



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)

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

平成25年度 日本免疫学会通常総会のお知らせ

日 時：平成24年12月6日(木) 11:10～

会 場：神戸国際会議場メインホール(A会場)

日本免疫学会は特定非営利活動法人(NPO法人)であり、重要案件は総会で決定されます。総会の成立には、正会員+名誉会員+功労会員数の1/2以上の出席(委任状を含む)が必要です。しかし、従来の総会出席者数を鑑みますと相当の不足が見込まれます。できるだけ多くの会員皆様のご出席をお願いいたします。

平成24年度 日本免疫学会賞・日本免疫学会研究奨励賞

☆ 第15回 日本免疫学会賞

- Fagarasan, Sidonia 氏 (理化学研究所・RCAI 粘膜免疫研究チーム)
「IgA synthesis: a form of functional immune adaptation extending beyond gut」

☆ 第7回 日本免疫学会研究奨励賞 (五十音順)

- 浅野 謙一 氏 (東京薬科大学生命科学部 免疫制御学研究室)
「マクロファージによる死細胞食の免疫学的意義、およびその臨床応用」
- 伊勢 渉 氏 (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)
「抗体産生応答を制御する転写因子の機能解析」
- 齊藤 達哉 氏 (大阪大学免疫学フロンティア研究センター 自然免疫学)
「パターン認識受容体を介した自然免疫応答における活性酸素種の役割に関する解析」
- 七田 崇 氏 (慶應義塾大学医学部 微生物学免疫学教室)
「脳梗塞後炎症における免疫応答の解明」
- 鈴木 一博 氏 (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)
「免疫セマフォリン分子の機能解析と多光子励起顕微鏡を用いた生体イメージングによる免疫応答の可視化」

詳細は免疫学会ホームページをご覧ください。また、12月6日の総会(大会2日目)に引き続き、授与式ならびに学会賞受賞者の受賞講演を行いますので、ご参加ください。

受賞のお知らせ

☆ 2012年度学士院賞、米国NAS(National Academy of Sciences)Foreign Associate選出

- 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

暑さも和らいで過ごしやすい季節となっていました。でも、これを書いているのは9月半ばですでの、本号が皆様に配布される頃には、少し寒さを感じる季節となり総会で発表される方々はその準備で忙しくされているところだろうと思います。今号は、総会の案内、免疫学会の新理事長の齊藤先生のご寄稿、腸管免疫についての特集、恒例の企画と盛りだくさんです。「うちのとくいわざ」では感染実験をとりあげさせていただきました。感染実験は免疫学研究には不可欠な方法論となっていますが、誰もができるというものでもないですし、今回の企画からこんな実験系もあるのだ、ということを知つていただければと思って取り上げさせていただきました。腸管免疫の特集と併せて、今号では「感染症と免疫」という大命題をお楽しみください。そして、今号より「免疫学発見物語」という新しい企画を開始し、坂口志文先生にご寄稿いただきました。文字数は少ないですが、免疫学あるいは生物学の重要な発見の表と裏の話について、重要な発見とはどのようにしてなされてきたか、その発見はどのように発展してきたのか、ということが記述された貴重な、そして息の長い企画になればと思っています。それ以外にも、依頼から締め切り日までが短期間であるにもかかわらず、国内外のたくさんの方々が、経験談や各種報告をご寄稿くださいました。また、今号をもちまして、渋谷和子先生、西村泰治先生は編集委員を離れることになりました。この場をかりましてこれまでのご助力を感謝申し上げます。来号からは、新しい3人の方を編集委員にお迎えすることとなっております。新しい企画も準備中ですので、次号も楽しみにしてください。

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

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
鈴木 忍 日本ペーリングガイングハイム株式会社

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
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2F TEL.03-3511-9795 FAX.03-3511-9788 <http://www.jsi-men-eki.org/>

JSI Newsletter vol.21 No.1 日本免疫学会ニュースレター [日本免疫学会会報] 第21巻 第1号 (通巻40号) 2012年10月20日

Vol.21 No.1

Autumn 2012/10/20

日本免疫学会会報

The Japanese Society for Immunology Newsletter

JSI Newsletter



特集

腸内フローラと免疫

学術集会へのお誘い／新理事長メッセージ／うちのとくいわざ「感染実験」
岸本Award受賞者より／免疫学発見物語／免疫ふしき未来2012報告
サマースクール報告

CONTENTS

学術集会へのお誘い	P 3
審良 静男	
新理事長メッセージ	P 4
斎藤 隆	
特集 腸内フローラと免疫	P 5
大野 博司／本田 賢也／鈴木 敬一郎／香山 尚子・竹田 潔／手塚 裕之・橋本 俊聰／服部 正平	
免疫学発見物語	P 11
坂口 志文	
うちのとくいわざ「感染実験」	P 12
松崎 吾朗／川口 寧／安田 好文／伊藤 靖／西城 忍	
学会報告	P 17
佐藤 莊	
岸本Award	P 18
大内田 理佳／澤 新一郎／高村 史記／松村 隆之／伊藤 利洋／高橋 健太郎／中溝 聰／渡邊 康春	
若手の広場	P 22
尾崎 富美子／竹馬 俊介／七田 崇	
免疫学ことはじめ	P 25
篠原 信賢	
新しい研究室を開くにあたって	P 26
木下 茂美／竹内 理／小林 隆志／星野 克明／長谷 耕二／植松 智／峯岸 克行	
海外便り	P 29
西村 知泰／中谷 真子／保田 朋波流／鎌田 信彦／島田 賢一	
寄稿	P 32
矢倉 英隆	
免疫ふしき未来 2012	P 33
後飯塚 優	
サマースクール	P 34
渋谷 和子／大熊 敦史／彦坂 茉里	
Information	P 36
編集後記	
安友 康二	

日本免疫学会 学術集会へのお誘い



第41回日本免疫学会・学術集会会長

審良 静男

会員の皆様におかれましては、ご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、本年2012年12月5日～7日の3日間、神戸市の神戸国際会議場、神戸国際展示場、神戸ポートピアホテルにて第41回日本免疫学会学術集会を開催することとなりました。本年の集会からは、開催地が神戸ポートピアと幕張メッセの2か所に固定されることになります。会場の固定により、これまで以上に、学術集会の企画が重要となってきます。これまで同様、本年も最先端の研究者から学生までを含む様々な方々が満足できる学術集会にしたいと考えております。より多くの若手の参加を期待して、本年より学生の学術集会参加費が、これまでの5,000円(事前登録)から2,000円に下げられました。

昨年は、自然免疫がノーベル賞の受賞対象となりました。近年の免疫学研究は、自然免疫と獲得免疫との相互作用とその制御機構の解明が急速に進む中で、これまで研究の中心であった分子・細胞の機能研究から、イメージング技術やバイオインフォマティクスを用いて、免疫細胞内での分子の網羅的解析や時・空間的解析、さらには、組織・個体レベルでの免疫応答の理解に変化しております。ヒトの免疫学の重要性がますます強調され、感染症やアレルギー・自己免疫病などの治療に対する新しいアプローチが積極的に求められております。このような状況の中で、本学術集会の国際シンポジウムでは、主に自然免疫とシグナル、エフェクターT細胞と神経－免疫相互作用、リンパ球の動態制御とイメージング、炎症の持続と寛解、粘膜バリアの維持と破綻、自己免疫疾患・アレルギーの分子メカニズム、免疫におけるトラスレーショナル・リサーチなどを企画しております。また、新しい試みとして「システム免疫学」に関しても議論したいと考えております。シンポジウムに対するアンケートにフィードバックする形で、本年のシンポジウムでは、外国人シンポジストとなるべく多く招待することにいたしました。昨年から開始され、好評だったレビュートークを今年も取り入れ、座長のお一人に講師をお願いし、その後の国際シンポジウムでの講

演内容の理解を助けるような日本語によるレビューをしていただきます。さらに、Late breaking talkの枠を設けることにより、最新の話題も取り込みたいと考えております。

昼には関連分野セミナー、テクニカルセミナー、クリニカルセミナーも多数企画して、参加者の多様な興味に応えるとともに、基礎・臨床の両分野での最先端の研究成果の理解に役立てる企画を目指します。午後のワークショップでは、テーマごとに選ばれた演題が口頭発表されます。質疑や討論を通じて、自身の研究が進展したり、共同研究にまで発展してほしいと思います。ワークショップの最後には、ポスター発表者全員による「1 minute presentation」を行った後、ポスター会場に移動して、引き続き参加者間で活発な討論を行っていただきます。このように皆様が積極的に参加していただける学術集会を目指します。本学術集会が、貴重な情報交換の場となり、そこから新しい知的交流や共同研究が生まれ、今後の研究の発展につながることを強く期待しています。

今回の学術集会の特徴は、ワークショップの発表の英語化の推進と「1 minute talk」の完全英語化です。これは、次回の清野大会長が、学術集会の完全英語化を企画されていることを考慮し、その橋渡し役を今回の集会は担うものと考えております。社会のグローバル化に伴い、近隣諸国の学術集会が積極的に英語化しており、日本免疫学会もその流れに取り残されないようにする必要があります。

会員の皆様は勿論、現在は会員でない方も是非この機会にご参加頂き、世界をリードする日本の免疫学研究を肌で感じていただくとともに、さらなる発展のために、特に若手の方の積極的な参加と発表を期待しております。2年前、第14回国際免疫学会議が行われ、大成功に終わった神戸市で、ふたたび同じ感動・興奮を味わっていただけたらと思います。学会員の皆様の積極的な参加をお待ちしております。



日本免疫学会 理事長

齊藤 隆

理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター

理事長就任にあたって

この度、菅村和夫理事長の後任として、2012-14年の2年間の任期で第18代日本免疫学会理事長に就任することになりました。大変光栄に存じますとともに、責務の重要性に身が引き締まる思いです。

現在、日本免疫学会は、1971年の創立から40年余を経て、5,000名を越す会員を有し、100周年を迎える米国免疫学会に次ぐ世界2位の会員数を誇る、世界の免疫学をリードする学会として発展しました。免疫学は、これまで生物学領域で常に先導的な役割を果たし、数々のエポックメイキングな発見の下に発展してきました。昨年の自然免疫に対するノーベル医学賞の授与に象徴されるように、免疫学は、生命科学の根幹の研究が生体防御・疾患への橋渡しに繋がる重要な分野であり、生命科学の研究成果が国民の健康や医療に貢献することが強く要求されている今日、特に疾患克服を目指した免疫システムによる制御への発展が期待されています。とりわけ、アレルギーや自己免疫および感染症など免疫疾患の増大や高齢化社会などの社会的変化の中で、免疫疾患の克服が免疫学への大きな社会的要請であり、それはまた発展してきた免疫学の21世紀の課題に他なりません。疾患の解明と克服の為には、生体のダイナミックな制御システムを解明する統合的科学としての免疫学を発展させ、基礎・応用・臨床を問わず、新たなブレークスルーとしての研究成果や応用技術が望られます。それらの発展のために、活力ある独創的な研究を担う若い人材育成と、そのための研究環境の整備、両者が必要であり、日本免疫学会として、積極的にこうした課題にも努力したいと考えています。

こうして目覚ましく発展してきた日本免疫学会ではあります、この数年は学会会員数や学術集会の演題数も漸減しており、特に若い研究者・学生の参加の減少は、今後の免疫学と学会の発展への懸念です。研究環境が厳しくなる中、将来への不安、研究費の獲得、重複する学会・集会、などの理由に基づくと思われますが、日本免疫学会の発展のために、これらに対する対策が急務となっています。

安定した研究環境と研究経費・ポジションを確保して、活力

のある若い研究者を育成維持するために必要な、科学行政のあり方への積極的な取り組み、研究環境の改善にも取り組みたいと思います。学会としては、より魅力ある、参加しやすく、発表したい学術集会の創出-医学系に留まらない幅広い分野から、免疫を取り巻く関連・応用分野から、また関連する臨床系学会との連携を進めて臨床分野からも、多様な会員が参加し交流発表できる学会を創出します。学生会員の会費・参加費の大幅減額とともに、日本語での発表、魅力ある学会会場、等の検討を進めます。これらと平行して、一昨年、神戸で開催され大成功に終わった国際免疫学会を経て、更に世界をリードする、国際的なレベルの内容の学会に発展させ、諸外国の学会との積極的な交流による国際化、アジアの拠点としての活動を更に進めます。一方、2005年度のNPO法人化を機に、免疫学会は社会貢献活動にも積極的に取り組んで来ていますが、大好評の「免疫ふしぎ未来」をはじめとして、一般社会に対して、より広く免疫学の魅力と重要性をアピールする活動も広げ、免疫研究への一層の理解と、啓蒙に努めてゆく所存です。

これまで築き上げられてきた輝かしい日本免疫学会の伝統と成果を継承し、本学会の使命としての「会員相互の連携を強め、オープンで活力ある日本免疫学会をより発展させ、もって免疫学の新たな発展を促進する」ために微力ながら全力で努力する所存です。これまで、初代のあり方検討委員会、教育推進委員会および学術委員会の各委員長として、免疫学会の発展と改革に取り組んできた経験を活かし、より一層の学会の発展に努力したいと思います。つきましては、本学会の活動・運営に関して、会員皆様からの、忌憚のないご意見・ご提案をいただけますよう、またご協力とご支援をお願い申しあげます。

なお、私の就任に伴い、総務委員会委員長として三宅健介先生(東大・医科研)、財務委員会委員長は石井直人先生(東北大)、諮問委員会としてのあり方検討委員会委員長は瀧伸介先生(信州大)にお願いし、これら諸課題に共に取り組んで参ります。

腸内細菌の監視を司る上皮細胞、M細胞

理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
免疫系構築研究チーム チームリーダー

大野 博司

「腸内フローラと免疫」というテーマのニュースレターの特集中にあたり、「腸内フローラと免疫系の構築」(私たちのチーム名と同じだから、という理由でもなかろうが)という仮題を頂いた。御存知の通り、われわれの体内外の境界をなす皮膚および粘膜には多くの細菌が棲息している。特に大腸では100兆個以上と、約60兆個とされるわれわれの体細胞の総数を凌駕する菌数が常駐し、この腸内フローラは宿主と相互作用することで、炎症性腸疾患や大腸がんなど直接腸に関連する疾患のみならず、近年では肥満や糖尿病などの生活習慣病やアレルギー、さらには神経疾患との関係も示唆されており、医学的にも社会的にも注目すべき存在である。

無菌マウスではパイエル板をはじめとする腸管関連リンパ組織は発達しておらず、腸内フローラの存在はまさにわれわれ宿主の免疫系の構築と密接に関係している。地球上の全バイオマスの1/2以上を細菌類が占めているとの試算もあるように、世の中は細菌に満ちており、われわれのからだへの細菌の定着は不可避である。むしろわれわれの大腸は最適なファーメンターであり、地球上のあらゆる環境より遙かに高密度の腸内フローラの常在を許している。とは言っても、われわれの腸管免疫系は野放しに腸内フローラの定着・増殖を許しているわけではなく、AID欠損マウスの例でもわかるように腸内にどのような細菌がいるかを常に監視し、これを抑え込もうとしているのである(詳細は鈴木先生の項参照)。

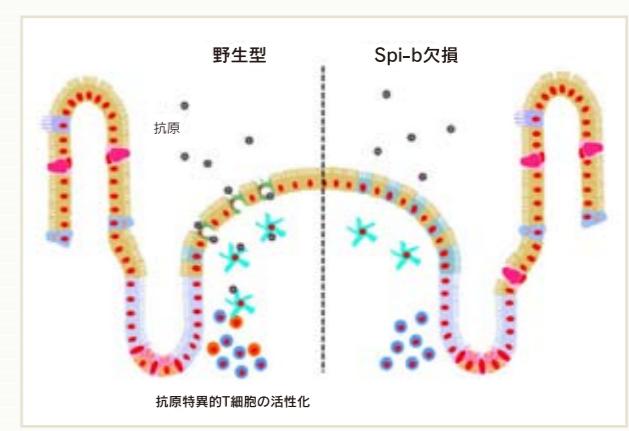
この、腸内細菌の監視に重要な役割を果たすのが、私たちの研究室の主要な研究対象のひとつであるM細胞である。M細胞は腸管関連リンパ組織のリンパ濾胞を覆うfollicle-associated epithelium (FAE)と呼ばれる上皮領域にのみ存在する、抗原の取り込みと樹状細胞への受け渡し(ファゴサイトーシスとトランスサイトーシス)に特化した腸管上皮細胞である。私は十余年前に免疫学と細胞生物学の融合を目指し(JSIニュースレター Vol.8, No.2の拙文参照)、辿り着いた答えがM細胞であった。当時は、その発見から30年近く経っていたにもかかわらず、M細胞は数が少なく特異的マーカーもないことから高純度で単離することは難しく、M細胞研究は形態学が主流であり生化学・分子生物学的研究はほぼ皆無であった。しかし、マイクロアレイに代表される網羅的解析手法の普及に伴い、M細胞マーカーの単離やその機能解析が徐々に報告されるようになった。

私どもも、マイクロアレイを用いたM細胞特異的遺伝子同定法を開発し、glycoprotein 2 (GP2) という分子がM細胞特異的に発現し、ネズミチフス菌や大腸菌の取り込み受容体として、その後の特異的腸管免疫応答の誘導に重要であることを報告した²。また、その生理的役割のはっきりしないブリオン蛋白質がM細胞に強発現しており、人獣共通感染症の原因菌で

ある*Brucella abortus*の取り込み受容体として機能することも報告している³。

一方M細胞の分化に関しては、Ifor Williamsのグループが、腸管ではFAE直下の間質細胞のみが特異的にサイトカインRANKLを発現していること、RANKL欠損マウスではM細胞が消失し、逆にRANKLをマウスに投与すると本来M細胞の見られない絨毛上皮に異所性にM細胞が出現することから、RANKLによるシグナルが上皮細胞におけるM細胞の分化に重要であることを報告した。私どもは、Williamsらとの共同研究によりRANKL投与後早期に発現誘導の見られる転写因子を探索した結果、Spi-Bを見出した⁴。Spi-BはEtsファミリーの転写因子であり、B細胞や形質細胞様樹状細胞といった血球系細胞に限局して発現すると考えられていた。そこで、大阪大学の改正恒康教授との共同研究によりSpi-B欠損マウスのFAEを調べたところ、M細胞がほとんど認められないことが明らかとなつた。γ線照射したSpi-B欠損マウスに野生型マウスの骨髄細胞を移植した骨髄キメラにおいてもM細胞は出現しないことから、血球系ではなく上皮細胞内在性のSpi-Bの発現がM細胞の分化に必要であることが示唆された。これに伴いSpi-B欠損マウスでは、M細胞から取り込まれることが知られているネズミチフス菌やエルシニアのパイエル板への取り込みや、ネズミチフス菌を経口投与した際のパイエル板におけるネズミチフス菌特異的T細胞の活性化も著明に減弱していた⁴。すなわちSpi-Bは、これまで不明であった腸管上皮細胞におけるM細胞分化のマスター・レギュレーターとして機能していることが明らかとなつた(図)。

M細胞はネズミチフス菌など病原菌のみならず、常在菌である腸内フローラの制御にも重要であると考えられる。宿主-腸内フローラ相互作用の理解をより深めることにより、予防医学、健康科学の観点から多少とも社会に貢献できれば幸いである。



- <文献>
- 1.Hase K et al., DNA Res. 12: 127-137, 2005
 - 2.Hase K et al., Nature 462: 226-230, 2009
 - 3.Nakato G et al., J. Immunol. 189: 1540-1544, 2012
 - 4.Kanaya T et al., Nat. Immunol. 13: 729-736, 2012

腸内細菌によるT細胞分化



東京大学大学院 医学研究科免疫学講座
本田 賢也

近年、我々の体に常在する腸内細菌が、感染という現象の枠組みを越えて広く生体の恒常性維持に関わる事実が明らかとなり、生物学に新たな展開がもたらされています。特に、免疫システム構築における腸内フローラの役割は、トップジャーナルに続々と報告され、関心を集めています。

腸内細菌の影響は、無菌(Germ-Free)動物や抗生物質を投与された動物の解析により研究されてきました。例えば、Germ-Freeマウスではバイエル板や腸間膜リンパ節が非常に小さく、脾臓においてもB細胞領域・T細胞領域の形成が不十分であることは古くから知られています。またGerm-Freeマウスあるいは腸内細菌の構築が未熟な新生仔においては、全身のCD4陽性T細胞応答がTh2に偏っています。さらに、消化管上皮細胞は、抗菌ペプチドを大量に産生していますが、抗菌ペプチド産生もGerm-Free環境では減弱します。消化管には非常にユニークな免疫細胞が多数存在しています。こうした消化管にユニークな免疫細胞の分化・機能も、腸内細菌が深く影響を与えることが知られています。例えば免疫グロブリン-A(IgA)産生形質細胞、上皮間リンパ球(intraepithelial lymphocyte; IEL)、 $\gamma\delta$ T細胞は、消化管粘膜特有の細胞として古くから研究されていますが、いずれの細胞も、Germ-Free環境では減少します。また最近、例えばナチュラルキラー細胞(NK細胞)の細胞表面マーカーを発見しながらNK活性を持たず、インターロイキン(IL)-22を高産生する細胞や、リンパ組織誘導細胞(LTi細胞)と呼ばれる自然免疫リンパ球集団も、消化管に非常に多く存在し、その機能において腸内細菌が影響を与えることも示唆されています。これら一連の異常は、Germ-Freeマウスに腸内細菌を投与する、あるいはspecific-pathogen-free(SPF)環境下で数週間飼育すると正常に回復します。

こうした研究背景の中、私たちが注目して研究しているのは、腸内細菌のT細胞分化への影響です。特にTh17細胞と制御性T細胞(Treg細胞)を研究しています。Th17細胞とTreg細胞は、いずれも消化管に恒常的に多数存在しています。そしてその数・機能が、腸内細菌の存在によって制御されていることがわかつてきました。即ち、Germ-Freeマウスにおいては、Th17細胞とTreg細胞の数が減少します。また通常、消化管Treg細胞は、その多くがIL-10を高産生するのですが、Germ-Free環境下では、IL-10を産生できないTreg細胞がほとんどを占めるようになります。そしてノトバイオートマウス(定着している微生物をすべて把握できている動物)を用いたスクリーニングによって、腸内細菌の中でも、セグメント細菌(Segmented filamentous bacteria)がTh17細胞を特異的に誘導することを明らかにしました。また一方、同じ方法を用いて、Treg細胞を同定する細菌として、クロストリジウム属菌を同定しました。ノトバイオートマウスによるスクリーニングとは、具体的には個別の無菌アイソレー

