薬学部で初めて基礎研究に触れましたが、免疫疾患に関する研究がしたいという思いから、大学院修士課程で大阪大学医学部第三内科の門を叩きました。当時教授でおられた岸本忠三先生は、M.D.でない私に大学院生として研究するチャンスを下さり、本当に感謝しております。残念ながら岸本先生に直接ご指導を受けることはありませんでしたが、間接的にも、研究の厳しさ、本質を見極める重要性など、多くのことを学ばせていただき、非常に貴重な時間を過ごせました。直接ご指導下さった塚田聡先生からは、免疫不全症の責任遺伝子であるBtkの機能解析を通じて、研究の基礎を学んだのと同時に、研究の楽しさも教わりました。臨床教室に身を置き、病気と基礎研究との大きなギャップを痛感しましたが、これを埋めるべく努力する研究を目の当たりにして、こういう研究がしたいという強いモチベーションを抱くようになりました。卒業後はPaul Kincade先生（オクラホマ研究所）のラボにて、造血幹細胞とリンパ球分化の研究に従事し、技術的にも精神的にも研究者としての幅を広げられたように思います。

留学中、理研RCAIの黒崎先生から「うちに来ないか？」と突然電話でお誘いをうけました。その際、2つのテーマのうち1つを選ぶよう言われ、迷わずCa^{2+}の方を選びました。なぜなら、当時、免疫細胞でのCa^{2+}シグナルは重要であると信じられていましたが、どう大事なのかは不明であり、細胞内にCa^{2+}が出入りするメカニズムも全く謎であったため、やりがいを感じたからです。初めはCa^{2+}チャネルの同定を試みていたのですが、そんな中、Ca^{2+}チャネルの活性化に必須の分子としてSTIM1という分子が報告されました。すぐに本分子の研究に移行し、STIM1の活性分子機構とSTIMノックアウトマウスの作製・解析を通じて、免疫細胞におけるCa^{2+}シグナルの生理的意義の一端を明らかにできました。奇遇ですが、STIM1は16年も前にPaulのラボから同定されたSIMという分子と同一であることがわかり、Paulと一緒に驚いたのを思い出します。

現在は大阪大学免疫学フロンティア研究センターに移り、これまでの研究を進展させ、免疫疾患を制御するB細胞の研究に打ち込んでおります。黒崎先生には素晴らしい研究環境と多くのチャンスを与えてもらっており、感謝の気持ちでいっぱいです。以前、塚田先生に「他人が聞いたら笑うであろう夢のようなことを考えて楽しく働いている人間に幸運の女神は微笑むようだ」と言われたように、少しでも医学免疫学に貢献できればと夢見て日々前向きに精進したいと思っております。今後とも皆様のご指導の程よろしくお願い申し上げます。

岸本Awardを受賞して

Keystone Symposia (Malnutrition, Gut-Microbial Interactions and Mucosal Immunity to Vaccines) に参加して



理化学研究所
RCAI・免疫系構築研究チーム
福田　真嗣

この度はTadamitsu Kishimoto International Travel Awardを賜り、岸本忠三先生をはじめ選考委員の皆様、ご推薦いただきました理化学研究所RCAI 大野博司チームリーダーに厚く御礼申し上げます。

私は本助成を受け、2011年11月7日から11日までインドのニューデリーで開催されましたKeystone Symposia: Malnutrition, Gut-Microbial Interactions and Mucosal Immunity to Vaccinesに参加致しました。本学会では「Host-Microbial Interaction and Gut Immunity」や「Nutrients, Infectious Diseases and Gut Immunity」など、多岐に渡るセッションが開催されており、NIAIDのBelkaid博士によるビタミンAと粘膜免疫に関する最近の知見についても報告されておりました。私は「Nutrition and the Gut Microbiota」のセッションにて、われわれの最近の研究成果であるビフィズス菌が産生する酢酸による腸管出血性大腸菌O157:H7感染予防機構について口頭発表をさせていただきました。腸管出血性大腸菌による集団食中毒は日本でも年に数回報道されているように、決して少なくない腸管感染症の一つです。特にインドでは、腸管出血性大腸菌や病原性大腸菌感染の患者数が日本よりもはるかに多く深刻な社会問題にもなっておりますので、われわれの研究成果が腸管感染症患者数の減少に繋がることを期待しつつ、本学会で得られた知識や経験を糧に日々の研究に励みたいと思っております。

Tadamitsu Kishimoto International Travel Award

NCI Symposium on Chromosome Biology に参加して



千葉大学大学院
医学研究院 免疫発生学
小野寺　淳

この度は、Tadamitsu Kishimoto International Travel Awardを賜りまして誠にありがとうございました。岸本忠三先生をはじめ日本免疫学会の先生方、ご推薦頂きました中山俊憲先生に心より御礼申し上げます。

私は2011年10月30日から11月7日までの約一週間、アメリカ合衆国メリーランド州ベセスダに滞在し、NIH (National Institute of Health)において学会発表および共同研究の打ち合わせを行いました。

参加した学会はCenter of Excellence in Chromosome Biology Steering Committeeが主催するNCI Symposium on Chromosome Biologyです。世界中のクロマチンに関する研究者が集い、最新のテクノロジーを用いた研究成果が発表されていました。対象としている生物種や細胞種はそれぞれ異なっているのですが、皆クロマチンやエピジェネティクスに興味を持っており、横断的な学会の雰囲気を感じました。免疫学分野の研究者は少数派ではありましたが、私のポスター発表（GATA3のChIP-Seq解析）に興味を持ち質問してくれる他分野研究者もいて、非常に刺激を受けました。講演で最も印象に残ったのは、一分子レベルでタンパク質とDNAの相互作用を可視化するテクノロジー、およびChIP-Seq法の改良版ChIP-Exo法に関する発表です。難解のためすべてを理解することはできなかったのですが、両者ともに主張していたtechnologyからbiologyへという合言葉に感銘を受けました。さらに学会前後には、共同研究者であるDr. John O' Sheaのラボで私のプロジェクトについてディスカッションを行い、多くの有意義な情報を得ました。

今回の海外渡航により、多くの知識を学ぶことができたのと同時に、自分のモチベーションを高めることができました。今後もこの経験を生かし、免疫学研究の発展に貢献できるよう努力してまいります。

Keystone Symposia (Chemokine and Leukocyte Trafficking in Homeostasis and Inflammation) に参加して





大阪大学　医学系研究科
免疫動態学教室
梅本　英司

このたびはTadamitsu Kishimoto International Travel Awardに選出して頂き、大変光栄に存じます。岸本忠三先生ならびに選考委員の先生方に厚くお礼申し上げます。また、本Awardに推薦して下さいました宮坂昌之先生に感謝致します。

本学会は2012年1月8日から13日まで、アメリカ合衆国コロラド州Breckenridgeにて開催されました。標高約2,900メートルに位置する本会場では、時おり息苦しさを感じることもありましたが、雄大な雪山が織りなす景観美に恵まれたシンポジウムとなりました。

本学会の特徴として、特に今回イメージング技術を活用した発表が多かったことが挙げられ、この分野の盛り上がりを肌で感じました。Eugene E. Butcherは、末梢で抗原を取り込んだCD11c+B220+CCR9+pDCが胸腺に移動し、抗原特異的なcentral toleranceの成立に関与するというデータや、骨髄中のCD11c+B220+CCR9-細胞集団には、腸管粘膜固有層に選択的に移動し、CD103+DCに分化するμDC (mucosal DC) 前駆細胞が含まれるという知見を提示し、会場を沸かせました。また、Sussan Nourshargh は炎症部位への白血球浸潤に、血管内皮細胞を裏打ちする周皮細胞 (pericyte) が重要な役割を果たすという概念を提示しました。腸管や肺における細胞動態解析も急速に進展しています。Guy Shakharは二光子顕微鏡を用いて、CD103+DCが腸管上皮の細胞間を活発に動き回り、管腔面のサルモネラ菌を取り込む様子を捉えていました。本学会に参加して、今後、免疫細胞が機能を発揮するために必要な「場」およびそれらの相互作用を理解することがますます重要になると痛感しました。

ウイルス応答時のpDCの重要性に対して、定常状態におけるpDCの移動経路や分子機構については限られた報告しかありません。私はpDCが恒常的に脾白脾髄に移動する際にCCR7とCXCR4が協調して作用するという内容でポスター発表を行いました。他の研究者と積極的に議論したり、著名な研究者に日頃の疑問を投げかけたりできたのも本学会の収穫でした。本学会で受けた刺激を今後の研究にぶつけていきたいと思っています。

岸本Awardを受賞して　Tadamitsu Kishimoto International Travel Award

COLD SPRING HARBOR LABORATORY MEETINGS -Harnessing Immunity to Prevent and Treat Disease- に参加して



独立行政法人理化学研究所
免疫・アレルギー科学総合研究センター
髙橋　大輔

この度は、Tadamistu Kishimoto International Travel Awardの受賞者として選出賜り、大変光栄に存じます。岸本忠三先生、並びに選考委員の先生方に、本ニュースレターの誌上をお借りして厚く御礼申し上げます。私は、2011年11月16日から19日の日程で開催された、タイトルにあります会議に参加致しましたのでご報告致します。

COLD SPRING HARBOR LABORATORYは、マンハッタンの東に浮かぶロングアイランド島の中程に位置します。マンハッタン中心部のペンステーションからは列車で一時間程の距離です。

初日はリンパ球のメモリーについての基調講演で幕を開けましたが、夜の10時過ぎまでというスケジュールで、少々驚きました。参加者70人程の会議でしたので、マイクなしで活発な討論が行われました。

二日目は、自然免疫による適応免疫応答の調節に関してのセッションでした。サイトカイン応答、細胞の活性化度合いなどの複数の指標と組み合わせ、システム生物学の観点からインフルエンザウイルスに対するワクチンの有効性の評価を試みた研究発表では最も活発に討論が行われました。ポスターセッションでは、私も大腸炎時におけるメモリー細胞の役割に関して発表を行いました。少人数性で、深く討論する機会を得られる、貴重な時間でした。

三日目は主に粘膜面におけるT細胞のメモリーの獲得、そして腸内細菌と粘膜免疫との相互作用に関するセッションでした。この分野は近年進捗が著しい分野ですが、Lora V. Hooper、Dan Littmanの両博士が座長で終始議論をリードしておられました。最終日は、ここまでを踏まえたヒトの治療への応用に関するセッションでした。本会議に参加し、研究の問題点や改善点を明確に認識することができました。また同世代の海外の研究者と数日間同じ屋根の下で寝食を共にして、彼らの交流出来たことは、スタートしたばかりの自分の研究人生にとって決定的に重要な経験になりました。

9th Joint Meeting of the International Cytokine Society and the International Society for Interferon and Cytokine Research 参加記



九州大学大学院
医学系学府医学専攻
吉田　秀行

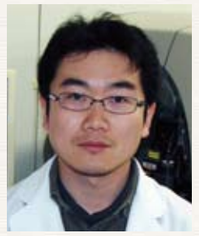
私は10月9日から12日にかけてイタリアのフィレンツェで開催された9th Joint Meeting of the International Cytokine Society and the International Society for Interferon and Cytokine Researchに参加致しました。

インターフェロン／サイトカインの基礎と臨床の最前線の話題が盛りだくさんの学会で、私にとって初めての海外での学会で非常に緊張しましたが、多いに刺激を受け有意義な経験となりました。学会の印象としてはinnate lymphoid cellsに関する話題が多く、その機能分子や生理的重要性が次々と明らかにされていました。David Artisらのヒト及びマウスの肺に、innate lymphoid cellsが存在し、ウイルス感染時の肺組織の修復に寄与していることを示した発表が特に印象的でした。臨床研究に関してはTGF-β2アンチセンスオリゴが腫瘍分野での臨床治験で良好な成績を挙げているという発表を聞き、疾患を意識して研究に取り組もうという気持ちを強くしました。

さて、面白い発表にdiscussion好きの皆様の質問は止まず、時間は超過するがあまり気にしないという緩やかな雰囲気の中で、私は「Differential effects of small molecule JAK inhibitors on T helper cell subset differentiation and autoimmune/allergy disease models.」という演題名でポスター発表を行いました。本研究ではJAK阻害剤のTh分化及びマウス病態モデル（気道過敏症、ダニ抗原誘発アトピー性皮膚炎、コラーゲン誘導関節炎、自己免疫性脳脊髄炎）への効果を調べたもので、質疑応答を通して新たな視点、課題を見つける良い機会となりました。

最後にこのような機会を与えて下さった岸本先生、および日本免疫学会に深く感謝致します。

Melchers' Travel Awardを受賞して



信州大学医学系研究科
免疫制御学
野竹　剛

この度は、Merchers' Travel Awardの受賞者として選出していただき、大変光栄に存じます。選考して頂きました緒先生方およびMelchers先生に、心より御礼申し上げます。

私はこれまで消化器外科医として主に癌治療に関わってまいりましたが、大学院に進学する機会を得て、現在は瀧伸介教授のご指導のもとで、転写因子によるT細胞サブセットの分化制御の研究を行っております。今回の学会では、「転写因子IRF-2はnaïve CD8$^+$T細胞のquiescence維持に必要である」という内容で口頭発表をさせていただきました。学会会場で、他の先生方と自分の研究について基礎免疫学の舞台で議論できたことは、臨床の学会とはまた違った雰囲気でたいへん貴重な経験となりました。臨床医学とはかけ離れた分野の研究で、当初は戸惑うこともありましたが、今ではこの世界で未熟ながらも議論が出来ることに楽しみを感じています。Melchers先生との昼食会の中で、先生は「視野を広げるために是非海外へ留学すべきだ」と強調されておりました。臨床医の自分が基礎研究というこれまでとは異なった世界へ足を踏み入れたことも、ある意味で先生の勧めるところの「留学して違う世界を見る」ことと同じくらいの価値があったのではないかと考えています。

今回の学会に参加して、私の臨床での専門分野である癌に関しても、その免疫制御機構やそれに対する免疫療法の研究が日進月歩で進んでいることを実感いたしました。基礎研究を体験しただけに終わらせぬよう、臨床の現場に臨む際にも、scientificな視点をもってアプローチしていきたいと思っております。



富山大学大学院
医学薬学研究部
（医学）
柳橋　努

この度はMelchers' Travel Awardに選出して頂き、大変光栄に存じます。Melchers博士、ならびに選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。また、本賞に推薦して頂いた高津聖志先生をはじめ、日頃よりご指導して頂いております研究室の先生方、共同研究者の先生方に心より感謝申し上げます。

この度の日本免疫学会では口頭発表の機会を頂き、私達の研究室で作成したIL-5遺伝子を蛍光タンパク質Venusに置換したIL-5/Venusノックインマウスの解析結果について発表させて頂きました。発表では、主要なIL-5産生細胞がこれまで考えられてきたT細胞やマスト細胞などではなく、近年報告が相次いでおりますLineage陰性c-kit陽性の表面マーカーを有しTh2サイトカインを産生する細胞集団に属する細胞であること、さらにこのIL-5産生細胞が肺や腸管粘膜固有層に多く存在し、定常状態においてもIL-5を産生していることをご報告しました。

私達はLineage陰性c-kit陽性IL-5産生細胞の肺での機能として、定常状態での好酸球数の維持、肺ガン転移モデルにおけるガン転移の抑制に寄与していることを報告しています。今後はこのLineage陰性c-kit陽性IL-5産生細胞のもう一つの主要な存在組織である腸管での機能を明らかにすることを目標に、本賞を頂いたことを励みに研究を邁進させて行きたいと思っております。



徳島大学
疾患ゲノム研究センター
遺伝子実験施設
矢野　弘太

この度はMelchers' Travel Awardを賜り、ありがとうございました。ご選考いただきました先生方、そしてご推薦いただきました高浜洋介教授に厚く御礼申し上げます。

私は高浜洋介教授のご指導のもと、免疫細胞に特異的に発現される細胞内Gタンパク質immune-associated nucleotide-binding protein（IAN）ファミリー分子群の研究を行っています。とりわけ、IANファミリーのうち、胸腺内でのT細胞の正の選択にて発現が上がってくる分子として当研究室で発見されたIAN4とIAN5を対象に（PLoS Biology 2006）、それらの分子の生体内機能を解明すべくノックアウトマウスを作製して形質の解析を進めています。そしてこの度、第40回日本免疫学会学術集会において口頭発表の機会を頂き、これまでの研究成果を紹介させて頂きました。大変幸いなことに多くの先生方からその後の研究の糧となる非常に貴重な議論を頂きました。次回の日本免疫学会学術集会ではより質の高い議論ができるように、Melchers' Travel Award受賞を励みにこれからの研究を邁進していきたいと思います。そして今後は現在取り組んでいるIANファミリー分子の研究を足がかりに、T細胞の生存と活性化のさらなる分子機構を解明する研究に携わっていきたいと考えています。

