RIKEN RCAI - JSI International Symposium on Immunology 2013

Interface between Immune System and Environment

http://web.rcai.riken.jp/en/rcaisymp/2013/index.html

日時／2013年6月27日（木）～28日（金）　場所／パシフィコ横浜

参加費／無料 （要事前登録：3月15日～6月10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（IMS-RCAI）、日本免疫学会(JSI)

講演者 (アルファベット順、敬称略)：Richard Blumberg（Harvard Medical School/ Brigham and Women's Hospital）, Thomas Braciale (University of Virginia), Sidonia Fagarasan (RIKEN), 長谷　耕二 (東京大学), 本田　賢也 (理化学研究所), 椛島 健治 (京都大学), Thomas S. Kupper (Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School), Nils Lycke (University of Gothenburg), 永尾 圭介 (慶應義塾大学), 成宮 周 (京都大学), Troy Randall (University of Alabama at Birmingham), Maria Rescigno (European Institute of Oncology), 高橋 宜聖 (国立感染症研究所), 玉利 真由美 (理化学研究所), Todd Taylor (理化学研究所), Dale T. Umetsu (Harvard Medical School), 渡辺 守 (東京医科歯科大学), 吉田　尚弘 (理化学研究所)

＊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
瀬谷　　司 北海道大学大学院　医学研究科
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
山崎　　晶 九州大学　生体防衛医学研究所
反町　典子 国立国際医療研究センター研究所
荒瀬　　尚 大阪大学微生物病研究所
鈴木　　忍 アッヴィ合同会社
椛島　健治 京都大学大学院医学研究科
植松　　智 東京大学医科学研究所

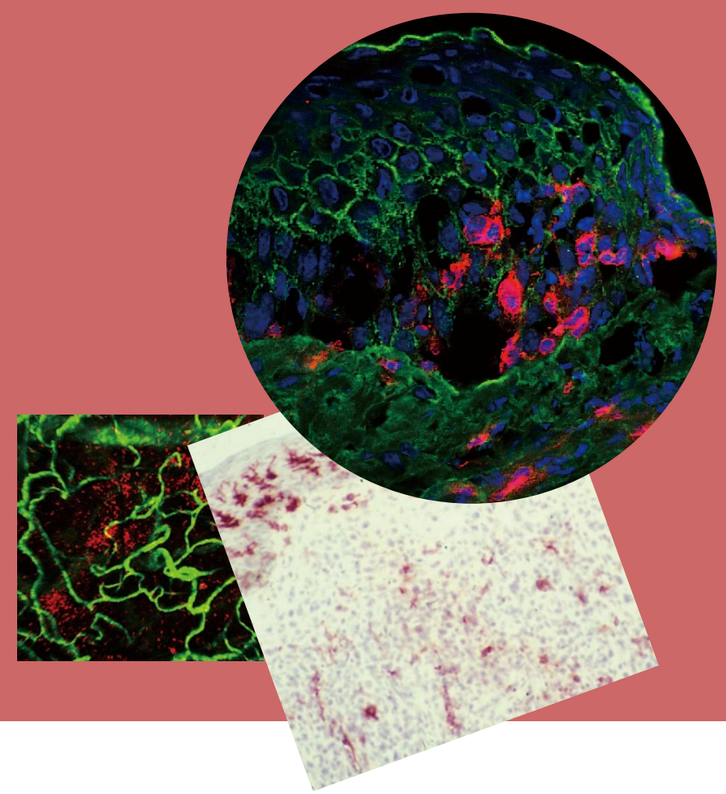
日本免疫学会事務局

〒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.2 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2号（通巻41号） 2013年04月08日

Vol.21 No.2
Spring 2013/04/08
日本免疫学会会報
The Japanese Society for Immunology Newsletter

JSI Newsletter



特集

皮膚免疫

日本免疫学会学術集会／日本免疫学会　学会賞・奨励賞
Ursula and Fritz Melchers Travel Award ／うちのとくいわざ「EAE」

日本免疫学会

第41回 日本免疫学会 学術集会を振り返って

第41回日本免疫学会・学術集会会長
審良 静男

2012年12月5～7日にかけて神戸国際会議場と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いたしました。本年より、開催地を神戸国際会議場と幕張メッセに固定することが数年前に理事会によって決定されました。

近年、毎年200名程度の学術集会への参加者の減少が続いており、今回の集会は、2000名をすこし上回る程度で、参加者の減少をくい止めることができませんでした。昨年の徳久剛史先生のオーガナイズされた幕張メッセでの学術集会（参加総数2250名）と比較しても250名程度の減少となりました。会場の固定化は、さらなる参加者の減少を加速する可能性もあり、再考の必要を感じました。免疫学は、これまでの分子生物学的手法を用いた個別の分子・細胞の研究から、バイオ・インフォマティクスやイメージング技術を用いて、免疫細胞内での遺伝子や分子の網羅的解析や、さらには組織・個体レベルでの細胞間相互作用の時・空間的解析等免疫ダイナミズムの研究に大きく移り変わろうとしております。本学術集会では、これらの内容を考慮し免疫学の今後の発展を見据えたシンポジウムを企画しました。シンポジウム演者の選出にあたっては、なるべくこれまで日本に来たことがない研究者で、若手を選出していただくように依頼いたしました。また、外国人演者数を3名まで可能にし、より魅力的な国際シンポジウムにしたいと願いました。特記すべき点は、今回のシンポジウムに「システム免疫学」というタイトルのセッションを組み入れたことです。私自身もこのセッションを拝聴しましたが、小原、竹内両先生の企画は、素晴らしく、各シンポジストの発表に強い感銘を受けたのを今さらのように思い出します。それ以外のシンポジウムもおおむね好評で、成功裡に終わったと安堵しております。今回の学術集会では、来年清野宏先生のオーガナイズする第42回学術集会が完全英語化を目指していることを考慮し、完全英語化の前哨戦としてアブストの完全英語化、one minute talkの完全英語化、さらにワークショップでの発表も英語を推奨いたしました。わたしがワークショップの英語化にこだわるのは、これまで多くの外人招待演者から要請があり、彼らも日本の免疫学の進歩に興味を持っているからです。今回のワークショップで印象的だったのは、多くの外人招待演者が参加し質問にも加わっていた点であります。20%を割るのではと思っておりましたが、実際ふたを開けてみるとワークショップでの英語の発表希望者が約40%でした。これには少し驚きました。わたしもできる限りワークショップに参加し、日本人のプレゼンテーションを聞かせていただきました。英語の発表の力量は個人差がありましたが、総じて最近の若い研究者の英語能力はすばらしく、来年度のワークショップの完全英語化もなんとかなるのではと楽観した次第です。ワークショップの英語化は、学会の会員数、学術集会の参加者が減少する中、さらに減少に拍車をかけるとの危惧も指摘されております。しかしながら、日本の免疫学がこれまで通り世界に向けてすぐれた研究成果を発表しつづけるためにも、私自身は、学術集会の英語化には賛成します。海外へ留学する日本人が少なくなる一方で、グローバリゼションの波が押し寄せています。そのような状況下では、むしろ国内学会こそ英語化をめざし、英語で十分発表議論できる能力を養う必要性を感じております。学会員や参加者の減少があるからこそ、むしろ国際的に優れた次世代の若手研究者を養成する必要があり、量より質の向上をはかるのが重要ではないでしょうか。もちろん学生に完全な英語討論を求めるのは難しく、その際には、座長の力量が試されるという印象を持ちました。状況に応じて発表者に英語の質問を翻訳してあげたり、逆に日本語での回答を英語に通訳していく必要を感じました。また、日本語での発表の余地を残すことも必要かもしれません。その際には、英語発表者は、最初に終え、続いて日本語の発表を取るべきと考えております。