ター内で、個別の腸内細菌株を無菌マウスに投与し、個別の菌だけが定着したマウスをシリーズで作製していくと言ういわば in vivoスクリーニングです。幸い日本には、非常に高いマウスの無菌化技術があり、遺伝子変換マウスも簡単に無菌化できます。また長年の日本の腸内細菌学者の努力によって、腸内細菌菌株のライブラリーが豊富に存在しており、腸内細菌の培養法もしっかりとしたものが確立しています。このような日本の腸内細菌学の先駆者達によって構築してきたシステムを活用することで、個別の腸内細菌による影響を、誰もが研究することが出来る環境が整っています。私たちもこうしたシステムを、例えば当時、竹田潔教授とコネクションがあったヤクトル中央研究所の梅崎良則博士や、東京大学農学部の伊藤喜久治博士に教えて頂き、Th17とTreg細胞を強力に誘導する腸内細菌種の同定につながったわけです。

同定したセグメント細菌やクロストリジウム属菌は、マウスの消化管に由来するマウスの常在細菌株です。そこで現在は、ヒトの腸内細菌から、同じような機能を持つ細菌の探索を行っています。また、セグメント細菌やクロストリジウム属菌が、どのような分子メカニズムでTh17やTreg細胞を誘導しているのかはまだ明らかになっていません。これらの細菌に由来するどのような抗原が、Th17やTreg細胞かもわかつていません。そもそも誘導されたTh17やTreg細胞が、セグメント細菌やクロストリジウム属菌を認識するのかどうかもわかつていない状況です。今後この分子メカニズムを明らかにする必要があり、またそうすることによって、様々な疾患治療に応用できる可能性が広がると考えています。



無菌ビニールアイソレーター

粘膜免疫による腸内細菌の選択



京都大学医学研究科 AKプロジェクト
鈴木 敬一朗

ヒトにおける腸内細菌の数は約100兆個と言われており、約60兆個存在する真核細胞の数を上回っている事が知られています。この大量の腸内細菌がどのような役割をもち、なぜ宿主の健康を脅かす事なく制御されているのかは古くからの疑問であった。16S rRNAの大規模シーケンス法の開発、免疫学研究における無菌動物使用の普及や、腸管免疫細胞サブセットの新規同定と機能解析の進展などにより、最近になってこの分野における新知見が次々に産み出されている。

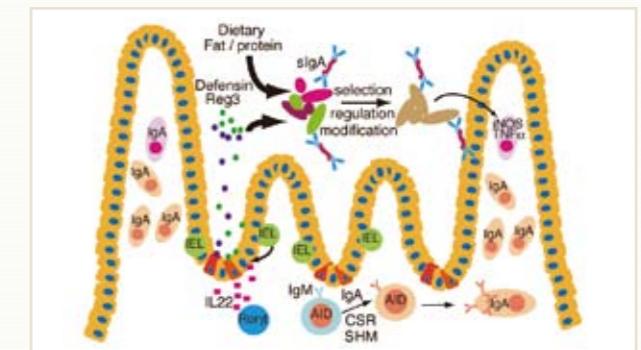
共生常在菌は様々な因子によって制御されており、例えば腸管と皮膚では異なる種類の細菌が定着しているし、同じ腸内細菌でも宿主によってその構成は異なっている。ごく最近、組織あるいは宿主に固有な細菌種による刺激が皮膚や腸管の正常な免疫機能の維持に必要である、という事が改めて示された。これは、宿主の機能にとって重要であるのが局所の組織環境において選択された一部の限られた種類の細菌であるという事を示唆しており、そのような共生菌を選択する「圧力」について明らかにしていく事は今後さらに重要なテーマとなるであろう。腸管では、脂肪や炭水化物などの食餌成分や、それらの因子と細菌間の相互作用により産生される代謝産物が共生菌に対する一つの重要な選択圧を形成している。また、腸管上皮は腸内細菌に対して物理的なバリアーを形成するだけではなく、defensinやReg3などの抗菌ペプチドを分泌して腸内細菌そのものの制御にも大きな役割を果たしている。これらの分子は上皮間リンパ球IEL)や自然リンパ球(ILC)が産生するIL22をはじめとしたサイトカインの刺激などによって分泌され、腸内細菌と宿主免疫細胞が直接に反応する最前線の防御機構として重要な役割を果たしている。腸管内に大量に分泌されるIgAは腸内細菌を直接殺菌する作用には乏しく、大部分の腸内細菌はIgAと結合してコートされた状態で存在している。分泌IgAは腸内細菌の選択圧として大きな役割を果たしているが、それがどのメカニズムによるものなのかは明らかではない。しかしながら、この領域の研究では腸内細菌と宿主間の興味深い関係を示す知見が得られている。

AID(activation-induced cytidine deaminase)は免疫グロブリン遺伝子のクラス組替え(CSR; class switch recombination)と体細胞高頻度点突然変異(SHM; somatic hypermutation)に必須の分子であり、AID欠損マウスでは免疫グロブリンのCSRが行われない為に腸管IgAを産生する事ができない。AID欠損マウスの小腸では、培養が不能であるセグメント細菌(SFB; segmented filamentous bacteria)を始めとした嫌気性菌が異常に増殖する。SFBは腸管免疫組織を強く刺激してIgA+B細胞やTh17細胞を誘導する事が示されているが、AID欠損マウスではバイエル板のリンパ濾胞の過形成に代表される粘膜免疫細胞の過剰反応に加え、脾臓など全身の免

疫組織においても免疫細胞が過剰に活性化されて胚中心の肥大化が誘発される。AIDは免疫グロブリン遺伝子のCSRとSHMと共に制御しているが、AID遺伝子に点突然変異を導入してSHMのみを制御できなくさせたAIDG23SマウスでもAID欠損マウスと同様の表現型が認められる事が最近の研究により明らかとなった。これは、腸管粘膜上において、抗原特異的に作用するIgAが腸内細菌の制御に重大な役割を果たしている事を示している。実際、無菌マウスに特殊な大腸菌を1種類のみ定着させた場合に誘導される腸管IgAは他の細菌には反応せず、この大腸菌に特異的な抗体である事が示されている。

抗原特異的IgAの存在下では、常在細菌自体がその性質を変化させる事が観察されている。ヒトの腸内常在細菌であるBacteroides thetaiotaomicronは、その莢膜多糖類(capsular polysaccharide)であるCPS4に特異的なIgAと反応すると別の多糖類(CPS5)の発現が誘導され、さらに宿主に対する炎症性シグナルの誘導能が低下する。この知見は、抗原特異的なIgAが腸内細菌の構造と機能を多様化させる事により、炎症を惹起する事なく宿主と細菌の共生を可能にする役割を果たしているという事を示している。

分泌IgAなどの選択圧によって最終的に形成された腸内細菌のそれぞれがどの影響を宿主に及ぼすのかについては、特にT細胞サブセットの形成においてその重要性が明らかにされつつある(本田氏の稿参照)。また、腸管の粘膜固有層に存在するIgA産生形質細胞の一部がTNF- α とiNOSを産生する事が最近報告されたが、このような免疫細胞の機能的多様性の獲得にも腸内細菌が「適切に」選択される必要があるのかどうかは興味深い。さらに、宿主の生理的な選択圧によって獲得された腸内細菌の種類と機能が炎症状態でどのように変化するのかを明らかにしていく事により、炎症性腸疾患などに対する新たなアプローチ方法を開発していく事は今後の重要な課題であると考えられる。



腸内細菌の選択に関する模式図。腸内細菌の種類と数を制御する因子は少なくとも以下の3つが考えられる。1)脂肪、蛋白質、炭水化物などの食餌成分と、腸内細菌がこれらを消費して産生される代謝産物。2)腸管上皮から産生される抗菌ペプチド; Ror γ +

腸管の免疫応答と制御性ミエロイド(Mreg)細胞



大阪大学大学院 医学系研究科免疫制御学教室
香山 尚子/竹田 潔

近年、腸管免疫系を構成する多彩な細胞集団による生体恒常性維持機構の破綻が炎症性腸疾患(IBD)だけではなくアレルギーや自己免疫疾患にも関与することが明らかとなっている。そのため、腸管免疫系の恒常性維持機構の解明は、IBDや喘息、関節リウマチなどの多様な疾患に対する治療および予防法の確立に貢献するものとして、近年注目されている。

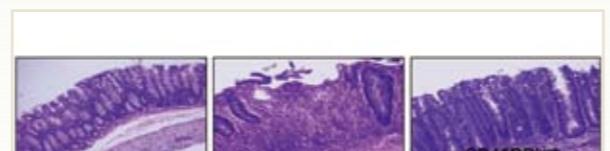
腸管組織は多様な外来異物に曝されるため、Th1/Th17細胞による炎症応答と同時に免疫寛容を誘導する制御性T(Treg)細胞がその恒常性維持に重要な役割を果たすことが報告されている。これまでに、腸管組織においてT_{reg}細胞を誘導することにより免疫寛容に関与する腸管樹状細胞が報告されているが、直接エフェクターT細胞に作用することで腸管炎症を抑制する自然免疫細胞の存在は明らかになっていなかった。本稿では、我々が最近同定した、エフェクターT細胞の増殖をcell-cell contact依存的に抑制し腸管免疫系の恒常性維持に寄与するCX₃CR1^{high}制御性ミエロイド(Mreg)細胞について紹介する。

これまでに、CX₃CR1^{GFP}マウスの解析により腸管粘膜固有層内のCD11b⁺CD11c⁺細胞はCX₃CR1^{high}, CX₃CR1^{intermediate(int)}, CX₃CR1⁻細胞の3群により構成されることが明らかとなっていたが、詳細な機能については解析が行われていなかった。そこで、我々は、大腸粘膜固有層に存在するCX₃CR1^{high}, CX₃CR1^{int}, CX₃CR1⁻CD11b⁺CD11c⁺細胞の機能を解析した。はじめに、ナイーブT細胞を各細胞集団と共に培養したところ、CX₃CR1^{int}細胞はTh17細胞の分化を促進すること、CX₃CR1⁻細胞はTh1/Th17細胞の分化を誘導することが示された。一方、CX₃CR1^{high}細胞はTh1/Th17細胞やT_{reg}細胞の分化を誘導しなかった。次に、CX₃CR1^{high}細胞がT細胞増殖に影響を及ぼすのではないかと考え解析を行った。しかし、腸管樹状細胞はCD4⁺T細胞の増殖を顕著に誘導するのにに対し、CX₃CR1^{high}細胞はT細胞増殖誘導能を示さなかつた。ところが、CD4⁺T細胞と腸管樹状細胞の共培養中にCX₃CR1^{high}細胞を加えたところT細胞増殖が顕著に抑制された。in vitroにおいてCX₃CR1^{high}細胞のT細胞増殖抑制能が示されたため、腸管組織の恒常性維持における機能解析を行った。CD45RB^{high}CD4⁺T細胞をSCIDマウスに大腸粘膜固有層由来のCX₃CR1^{high}細胞を移入し、T細胞依存性の腸管炎症の制御における役割を解析した。その結果、CX₃CR1^{high}細胞が粘膜固有層においてCD4⁺T細胞の増殖を抑制することにより腸管炎症の発症を抑えることが明らかとなった(図)。これらの結果より、CX₃CR1^{high}細胞が腸管免疫系の恒常性維持に深く関与する新規の細胞集団であることが示唆され、制御性ミエロイド細胞(Mreg細胞)と命名した。

共培養実験中に、腸管樹状細胞に比べMreg細胞がT細胞と

高親和性に結合する傾向が見られたため、Mreg細胞における細胞接着分子の発現について解析を行った。その結果、腸管樹状細胞に比べMreg細胞ではICAM-1, VCAM-1の発現が顕著に亢進していた。一方、Mreg細胞ではCD80/CD86の発現が顕著に低下していること、また、Mreg細胞におけるCD80/CD86の発現抑制にIL-10/Stat3シグナル経路が重要な役割を果たすことが明らかとなった。これらの結果より、Mreg細胞はICAM-1, VCAM-1を高発現しCD4⁺T細胞と高い親和性で結合する一方、IL-10/Stat3シグナル依存的なCD80/CD86の発現低下により結合したCD4⁺T細胞への増殖活性シグナルを抑制する2段階のメカニズムで腸管粘膜固有層に存在するT細胞応答を制御し腸管免疫系の恒常性維持に寄与することが明らかとなった。

本研究では、マウス腸管組織においてT_{reg}細胞と同様にT細胞増殖を直接制御する自然免疫細胞; Mreg細胞を同定し腸管免疫系の恒常性維持における重要性を明らかにした。今後、ヒト腸管組織におけるMreg様細胞の同定およびその作用機序を明らかにすることにより新たな治療法開発に結び付くことが期待される。



CX₃CR1^{high} Mreg 細胞投与による腸管炎症抑制

CD45RB^{high}CD4⁺細胞を移入したSCIDマウスにPBS(中図)またはCX₃CR1^{high} Mreg細胞(右図)を投与した。4週間後、大腸組織を回収しヘマトキシリン・エオシン染色により組織学的な解析を行った。CD45RB^{high}CD4⁺細胞未投与群(左図)に比べ、CD45RB^{high}CD4⁺細胞のみを投与した群(中図)では激しい炎症症状が観察されたが、CX₃CR1^{high} Mreg細胞投与(右図)により劇的な炎症症状改善が説明された。

腸管樹状細胞に関する最近の知見



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/橋木 俊聰

産誘導を促進することができる。

では、腸管DCのユニークな機能はどのように付与されるのであろうか。腸管DCのRAやAPRIL/BAFFの発現レベルは全身免疫系のDCと比較して著しく亢進していることから、これらの発現は腸管特異的な刺激により付与されると考えられている。実際、腸内常在菌やその菌体成分はIgAクラススイッチの誘導に重要なTNF- α /iNOS生産性DC(CD11b⁺CD8 α -CX₃CR1⁺)、Th17細胞分化やIgA生産を促すTLR5+cDC(CD11b⁺CD8 α -CD103⁺)を誘導する。また、常在菌由来ATPはTh17誘導性CD70+CD11c^{lo}細胞(CD11b⁺CD8 α -CX₃CR1⁺)を選択的に誘導する。TGF- β は不活性型として生産されるが、CD70+CD11c^{lo}細胞はTGF- β を活性型に変換するインテグリン $\alpha v \beta 8$ を発現している。

腸管DCの誘導には上皮細胞やストローマ細胞も重要である。セグメント細菌の刺激依存性に上皮細胞から生産される血清アミロイドAは、cDCにTh17誘導活性を付与する。また、上皮細胞由來RAおよびTSLPはそれぞれDCのRA合成酵素およびAPRIL/BAFFの発現を増強する。さらに、腸管のストローマ細胞からの微量なI型IFN産生は常在菌刺激依存性であり、pDCにおけるAPRIL/BAFF発現を誘導する。腸管DCは、腸内常在菌および上皮細胞やストローマ細胞によるコンディショニングを受けることで腸管に固有の機能を獲得しているものと考えられている。

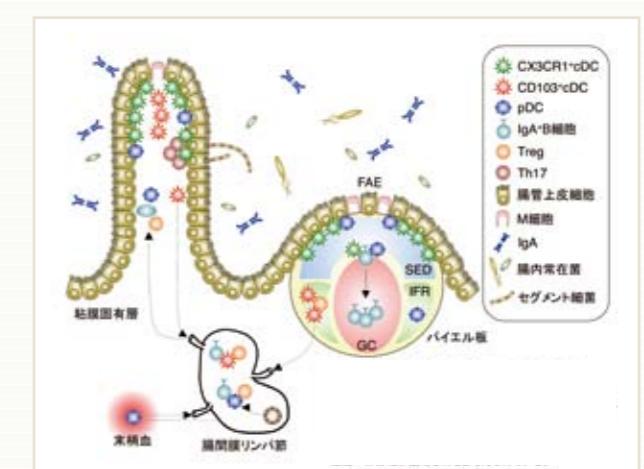


図. 腸管樹状細胞サブセットの分布と機能

CX₃CR1^{+cDC}は上皮直下、CD103^{+cDC}は組織内部に局在しており、pDCは組織全体に散在している。これらDCはバイエル板ではTregやIgA+B細胞、粘膜固有層ではさらにTh17への分化を誘導する。これら組織のCD103^{+cDC}は、いずれも腸間膜リノバ節に遊走するため、同所でもTreg、Th17、IgA+B細胞への分化が誘導されると考えられている。

腸内マイクロバイオームのゲノム科学



東京大学大学院
新領域創成科学研究科 附属オーミクス情報センター

服部 正平

人体には「常在菌」と呼ばれる細菌種が生息する。常在菌の住処は口腔、鼻腔、胃、小腸・大腸、皮膚、陰など全身にいたる。ヒトひとりにはおおよそ 10^{15} 個(1,000兆個)の常在菌が生息し、この数はヒト細胞数の10倍程度になる。また、常在菌の種類は1,000種以上あると考えられ、その種類や菌数、組成比は生息する部位によって異なり、それぞれ固有の細菌集団(細菌叢)が形成されている。もっとも多くの種類と数の細菌が生息する大腸(糞便1グラム)には $\sim 10^{12}$ 個(1兆個)の腸内細菌がいると見積もられている。

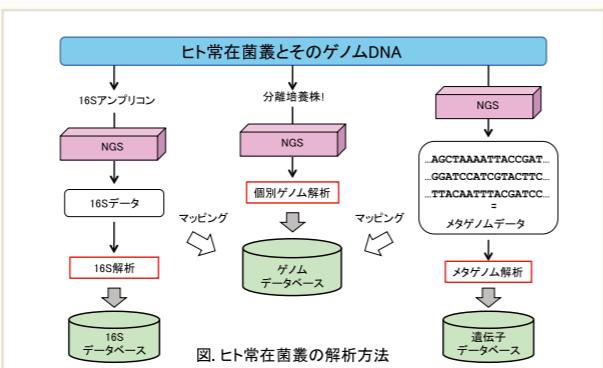
2007年に日米欧中などが参加したヒト常在菌叢の包括的解明をめざした国際コンソーシアム(IHMC: International Human Microbiome Consortium)が設立され(<http://www.human-microbiome.org/>)、数百名の口腔、鼻腔、消化器系、泌尿生殖器系、皮膚の各細菌叢のメタゲノムと16S解析ならびに数千株のヒト常在菌の個別ゲノム解析が今日世界的に進んでいる。また、米国ではHuman Microbiome Project (<http://commonfund.nih.gov/hmp/>)、EUでは腸内細菌叢に特化したMetaHIT Project (<http://www.metahit.eu/>)がそれぞれ立ち上がっている。いずれのテーマも大量のシーケンス解析が土台になったゲノム科学であり、近年における次世代シーケンサー(NGS; Next-Generation Sequencers)の実用化にともない、従来よりもはるかに網羅的に大量のデータが蓄積されつつある(日経サイエンス 10月号、2012)。

図にヒト常在菌叢の基本的な解析法を示す。16S解析はバクテリアの16SリボソームRNA遺伝子(16S)をベースとした菌種解析である。16S解析では細菌叢DNAからPCRにより16S遺伝子を一括增幅し、そのアンプリコンをシーケンスする。従来はアンプリコンを大腸菌にクローニングしていたが、今日ではアンプリコンを直接NGSにより一括してシーケンスする。クローニングを介さないことなどから定量性の高い菌種組成解析が行える。16SデータのOTU(Operational Taxonomic Unit)解析やUniFrac解析(<http://bmf2.colorado.edu/unifrac/>)によって、菌種の特定、菌種組成比、菌叢間の類似度解析などを行う。NGSを用いることにより、1回の稼働で100サンプル(5,000データ/サンプル)の16Sデータを収集できる。

メタゲノム解析は細菌叢のゲノムを直接シーケンスして、メタゲノム配列から遺伝子の同定などのバイオインフォマティクスを行う。「メタゲノム」は細菌叢を構成する各細菌種のゲノムの集合体を言う。メタゲノム解析によって、従来の培養法などによる「細菌種」を指標にした研究ではなく、「遺伝子」つまり、細菌叢の機能を解明する。NGSを用いることにより、一人の細菌叢から数十万の遺伝子がみつかる。もっとも大規模な124人の腸内細菌叢のメタゲノム解析からは約300万のユニーク遺伝子がみつかっている。

個別ゲノム解析では培養可能な細菌株を個々にゲノム解析する。今日、NGSによって十数株を数日内にそのドラフト配列を解読できる。個々の細菌のゲノム配列はその解析だけでなく、16Sやメタゲノムデータの由来する菌種を特定(マッピング)するレファレンスゲノムとしても有用である。今日、700株以上のヒト常在菌のゲノム配列が登録されており(<http://www.hmpdacc.org/>)、腸内細菌叢のメタゲノムデータの約70%がマップされ、その由来を特定できる(つまり、マップされない30%のデータは未知菌種由来する)。個別ゲノム解析では難培養性細菌もターゲットとなっている。難培養性細菌のゲノム解析では、MDA (Multiple Displacement Amplification)を用いてゲノムをインピトロ増幅させる方法が有効である。

私たちのグループは上記の解析パイプラインを構築し、初期においては、糞便や唾液の保存法、細菌叢の分離法と溶菌法、細菌叢からのDNA抽出などのメタゲノム解析を高精度に行うための基本的なプロトコールを確立した。さらに、PCRプライマーの改良などによる定量性の高い16S解析法を開発した。これらの解析パイプラインを用いて、疾病も含めたさまざまな被験者の腸内細菌叢、唾液や皮膚細菌叢の解析を進めている。たとえば、日本人と欧米人腸内細菌叢の比較による日本人に特徴的な遺伝子や代謝経路の特定、健康と疾患患者の腸内および唾液細菌叢の比較による健康または疾患に特徴的な菌種の同定、プロバイオティクス摂取において有意に変動する細菌種の特定、離乳前後を含めた乳児腸内細菌叢の長期的な変動解析、マウスを用いた細菌間ネットワークの解明とその数理モデルの開発、日本人由来の常在菌株の個別ゲノム解析などを進めている。とくに、疾患患者の腸内細菌叢に特徴的な細菌種の検出は、腸内細菌異常が病気の根幹に存在するとする観点から重要であると考えている。疾患において有意に増減する菌種は病気の発症機構の解明につながるとともに治療におけるターゲットにもなりうると考えられる。このようにして得られる腸内細菌叢のデータとともに、腸管内の代謝物や腸管細胞の遺伝子発現データ、細胞生物学や免疫学的数据を収集・統合することも腸内細菌の生理機能を真に理解する上で必要である。