最後になりましたが、このような貴重な機会を与えて下さいましたFritz Melchers 博士御夫妻にこの場をお借りして心より感謝を申し上げます。

学会報告

第10回 国際炎症学会に参加して



東京大学大学院
薬学系研究科
有田　誠



学会風景



松島先生



パリの風景

第10回国際炎症学会（10th World Congress on Inflammation, WCI11）は、2011年6月25日から29日までフランスのパリで開催されました（Congress ChairmanはMichel Chignard教授）。この時期のパリは日照時間が長く、午後8時を過ぎてもまだ明るい状況でした。ただ日中は30度を超えるなどかなり陽気が強く、オープンテラスで食事を楽しんだり街を出歩いたりするには、夕涼みの時刻を待ってちょうど良い感じでした。私は、凱旋門に近いところに宿をとりましたが、会場のPalais des Congresまで徒歩20分ほどの距離で、往復は街の風景を眺めながらのちょうど良い散歩になりました。

この会議は国際炎症学会連合（International Association of Inflammation Societies, IAIS）が2年ごとに開催する会であり、前回の第9回WCIは松島綱治先生が新宿の京王プラザで開催されました。様々な病態の基盤をなす炎症反応の機序解明に関する基礎研究から、それらに基づく新規予防、治療戦略の提案、ならびに国際的人的交流や産学連携を促進することを目的とするものです。今回、日本炎症再生医学会からも、Bone Inflammation and Regenerationというシンポジウムが出展されていました。

私は、慢性炎症とは一体何なのか、その定義や問題点についての具体性を求めて本学会に参加しました。その中で、今回はとくに炎症の収束機構（resolution of inflammation）に注目している研究者が多いと感じました。「治らない炎症」を基盤病態とする慢性疾患の病態を理解するためには、生体が本来兼ね備えている能動的な炎症収束能について分子レベルで理解を深めることが重要です。私は、"Eosinophils contribute to the resolution of acute peritonitis through the 12/15-lipoxygenase pathway"という演題を出したところ、幸いにもResolution and the inflammatory concertというセッションでの口頭発表の機会を得ました。好酸球が急性炎症の収束に関わっており、そこでの12/15-lipoxygenase代謝系の重要性を示したというものでしたが、他の演者からはマクロファージの特定のサブセットが重要であるという話や、炎症時に放出されるannexin A1やchemerinなどのペプチドがGPCRを介して抗炎症性に作用する事、抗炎症性メディエーターresolvin D1の作用機構と細胞内microRNAとの関係など、新鮮かつ興味深い発表がなされました。まだまだこれからの研究領域ではありますが、少しずつでも正しい理解が進むことが期待されます。

また、28日の夕刻に催されたセーヌ川ディナークルーズ（Bateaux-Mouches）は圧巻でした。セーヌ川河岸は世界遺産にも指定されているようですが、夕暮れ時の美しい河岸の景色を眺め、川に架かる橋をいくつもくぐりながら、美味しいワインと料理を堪能しました。留学時代の恩師であるCharles Serhan先生はご家族を連れて参加されており、旧交を温めることができました。またCharles Brink先生、Rod Flower先生など、普段なかなかお目にかかれない先生との研究談議を楽しむことができました。さらに、複数の企業関係者からのアプローチもありました。辺りが暗くなると、今度はライトアップされた美術館や有名な建物、エッフェル塔など夜景が素晴らしく、思わず見とれていました。すると突然、松島先生がIAISの次期会長に選ばれたことが、船内でアナウンスされました。何故か緑色のキャップをかぶせられ、マイクを向けられて照れくさそうに話されていたのが印象的でした。

次回第11回WCIは、2013年9月、ブラジルのNatalで開催されます。様々な疾患の基盤病態をなす慢性炎症という概念をどのように捉え、研究の具体的目標を定めていくのかについて、良く考えるきっかけになるかと思います。世界各国から多くの研究者が参加しており、様々なレベルでの国際的人的交流や産学連携も期待できます。さらに若手の研究者には様々な賞を受賞するチャンスもあります。是非WCIに参加することをおすすめします。

国際インターフェロン・サイトカイン学会に参加して



学会風景



独立行政法人 医薬基盤研究所
免疫シグナルプロジェクト
藤本　穣

International Cytokine Society（ICS）の学会は、年に一回、通常10月頃に開催されます。学会開催地は毎年かわる上、他のサイトカイン関連の学会とのジョイント形式を取るため、知らない国や都市を訪問し、違った雰囲気と内容の学会を楽しめるという魅力があります。今回の学会は、International Cytokine Society（ICS）とInternational Society for Interferon and Cytokine Research（ISICR）のジョイントとして、10月9日から12日までの間、イタリアのフィレンツェで開催されました。

フィレンツェはルネサンスの中心都市として繁栄した街で、観光名所が非常にコンパクトにまとまっており、大聖堂やらベッキオ橋やらミケランジェロのダヴィデ像やらを徒歩で見てまわることが出来ます。今回の会場となったFirenze Fiera Congress centerも、中央駅から徒歩で数分程度と非常に便利な位置に立地しておりました。一見学会場に見えないこぢんまりとしたクラシックな外観の建物に入り口があり、ホール自体はその奥につづく広い建物の中に回りこんだところにあるという少し変わった造りが印象的でした。

今回の学会は、“Cytokines and Interferons: from the bench to the bedside”というテーマで開催されました。全体としてみればやはり基礎系の話題の方が豊富なのですが、テーマを意識する形で基礎研究から臨床までサイトカインに関連するさまざまな話題が提供されました。最近、抗サイトカイン療法が関節リウマチ等に対するごく一般的な治療法となり、実際の疾患におけるサイトカインの重要性は疑う余地がありません。研究面においても、実際のヒトの病気の中で特定のサイトカインの作用をノックアウトして観察するチャンスができるわけですから、臨床系の話題は今後さらに増えるのではないでしょうか。

今回、個人的に強く印象に残った発表は他の参加者の方々とは違うかもしれません。今回の学会では、オーストラリアの研究者であるDouglas Hiltonがこれまでのサイトカイン研究の業績に基づいて表彰され、Honorary lectureを行っておりました。彼は15年ほど前にサイトカインシグナル阻害分子SOCSをクローニングした業績で有名な研究者です。私の大学院時代の指導者（そして私の現在の上司）もSOCSをクローニングして報告したことで一躍名を上げた先生であり、私の大学院時代のテーマもまさにこのSOCSの機能をin vivoの実験系で調べるというものでした。右も左も分からないまま研究の世界に足を踏み入れたのは、ついこの前のことのように思われます。しかし、当時のデータを説明する彼のレクチャーを初めてのことのように興味深そうに聞く若い研究者たちの様子をみて、自分も歳を取ったのだということを痛烈に感じました。

本学会は必ずしも規模は大きくないのですが、いわゆる大御所的な研究者の方々が参加しており、日本からの参加者も結構おられます。何人かお会いした日本人研究者のお一人に、ニュースレター前編集長の先生がおられました。（私がここに報告記を書いておりますのもたぶんこのためだと思います。）実はこの前編集長も、SOCSを独自にクローニングして、前述の二人と同時に報告した先生です。私はひとりまたここで感慨を新たにしたのですが、この先生が雑談の中で、「折角ですからローマかベネツィアには行っておくべきですよ‥」というようなことをふとおっしゃられました。そういえば、日本から持参したガイドブックのタイトルは「ローマ・フィレンツェ」だった‥。なるほど、特急ユーロスターに乗ればローマまではそう遠くない‥。天からの啓示を聞いたような気分になった私は急ぎスケジュールを組み直し、「ローマの休日」的な散策（実際のところ優雅さには程遠い強行軍）も堪能したのでした。

今回の学会ははからずも自分の研究の出発点を思い出させるものになりました。その当時からお世話になっている私の上司の先生も今回の学会に参加予定でしたが、急な予定変更のため参加をキャンセルせざるを得ませんでした。にもかかわらず、私が参加することに関して快く承諾してくださった（学会期間中はかなりボヤいておられたという噂もありますが‥）私の上司に、この場をお借りして感謝したいと思います。

学会報告

千葉大学GCOEシンポジウムに参加して思ったこと



東京大学
医科学研究所
秋山　泰身



参加者全員の写真。最前列左から２番目が筆者。発表も終わり、久保先生の隣で居心地よさそうである。

第40回日本免疫学会学術集会の直後、11月30日に幕張メッセで行われた第6回千葉大学GCOEシンポジウム：Immune System Regulation Toward Disease Control（東大医科研＆先端科学技術研究センターGCOE共催）に参加させていただきましたので、概要と感想を報告させていただきます。

1．概要

参加者は、海外からAlfred Singer先生（米国NCI）、Meinrad Busslinger先生（オーストリアRIMP）、Motoko Kimura先生（米国NCI）、David Tarlinton先生（オーストラリアWEHI）、Chen Dong先生（米国MD Anderson Cancer Center）、Hilde Cheroutre先生（米国La Jolla Institute）、David Artis先生（米国U. Pennsylvania）という豪華な面々。一方で、日本からは中山俊憲先生、樗木俊聡先生、吉村昭彦先生、久保允人先生という、こちらも負けず劣らずの豪華メンバーに加え、西城忍先生、中江進先生、廣瀬晃一先生という、千葉大学と東大医科研を代表する新進気鋭の若手研究者が講演を行った。このメンバーに比べて、どうみても自分は見劣りする。にもかかわらず機会を与えていただいた中山先生、清野先生の温情に感謝。

セッションはリンパ球分化と維持、免疫記憶、Tリンパ球機能、アレルギーと炎症の4つに分かれていた。これらの多彩な分野に関する最新の研究成果についての講演であり、どの講演もなかなか聞き応えがあった。

なかでも制御性T細胞やFollicular helper T細胞の機能や可塑性、リンパ球分化について機構が分子レベル急速に明らかになりつつあることを改めて認識する。また腸管や気道など粘膜免疫に関する話題も多く、疾患との関連における重要性から今後も研究領域の発展が予想される。またInnate immune cellとそれに関連するインターロイキンの発現や機能制御に関する研究も多くあり、今後も重要な研究領域になると感じた。

これだけ質の高い最先端の講演をたった一日で聞ける機会はそれほど多くはない。中山先生を始め千葉大学GCOEオーガナイザーの先生方に深く感謝いたします。

2．感想

私の発表は午前中の3番目、そのセッションの座長にも選んでいただいた。正直なところ、私は口頭発表が得意ではない。いよいよ発表時間が近づくと、いつものように熊ノ郷先生のプレゼン12箇条（参考ウェブサイト#1）を熟読して念入りに準備したはずだ、と自己暗示をかけた。座長の役目はほとんどできなくなり、同じ座長の中山先生に心の中で謝る。

ついに自分の番が回ってくる。出だしは好調だが、いつものように徐々にトチリ始めてくる。結局、言うべきことをいくつか言い忘れたと思うが、ひとまず、ほとんど時間超過せずに終わったのでよしとする（プレゼン12箇条、第八条）。

自分の発表と座長が終わると、もうこっちのものだ。会場では久保先生と隣席になった。久保先生は、一見いかついが、実はとても優しく繊細で、話しやすい先生なので、横に座れるのはラッキーだ。「いやー、僕はもう終わりましたよ、アハハ」と意味のわからない自慢をすると「そうだよなぁ、終わるまでなんだよなぁ」とコメントが帰ってくる。やはりいい先生だ。

緊張から完全に解放された頃に昼食となった。午前中の最後にGALT内pDCによるIgA産生に関して講演をされた樗木先生の近くの席になる。樗木先生は、一言でいうと、カッコイイ、のだ。いつも渋い語り口で質の高いサイエンスをお話しされる。そのカッコよさを少しでも身につけようと、食べ方までよく観察する。一方で徳久先生の軽快な会話にツッコミを入れる余裕も出て来た。

午後の吉村先生の発表は、いつものことながらデータ量に圧倒される。あまりのデータ量のためか、よく理解できなかったところがあり、恐る恐る後で質問した。そして、その後の懇親会で確信したのだが、私はこれまで、吉村先生はちょっと近寄り難く恐い先生、と勝手に思い込んでいた。ところが、どうしてどうして、それは全くの思い違いだった。しかも、とても繊細な先生であることも分かったのだ（参考ウェブサイト#2）。そこでハタと思いあたる。吉村先生にしろ、久保先生にしろ、一流の研究者は皆、繊細な心を持っているのではないか。そして自分を振り返る。よし、明日から繊細な心を持とう。

まだ話は続きますが、紙面の制約と各方面への影響を鑑み、ここらで終了いたします。

参考ウェブサイト：

1. http://www.biken.osaka-u.ac.jp/lab/immunopathology/presen2.html
2. http://new.immunoreg.jp/modules/pico_boyaki/index.php?content_id=104

KTCCに参加して







学会風景

徳島大学
疾患酵素学研究センター
西川　裕美子



私は、昨年6月10日、11日の2日間、高浜洋介集会長（徳島大学　疾患ゲノムセンター教授）のもとで、京都平安ホテルにおいて開催されたKyoto　T cell Conference（KTCC）に参加しました。このKTCCは、桂義元先生のご尽力で発足した、胸腺とT細胞の分野に焦点を絞った学会で、昨年で21年目を迎えたそうです。私はこの会に2008年から参加させて頂いており、国際シンポジウムとして開催された2009年、そして今回もあわせると三回目の参加となりました。KTCCは参加者150名程度のどちらかといえば小規模な学会ですが、参加者層としては、私のようなほんの駆け出しの若手から、各分野をリードされているような、言わずと知れた著名な先生方まで、様々なレベルの研究者が集まり、互いの一年間の成果について議論する場となっています。初参加の際は、胸腺研究の世界に入ったばかりの初心者でしたが、過去2回の参加から、互いの顔が見える距離感で、interactiveで非常に密度の濃い議論ができる、そして発表者と聞き手のどちらにとっても得るものがある学会だと感じています。特に私のような未熟な研究者にとって、免疫学の中でも、関連の深い同じような分野の研究者と忌憚のない議論をしたり、お互いの意見や考え方に触れたりすることは、自身の研究の現状や可能性を再考するチャンスだと思っています。更に今回、この会で初めて口頭発表をすることもあり、緊張と期待を持って臨みました。

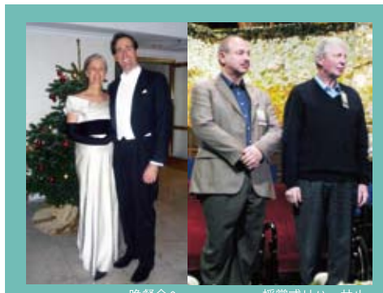
一日目は、「T細胞胸腺分化」「T細胞胸腺選択」「T細胞胸腺シグナル」「胸腺微小環境」の4つのテーマで、26演題の口頭発表が行われました。ここでは、胸腺細胞分化に寄与するエピジェネティックな制御や、ポジティブセレクションに関わるいくつかの分子とその作用メカニズムについての報告がなされました。また、T細胞への系列決定の推移が、どのような転写因子のネットワーク制御により規定されているのかという問題に対し、バイオインフォマティックス的手法を用いることによって、様々な転写因子の発現を包括的、経時的に明らかにしようとする試みが報告されました。このような手法は、発達や分化段階の時系列に従って、多数の転写因子により高次に制御されている生命現象を紐解く上で、今後重要な手法になるだろうと感じました。また、胸腺細胞と胸腺上皮細胞のクロストーク、胸腺微小環境の構築に関するセッションでは、解析が非常に難しいこれらの題材について、様々な角度から実態に迫ろうとする報告に大変刺激を受けました。口頭発表の後には、「KTCCの将来を議論する」と題されたセッションが設けられ、KTCCの基礎を作ってこられた、あるいは運営に携わっておられる先生方の思いが伝わる議論がなされ、その興奮も冷めやらぬまま、ポスターセッション、そして懇親会に突入し、初日が終わりました。

二日目は、「ヘルパーT細胞」「T細胞記憶」「制御性T細胞」「キラーT細胞」「γδT細胞」「Innateシグナル」「Innate細胞」の7つのテーマで28演題の報告があり、Th1、Th2、Th17 cell、TFHの分化制御や作用機序に関する報告がなされました。また制御性T細胞の分化に関して、「Foxp3陽性である」細胞の状態、「Treg関連遺伝子がTreg様のエピジェネティック修飾の状態にある」細胞の状態、そして、それぞれの状態を誘導するTCR刺激の性質についての報告がなされ、非常に考えさせられる内容だったと思います。