ヨーロッパは、3年ごとにヨーロッパ全体で免疫学会を行っており、これはもちろん完全英語です。また、アジアの各国の免疫学が目を見張る進歩を遂げる中、今後のアジアでの合同免疫学会や世界各国からの国内学術集会への参加を考慮した免疫学会の国際化への取り組みの必要を感じる次第であります。

最後に、本学術集会の開催に当たり、副会長の竹田潔先生（副会長・プログラム委員長）、熊ノ郷淳先生（副会長）、善本知広先生（副会長）、事務局長の竹内理先生、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。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ご支援を賜りここに深く感謝申し上げます。

日本免疫学会

第41回 日本免疫学会学術集会の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）
竹田 潔

2012年12月5日～7日にかけて、神戸市の国際会議場、ポートピアホテル、国際展示場で開催された第41回日本免疫学会学術集会では、午前中の国際シンポジウム（12セッション）、お昼時の関連分野セミナー（6セッション）、テクニカルセミナー（13セッション）、クリニカルセミナー（9セッション）を企画しました。午後のワークショップ、ポスターセッションは、企画を担当した免疫学会学術委員会と密に連携をとり、準備いたしました。

今回の学術集会は、経費削減を目的として、会場費の安価な会場（千葉と神戸）に固定することになってから、2回目の開催（神戸で初開催）となりました。神戸では、会場が3か所に分散していて、参加者の皆様にはご不便をおかけしたのではないかと思います。幸い開催期間中は晴天にめぐまれましたが、参加者アンケートでもそのような声が多く見受けられました。神戸での固定開催については、今後再び議論が必要なのかもしれません。

国際シンポジウムでは、疾患・臨床研究に関連したセッション（アレルギー、自己免疫疾患、トランスレーショナルリサーチなど）を取り入れ、また近年進んでいる免疫学分野以外の領域を取り入れた融合研究のセッション（システムバイオロジー、神経免疫、イメージングなど）も企画しました。ご担当いただいた座長の先生方には、各分野で先進的な研究を展開している若手の海外演者を3名程度選定いただき、最新の成果を発表いただきました。また、今年は笹月健彦先生（九州大学）が、橋本病の発見から百周年を記念した「橋本病百周年記念国際シンポジウム」を本学術集会の直前に福岡で開催され、T細胞/MHC生物学に関連した著名な海外研究者を招へいされました。その中から5名の研究者に本学術集会にも参加いただきました。国内演者も若手を中心にフレッシュな演者を選定していただき、いつもと同じような演者ではない研究の現場にいる研究者の発表により議論も深まったのではないかと思っております。また、昨年度導入して好評を博した、国際シンポジウムの内容をバックグランドから分かりやすく日本語で説明する形式のレビュートークを本学術集会でも踏襲し実施しました。レビュートークには早朝より多くの参加者に聴講いただき、参加者アンケートでも好評のようでした。演者の選定、海外演者の招へいに関する交渉からレビュートークまで様々な面でご尽力いただきました座長の先生方には、この場をお借りして改めて御礼申し上げます。

関連分野セミナーでは、免疫学とは異なる分野の先生方に最先端の研究成果をご紹介いただきました。テクニカルセミナー、クリニカルセミナーでは、熊ノ郷淳先生（大阪大学）を中心とした実行委員の先生方のご尽力により、これまでで最も多い数のセッションを用意することができました。各セミナーでは、参加する方々がそれぞれ興味のある研究分野に関する情報収集を行うことができるよう、免疫学研究に関する様々な新技術の紹介、種々の臨床応用研究の紹介を行っていただきました。

近年日本免疫学会では、中山俊憲学術委員長のご報告にもありますように、英語化の波が押し寄せています。そして次回の清野宏先生（東京大学）を会長とする第42回日本免疫学会学術集会では、完全英語化が標榜されています。そこで本学術集会でも、午後のワークショップでの口頭発表において、英語での発表を強く推奨し、one minute presentationでは英語発表を義務化いたしました。幸い、セッションによっては半数以上の方が英語で発表され、改めて日本免疫学会の学術水準、そして意識の高さを実感いたしました。しかしながら、その一方で、質疑応答が活発にならない、演題応募の敷居が高くなる、などのご意見や、「英語発表が国際化」という考えが安易で短絡的、との厳しいご意見も参加者アンケートで見受けられています。完全英語化で行う次回の学術集会の成功こそが、今後の日本免疫学会の真の国際化、アジアでの今後のリーダーシップの発揮のためにも極めて重要になってくるのであろうと思っております。

最後に、本学術集会では、国際シンポジウムおよびワークショップの臨床系のセッションの聴講者数が少ない傾向にありました。この点は私たちの工夫が足りなかったものと深く反省しております。免疫学は、分子生物学の手法を駆使して、さまざまな生命現象を分子レベルで説明できるようになりました。近年、ヒト免疫学の重要性が謳われるになっているように、今後は、免疫学の基礎研究成果を実際に臨床応用して疾患制御を実現していくことが重要です。そのためには、臨床研究を行っている免疫学研究者にも数多く参加していただくよう、努力していくことも必要と感じております。

今後の日本免疫学会の発展のためにも、次回の清野会長の強いリーダーシップのもと開催される第42回学術集会の成功を祈念いたします。

日本免疫学会

認定NPO法人について

総務委員会

1960年後半から独自に活動を行っていた「免疫化学研究会」と「免疫生物学研究会」が連携して活動することになり、1971年に日本免疫学会が設立され、第一回学術集会が開催されました。さらに同年、国際免疫学会連合に加盟し、1983年には京都で第5回国際免疫学会議を主催しました。設立以来24年にわたり、花岡正男、村松繁両先生の献身的な努力により運営されてきた免疫学会事務局は、1995年に日本学会事務センターに引き継がれ、2004年より学会独自の事務局を設置し、2005年にはNPO法人化しました。その後2010年には、日本で2度目の開催となる第14回国際免疫学会議（神戸）を主催し、現在、日本免疫学会は会員数5000人余りを抱える日本有数の学会に発展しました。

これまで、実務的かつ機動的な学会運営をめざし活動をおこなってまいりましたが、さらなる実務的かつ機動的な学会運営を目指すためには、Fund-raising が、ますます重要となることは言うまでもありません。そこで、寄附の際の税制優遇が受けられる認定NPO法人への移行について、理事会において議論を重ね、2012年12月の評議員会と総会にて正式に承認されました。移行にあたっては、先ず仮認定NPO法人の認可を目指し、最終的に認定NPO法人設立（本認定）を目指すことになります。

認定NPO法人の要件等の概要は、以下のとおりです。

認定NPO法人制度とは、NPO法人のうち、一定の要件を満たし、組織運営や事業活動が適正で公益の増進に資すると認められた法人を“認定NPO法人”として認定する制度です。認定NPO法人・仮認定NPO法人の要件等の概要は以下のとおりです。

会員各位におかれまして、諸事情をご賢察の上、認定NPO法人への移行にご支援・ご協力のほど、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

	認定ＮＰＯ法人（本認定）	仮認定ＮＰＯ法人
要　　件	1 パブリック・サポート・テスト（PST）（注1）が一定の基準以上であること 2 事業活動において、共益的な活動の占める割合が50%未満であること 3 運営組織および経理が適切であること 4 事業活動の内容が適正であること 5 情報公開を適切に行っていること 6 各事業年度において事業報告書等を所轄庁に提出していること 7 法令違反、不正の行為、公益に反する事実等がないこと 8 設立の日から1年を超える期間が経過していること	左記の要件のうち1以外の要件を満たすこと
有効期間	5年間（更新あり）	3年間（更新なし）
申請可能な法人	すべてのNPO法人（ただし、設立後1年を超える期間を経過）	設立後5年以内のNPO法人（注2）
メリット	1 寄附者に対する税制優遇 (1) 個人が寄附した場合の寄附金控除 (2) 法人が寄附した場合の法人税の損金算入限度額の拡大 (3) 相続人が寄附した場合の非課税 2 認定NPO法人に対する税制優遇 ・「みなし寄附金制度」の活用	左記のメリットのうち 1(3)、2 は適用なし