免疫学発見物語

制御性T細胞の発見



WPI大阪大学免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学

坂口 志文

本稿では、制御性T細胞研究35年の始まりの頃について私の個人史をまじえながら述べてみたい。

免疫寛容と自己免疫病に興味を抱き始めた1970年代に、愛知県がんセンター研究所西塚泰章博士の研究室で確立されつづった新生仔胸腺摘出による自己免疫病モデルは、免疫学的に興味深いものであった。この実験系では、生後3日の極めて限られた時期にマウスの胸腺を摘出すると様々な臓器(胃、甲状腺、卵巣など)に、ヒトの自己免疫病と免疫病理学的に酷似した病変が自然発症する。初期には胸腺からなんらかのホルモンが出ていてその欠如による退行病変と考えられた時期もあったが、発症したマウスから調整したT細胞を、同系ヌードマウスに移入すれば、病変を養子移入できること、さらに胸腺摘出後およそ2週間以内に、正常同系のマウスから調整したT細胞を移入すれば自己免疫病の発症を阻止できることから、免疫学的異常によるものと考えられるようになつた。このような自己免疫病惹起能、阻止能をもつT細胞のそれぞれを解析しようとした1970年代末から1980年代初頭は、まだ細胞表面抗原に対する単クローン抗体も市販されておらず、セルソーターもない時代であった。当時愛知県がんセンター研究所実験病理部室長高橋利忠博士の指導で、マウスT細胞分化抗原に対する抗血清を作製し、抗体と補体で特定のT細胞サブセットを除去することでT細胞の細胞表現型を決めていった。例えば、抗Lyt2(CD8)抗体と補体でT細胞を処理するとCD4+T細胞(当時はLyt2-T細胞と呼ばれていた)を調整できるわけである。結果は、どちらもCD4+T細胞であり、当時知られていた細胞表面抗原では区別することができなかつた。この結果の意味するところは、正常胸腺は、自己免疫病の惹起能をもつCD4+T細胞のみならず、自己免疫病発症阻止能を有するCD4+T細胞を産生しており、前者は生後3日以前から産生され始めるが後者は生後3日頃から産生され末梢に放出される可能性である。生後3日で胸腺を摘出し、それ以降のT細胞産生を遮断すると、自己免疫阻止T細胞が減少・欠損しているため、胸腺摘出以前に末梢に放出されていた自己反応性T細胞が自然に活性化、増殖し自己免疫病を惹起すると考えられた。

新生仔胸腺摘出による自己免疫病の実験結果から示唆される二つのCD4+T細胞群、即ち自己免疫阻止能あるいは惹起能をもつCD4+T細胞は、共に胸腺で産生され、正常個体の末梢では前者が後者を優勢的に抑制していると考えられる。このT細胞制御による免疫自己寛容導入維持機構の存在とその重要性を直接的に証明するため、二つのCD4+T細胞群を弁別し、自己免疫阻止CD4+T細胞を正常個体から直接除去した場合に果たして自己免疫病が自然発症してくるかを検討した。京大免疫研究施設増田徹博士の研究室で、BALB/cマウスの脾臓T細胞を様々な抗体と補体で処理して特定のT細胞群を除いたのちBALB/cヌードマウスに移入し、2カ月後に自己免疫病が発症してくるか検討した。その結果、抗CD5(別名Lyt1)抗体、抗CD8(Lyt2)抗体と補体で処理して

調整したCD5^{low}CD4+T細胞を移入した場合に高頻度、広範囲の臓器に自己免疫病が誘導され、正常CD4+T細胞を共移入すると病変の誘導は阻止された。即ち、自己免疫阻止能をもつCD4+T細胞はCD5^{high}分画に存在すると考えられた。この研究結果をそれなりの自負をもって発表したのは1985年であったが、当時、T細胞による免疫抑制の研究は衰退方向にあり、私達の仕事は余り関心を引かなかったよう思う。

自己免疫阻止T細胞の細胞表面マーカーに関して他に重要な研究は、オックスフォード大学のDon Mason, Fiona Powrieによるラットを用いた実験である。彼らは、1990年に、CD45RCの発現程度の多少によってPVGラットCD4+T細胞をCD45RC^{high}, CD45RC^{low}に分け、前者をPVGヌードラットに移入することで甲状腺炎などの自己免疫病の誘導に成功した。即ち、自己免疫阻止能をもつCD4+T細胞はCD45RC^{low}分画にあり、これはマウスのCD45RB^{low}分画に対応する。

自己免疫阻止能をもつT細胞がCD5^{low}かつCD45RB^{low}のCD4+T細胞分画に存在すると考えれば、そのようなT細胞群のより特異的な細胞分子マーカーの探索が可能となる。その仮想分子マーカーを発現するCD4+T細胞群はCD5^{high}かつCD45RB^{low}群に属するであろうし、その細胞群を除去した場合にCD5^{high}群あるいはCD45RB^{low}群の除去に比較して、より広範、より高頻度に自己免疫病が誘導されるであろう。このストラテジーで1995年に見出されたのがCD25(IL-2 receptor α鎖)分子である。CD25+CD4+T細胞はCD5^{high}、CD45RB^{low}であり、CD4+T細胞の約10%を占める。実際、CD25+CD4+T細胞をBALB/cマウス脾臓細胞群から除去し、BALB/cヌードマウスに移入すると糖尿病など様々な自己免疫病が高頻度に誘導され、CD25+CD4+T細胞の共移入により発症は阻止された。正常マウスから高々10%のT細胞を除去するだけで激しい自己免疫病が惹起される事実は驚きであった。制御性T細胞特異的分子マーカーとしてのCD25の発見は、制御性T細胞抑制機能の簡便な試験管内アセイ系の開発と相まって、ヒト末梢血中に存在する相同的の抑制性T細胞の同定に繋がった。このCD25+CD4+T細胞群は、1990年代末から制御性T細胞(regulatory T cells)と呼ばれるようになった。

ここ15年の間に、特に2003年、内在性CD25+CD4+制御性T細胞が転写因子Foxp3を特異的に発現することが示されて以来、制御性T細胞の研究は世界の多くの免疫学者によって急速、活発に展開してきた。その結果、Foxp3+CD25+CD4+内在性制御性T細胞は、自己・非自己に対する免疫寛容の導入、免疫恒常性の維持に極めて不可欠の細胞群であることが広く認識されるようになり、今や、制御性T細胞を標的として、自己免疫病の治療、移植免疫寛容の誘導、有効な腫瘍免疫の導入を目指す臨床応用が始まろうとしている。

細菌感染と免疫 ～最古にして未解決な免疫の問題～



琉球大学熱帯生物圏研究センター
分子感染防御学分野

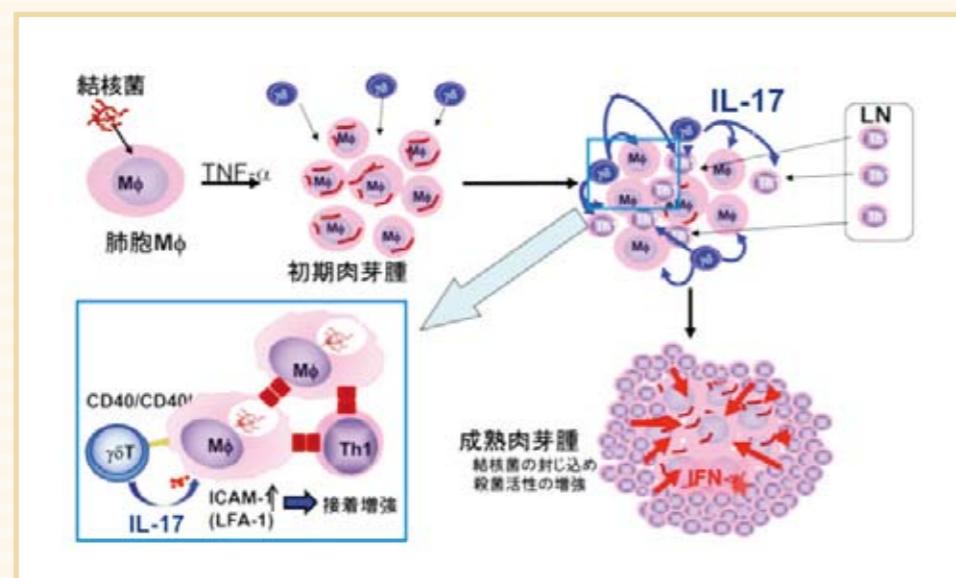
松崎 吾朗

多細胞生物が登場した時点ですでに細菌は存在しており、細菌感染が免疫系の進化に対する最大の選択圧であったと推定されます。また、免疫の進化と並行して病原体も免疫による排除を回避すべく病原因子を進化させてきたと考えられ、その結果、細菌感染はいまだに人類にとっての最大の健康問題であるとともに、未解決な免疫の問題であり続けています。進化した病原細菌の中でも、結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) は最も完成度が高いものの一つと考えられます。ヒトの肺でマクロファージに貪食されるとその殺菌作用を抑制して食胞内で増殖し、一方、免疫系からの圧力が増加しても休眠状態で維持されるため完全な排除は困難です。この「かしこい」細菌による肺結核を撲滅するためには、primaryな感染部位である「肺」における免疫応答とその制御を正確に知る必要があると判断し、私たちの研究グループはマイコバクテリア（結核菌または *Mycobacterium bovis* BCG株）を用いたマウス肺結核モデルの解析を続けてきました。

私たちの肺結核研究における得意技は、先端的技術ではなく、感染に対する免疫応答の経過を個体・組織・細胞レベルで明確に把握していることにつきると考えています。感染後の個体の観察、感染臓器の病理組織学的検索、感染局所に誘導される細胞とその動態の検討など、古典的な方法を用いて正常な免疫応答の全体像を大枠として理解することにより、遺伝子欠損等の

操作の結果として生じた免疫応答の変化を的確に指摘して解析を進めることができます。そのようにして近年見出した現象が、マイコバクテリア感染におけるIL-17依存性成熟肉芽腫形成です。TCR $\gamma\delta$ T細胞がマイコバクテリア感染肺でIL-17を産生すること、この $\gamma\delta$ T細胞によるIL-17産生が欠如する状態（IL-17欠損マウス、あるいはIL-17を産生する $\gamma\delta$ T細胞を選択的に欠損するTCRV γ 4/6欠損マウス）では、結核菌の封じ込めに必要な成熟肉芽腫の形成が障害されることを、当教室の梅村正幸らが組織学的・細胞免疫学的解析により明らかにしました（1,2）。これらの結果から、マイコバクテリア肺感染において、1) 獲得免疫が成立する以前の初期肉芽腫がIL-17非依存的に形成され、そこにIL-17産生 $\gamma\delta$ T細胞が誘導される、2) $\gamma\delta$ T細胞が産生するIL-17がTh1細胞の感染局所への誘導と強固な細胞間接着を誘導し成熟肉芽腫が形成される、という免疫応答過程の存在が推定されました（図参照）。以上の成果は、正常な感染経過の古典的解析から得られた情報を基に遺伝子欠損マウスを検索することにより初めて得られた成果です。

細菌感染に対するin vivoでの免疫応答を研究する場合、病理組織学的検索や細胞の同定などの古典的な解析方法で感染経過の全体像を把握したうえで先端的技術を併用することが有効な戦略であると考えています。



結核菌感染により誘導される成熟肉芽腫形成におけるIL-17の関与

$\gamma\delta$ T細胞はIL-17およびCD40/CD40L依存的に接着分子ICAM-1およびLFA-1の発現を増強することにより、感染マクロファージとTh1により構成される成熟肉芽腫の形成を増強すると考えられた。

<文献> 1. Umemura, M. et al. J. Immunol. 178:3786-3796, 2007.
2. Okamoto Yoshida, Y. et al. J. Immunol. 184:4414-4422, 2010.

マウスでもヒトの病態が再現できるウイルス ～単純ヘルペスウイルス～



東京大学・医科学研究所
感染・免疫部門 ウィルス病態制御分野

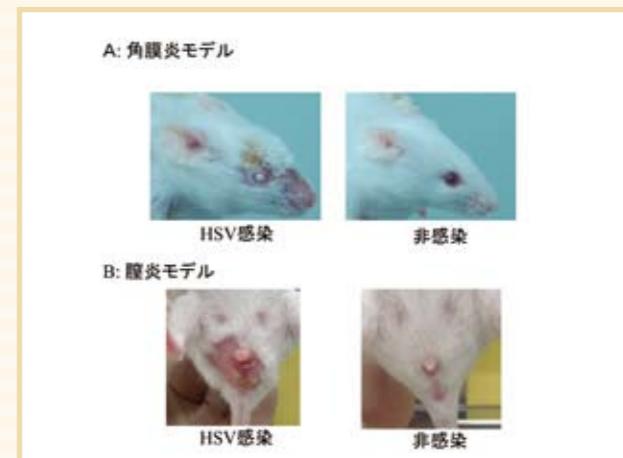
川口 寧

ヒトに病態を引き起こすウイルスは数多く存在するが、ヒトでの病態をマウスで再現できるウイルスは意外にも限られている。そんなウイルスの1つが私達の研究対象である単純ヘルペスウイルス(HSV: herpes simplex virus)である。HSVは、ヒトにヘルペス脳炎、口唇ヘルペス、性器ヘルペス、ヘルペス性角膜炎といった多様な疾患を引き起こす。比較的統計がはつきりしているアメリカ合衆国では、口唇ヘルペスは10人に1人、性器ヘルペスは年間約50～70万人、角膜ヘルペスは年間約30万人が罹患する。年間の医療費は数千億円と推計され、性器ヘルペスはエイズの原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルスの感染危険度を2～4倍程度増加させるという報告もあることから、HSVは医学上重要なウイルスである。

HSVのマウス病態モデルには、脳炎モデル、角膜炎モデル（図A）、膿瘍モデル（図B）などがある。いずれも、ヒトにおけるヘルペス脳炎、角膜ヘルペス、性器ヘルペスの病態を比較的良好に再現する。これらのマウス病態モデルを基礎とし、遺伝子改変マウスとの解析を組み合わせることによって、HSV感染における宿主免疫応答など、宿主側からの解析が行われつつある。一方、ウイルス側からの生体レベルでの解析、つまり、「どのウイルス因子が、どのような機構で、どのような感染現象を引き起こし、病態発現に関与するか？」という解析はほとんど行われてこなかった。その理由として、このような解析において必須であるウイルスの改変が困難であったことが挙げられる。培養細胞における相同組み換え法によるHSVのウイルス改変系は、四半世紀以上前に確立されていた。しかし、150kbpという大型のウイルスゲノムを有するHSVの改変系は煩雑かつ熟練が必要であり、目的の変異ウイルスを作製するのに数ヶ月から数年かかった。我々は、野生型の性状を保持した完全長感染性HSVのゲノムをbacmidにクローニングすることに世界に先駆けて成功した（1, 2）。この完全長感染性HSVクローニングを用いれば、大腸菌の遺伝学を利用して大腸菌内でウイルスゲノムに変異を導入し、その変異ゲノムを抽出後、培養細胞に導入することによって簡便かつ短期間で変異ウイルスを作製することが可能である。培養細胞における相同組み換え法では数ヶ月から数年かかったHSVの改変が、現在私達の研究室では約10日で完了する。私達の研究室では、確立した新しいHSV改変系を利用し、今まであまり解析が行われてこなかった生体レベルでのウイルス増殖機構や病態発現機構に焦点を当て、研究を推進している。これまでに、HSVの新規主要受容体を同定することに成功し、その受容体の阻害が生体レベルにおけるHSV感染を抑制できることを見出し、本受容体の阻害が新しい抗HSV剤の開発に繋がる可能性を報告した（3）。また、HSV蛋白質キナーゼのウイルス因子リン酸化によって制御される感染現象が、HSV病態発現に重要であることを明らかにし（4-8）、神経指向性が高いHSVの新しい神経病原性ウイルス因子の同定（9）にも成功している。一方、免疫学会の先生方との共同研究も以前から進行中である（10-12）。一例を挙げると、昨年度の日本免疫学会賞を受賞された大阪大学微生物病研究所・荒瀬教授のグループは、ペア

型レセプターの1つがHSVの受容体であることを報告したが（10）、その際、私達の研究室で作製されたHSV変異体が貢献している。

生体レベルでのウイルス増殖機構や病態発現機構を解析していると、培養細胞レベルの解析では関与し得ない免疫反応の重要性に次々と直面する。免疫!?と聞くだけで頭が痛かったウイルス研究者である私共も、幸い様々な免疫研究者のサポートのおかげで興味深い知見を蓄積しつつある。遺伝子改変マウスと野生型ウイルスを利用した宿主側からの解析の次にくるのは、必然的に、改変ウイルスと遺伝子改変マウスを組み合わせた解析となると考えられる。これらの解析はウイルス感染とその宿主免疫応答の全体像を解明するためには必須であり、免疫研究者とウイルス研究者との親密な連携によってのみ可能であると思われる。生体レベルでの知見が重要視され、かつ、基礎研究が如何に人類の社会福祉に貢献するかが問われる最近の状況下、医学上重要なウイルスの中でマウス病態モデルを利用可能なHSVは、我々HSV研究者のみならず、マウスを用いた実験にアフィニティーの高い免疫研究者にとっても、自身の研究対象の重要性をアピールするツールとして有用であるかもしれない。今後、ウイルス研究者と免疫研究者のより有機的かつ効率的な共同研究によって、ウイルス学・免疫学それぞれにおける重要な基礎的知見の発見に繋がり、それら基礎的知見を利用した新しいウイルス感染制御法が開発されることを期待したい。



- <文献>
1. M. Tanaka et al., J. Virol. 77: 1382-1391 (2003).
 2. T. Morimoto et al., J. Virol. 83: 11624-11634 (2009).
 3. J. Arii et al., Nature 467: 859-862 (2010).
 4. A. Kato et al., J. Virol. 83: 250-261 (2009).
 5. K. Sagou et al., J. Virol. 83: 5773-5783 (2009).
 6. T. Imai et al., J. Virol. 84: 153-162 (2010).
 7. A. Kato et al., J. Virol. 85: 9599-9613 (2011).
 8. T. Imai et al., J. Virol. 85: 5003-5015 (2011).
 9. M. Tanaka et al., J. Virol. 86: 343-351, (2012).
 10. T. Satoh et al., Cell 132: 1-10 (2008).
 11. T. Suenaga et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 107: 866-871 (2010).
 12. K. Gotoh et al., J. Exp. Med. 207: 721-730 (2010).

うちのとくいわざ

寄生虫感染モデルを用いた免疫応答の解析



兵庫医科大学
免疫学・医動物学

安田 好文

はじめに

先日、当教室で第81回日本寄生虫学会大会を主催したときのご縁で、寄生虫感染をテーマに免疫学会ニュースレターの原稿依頼を頂いた。「うちのとくいわざ」はお題の「寄生虫感染実験」はもちろんだが、それのみならず、喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患モデルや肝炎モデル、関節炎モデルや術後癒着モデルなど、多彩な実験系を持つことではないかと思われる。我々の研究室ではIL-18の発見当初から、IL-18の機能をin vivo, in vitroで解析することで、その生体内での役割を明らかにしてきており、寄生虫感染モデルも大変有用であった。本稿では我々の持ついくつかの実験系のうち、寄生虫感染モデルについて紹介する。

原虫感染モデル

寄生虫は単細胞性の原虫と多細胞性の蠕虫に大きく分けられる。大雑把にいえば、原虫感染はTh1型免疫応答、蠕虫感染モデルではTh2型免疫応答が強く誘導される。我々のところでは原虫によるTh1型免疫応答が誘導される感染モデルとして、リーシュマニア (*Leishmania major; Lm*) 感染モデルとマウスマラリア (*Plasmodium berghei; Pb*) 感染モデルを用いることができる。*Lm*はサシチョウバエを媒介して感染する原虫で、宿主内では主にマクロファージ内に感染する。排虫機序はTh1細胞の産生するIFN γ によるマクロファージの活性化である。*B6*マウスではTh1型免疫応答が誘導されて自然に治癒するが、BALB/cマウスに感染させると逆にTh2型免疫応答が誘導され、排虫できずに感染が遷延して最終的には感染部位が壊死して脱落してしまう。そのため、Th1/Th2バランスやIFN γ 産生に関わる分子や細胞の機能を調べる上で有用である。

蠕虫感染モデル

当研究室では、蠕虫感染のマウスモデルとして、ネズミ糞線虫 *Strongyloides venezuelensis* (*Sv*) と、ヒト鉤虫とよく似たライフサイクルを持つラット腸管寄生線虫 *Nippostrongylus brasiliensis* (*Nb*) という2種類の腸管寄生線虫を用いている。これらは土壤中で卵から孵化した幼虫が皮膚から感染し、肺を経由して小腸へ至り、成虫になって産卵し、糞便中に排泄されるという生活環を持っている (*Sv*には自由生活相もあるが、感染実験とは無関係なので割愛)。研究室では、いずれも感染ラットの糞(虫卵を含む)をろ紙培養して幼虫を得ることができ、これをラットに経皮感染(皮下投与)させることで経代できる。このとき宿主体内ではTh2型免疫応答が誘導され、血中IgE濃度が上昇し、好酸球や好塩基球が増え、腸管には肥満細胞や杯細胞が大量に現れる。しかしこれを排除する免疫機構は異なっており、*Sv*の排除にはTh2細胞と肥満細胞が重要であるが、*Nb*に対してはIL-13の働きが重要である。このように*Sv*と*Nb*はよく似た生活環を持ち、Th2型免疫応答を引き起こすが、異なる排虫機構が用いられるという特徴を持つ実験系であるため、ある分子を調べたい場合に、単純なTh2誘導だけでなく、どのエフェクター機構に関与しているかを調べるのも適している。