内容も濃く、volumeもある2日間でしたが、今回は、私自身の研究に関しても、様々なご意見や疑問、また手技に関する助言も頂き、これを肥やしに今のテーマを育てているところです。

今回の学会の模様は、KTCCのHP（http://ktcc.umin.jp/）をご覧頂くと、学会の雰囲気を感じさせられるような写真も掲載されていますので、興味を持たれた方は是非訪れて頂きたいと思います。

特集 ノーベル賞
樹状細胞と自然免疫


晩餐会へ

授賞式リハーサル

2011年 ノーベル生理学・医学賞の発表とその後 - 賞授賞式に参列して -





京都大学
生命科学研究科
稲葉 カヨ

2011年度ノーベル生理学・医学賞の受賞者となったロックフェラー大学・細胞生理免疫学分野のRalph M. Steinman教授に最初に出逢ったのは、1981年11月であり、今回の受賞者発表までおよそ30年にわたり公私ともに親交を続けてきた。

Ralphが膵臓癌に罹患しており、術後は化学療法だけでなく樹状細胞を用いた細胞療法や抗体療法を併用して治療を進めてきたことは周知のことであるが、この中で彼の死後3日、実際には2.5日後の10月3日にノーベル生理学・医学賞の授与の発表がなされた。3月にはカロリンスカ研究所で講演をしており、7月には同研究所からの訪問を受けていたため、選考委員会の誰もが突然であった彼の死を予期できなかったと思われる。家族から、Ralphの死を知らされていた筆者は、受賞者発表を聞いて大いに当惑したが、そのまま進められることに大きな安堵を覚えた。

ノーベル賞発表1週間後の10月10日、家族の主催で記念集会が彼の研究室のある建物のフロアーで開催された。僅か数日前の連絡にも拘らず、親戚はもとより、共同研究者や研究室の出身者、大学関係者など国内外から300名を越える人々が参加した。ラテン音楽が流れる会場では、参加者が親しく歓談する光景が見られた。死の直前、悲しむのは1日だけ、その後はそれぞれの道を進むようにと言い残したRalphの言葉を入れて、家族が計画したものである。

ノーベル賞各分野の受賞者発表約2ヶ月後に、授賞式が執り行われた。ストックホルムではこの受賞式を挟んでノーベル週間と称する期間が設定され、各種の行事が行われる。日程は例年通り12月6日～12日で、全ての受賞者が12月5日は宿舎となるグランド・ホテルに到着し、ホテル内に設けられたノーベル・デスクで期間中の受賞者毎に対する公式・非公式の予定表を渡される。1人の受賞者は配偶者以外に家族、共同研究者、所属機関関係者など14名を授賞式並びに晩餐会への招待ができることになっており、その一人として筆者も出席した。予定表にはそれぞれの行事における指定の服装が示されており、スウェーデン王室関係者が出席する式典には男性は燕尾服、女性はイブニング・ドレスあるいは民族衣装で出席することとなっていた。期間中のノーベル財団主催の行事は、12月6日のノーベル博物館における懇親会、7-9日にかけてそれぞれの会場でのノーベル講演会 と関係者による夕食会、8日夜のノーベル賞コンサート、9日夕方からのノルディック博物館におけるレセプション、10日夕方からのコンサートホールでの受賞式とそれに続く市庁舎での晩餐会、11日午前からの家族用の企画としての市内バスツアーとヴァーサ号博物館訪問などである。

これら以外に受賞者はノーベル財団広報部によるインタビュー、記者会見、テレビ討論会への出席に加えて、9日は受賞者の出身国大使館主催の昼食会、10日午前は授賞式のリハーサル、11日夜はスウェーデン国王・王妃主催の王宮での晩餐会、12日は学生との研究内容についての質疑応答など多忙を極める。これらが支障なく進められるようにスウェーデン外務省はノーベル随行者と称する世話人を受賞者毎に配すと共にノーベル賞受賞者と車体に記された移動用の車を提供していた。受賞者以外が種々の行事に出席するためには、ノーベル・デスクの担当者の先導によりホテル前から出発するバスを利用することになっていた。

生理学・医学賞の記者会見は6日の午後にカロリンスカ研究所の講義室においてRalphと同時に受賞したJ.A. Hoffman教授とB.A. Bruetler教授が出席して行われた。ノーベル講演会は翌7日の午後にカロリンスカ研究所内の別の会場で開催され、Hoffmann教授、Bruetler教授の後にRalphの最初の大学院生として樹状細胞機能解析の研究に携わったロックフェラー大学のMichel C. Nussennzweig 教授が行った。Bruetler教授の講演は、ロックフェラー大学でのCerami教授のもとでのポストドクとして開始したエンドトキシンによるTNF-α産生誘導機序の解析からTLR4の同定にいたる過程の研究であったが、その中で阪大IFReC の審良静男先生の名が写真付きで紹介され、ノックアウト・マウスの作出と各TLRに対するリガンドの同定、さらに作出したマウスの他の研究者への供給がなければ、これ程まで一気に研究が進展することはなかったであろうし、その意味でこの分野での審良先生の功績は絶大であると話したことが印象的であった。

ノーベル週間の中に唯一他の受賞者とは異なる行事がRalphのグループに組み込まれていた。それは、10日午前にホテル近くのユダヤ教会で催されている安息日サービスと昼食時のキドゥーシュ(Kiddush：葡萄酒、パンを通して神を賛美する行事で軽食が提供されており、イスラエル大使も参加していた)への出席であった。ユダヤ教としての葬儀を行わなかったことを考慮してこの行事を組み入れたのは、彼の妹と従兄弟だと言うことを後で知った。しかし、宗教を通じてのヒトの繋がりの強さを改めて実感する良い機会であった。

故人の遺志によって葬儀をせず火葬に付された彼の遺骨は、以前筆者が贈った美濃焼の花器に入れられて、居間の書棚に置かれている。遺灰の一部は、家族とともに旅をし、ホワイトハウスの庭の片隅やストックホルム湾内の海に撒かれたと聞いている。Ralphが亡くなって最初のクリスマスとなった今回は、これまでの暖炉のある部屋とは異なり、その書棚の側に天井にまで届こうとする大きなクリスマスツリーが飾られていて、その周りに集まる家族を見守っていた。これからも、Ralphは家族だけでなく、彼を知る多くの研究者の心の中に生き続けることと思う。

GIRLS BE AMBITIOUS!


シュタインマン先生と



名古屋市立大学
大学院 医学研究科 加齢環境皮膚科学
山崎 小百合

この度安友先生よりわざわざお電話でノーベル賞特集の原稿依頼を頂きました。他にも多くのSteinman lab出身の先生方がいらっしゃいます中、大変恐縮に存じます。Steinman先生は、ノーベル賞を受賞される程の最高の免疫学者でありながら、私たち一人一人の事を考えて下さる、とても部下思いの大変素晴らしい先生でした。他界されてしまったとは信じられず、先日のメモリアルでも涙が止まりませんでした。

Steinman先生が制御性T細胞に興味を持たれて、2001年のキーストーンで坂口志文先生と話されたことがきっかけで私はSteinman labに参りました。当時、私は坂口研の日本学術振興会特別研究員でした。元々皮膚科医で、大学院生の頃よりランゲルハンス細胞の研究をしSteinman＆稲葉カヨ先生の論文を読み尽くしておりましたので、坂口先生より、Steinman先生よりlabに来ないか、とお声がかかっていると聞いた際は夢のようでした。稲葉先生にも大変なお力添えを頂き、ご招待を受けて2001年8月に渡米いたしました。

Steinman labではアジア、ヨーロッパ、南米、アフリカと世界中から学生やポスドクが集まっていました。new comerの私も含め、祖国を離れているラボメンバーに対し、Steinman先生は いつもお優しいご配慮をして下さいました。週末にコネチカットのご自宅でバーベキューをされてラボメンバーを招待されたり、ステーキを月曜の朝に持ってきて下さったり、有り難かったです。Steinman先生のバーベキューステーキはまた大変おいしかったです。平日はロックフェラー大学に隣接するFaculty Houseの23階のQueensboro BridgeとEast Riverの見える大変素敵なアパートにお住まいでした。稲葉先生がお見えになると良く一緒にご夕食に招待して頂きました。July 4thの夕方、連休を返上してベンチに座り通しだった私の所にSteinman先生が突然いらして、East Riverの花火が見えるようにと、23階のお部屋を開放してくださった事も有ります。vacationにいかずに仕事をしていた友人達と、人ごみにまぎれずに花火を楽しむ事ができました。

ステーキと花火に力づけられ、2003年、Steinman labでの初仕事、アナージックな 制御性T細胞が樹状細胞による抗原提示で増殖する事を報告できました。同年の9月、東京でのランゲルハンス細胞ワークショップで、その仕事を発表しました。Steinman先生はお忙しいにも関わらず、私の両親の招待を受けて茨城の実家に同僚と一緒に訪問して下さいました。母の手作りの料理も召し上がって下さいました。皆で写真を撮り、“この写真は家宝、将来Steinman先生がノーベル賞をきっととるから”、と両親に言ったのですが、本当に実現致しました。

その後、引き続き樹状細胞により増殖誘導する制御性T細胞について 研究し、2009年7月に北海道大学医学研究科免疫学瀬谷司教授の研究室に特任准教授として帰国させて頂きました。Steinman先生は帰国に際しResearch Assistant Professorへの昇進もさせて下さいました。約8年間もSteinman labにおりましたのでRockefellerでの昇進はSteinman先生より頂いた金メダルのように重く感じています。北大赴任後もいつも心にかけていただき、2010年7月の東京のバイオエキスポでの講演が決まられると、札幌までいらして下さる、とすぐにご連絡を頂きました。札幌ご滞在中、Steinman先生は北大の構内を毎朝5時にジョギングされ、私は自転車で後を着いていくのが精一杯でした。

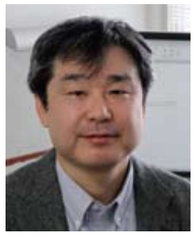
札幌ご訪問時、Steinman先生は大変お元気でしたが、癌と闘われていました。先日のメモリアルで Rockefellerの友人達より、Steinman先生は闘病にも関わらず、最後までラボメンバーの事を心配されて、論文、グラント、推薦状に力を尽くしていた、と聞きました。既にラボを離れた私の事も心配して頂いていました。“診療しながら研究した方が見えない事も見えてきて、臨床から研究へのフィードバック、研究の臨床へのフィードバックもできるものだ。皮膚科で研究できる所を探したらよいのではないか。”と 臨床での研究を何度も勧めて下さいました。実際、Steinman labの主な研究がDEC-205抗体を使用したHIVに対するワクチン開発の臨床試験へと進んでいました。また、Steinman先生ご自身も樹状細胞を使って癌の免疫療法をされておりました。難病を自分の研究を使って治す試みの大切さ、素晴らしさを身をもって御教え頂きました。

将来の治療への応用を目指し、現在臨床に戻りました。4月から名古屋市立大学皮膚科森田明理教授の元、准教授として仕事をさせて頂きます。Steinman先生がご存命でしたら、それはよかったと、臨床での研究をencourageして下さったと思いますのに、ご報告できずに残念です。札幌ご訪問時、羊が丘展望台でDr.ClarkのBOYS BE AMBITIONSが大変有名だと話しますと、“GIRLS BE AMBITIOUS！“とおっしゃって一緒に写真を撮りました。GIRLS BE AMBITIOUS、これまでの自分の研究の臨床へのフィードバックという高い目標を目指し、Steinman先生の意志を継げるように頑張って参りたいと思っております。Steinman先生も見守っていて下さるように感じます。免疫学会の先生方、今後もどうぞ宜しくご指導の程お願い申し上げます。

特集 ノーベル賞
樹状細胞と自然免疫


Bruce Beutler 博士　Jules Hoffmann 博士

病原体センサーToll様受容体の発見がもたらしたインパクト



東京大学
医科学研究所
三宅　健介

2011年のノーベル医学・生理学賞は、米国ロックフェラー大学Ralph Steinman博士に樹状細胞についての研究が認められて贈られた。また、米国スクリップス研究所のBruce Beutler博士(写真左は医科研での講演の時のもの)と仏国ストラスブール大学およびフランス国立科学研究センターのJules Hoffmann博士(写真右は東北大学倉田祥一朗教授、ストラスブール後藤彰博士より恵与)には、自然免疫活性化機構の解明に貢献した業績が評価されて贈られた。Tollがハエで感染防御に関わっているというHoffmannの論文が、Cellに1996年に報告されてまだ15年ほどであり、臨床への応用もまだ未知数のこの段階での受賞は、Toll様受容体(TLR, Toll-like receptor)を中心とした一連の研究がいかに大きな影響を免疫学に及ぼしたかを物語っている。ここでは、Tollの病原体センサーとしての再発見に端を発する研究の進展を紹介する。

昆虫における感染防御機構の研究においては、抗菌ペプチドの同定が1970年ごろから進められてきた。その研究の進展が、個体発生で機能しているTollを感染防御に関わる分子として再発見することにつながった。驚くべきことに、Cellの論文の翌年、1997年にはRuslan Medzhitov、Charles Janewayらによって、ヒトにもTollに類似した分子が機能しているという論文がNatureに報告された。ハエからヒトまでの解析がこれだけ短期につながった背景には、日本が提案して始まったHuman Frontier Science Program(HFSP)の存在が大きい。1995年にHoffmannは、Phylogenetic perspectives of the innate immune responseというタイトルでHFSPグラントを、Janewayや東京大学薬学部の名取俊二先生らとともに申請し、採択されている。このプログラムでのDiscussionがTollの再発見に大きく役立ったことは、ご本人から直接聞いた記憶がある。また、同時に、Tollの再発見が、Janewayらの研究にも大きく影響し、TLRの発見につながったことは言うまでもない。

ただし、1997年のJanewayらのNatureの論文は、ヒトTLR4のクローニングおよびTLR4が活性化シグナルを伝達しうることを示すにとどまっており、TLRが病原体成分を認識することを直接証明したわけではない。その点については、Beutlerらによる1998年のScienceの論文で示された。Beutlerは、ロックフェラー大学のAnthony Cerami教授のもとでTNFについての研究で、業績をあげたのちに、エンドトキシン研究を始めた。LPS(Lipopolysaccharide)低応答性マウスの原因遺伝子をPositional Cloningの手法で同定し、TLR4がLPSセンサーであることを示した。このころ、JanewayとBeutlerの間で激しい競争があったようで、どちらがTLRを発見したのかという点については、その後の学会で、激しい論争があった。免疫学会員のなかには、論争の場に遭遇した方も少なからずいると思う。クレジットはついてくるものではなく、自分からとりに行くものだという科学の一面を教えられたと記憶している。

一方これら2つの流れとは異なる切り口で、審良静男先生はTLR研究に参加することになった。きっかけはIL-6で誘導される遺伝子として、MyD88をクローニングしKOしたことである。MyD88のKOマウスがIL-1やIL-18に低応答であるという報告を1998年にImmunityに報告している(1998年4月に投稿、6月にアクセプト)が、このころすでにMyD88 KOマウスが、LPSで刺激をしてもサイトカインを全く産生しないという結果を得ていた。さらにMyD88の上流でTLRが機能している可能性を考えて一連のTLR KOマウスを作製し、LPSセンサーの同定に近づきつつあった。残念ながら、BeutlerのTLR4の論文が先に出てしまい、TLR4のKOマウスの論文は1999年にJ.Immunolに報告することとなった。しかしながら、世界に先駆けて、MyD88やTLRのKOマウスを作製し、その後のTLRのリガンド同定やシグナル伝達経路の解明において、世界をリードしたことは、ご存知のとおりである。リガンドを同定するために、当時は、HEK293細胞にTLRを発現させ、ルシフェラーゼの活性で検出する手法が主流であった。しかしながらこの手法は、偽陽性も多く、信頼性に欠けていた。TLR2がLPSのセンサーであるという論文が、1998年にNatureに出て、大きなインパクトをもたらしたが、現在では否定されている。この時もHEK293細胞を使ったin vitroの実験系に頼りすぎたことが、間違った結果を報告した一因ではないかと思う。その点、ノックアウトマウスを使った審良先生らの結果は、ゆるぎないものであり、その分大きなインパクトを持つことになった。

また、木本雅夫先生と筆者らは、佐賀医科大学でB細胞表面分子RP105をハエのTollに類似する分子として1995年に、RP105に会合する分子MD-1を1998年に報告した。1999年には、TLR4単独ではなく、TLR4とMD-1近縁分子MD-2が会合したTLR4/MD-2がLPSセンサーであることを報告している。科学の歴史の中ではよくあることかもしれないが、複数の異なるアプローチがLPSセンサーの同定というゴールに1998年から1999年というほぼ同時期に到達したのは興味深い。

Tollの再発見に端を発する自然免疫研究は、現在では免疫学の中で重要な位置を占めるまでになっている。今後、自然免疫からの知見が、何らかの形で、臨床応用にまでつながることを期待したい。

企業の研究所紹介

“Best Drugs on Best Science!”