（注1）NPO法人が広く一般から支持されているかどうか（寄附を受けているかどうか）の基準で、
以下の3つの要件のいずれかを満たすもの
① 相対値基準 実績判定期間中の、収入金額に占める寄附金額の割合が20%以上であること
② 絶対値基準 実績判定期間中の、3,000 円以上の寄附者が年平均100 人以上であること
③ 自治体による条例個別指定を受けていること　（注2）法施行後3年間は設立後5年を経過している法人も対象

このほか、認定NPO法人・仮認定NPO法人には、認定にかかる書類等の作成、情報開示及び所轄庁への書類の提出の義務付けや、所轄庁による監督が規定されています。上記要件のうち、一番問題となるのは、パブリック・サポート・テストが一定基準以上であること。すなわち、「3,000円以上の寄附者が年平均100人以上であること」をクリアすることになります。その対応策（見込み）は、以下のとおりです。

見込み
- ・学会HP等をとおして、広く一般に寄附を募る。・・・・・5件
- ・学術集会会場等学会行事の際、寄附の受付デスクを設ける。・・・・・20件/2,000件　(1%)
- ・会費請求書送付時に寄附専用の振込用紙を会員に送付する。・・・・・76件/3,800件　(2%)
- ・学術集会への出展企業等関連会社に「寄附のお願い」を呼びかける。・・・・・8件/80件　(10%)
- ・患者団体等へも「寄附のお願い」を呼びかける。・・・・・1件　　合計　110件

学術委員会からの報告

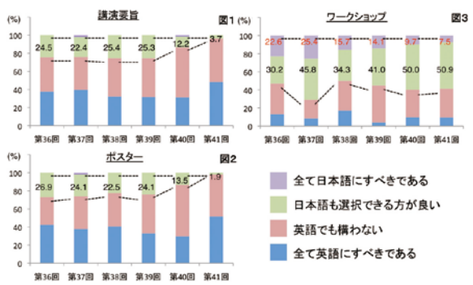
学会の英語化について

千葉大学大学院医学研究院
中山　俊憲

日本免疫学会では、会員や評議員の皆様にアンケートを取りながら、慎重に学術集会の英語化を進めています。この紙面を借りて、過去6回（36回～41回）の学術集会のアンケートの結果（評議員分）の一端をご紹介します（図1～3）。また、これまでの英語化推進の流れは、第36回では、「演題登録は“原則”英語とするが無理な場合は日本語でも可。当日口頭発表は日英どちらでも可。ポスターも“原則”英語とするが無理な場合は日本語でも可。」、第37回、第38回は、「演題登録は“原則”英語とするが無理な場合は日本語でも可。当日口頭発表は日英どちらでも可。ポスターも“原則”英語とするが無理な場合は日本語でも可。One Minute Presentationスライドは日英どちらでも可。」、第39回、第40回は、「演題登録は“原則”英語とするが無理な場合は日本語でも可。当日口頭発表は日英どちらでも可。ポスターは全て英語とするが、タイトルのみ英語と日本語併記。One Minute Presentationスライドは日英どちらでも可。」、41回は、「演題登録は全て英語。当日口頭発表は日英どちらでも可。ポスターは全て英語。One Minute Presentationはスライド、プレゼンともに英語。」でした。

結果は、図1～3の様に、講演要旨、ポスターに関しては、昨年の第41回では、殆どの皆さんが「英語でもかまわない」か「全て英語にすべきである」という結果を得ており、英語化が定着して来ています。ワークショップの方は、ご回答いただいた評議員の6割弱のかたが、「全て日本語にすべきである」か「日本語も選択できるほうがよい」の結果でした。中には、英語化に伴って外国人の参加が実際に増加するかどうかの検証の必要性、また英語化により特に若い人達の学会離れが懸念される、などの指摘がありました。第42回はさらに試行的に英語化を進め、開催後のアンケートをまとめた段階で、今後の方針に関して学術委員会で議論する予定です。残念ながら、アンケートの回収率が低い現状（約30%）があり、是非皆さんのご意見をアンケートに答える形でお寄せいただければと思います。

日本免疫学会学術集会発表等英語化についての
アンケート結果



若手の参加記

日本免疫学会に参加して

大阪大学　呼吸器・免疫アレルギー内科
大前　沙織

私は現在、大阪大学大学院、呼吸器・免疫アレルギー内科で熊ノ郷先生のもと研究をしています。大学時代には、片桐先生や木梨先生のご指導のもと免疫動態制御の研究をさせていただき、免疫学の面白さや研究の楽しさを知ることができました。大学院で研究を続けることを決めた私は、よりヒトの疾患に関わる研究をするため現在の研究室に所属し、ベーチェット病の発症機序の一端を明らかにすべく研究をさせていただいております。研究を始めたばかりで知識も技術も未熟ですが、少しずつでも成長していけるよう様々なことに挑戦しています。

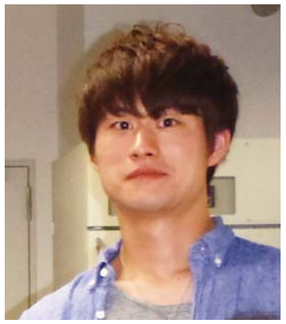
私が日本免疫学会に参加させていただくのは、今回で3回目となります。免疫学会では毎回新たな発見と驚きがあるだけでなく、免疫学研究のトップレベルの先生方のお話を一度に聞くことのできる絶好の機会となるため、いつも参加するのを楽しみにしています。また、自分の知らないことの多さを痛感し、もっと勉強しなければ!という思いで身が引き締まります。今回の免疫学会では自分の研究内容とも関わりのあるインフラマゾームなどの内因性自然免疫についての知識を深めることができました。

また、今回は初めて口頭発表をさせていただきました。限られた時間の中で、聞いてくださる方々に自分の研究内容を理解していただくため、注目すべき点を強調し、できるだけイラストを入れるように心がけました。免疫学会で私の発表やポスターをご覧になり、興味を持ってくださった方がいたならば幸いです。初めての発表で緊張しましたが、尊敬する先生方から質問していただき、とてもいい経験になりました。不十分なお答えしかできませんでしたが、先生方からのご指摘やアドバイスを今後の研究の参考にさせていただきたいと思います。

また、免疫学会では免疫サマースクールで知り合った多くの友人と再会し、お互いの研究について理解を深めることができました。同じ免疫学を研究する方々と交流できる貴重な機会となりました。