排虫能の評価

排虫能の評価は幼虫の経皮感染後の経時的な腸管内感染成虫数計測や糞便中虫卵数の計測が主だが、この方法では皮膚から腸に至るまでの過程における影響も考慮する必要があるため、十二指腸へ直接成虫を移入して、その後の小腸に生着する成虫数を数える方法も用いる。いずれの場合も種々のノックアウトマウスやトランジェニックマウスを用いたり、サイトカインやさまざまな抗体、試薬、細胞などを投与することでさまざまな分子や細胞の寄生虫感染免疫応答における役割を明らかにできる。我々はこのような蠕虫感染モデルを用いてIL-18の蠕虫感染免疫の役割を検証した結果、それまで知られていなかったIL-18による肥満細胞誘導と糞線虫排虫機序を発見してきた。

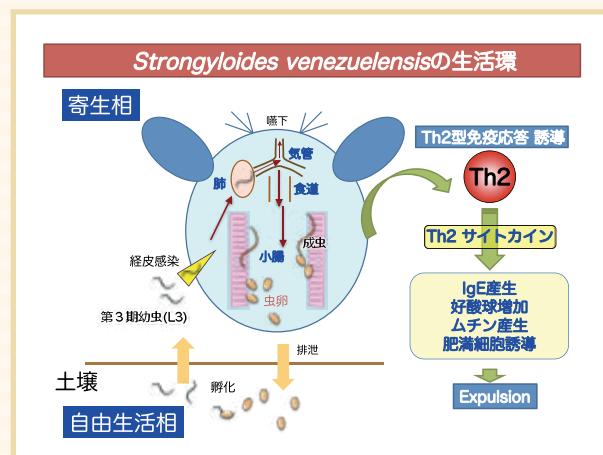
寄生虫関連疾患の評価

また、排虫能のみならず、寄生虫感染に伴って引き起こされる各種臓器の異常も調べることができる。*Sv*や*Nb*に感染すると、肺に好酸球を主体とした著しい細胞浸潤が観察されることが知られており、その発症機序は長年不明であったが、我々はIL-33がナチュラルヘルパー細胞を誘導してT細胞非依存性に好酸球を集積させていることを突き止めた。このように寄生虫に対する宿主の応答を多様な方法で解析できることも「うちのとくいわざ」である。

おわりに

これらの寄生虫感染実験の他にも、我々の研究室では種々のアレルギー疾患モデルや炎症疾患モデルなどの多彩な実験系を擁しており、多面的な研究に大いに役立っている。私自身は特に寄生虫感染系が得意で、独自の研究成果を出すとともに、他の研究者と共同研究も行なっている。

寄生虫感染症は日本国内では稀であり、研究設備などの問題から敷居の高さを感じられるかもしれない寄生虫感染実験であるが、免疫応答という侧面からみればじつに興味深い世界であり、我々の実験モデルを紹介することで、1人でも多くの方が寄生虫感染実験に興味を持って頂ければ幸いである。



サルを用いた感染症研究



滋賀医科大学
病理学講座疾患制御病理学部門

伊藤 靖

はじめに

私の所属する滋賀医科大学病理学講座疾患制御病理学部門ではカニクイザルを用いたインフルエンザの感染実験 (ABLS2及びABSL3)を行っている。今回はサルの特性とサルを用いてどのような解析ができるかを紹介する。

感染症研究にサルを用いる理由

カニクイザルはニホンザル、アカゲザルと同じマカク属のサルである。我々は体重3kg程度の大人のメスを使用している。近縁のアカゲザルと人のゲノムの相同性は93%という報告がある (Science 316, 222, 2007)。そのため他の実験動物よりカニクイザルの免疫、解剖学的構造、内分泌代謝、行動等は人に近いので前臨床研究に用いられるが、それ以外にもサルをインフルエンザ研究に使用する理由がある。

実験用マウスはインフルエンザウイルス抵抗遺伝子Mxに変異があり、さらにインフルエンザウイルス受容体の発現分布が人とは異なる。またインフルエンザウイルスに感染するとマウスでは体温が下がるとの報告があり (Am J Physiol 268, R78, 1995)、人との違いを考慮の上使用する必要がある。そこで、人と似た症状を示すフェレットがインフルエンザ研究では用いられるが、フェレットでは免疫学的解析のためのツールが十分とはいえない。これらの動物の欠点を補うことのできる動物がカニクイザルである。

サルを用いた実験例

2009年にパンデミックインフルエンザウイルスが登場した直後、人から分離されたウイルスをカニクイザルに感染させ、東京大学河岡義裕先生、北海道大学喜田宏先生と共同で病原性の解析を行った。その結果、パンデミックインフルエンザウイルスはこれまでの季節性インフルエンザウイルスと比べて肺でよく増え、肺炎を起こしやすいので、1918年のスペインかぜのウイルスほどの高い病原性はないが警戒する必要があることを報告した (Itoh, et al. Nature 460, 1021, 2009)。その後、本格的な大流行が日本でも始まり、季節性インフルエンザではめったにみられないインフルエンザウイルス性肺炎が大流行の最中にみられたとの報告があり、サルでの病原性は人での病原性をよく反映すると考えられた。このようにサルを用いた実験は人で起こることを予測するのに役立つと考えている。

サルを用いる利点

人の類似点を利用して、高病原性鳥インフルエンザウイルスの病原性の解析、人の臨床試験では行えないようなウイルスによる攻撃試験を伴うワクチン及び治療薬の有効性評価を行ってきた (Itoh, et al. Vaccine 26, 562, 2008; Miyake, et al. J Med Primatol 39, 58, 2010; Kitano, et al. Antimicrob Agents Chemother 55, 4961, 2011)。さらに人では過去の感染歴、ワクチン接種状況によりウイルスの複製効率や症状が修飾を受けることが予想されるが、免疫学的にナイーブなサルを用いると純粹に初

めてワクチンを接種したときの反応、ワクチン及び治療薬の有効性の解析が可能である。また、急性期のサンプルを気管支内視鏡を用いて採取し、テレメトリーシステムを使い昼夜連続して体温を記録し、人では得難い情報を解析している。人の分子に対するモノクローナル抗体の半分以上がカニクイザルでも使用可能であり、免疫学的ツールも充実している。

実験動物としてのサルの問題点

サルを用いる免疫研究の問題点はマウスのような近交系がないことである。これは人のような多様性のある集団を反映する一方で主要組織適合抗原複合体 (MHC) も多様であるので、ペプチドレベルの抗原特異的免疫反応の解析が問題となる。この問題の解決のため、我々は東海大学椎名隆先生との共同研究により本学及びブリーダーのカニクイザルMHC (Mafa) を解析し、フィリピンにはMafa-A1*052:02を持つカニクイザルが多いことを見いたした。さらにMafa-A1*052:02に結合するキラーT細胞エピトープを発見し、ワクチン投与後のペプチド抗原特異的キラーT細胞反応を比較できるようになった。その結果、ワクチンにより誘導されるメモリー反応の詳細な評価が可能となり、より有効性の高いワクチンの開発に貢献できると考えている (Arikata, et al. PLoS One 7, e37220, 2012)。現在、本学動物生命科学センターにおいて特定のMafaハプロタイプを持つサルの繁殖を進めており、今後ワクチン開発のみならず、腫瘍免疫、iPS細胞等の移植の研究にも利用していく予定である。

おわりに

感染実験に限らず種々の研究で臨床試験に進む前にサルで有効性を確認したいとお考えの方は、御連絡ください。お手伝いできることがあるかと思います。



P3A実験室内で気管支内視鏡を用いて、サルの肺サンプルを採取しているところ。化学防護服、N95マスク、HEPAフィルター付きエアフェットードを装着し、実験している。

うちの といわざ

真菌感染実験成功のひげつ



千葉大学
真菌医学研究センター・感染免疫分野

西城 忍

はじめに

安友康二先生から一通のメールを頂いた。「うちのといわざ」で感染実験のシリーズの企画があるので、「真菌感染」について寄稿してはどうか?というお誘いである。さあ、困った。単に尾静注しているだけである。一方で、私は個体を使った実験では、マウス管理が重要な鍵であると常々考えていた。そこで、本題とはちょっとそれるかもしれないが、本稿ではマウスの管理方法と、私が主に実験に使っている *Candida albicans* (*C. albicans*) という病原真菌について記載させて頂くことにした。

マウスの育て方

まず、図1をご覧頂きたい。とても単純なデータで、*C. albicans* 感染後の生存率を示したものである。しかし、この実験では一群10~15匹のマウスを使っており、1つのパネルで約30匹、図全体で、ノックアウト(KO)マウス約90匹、野生型(WT)マウス約90匹、合計約180匹ものマウスを使っている。ではなぜそれだけの数のマウスが必要なのだろうか?まず、パネルbでのサンプル数(n)数は、WTマウス=15、KOマウス=9である。図全体の中で一番有意確率(p値)が小さく有意である可能性が高いデータであるが、この時、ほぼ同じ生存率のデータでもn数が少なければp値は大きくなる。逆にパネルeは、p=0.0487とぎりぎり有意水準5%以下の「統計的有意差がある」データで、同様にn数が減少すれば当然p値は大きくなり「統計的有意差なし」という結果になる。その場合、少なくとも私はあきらめきれずに再度実験を行うと思う。すなわち、適切なn数を用い、行なった実験の場合、やり直すことにより、より多くのマウスと時間を費やすことになる。

一方で、適切なn数を確保しながら、異なる条件で実験を行うような場合には、非常に多くのマウスを準備する必要がある。詳細は省くが、実際、図の実験は一度行ったものだ。しかし、限りあるスペースに、これだけの数のマウスを常に余裕を持って飼育し続けることは不可能である。通常は、計画した実験に必要なマウスの数を計算し、それに従って繁殖している。そこで例えば、次にパネルa.b.c.の実験を同時に実験するためのマウスを増やすための計算方法について考えてみたい。KOマウスを一群10匹使用するためには、a~cで合計30匹の性別が揃ったマウスが必要である。そのためには仔は♂♀合計60匹産ませる必要があり、1匹の母親マウス当たりの産仔数を6匹と仮定すると、最低10匹の母親マウスにほぼ同時にに出産してもらう必要がある。当然、不妊、不育のマウスがいる可能性がある。従って、必要なマウス数を繁殖によって確実に用意するためには、計画的で失敗のないマウス管理が必要になってくる。もちろん私自身は、最低でも1週間に1回は動物室へ入室してマウスの状態の確認を行っているが、同時に、親マウスの妊娠・出産、また離乳後のマウスの数・性別などの管理は、全て自作したFileMaker Proのプログラムで行っている。動物室とデスクのある居室をローカルエリアに設定することにより、居室のデスクトップコンピューターからでもマウスの情報が確認できるようにした。この管理方法の基本は、東京大学医科学研究所・システム疾患モデル研究センター・分子病態研究分野(岩倉研究室)に所属していた時のものであるが、予算の関係でそのまま導入することは断念し、当時の同僚であった角田茂博士(現・信州大学)と共に開発した。確実なマウス管理には、非常に有用なシステムであると考えている。費用はFileMaker

Proとコンピューターの代金だけである。もし、このシステムに興味を持たれた方がおられたら、是非ご一報頂きたい。

*C. albicans*について

さてここからは、真菌感染応答へと話を移させていただく。図1では、SC5314株とTHK519株という2種類の*C. albicans* 菌株を使用している。この図からも明らかな様に、この2種類の菌株ではマウスに対する致死毒性が異なる。このデータは、C型レクチンという糖鎖を認識するファミリーメンバーのDectin-2という分子のKOマウスを用いたものであるが、Dectin-2が*C. albicans* の感染防御に重要な役割を担っていることを示している。さらに私達は、Dectin-2が*C. albicans* の細胞壁構成糖鎖のうちマンナンを認識するセンサー分子であることを見出した。一方で、同じファミリーに属するDectin-1は、細胞壁構成糖鎖のβグルカンを認識する。2007年に私達は、Dectin-1 KOマウスにATCC18804株の*C. albicans* を感染させた結果、WTマウスと有意な差はみられないことを報告した。これは真菌細胞壁が多層構造になっており、Dectin-1リガンドであるβグルカンが比較的内側に位置し、他の糖鎖でマスクされているためであると考えていた。ところが、同時期にDr. Gordon BrownのグループはSC5314株を用いて、Dectin-1 KOマウスではWTマウスと比較し、有意に生存率が低下することを報告した。当時は、KOマウスの遺伝的背景と使用した菌株の両方が異なっていたため、結果の違いがどこに由来するのか定かではなかったが、現在では、彼らのグループが遺伝的背景をそろえ、多くの菌株を用いて実験を行った結果、ATCC18804株を用いるとDectin-1 KOマウスとWTマウスでの生存率には差がないことを報告している。この結果は、*C. albicans* は個々の菌株が異なる細胞壁構造を持っており、βグルカンが宿主のセンサー分子であるDectin-1に認識され易い株と、マスクされて認識されにくい株があることを示唆している。*C. albicans* を用いた実験を計画されている先生は、御留意頂ければと思う。

おわりに

マウスの管理方法にかなりの字数を割いたが、最後に強調させて頂きたいことは、動物愛護の観点からも不必要的マウスは増やさないという点である。最近、多くの研究室でマウス管理は分業制とし、担当者をねぎらう意味で「3K職場で頑張っている」と表現される場合がある様である。きっとこの場合の3Kは、「貴重で、かしこく、かわいい」マウスとふれ合うことのできる素敵な職場という意味であるに違いない。ぜひお試しを!

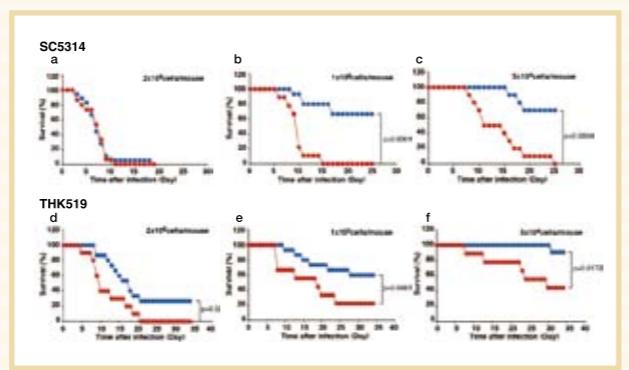


図1

学会報告

第13回と第20回 マクロファージ分子生物学国際シンポジウム を振り返って



大阪大学
免疫学フロンティア研究センター 自然免疫学
佐藤 莊

2004年7月、研究室に本配属され、免疫学を学び始めたばかりの私が初めて参加した学会が、大阪で開かれた第13回マクロファージ分子生物学国際シンポジウムでした。会場の端の方で仲良くしていただけた先輩と二人で開会を待っていると、壇上に上がられたシンポジストの先生がいきなり流暢な英語で話しかけました。今まで英語に触れたことが無かった私は全く何を言っているか分からず焦り、一緒に居た先輩に『この人達、英語を話すんですね…』と言うと、『そうだよ、これは国際学会だからね』と非常に程度の低い会話を二言三言交わし、その後は何かの呪文を聞くかの如く発表を聞いて、ただ時間だけが過ぎ去っていました。その程度なので、もちろんその時は内容の理解など全くできませんでした。

2012年の6月15日、16日に東京大学にて第20回マクロファージ国際シンポジウムが開かれ、国内外から参加した様々な研究者によって最新の研究結果の発表がなされました。初日はマクロファージ及び樹状細胞の分化経路に関わるメカニズム、Th2サイトカインの産生やTh2応答に非常に重要な役割を果たしているnatural helper cell、IL-5-producing nonT cell、innate lymphoid cellに関する発表が多数なされました。2日目はM1、M2マクロファージの分化に関わる経路の発見、及び様々なマクロファージが生体内で担っている役割についてでした。最近の自然免疫学の研究の中で面白いトピックの一つになっているマクロファージのサブタイプについて簡単にまとめますと、自然免疫系はマクロファージや樹状細胞が病原体のような非自己を認識し、免疫系を活性化させます。このマクロファージは機能的に大きく分類すると、現在、M1型とM2型との2種類存在している事が現在知られておりまして、前者のM1マクロファージはバクテリア、ウイルスや真菌類の感染時に活性化し、それらの病原体の排除に重要な種々のサイトカインを産生します。一方で、最近注目されているM2マクロファージと呼ばれる細胞集団はアレルギー応答、寄生虫感染、創傷治癒、癌の転移・浸潤・線維化及びメタボリックシンドロームと我々がつき合わせながら楽しんでいます。

最後になりましたが、この会を開催するにあたり非常に御世話になりました小安先生、及び慶應大学医学部 微生物学・免疫学教室の皆様方に感謝の言葉を述べさせて頂きたいと思います。ありがとうございました。

日々直面している様々な病態に関与している事が明らかとなっていると言ふものです。自分自身がこのM2マクロファージに興味を持つて研究を進めていますので、個人的には2日目の発表が非常に楽しみでありました。Stephan Jenkins博士のIL-4によるM2マクロファージのlocal proliferationの話、小川先生のメタボリックシンドロームとマクロファージとの相互作用の話、田中先生の癌の死細胞を貪食するCD169陽性マクロファージの話、竹田先生のMregによる腸炎の制御の話と、その他も全ての発表が独創的で実際に面白く、非常に中身の濃い時間を過ごすことができました。

ただ、2日目は朝から緊張でがちがちもありました。今回、初めてこういった場で自分の研究について発表させて頂くことになっていたからです。学会で発表することは何度かあったのですが、ポスターに名前が載ってまで発表することは初めてだったので緊張していました。極度の緊張で発表していた30分間の事は殆ど覚えていませんが、発表が終わった後に先生方や学生の皆さんに列を作つて質問に来てくださったので、なんとか発表が上手くいったのかなと感じました。2004年のこの学会では端の方で呪文を聞いていた私ですが、あれから8年の年月が経ち、自分が登壇して発表した研究について色々な人が興味を持ってくれた事を思うと、ほんの少しだけですが初めて自信が持てました。

この学会が開かれるにあたり作成された緑色のポスターは大切に研究室の私の机の前に貼ってあります。いつかこのポスターの隣にもう一枚、自分の名前が入ったポスターを並べる事を目標の一つとして研究に励み、そして日々奮闘していくnegative dataと極々稀に挙がってくるpositive dataとに顔をつき合わせながら楽しんでいこうと思います。

最後になりましたが、この会を開催するにあたり非常に御世話になりました小安先生、及び慶應大学医学部 微生物学・免疫学教室の皆様方に感謝の言葉を述べさせて頂きたいと思います。ありがとうございました。

岸本Awardを受賞して

Keystone Symposia
(Regulation of Lymphocyte Signaling)
に参加して



理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
免疫多様性研究チーム

大内田 理佳

このたびはTadamitsu Kishimoto International Travel Awardを賜り誠に有難うございました。岸本忠三先生をはじめ、選考委員の先生方に厚くお礼を申し上げます。また、本Awardに推薦してくださいました、理化学研究所RCAI 王 繼揚チームリーダーに感謝いたします。

私は、2012年3月11日から16日の日程で、アメリカのコロラド州キーストンで開催されたKeystone symposia on Regulation of Lymphocyte Signalingに参加しました。最近明らかにしたIgM受容体の機能に関する報告を行い、多くの助言を得ることができました。IgMの受容体は、40年以上も前からその存在が示唆されていながらも、ずっと不明のままで、最近になってようやく同定された受容体です。今回は、この受容体の欠損マウスの解析を通して得られた最新の知見を、ポスターにて発表させていただき、私たちの研究をアピールしました。また、本研究内容の論文投稿直前というタイミングであったことから、追加修正るべき具体的なアドバイスを得ることができ、実際に投稿に際してそれらを反映させることができたという点でも、非常に貴重な機会がありました。

リンパ球の分化や活性化に焦点を当てたこの専門分野では、隔年でミーティングが行われており、私は前回の2年前の学会にも参加しました。前回と比べると、「ベンチからベッドへ」を意識した研究発表が格段に増えてきたという印象を受けました。次に印象に残ったことは、日本人の参加人数の少なさでした。2年前の学会と比べてももちろんのこと、大学院生時代に参加した別の専門分野での同シンポジウムと比べて極めて少なく、私を含めた若手の研究者がもう少しアクティブになり、より積極的に海外の学会に参加し、自分の研究をアピールしたり海外の研究者と交流することが、日本のサイエンスの底上げに大事なのではないかと感じました。

一方、ホテルから学会会場までは5分ほど歩いて向かいます。たまたま近くにいる方たちと会話をしながら歩いて向かうことが多いのですが、私が日本から来た事を話すと、みな東日本大震災のことをとても心配してくれました。温かい言葉をたくさんかけていただき、とても勇気づけられたとともに、私たちが日本復興に向けて、サイエンスという側面から活性化させていかなければならないと改めて感じさせられました。

Tadamitsu Kishimoto International Travel Awardを受賞して



国立成育医療研究センター
免疫科

澤 新一郎

この度は、Tadamitsu Kishimoto International Travel Awardを賜り、誠にありがとうございます。私は2012年3月18日から21日まで、スイス連邦のダボスにおいて開催された World Immune Regulation Meetingに参加しました。本学会はヨーロッパ版 Keystone Symposiumというべき免疫学会であります。今回の大会テーマは “Innate and Adaptive Immune Response and Role of Tissues in Immune Regulation” であり、細胞内におけるTLRシグナル経路やInflammasome活性化経路のみならず、臓器・個体レベルでの自然免疫系を主題とした優れた演題が数多く見受けられました。特に、腸内細菌と免疫系の恒常性維持機構に関する興味深い演題が、スイス・ベルン大学の Andrew Macpherson博士、東京大学の本田賢也博士から発表され、会場は大いに盛り上がりました。また、近年急速に解明が進んだ「抗原受容体を持たないリンパ球群=自然リンパ球」に関する研究発表が多くなされました。私がフランス・パストール研究所に在籍中、共同研究者らと研究に従事した自然リンパ球群はRORyt陽性自然リンパ球として広く受け入れられるようになりました。本学会においては複数の研究グループから定常状態での制御機構や腸炎、気管支喘息、感染症における機能に関する研究が口頭およびポスターで紹介されました。私は、パストール研究所で行った研究内容をもとに、“Intestinal homeostasis regulated by RORyt+ Lymphocytes” の演題にて Work Shopで口頭発表させて頂きました。

生物の進化を考える上で、微生物との共生関係は、食物消化・吸収や代謝の面のみならず、有効な免疫系の発達に重要な役割を果たしていると考えられてきました。腸管内に存在する免疫系細胞の発生分化、機能はこれらの共生関係を理解するうえで、極めて重要な課題と考えられます。その全容は今まさに解明されようとしている。そのような興奮が醒めやらぬまま、4日間にわたる学会は閉会しました。