京都大学・アステラス－次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点(AKプロジェクト)


AKPJ 融合ラボ



アステラス製薬株式会社
アステラスAKプロジェクトリーダー
京都大学 医学研究科特任教授(協働)
荒森　一朗

AKプロジェクトは、京都大学とアステラス製薬が、協働で推進している長期・大型の産学組織間連携である。“Best Drugs on Best Science!”の精神のもと、創薬医学融合ラボを拠点にした最先端の基礎免疫学研究および臨床研究の成果と、創薬技術の融合により、次世代の革新的免疫制御薬を世界に向けて送りだすことを目標としている。

日本の医薬品産業は、グローバル医薬品の創出力を持ち、世界の医療に対して高い貢献度を誇っている。一方で、現在の治療法では十分に充足されていない医療ニーズ、治療満足度の低い疾患がまだまだ多くあり、これらのアンメットニーズを満たす新薬を早期に創出することが求められている。こういった疾患領域ではより高い専門性、病気の理解が必要であるが、企業の研究者は患者さんに直接アクセスすることはできない。大学には、創薬に強い思いのある基礎医学の研究者や日々患者さんと接している臨床医がいるものの、創薬に直接かかわる機会がない。そこで、AKプロジェクトでは、大学と企業が一緒になって、患者さんの病気の解析をもとに医薬品を創製する、「患者さんからいただいて患者さんに届ける創薬」を目指している。

京都大学医学研究科を中心とする生命科学系領域は、独創的な基礎研究と先進医療の開発において国際的に高い評価を受けており、本拠点に関連する免疫学研究、移植・再生医学の分野においても国際的な研究拠点の一つになっている。アステラス製薬は、2005年に山之内製薬と藤沢薬品工業の合併により、日本発のグローバル製薬企業として発足した。従業員数は16,279名(2010年3月、連結ベース)、売上高は9,539億円(2010年度)であり、当社の研究開発による免疫抑制剤プログラフや、前立腺肥大症の排尿障害改善剤ハルナールは、約90の国や地域で発売され、確固たる地位を確立している。

本拠点プロジェクトは、2007年の文部科学省の「先端融合領域イノベーション創出拠点の形成」プログラムに採択され、次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点(AKプロジェクト)として開始した。10年間のプロジェクトで、京都大学とアステラス製薬の有するインフラや要素技術を結集し、新たに創出された標的やバイオマーカーをもとに、医薬品を創製する。またこの活動を通して、創薬プロセスそのものイノベーションや、研究、創薬、知財に精通した研究者を輩出することも目標としている。

本拠点の大きな特徴は、この拠点が、京都大学医学研究科の構内に、独自の研究棟・融合ラボ(約2,000m²)を持ち、大学と企業が同じ場所で共同研究を展開している点にある。本拠点プロジェクトのミッションを達成する担い手として、中核となる3つの基幹講座(成宮教授(執行責任者)、湊教授、坂口教授)に加えて、新たに15名以上の若手研究リーダーと、各リーダーに属する研究員を公募・雇用し、研究スペースと設備を準備し、研究の場を提供して創薬研究を行っている。京大病院の医師も参加して病気の解析からバイオマーカーを同定している。そこに、アステラスからの企業研究グループを加えて、一つ屋根の下で互いに交流し、臨床現場からの視点を創薬現場に反映させる新しいタイプの連携を進めている。融合ラボでは医学研究科の統括教授とアステラスのプロジェクトリーダーが常駐して、研究の助言や創薬への橋渡しを促進している。産学協働の知財課題に対応しうる拠点独自の知財管理オフィスを設置し、知財マネージャーの育成を図っているのも本拠点の特徴である。アステラス製薬の研究所は、融合ラボと連携交流し、基礎研究や臨床研究の成果をアステラス製薬での創薬活動に移行させるための技術支援や、新薬の創出に向けた化合物/生物製剤の創製研究を実施している。プロジェクトの運営は、京都大学とアステラス製薬の同数の委員からなる委員会により執行される。毎週研究進捗報告会が開催され、見つかった創薬の芽に対しては、随時、個別に合同の会議を持って研究の戦略が練られる。本拠点におけるこれらの仕組みは、将来の創薬医学の新たな拠点形成のモデルとなるものであり、これまでの多くの産学の共同には例を見ない革新的なものになっている。

すでに、融合ラボでの研究プログラムにおいて、15以上の創薬標的が特定され、解析の進んだものから、医薬品創製に向けた創薬プログラムに移行している。今後、見つかった創薬標的や、化合物・生物製剤が本当に患者さんで働いているかを確かめることも重要になってくる。最近の新薬がどこから来たのか、FDA承認新薬の内訳をみると、特に科学的新規性が高くアンメットニーズを満たす新薬についてはアカデミアの貢献が大きいことが報告されている。新しい化合物やそれに伴う発見は、基礎医学研究の価値をも高め、さらなる研究の進展にも寄与し得る。AKプロジェクトの展開により、医療と、科学技術および医薬品産業の進展に貢献したいと考えている。

うちのとくいわざ

生理活性脂質受容体と免疫反応



九州大学大学院医学研究院 医化学分野
(2012年4月より)順天堂大学大学院医学研究科 第一生化学講座
横溝 岳彦

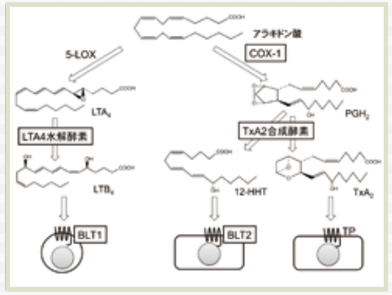
元々は生化学畑の出身であるため、自分たちで同定した分子の機能解析であれば「なんでもやる」というのが基本方針であるが、最近では免疫・炎症反応に関する実験が多くなってきている。本稿では、現在進行中の研究に加え、読者の役に立つかも知れない新規高親和性FLAG抗体を紹介したい。

1)ロイコトリエンB4受容体BLT1の解析:アラキドン酸から生合成されるロイコトリエンB4(LTB4)は、古くから好中球の活性化・走化性因子として知られる不飽和脂肪酸である。LTB4の高親和性Gタンパク質共役型受容体(GPCR)であるBLT1を分子同定した後、BLT1欠損マウスを作製して表現型を解析したところ、好中球以外の炎症・免疫細胞が関わる病態モデルにおいても病態の軽減が観察された。当初想定していた細菌感染の排除能異常はごく軽度であり、我々を失望させた。好酸球にもBLT1が発現していることをヒントに、OVA感作Th2型気管支喘息モデルを作製したところ、BLT1欠損マウスでは気道過敏性の上昇が観察されず、肺胞洗浄液中への好酸球の浸潤がほとんど完全に消失していた。傍気道リンパ節細胞をOVAで再感作した際のTh2サイトカイン産生も大きく減弱しており、BLT1がTh2型免疫反応の形成に必須の分子であることがわかった。また、Th1型遅延型過敏反応の減弱、Th17型多発性硬化症モデルの病態も減弱している。BLT1はナイーヴT細胞には発現していないが、Th1, 2, 17のいずれの分化過程においても発現が大きく上昇すること、樹状細胞にもBLT1が発現しIL-12の産生や樹状細胞の走化性を促進することを見いだしている。更にBLT1欠損マクロファージではオプソニン化異物の貪食が大きく減弱していたことから、LTB4-BLT1経路は、自然免疫と獲得免疫の両者において促進的に働くと想定している。BLT1は破骨細胞にも発現しており、破骨細胞自身が産生するLTB4によって活性化され、骨吸収を促進しているようである。BLT1拮抗薬は現在でも臨床医学への応用が期待されており、慢性関節性リウマチをはじめとした疾患において臨床治験が行われている。BLT1欠損マウスの表現型が、新規創薬につながることを期待して研究を継続していきたい。

2)BLT2受容体の解析:BLT2は、BLT1と相同性を有するGPCRで、高濃度のLTB4によって活性化されるためBLT2と命名したが、生体内で想定されるLTB4濃度では活性化されないため、他の内在性リガンドの存在を想定しその探索を行った。最終的にはBLT2が発現するラット小腸から抽出した極性脂質画分からBLT2リガンドを精製し、12-ヒドロキシヘプタデカトリエン酸(12-HHT)であることを見いだした。12-HHTもまたアラキドン酸に由来する不飽和脂肪酸であるが、その産生にはシクロオキシゲナーゼ(COX)が必要であり、アスピリンに代表される非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)によって産生が阻害される。12-HHTは生体内で比較的高濃度で存在する脂肪酸であるが、これまで生理活性は無いとされていた。我々は12-HHTが恒常的にBLT2を活性化していると想定してBLT2欠損マウスの解析を行っている。BLT1の発現が白血球系の細胞に限局しているのに対し、BLT2はヒトでは比較的ユビキタスに発現し、マウスでは腸管や皮膚での発現が高い。デキストラン硫酸(DSS)経口投与による大腸炎モデルを作製したところ、BLT2欠損マウスはDSSへの感受性が高く、野性型マウスと比較して重篤な大腸炎を発症した。マクロファージや好中球の機能には異常が無く、腸管上皮のバリア機能の破綻を想定して実験を行った。In vitroの実験ではあるが、BLT2を発現させた上皮細胞では、バリア機能が大きく亢進したことから、BLT2で観察された重篤な大腸炎は、腸管上皮のバリアが脆弱となり、腸内細菌の腸管間質への浸潤が亢進した結果であろうと考えている。12-HHTの産生系路に関しても詳細な研究を行っているが、NSAIDs投与によって12-HHTの産生はほぼ完全に抑制されることから、12-HHT-BLT2経路は、NSAIDsの作用・副作用を説明できる新しい経路となるのではないかと期待している。

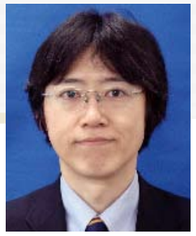
3)新規高親和性FLAG抗体(2H8)の樹立:FLAG配列は、HAやmyc配列と並んで頻繁に利用されるエピトープタグ配列であり、各社から抗FLAG抗体が販売されている。BLT1に対する単クローン抗体を作製するために、FLAG-BLT1発現細胞でマウスを免疫しハイブリドーマのスクリーニングを行ったところ、その中に極めて高親和性の抗FLAG抗体を産生する細胞(クローン2H8)を見いだした。この細胞の培養上清から精製した抗体は、広く用いられるM2やM5と呼ばれる抗FLAG抗体よりもはるかに高感度で、FACSでは一桁以上明るい蛍光を得ることができる。ウエスタンブロットや免疫沈降の成績も極めて良好であり、低濃度で十分なシグナルが得られるため、バックグラウンドを低く抑えることができる。欠点は、N末端のFLAG配列しか認識しないことである。これまでのFLAG抗体は、主として核に非特異的な染色を示すことが知られており、核に発現するタンパク質や、組織染色には使用できなかった。2H8抗体は核でのバックグラウンドがなく、組織染色にも極めて有効である。本抗体は既にTransgenic社に移管し、商標の関係で「抗DYKDDDDKモノクローナル抗体」として入手できる。既存のFLAG抗体で苦労されている方はぜひ一度お試し頂きたい。

4)おわりに:近年の質量分析機の高感度化により、これまで不可能とされてきた微量脂質の定性・定量解析が可能となった。これを受けて、科学研究費新学術領域研究「脂質マシナリー」が発足し、私は領域代表を務めさせて頂いている。2012年4月から順天堂大学医学部第一生化学を担当することとなり、今後は東京を拠点に国内の脂質メディエーター研究を発展させていきたいと意欲を新たにしている。生化学者としての視点を失うことなく、新規メディエーター関連分子の同定と機能解析を継続していきたい。



LTB4、12-HHTはいずれもアラキドン酸から生合成される脂溶性メディエーターであるが、産生系路が異なり、12-HHT産生はシクロオキシゲナーゼCOXに依存する。これまで12-HHTはトロンボキサンA2産生時のby-productと考えられてきたが、本図に示していない産生系路についても鋭意研究中である。

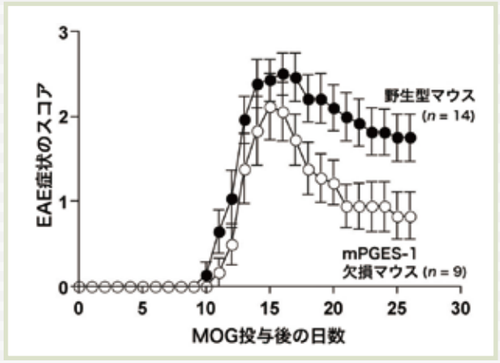
免疫疾患を制御する脂質メディエーター



秋田大学 大学院医学系研究科
生体防御学講座
石井 聡

私たちは「脂質メディエーター」と呼ばれる、生理活性を持つ特殊な脂質を研究しています。研究の対象としている脂質メディエーターの典型としては、エイコサノイドがあります。これは生体膜に含まれるアラキドン酸という、20(Eicosa)個の炭素でできた脂肪酸の代謝産物の総称です。すべてのエイコサノイドが生理活性を示すわけではありませんが、プロスタグランジン(PG)やロイコトリエン(LT)に分類されるエイコサノイドの多くが、特異的な7回膜貫通型のGタンパク質共役型受容体(GPCR)に結合し、ホルモン様のシグナル分子として働くことが知られています。スウェーデン・カロリンスカ研究所のサムエルソン教授をはじめとした研究者によってエイコサノイドの研究が急速に進展して以来、例えば非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)がPG全般の生合成を抑制して疼痛や発熱を緩和したり、抗LT受容体薬がマクロファージや好酸球などに作用して喘息症状を抑えたりと、幾つかの研究成果が疾患の治療に結びついてきました。しかしながら、現在までにエイコサノイドと疾患の関係がすべて解明されたわけではありません。今も世界中のエイコサノイド研究者が疾患との新しい関係を解明しようと研究に勤しんでおり、少しずつではありますが成果が上がっています。以下、私たちが将来の臨床応用を期待して行った、エイコサノイドと免疫疾患の新たな関係を動物実験で示した研究について触れてみたいと思います(1)。

研究対象とした免疫疾患は、多発性硬化症の疾患モデルであるマウスの実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)です。まず私たちは、マウスEAEにおいて、エイコサノイドに主眼を置いた包括的・網羅的な研究を行いました。すなわち、質量分析計用いてEAEを発症したマウスの脊髄に含まれる多種類のエイコサノイドを一斉に定量し、病態の進行に伴う脊髄中のエイコサノイドの変動を包括的に捉え、EAEの発症及び増悪化に関わるエイコサノイドを特定することを試みたのです。その結果、一斉定量した18種類のエイコサノイドのうちPGE2がEAEの症状に応じて大きく増減することを突き止めました。そこでPGE2がEAEの症状を大きく左右する因子であろうと考え、PGE2を作るのに必要な膜結合型PGE合成酵素-1(mPGES-1)を欠損したマウスを大阪大学の審良静男先生から供与を受けて解析しました。このマウスにEAEを発症させたところ、予想通りmPGES-1欠損マウスの症状は野生型マウスに比べて著しく軽いことを明らかにすることができました(図)。MOG投与後約10日でマウスにEAEの症状が現れたのですが、mPGES-1欠損マウスはその後に迎えたピークの症状が軽く、また快復も早かったのです。EAEはTh1およびTh17型の免疫反応が病態形成に重要であると考えられていますが、MOG感作マウス由来のリンパ節細胞をMOGでin vitro刺激したときのINFγおよびIL-17産生レベルは、mPGES-1欠損マウスで減弱していました。さらに、炎症を起こした中枢神経においてmPGES-1はミクログリアで発現が認められたことから、中枢神経系でこの細胞が産生するPGE2がTh1およびTh17型の免疫反応を調節してEAEの病態の増悪化に関わる可能性が示されました。PGE2には4種類のGPCR(EP1〜EP4)が存在しますが、京都大学の成宮周先生は、EP4経路がEAE病態時においてTh1細胞の分化とTh17細胞の増幅に働いていることを、私たちよりも先に論文発表されました(2)。上記の私たちの結果は、この先行論文によって支持されています。



以上の研究成果は、多発性硬化症患者にmPGES-1の阻害剤を投与すれば症状の緩和が期待できることを示しています。NSAIDsでもPGE2の産生を抑制できますが、この場合は同時に他のPGの産生までも根こそぎ抑制されてしまいます。その結果、出血や胃潰瘍など様々な副作用が生じる恐れのあることがわかっています(特に長期連用時)。さらに、PGE2以外のPGの中に多発性硬化症の症状を和らげるものが存在する可能性もあり、実際、多発性硬化症の治療にNSAIDsは有効ではないようです。PGE2合成だけを阻害できれば、副作用などのデメリットを最小限に抑えながら最大限の治療効果が期待できます。mPGES-1の阻害剤は現在多くの製薬企業や大学で研究開発が進んでいるものの、残念なことにヒトで効能のあるものは未だ手に入りません。きっと近い将来に優れたmPGES-1阻害剤が開発されるでしょうから、多発性硬化症の治療にそのmPGES-1阻害剤が有効であることを切に願っています。

追記:本研究は私が東京大学 大学院医学系研究科 生化学分子生物学講座 細胞情報部門(清水孝雄教授)の在籍時に行ったものです。

1.Kihara, Y., Matsushita, T., Kita, Y., Uematsu, S., Akira, S., Kira, J., Ishii, S., and Shimizu, T. 2009. Targeted lipidomics reveals mPGES-1-PGE2 as a therapeutic target for multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A 106:21807-21812.
2.Yao, C., Sakata, D., Esaki, Y., Li, Y., Matsuoka, T., Kuroiwa, K., Sugimoto, Y., and Narumiya, S. 2009. Prostaglandin E2-EP4 signaling promotes immune inflammation through Th1 cell differentiation and Th17 cell expansion. Nat Med 15:633-640.