最後に、免疫学会の運営にご尽力された諸先生方にこの場を借りて深くお礼申しあげます。

第41回日本免疫学会に参加して



大阪大学自然免疫学分野
三澤　拓馬

2012年12月3～5日にかけて神戸で開催された第41回日本免疫学会へ参加しました。

博士課程も残り一年弱という時期に差し掛かり、「ようやくデータも揃ってきたので発表してみては？」と審良教授に勧められ、本学会への参加が決まりました。学会は神戸国際会議場を含めた三会場で行われ、朝から晩まで様々なセッションがパラレルに開かれました。どのセッションも魅力的で、毎日分刻みのスケジュールで各セッションを回りました。私の発表は二日目の「内因性自然免疫と炎症　インフラマゾーム、RLR、CLRを中心に」と題されたセッション内で行われました。多少の不安はありましたが、練習の甲斐もあり私としては満足のいく発表ができました。発表後にとある先生から頂いた「とても興味深い研究ですね」という一言は、これまでの努力が報われた気がして非常にうれしく思いました。また、その後行われたポスターセッションでも、異なる分野の方々との活発なディスカッションを行うことができました。その中で、普段では中々得られない発想や指摘を頂き、自身の仕事を改めて俯瞰的かつ客観的に見つめ直すことができました。一方で、今回が初の免疫学会参加となった私にとって学会期間中に特に驚いたことは免疫研究に携わる人の多さです。セッションによっては立ち見が出るほどの盛況ぶりで、分野としての活気が伝わってきました。同時に、日本という小さな国の中だけでもこれだけの人が免疫研究を行っているのだから、世界に目を向ければ･･･と思うとうかうかしていてはいられないという危機感を覚えました。本学会で受けた刺激を糧にこれからも日々精進していきたいと思います。

最後になりましたが、今回の学会への参加および発表にあたり直接ご指導くださった斉藤准教授および審良教授にこの場を借りて厚く御礼申し上げたいと思います。

初めての日本免疫学会を終えて

京都大学医学研究科皮膚科
花川　奨

第41回日本免疫学会（以下、免疫学会）の参加記を寄稿する機会を頂きましたので、私なりの感想を綴らせて頂きます。拙文をお目にかけるのは恥ずかしく存じますが、今後、免疫学会への参加を予定している方々に少しでも参考にして頂ければ幸いです。

免疫学会への参加は今回が初めてでした。シンポウジウム、ランチョンセミナー、ワークショップ、ポスターセッションという全三日間豊富な内容に胸を躍らせました。演題数が多く、チェックしていたワークショップを網羅出来なかったのは残念でしたが、ポスターセッションの時間が十分に用意されていたので、未消化で終える疑問は殆ど無く過ごせ、大変勉強になりました。二日目の会員懇親会では、大阪大学の宮坂昌之教授が演壇にて熱き言葉を述べられ、私を含む多くの学生並びに免疫学研究者の先輩方は魂を揺さぶられたのではと存じます。日本の免疫学を築き上げた先生方はとにかくハートが熱い、熱すぎる、と刺激を受けた三日間でした。

ここからは私の発表者としての話になります。研究データを揃える事は勿論ですが、もう一つ大きなハードルが英語での口頭発表でした。英語を不得手とする私は、苦心しながらも練習を重ね、発表を乗り切る事が出来ました。質疑応答はというと、伝えたい事をシンプルに英語で伝える事が出来ず、質問して下さった方の半分は納得のいっていないご様子でした。国内の口頭発表で英語を推す事に反対する方々は、今回の私の様な事態を嫌って、反対しているのだと我が身を持って経験しました。しかし一方で、同日のポスターセッションにて、発表時に質問して下さった先生が、日本語で同じ質問をして下さる、という嬉しい体験をしました。そして、互いに納得のいくまで日本語で議論する事が出来ました。英語で発表していなければ、これ程までに必死で原稿を覚え、発表練習する事はなかったでしょうし、ポスター会場での対面の質疑応答もなかったかもしれません。そう考えると、発表者として、国内の学会にて英語で発表する事は、経験と言う点において大きな意義があるように感じます。

最後に、免疫学会に参画するにあたりご指導下さいました椛島健治先生、杉田昌彦先生、鬼頭昭彦先生をはじめ、研究室のスタッフ皆様に、この場をお借りし深く感謝申し上げます。また、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、よろしくお願い申し上げます。

日本免疫学会に参加して

Campbell Family Institute for Breast Cancer Research Toronto, Ontario, Canada
郄上　貴一

今回の学会参加にあたり、まず驚いたのは申し込み時、演題の登録は英語での受付ということでした。前回、私が免疫学会に参加したのは、遠い昔の学生時代、日本語での演題投稿、日本語でのポスター発表でした。当時、日本語での発表でも苦労した私は、発表を英語で行うことで内容、質疑応答について、多少なりとも心配しておりました。さて、学会当日、ポスターワークショップ発表では、予想以上に多くの方が英語を用いて口頭発表されていました。また、英語での質疑応答も、活発に行われていたように思われ、英語ポスターもしっかりした内容で発表されていたと感じました。皆さん、多くの時間を費やして発表準備をされてきたものと察します。学会参加の醍醐味の一つは、興味を同じとする人たちとの交流だと思います。実験データのみならず、研究室の現状や、将来の夢について等、話題は尽きません。学会の英語化については賛否両論あると思われますが、免疫学会での英語使用が、同じ興味をもつ海外の人たちとも交流することになる、一つのステップになることを願っております。

学会のプログラムで、気に入った企画の一つが、免疫学と関連する分野で世界をリードされている先生方による講演でした。日本は、それぞれの分野で世界を引っ張っている先生方が数多くおられます。その先生方による、免疫学以外のお話は、大変興味深く思わぬ収穫となりました。他分野との交流、今後も期待しております。免疫学のそれぞれの分野で著名な先生方による、レビュートークもおもしろい企画だと思いました。欲を言えば、もう少し最新データを聞きたい気もしましたが、「入門者向け」ということでしたので、仕方がないのでしょう。ポスターワークショップも数多く開催されておりましたが、あらかじめ座長の先生方が抄録集にセッションの方向性を書かれており、参加する際に大変参考になりました。このように、学会全体としてあらゆる場所に工夫が凝らされているのを感じました。

現在、所属している研究室の仲間も、日本の免疫学会に興味を示してくれています。海外からの参加者が増えると、さらに学会が盛り上がると思われ、近いうちにこちらの仲間と共に再び学会参加ができることを楽しみにしております。

最後になりましたが、執筆の機会を頂いた編集委員の皆様に厚くお礼を申し上げます。

グローバルに観た 第41回日本免疫学会

ロックフェラー大学アーロン・ダイアモンド・エイズ研究所
辻　守哉

日本免疫学会への参加は実に十五年ぶりでした。多くの懐かしい面々と久しぶりに再会出来非常に感慨深い想いでした。

さて今回の久しぶりの日本免疫学会の第一印象はまず日本の免疫学者たちの

先端遺伝子改良マウスやハイテクな分子生物学的技巧を駆使した、高度で且つ緻密、しかも複雑な研究に驚嘆したことです。とにかく研究内容が複雑すぎて私の頭ではなかなか理解に苦しむ有様で自分の勉強不足を再認識させられました。このような素晴らしい研究を臨床に応用すれば格段に医療に貢献できるはずだと自分勝手に納得しています。第二の印象は、学会の雰囲気が意外と静粛だったことです。私が大学院生だった頃は師匠であった多田富雄先生を始め京都大学、大阪大学、千葉大学等の錚々たる免疫学界の重鎮の先生方が凄まじい勢いで激しく討論し合っていた光景を今でも鮮明に思い起こし、その度に武者震いがします。学生だった我々も激しくぶつかっていった思い出はありますが、けちょんけちょんに叩かれそれが今の肥やしになっていると言っても過言ではありません。その頃に比べるととても穏やかになったような印象を受けました。まあ昔はヤクザすぎたのかもしれませんが、あのようなエネルギーが革命を起こす（免疫に限らず）のだと信じています。次は時間に関してですが、さすがに日本の学会は時間どおりに進行し完璧にオーガナイズされているという印象を受けました。但し時間を厳守するあまりに発表を急いで終らせたり、討論が中途で切れたりしたことは多少残念でした。海外から発表に来ていた人たちはもう少し発表の時間が欲しかったようでした。また非常に面白いテーマのシンポジウムが同時並行で行われていることが多々あり、興味のある発表を聞き逃した例が幾つかあったことも少し気がかりでした。学会期間が三日のみという状況で非常に広い分野をカバーしなければならないことは重々承知していますが、もう少し夜遅くまで会を延長するなりして「短縮発表」や「同時進行」を減らすことが出来れば、と希望します。最後に、今回の学会で午後のセッションにも英語を活用するようにしたことはすごく良い傾向でした。そのお陰か、海外から来た免疫学者の数人は午後のセッションにも顔を出して若手の研究者に積極的に質問やアドバイスをしていました。このような貴重な機会はこれからの日本の免疫学者が世界をリードし制覇するにあたり、非常に良い突破口になると確信しました。