今回で、World Immune Regulation Meetingへの参加は2回目となりました。国際学会としては小規模な学会ですが、テーマ設定のタイミング、演者の設定等、目を見張るものがあります。何より、その気になれば何時でもスキーが楽しめる。日本からは少し遠いですが、日本からも積極的に参加されではいかがでしょうか？

Tadamitsu Kishimoto International Travel Award

Keystone Symposia
(Viral Immunity and Host Gene Influence)
に参加して



近畿大学医学部
免疫学教室

高村 史記

この度、Tadamitsu Kishimoto International Travel Awardを賜り大変光栄に存じます。本Awardを設立頂きました岸本忠三先生、御選考頂きました日本免疫学会理事諸先生、そして所属が異なるにもかかわらず御推薦頂きました千葉大学・中山俊憲先生に心より御礼申し上げます。

私は免疫学の基礎・発端でもある「免疫記憶」に関して、CD8T細胞に焦点を絞り研究を進めております。具体的には、「メモリーCD8T細胞分化機序の解明」を通じて「どのようにすれば機能的に優れたメモリーCD8T細胞を効果的に誘導できるか」という根本的な課題に対する回答を模索する、即ち最終的なワクチン応用・開発を念頭に置いた研究を心がけております。この目的に対して展開している種々の研究テーマの一つである「感染防御に重要な粘膜面へのメモリーCD8T細胞移行調節機構の解明」に関して、2012年3月に開催されたKeystone Symposia (Viral Immunity and Host Gene Influence)にて研究成果を発表しました。Viral ImmunityはImmunologic Memoryと交互に隔年で開催されてきた、主要な感染免疫研究者が一堂に集う魅力的な学会です。更に、今回はHIV Vaccineとのジョイント開催ということもあり、メモリーCD8T細胞免疫応答解析ツールとしてマウスレトロウイルス感染モデル(持続・全身感染)とマウスインフルエンザウイルス感染モデル(急性・局所感染)を使用している自分に取っては最高のアピール、そして情報交換の場となりました。

本学会参加の最大の動機となったのが、留学時代の指導教官 David Woodland (Trudeau Institute元所長)の引退でした(現 Keystone Symposia, Chief Scientific Officer)。彼のこれまでの研究を引き継ぐ研究者の一人として、彼の最後の発表に合わせて自身の存在を周囲にアピールすることはまさに最高の舞台であり、それに相応しい内容の研究成果をこのタイミングで応募できること、またそれが口頭発表に取り上げられより一層注目を集めることができたことからも、この学会への参加は非常に価値のあるものでした。自分の発表の後に行われたWoodlandの発表にて私の成果および存在を再度強調してもらうという付加効果もあり、自身のアピールという目的は想定以上に達成されたと思われます。また、今後の研究展開に当たりStephen Turner, Mehrdad Matloubianらと個人的な親睦を深めることができ、共同研究もしくは研究資材の供与に関して建設的な関係を築けたことも貴重な成果の一つでした。今後はこの成果を糧に、日本における免疫記憶研究の発展に尽力したいと思います。

IMMUNOLOGY 2012
(99th Annual Meeting,
The American Association of
Immunologists)
に参加して



国立感染症研究所
免疫部

松村 隆之

この度はTadamitsu Kishimoto International Travel Awardに選出していただき、岸本忠三先生をはじめ選考委員、理事会、事務局の先生方に心よりお礼申し上げます。また、推薦人となっていました国立国際医療研究センター研究所免疫制御研究部長の高木智先生に深く感謝いたします。

私は2012年5月4日から5月8日に米国マサチューセッツ州ボストンで開かれたIMMUNOLOGY 2012 (99th Annual Meeting, The American Association of Immunologists)に参加させていただきました。私の演題はBlock Symposiumの「Neutrophils and Other Myeloid Cells」に採択され、5月5日の口頭発表および5月6日のポスター発表の機会を得ることができました。

サイトカインにより活性化された好中球はA群レンサ球菌感染に対する宿主防御に不可欠ですが、好中球減少を伴う劇症型A群レンサ球菌感染症の際には、感染に対してどのような因子が防御に関与し、どの細胞集団がそれを供給するのかは不明でした。我々は、劇症型A群レンサ球菌単離株に感染したマウスでは、感染の初期段階に血漿中のインターフェロンγ濃度が高くなるが、非劇症型A群レンサ球菌単離株感染の場合にはこうした上昇が見られないことを示し、さらにインターフェロンγは感染からマウスを防御するために必要であり、これを産生する細胞は、顆粒球・マクロファージ・コロニー刺激因子依存性で、リング状の核を持つ未成熟骨髄系細胞の新規集団であることを明らかにしました。これらのインターフェロンγ産生未成熟骨髄系細胞は、単球および顆粒球のマーカーを発現しており、一酸化窒素も産生します。インターフェロンγ産生未成熟骨髄系細胞の養子移入によって、野生型マウスおよびインターフェロンγ欠損マウスで感染が改善されたため、我々の結果は、インターフェロンγ産生未成熟骨髄系細胞が、劇症型A群レンサ球菌感染の初期段階で防御的な役割を果たすことを示しています。本学会では、本研究成果について発表しましたが、多くの研究者から様々なご質問やご意見をいただきました。研究者によって、インターフェロンγ産生未成熟骨髄系細胞が好酸球、好塩基球、肥満細胞などの前駆細胞ではないかとの異なる意見をいただき、本研究分野がまだ未開拓であることを改めて感じさせられました。

また、いくつかのMajor SymposiumやBlock Symposium 「Neutrophils and Other Myeloid Cells」において興味深い報告があったことは言うまでもないですが、特にLate-breakingのBlock Symposium 「Infection and Immunity」にて、結核菌感染症におけるTim3陽性T細胞とGalectin-9陽性マクロファージの相互作用についての最新の知見、結核菌感染症におけるThird signal cytokinesの関与についての知見、さらに好中球が致死性細菌感染症においては保護的に働く免疫機構を抑制するという興味深い報告等があり、様々な感染症についての最新の研究成果を聞くことができ大変勉強になりました。

本学会で得た知見や経験を今後の研究展開に生かし、我々の研究成果が劇症型A群レンサ球菌感染症の早期発見、早期診断、新規治療法の開発に繋がることを期待しつつ、新たに発見した未成熟骨髄系細胞研究の先駆けとなるよう日々の研究に励みたいと思います。

岸本Awardを受賞して

AAI2012 in Boston
に参加して



岡山大学大学院
医歯薬学総合研究科病理学(免疫病理)

伊藤 利洋

AAI Immunology
2012に参加して



千葉大学医学部附属病院
アレルギー・膠原病内科

高橋 健太郎

Tadamitsu Kishimoto International Travel Award

初めての海外発表



京都大学
皮膚科

中溝 聰

Immunology 2012 TM
99th Annual Meeting
The American
Association of
Immunologists
に参加して



富山大学大学院
医学薬学研究部(医学) 免疫バイオ・創薬探索研究講座

渡邊 康春

2012年5月4日から8日まで米国ボストンにて開催された99th American Association of Immunologists (AAI2012)に参加し、現在当教室で取り組んでいるプロジェクトの研究成果を発表いたしました。AAIは、全てのポスターを会期中常時掲示するスタイルをとっているため、余裕をもって多くのポスターを見ることができるのが大きな魅力です。発表日以外にも多くの研究者が自分のポスターを見に来てくれ、有意義な意見・情報交換が出来ました。私自身も時間に余裕を持って多くのポスター演題を見ることが出来ました。

今回私は、「Innate immune signaling and immune regulation in viral infections」のセッションにおいて、「Spred-2 negatively regulates influenza A virus (H1N1)-induced pneumonia」という演題名で、ERK経路の負の調節因子の1つであるSpred-2のインフルエンザウイルスH1N1感染における役割につき発表を行いました。インフルエンザウイルスやシグナル伝達の研究を行っている多くの研究者から貴重な指摘や助言を頂き、帰国後はこれらの助言をもとに研究が進んでおり、自分自身も多角的な視野を得ることが出来ました。

シンポジウムでは、ウィルス感染のみならず、私が興味を持っているマクロファージやTh17に関する多くの最新データが紹介され、最近の研究動向を知ることができました。

また私が以前留学していたUniversity of Michigan Medical Schoolの研究室から多くの研究者が参加していました。彼らからもお互いの研究に関して議論をし、交流を深めただけではなく、新しい実験手技や実験方法についていろいろと教授を受けることができました。夜には、Bostonの街を散策しながら、レストランやバーで、同じ研究者として、研究の事、将来の事、家族の事等を語らい多くの刺激を受けることができました。学会参加というだけではなく、研究を含め多方面から多くのことを改めて学び、刺激を受け、非常に充実したものになりました。是非、今回の経験を今後の研究生活に結び付けていきたいと思っております。

末筆になりましたが、この度はTadamitsu Kishimoto International Travel Awardに選んでいただき、本当にありがとうございました。選出頂いたおかげで、上記のような大変有意義な時間を過ごす事ができ、今後の研究活動においても非常に貴重なものとなりました。岸本先生をはじめ日本免疫学会役員の先生方、事務局の方に厚く御礼申し上げます。

この度平成24年度前期Tadamitsu Kishimoto International Travel Award を賜りまして、H24.5月4日～8日にボストンで開催されたAAI Immunology 2012に参加させて頂きました。本学会には、アメリカのみならず世界中の著明な研究者が参加しておりました。

今回は5月5日のBlock symposium「Th17 and IL-17 Family Cytokines, Th17/IL-17 Axis」のセッションで、「IL-22が気道上皮細胞からのIL-25産生を抑制することでアレルギー性好酸球性気道炎症を制御している」というタイトルで Oral presentation、また同タイトルでのPoster presentationを行いました。IL-22はもともとTh17より産生されるサイトカインと報告されました。skin-homing CCR10+CD4T cellや、Th22、NKp46+NKcellなど、様々な細胞より産生されることがわかつてきました。また環境により pro-inflammatory あるいは anti-inflammatory な作用を發揮するなど興味深いサイトカインです。我々はマウスモデルを用いたアレルギー性気道炎症において、IL-22が産生されること、さらにそのsourceとしては、一部はTh17であるものの、大部分はTh1, Th2, Th17ではないCD4T細胞であること、そして気道上皮細胞上のIL-22Rを介してIL-25産生を抑制し、アレルギー性気道炎症を抑制していることを見出し報告しました。口頭発表後にはフロアより質問を多く頂き有意義なdiscussionが行えました。セッション後にも同分野の研究者より提案を頂くなど非常に有意義でした。また、同symposiumではJ.J.O'SheaやD.Cuaら当該分野の著明な指導者を冠する研究室からの発表もあり、興味深い内容でした。なかでも自分のあまり知らないIL-27についての発表が数個ありました。IL-27はT-betの維持によるTh1分化誘導およびTh17分化抑制機能を有し、自己免疫疾患や炎症性疾患などの治療応用の可能性もあり、非常に面白い内容でした。なかなかその場において英語で質問することは難しく、同タイトルのポスターセッションの時間を利用して質問させて頂き、大変貴重なdiscussionを行うことができました。

以上のように、上記学会の参加により、自らの研究成果の周知、ならびに多くの有意義な情報や経験を得られました。岸本忠三先生をはじめ日本免疫学会の先生方、事務局の方々にこの場を借りて心より感謝申し上げます。

この度はTadamitsu Kishimoto International Travel Award を賜り誠にありがとうございました。選考していただきました先生方、岸本忠三先生に心より厚く御礼を申し上げます。また、今回学会発表を行った研究に関してご指導いただいた権島健治先生、ご推薦いただきました渡邊武先生、京都大学皮膚科の方々、並びにご協力いただきました共同研究者の先生方に心より感謝申し上げます。

2012年5月4日から8日までアメリカ合衆国ボストンにて開催されましたアメリカ免疫学会(AAI)に参加し、私が現在研究中の接触性皮膚炎における真皮 $\gamma\delta$ T細胞の動態と役割について口頭発表とポスター発表をさせていただきました。

皮膚の $\gamma\delta$ T細胞は2011年に多くの論文が発表され、慢性の皮膚病である乾癬においてIL-17の主な産生源であることが報告されました。しかし、皮膚 $\gamma\delta$ T細胞の機能やホメオスタシスについては不明な点が多く残されています。

本研究発表では新たに真皮 $\gamma\delta$ T細胞が炎症時に皮膚からリンパ節へ移動し、リンパ節においてIL-17の重要な産生源であることを示しました。さらに、T細胞の分化を促進することにより、皮膚炎反応を修飾することも併せて示しました。

本研究発表を通じて、実験データや今後の研究指針などに関連した多くの貴重なご助言を頂き、今後一層の精進をしようと決意しました。

本会議中の他報告の中には、並体結合による $\gamma\delta$ T細胞の恒常性やセレクチン欠損マウスにおける $\gamma\delta$ T細胞の変化などといった私の研究に関連する興味深い発表がありました。

Xiaodong Jiangは並体結合により表皮の $\gamma\delta$ T細胞は循環しないが、真皮 $\gamma\delta$ T細胞は循環する。さらに真皮 $\gamma\delta$ T細胞はP-, E-selectinを発現しており、P-, E-selectin欠損マウスでは表皮 $\gamma\delta$ T細胞が減少するに対し、真皮 $\gamma\delta$ T細胞は増加することを報告しました。

Sara ColpittsはIL-15R α KOマウスではIL-17産生 $\gamma\delta$ T細胞が増加し、IL-17産生 $\gamma\delta$ T細胞の移動にはIL-15R α が重要であることを発表しました。

これらの研究者と未発表のデータを含めて議論することができ、今後の $\gamma\delta$ T細胞の機能を研究していくうえで大変参考になりました。

今回の受賞を励みとし、本学会中に得られたことを活かして更なる飛躍を目指して研究活動に尽力したいと思っております。

この度は、Tadamitsu Kishimoto International Travel Award に選出でござります。岸本忠三先生ならびに選考委員の先生方に厚く御礼申し上げます。また、本Awardに推薦して頂きました高津聖志先生をはじめ、本研究室の先生方、共同研究者の先生方に心より感謝申し上げます。

私は2012年5月4日から8日にかけて、アメリカ合衆国マサチューセッツ州ボストンで開催された“Immunology 2012 TM 99th Annual Meeting The American Association of Immunologists”に参加し、口頭発表及びポスター発表を行いました。発表内容は、TLR4と相同性をもつ分子RP105とその会合分子MD-1が、肥満に伴う慢性炎症に重要な役割を果たしていることを報告しました。会場からの質問や討議終了後には、ヒトでも同様の現象が認められるのか?など、ヒトにおける研究の発展の可能性を指摘され、本研究の重要性をアピールできたものと嬉しく思いました。

また質問で指摘されたように、会議全体的に、臨床と基礎研究の距離感が近く感じられました。聴講したMajor symposiumには、インフルエンザウイルス感染後に誘導される抗炎症性マクロファージ細胞(M2マクロファージ)が、肺炎球菌の二次感染を助長するという発表がありました。また、抗生物質はパンコマイシン耐性腸内細菌の感染防御に負に働き、その理由は腸内細菌のflagellinをCD103+DCに発現するTLR5が認識し、Innate Lymphoid cellを介して、腸上皮細胞から抗菌タンパク質RegIII γ の産生を促進する感染防御機構が重要なためとの報告もありました。演者らは、臨床的な知見から基礎研究にフィードバックするようなストーリー展開で話され、そのような臨床と基礎研究が密接に連携したデータは、説得力と研究の重要性が明確であり、基礎研究の応用をも見据えられていました。このような臨床を強く意識した研究は、M.D.ではない私にはとても斬新に映りました。将来的には、臨床研究の基礎研究の垣根を低くし、システム的に統合した研究がまさに期待されているということを改めて痛感しました。

今回の会議は、Major symposium 8分野、Block symposium 68分野と多岐に亘り、ポスター発表の演題数も1700題以上と非常に大規模なもので、視野を広げるのに大変有意義なものでした。また、視点の転換の必要性など今後研究者として成長するにあたり、更なる改善点や課題が浮き彫りとなつた大変よい機会になりました。Major symposiumでは、その分野をリードする先生方の研究成果をまとめて聞くことができ、理解すればするほど実感する免疫機構の複雑と生命現象の解明の困難さに、私も少しでも解明に貢献できたらと思いを新たにしました。今回の経験を糧に、更に研究に精進していきたいと思います。



若手の広場

東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野
(現:京都大学iPS細胞研究所 臨床応用研究部門 疾患再現研究分野)

尾崎(本田) 富美子



Btkは好中球の活性酸素産生と細胞死を負に制御している —好中球の暴走を抑える分子機構—

好中球は、微生物の感染初期に動員され、貪食、殺菌を行う生体防御上重要な細胞である。取り込んだ病原体を様々な機構で殺菌するが、その中心的な役割を果たすのがreactive oxygen species(ROS)である。ROSは細胞毒性をもち、細胞自身を傷つけるなどの恐れがあるため、その产生反応は適切な場所で、迅速にかつ正確に起こる必要があり、その機構は厳密に制御されている。貪食細胞ではNADPHオキシダーゼ複合体がROS产生に関与している。不適切なROSの产生は、様々な疾患や病態で問題となる。慢性肉芽腫症ではROS产生が欠如し、細菌感染症が重篤化する。一方、いくつかの慢性炎症疾患では、好中球の機能亢進により組織損傷やDNA損傷、細胞のアポトーシスや好中球減少を引き起こすことが知られている。

X-linked agammaglobulinemia(XLA)は、前駆B細胞の生存や増殖に必要なキナーゼをコードするBTKの異常によりB細胞が欠損する免疫不全症候群である。BTKはB細胞、単球や顆粒球などの血球系細胞に発現しているが、自然免疫系細胞のシグナル伝達にも重要であることが明らかになっている^{1,2}。XLA患者では化膿性細菌感染症を反復し、重症化するが、定期的な免疫グロブリン補充により、細菌感染症の制御が可能である。一方、患者では診断前や、免疫グロブリン補充後も感染症発症時に、好中球減少を呈し、その際は感染が重篤化し、生命に危険を来すこともある。BTK欠損における好中球減少の原因はしかし、未だに明らかではない。Manglaらのグループは、Btkの自然変異体であるXIDマウスでは、LPSやPMA刺激による单球や好中球からのROSの产生が悪く、また骨髄球系前駆細胞からの分化に異常を認めると報告している³。ヒトBTK欠損症における好中球機能の解析は極めて少なく、BTKのヒト好中球における役割には不明な点が多い。筆者らはBTK欠損における好中球減少機構を探査する中で、好中球活性化のシグナル機構を明らかにすべく検討を行った。

筆者らはまず17名のXLA患者好中球を用い、様々な刺激を加えてROS产生を検討した。予想に反して、またマウスでの報告とは異なり、ROS产生は対照群と比較して3-4倍に上昇していることが明らかになった。BTK欠損好中球では、正常好中球では反応しないごく弱い刺激でも過剰のROSを产生する。XLA好中球はまた、弱い刺激でアポトーシスを起こしたが、それは過剰なROSによるものであることが明らかになった。さらに、膜透過性ペプチドであるHph-1を用いて正常BTKタンパクをXLA好中球に導入すると、過剰なROS产生とアポトーシスは健常レベルにまで回復した。以上より、XLA好中球における過剰な細胞死は、BTKの欠損によるものであり、骨髄球系分化異常による可能性は低いことが示唆された。BTKはヒト好中球において、ROS产生を負に抑制しているようである。

過剰なROS产生に至った分子機構を探索するためにさらに検討を行った。その結果、XLA好中球は、刺激前(休止期)において、PI(3)KδやSrc family kinase(SFK), Sykなどいくつかのチロシンキナーゼがすでに活性化状態にあることが判明した。また、これらの酵素の活性化によりNADPHオキシダーゼ構成成分のうちgp91, Rac2の膜発現が増強し、NADPHオキシダーゼ複合体はpreassemble状態となっていた。一方未刺激状態では細胞質成分であるp40, p47, p67の膜移行(活性化)は認められなかった。正常好中球ではプライミング刺激と活性化刺激の両者によりはじめてROSが产生されるが、BTK欠損では活性化刺激だけでもROSの放出が認められた。XLA好中球は休止期で既に、ROS产生準備段階(プライミング状態)にある。

SFK, PI(3)Kδなどのリン酸化もまたHph-1-BTKのタンパク導入により正常化した。次になぜBTKが欠損すると PI(3)KδやSFKが活性化するのかを検討したところ、Mal(TIRAP)の関与が明らかになった。Mal

は、通常は細胞質に局在し、TLR刺激などが入るとBTKによりリン酸化され形質膜に移行し、膜上でPI(3)Kδを活性化する⁴。筆者らの検証によりMalは正常好中球では細胞質内でBTKと、そのPHドメイン及びキナーゼドメインで結合しており、刺激が入るとMal-BTKが共に膜に移動することが明らかになった。一方BTK欠損好中球では、未刺激状態でMalが形質膜に移行し、PI(3)Kδと会合して、PI(3)Kδの活性化を誘導していた。BTKは通常はMalを細胞質内に留めておき、弱い刺激では発動しないようとする調整役であると考えられる(図)。さらにSFKはPI(3)Kδの活性化に関与し、またMalの膜移行にも重要とのデータを得ているが、BTK欠損におけるSFK活性化の分子機構についてはまだ検証すべき点が多い。

好中球は、以前は第一線の免疫担当細胞として扱われていたが、長期に亘って研究の中心から遠ざかっていた感がある。最近ようやく好中球の疾患における役割や、その免疫調節機能・炎症調節機能などに注目が集まり始めた状況である。好中球は寿命が短く、刺激を受けやすく、また機能改変が難しい細胞であるが、タンパク導入などの手法を用いれば、シグナル系を含め様々な研究が可能である。今後も好中球の病態への関与を探索することにより、治療への貢献になればと願っている。