うちのとくいわざ

免疫研究と脂質生化学研究の融合
～脂質免疫の解明に向けて～



京都大学ウイルス研究所
細胞制御研究分野
杉田　昌彦

はじめに

「うちのとくいわざ」に寄稿するよう、ニュースレター編集長の安友康二先生よりご指示をいただいた。「次世代‥」「三次元‥」「多光子‥」「リアルタイム‥」などの頭文字が付されたtechnologyがルーティーンに活用されつつある今日この頃である。モルモット（マウスではない）やアカゲザルなどの個体（遺伝子改変ではない）を用いた免疫解析、薄層クロマトグラフィーやマススペクトロメトリを主体とした脂質生化学解析など、愚直なまでにclassical technologyに固執しているわが研究室に「とくいわざ」を見いだすことは容易ではない。しかし一方、水に全く溶けないlipidicな抗原に対する新しい獲得免疫応答の本態を解明しようとする研究には、それなりの工夫と発見があり、日本免疫学会の若い研究者の皆さんにもそれなりの目新しさがあると思うのでここで紹介したい。

獲得免疫の標的はタンパク質だけではない

「獲得免疫を担うαβT細胞群が認識する抗原はタンパク質（ペプチド）である」との理解は正しくない。結核菌やエイズウイルスは、感染の成立に伴い、宿主由来の基質を利用して新たにlipidicな分子を生合成する。多くの場合、これらの分子は免疫抑制的に働き、病原体のエスケープ機構として理解される。私たちの最近の研究から、病原体のエスケープに働くこれらのlipidicな分子に対してT細胞応答が誘起されることが明らかとなった。それはタンパク質（ペプチド）とは異質の第二、第三の抗原レパートリーが存在することを意味する。

第二の抗原レパートリー「糖脂質」～結核菌を例として～

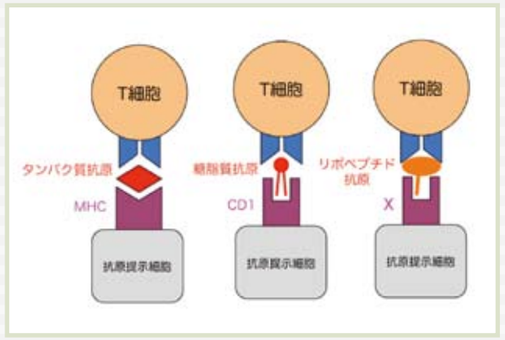
フロイントアジュバントの主要な活性成分はトレハロースジミコール酸（TDM）という細胞壁糖脂質である。Mincleや他の自然免疫受容体を介して、自然免疫細胞を強力に刺激する。病原性結核菌は、宿主体内に高濃度で存在するグルコースをミコール酸転移酵素の競合的基質として利用し、自然免疫刺激活性の乏しい新たな糖脂質（グルコースモノミコール酸：GMM）を新生するとともに、TDMの産生を抑制する。すなわちこの糖脂質置換反応は、宿主自然免疫からのエスケープ機構として有効に機能する。一方、宿主獲得免疫は、このGMMを標的としたCD1拘束性T細胞応答を誘起する（マウスやラットにはこの免疫システムがない）。BCG免疫モルモットやサルに、リポソームに封入したGMMを皮内接種すると、Th1にシフトした遅延型アレルギー応答（IV型アレルギー）が観察される1）。このことは、GMMに対するメモリーT細胞応答が宿主内増殖結核菌の特異的制御に働く可能性を示唆するとともに、遅延型アレルギー応答の標的が教科書に記載されているようなタンパク質だけではないことを意味している。

第三の抗原レパートリー「リポペプチド」～エイズウイルスを例として～

エイズウイルスNefタンパク質は、宿主由来の基質（ミリスチン酸）と酵素（ミリスチン酸転移酵素）を利用した脂肪酸修飾を受け、膜にアンカーすることにより免疫抑制機能を発揮する。サルエイズウイルスに感染したアカゲザルの解析から、宿主はこのミリスチン酸付加Nefタンパク質に対するキラーT細胞応答を誘起できることが明らかとなった2）。標的抗原はNefタンパク質のN末端に存在する5個のアミノ酸からなるペプチドであり、そのN末グリシン残基にミリスチン酸が付加されていることが抗原活性に必須であった。このペプチド配列にはミリスチン酸付加シグナルが包含されているため、ウイルスがNefタンパク質機能を損なうことなく変異を導入することが困難である。すなわち、このリポペプチドを標的としたT細胞応答は、病原体のエスケープを許容しない感染制御機構であると言える。リポペプチドを提示する抗原提示分子は未同定だが、現在やはりclassical technologyに固執してその同定を進めている。

おわりに

おそらく一般的な免疫研究は、主としてマウスやラットを用い、水に溶ける（あるいは溶けやすい）物質を対象とする場合が多い。上述のミコール酸は炭素数が80以上にも及ぶ脂肪酸であり、どうやって培養系に導入するか、どうやって生体に投与するか、工夫することになる。免疫学と脂質生化学を高いレベルで有機的に融合し、「脂質免疫」の実態解明に取り組む研究は、単なる新しいtechnologyの導入では簡単に解決しない分、苦労と面白みがあるのである。



＜参考文献＞
1.Komori T, et al. J. Biol. Chem. 286: 16800-16806, 2011.
2.Morita D, et al. J. Immunol. 187: 608-612, 2011.

皮膚疾患とプロスタノイド：
基礎研究から臨床応用までの一貫作業



京都大学
大学院医学研究科・皮膚科
椛島　健治

はじめに

我々の研究室では、基礎研究と異なり臨床教室であり、特別な研究手技などのいわゆる「とくいわざ」というものは実は持ち合わせません。しかしながら、臨床の現場から得たヒントをもとに仮説を立て、マウスを用いた基礎研究を行い、そこで得た知見をヒトの皮膚疾患の臨床検体を用いて再検証し、そして新薬の開発へ進めるという一連の作業を一つの研究室で行っていることが、ある意味での「とくいわざ」だと思っております。そこで、アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis; AD)を一例に挙げて、当教室で行っている一連の作業をここに紹介してみたいと思います。

プロスタノイドとは

非ステロイド系抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs）は発熱や疼痛などの様々な疾患で用いられます。NSAIDは、cyclooxygenase（COX）を阻害することによりその代謝物であるプロスタノイドの産生を抑制し、作用を発揮します。プロスタノイドには5種類のプロスタグランジン（PG)D2, PGE2, PGI2, PGF2とトロンボキサン（TX)A2が存在し、各プロスタノイドに特異的な9種類の受容体を介して生理的作用を発揮します。従ってNSAIDが皮膚疾患で何らかの作用を発揮する場合は、プロスタノイドが何らかの役割を果たしていることになります。例えば、ADにおいては、NSAIDにより増悪することがあるため、プロスタノイドはADにおける抑制性の作用を有していることが仮説として提唱できます。

プロスタノイド受容体欠損マウス

当教室は京都大学大学院医学研究科・薬理学教室（成宮周教授）との共同研究により全ての受容体欠損マウスを利用できる環境にあります。これらのマウスを当教室で既に確立している幾つかのADモデルに適用することにより責任受容体を同定します。単にADモデルといっても当教室では、ハプテン反復塗布、OVA貼付、フィラグリン変異によるflaky tailマウス、NC/Ngaマウスなどの幾つかのモデルを確立しており、それらの長所短所を熟知した上でその役割を検証しております。

発症機序の詳細な解明のために、細胞レベルの解析用に、当教室で保有する皮膚樹状細胞サブセット、肥満細胞、好塩基球、好酸球などの各細胞特異的欠損マウスを組み合わせます。また、病態・免疫細胞の動態解析には、二光子励起顕微鏡を用いたライブイメージングやカエデマウスが有益なツールとなっています。特に皮膚はライブイメージングに非常に適した臓器であり、リンパ節のみならず皮膚でも皮膚獲得免疫の形成・修飾がなされていることを示唆する所見が得られております。

ヒト皮膚疾患との関連

マウスを用いた検討により各種皮膚疾患の発症におけるプロスタノイドの役割が解明されれば、次の課題はヒト皮膚疾患との整合性の検証となります。当科にはADを始めとする各種皮膚疾患の生検検体、凍結切片、患者血清や血球などの多数の検体が保存されています。AD病変部におけるプロスタノイドとその受容体の発現をタンパクやmRNAレベルで検証したり、AD患者のリンパ球や樹状細胞の機能をin vitroにて検討したりすることが可能です。また、AD病変部を皮膚生検で採取し重度免疫不全のNOGマウス（ヒト化モデルマウス）に植皮すれば、ヒトのAD病変部をそのままマウスをrecipientとして解析できます。これらの技術を用いて我々は、マウスで得られた知見をもとにヒトの皮膚疾患の発症機序の解明に努めております。

治療への応用

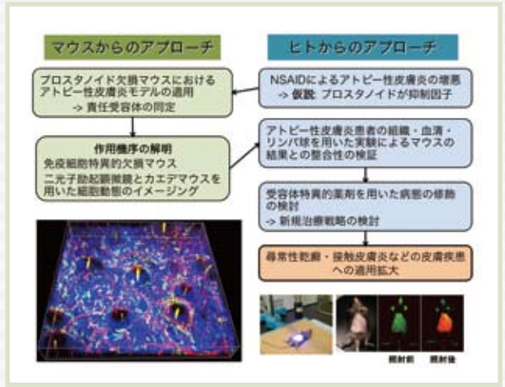
小野薬品と当大学薬理学教室の共同研究による網羅的なプロスタノイド受容体の特異的アゴニスト・アンタゴニストの開発が進んでおります。特異的薬剤によりADの病態の修飾の可能性をまずマウスレベルで検証し、さらにヒト臨床応用へ展開を検討します。既に同様のコンセプトに則り臨床研究にまで進んだプロジェクトが存在しております。

おわりに

今回は、ADにおけるプロスタノイドの役割を例にして、マウスを用いた基礎研究からヒトの病態、そして臨床応用までの一連の作業のプラットフォームの形成について概説しました。また、今回はADとプロスタノイドを例にあげて話を進めましたがこの仮説作業はADやプロスタノイドに限るものではなく、あらゆる皮膚疾患と分子が標的となり得ます。当教室ではADモデルのみならず、乾癬、接触皮膚炎、紫外線皮膚炎、蕁麻疹モデルなどの各種皮膚炎モデルを確立しております。

皮膚疾患の患者さんを診療する中から得られたヒントをもとに仮説を立て、動物実験により検証し、さらにヒト皮膚疾患の病態解明と臨床応用を図るという一連の作業を一つの研究室で継続することは、大きな意義があると考えております。

最後になりましたが、皮膚免疫やヒト疾患との関連にご興味・ご質問のある方はkaba@kuhp.kyoto-u.ac.jpまでご連絡頂ければと思います。



研究の流れの概略図を示した。さらに左下に二光子励起顕微鏡を用いたマウス皮膚の三次元構造、右下にカエデマウスを用いたviolet light照射による皮膚細胞の赤色への蛍光標識を示した。



大阪大学
大学院生命機能研究科
有馬　康伸

血液脳関門での免疫細胞の通過ゲートの作り方

中枢神経系の脳や脊髄は免疫特権領域であり、簡単には免疫細胞や大きなタンパクは侵入できないことが知られています。これを規定しているのは『血液脳関門』と呼ばれる血管の構造であり、中枢神経系の血管内皮細胞は非常に強固に結合しあっています。しかし、中枢神経系にも細菌やウイルスが感染し、がんや炎症などに起因する難病がしばしば発症します。また血液に存在する免疫系の細胞は、このような病気を防ぐ一方で、ある時にはそれらの発症、悪化の原因ともなります。

こうした背景から、血液脳関門にも、免疫細胞などが中枢神経系に入るためのゲートがある可能性が示唆されてきました。しかし、そのゲートがどこにあるのか、またどのように形成されるのかについてはこれまで明らかとなっていませんでした。

今回、私たちは、病原CD4$^+$T細胞を正常マウスの血管内に移入することで発症する多発性硬化症動物モデルの実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）を用いて実験を行いました。EAEを発症したマウスから単離した病原CD4$^+$T細胞を移入後2週間をピークとして下肢の麻痺を主な症状とする脳・脊髄の炎症が発症します。この実験系を用いて、病原CD4$^+$T細胞が血管からどのように脳・神経系に浸潤するのかを調べました。

病原CD4$^+$T細胞の移入後5日目で病気が発症する前のマウスを用いて各脊髄の凍結切片を作製して解析すると、血管内の病原CD4$^+$T細胞は、第5腰椎の背側の血管のみから、脊髄に侵入することが判りました。なぜその部位からのみ病原CD4$^+$T細胞が中枢神経系へ入るのでしょうか。詳細な解析の結果、ケモカインを過剰に発現させる炎症誘導機構“IL-6アンプ”が第5腰椎の背側の血管内皮細胞で過剰に活性化していました。

IL-6アンプとは、私たちが独自に見いだした炎症誘導機構で、血管内皮細胞を含む間葉系の細胞でNFkBとSTAT3が同時に活性化してケモカインが大量に産生されるものです。これまでの研究から、IL-6アンプは、リウマチやEAEなどの自己免疫疾患モデルの発症に関与していました。今回用いた病原CD4$^+$T細胞の多くのものがTh17細胞であることが判っていたので、本研究では特にCCL20ケモカインに注目しました。実際に、第5腰椎の背側の血管内皮細胞からはCCL20が過剰に産生されていました。次の疑問はどうして第5腰椎の背側の血管内皮細胞で“IL-6アンプ”が過剰に活性化されているかでした。

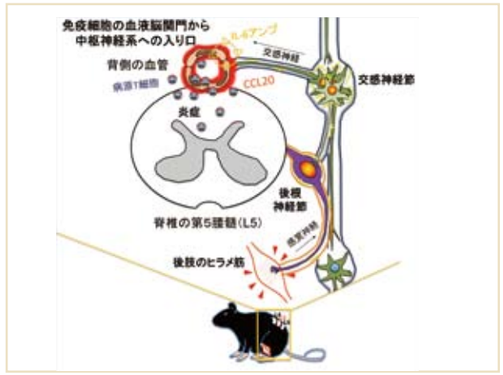
第5腰椎の背根部には、最大の抗重力筋、ヒラメ筋から伸びる感覚神経の神経節が存在します。そのため、絶え間ない重力刺激によるヒラメ筋の応答が感覚神経を介して第5腰椎の背側で脊髄に伝わり、その刺激が近傍の血管内皮細胞で“IL-6アンプ”を活性化させ、過剰のケモカイン産生を誘導しているのではないかという仮説を立てました。この仮説を実証するために、NASAにより開発された地上での無重力状態の実験モデルである後肢懸垂法を用いました。尾を用いてマウスを吊るして後肢を浮かせた状態でしばらく飼育する方法です。後肢懸垂すると第5腰椎の背側の血管への病原CD4$^+$T細胞の浸潤は無くなり、CCL20産生、NFkB活性化も無くなり、さらに、病気も抑制されました。しかし、その状態でヒラメ筋に電気刺激を与えて筋収縮を起こした場合、刺激の強度に依存して第5腰椎の背側の血管にてCCL20産生もNFkB活性化も回復しました。さらに、後肢懸垂下マウスで上腕3頭筋を電気刺激すると頸部や胸部の脊椎の背側の血管でCCL20の発現が上昇することも判りました。つまり、感覚神経の過剰な活性化が脊椎背側の血管内皮細胞にケモカイン発現を誘導して病原CD4$^+$T細胞のゲートを形成することが証明できました。