今回はまさに昔にタイムスリップしたような感じの日本免疫学会でしたが、また将来招待されるようなことがあれば若手日本免疫学者の世界への躍進を出来る限り鼓舞させて頂きたいと思う次第です。日本免疫学会ほど海外からの発表者の交通費・滞在費を全面的にサポートするような学会は世界中どこを探してもありません。深く感謝します。最後に今回の免疫学会に招待頂いた住田先生や会長の審良先生を始め学会運営に携わった諸先生方、また反町先生を始めニュースレター編集委員の先生方に執筆の機会を与えて下さったことにお礼を申し上げ、最後の言葉に変えさせて頂きます。

IgA synthesis: a form of functional immune adaptation extending beyond gut

Research Center for Allergy and Immunology,
Laboratory for Mucosal Immunity
Sidonia Fagarasan

The gut is the largest surface of the human body that is constantly exposed to dietary and bacterial antigens. The intestine harbors probably more than 1000 different species of bacteria, at densities ranging from 10^4-10^7 bacteria/gram in the jejum to 10^{11}-10^{12} bacteria/gram in the colon (which makes 10 times more than our own eukaryotic cells). These so called "commensals" seed the gut immediately after birth and appear to undergo a continuous process of diversification and stabilization until adulthood[1]. Paradoxically, these bacterial communities-composed mostly by uncultured anaerobes-are separated from the internal milieu by a single layer of epithelial cells.

The gut bacteria are beneficial for the host, as they help digestion, provide protection against pathogens, induce maturation and maintain the fitness of the immune system. The production of short chain fatty acids (SCFAs) or vitamins provides a clear example of host-microbiota metabolic interactions with implication for immune system[2]. The importance of microbiota for the development and functional competence of the immune system can be readily appreciated from the studies of germ-free (GF) animals. Such studies-many contributed by the Japanese researchers-revealed that GF animals have reduced numbers of immune cells, severe impairment in development of organized lymphoid structures and aberrant immune responses (ex. response to oral antigens)[1].

This complex and unique gut barrier is also vulnerable, and any breach of the 'armistice' between host and bacteria can lead to immune responses against bacterial or food antigens. To peacefully coexist with bacteria and to prevent chronic activation that could lead to persistent inflammation or infections, the mammals evolved very sophisticated regulatory mechanisms.

The most efficient gut immune responses are generated in the organized follicular structures such as Peyer's patches (PPs), collectively named gut associated lymphoid tissues (GALT). The continuous presence of antigens necessitates dynamic remodeling of the GALT and the selection of multiple layered strategies for protection[3].

One important mechanism of regulation at the mucosal barrier is achieved through the production of immunoglobulin (Ig) A. Since its discovery more than four decades ago, IgA has been the subject of continuous studies, yet the full understanding of the IgA function is still unclear. Certainly, IgA is the most abundantly produced antibody isotype in mammals (about 80% of total antibody production in human). This evolutionary selection of IgA as the "primadona of Igs" would suggest important functions. Yet, the IgA-deficiency is the most common immuno-deficiency in humans with apparently mild phenotype (although patients suffer more from gastrointestinal infections or autoimmune disorders). This apparent paradox strengthens the existence of multilayered protective and regulatory mechanisms operating in gut and emphasizes the necessity to understand the IgA function in fine details.

Inspired by pioneering work of John Cebra and his colleagues, we set up to uncover the fine-tuned function of IgA in the gut. The protective role of IgA secreted into the gut lumen (sIgA) was previously elucidated in the context of infections, where it was shown that sIgA acts as a first line of defense by preventing attachment and limiting the access of microorganisms to or beneath the epithelium[4]. Our works initiated in Tasuku Honjo's lab at Kyoto University and continued at RIKEN RCAI, clearly indicated that IgA was selected and maintained throughout the evolution not just to stop pathogen entry through the epithelium but also to facilitate the establishment and maintenance of complex and balanced bacterial communities in the gut[5].

We found that AID-deficient mice that completely lack switched Igs including IgAs[6], have abnormal expansion of bacteria in the gut. For example, the culturable bacteria expanded 100 fold in the AID$^{-/-}$ small intestine. Moreover, molecular evaluation of microbial ecology also revealed a skewed bacterial community in which the unculturable strict anaerobes called segmented filamentous bacteria (SFB) predominated[7]. The SFB are rather special, because these bacteria reach out beyond the mucus layer and attach directly to the epithelial cells. This direct contact of SFB with host causes activation of innate and immune cells-including induction/expansion of Th17 cells-that ultimately lead to lymphoid hyperplasia of GALT. Importantly, the distorted bacterial communities affects not only the gut but the whole body immune system, as revealed by the continuous presence of germinal center in all internal lymphoid structures. A similar generalized hyper-activated phenotype is observed in patients with AID-deficiency or those with common variable immunodeficiency syndrome (CVID). In both mice and humans, the systemic activation recedes after antibiotic treatment or after refilling the gut compartment with normal IgAs[3].

A lingering question was whether the complete absence of IgA due to AID-defect in class-switch recombination or the lack of IgA diversification and selection by AID-defect in somatic hypermutation was responsible for the gut dysbiosis and activation phenotype in AID$^{-/-}$ mice. A recently generated mouse model that dissociates CSR and SHM in vivo-AID^{G23S} mutant mice that retain CSR but have impaired SHM activity provided the answer[8]. Without effective diversification and selection of the IgA repertoires the bacterial content and gut defences are profoundly disturbed. Thus SHM followed by selection of IgA by local available antigens is necessary to maintain complex, diversified and beneficial bacterial communities in the gut.

The next obvious target was to find molecules other than AID that are important in regulation of this "elitist" process in the gut. It is well known that the AID action takes place most efficiently in germinal centers (GCs) in the presence of a subset of helper T cells known as T_{FH} cells. Unexpectedly, some of the T_{FH} cells can be generated by an unconventional pathway-from the Foxp3$^+$T cells-that upon activation, switch the transcription factors from the Foxp3 to Bcl6[9]. We found this to be a gut-specific phenomenon that leads to abundant production of IgA, with yet to be revealed characteristics.

Pioneering work from Jason Cyster and colleagues indicated that besides the antigens deposited on the follicular dendritic cells (FDCs), the availability of T_{FH} cell help might be critical for appropriate selection of B cells in GCs[10]. This proved to be true. We found that the number and the properties of T_{FH} cells present in GCs indeed impact on the IgAs quality in gut[11].
One molecule that prevents the excessive expansion of the T cell compartment is the inhibitory co-receptor PD-1[12]. Indeed, PD-1 was shown to be involved in fine-tuning of immune responses and maintenance of immune tolerance[13]. In fact, a conspicuous feature of T_{FH} cells is their very high expression of PD-1. We found that in the absence of PD-1 the expansion of T helper cells -including T_{FH} cells- interferes with the dynamics and selection of B cells in the PP GCs[11]. In short, the presence of excessive numbers of IFNγ-producing T_{FH} cells leads to loose selection of IgAs in GCs and generation of short-lived IgA plasmablasts in the lamina propria. The quality changes of IgAs in lamina propria results in quality changes in bacteria in the intestinal lumen. For example, beneficial bacteria such as Bifidobacterium, was undetectable in the gut of PD-1$^{-/-}$ mice. Instead, there was an expansion of potential pathogenic bacteria (E.coli-type or TM7). Clearly, the alteration of gut bacterial communities impaired the gut mucosal firewall, as we detected GCs in all systemic lymphoid structures along with bacteria-specific antibodies in the serum of PD-1$^{-/-}$ mice. It is very likely that in these bacteria-induced systemic GCs PD-1$^{-/-}$ mice generate antibodies with autoreactive properties that ultimately lead to development of autoimmune diseases.