URL: <http://www.nature.com/ni/journal/v13/n4/full/ni.2234.html>

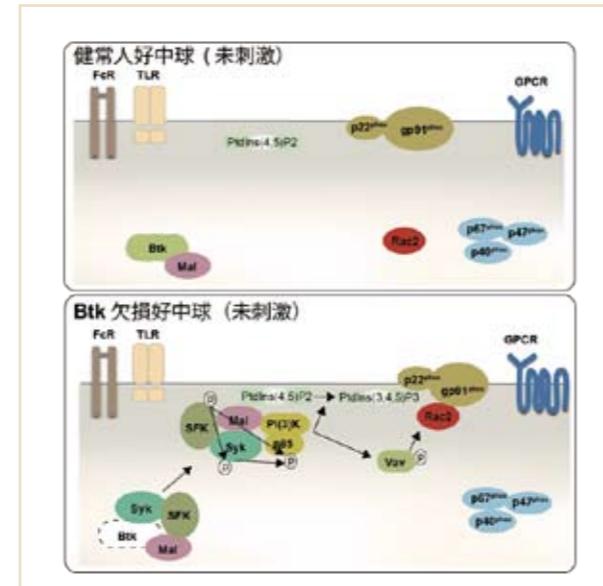


図.Btkによる好中球の初期反応の制御:

健常好中球におけるBTKはMal, SFK, Sykを細胞質に留めることで、好中球が軽い刺激にも反応しないように制御している。一方、BTK欠損では未刺激状態でMalはすでに細胞膜に移行しており、PI(3)Kδ/SFK, Sykと細胞膜上で会合している。未刺激下でも活性化したPI(3)Kδは、その下流のRac2の形質膜への移行を引き起こし、その結果、BTK欠損好中球は、休止期においてプライミング(発火準備)状態となり、軽い刺激でも過剰反応して、好中球が死んでしまう。

1. Mansell A et al. Nat Immunol. 2006; 7:148-155
2. Gilliet M et al. Nat Rev Immunol. 2008; 8:594-606
3. Mangla A et al. Blood. 2004; 104:1191-7
4. Santos-Sierra, S. et al. EMBO J. 2009; 28: 2018-2027

エピジェネティック因子TRIM28による、T細胞性自己免疫疾患の制御

京都大学医学研究科
免疫ゲノム医学講座

竹馬俊介



最近の研究によって、胸腺の負の選択は必ずしも完璧ではなく、末梢にself-reactiveな細胞が多数存在するという予測が、ヒトでも実験的に証明される時代になりました。

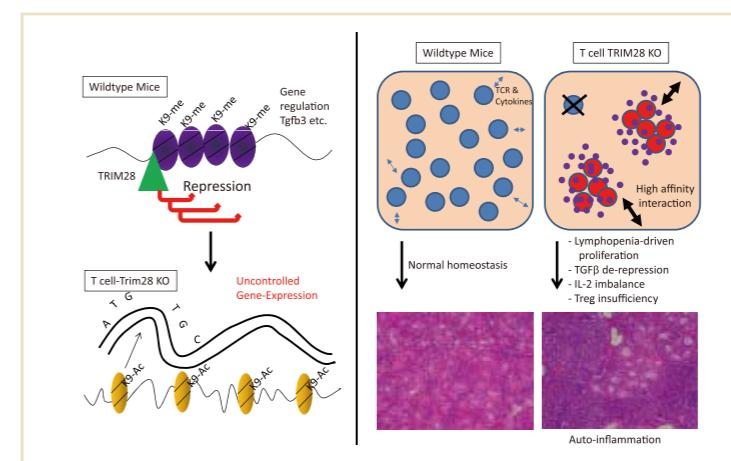
自己免疫疾患は、個々が生まれつき持っている先天性の要因(ハード面)および、生まれて死ぬまでさらされる環境要因(ソフト面)の両方が原因で起こりますが、大規模な遺伝学的研究から、先天性に一番問題となる危険因子はMHC(個々のもっともdiverseな要素)であり、次に重要なのがIL-2遺伝子座や、その発現量を決めるCTLA-4などのpolymorphismであることが明らかになっています。IL-2は、生体内で多すぎれば自己反応性T細胞の不応答性(アナジー)を回避し、少なすぎればActivation-Induced Cell Deathや、T細胞の制御性を規定するFoxP3陽性細胞の機能不全を招くと考えられています。

私はTCRのシグナルと、これをmodulateするPD-1やCTLA-4が、T細胞の細胞膜で起こすイベントを細胞核で受け止め、IL-2発現を調節する分子の同定を目指して研究を始めました。JURKAT細胞でTRIM28分子をノックダウンすると、TCR刺激によるIL-2発生が減少することをきっかけに、この分子に注目しました。TRIM28は、70種類以上同定されているTRIM(Tripartite motif)分子の中でも細胞核に存在するnuclear TRIM(TRIM24,28および33の3個が同定されている)で、ES細胞などでは、ヒストン修飾を介してその全能性の維持に不必要的因子の転写抑制に関わると考えられていました。偶然、このヒストン修飾活性に影響を与えると思われている、S473アミノ酸のリン酸化が、生体内で起こりうる、メオメオステイックなTCRシグナルで調節されていることを知り、TRIM28がT細胞の恒常性を調節しているのではないかと考え、これを検証するためT細胞特異的なTRIM28ノックアウトマウス(以下KO)を作製しました。初期の解析でKOマウスは、T細胞数の減少とin vitroでのIL-2発生の低下、T細胞の増殖性的低下を示し、一見免疫不全と考えられる表現系を呈しました。しかしながら、KOマウスをSPF環境で飼育すると、徐々にメモリー様の分画が増殖し、緩やかにリンパ球増殖症候群の様子を呈するようになりました。このメモリー様細胞は、通常マウスに見られるようなIL-4やγ-インターフェロンは発現せず、自己組織とのcocultureにおいて、炎症性サイトカインであるIL-17を産生することがわかりました。また、このマウスでは末梢性FoxP3陽性T細胞の異常な増加、およびin vitroでの自然なFoxP3陽性細胞の誘導がみられ、IL-2の産生不全だけでは説明できない、自己免疫性素因を生まれつき持っていることが考えられました。この素因を明らかにするため、KOマウス由来のT細胞をマイクロアレイ解析に供し、このT細胞では、野生型マウス由来T細胞では強くrepressionされているTGFβ3遺伝子の脱抑制が起こっている事を見出しました。TRIM28は、Tgfβ3遺伝子のエクソン1に直接会合し、その周囲のヒストン3リジン9残基を脱アセチル化、同じ残基へのメチル化誘導を起こし、この転写を抑制することも、クロマチン免疫沈降法より明らかになってきました。TGFβ遺伝子群は、TH-1やTH-2の分化を負に制御する一方、FoxP3陽性細胞やTH-17の分化に必須の環境を作ることがわかっています。生体内で過剰に産生されたと考えられるTGFβを抗体によって中和すると、KOマウスに見られるTH-17やFoxP3細胞の増加をブロックし、このマウスで見られる自己免疫症状の増悪(ここではEAE)を実験的に解除できることが証明されました。

全身でクロマチンの守護神として働いているTRIM28をT細胞のみでノックアウトする試みは、自己免疫にはいささか大雑把なモデルですが、その病態からはいくつもの事を学ぶことが出来ます。まずこのマウスでは、細胞周期不全によると考えられる幼少期のT細胞減少症が起こります。これは、比較的自己反応性の高いT細胞クローンが生存性シグナルを勝ち取って増殖しやすい環境を作ります。このような現象は、HIV感染の初期に、CD4陽性細胞の減少に伴い自己免疫様疾患が発症する機会に似ています。次に、免疫活性能と抑制能を両方持ち合わせるIL-2遺伝子や、TGFβの調節不全が挙げられます。偶然にも、これらの遺伝子は両方、ヒトやマウスの免疫疾患に深く関わるという報告が、数多くなされています。IL-2はもとより、例えばSLEやそのマウスモデルでは、TGFβの血清中での異常な増加を示すことがあります。これらのサイトカインが、genetic, epigeneticにどう調節されているかを明らかにすることで、免疫系という複雑系が破たんした終末像としての自己免疫、という全身状態を、遺伝子→分子→細胞→個体という絶対的な論理で説明できるような研究が進んでいくと考えています。今後は、細胞膜上にあるTCR, CTLA-4, PD-1, CD28シグナルとTRIM28が相互調節するIL-2発現が、in vivoでどのように自己免疫を制御するのか、T細胞側の要因として解析して行きたいと思っています。

最後になりましたが、本研究を遂行するにあたって、本庶先生からはたいへん辛抱強く、かつ暖かいご指導を頂きました。この場を借りまして深く感謝いたします。

Chikuma et al. Nat Immunol. 2012 Apr 29;13(6):596-603



TRIM28は、ヘテロクロマチン形成能を介してT細胞恒常性に重要なIL-2やTGFβ遺伝子の調節をなす(左)。T細胞特異的TRIM28ノックアウトマウスでは、T細胞のnaïvenessが失われ、マウスの寿命を大幅に縮めるような全身性の自己炎症疾患が起きた(右)。

慶應義塾大学医学部
微生物学免疫学教室

七田 崇



火に油を注ぐ…? 炎症を惹き起こす脳内因子の存在

私は約30年間、九州から出て生活したことのない箱入り息子でした。吉村昭彦先生はそんな僕を九州大学から慶應義塾大学へと連れ出して下さいましたが、それからの4年間は、慶應義塾大学でのラボ立ち上げ当初の頃が昨日のことのように思えるくらい、あっという間に過ぎていきました。今回の研究のスタート地点は何だったかと振り返れば…、私自身はやっぱり次なる大きな研究目標を見失っていたように思います。

私が研究している脳梗塞という病気はありふれたよくある病気の1つなのに、どんな脳梗塞の患者さんにも使える強力な治療手段、というものはまだ見出されていません。「脳梗塞」と「免疫」とは一見遠い世界の話にも思えるのですが、実は「炎症」というキーワードで強く結びつけることができます。脳梗塞は、脳の血管が詰まることで血流が途絶し、脳組織が壊死してしまう病気です。壊死した脳組織で起る「炎症」を深く理解すれば、脳梗塞の特効薬に行き着くのではないか、と信じています。私の前研究では、壊死した脳組織にマクロファージやT細胞が浸潤して炎症性サイトカイン(IL-23, IL-17)を産生することによって、炎症が促進、脳梗塞の病態が悪化することを証明していました。

さて次なる研究課題は…と模索していた頃、脳梗塞と関係しそうな目新しい炎症細胞やサイトカインが免疫の世界で次々に発見されるはずもなく、私には既存の世界しか見えていませんでした。そんなある日、吉村先生は私に言いました。脳を樹状細胞にふりかけたら炎症性サイトカイン(IL-23)が出るんじゃないの?と。私は正直、内心「え~?」と思いましたし、そんな乱暴な実験、ぜったい無理!と思いました。しかし挑戦的な提案なだけにインパクトは強く、1週間ほど悶々と考えた結果、吉村先生の言葉の中には「マクロファージは浸潤した脳内で自分勝手にサイトカインを産生するのではない、(壊死した)脳組織がマクロファージにサイトカインを産生させるのだ」という大仮説が隠されていることに気が付きました。つまり、脳は壊死に陥った際にマクロファージやT細胞などを利用して、脳自ら炎症を制御するような機構が備わっているのではないかでしょうか。

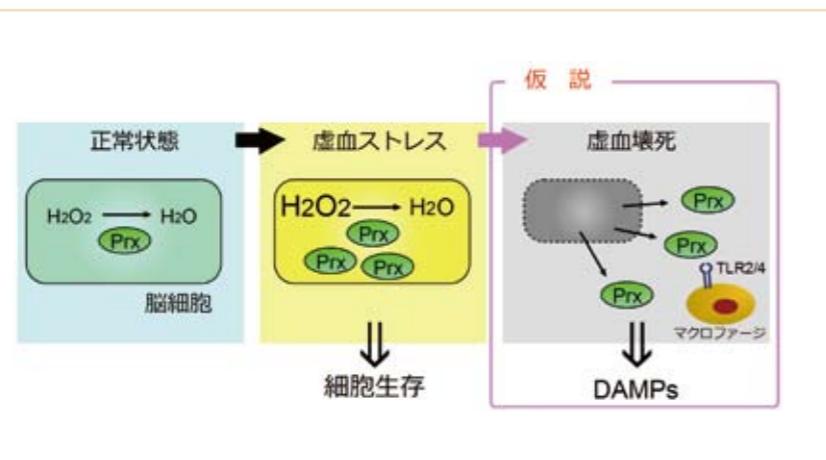
兎にも角にもマウスの脳を取り出してすり潰し、樹状細胞にふりかけた結果、様々な炎症性サイトカインの産生が見られた時には本当に驚きました。命題を見出すためには、不可能に見えるちょっとした一步踏み出しが大切だと実感した瞬間でした。後はひたすら脳をすり潰し

て解析を繰り返す日々が続きましたが、地道な作業の中、先輩にあたるたくさんの先生方に事細かなアドバイスと温かい御支援を頂きました。おかげさまで脳組織の中に、マクロファージを活性化して炎症を惹き起こす因子としてペルオキシレドキシン(peroxiredoxin:Prx)を見出すことができました。ゴールに行き着くための勇気を分けて頂いたことに、心より感謝を申し上げます。

ペルオキシレドキシンは昔から研究されているタンパク質で、ストレスの際に細胞内で発現し、活性酸素を代謝して細胞を保護する役割を持つことで知られていました。しかし私たちの仮説はこれとは逆に、脳細胞が壊死に陥った場合にはペルオキシレドキシンが細胞外に放出されて浸潤マクロファージを活性化、炎症を惹起して脳梗塞の病態を悪化させる、というものでした。論文投稿の際には一生懸命に英文を練って、ペルオキシレドキシンが炎症を惹き起こす重要な因子であることを何度も主張したのですが、既存の概念を打ち崩すことはこれほど難しいことなのでしょうか。レビューの1人は、私たちがペルオキシレドキシンの脳保護的な機能を主張しているものと間違えて読んでしまいました。

勘違いされたまま論文を落とされて泣き寝入り、という事態はとしても避けたく、日々悶々として論文を練っていた私は1冊のビジネス啓蒙本「いいね!と言われる伝え方(山本秀行著・日本経済新聞出版社)」に出会いました。どのようにしたらコンパクトに、共感される伝え方ができるか、が事細かに書かれており、これをレビューへの返事の書き方に応用してみました。どうしても伝えたい要点を3点に絞り込み、これを中心に論文を組みなおすことで整理されたのだと思います。最初はリジクト濃厚な雰囲気のレビューのコメントでしたが、流れを変えることができました。

前述の通り、「脳梗塞」と「免疫」を結びつけるものは「炎症」だと思うのですが、ではなぜ、脳梗塞に炎症が必要なのか、という命題に対する答えにはまだ遠く、引き続き研究を続けております。言わば、ペルオキシレドキシンは脳内炎症に火をつけて油を注ぐような働きをするわけですが、脳はどうしてそこまでして炎症を起こす必要があるのか。メカニズムの解明から新規の治療法に結びつけるべく、不可能そうに見えるまた一步を踏み出してみたいと思います。



免疫学ことはじめ

免疫 免疫学を学んで

北里大学
非常勤講師

篠原 信賢



したBinz & Wigzellの実験を再現することだった。まだMHC分子による抗原提示等という事は夢想さえされていない時代だった。私自身はT細胞のMHC拘束の問題について自分なりに考え、「これは1単位のリセプターで抗原とMHC両者の情報を認識しているに違いない」と考えていたため、同じ抗原に対する特異性を持つとは言えTとBがリセプターを共有するというのは全く納得がいかなかった。しかし報告のデータがあまりに奇麗だったので、世界中から次々とこの考え方を支持する報告が出されて來たので、自分の考え方と間違っているのかも知れないと考え、拾つてもらった手前もあり、とにかく忠実に実験を再現する事を試みた。無論再現できるはずは無かった。ある時Wigzell博士とディスカッションをする機会があったので実験系について色々質問をしたところ、信じられない位いい加減な事を言うので愕然とし、やはり彼らの報告が全部データに違いないと確信に近いものを持つに至った。しかしながら多くのメジャーな研究グループからまだ支持データが出され、学会でも話題の中心であったため、ボスは諦めようとした。最後にはSachs博士が怒って「僕はこの報告が間違っている事を証明する事は出来ないが、今は全く信じていないので、これ以上時間を費やす気は無い」と宣言して再現実験から勝手に手を引くしかなかった。ウマが合う関係というのは建設的な関係である。こんな一見身勝手で大胆な事はお互いに深い信頼関係がある事を確信していたからこそ出来た事だ。私は自分流のやり方でT細胞リセプターを追つていった。ボスは腹を立ててはいたが私が必要とする事はちゃんとサポートしてくれた。今でもいくら感謝してもしきれないくらいの恩義を感じている。この研究はT細胞リセプターにはたどり着かなかつたが、予想もしていなかつたcoreceptorの機能に関する手がかりを引き寄せる事になった。T細胞リセプターのばかり騒ぎは結局TCR遺伝子の発見までは止める事ができなかつた。振り返っても大半のペーパーの報告は今なら逆立ちしても出せない様なものが殆どだつた。あれは一体何だったのだろうか。みんなで赤信号を渡っていただけなのだろうか。Nature等は科学史の反省として精細な検討をする義務があるのでないだろうか。

それはともかく、免疫機構を学ぶ事により我々の浅知恵を遙かに凌駕する生命体が進化の過程で貯め込んで来た底知れない知恵の集積を垣間みる事が出来たとも思っている。折々の奥村康先生の精神的なサポートもあり、曲がりなりにも定年まで研究職に居る事が出来た事にも感謝している。まだまだやりたい事はあったが、老害になるだけなので次代の若い人達に頑張つてもらう事にして、きっぱりと足を洗つた。

新しい研究室を開くにあたって



Department of Pathology,
Anatomy and Cell Biology
Thomas Jefferson University

木下 茂美

二度の渡米で思うこと

アメリカ建国の地フィラデルフィア(ニューヨークから南に1時間半の所です)にあるトマス・杰斐逊大学で昨年、研究室を立ち上げました。阪大在職中は、多くの先生方に大変お世話になりました。この場をお借りてお礼申し上げます。また、最近、学会等での人見かけないなと思われている先生方、私は、アメリカで元気にやっています。お近くにお越しの折には是非お立ち寄りください。

今回の渡米は私にとって2回目の渡米です。1回目の渡米は、大学院を修了して直ぐにカリフォルニアのスタンフォード大学に留学しました。今考えれば英語もまともにしゃべれないのによく行ったものだと思います。当時インターネットが普及し始めた頃で、スタンフォード大学のあるシリコンバレー周辺には、多くのIT企業、バイオテック、ベンチャーキャピタルがあつて、分野を超えた多くの人と知り合うことが出来ました。様々な思いを持った人が集まって、面白いこと、こんなことをやってやろうという思いのなか、ここなら何か出来るといった高揚感に酔っている時代であったと思います。スタンフォードに留学したこと、ボスであるDr. Garry Nolanに会ったことが、私に大きな影響を与えました。人の役に立つことを正当な対価を得る。研究者たって清貧でなくいいのだと(笑)。その後、アメリカで独立し、自分の研究室を持った後、阪大の審良COEに参加しました。日本とアメリカで研究室を持つことができ、両方の良い面、悪い面が私なりに解った様な気がします。そして今アメリカで研究をやっていくと思っています。「海外で研究室を持って日本に帰る人は多いけど、また海外に出る人は滅多にいないよね。」と何人かの先生に言われました。こんな道もあるのだ若い人の参考になれば良いのではないかと思います。私の研究室は、基礎の研究と、臨床応用を目指したpre-drug candidatesの探索システムの開発といった2本立てのプロジェクトを行っています。ギャンブル好きな私ならではの研究室かと思っております。次世代ITの集積地となりつつある東海岸で、以前、シリコンバレーで感じた、何かが出来る、という高揚感をもう一度感じたいと思います。そして、5年後、10年後に笑えるように今をしっかりとがんばっていこうと思っています。最近、日本人学生、研究者の留学が減って来ていると聞き、残念に思っています。世界中にいろいろなチャンスが転がっています。知らない世界を見てみるのは決して無駄ではないと思います。

最後になりましたが、ニュースレター執筆の機会を与えて頂きました、阪大・免疫フロンティアの荒瀬先生に感謝を申し上げます。



京都大学ウイルス研究所
感染防御研究分野

竹内 理

新しい研究室のスタートにあたり

2012年4月より京都大学ウイルス研究所において研究室を主宰する事になりました。現在スタッフや数名の学生らが一緒に移動してくれ、共に新しく研究室を立ち上げております。なかなか思うように進まない部分もありますが、審良静男先生、岸本忠三先生をはじめ様々な先生方の御支援のおかげで、徐々に環境も整って参りました。研究室のセットアップは良い経験であり、一歩一歩進めて行けたらと思っております。

私は1995年に大阪大学医学部を卒業し、第三内科岸本忠三教授のもと臨床研修を行いました。その後、1997年より当時兵庫医科大学におられ現在大阪大学免疫学フロンティア研究センターセンター長の審良静男教授の下で大学院生として自然免疫の研究を開始しました。そこでは、大学時代の先輩である現大阪大学教授の竹田潔先生を始めとした諸先生方にも、丁寧に研究の指導をしていただきました。大学院生時代には、Toll-like receptor (TLR)の病原体認識における研究を行い、異なるTLRが異なる病原体構成成分の認識に関する事を見だしました。2002年よりハーバード大学・Dana-Farber癌研究所Standley Korsmeyer教授の下に留学しBcl2ファミリー蛋白質の免疫細胞における役割に関し研究を行いました。2004年に帰国し、再び大阪大学微生物病研究所において審良教授の下で助教として研究を行いました。TLRとは異なる病原体認識機構であるRIG-I-like receptor (RLR)ファミリーの機能に関しても検討を加え、異なるRLRファミリー分子が異なるRNAウイルスを認識していることに関し検討を加え、またTLRの含め自然免疫のシグナル伝達機構に関し研究を行いました。

最近は、自然免疫により惹起される炎症応答が、どのように生体内において調節されているかの分子メカニズムに興味を持ち研究を進めています。正常な個体においてどのように炎症が精緻にコントロールされ、適切な応答を保っているかの機構を明らかにし、炎症性疾患や感染症の制御に少しでもつなげていくことが出来たらと考えております。

京都大学ウイルス研究所は、ウイルス研究と生命科学研究を2つの柱として1956年に設立された大変伝統のある研究所であります。まだまだ未熟者ですが、京大ウイルス研の名に恥じないように精進して参りたいと思っております。免疫学会員の諸先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願いいたします。また、私たちの研究室では一緒に研究してくれる仲間を募集しております。興味のある方は是非一度ご連絡ください。