血管内の血液の流速も後肢懸垂にて減少して電気刺激にて上昇したことから、ヒラメ筋の感覚神経の活性化が近傍の交感神経の活性化を引き起こしている可能性が示されました。実際に、第五腰椎の近傍の交感神経節では神経の活性化が認められて、交感神経末端から分泌されるノルエピネフリンの受容体を阻害すると第五腰椎の背側の血管におけるCCL20の発現が減弱し、CD4$^+$T細胞の集積も減弱しました。これらの結果から感覚神経の活性化による交感神経の活性化は、神経伝達物質、ノルエピネフリンを介して第五腰椎の背側の血管内皮細胞で“IL-6アンプ”を過剰に活性化させCCL20などのケモカインを過剰に分泌させることで病原CD4$^+$T細胞を呼び寄せて、ゲートを作り出していることが明らかとなりました。

今回の研究結果から、血管から中枢神経系へ免疫細胞が通るためのゲートが、神経刺激によって形成されることが明らかとなりました。今後、人為的に特定部位の感覚神経や交感神経を抑制または刺激することで、そのゲートを人為的に制御することが可能になり、中枢神経系の感染、がん、難病などの予防や治療につながることが期待されます。また、神経の活性化は、重力ばかりではなく、現代生活につきまとうストレスなどさまざまな外的な刺激でも生じます。そのため、今回の成果により、さまざまな病気が精神的なストレスなどで増悪する仕組み、あるいは、適度な運動が病気・病態を改善するメカニズム、さらに、針治療によってなぜ多くの病気・病態が改善するのかなど、今まで不明であった神経や精神と免疫系の相互作用の分子基盤が解明されることが期待されると考えます。

さらに、中枢神経系ばかりではなく体のさまざまな臓器においても、関連する交感神経や副交感神経が活性化あるいは不活性化し、血管の活性化状態を調節している可能性も考えられます。このことは、多くの臓器特異的自己免疫疾患や慢性炎症性疾患の発症機構も、特定の神経の活性化による特定の血管へのゲートの形成によって説明できる可能性を示唆し、その神経の活性化を制御することにより、新たな治療法の開発に結びつくことも期待されるかもしれません。今後は博士研究員として精神・神経と免疫疾病を含む炎症誘導の研究に新たなコンセプトを立てられる様に研究を続けます。

最後に本研究を行うために多くの共同研究者の方々のご協力をいただきました。ここに深謝いたします。さらに、大阪大学大学院生命機能研究科免疫発生学の皆様方にも深謝いたします。特に、本研究の立案から実際の研究の実施に親身にご指導いただきました村上正晃先生、また、多くのディスカッションをご一緒いただきました平野俊夫先生にここに深謝いたします。





大阪大学 免疫学フロンティア研究センター
自然免疫学分野
岩﨑　秀典

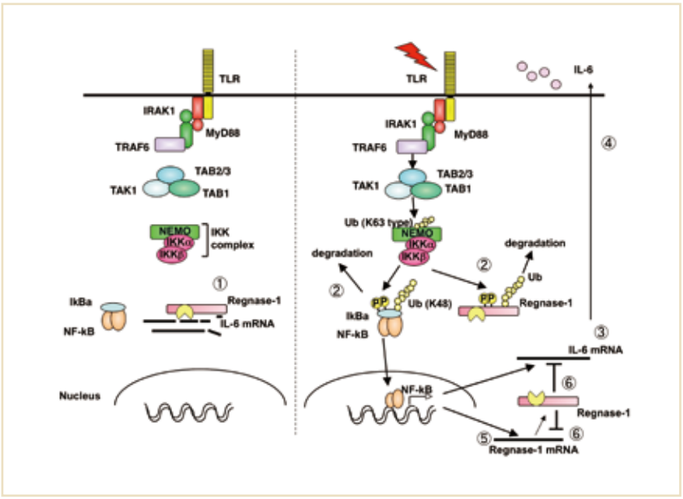
IkBキナーゼ複合体によるRegnase-1分解を介した炎症性サイトカインmRNA安定化制御機構

病原体による感染が起こると，病原体を認識するレセプターであるToll-like receptor（TLR）を介して急速に炎症反応が惹起される。自然免疫における炎症反応では、TNF、IL-1β及びIL-6のようなサイトカインの関与が知られている。TLR3を除くすべてのTLRは、アダプター分子であるMyD88依存的にシグナル伝達を開始し、その後、MyD88と会合したIRAK4はIRAK1及びIRAK2を活性化する。その後、NEMO、IKKα及びIKKβにより構成されるIKK複合体がIkBaをリン酸化、分解し、NF-κBが核内に移行することで，IL-6のような炎症性サイトカインの転写を誘導することが知られている。一方で、転写活性化によるmRNAのコントロールに加えて、mRNAはその分解速度によってもコントロールされている。これまで、当研究室において、TLR刺激に対し発現誘導され、IL-6mRNAを不安定化する新規RNA分解酵素regnase-1を同定し、regnase-1欠損マウスは自発的な自己免疫炎症性疾患を発症することが報告している。このことは、regnase-1を介したmRNAの発現コントロールが恒常性の維持に必要不可欠であることを示している。そこで、本研究においてTLR刺激に対するregnase-1タンパク質分解を介したmRNAの翻訳後修飾機構を明らかにするために解析を行った。

まず初めにRegnase-1のタンパク質レベルにおける発現を検討したところ、恒常的に発現しているregnase-1はTLR/IL-1R刺激によって刺激後数分で消失し、120分以内に再び発現することが明らかとなった。ノックアウト細胞による解析の結果、regnase-1は、MyD88、IRAK4、IRAK1/2の細胞内シグナル伝達タンパク質を介して消失していることが明らかとなった。IL-1R/TLR刺激に対してregnase-1は、リン酸化され、ユビキチン－プロテアソーム系により分解された。さらに、IKK複合体はregnase-1のDSGxxS配列のS435及びS439をリン酸化し、分解には、IKK複合体が必須であることが明らかとなった。これまで当研究室において、regnase-1欠損マクロファージにおいて、IL-6 mRNAは安定化していることを報告している。そこで、刺激後のIKKを介するregnase-1のリン酸化と分解が、IL-6 mRNAの安定化をコントロールしているかどうかを検証した。Regnase-1ノックアウト細胞に野生型もしくはIKK複合体によるリン酸化部位変異体（S435A&S439A）を強制発現させ、刺激後のIL-6mRNA発現を検討した結果、S435A&S439A変異体は，野生型よりも強くIL-6 mRNA発現を抑制した。さらに、IKK複合体は、IL-1β/TLR刺激に対し、regnase-1分解を介したmRNA安定化に関与していることが示された。

Regnase-1は分解後、120分ほどで再度発現する。刺激後のregnase-1の消失時は、消失していない時と比較してrengase-1のmRNAの半減期が延長していた事から、regnase-1mRNAがregnase-1のターゲットになっていると仮説をたてた。これを検証するためにregnase-1の3’ UTRを持つβ-globinをTet offシステムに組み込み、regnase-1と共に細胞内に発現させてmRNAの安定性を検討する実験系を構築した。その結果、regnase-1は自身のmRNAを不安定化していることが示された。さらにregnase-1は、自身のmRNAの3’ UTRのステムループ構造をターゲットにして分解していることが示された。

以上のことから、IL-1receptor（IL-1R）やTLR刺激に対しMyD88、IRAK1/2を介してIKK複合体がregnase-1のDSGxxSモチーフをリン酸化し、ユビキチン-プロテアソーム分解経路によりregnase-1が分解されていることが本研究により明らかになった。このように、IKK複合体はIL-1R/TLR刺激に対し、転写制御のみでは無くIL-6mRNAの安定性をコントロールしていることが明らかになった。また、regnase-1は、自身のmRNAの3’ 非翻訳領域（3’ UTR）にあるステムループ構造を認識して負に制御していることを発見し、IL-1R/TLR刺激の負のフィードバックにregnase-1が関与していることが示唆された（図参照）。IKK複合体が転写の活性化を担うIκBαだけでなく、IL-6のmRNA発現のブレーキ役のregnase-1をリン酸化して分解するという新しい制御機構を明らかにした。



（1）恒常的に発現しているregnase-1は無刺激時にIL-6 mRNAを分解しており、ブレーキのような役割をしている。（2）一度、IL-1R/TLR刺激がおこるとIKK複合体が活性化し、IkBαとregnase-1は分解される。（3）刺激によりIL-6 mRNAは転写され、（4）安定化しているIL-6 mRNAによってIL-6が迅速に産生される。（5）Regnase-1 mRNAは転写され、regnase-1タンパク質が発現する。（6）産生されたregnase-1タンパク質は細胞内のregnase-1 mRNA及びIL-6 mRNAを分解し、IL-6の産生を抑制することで、負のフィードバックを引き起こす。

レトロウイルス粒子膜糖タンパク(gp70)とマウスループス



北海道大学名誉教授
(株)ジェネティックラボ会長
吉木　敬

1965年北大医学部を卒業した私は1年間のインターンの後、第2外科に入局した。大学院に入学し最初の2年間は基礎でという事で、その頃新進気鋭の若手教授だった故相澤　幹教授が主宰する第1病理学講座に落ち着いた。結局その後も外科に戻らず、そのまま病理をやる事になった。その頃はまだまだ夢であり、願望だった癌免疫研究の先駆者武田勝男名誉教授の下で2年間近交系ラットを用いた自家癌免疫の下働きをし、その後の2年は血清反応で検出出来る近交系ラットのMHCクラスIの解析で学位を頂いた。今考えてみても其の当時の私は研究に没頭するわけでもなく、研究の醍醐味や奥深さを知らない極めて未熟な大学院生だったと思う。そんなわけで大学に残り、アカデミック・キャリアを進もうという考えは全くと言って良い程頭に浮かばず、外科病理のアルバイトで御縁のあった市立札幌病院の中央検査科に病理医として就職した。

しかし、人生とは不思議なものである。市立病院での1年が過ぎようとしていた1971年の春、思いもかけず留学の話が飛び込んできた。ニューヨークに留学中だった大学院で2年先輩の白井俊一先生（順天堂大学名誉教授）から自分のいるコーネル大学医学部付属Hospital for Special Surgery(HSS)の免疫研究所免疫病理部門に来ないかという誘いだった。実はその前年市立札幌病院中央検査科の主任医長である伊藤哲夫先生が私を留守番役にして昔留学していたニューヨークのMemorial Sloan Kettering Cancer Center(SKCC)を再訪した際、白井先生に私に留学のチャンスがあれば声を掛けて欲しいとお願いしていたのだった。其の当時は市中病院からの留学は極めて稀だったが、兎に角1971年の6月英会話の準備も無く、ハワイ経由でニューヨークに飛んだ。JFK空港には白井先生が迎えに来てくれており、なにやらふわふわした気分で白井先生のアパートに暫くお世話になった。それから3年間Robert C Mellors教授の下で、白井先生とは先生が帰国するまでの1年間、その後は一人でヒトSLEの自然発症動物モデル、ニュージーランド(NZ)マウスの研究に励んだ。

HSSのラボは白井先生と私が研究員、テクニシャンが2名、動物飼育員1名、写真撮影担当1名、秘書2名と今考えると小さなラボだった。最初の1年は環境に慣れない事もあり、激痩せしたり、十二指腸潰瘍の検査を受けたりしたが、白井先生夫妻やMellors夫人に助けられながら、何とか凌ぐことが出来た。胃十二指腸のバリウム検査の時、「どんぶりー、どんぶりー」と声を掛けられたが、何の事かさっぱり分からず、検査が終わってから、「Don't breathe. Don't breathe」と云ってたんだと分る始末、今でも思い出すと笑ってしまう。電話が鳴っても「ドキッ」としなくなった2年目に入る頃から、当時SKCCに留学中だった同期の池田久実君（前北海道血液センター所長）や1年後輩の佐藤英俊君（元市立札幌病院病理科主任医長、故人）を通して同い年の高橋利忠さん（前愛知県癌センター総長）、前三重大学医学部教授の珠玖　洋さん、現筑波リソースセンター長の小幡裕一さん等と知り合いになり、更に彼等を通してLloyd J Old先生を知り、研究結果の解釈や研究の進め方についてディスカッションの機会を頂いたのが自分にとって大きな転機だったと思う。

その様な交流と信頼の中で、種々のマウスレトロウイルス構造タンパクに対する特異抗体の使用が可能になり、次々と新知見が得られる様になった。イースト・リバーが見下せる静かな3階の研究室からぼんやり外を見ながら、研究のアイデアを考える習慣が何時の間にか出来た。レトロウイルスの内部構造タンパク群が細胞表面にポリプロテイン(p75)として発現している事や粒子膜糖タンパク(gp70)がNZマウスのループス腎炎の病変部に免疫複合体の抗原として沈着している事を発見した時の気持ちは何と表現したら良いのか。喜びというより妙に厳粛で襟を正すというか、蛍光抗体法という手段もあって、ひとり暗室の中でまだ誰も見た事のない本物を目の前に見ているという実感があった。なにしろ実験する以外にする事が無い環境である。集中していた事もあって、夢の中でも次にやるべき実験のアイデアが浮かび、目が覚めた時に忘れない様に、ベッド脇に紙とボールペンを置いて寝た。つまり、ゴルフでいうゾーンに入ったというか、完全に研究に嵌った訳である。結局、3年の留学期間が終わる頃には、PNAS(70:1878,1973)に1篇、JEM(139：925,1974) (140:1011,1974)に2篇の論文が受理され、研究者としての自信の様なものが生まれた様に思う。こうして私の生涯の研究テーマになった感染性と内在性レトロウイルスの病因論研究がスタートした。

留学中の1971年にもうひとつ私の人生にとって、今考えてもとても大切な出会いがあった。私より少し遅れてNIHに留学し、NK細胞の発見者である大学同期の仙道富士郎君（前山形大学学長）のお宅を訪問した時、初めて会った奥村康さん（順天堂大学医学部免疫学講座教授）である。もう40年以上昔のことだが、何かお互い通じるものがあったと思う。それ以来、大変親しくお付き合いさせて頂いている。研究面でも私的な面でも大変お世話になってきた。1974年、3年の留学を終え市立札幌病院に復帰し白井先生と共に外科病理と実験病理を両立させて研究を進めていた私だったが、白井先生の叱咤激励は勿論のこと、康さんを通して今はもう天国にいらっしゃる岡林　篤先生や多田富雄先生に何度も研究面での御指導や資金面での御支援を頂いた。忘れられない思い出である。

骨髄移植キメラによって明らかになった免疫系の成り立ち



北海道大学名誉教授
小野江　和則

瀬谷司先生から「ことはじめ」の執筆依頼を受け、「ロートルになった」と考えさせられました。北大医学部学生時代は大学紛争真っ盛りで、1970年、卒業式もなしで当時の北大結核研究所病理部門の助手になり、森川和男教授より、結核菌体成分に対する細胞性免疫をウサギを用いて形態学的に研究するテーマを与えられました。研究所はその後免疫科学研究所に改組し、2000年、医学部附属癌研と統合して、北大遺伝子病制御研究所が創設されました。

筆者がマウス免疫学の研究を開始したのは、1977年、米国NYのスロンケタリング癌研留学がきっかけです。わが国に免疫遺伝学の概念を導入した故板倉克明先生の紹介で、Boyse博士のところに行くはずでした。しかし、最終的に留学OKの返事がきたのは、なぜかGood所長からでした。Good先生とはその後長いお付き合いで、結果的に幸運な変更でした。Good先生は1960年代にリンパ球がTとB細胞より構成されることを確立しました。またSCID患児を完治させた、世界初の骨髄移植（BMT）成功例をもつ小児科医でもあります。いずれの研究でもノーベル賞候補でしたが、残念ながら2003年に亡くなられました。これらについては、札幌で主催した2004年の第34回日本免疫学会、Good博士記念特別シンポジウムで、詳らかにされております。