Thus, we revealed that AID and PD-1 molecules are essential components of the program that regulates IgA selection in gut. Diverse and selected IgA repertoires are required for the selection of "fit" microbiota that, in turn confers resistance against autoimmunity in peripheral compartments.

Future studies on the dynamic regulation of IgA synthesis and maintenance of homeostasis at mucosal barrier will likely reveal critical aspects not only on the appropriate function of the immune system but also for metabolic axes that connect the gut, liver, heart and brain.

Acknowledgements.
I sincerely thank my colleagues and friends from the laboratory of Tasuku Honjo at Kyoto University and RIKEN RCAI for sharing their works and for many suggestions and inspiring discussions. Special thanks for previous and current members of Laboratory of Mucosal Immunity, RIKEN.

1. Cebra, J.J. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am J Clin Nutr 69*, 1046S-1051S (1999).
2. Fukuda, S., *et al*. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 469, 543-547 (2011).
3. Suzuki, K., Kawamoto, S., Maruya, M. & Fagarasan, S. GALT: organization and dynamics leading to IgA synthesis. *Adv Immunol* 107, 153-185 (2010).
4. Strugnell, R.A. & Wijburg, O.L. The role of secretory antibodies in infection immunity. *Nat Rev Microbiol* 8, 656-667 (2010).
5. Fagarasan, S., *et al*. Critical roles of activation-induced cytidine deaminase in the homeostasis of gut flora. *Science* 298, 1424-1427 (2002).
6. Muramatsu, M., *et al*. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell* 102, 553-563 (2000).
7. Suzuki, K., *et al*. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 1981-1986 (2004).
8. Wei, M., *et al*. Mice carrying a knock-in mutation of Aicda resulting in a defect in somatic hypermutation have impaired gut homeostasis and compromised mucosal defense. *Nat Immunol* 12, 264-270 (2011).
9. Tsuji, M., *et al*. Preferential generation of follicular B helper T cells from Foxp3+ T cells in gut Peyer's patches. *Science* 323, 1488-1492 (2009).
10. Allen, C.D., Okada, T., Tang, H.L. & Cyster, J.G. Imaging of germinal center selection events during affinity maturation. *Science* 315, 528-531 (2007).
11. Kawamoto, S., *et al*. The inhibitory receptor PD-1 regulates IgA selection and bacterial composition in the gut. *Science* 336, 485-489 (2012).
12. Nishimura, H., Nose, M., Hiai, H., Minato, N. & Honjo, T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 11, 141-151 (1999).
13. Okazaki, T. & Honjo, T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol* 27, 195-201 (2006).

第7回 免疫学会 研究奨励賞を受賞して

東京薬科大学生命科学部　免疫制御学研究室
浅野　謙一

このたびは名誉ある賞をいただき大変光栄に思っています。選考くださいました免疫学会の先生方、また大学院時代からこれまでご指導くださいました東京薬科大学の田中正人先生に深くお礼申し上げます。大いに励みになりました。今後も微力ながら免疫学の研究にまい進する所存です。

大学院、ポスドク時代、永らくお世話になった理研・免疫アレルギー科学総合研究センターで、チーム内外にたくさんの良き同僚に恵まれたことは、私にとって何よりの財産です。高いスタンダードを掲げるチームリーダーやポスドクに混じり、楽しくかつ緊張感を持って仕事を続けることができました。また国内外の研究者を招待してほぼ毎月開催された英語でのセミナーは、広く免疫学の常識を蓄えるうえでとても役に立ちました。

東京薬科大学に異動して2年になります。先輩方から聞いて覚悟はしていたものの、実習や実験の指導、講義の準備など慣れない仕事に初めの1年は目のまわる思いでした。階段教室の一番前に座っている学生が、私の講義が進むにつれてつまらなそうに、徐々に眠たげになっていくのを見るのはひどく心の折れる経験でした。自分の学生時代の授業態度を振り返ると、高校、大学の先生方に今さらながら申しわけなく身のすくむ思いをしています。一方で、講義の準備を通じてトランスジェニック動物とターゲティング動物の違いを確認できたり、チョークで板書する漢字の書き順をおさらいしたり、初心に帰り多くのことを学び直すよい機会になりました。また大学では教育者、はたち前後の学生やその保護者など、幅広い分野の人々と触れあうことができ毎日が新鮮です。

最後に、今回の受賞研究内容と今後の抱負について述べたいと思います。私は、マクロファージによる死細胞の貪食が、免疫学的にどのような意義があるのか知りたいと思い研究を続けてきました。そして、生体で生じる死細胞がどこでどのように処理されているか探索する過程で、CD169分子を発現するマクロファージの亜集団に着目しました。これらは主として2次リンパ組織（脾臓や骨髄、リンパ節）に局在し、血流やリンパ流中の死細胞を積極的に貪食し、死細胞附随抗原特異的な免疫応答を惹起する特殊な細胞です。とても不思議に思っていることは、CD169陽性マクロファージが貪食する死細胞の死の様式によって異なる免疫応答を誘導する点です。血流中のアポトーシス細胞を貪食した場合は免疫寛容を、リンパ流中のネクローシス様の（がん）死細胞の場合は反対にがん免疫を活性化します。食細胞は死細胞のeat-me シグナルを認識し、細胞の生死を識別するのみならず、検死官のように死因を見分ける能力も備えているのではないかと考え、今後詳しく追及していきたいと考えています。

第7回 免疫学会 研究奨励賞を受賞して

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
伊勢　渉

この度は、第7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黒崎知博教授、また選考委員の先生方に心より感謝申し上げます。私が免疫学に興味を持ったのは東京大学農学部三年生の頃でした。免疫に関する上野川修一先生や多田富雄先生の著書などを読んだのがきっかけだったと思います。当時経口免疫寛容などを研究されていた上野川先生の研究室でT細胞の抗原認識に関する研究で学位を取得しました。農学部ののんびりとした雰囲気の中で自由に研究をさせて頂いたのは非常に幸運でした。その後、世界の免疫学の中心で研究に没頭してみたいという思いから留学先を探し、Washington UniversityのKenneth Murphy博士の研究室で研究する機会を得ました。このたびの受賞の対象となった仕事はKenのラボで行われたものです。

私がKenのラボに参加したのは、T細胞のみならずB細胞、樹状細胞、マクロファージの分化を制御する転写因子の解析が精力的に開始された頃でした。その中の一つ、BATFはTH17細胞の分化を制御する因子として解析されていました。BATFはそもそもB細胞でクローニングされた分子であり、活性化B細胞に強く発現することがわかっておりましたので、B細胞でも重要な機能があるのではと予測し、新たなプロジェクトを提案したのがこの分子の解析を始めることになった理由です。幸運にもBATFがB細胞のクラススイッチに必須であること、またTFH細胞の分化にも必要であることがわかり、BATFが抗体産生応答を制御するkey playerであることを明らかにすることができました。