大分大学医学部
感染予防医学講座

小林 隆志

Hot Spring Harborよりご挨拶

2012年4月より大分大学医学部感染予防医学講座に着任した小林隆志です。この場を借りて、これまでお世話になった免疫学会の諸先生方にお礼申し上げるとともに謹んでご挨拶申し上げます。

私が免疫学の世界に入ったのは、1993年に当時の九州大学・渡邊武先生(京都大学)のもとで研究させていただいたのがきっかけでした。当時、黎明期であったノックアウトマウスの作製技術をいち早く導入されていた渡邊先生のもとで、北村大介先生(東京理科大学)から実験の手ほどきを受け、必死でヒスタミン受容体ノックアウトマウスを作っていました。同じ研究室の谷内一郎先生(理研横浜)や前川洋一先生(岐阜大学)、その他多くの先生と昼夜研究(と酒)に没頭していた日々が、つい昨日のことのように思い出されます。また、免疫学会を通じて他大学の多くの先生方ともお知り合いになれ、久保允人先生、後飯塚僚先生(東京理科大学)、安友康二先生(徳島大学)とは今でも親しくしていただいており、本当に有り難いことです。海外留学(Yongwon Choi先生)でも遺伝子改変マウスの作製と解析を行い、2004年に帰国してから、当時の九州大学・吉村昭彦先生(慶應義塾大学)の研究室でSOCS分子のコンディショナルノックアウトマウスの解析に携わるというエキサイティングな機会をいただきました。さらに2009年から慶應義塾大学でテニュアトラック准教授として研究室を主宰する機会をいただき、吉村先生はもとより小安重夫先生や茂呂和世先生からも非常にポジティブな刺激を受けました。まだまだ多くの方にお世話になりましたが、全ての方を紹介できないのが残念です。

さて、大分といえば別府や湯布院などの温泉を思い浮かべる方も多いと思いますが、歴史的にはキリストian大名である大友宗麟の庇護を受け、フランシスコ・ザビエルやルイス・デ・アルメイダによる布教活動が行われるとともに、早い時期から西洋文化が取り入れられた地であります。貿易商人であり医師であるポルトガル人のアルメイダは、大分にとどまり私財を投じて乳児院を設立し困窮する民衆を救ったといわれています。また、宗麟の援助を受け日本最初の洋式病院が建てられ、内科はもとより日本最初の洋式外科手術が盛んに行われ、はるばる京都や関東から訪れる人もあつたそうです。

一方、大分大学医学部は、1976年に大分医科大学として発足し、2003年に大分大学と統合してできた比較的歴史の浅い学部です。古い因習に縛られず、新たな風を取り込む気風が感じられます。大分大学には遺伝子改変マウスを作製する施設やノウハウが乏しいので、これを確立することが私に課せられた使命のひとつだと考えています。近年の網羅的な解析技術が進むなかにおいても、一つの分子に立脚した地道な研究が無くなるわけではありません。私が得意とする遺伝子改変マウスの作製技術を活かし、この自然豊かな大分の地にしっかりと足をつけて、シグナル制御分子の高次機能の解明に取組んでいく所存です。

最後になりましたが、免疫学会諸先生方の益々のご発展をお祈りするとともに、今後ともご指導を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

[URL http://www.med.oita-u.ac.jp/idc](http://www.med.oita-u.ac.jp/idc)



香川大学医学部
病理病態・生体防御医学講座
免疫学

星野 克明

新しい研究室から

2012年4月より、香川大学医学部病理病態・生体防御医学講座免疫学(旧免疫病理学)の教授に就任しました星野です。この場をお借りしまして、免疫学会の皆様にご挨拶申し上げます。

香川大学医学部は、うどん有名な高松市の東隣にある三木町(道路1本向こうは高松市です)の丘の上にあります。県庁所在地である高松は、都市機能と田舎の要素が調和した暮らしやすい環境です。

私はもともと理学部で生物学を専攻しており、大学院では海産無脊椎動物の受精現象について研究を行っていました。受精は同一種を認識して成立するシステムですので、今思えば自己の認識システムという点で、免疫学を研究していたのかかもしれません。北海道大学大学院(鈴木範男先生)を修了後の1996年からは、研究領域を変え、医学研究を開始しました。まず、国立国際医療センター研究所にて、竹田美文先生の下で細菌学の立場から感染症研究を行いました。同時に、医学研究の目的と使命についても教えを受けました。研究を進める過程で、宿主側の応答を見る必要があると考え、兵庫医科大学の審良静男先生(現大阪大学)の下に国内留学し、免疫学研究を開始しました。審良先生の研究室では、遺伝子改変マウス系統を自分の手で誰よりも早く樹立し、その免疫応答を解析する研究に従事しました。2003年には、審良先生の下で助教授をされていた改正恒康先生が理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターで新しい研究チームを主宰されたので、私も研究員として参画しました。また、2011年には大阪大学免疫学フロンティア研究センターへ改正先生と共に異動しました。改正先生の研究室では、自然免疫系を担う樹状細胞の機能を解析してきました。

今回、私はPIとして独立する機会をいただきました。これまで師事した先生方や同僚のおかげであったと感謝しています。新たなスタートに立った訳ですが、今後は研究に加えて、医学部学生の教育にも携わる事になりました。講義や実習で若い学生と接する機会が多いのは刺激的です。既に講義を行っておりますが、私の免疫学の知識の薄さに反省し、免疫学を勉強し直しております。

現在は小さな研究室を立ち上げ中です。昨年度までの研究環境とは異なり様々な問題がありますが、これまでに培った研究のネットワークを活かしつつ、樹状細胞の機能解明を進め、且つ基礎研究のフロンティアを目指して研究したいと考えています。地道にコツコツと積み重ねる所存です。また、優秀な学生を発掘し、次世代に活躍できる人材育成に努めています。

最後になりましたが、今後とも免疫学会員の皆様のご指導とご協力を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。



東京大学医科学研究所
国際粘膜ワクチン開発研究センター
粘膜バリア学分野

長谷 耕二

新たな旅の始まり

2012年4月より東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチン開発研究センターに赴任し、研究室を主宰する機会を頂きました。これまでお世話になりました諸先生方にはこの場をお借りして深く感謝申し上げます。以前は理化学研究所RCAIに在籍しておりましたが、理研での最後の1年間は、Young Chief Investigator (YCI)制度により半独立ラボを持たせて頂きました。本制度は、トップサイエンティストによるメンター制度をはじめ手厚い支援を受けられる素晴らしい独立プログラムでした。そのおかげで非常にスムーズに独立することができたと感じています。

さて私は、大学院では天然物化学を専攻し、卒業後には製薬会社に就職して栄養生化学の研究を行いました。その研究室は企業では珍しくアカデミアの雰囲気を持ったラボで、食物繊維の腸内発酵に関して世界をリードする研究を行っておりました。当時の上司である森田達也先生(現・静岡大教授)からは、「物事の本質を見極めろ」「教科書に載るような仕事をしろ」という教えを徹底的に叩き込まれました。研究には必ず流行廃りがありますが、これに惑わされずに本質的に最も重要な現象だけを見抜く力を身につけ、批判に耐えて後生まで残るような仕事をしろという意味で、これはどんな研究分野においても大切なことではないかと思います。またこの時に学んだ腸内発酵に関する知識が思いがけず現在の研究で大いに役立っており、様々な経験を積むことの大切さを実感しています。

不幸なことに、私が企業の研究室に参加してわずか2-3年後に方針転換で研究室が閉鎖されてしまい、商品開発部門に回されてしまいましたが、研究を継続したいという強い思いから、退職して留学を決断しました。その当時はまだ免疫学の中で比較的マイナーな存在であった粘膜免疫学に興味を抱き、なかでもあまり注目されていなかった上皮細胞の免疫学を学ぼうと、UCSDの粘膜免疫学研究室(Martin F. Kagnoff教授)の門を叩きました。帰国後は、大野博司先生の研究室に加えて頂き、上皮のなかで最も希少なM細胞に関する研究に取り組みました。これまでの研究を通じ、上皮細胞は、侵襲を感知し免疫系に警鐘を鳴らすセンサー細胞であり、生体防御分子を産生するエフェクター細胞でもあるとの確信を得るに至りました。これからは、上皮バリア機能と免疫系や疾患との関わりを科学する「粘膜バリア学 (Mucosal Barriology)」研究に励みたいと考えております。

“人はいつも、それぞれの光を追求する、長い旅の途上なのだ”とは私の好きな作家である星野道夫氏の言葉ですが、これから始まる自分の新たな旅と挑戦に気持ちが高揚しております。免疫学会の諸先生方には今後ともご指導ご鞭撻の程、宜しくお願ひ申し上げます。



東京大学医科学研究所
国際粘膜ワクチン開発研究センター
自然免疫制御学

植松 智

免疫を自由に操作できる日を夢見て

2012年6月1日より東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチン開発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。研究室を開くにあたり、これまでご指導頂きました免疫学会の諸先生方に心から感謝するとともに、ここにご挨拶を申し上げます。

私は大阪市立大学医学部を卒業、研修医をした後、大阪大学微生物病研究所の審良静男先生が主催される研究室に大学院生として入学しました。その頃の審良研はToll-like receptor研究の黎明期で、幸運にも世界の最先端で戦う研究室の激しさを体验することができます出来ました。当時助教授だった改正恒康先生、直接の指導教官だった竹田潔先生のご指導で非常に有意義な大学院時代を過ごすことが出来ました。しかし、院生時代は中々KOマウスのフェノタイプが出ず、研究の厳しさをひしひしと感じ、卒後は内科医に戻ることも考えていました。ところが、改正、竹田両先生が相次いで独立され、思いもかけず審良先生から「助手にならない?」とのオファーを頂きました。4年間、欠かさず審良先生の昼食のお伴をしたこ褒美か(?)とも思いましたが、スタッフとして研究を続けさせて頂けるだけでなく、実験助手など研究体制も整えて下さったのは本当にありがたいことでした。助手になるにあたり、審良先生から「やりやすいテーマをやるのではなく、大変でもオリジナリティのある研究をしなさい」と言われました。研究テーマに迷走する時期もありましたが、TLR5の解析から腸管の自然免疫細胞の解析に集中できたのは、審良先生がいつも暖かく、時に厳しく支援して下さったからでした。また、研究室の優秀な先輩スタッフや後輩達と切磋琢磨出来たことは、研究者として成長する大きな糧となりました。

新任地は、現医科所長の清野宏先生が、粘膜免疫の基礎研究から臨床応用までを視野に入れて作られた研究センターで、粘膜免疫研究者としてこの様なセンターに参画させて頂いたことに清野先生をはじめとする医科研の先生方に心より感謝申し上げます。

私の研究対象である腸管は、免疫誘導と免疫寛容の両方が存在するユニークな臓器です。着任後も引き続き、腸管粘膜に存在する自然免疫細胞の機能を丹念に明らかにし、活性化と寛容の絶妙なバランスをとる腸管免疫の全貌に迫りたいと考えています。自然免疫は免疫応答の「入り口」であり、そこをコントロールすることによって免疫全体を制御できると思われます。将来、免疫の活性化、寛容誘導を自由に操作することを夢見て、研究に励んでいく所存です。

最後に、ニュースレターの執筆の機会を与えて頂きましたことにお礼を申し上げますとともに、免疫学会の諸先生方におかれましては今後ともご指導、ご鞭撻を賜ります様よろしくお願ひいたします。



徳島大学
疾患プロテオゲノム研究センター
病態プロテオゲノム分野

峯岸 克行

新しい研究室を開くにあたって

2012年6月より徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター病態プロテオゲノム分野を主宰することになりました。この場を借りて、東京医科歯科大学在任中よりご指導いただきました免疫学会の諸先生方に感謝し、講座開設のご挨拶をさせていただきます。徳島大学の蔵本キャンパスは、目の前に眉山を望み、ラボに居ながらにしてその桜・新緑・紅葉を楽しむことのできる贅沢な環境に位置しています。新しい研究室を立ち上げるのは心躍る経験で、研究室のハードをどう配置すれば気持ちよく効率的に研究できるスペースが作れるか、どのような研究室の運営をすれば新しいことにチャレンジしていく雰囲気を作れるかなどを考えながら、毎日楽しい試行錯誤をしております。

私は、東京医科歯科大学医学部の小児科学教室で臨床研修と大学院を修了した後、アメリカのSt. Jude小児病院に留学し、帰國後東京医科歯科大学で小児科の臨床をしていました。それまでの経験からヒトの疾患を対象とした研究を進展させる必要性を痛感していましたので、東京医科歯科大学の免疫アレルギー学の鳥山一教授にお説いて頂いたのをきっかけに、臨床医学から医学研究へと方向転換をしました。これまでの経験を生かして、臨床医学上重要性の高い研究テーマを、基礎医学の正しい方法論で研究していきたいと考えています。

私たちの最近の研究はヒトの免疫不全症研究からスタートしています。高IgE症候群は、私が研修医として実際に患者さんの診療にあたった疾患で、単一の遺伝子異常に起因する、一見単純と考えられる疾患が非常に多彩な症状を引き起こします。特にアトピー性皮膚炎や高IgE血症などの『遺伝性アトピー』や骨粗鬆症、黄色ブドウ球菌感染症等を来たすことから、この疾患の病因・病態を解明することから臨床的に重要度の高いこれらの疾患のメカニズムを正確に理解し、克服に繋げる可能性を模索していきたいと考えています。これまでに、その主要な原因遺伝子Stat3を同定し、モデルマウスを樹立し、今後はさらなる新規の免疫不全症の原因の同定、病態の解明、治療法の開発をヒトとマウスの両方を使って行っていきたいと考えています。

徳島大学蔵本キャンパスには、疾患プロテオゲノム研究センターの高濱洋介教授、岡崎拓教授、疾患酵素学研究センターの松本満教授、医学部生体防御医学の安友康二教授、歯学部口腔分子病態学の石丸直澄教授、薬学部医薬品病態生物学の山崎哲男教授など優れた免疫学の研究者が集まっています。『蔵本免疫懇親会』などの充実した研究者の交流の場も用意されており、これらを通じて徳島大学の免疫学研究を一層発展させていきたいと考えています。私たちの研究室に興味をもった方がいらっしゃいましたら、現在助教・特任助教・ボストークを公募しておりますので、ご連絡ください。最後になりましたが、免疫学会の諸先生方には今後ともご指導・ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願ひいたします。



中央が Heinz Remold 教授、右が筆者

ボストンでの研究留学生活

Division of Rheumatology, Immunology and Allergy,
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital,
Harvard Medical School

西村 知泰

私は、2010年2月より、アメリカのボストンにあるHarvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Department of Medicine, Division of Rheumatology, Immunology and AllergyのHeinz Remold教授の研究室にボストークとして研究留学をしております。

Remold先生は、約40年前にドイツからボストークとしてアメリカにいらっしゃり、以後、Harvard Medical Schoolでマクロファージの研究をされてきた方です。真摯に研究に取り組まれ、思いやりのある方で、私の場合、渡米直後の2ヶ月弱はRemold先生の家に居候させていただき、研究以外でも大変お世話になっています。

Remold先生、instructor 1人、私を含めたボストーク2人という総勢4名の小さな研究室ですが、コミュニケーションの取り易さという点では快適な研究環境と言えます。また、同じフロアに8つの研究室があり、合同のミーティングが週1回あるので、他の研究室の人とも活発に議論し、とても勉強になっています。研究室の主な研究テーマは、「結核菌感染マクロファージにおけるnecrosis、apoptosis誘導の機序の解明」です。結核菌強毒株をマクロファージに感染させると、主にnecrosisを起こし、感染の拡大を引き起こし、結核菌弱毒株をマクロファージに感染させると、主にapoptosisを起こし、感染は終息に向かうという現象を見出しました(J. Immunol. 176: 3707-16: 2006)、現在、どのような機序でこの違いが起きるのかを脂質メディエーターの関与を中心に検討しています。

ボストンは、アメリカ東海岸のマサチューセッツ州にあり、アメリカで最も古い都市の一つです。また、Harvard University以外にもBoston University, Massachusetts Institute of Technologyをはじめとする多くの有名な大学・研究機関がある学園都市であり、アメリカの4大プロスポーツ(アメリカンフットボール、アイスホッケー、バスケットボール、野球)も盛んで、ボストン美術館やボストン交響楽団といった芸術の面でも充実しています。街自体が大きくなり、地下鉄、バスも整備されており、自家用車がなくても移動は容易で、治安も良く、生活する上でも良い街です。

最後になりますが、この留学に際し様々な形でお世話になっている小安重夫教授(慶應義塾大学)、また、この海外便りを書く機会を下さった吉村昭彦教授(慶應義塾大学)に、この場を借りて深く御礼申し上げます。

海外便り



筆者とボスのDr.Sun

Dr. Sun's Lab in Houston より

Department of Immunology,
The University of Texas MD Anderson Cancer Center

中谷 真子

MD Anderson Cancer Center (MDACC)に留学して約1年が経ちました。最初は色々なことが新鮮で、その一つ一つに驚いていましたが、もうすっかりこの環境に慣れました。私はMDACCのDepartment of Immunologyに所属するDr. Shao-Cong Sunのもとに留学しています。Dr. Sunは日本ではあまり馴染みがありませんが、NF- κ Bのデュビキチン化の分野で長い間活躍していて、NF- κ Bの世界では有名です。現在、ボスドク10人、学生1人、ラボマネージャー1人という構成で、ラボミーティングが週1回あります。Dr. Sunは、「穏やかなせつかち」という感じで、gentleにプレッシャーをかけてくるのですが、幸いにも相性は良いと感じています。だいたい1人2~3のプロジェクトを持っていて、全てNF- κ B関連の仕事ですが、テーマが重複することではなく、NF- κ Bのフィールドにはまだ未だ未知の世界が残されていることを感じます。たくさんのプロジェクトが動いている中で、自分のプロジェクトにフォーカスしてもらうためには、ボスが「おおつ」と思うようなデータを見せることができて重要な、毎週のミーティングは大変です。

留学して一番変わったことは、実験にかける時間が大幅に増えたことです。これは、ボスドクという身分に戻ったせいもあるのですが、ラボマネージャーが実験のサポートだけでなく、ラボで発生するあらゆる問題に対応してくれる所以で雑用に時間を取られることなくなりました。留学してみて、想像と違ったこともあります。こちらに来る前は、留学すれば必ずBig paperが書けると思っていました。確かに、Big storyになるようなプロジェクトに出会うチャンスは大きいと思います。しかし、それはそう簡単ではないということをあらためて感じました。当たり前のことですが、ものすごい量の実験をしているし、途中でプロジェクトがボツになることも少なくありません。そして、ボスにとって「今、大事なプロジェクト」というものに当たるかどうかも大きく影響します。それでも、同じ建物内にDr. Cheng Dongがいたりして、ここにいると世界の中心に触れているような気がします。全体的に日本人は少なく、私のラボにも日本人はいませんが、Dr. Dongラボには3人いて、困った時にはとても頼りになります。

Dr. SunがMDACCに移ってきて6年目となる今年は、これまで温めてきた研究の成果が一気に放出されるだろうと、みんなで予想しています。実際、すでにNature Immunologyに3報連続で通っているし、この勢いはもうしばらく続きそうです。多くのことが調べられてきたNF- κ Bフィールドですが、さらなる新しい発見で皆さんを驚かせることになるでしょう。乞うご期待です。



現在のラボメンバー。
中央に筆者、その右にKlaus。様々なペイントされた熊の像はベルリン市の名物で、写真にあるのはMDCバージョンのものです。

ボストンからベルリンへ

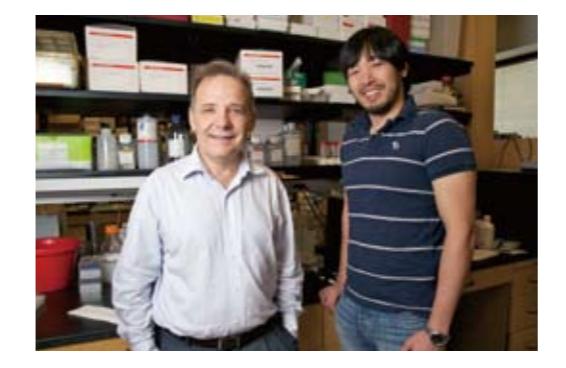
Immune Regulation and Cancer, Max Delbrück Center for Molecular Medicine

保田 朋波流

私は2008年にボストンにあるImmune Disease InstituteのKlaus Rajewskyラボに加わりました。研究所のあるハーバード大学エリアは研究をするには最高の場所です。近距離に多くの一流ラボが存在し、最新の研究技術・設備や面白いユニークなアイデアに満ちています。ところで“Klaus Rajewsky”という有名な免疫学者の名前を知ったのは大学院生の頃に読んだ論文からでした。B細胞抗原受容体シグナルに関するいろいろな論文を読んだ時に、マウスのジェネティクスを巧みに利用したKlausラボの論文はどれも読み応えがありました。論点が明確で、実験デザインがよく練られており、安易なロジックに頼らない質の高いものが多いと感じました。このようなレベルの高い論文をコンスタントに出し続けるKlaus Rajewskyとはどのような人物なのだろうか、そう興味を抱いたのが15年前のことでした。質の高い論文の源、それはラボに参加してすぐに分かりました。とにかく“徹底的な議論”です。Klausはメンバーが集まるミーティングでは議論を巧みに誘導します。どんな些細なことも徹底的に議論を尽くし、中途半端にミーティングが終わる事はありません。B cell club(データの持ち寄り会)、Journal club、Friday club(実験の進行状況を持ち回りでプレゼン)はいつも議論が白熱し、半日ぶれる事は茶飯事です(これらの会はケルン大学時代から長年続いているそうです)。お陰で実験の時間を見つけるのにいつも苦労します。特徴的なもう一つの事は、波長の合うボスドク同士が自然とチームを組んで研究する事です。チームとまではいかなくてもたいていのボスドクはディスカッションパートナーがあり、十分な議論の上で実験を組み立てます。データを得た時も同様に議論し合います。普段からこのような環境で行われる研究は自然とレベルの高いものに仕上がることになり、一人一人のレベルを底上げする意味でもとても効果的なシステムだと思います。ラボは今年1月からベルリンのMax Delbrück Centerに移動し、多くのメンバーが去り、そして新たなメンバーが加わりましたが、Klausラボでは変わらず熱い議論が毎日続いております。