さて、本題のBMTですが、留学直後Good先生に与えられたテーマは、完全アロマウス間でBMTを成功させること、また、ホストは白血病か、自己免疫などの自然発症系で、これによってBMTによる疾患治療モデルを立ち上げる目論見です。このためドナーにB6、ホストにAKRを採用しました。小児科医、Good先生の期待に応えた実験系でした。しかし、筆者は治療としてのBMTに関心を持たず、T細胞の分化メカニズム解明にのめりこんだ不肖の弟子でした。こちらの方面でGood先生の期待に応えたのは、1年後に同じラボに留学された池原進博士で、多くの疾患モデルでBMT治療法の座を確立されています。

ヒトでBMTが行われた最初の報告は、恐らく1939年、重症再生不良性貧血の患者に対して行われたOsgood博士によるもので、その後も放射線被爆の治療としてアロBMTが行われましたが成功しませんでした。一方1953年、新生仔マウスにアロBMTを行い、キメリズム成立と免疫寛容の関係を明らかにしたMedawar博士は、その後Burnet博士とノーベル賞を受賞しました。しかし成熟マウスでアロBMTに成功することは困難で、無菌動物を除き、多くがGVHRによって失敗に終わりました。筆者がマウスを用いてBMTを開始した頃は、実験マウスは全てコンベで、いかにGVHRを誘導しないかがメインテーマでした。

当然のごとくGVHRの主犯、骨髄中のT細胞除去が考えられ、抗Thy1血清を用いることにしました。単クローン抗体が無い時代で、多数のAKRマウス（Thy1.1）をC3H（Thy1.2）の胸腺細胞で複数回免疫する古典的方法で作成された抗Thy1.2血清でB6骨髄細胞を処理し、次にウサギ補体でThy1.2陽性T細胞を溶解除去します。この方法の原理はBoyse博士のラボで伝授されたもので、少数の骨髄細胞処理では問題はありませんでした。しかし、大量の骨髄細胞を処理する場合、補体処理後に細胞がガムのようになり、全く使いものにならない事態が生じました。多数の致死量放射線照射ホストを準備した段階で、移植骨髄細胞が使用不能になるのはショックで、考えついたのが、抗血清処理後の補体処理をパスすることでした。T細胞除去のため抗血清をホストに投与する方法は、移植免疫では一般に採用されていました。従って抗血清処理をin vitroで行っても、高濃度の抗体が標的細胞膜に結合され、ホスト移入後に網内系で除去されるはずだという発想です。

実際、抗Thy1.2血清単独で処理したB6骨髄細胞を放射線照射したAKRに移植したB6→AKRキメラは長期間健常に生存し、個々のリンパ球機能も正常なことを報告したのがNYにおける第一報です。ただし、奇妙なことにこれらのキメラはT依存抗原の羊赤血球に対する一次抗体産生反応を欠きました。BMTによって免疫不全マウスを創ったわけです。帰国後持ち帰った抗Thy1.2血清を用い、B10系のH-2リコンビナントマウスをドナー、AKRをホストとするキメラを作成し、羊赤血球に対する一次抗体反応を解析したところ、ドナー、ホスト間でH-2クラスII領域が一致すれば反応が生ずることが判明しました。ただしT非依存抗原に対しては、H-2マッチにかかわりなく抗体反応は正常に認められました。この現象は、現在では放射線抵抗性ホスト胸腺上皮細胞による正の選択で説明されます。筆者は次に、自己反応性T細胞除去（自己寛容、負の選択）に関与するのは、ドナー由来のマクロファージ、樹上細胞であることを明らかにしました。

NYより持ち帰った抗Thy1.2アロ血清を使いつくし、出回り始めた抗Thy1.2単クローン抗体（IgM）を用いたところ、健常キメラの割合が減少しました。アロ血清は多種の抗T細胞抗体、抗Thy1.2、Ly1.2など、のカクテルで、アイソタイプも多種あることから、これらのアロ抗体で処理されたT細胞は、単クローンIgM抗体処理細胞と比べて、ホスト内で効率的に除去されると結論しました。その後単クローン抗体を用いる場合は補体処理を追加し、コンスタントにキメラが作成されるようになりました。現在では多くのラボで骨髄キメラが作られますが、実験マウスがほとんどSPF化されたこともキメラ作成に貢献しているかもしれません。生物系の実験では、予想外のファクターによって結果が左右されることを学んだキメラの研究でした。

NewLaboratory

新しい研究室を開くにあたって



大阪大学
免疫学フロンティア研究センター
免疫応答ダイナミクス研究室
鈴木　一博

免疫を新たな角度から見つめ直す

2011年4月より大阪大学免疫学フロンティア研究センターにおいて研究室を立ち上げる機会を頂きました。米国留学からの帰国直後ということもあり、人材の面でも研究費の面でもゼロからのスタートでしたので、実験台以外は何もない実験室で、イエローチップが床に落ちる音ですら聞き取れるような静寂の中、配管が剥き出しの天井を見上げて途方に暮れる日々もありましたが、当センターの審良静男先生をはじめとする諸先生方、そして事務スタッフの方々のご支援のおかげで、現在ではラボのメンバーと共に研究に打ち込める環境が整いました。この場をお借りして心から感謝申し上げます。

私はもともと東京大学理学部で有機化学を専攻しておりましたが、一念発起して大阪大学医学部に学士編入し、医学の道に足を踏み入れました。さすがに2度目の学生生活を現役生に混じってクラブ活動に費やす気にはなれず、大阪大学微生物病研究所の菊谷仁先生の研究室で、熊ノ郷淳先生のグループに加えて頂き、以後臨床研修をはさんで博士課程を修了するまでセマフォリン分子の免疫系における機能解析に取り組みました。そもそも神経細胞の軸索誘導因子として知られていたセマフォリンが、免疫系でも重要な働きをしているという事実は、私にとって非常に新鮮でした。博士課程修了後は、当時隆盛を極めつつあったin vivoイメージングを将来の私の研究にも取り入れたいとの思いからUCSFのJason Cyster博士の研究室に加わり、多光子励起蛍光顕微鏡を用いてB細胞を中心とした免疫応答のイメージングに取り組んで参りました。

私達の研究室では、in vivoイメージングの技術を駆使して免疫細胞動態の新しい制御機構の解明を目指すと共に、ひとつ挑戦的な試みとして免疫系と他の生体内システム、特に神経系との相互作用に目を向けたプロジェクトも始動させております。このプロジェクトは、免疫セマフォリンの研究を行う過程で芽生えた免疫系と神経系の関連性に対する興味に端を発しておりますが、単に免疫系と神経系の共通項を見つけ出すのではなく、二つの生体内システムを直接的に連動させるメカニズムを追究するものです。現在、神経系からのインプットを免疫系からのアウトプットに変換する因子の探索に取り掛かっており、いくつかの候補分子が浮かび上がってきております。本研究がこれまで曖昧な言葉で語られてきた免疫系と神経系の関連性に明確な分子基盤を与えると同時に、免疫系を新たな角度から見つめ直す一助になればと考えております。このような一見荒唐無稽とも言えるプロジェクトを、夢物語に終わらせることなくサイエンスとして成り立たせるためには、免疫学会の皆様からのご意見やアドバイスが非常に重要であると認識しておりますので、今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。また、私達の研究室では現在大学院生を募集しておりますので、興味のある方は是非ご一報ください。

E-mail：ksuzuki@ifrec.osaka-u.ac.jp



大阪大学
微生物病研究所 感染病態分野
IFReC 寄生虫免疫研究室
山本　雅裕

「寄生虫免疫学」の世界中心を目指します!

2012年1月1日より大阪大学・微生物病研究所・感染病態分野の独立准教授を拝命致しました。これまで御指導して頂きました免疫学会の諸先生方に心より御礼申し上げ、謹んでここにご挨拶申し上げます。

今から11年前の2001年4月に大阪大学微生物病研究所の審良静男先生が主宰される教室に修士課程の学生として参画し、大学院博士課程の修了までとその後の1年間Toll様受容体（TLR）の細胞内シグナル伝達経路に関与する分子群のノックアウトマウスの作製と解析を通じた免疫学の醍醐味を思う存分堪能させて頂き、同時に「世界を相手に凌ぎを削る研究の何たるか」について一から指導して頂きました。

審良先生の研究室において私の直接の指導教官であった竹田潔先生が5年前の2007年4月から大阪大学大学院医学系研究科で研究室を主宰される際に、助教として採用して頂きました。当時竹田先生から「師匠とは毛色の違う、自分独自の仕事をすること」と言われ、自分が出来そうな事の中から結果行き着いた先がノックアウト寄生虫（原虫）を作製し免疫学的解析を行うことでした。竹田先生の温かい庇護と力強い御支援の下で優秀な大学院生や学部学生にも恵まれ、寄生虫学研究を漸く軌道に乗せることができつつある矢先で、古巣である微生物病研究所からのお誘いを受諾させて頂きました。

新任地の微生物病研究所では、「寄生虫と宿主の免疫学的な相互作用の研究」を展開して参りたいと考えております。寄生虫に限らず病原体の多くは病原性因子を宿主の体内（や感染細胞内）に出し宿主の免疫系を抑制し、表面的には劇的な免疫応答は起きにくい従って研究者にとっては免疫応答を観るのに最適とはいえない状況を作り出しています。そこで分子レベルで病原性因子を欠損する病原体を作って感染させ宿主で露見する免疫応答を調べ、病原性因子が標的としている宿主因子を探索しその宿主因子の免疫学的側面を解析すれば、その宿主因子の背後にある生命現象と免疫系の（既知あるいは未知の）リンクを見つけることができるのではないかという路線で、今後とも寄生虫免疫学の研究を進めて参りたいと思っております。

また研究室を主宰することは同時に次世代を担う研究者を主体的に育てる、つまり「師」となる立場を与えられるということでもあり、その意味でも責任は非常に重大であります。寄生虫免疫学に身を投じる研究者が少なくなっている昨今、次世代・次々世代を牽引する後進を育てることが急務となっております。私のような未熟者が人を育てられるかとお叱りを受けることは百も承知ですが、我が良き「師」の先生方を参考にして、微力ながら後進の育成とこの分野の発展のために精進する所存でございます。

筆末ではございますが、免疫学会の諸先生方におかれましては今後とも末永い厚情と御指導御鞭撻の程、宜しくお願い申し上げます。

E-mail：myamamoto@biken.osaka-u.ac.jp



オンタリオがん研究所
トロント大学
平野　直人

暗黒時代をくぐり抜けた免疫療法のさらなる発展を目指して

2011年にOntario Cancer Institute/Princess Margaret Hospital/University of Torontoに赴任しました平野直人です。ご存知の通り、ここは以前よりbasic immunologyやstem cell researchのメッカで、日本からも数多くの研究者が留学しています。最近になりImmune Therapy ProgramとToronto Human Immunology Networkが新設されました。Human immunologyの研究に力を入れたいので来ないかとの勧誘を受け、Bostonからラボを移転致しました。Drs. Tak Mak, Pam Ohashi, John Dick, Tania Watts, Juan Carlos Zúñiga-Pflücker, Norman Iscoveらが同僚で、とても刺激的な環境です。14年前に離日した際には、Dr. Tak Makの真横に将来研究室を構えることなど到底考えもしませんでしたから、人生とは分からないものです。

私は1989年に東京大学医学部を卒業後、すぐに大学院に入り高久史麿先生が主宰されていた第三内科血液学研究室に入局しました。入局直後は、石川冬木先生、宮園浩平先生、その後留学から帰国された故平井久丸先生に臨床、研究をご指導いただきました。国立国際医療センターを経て、1998年にポスドクとしてDana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical Schoolに移りました。その後、Instructor, Assistant Professorとなり、研究室を主宰するようになりました。一貫してhuman T cell immunologyの分野で、basic, translational, and clinical researchに従事しています。

私の医師としての目標はがんの治癒、そして研究者としての目標は免疫学に基づいた抗腫瘍免疫細胞療法の開発です。免疫療法は、サイエンスに基づかない怪しげなものとして長い暗黒時代を経験しました。しかしながら昨今の腫瘍免疫学の発展と、有効性を示した臨床試験の結果により、抗体療法、細胞療法ともに免疫療法は医薬品として認可され始め、がんや自己免疫疾患に苛まれる患者さんに投与されています。ただし、その効果は未だ限定的であり、同時に副作用の問題も出てきています。ですから、免疫療法が多くの種類のがんや自己免疫疾患で治療法として確立されるためには、改善すべき問題がまだまだ山積みです。免疫療法によるがんの治癒を目指している医師、サイエンスとしてのヒトレベルでの免疫学に興味をお持ちの研究者は、ぜひ一緒に研究をしませんか？

E-mail：nhirano@uhnres.utoronto.ca
http://www.immunology.utoronto.ca/faculty/directory/nh.htm
http://humanimmunology.utoronto.ca/



Max-Planck Institute
of Immunobiology and
Epigenetics
深尾　太郎

ドイツ・フライブルグで思うこと

ドイツ南部フライブルグという小さな街にあるMax-Planck Institute of Immunobiology and Epigeneticsにて、2008年5月より小さなラボを構えて研究をしております、深尾太郎です。独立後すでに4年目を迎えておりますが、簡単な私どものご紹介をさせていただくとともに、若手の方を鼓舞する意味も込めて、独立までの経験の中で感じた重要なことについて一つ書かせていただきます。

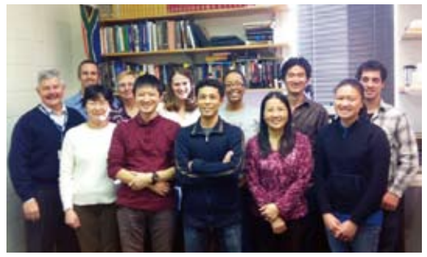
私たちは現在ポスドク5名、Ph.D学生2名、技術アシスタント2名、秘書1名、そして私を含めて総勢11名で活動しております。研究の中心はmicroRNAの機能を主とした分子機構の解析で、特に免疫・造血システムでのmicroRNAの役割に興味を持っております。microRNAは、その制御機構、機能、そして進化の仕方が一種独特であり、研究を遂行するためには、特有の実験手法や理論が必要となっています。そのためmicroRNAの論文は非常に多く発表されておりますが、未だ玉石混淆、残念なことに宝玉となるような発表は非常に少ないのが現状です。私たちは、オミックス解析や次世代シーケンシング技術を用いた生物情報学、マウスの逆遺伝学、そしてRNA生物学を融合し、宝玉となりうる確かな成果を世に発表するため、日夜邁進しております。

さて、私が（私よりも）若い方とお話しする時によくいただくご質問が、「海外で若手PIとして独立するのに大事なものは？」というものです。色々な考え方がありますが、認められるという点で、私はいつもこう答えます。「その時自分が何をやりたいか、情熱をもって説明できるようにすること」。主に欧州での若手PI採用の基準となりますが、採用に際して一番重要視されるのが科学者としての潜在性です。日本では、NatureやScience、Cellといった一流紙に論文掲載がなければ独立ポジションは難しい、と思われがちですが、欧州で20代後半から30代前半の若手研究者の潜在性を測るのに、こういった一流紙への掲載実績は「参考程度」にしかなりません。それよりも、自分のやりたいことを明確にアピールし相手を説得できる能力が重要視されます。考えてみると、科学者の仕事というのは、自分の研究をし、そこでの発見の重要性をアピールして万人を説得することです。科学的根拠というのは言うまでもなく重要ですが、人を説得するのには「情熱をもって」話すことが大事です。ですから、科学者としての潜在性を示すのに重要なことの一つが、情熱をもって自分の研究・興味を語れること、と個人的には解釈しております。日本から応募した無名の研究者である私が運良く採用されたのも、この一点が認められたものと思っております。

最後に、microRNAと免疫についてご興味のある方は、お気軽にご連絡ください。これからも、何卒よろしくお願い申し上げます。

E-mail：fukao@ie-freiburg.mpg.de
研究所 HP：http://www3.ie-freiburg.mpg.de/research-groups/spemann-laboratory/laboratory-taro-fukao/
Fukao Lab FB page: http://www.facebook.com/FUKAO.LAB

海外便り



Duke大学より

Department of Immunology
Duke University
倉岡　雅征

Duke大学はアメリカ合衆国ノースカロライナ州のDurham（ダーラム）という田舎町にあります。ノースカロライナ州はアメリカ東海岸（東京とほぼ同じ緯度）に位置し、温暖で、日本よりも湿気が少なく、また緑が豊富で非常に過ごしやすい土地柄です。ダーラムからはワシントンD.C.やグレートスモーキー国立公園など全米でも有名な観光地に車で行くことができます。Duke大学はバスケットボールが盛んで、シーズンになると大学内外で盛り上がります。なかでも隣町にあるライバル校ノースカロライナ大学との伝統の一戦は、町中のスポーツバーが両チームのサポーターであふれ返すほどの人気です。