Kenのラボには6年半お世話になりました。その間、次々と大きな発見がなされbig journalに論文が掲載されていく、その真っ只中に身をおけたことは幸運だったとしかいいようがありません。しかし私自身の研究はまさに苦労の連続で、数年でbig journalに論文をのせるぞ!と意気込んでKenのラボに参加したものの、最初の論文を発表するまでに4年以上も費やしてしまいました。プロジェクトそのものが頓挫しかけたことが何度もありました。BATFの論文も、明日にも投稿するぞとKenと盛り上がったその数時間後にライバルにスクープされたことが判明したことがありました。なんとか難局を乗り越えて論文を発表できたのですが、あの時の苦労と踏ん張りが現在の自分の礎になっていることは間違いありません。Kenからも数々のアドバイスを頂きました。特に「追い込まれた時にこそ真価が問われる。安っぽい研究に流れるな。riskを取ることを恐れず、大事なことだけを見て行こう」という言葉には励まされました。

BATFに関する研究がきっかけで黒崎先生に誘って頂き、2011年4月から大阪大学免疫学フロンティア研究センターで研究を続けさせて頂いております。ここではこれまでの研究に加え、記憶免疫応答の誘導・維持の分子機構の解明に取り組んでおります。刺激的で何一つ不自由のない環境で研究ができることに感謝の気持ちでいっぱいです。一日も早く大きな仕事をここから発信できるように日々努力したいと思っております。今後ともご指導のほどよろしくお願い申し上げます。

日本免疫学会研究奨励賞を受賞して

大阪大学　免疫学フロンティア研究センター
自然免疫学
齊藤　達哉

この度は第7回日本免疫学会研究奨励賞を賜り、誠に光栄に存じます。本賞にご推薦下さいました審良静男先生に、心より御礼申し上げます。また、これまで御指導、御支援を頂きました数多くの先生方にも、深く感謝いたします。

私が免疫学に触れたのは、博士課程の大学院生になってすぐのことです。私は当時、東京医科歯科大学の山本直樹先生の研究室に在籍し、NEMOを発見された山岡昇司先生の御指導の下、炎症・発癌などの様々な疾患に関わる転写因子NF-κBを制御するIκB kinase (IKK)複合体の研究に取り組んでいました。IKKαを介したIκB様分子p100のユビキチン・プロテアソーム依存的な分解誘導によりNF-κBが活性化する経路を見い出すことが出来たのですが、この経路を活性化する分子として同定したのが免疫応答に深く関わるTNF/TNFRファミリーでした。免疫学に興味を持った私は、感染防御に重要な役割を果たす自然免疫機構の存在を知ったこともあり、IKKファミリーに属するIKK-*i*とTBK1によりI型インターフェロン産生に関わる転写因子IRF3が活性化する経路を次の研究テーマに選びました。解析の進行に伴い、IRF3の情報伝達経路にもユビキチン化修飾を制御する因子が関与することが明らかとなったのですが、その過程で「ユビキチン・プロテアソーム以外の分解機構も免疫制御に関わっているのだろうか？」という疑問を持つようになりました。「今後はこの疑問に答えるような研究を行いたい」と考えて、自然免疫学の専門家である審良先生に受け入れをお願いしました。審良先生が快く承諾してくださったので、自然免疫制御においてパルク分解機構および蛋白質分解機構が果たす役割に関する研究を、大阪大学で行うことになりました。現所属研究室では、パルク分解機構であるオートファジーによる炎症性サイトカインIL-1/IL-18の産生制御に関する研究や、広範な基質を分解する好中球エラスターゼを介したウイルス感染防御に関する研究を通じて、自然免疫制御に関わる多様な分解機構を見い出すことが出来ました。さらに、パターン認識受容体を介した自然免疫の誘導には活性酸素種が深く関わり、分解機構の活性と活性酸素種の産生の間に深い連関があることもこれらの研究から分かりました。そこで現在は、活性酸素種の主要な産生源であるミトコンドリアとNADPHオキシダーゼの品質管理における分解機構の役割や、分解機構の活性調節における活性酸素種の役割に関する研究を進めています。将来的には、分解機構を上手に利用することにより活性酸素種に起因する炎症を緩和する手法の開発を行いたいと考えています。

末筆ではありますが、免疫学会の先生方には今後とも御指導、御鞭撻を賜りますよう、宜しくお願い申し上げます。

脳梗塞と免疫

慶應義塾大学医学部
微生物学免疫学教室
七田　崇

この度は免疫学会研究奨励賞を賜りまして大変光栄に存じます。御推薦下さった吉村昭彦先生をはじめ、御評価を下さった多くの先生方に心より感謝を申し上げます。このような過分な賞を頂けたのも、私を一から育てて下さった多くの先生方の御指導の賜物と存じます。この場をお借りしまして厚く御礼申し上げます。

私は学生時代に分子生物学を知り、その創造性豊かな研究手法に圧倒されて自分も激しく引き込まれました。脳梗塞に対する遺伝子治療研究を手伝わせて頂いたこともあって、卒後は九州大学病態機能内科学（飯田三雄教授）に入局させて頂き、脳卒中医療に携わりました。当時、血栓溶解療法（tPA静注療法）が発症3時間以内の脳梗塞患者さんに使われ始め、動かなくなった手足が劇的に動くようになる患者さんを何人も見ました。脳梗塞の治療法も確立され、新時代の幕開けのように思いました。そんな中とても残念だったことは、どんなに治療の手を尽くしても発症3日以内に神経症状が悪くなられる方が2～3割程度いらっしゃったことです。日増しに手足が動かなくなるわけですから泣き出す患者さんもいらっしゃいますが、どうすることもできませんでした。

脳梗塞が起こると脳組織は虚血壊死に至り、その後明らかに死んだ組織が腫れます。発症3日以内に神経症状が悪くなったケースでは、このような浮腫を起こした壊死組織が周囲の正常な組織を圧迫することによって傷害してしまう、と考えられています。つまり、壊死組織で炎症が起こって腫れているのであり、現行の治療法では制御できない、何か未知の免疫学的メカニズムが存在するのだと思いました。そのような折に、吉村昭彦先生の研究室に大学院生として所属させて頂けることになりました。多くの先生方に手厚い御指導を頂き、マクロファージやT細胞に関する免疫学的解析手法を基本からみっちり仕込まれました。そんな中である日、脳梗塞モデルマウスにおけるT細胞の役割を解析する研究をさせて頂けるように吉村先生にお願いしました。私はただ漠然と、脳梗塞後の壊死組織にはまっ先にマクロファージが侵入し、その後遅れてT細胞が侵入することで脳組織の炎症を悪化させているのではないかと想像しました。吉村先生は研究の許可を下さり、系統立った解析手順を教えて下さいました。

脳梗塞の基礎研究ではマクロファージや好中球の機能解析が主だったため、T細胞の役割についてはほとんど知られていませんでした。研究を始めてからは未知との遭遇の連発です。臨床に携わっていた頃には想像もつかないほど、脳組織で起こっている変化は複雑で深淵なものでした。私の研究はまだ始まったばかりですが、これまでの成果は「虚血壊死に陥った脳組織からperoxiredoxinが産生されて、これがTLR依存的にマクロファージを活性化（IL-23を産生）、さらにT細胞による免疫応答（IL-17を産生）も引き起こして炎症を促進、脳組織を傷害するというものです。たくさんの種類の免疫細胞が脳梗塞の組織で働いていることが分かりましたが、炎症の引き金を引いているのは脳細胞自身だったという結果に何よりも驚いています。研究を進めるにつれ、脳組織の炎症を調節しているのは免疫細胞ではなく脳細胞そのものなのではないか、という気持ちが強くなりました。脳梗塞と免疫のメカニズムがもっと明らかになれば、いつかきっと、神経症状が悪化する患者さんや手足の動かない患者さんに助けとなるような有効な治療法に結びつくと信じています。免疫学的解析手法も日進月歩で進化しており、まだまだ多くの手法を取り入れていく必要があると感じております。今後とも御指導御鞭撻を賜りますよう、何卒よろしく御願い申し上げます。