日本国内だけで研究をしているとどうしても自分の中にある固定観念に縛られるがちで、身の回りの狭い環境因子にも多分に拘束されてしまいます。私にとって留学する事の意義は今まで積み重ねてきた事を一度リセットし、本当に面白い研究が何かを考え、自分が一人の研究者としてどこまでやれる存在なのかを見つめ直すことでした。最初のうちは心細く困難な事ばかりでしたが、そこで得た仲間と経験は何ものにも代え難く、大きな自信につながりました。そしてどんな研究者とも話ができる度胸が身についたことも大きいと感じます。海外で研究する日本人研究者たちを見て思う事は、あきらめずに頑張っていれば例外なく成果がつくるということです。そして皆さんが生き生きと輝いて研究をされているように見えます。若い方がどんどんと世界の舞台に出られて経験を積まれる事を願っております。

最後になりますが、日本でご指導賜りました先生方、寄稿の機会を与えて下さった吉村昭彦先生に深くお礼申し上げます。



研究室にてボスのGabriel Nunez教授と

Michigan大学より

University of Michigan Medical School
Department of Pathology

鎌田 信彦

私の所属するMichigan大学のあるAnn Arborは、自動車産業で有名なMichigan州第一の都市Detroitから車で1時間ほど西側にある閑静な学園都市です。街の中には歴史的な趣を残す大学の校舎を始め、最新の研究棟、大学付属病院などがあちこちに立てられており、学生や関係者でいつも賑わっています。都会とはとても言えない小さな街ですが、自然豊かな町並みは素晴らしい、春から夏にかけてはバーべキューやスポーツなどの様々なアウトドアクティビティを楽しむ事ができます。一方で、冬は厳しく、気温は時に氷点下20°C程まで下がり、道路は深い雪で覆われます。しかしながら、冬場でも道路の除雪や室内の暖房システムが発達しているため、室内での生活や運転等でそれほど不自由を感じる事はありません。

ボスのGabriel Nunez教授は自然免疫の研究で世界をリードしている研究者で、私自身は、消化管における自然免疫や腸内共生細菌の役割をテーマに研究を行っています。Nunez先生はスペイン出身という事もあり非常に情熱的です。Nunez先生から最も感銘を受けた点の一つはこの研究に対する情熱の強さです。ディスカッションの際はいつも食らいついで行こうとするのですが、結果いつも圧倒されっぱなしです。この尽きる事の無いエネルギーは一体何處から出て来るのだろう?といつも思われます。そんなNunez先生ですが、ボスドクに対する面倒見も非常に良く、多忙な時間を縦つてはラボに顔を出し、ボスドク一人一人と話をし、それぞれのラボメンバーに対して常に良い研究環境を提供出来る様、細かい所まで気を配ってくれます。この冷静な一面と、情熱的な面のバランスがラボの雰囲気をうまくコントロールしており、ラボメンバーは皆、高いモチベーションを維持しながらも、終始リラックスして実験をしています。ラボメンバーはアメリカの多くのラボがそうである様に、アメリカ、ヨーロッパ、アジア出身者など多国籍です。ラボメンバー達の生活は非常にメリハリが利いており、必要とあれば深夜までの実験や、早朝からの実験に勞を惜しまない反面、仕事が終わればあつという間にラボから姿を消し、プライベートな時間を楽しんでいます。こう言った研究に対する姿勢はそれぞれの研究者が育てて来た国の文化により大きく異なる様に感じます。留学中はこのような異なる文化、考え方方に触れる機会が多くあり、これらは貴重な経験です。これからもボスやラボメンバーから多くの事を学び、吸収し、情熱を忘れる事無く研究に邁進したいと思っています。最後になりましたが、このような素晴らしい留学生活を支えて下さった皆様にこの場をお借りして心より御礼申し上げます。



写真は週1回のラボミーティング後に撮影。
中央にDr. Arditとその左に筆者。

Cedars-Sinai Medical Center Dr.Arditi labより

Department of Pediatric Infectious Diseases and Immunology,
Cedars-Sinai Medical Center

島田 賢一

2006年に北里大学理学部生体防御学講座にて学位を取得し、日本の地を離れて、6年余りの月日が経ちました。私は現在、アメリカはロサンゼルスにあるCedars-Sinai Medical CenterのDr. Arditのラボに留学しております。

Dr. Arditのラボは世界に先駆けて、内皮細胞においてMyD88がLPSとIL-1刺激のシグナル伝達に不可欠であること(1999年)、TLR4/MyD88がアテローム性動脈硬化症の病原性に関わっていること(2004年)を発見した由緒あるラボです。ラボは様々な国籍のメンバーで構成されており、多種多様な異文化に触れる機会に恵まれました。現在はボスドク4名、助教3名、ラボテク3名で、互いに切磋琢磨して各々のテーマのメカニズムの究明に日々勤しんでおります。

留学当初は、日々カルチャーショックの連続でした。最初に始めたテーマの二つはいずれも半年以内に頓挫し、その後に始めた三つのテーマでようやく軌道に乗ることができました。最近の仕事では、ミトコンドリアDNAがアポトーシスにおいて酸化を受け、NLRP3インフラマソームを活性化するという発見ができ、より一層研究に意欲を燃やしております。現在は、ダメージDNAにおける自然免疫応答という未知のテーマに手探りでチャレンジしております。

研究に限らず、アメリカでは仕事以外にも様々なトラブルに悩まされることも多く、日本にいる家族や友人とも中々会う事が出来ませんが、それでも留学して良かったと常々思います。自ら仮説を構築し、それを証明する喜びを知る事もできました。ボスであるDr. Arditは施設内外問わず共同研究にも大変意欲的で、その御陰もあって著名な先生方にお会いできる機会にも恵まれました。学術的に重要な発見は、必ず誰かの手によって担われているのだということを垣間見ることができ、自身の研究にも多いに刺激になりました。また、海外に出て改めて日本の国のすばらしさにも気づくことができました。様々な面において価値観の再構築に繋がったことは、今後も続く私の研究人生にとても意義深かったと信じています。

南カリフォルニアは気候も穏やかで、一年を通して雨量も少ないうえ湿度も少ないので、非常に過ごしやすいです。ロサンゼルスは日本系マーケット等も充実しているため、日本人としてはほぼ不自由ない生活が送れるので大変ありがたいです。週末はインターナショナルなサッカー仲間と草サッカーをしたり、家族と時間を一緒に過ごすなどしてリフレッシュし、日々の研究生活に勤しんでおります。

パワーポイントというソフト、あるいは視覚化された背後にある「こと」

“The map is not the territory it represents.” Alfred Korzybski (1933)
“The name is not the thing named.” Gregory Bateson (1979)



パリ大学ディロ 科学知専攻

矢倉 英隆

2007年からパリで哲学の講義を聞き始めてから最も困ったことがある。それは原稿を読み上げるだけの講義に代表されるように、視覚に訴える材料が全くないことがたった。科学に身を置いている時にはモデルの図が提示され、パワーポイントを使った説明がごく普通に行われていたが、クラシックな教育が行われているソルボンヌの哲学教育では言語情報しかなかったからである。科学のやり方に慣れ親しんだわたしの頭は、これが文系の学問かと苦々しく思いながらも空中に飛び交う言葉を必死に追うことになった。基礎となる知識を欠いているために、言葉を「視覚化」できないのである。この経験から逆に、科学で行われている情報の視覚化は、われわれが対象としている現象をあたかも理解したような錯覚へと導いているのではないか、あるいは実際に起っていることと視覚に届いた映像とが同一であるかのような印象を与える効果があるのではないか、という疑いを抱くようになった。つまり、視覚化がわれわれの認識や思考に与える見えざる影響である。

そんなことを考えていた今年の初め、コレージュ・ド・フランスの元言語学教授クロード・アジェージュ(Claude Hagège)氏が書いた『单一思考に抗して』(Contre la pensée unique, Odile Jacob, 2012)という本を偶然にも手に取った。この本でアジェージュ氏が指摘しているのは、グローバリゼーションにより英語が体現する世界の見方や思考様式しか通用しなくなる危険性であり、そのために多様な世界の見方、少数派の言葉や文化が消失する可能性であった。確かに、外国語を学ぶことは視野を広げる上では必須である。しかし、その前に忘れてならないことは、目の前に広がる世界を的確に表現できるだけの母国語を身に付けておかなければならないことだろう。そこが忘れられていると思われるが深まらないことは自らの経験に照らしてもよくわかる。母国語で考えることの大切さについて、アジェージュ氏はフィールズ賞受賞者のローラン・ラフォルグ(Laurent Lafforgue)博士の言葉を引用して強調している。

「数学のフランス学派が格別に優れているので、いまだにフランス語を使うことができるのだとよく言われますが、わたしはその逆だと考えています。フランス学派が独創性と強さを保っているのは、フランス語に執着しているからなのです」

さらに、アジェージュ氏はパワーポイントについても興味深い指摘をしている。80年代後半にマイクロソフトにより開発され、90年代初めから大学や学会などの会合で使われるようになつたこのソフト。今では広い分野での発表には欠かせないものになっている。このソフトを使う時、文章の突然の短縮、意味のない空疎な形式の適用、論理的に重要な言葉の省略、恣意的な操作などが頻繁に行われる。そこに正確で論理的な思考や実像をもとにしたディスカッションが忘れる可能性を見ており、2003年の国連において米国国務長官コリン・パウエル(Colin Powell)氏が成功したイラクに大量

破壊兵器があるというイメージ操作にも触れている。

この問題に関連して思い出すことがある。今から振り返ると、わたしのその後を決める遠因になっていたようにも思える出来事である。それは2000年の春、コロラド州キーストンにおいて開催されたThe Keystone Millenniumと銘打ったシンポジウムであった。その時点では7名、今となっては11名のノーベル賞受賞者が参加したこのシンポジウムは20世紀の生物学を振り返り、新世紀を展望するという視点を高く据えたもので、デビッド・ボルティモア(David Baltimore)博士によりオーガナイズされた。彼は20世紀を代表する巨人を例挙し、「物故者は呼ぶことはできないので除いたが、生存者の中ではこの人しかいない」としてKeynote Speakerに悉尼・ブレナー(Sydney Brenner)博士を選んだことを告げてその会は始まった。

ブレナー博士は“From Genes to Organisms”と題して、スライドなしで一時間、ゆったりと噛み締めるように、時にはユーモアたっぷりに、また時には若い人への助言も交えながら話した。そこには考えることの楽しさがあり、あくせくした経済至上主義的な科学のやり方とは無縁のものが漂っていて、強い印象を残した。同時にそれは発せられる言葉を自らの想像力で視覚化することが求められる時間になってしまった。彼の話題は、ゲノム・プロジェクトが終わった後の根本的な問題、すなわち遺伝子型から表現型を予測・計算できるのかについてであった(The end of the beginning. Science 287: 2173-2174, 2000)。そこで出された否定的な結論は、細胞の中では浮遊している多数の分子がランダムにぶつかり合っているようなもので、あるプログラムで動いているというような代物ではないと彼が考へているところから生まれていた。つまり、生命現象というものはマスター・コントロールなどされておらず、ある分子が本来持っている機能を発揮できる相手と特定の場所、特定の時間に出会った場合にのみ作用するという程度のものでしかないという信念に基づいた結論であった。若い人へのメッセージとして強調されたのは、何かを始めようとする時に扱おうとする対象がどのような論理的な構造を持っているのかを把握しておくこと、さらに教科書にあるようなドグマチックなモデルに囚われることなく、あるいは細胞の中をある分子が線で引かれた道を動くというような図に惑わされることなく、実際には何が起こっているのかを想像することの大切さであった。

最近、科学者の発表に接すると、映像に頼るあまり言葉に対する感受性が鈍っているのではないかと思われる場面に遭遇することも稀ではない。現役の時にはあまり感じなかつたことである。今やわれわれの活動はパワーポイントなしには成り立たなくなつていて、言葉と映像の関係、提示されたものと実際に起っている「こと」との間にある深い溝の存在を意識しなければならないと自戒するこの頃である。



培養細胞や組織切片を顕微鏡で観察



免疫ふしげ未来2012実行委員長
東京理科大学 生命医科学研究所 発生及び老化研究部門

後 飯 塚 僅

放射線の人体への影響(島田義也先生)、さらに、蛍光顕微鏡で実際に動く免疫細胞を観察しながら、免疫反応を実体験する新規アトラクション(岡田峰陽先生)など、盛りだくさんの内容になった。パネル展示についても、免疫の歴史、基礎に加え、新たに最前線として「関節リウマチ～骨疾患と免疫」(高柳広先生)、「アレルギー疾患治療の最前線」(石井保之先生)、「抗がんペプチドワクチンの応用」(中面先生)、新学術領域として、「細胞運命」「自然炎症」「細胞内口ジスティック」に加え、「免疫四次元空間」(高浜洋介先生)のパネルを設置した。ボランティア協力員の募集も、例年以上に申込みが多く、お断りする必要もあるかというほどであった。また、来場者がトーク、パネル、アトラクションの3つの企画を横断的に体験・理解してもらうために、スタンプラリーを実施し、昨年、秋山泰身先生を始めとする実行委員会によって試行された夏休み自由研究についても参考資料を充実させ、本格的に実施した。

今年のイベントで印象的だったことは、明確な目的意識を持つた小中高校生の参加が増加してきていることであり、これは教育機関へのチラシの配布が効果を現してきたことを反映しているものと考えられる。実際、トーク会場では小中高校生からの質問も多く、会場でレポートを書いている高校生もいて、埼玉県のある高校では生徒に対してレポート課題作製のイベントのひとつとして、本イベントが挙げられているということだった。また、免疫学の理科教育への導入を考えて参加されている先生も多いようで、東京都生物教育研究会からの配信メールで本イベントを知って参加したという方や「高校で生物を教えています。とても役に立ちました。授業がパワーアップします。来年も実施してほしいです。生徒も引率したいです」「小学生に免疫を教えるので、見学にきました。小学生レベルに置き換えて教えたいです」などの感想も、来場者の約半数にあたる715人から回収したアンケート調査に寄せられており、本イベントの情報が教育組織へ浸透し、免疫学やその研究動向が小中高等学校の教育に携わる先生や生徒に高い関心を持って受け取られていることが浮き彫りになつたように思われる。

現在、アンケートの集計を終え、報告書を作製しているところであるが、今後の本イベント開催の継続、さらには関係者の負担軽減のためにも、開催に至るまでの準備作業のマニュアル化、作業分担の簡素化など、今回の体験を基にして可能な限り有用な資料を作製し、次回の開催へ向けた参考資料として申し送ることにしたいと考えている。最後に、本科学コミュニケーション活動を支えてくださった菅村和夫免疫学会理事長ならびに免疫学会会員の皆様には、今後とも御支援・御協力を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

Summer School

免疫サマースクール2012 in NASU 「温故知新～次代につながる叡智～」



免疫サマースクール2012 in NASU オーガナイザー代表
筑波大学 医学医療系 免疫制御医学

渋谷 和子



フリーディスカッション



講義



フェアウェルパーティー

見渡す限りの緑に囲まれたリゾートホテル・ラフォーレ那須にて、第14回免疫サマースクール2012 in NASUは7月23日から26日まで開催されました。スクール生約100名が那須の地に集い、日中は世界の第一線で活躍される講師の先生方のご講義を聴いて免疫学を学び、夜は講師の先生を囲んで免疫学を語り合い、将来の免疫学を展望するという熱い熱い4日間でした。

スクール初日が偶然にも天皇皇后両陛下がスクール会場の隣の御用邸に避暑にお入りになる日と重なったため、那須塙原駅からサマースクール専用バスに乗ったスクール生は、沿道の物々しい警備に囲まれながら会場入りするという貴重な(?)体験をするところからサマースクールは始まりました。スクールは、「イントロダクトリーコース」と「レギュラーコース」の2部構成で行われました。「イントロダクトリーコース」は、昨年のサマースクールリニューアルより新設された企画で、最先端の研究者の先生方に各テーマの歴史から最新のトピックスまでを初学者にもわかりやすいように講義していただくコースです。昨年大変好評を博し、さらに充実させてほしいという参加者の要望が多かったため、今年は講義数を増やしての「イントロダクトリーコース」となりました。そして、講師の先生方の素晴らしいご講義のおかげで、初学者にとって免疫学の入門コースになったのはもちろんのこと、博士課程高学年の大学院生やポスドクにとっても知識が整理できるばかりではなく免疫学の新たな気づきをもたらす大変意味のあるコースとなりました。また、講師の先生方のご厚意で、ご講義に使われたスライドのファイルをサマースクール専用ホームページに掲載させていただきましたので、スクール生の予習、復習にも役立ち好評でした。

サマースクールの伝統的な講義形式の「レギュラーコース」では、今年は17名の講師の先生にご講義いただきましたが、これはもう本当に圧巻でした。ある時はその迫力に圧倒され、ある時はそのお言葉の深さに胸を打たれ、ある時は未来への夢に心が躍り…。世界の免疫学を牽引される先生方のご講義を、これだけたくさん、こんなに集中して聴くことができるというサマースクールならではの誠に贊沢な時間でありました。そして、講師の先生方のお若かりし頃のお話から、これまでのご研究の成果、現在の最新のご研究、そして将来的免疫学の展望まで、免疫学の先達のご講義は、深く教えられる内容であるとともに、自分達がこれから何をどうしていったらいいのかを考える機会も与えてください、まさに今年のテーマ「温故

免疫サマースクール2012 に参加して



東北大学大学院生命科学研究科
細胞認識応答分野

大熊 敦史

「タコ壺を割り、広い海を泳ぐタコになりなさい」という本庶先生の言葉が印象的だった今回のサマースクールは、那須高原で開催されました。那須塙原駅に着くと、私は仙台在住のものですから、避暑地とはとても思えない暑さとともに、大勢の警察官が迎えてくれ、やはり免疫研究の第一人者たちが集まるとなると物々しいなど妙に感心してしまいました。もっとも、ちょうどその日は天皇皇后両陛下が那須御用邸で静養にお入りになる日で、警護はそのためだったみたいですが。

講義は「イントロダクトリーコース」を含めみっちり4日間、その内容は免疫シナプスのイメージングから血液細胞の系列決定まで多岐にわたり、免疫学の基礎知識のない私には非常にヘビーでした。加えて、夕食後のポスターセッション、「免疫学者を囲む夕べ」、そしてフリーディスカッションと、本当に朝から晩まで研究の話ばかりするという未だかつてない経験をしました。とくにフリーディスカッションでは、先生方もスクール生も日付が変わるまで熱いディスカッションは尽きず、少し体力的にきつかったですですが、これが非常に楽しく刺激的でした。

講師の先生方はその研究内容もさることながら、そのプレゼンテーションスキル、的確な質疑応答もすばらしかったです。自身の研究背景や研究理念について笑いを交えながら話す姿はさすがは百戦錬磨、私も世界をリードする研究者の技術を盗めるように必死で聞いていました。なかでも驚いたのは、多くの先生方は直前までスライドを直したり、ストーリーの調整をされていて、この講義・発表に対するストックさをまずは見習わねばと思いました。

また、私を含むスクール生の多くは、進路や人生設計について色々考えるところがあり、先生方に研究者を志した理由、家庭との両立、留学のタイミング・動機など、普段はまず聞けない話が聞けたのはサマースクールならではのことではないかと思います。

さて、冒頭の本庶先生の言葉に話を戻しますと、タコ壺とはimmunology、タコとはimmunologistであり広い海とはbiologyを意味しています。私も、新しい分野の開拓や異分野との融合がこれから研究者が本当の意味で生き残っていくための唯一の道、であることはもはや異論をさむ余地が無いように思います。今回参加したスクール生がどれだけ新しい分野を創っていくのか楽しみですね。もちろん私も一匹のタコとして頑張ります。

最後になりましたが、お忙しい中講義していただいた先生方、渋谷先生はじめオーガナイザーの先生方、SAの皆さん本当にありがとうございました。あの場の一体感は何事にも代え難い経験となりました。

免疫サマースクール 2012 を通して



鳥取大学大学院 医学系研究科
生命科学専攻 免疫学分野

彦坂 茉里

今年、私は栃木県那須塙原で行われた免疫サマースクールに参加させていただきました。免疫研究の最前線で働く方方に、講義をしていただけるということで、こんな機会絶対にない、ぜひ参加したいと思っていました。

参加する直前に、私は研究室の先生とある約束をしました。それは、講義中に質問をしてくるというもの。私は、あがり症で、講義が終わったらあとに質問することが苦手でした。質問を思いついても、こんな質問は良い質問ではないかも…と躊躇してしまうことが多々ありました。でもこの免疫サマースクールには、すごい先生方が来られて講義をしてくださる、ぜひ質問したい!と思っていました。

そして、サマースクール当日。到着し、すぐ講義が始まりました。質問しよう!とずっと考えていたので、講義を聞いている時もずっと心臓がバクバクでした。そして講義が終わり、いよいよ質疑応答です。一番最初に質問した先生が、小安先生でした。私はまだ研究し始めたばかりだったので、きっとあまり良い質問ではなかったと思います。ですが、小安先生はいい質問だね。と言って真剣に答えてください、緊張していただけにすごく嬉しかったのを覚えています。こんな質問でも、嫌な顔をせず答えていただけたので、この後に続く他の先生方の講義でも、もうちょっと質問してみようという気持ちになりました。このあと、何回かいろんな先生に質問させていただいたのですが、どの先生も真剣に答えてくださって、すべての講義が終わるころには、苦手というよりも、もっと質問したいと思えるようになっていました。

また、今回特に印象に残っていることは、本庶先生に自分のやっている研究内容を聞いていただけたことです。本庶先生からいただいた言葉は、自分にとって厳しいものでした。いろんなことに疑問を持ち知りたいと思うことはすごく良いことだけど、あなたが研究していることで何を知りたいのか、目的としていることが曖昧だと思う。しかし、いろいろ知りたいと思う情熱は良いことだと思うから、持ち続けなさいと。

自分が何を疑問に持ち研究しているのか、常に考えなければいけない、出来ているつもりになっていたけど反省しました。同時に、次もし聞いていただけるような機会に恵まれた時には、研究内容についてもっと聞いていただけるよう、これからもっと頑張ろうと励みになりました。

今回サマースクールに参加することで、良かったことだけでなく、自分の出来ていないことを見直すすごく良い体験となりました。

最後になりましたが、今回運営していただいたオーガナイザーの先生方やいろいろなサポートをしてくださったスタッフの方々、お忙しい中素晴らしい講義をしてくださった先生方、一緒に受講したスクール生、すべての方に感謝したいです。本当にありがとうございました。