Duke大学ではGarnett Kelsoe教授のもとポスドクとして日々研究に励んでいます。早いもので6年の月日が経とうとしています。Kelsoe博士は高親和性B細胞の選択が胚中心で行われることを見出した人物で、以来一貫してB細胞の研究を行っています。私自身の研究テーマもB細胞の選択に関わるもので、特に未熟B細胞の負の選択の機序解明を目指しています。現在Kelsoeラボは彼の秘書を含め14人で構成されており、アメリカ、中国、台湾、日本人から成ります。ラボの雰囲気はとても良く、メンバーの誕生日には皆でケーキを食べたり、外にランチを食べに出かけたり、またボスの家に招待されることもしばしばです。親分肌な彼の人柄でしょうか、ラボはよくまとまっています。彼は日常的にジョークをとばしたり歌を歌ったり、ダーラムの田舎町に負けないくらい和やかな雰囲気を作っています。

その一方で、Kelsoe博士の研究に対する姿勢は厳しく敬遠する学生も少なくありません。彼は学生やポスドクに対して研究者であることを求め、決してテクニシャンのように扱いません。したがって当然のことですが、学生やポスドクには研究テーマの理解、実験の正確性、結果の解析と解釈、論文にまとめるうえでの方針などが強く求められます。個々の実験では緻密でかつ膨大なコントロールが求められます。適切なコントロールがあるからこそデータの解釈が成り立つというわけです。実験の細部にこだわる一方で、「一本一本の木々を観ているばかりでは目標を見失ってしまうから常に森全体を見渡すように」と、大きな視点から物事を捉えることの重要性も指摘されています。また実験のみならず、発表や論文の執筆にいたるまで様々な方面で精力的に指導をされ、研究者として見習うべき点、尊敬すべき点が多いのも彼の魅力の一つだと思います。

この留学生活で得たものは大きく、これからの研究人生に大きな影響を及ぼすことは間違いありません。ですが、渡米以前に日本で鍛えられ培った思考と技術もまた私の揺るぎない土台であり、財産であります。最後に、これまでお世話になりました諸先生方にこの場を借りて心よりお礼申し上げます。



UC San Diego, Murre labより

カリフォルニア大学サンディエゴ校
Division of Biology
宮崎　正輝

私は2009年1月末よりUniversity of California, San Diego (UCSD)のMurre labに留学しております。San Diegoは、1年中、暑くもなく寒くもなく、ほぼ毎日“日本晴れ(!?)”の大変過ごしやすい街です 。免疫学研究室も多数あり、Joint meeting (ピザランチ)やJournal club (コーヒーとパンの朝ご飯付き)など、他の研究室のメンバーとも頻繁に議論する（胃袋を満たす？）機会が多くあります。また、毎週金曜日の夕方からは、”Happy Hour”と称する物があり、Free foodと$1のビールが飲めます（当然ですが、その後は誰もいなくなります）。日本と違い、本当にのんびりと楽しく研究している印象です。

ボスのMurre教授は、非常にフランクで楽しい人です。いつもジョークを言いながらラボ内を回っています。研究に関しても、非常にユニークで挑戦的なアイディアを好みます。しかしながら論文にする時には、“本当に同一人物だろうか？”と思われる程、慎重で注意深く、まさに“石橋を叩いて渡る”研究者です。レビューワーよりもMurre先生の『Last Experiment !! 』（実際には10～20回程要求される）の方が厳しかったです。”誰もやったことのない挑戦的な研究をする“ことと、”論文は、慎重かつ用心深く、後でひっくり返らない様に!”という二面性が重要だと教えてくれます。そして論文が出た後でも、真実は何であるのかを確かめようと真摯に追求する姿勢に触れたことは、研究者とはどうあるべきかを身を以て学べる良い機会でした。

さて、San Diegoですが、沢山の美しいビーチ、シャチのショーで有名なSea World、世界的に有名なSan Diego Zoo、Balboa park、レゴランド、ディズニーランド、さらには沢山のゴルフ場、ワイナリーなど、研究を妨げる沢山の誘惑が襲いかかってきます。こうした厳しい（？）環境下で、研究だけに集中することは殆ど不可能に近いです。

最後に、留学して最も感じている事。研究とは、新しい事を見つける事です。その為には、どんどん新しい事に挑戦しないといけません。挑戦する為には、時には自分が持っている物を捨てていかなければなりません。現状に満足せず、自分の殻から飛び出さなければ、新しい世界は見えません。最近、若い研究者が内向き思考であると聞きます。それは研究についても同様な傾向になってはいないでしょうか。Murre先生がいつも私に言います。『Masaki、人生は短い。面白い事だけに時間を使いなさい。1本の優れた論文は、100本の普通の論文に勝る』。いつか自分もそんな仕事をできたら本望です。

2011年アウトリーチ活動

「免疫ふしぎ未来 2011」地方活動（広島）

広島大学
大学院医歯薬学総合研究科・免疫学　菅野　雅元

タイトル：「自己（私）とは何か？‥臓器移植を考える」
実　施　日：2011年7月20日
実施場所：広島県立・福山誠之館（せいしかん）高等学校
　　広島県福山市
参加生徒：医学分野に関心のある、2年生が主体



今年で、4年目になりますが、また広島で高校生向けの出張授業を行いました。
4年目のアウトリーチ活動を模索中だったところ、昨年出張講義を行った福山誠之館高校から、「ぜひ、今年も授業をして欲しい」という話が有りました。この福山誠之館高校は、もともと福山藩（備後：福島正則、水野勝成、松平忠雅、阿部正弘‥）の藩校「誠之館」で、非常に歴史が有る学校です。

去年とは違う話をしたいと思い、昨年触れていなかったMHCと臓器移植・移植免疫の話を中心にプレゼンすることにしました。臓器移植の実際に関しては、広島大学・外科の大段教授にお願いして、生体肝移植手術の術中ビデオを撮影していただき、移植のリアルさを体験してもらうことにしました。

授業内容は、イントロとして、「自然免疫系」「獲得免疫系」の2つのシステムの存在、機能の話を簡単に行い、次にMHCの説明に入るにあたり、移植免疫の「組織適合遺伝子」としての側面と、免疫応答制御の「Ir遺伝子」としての側面の2つのストーリー（発見の歴史）を紹介しました。さらに、「抗原提示」という観点から、イントロで話をした2つの免疫システムの接点（情報伝達）でこのMHCが重要な役割をしているという事を説明し、だからMHCと疾患感受性が密接に関係している、という話をしました。ここで学生達からは「えー!」といった驚きの声が上がりました。つまり、両親から受け継いだMHCの遺伝的多型により自分の疾患感受性が規定されている、という事に驚いていました。

「移植免疫」という観点からは、広島大学病院での肝臓移植の現状（成績）等を説明し、実際の肝移植の術中のビデオを見ていただき、このような「外科手術」においても、基礎的な免疫学の知識がいかに重要であるかを感じてもらいました。

当初の90分授業終了後、多くの質問が有りました。高校の理科（生物）では出てこない話なので、興味があった様です。

免疫サマースクール 2012 in NASUのご案内

http://www.md.tsukuba.ac.jp/ basic-med/ss2012/

第14回目となる2012年のサマースクールは、「温故知新～次代につながる叡智」をテーマとして、那須高原にあるホテル「ラフォーレ那須」で、2012年7月23日～26日に開催します。「3泊4日の泊まり込みで免疫学の大先輩や最先端研究者、若手ホープ達と共に免疫を学び、語り、さらに将来の免疫学を展望する」というこれまでご好評をいただいているサマースクールのポリシーをしっかり受け継ぐとともに、前回から始まり大好評を得ました新企画、免疫初心者向けの「イントロダクトリーコース」も開設されます。また、これまで基本的に1回しか参加が許可されなかったサマースクールに、「スクールアシスタント（SA）」として2度目の参加が可能になりました。さらに、オプショナルプログラムとして希望者を対象に、実際の免疫学を、ラボ短期滞在をとおして実体験できる「第2回免疫サマーインターンシップ」も併設されます。







【会期】2012年7月23日（月）～26日（木）
【会場・宿泊】ラフォーレ那須　http://www.laforet.co.jp/lfhotels/nas/index.html
【参加費】一般 35,000円、学生・大学院生 28,000円　（SAは参加費2,000円割引）
【募集人員】およそ90名
【参加申込】専用HP(http://www.md.tsukuba.ac.jp/ basic-med/ss2012/)にて申込
【申込期間】2012年4月2日（月）～5月21日（月）

【オーガナイザー】
石井 健（大阪大）、宇高恵子（高知大）、熊ノ郷 淳（大阪大）、渋谷和子（筑波大：オーガナイザー代表）、高井俊行（東北大）、髙岡晃教（北海道大）、安友康二（徳島大）、山崎 晶（九州大）

【お問い合わせ】免疫サマースクール 2012 事務局
〒305-8575 つくば市天王台 1-1-1　筑波大学医学医療系免疫制御医学研究室
Tel: 029-853-3281 Fax: 029-853-3410　E-mail: summer2012@md.tsukuba.ac.jp

【最新情報】最新情報は免疫サマースクール 2012 in NASU の専用 HP にてご確認いただけます。

「免疫ふしぎ未来2012」開催の概略

後飯塚 僚
免疫ふしぎ未来実行委員会委員長
東京理科大学 生命科学研究所 発生及び老化部門

河本 宏
日本免疫学会 科学コミュニケーション委員会委員長
理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター

研究者が国民との科学・技術「対話」に積極的に取り組むよう提案された『「国民との科学・技術対話」の推進について』と題する総合科学技術会議の方針に沿って、日本免疫学会では、既に平成19年より本イベントを開始し、多くの免疫学会会員の方々のご協力を得て、今年で5回目を迎えることとなりました。平成22年迄の3回は、5月のゴールデンウィーク時に2日間開催で数千人の来場者を集めておりました。第4回の昨年より夏休みの8月21日（日）1日開催となりましたが、文部科学省後援を頂き、小中高校への積極的な広報活動もあって、夏休みの自由研究も兼ねた親子連れなど千人を超える来場者があり、学会の研究成果の社会還元活動として大きな成功を収めることができました。今年は、『研究者と話そう！探検しよう、やってみよう、免疫学！』というキャッチフレーズで、夏休みの8月19日（日）に東京お台場の日本科学未来館で開催します。

今年は、例年以上に免疫学を一般の方々により親しみ易く感じて頂くことをコンセプトにチラシをデザインし、子供から大人まで全ての年齢層の来場者に興味を持って頂ける企画にしました。例年行ってきたショートトーク、免疫入門エリア、観察・体験エリアに加え、昨年好評だった「紙芝居エリア」、「夏休み自由研究エリア」を設置し、未だに不安感を抱いておられる方も多い東日本大震災に伴う原子力事故による放射線の人体や免疫反応への影響についても引き続き紹介致します。パネル展示では、免疫学の歴史からアレルギー・がんの治療応用などの最先端までを紹介する「免疫学の入門から最先端研究まで」、ノーベル賞報道で一般の方々の注目度も高い自然免疫に焦点をあてて、「ノーベル賞をもらったけど自然免疫って一体なに？」というテーマで自然免疫の基礎から最新のトピックスまでを紹介します。

現在、以下のような実行委員会メンバーで開催準備を行っております（敬称略）。＜実行委員会委員：秋葉久弥（順天堂大）、秋山泰身（東大医科研）、石渡賢治（東京慈恵医科大）、大洞将嗣（東京医科歯科大）、岡田峰陽（理研）、岸本英博（東京理科大）、久保允人（東京理科大）、小林隆志（慶応大）、佐藤健人（東海大）、反町典子（国立国際医療研究センター）、常世田好司（千葉大）・中野直子（東京理科大）、中江進（東大医科研）、西山千春（順天堂大）、本田賢也（東大）、茂呂和世（慶応大）・山下政克（かずさDNA研究所）、横須賀忠（理研）、支援メンバー：河本宏（理研）、渋谷彰（筑波大）、高木智（国立国際医療研究センター）、中島裕史（千葉大）、中野裕康（順天堂大）、善本隆之（東京医科大）＞。

本イベントでは、アレルギー•がんや放射線の影響などと免疫との関わりや一般の方々が日頃抱いている疑問を、最前線に携わる免疫研究者と直接対話して、展示などで体験することを通じて、免疫を少しでも身近なものとして理解して頂くことを期待しております。また、本イベントにボランティアの協力員としてご協力頂ける方々を募っております。詳細はこちらをご参照下さい。多くの方々のご協力をお願い申し上げます。

平成24年2月10日



「免疫ふしぎ未来2012」ボランティア募集のお知らせ

ボランティアでご協力くださる会員を広く募集します。老若男女を問いません。一般の皆さん、子供達と一緒に新たな視点から免疫学を楽しんでみませんか？

開催日：8月19日（日）
会　場：日本科学未来館（東京お台場）

※会場までの交通費を一部負担します。

【お申し込み•お問い合わせ】

西山　千春　chinishi@juntendo.ac.jp
中江　進　snakae@ims.u-tokyo.ac.jp
常世田　好司　tokoyoda@faculty.chiba-u.jp

第41回日本免疫学会学術集会のお知らせ

日　時：2012年12月5日（水）〜7日（金）
会　場：神戸国際会議場・国際展示場、神戸ポートピアホテル（神戸市）

実行委員会・会　長／審良静男（大阪大学免疫学フロンティア研究センター自然免疫学）
・副 会 長／熊ノ郷淳（大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学）
・副 会 長／竹田　潔（大阪大学大学院医学系研究科感染免疫医学講座免疫制御学）
・副 会 長／善本知広（兵庫医科大学先端医学研究所アレルギー疾患研究部門）
・事務局長／竹内　理（大阪大学免疫学フロンティア研究センター自然免疫学）

演題登録・開　始：2012年5月29日（火）正午
・締　切：2012年7月　3日（火）正午

事前参加・開　始：2012年5月29日（火）正午
・締　切：2012年11月5日（月）正午

詳細はホームページ　http://www.jsi-men-eki.org/jsi41/ をご覧ください。

【学術的なお問合せ】 **学術事務局**
住所：〒565-0871　大阪府吹田市山田丘3−1
大阪大学免疫学フロンティア研究センター自然免疫学・学術事務局　竹内 理
電話：06-6879-8303　ファクシミリ：06-6879-8305　e-mail：jsi41@biken.osaka-u.ac.jp

【運営に関するお問合せ】 **運営事務局**
住所：〒101-0061　東京都千代田区三崎町 3-6-2 原島三崎町ビル 1F
第41回日本免疫学会学術集会事務局　外山 謙治
電話：03-3511-9795　ファクシミリ：03-3511-9788　e-mail：conf-jsi@s4.dion.ne.jp

受賞のお知らせ

☆2011年度朝日賞

・大阪大学免疫学フロンティア研究センター 坂口 志文 氏



From the Editor
編集長あいさつ

徳島大学医学部　安友 康二

このたび、吉村昭彦先生の後任としてニュースレター編集長をつとめることになりました徳島大学の安友です。ニュースレター編集委員の方々とともに、免疫学会の会員の皆様に役立つ情報を発信できるように努力したいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

ニュースレターではこれまでの編集に携わってこられた先生方のご尽力によってたくさんの優れた企画が実施されてきており、私は読者としていつも感心してながめていました。そして2年程前から広報委員になり編集の大変さを知り、そして今度はニュースレター編集長を引き継いで、吉村先生からぜひ新しい企画を、というご用命があり、さてどうしたものかと頭を悩ませているところです。力およばないかもしれないですが、免疫学分野だけにこだわらずに、それでも免疫学会の会員の方々が関心を持っていただけるような企画を編集委員の方々とともに立ち上げることができればと思っています。また、今は少数派のことであったとしても、おもしろいことあるいは重要と思われる事がありましたら是非とも取り上げていきたいとも考えております。

今回は、昨年のノーベル賞が免疫学分野の業績に授与されたということで、その特集を組みました。三人の先生方が、いろいろな裏話も含めてご寄稿してくださっております。是非ともご覧ください。また、「うちのとくいわざ」では脂質生物学をとりあげていますので、免疫学と脂質の関連性および脂質生物学の重要性についてお考えください。それ以外にも、たくさんの方々に記事を書いていただいておりますので、隅から隅まで読んでいただきたいと思っています。

ニュースレターは編集委員と会員の方との相互の交流によって成り立ちます。ご意見やご要望がありましたらなんなりと私あるいは学会事務局までお知らせください。