新たな展開を目指して

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

この度は日本免疫学会研究奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。本賞にご推挙くださいました熊ノ郷淳先生、選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。また、これまでご指導下さった先生方、共に研究に取り組んだ研究室のメンバー、そして私を支えてくれた家族に感謝いたします。

私の免疫学研究は、大阪大学医学部の基礎配属のカリキュラムで、微生物病研究所の菊谷仁先生の研究室で当時助手をされていた熊ノ郷先生のグループに加わったことに端を発しています。神経系では神経細胞の軸索誘導因子として機能しているセマフォリン分子が、免疫応答の制御にも関わっているという事実に興味を覚え、その後臨床研修をはさんで大学院修了まで、免疫セマフォリン分子の機能解析に携わりました。私が配属されたのは、ちょうど初めての免疫セマフォリン分子CD100（Sema4D）の論文が世に出ようかという時でしたので、免疫系におけるセマフォリン分子の研究がその後一気に発展する様子を目の当たりにし、その間、菊谷、熊ノ郷両先生に免疫学研究の進め方について身をもってご教示頂けたことは大変幸運でした。

大学院終了後は、UCSFのJason Cyster博士の研究室に加わり、2光子励起蛍光顕微鏡を用いた免疫応答のライブイメージングに取り組みました。留学中にイメージングの技術を習得できたことは勿論ですが、生体内の微小環境のレベルにとどまらず個体レベルで免疫細胞の動態を捉える視点を得たことは特に大きな収穫でした。また、Cyster博士のサイエンスに対する極めて真摯な姿勢に感銘を受け、博士の域に達するのは難しいと自覚しながらも、私にとっての目指すべき科学者像を得た気がいたします。

帰国後、幸運にも大阪大学免疫学フロンティア研究センターで研究室を立ち上げる機会を頂きました。せっかくの機会ですので、研究の新たな展開を求めて「神経系による免疫応答制御」という少々思い切ったテーマを私達の研究室で取り組む課題の一つとして設定しました。しかし、何の脈絡もなくこのような研究テーマを選んだわけではなく、神経系と免疫系の関連性に対する興味はセマフォリン分子の研究を行っていた頃から温めてきたものです。「病は気から」という諺にも示されるように、神経系の活動が免疫応答に少なからず影響を及ぼすことは古くから指摘されていますが、現在でもなおその分子レベルでのメカニズムはほとんど明らかにされていません。そこで私達はこの新たな研究テーマに着手するにあたり、Cyster研究室で培った免疫細胞動態の解析法を活かし、まず神経系による免疫細胞動態制御の分子基盤の解明に取り組んでいます。当初は全く手さぐりの状態でしたが、徐々に興味深い知見が蓄積されてきており、神経系を介した新しい免疫細胞動態の制御機構の存在が浮かび上がりつつあります。今後この研究テーマをさらに掘り下げ、免疫学を新たな方向に発展させることができればと考えております。そのためにも、免疫学会の先生方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、ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

第41回 日本免疫学会 学術集会 フォトレポート

懇親会風景

満員の会場

宮坂先生の挨拶

学術集会会長の挨拶

Ursula and Fritz Melchers Travel Awardを受賞して

慶應義塾大学
医学研究科
微生物学免疫学教室
柏木　一公

今回の第41回日本免疫学会は私にとって2回目の参加であり、ニュースレターに寄稿させていただくのもこれで2回目となります。初めて参加した前回とは違って今回は地に足がついた発表を心がけ、光栄にも選出いただいた口頭発表及びポスター発表ではとても有意義なディスカッションを行うことができました。そして大変光栄なことにも、私の指導教官である吉村昭彦先生に、午前のシンポジウムプログラムで私はふざけた写真付きで紹介していただき、午後に私が発表する予定だった内容をほぼ話していただくというトラブル（？）にも見舞われました。このようにとても良い経験をさせていただいた今回の免疫学会でしたが、それもひとえにこの度選出していただいたUrsula and Fritz Melchers Travel Awardによるご支援のおかげです。本当にありがとうございました。

特にFritz Melchers博士ご夫妻と、受賞者の方々たちとの昼食会がとても印象に残っております。Fritz先生は私たち受賞者一人一人に、今回の学会で発表する研究の内容や、興味を持っていること、そして将来はどのような道に進みたいのかを聞いてくださり、とても丁寧なアドバイスをしていただきました（やはりB細胞の研究をされている受賞者の深尾さんの話にはとても興味深そうに食いついておられました）。私は今後アカデミックの道を進みたいと恐れ多くも言ってみたところ、Fritz先生は留学をとても強く勧めてくださいました。さらにFritz先生は、留学と言ってもアメリカばかりではなくヨーロッパに来てみるのも良いと教えてくださり、スイスに留学されていたという烏山一先生もそれに賛同する形で丁寧なアドバイスをしていただきました。将来の進路を考える上で具体的で且つ前向きな時間が過ごせたと思います。

東北大学大学院
医学系研究科
免疫学分野
河部　剛史

この度はUrsula and Fritz Melchers Travel Awardに選出していただき、ありがとうございました。Fritz Melcher博士ならびに審査委員の先生方、発表の場でご指導を賜りました諸先生方に心より感謝いたします。

本学会で私は、「腸間膜リンパ節における恒常性維持増殖が腸管Th17細胞を産生する」ことをご報告させていただきました。恒常性維持増殖とはリンパ球減少状態によって惹起されるT細胞増殖反応のことであり、T細胞の恒常性維持に必須の役割を果たす生体機能です。本研究では、これまで全身反応としてしか捉えられてこなかった恒常性維持増殖を初めて腸管特異的に観察し、腸間膜リンパ節が腸管Th17細胞の生成・維持に必須の役割を果たすことを見出しました。

今回、初めての口頭発表ということで幾分緊張もしましたが、ワークショップやポスター会場にて多数の貴重なご質問・ご意見を頂くことができ、大変有意義な時間を過ごすことができました。また、他の受賞者の研究など多くの最先端の研究に触れることができ、ディスカッションを通じて自分の知識を深めるよい機会となったのと同時に、今一度気を引き締めなければという思いでいるところです。今後、今回の経験を糧に、まずは現在の研究を完成させられるよう全力で取り組みたいと思います。

最後になりましたが、本研究をご指導くださいました石井直人先生、宗孝紀先生、ならびに当研究室の皆様に感謝いたします。本当にありがとうございました。

九州大学
生体防御医学研究所
感染ネットワーク研究センター
分子免疫学分野
永田　雅大

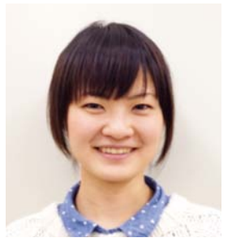
この度は、Ursula and Fritz Melchers Travel Awardに選出して頂き、大変光栄に存じます。Melcher博士御夫妻、ならびに選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。また、本賞に推薦して頂いた山崎晶先生に心より感謝申し上げます。

私達の研究室では、C型レクチンを介する自己・非自己認識機構とその意義について研究しています。とりわけ私は、損傷自己、非自己病原体の双方を認識するMincleと呼ばれるC型レクチンについて研究を行っています。

この度の日本免疫学会では、Mincleが新たにヘリコバクター・ピロリ由来糖脂質を認識することを報告させて頂きました。今回の発表では、in vitroにおける解析が主なものとなっていましたので、今後はin vivoの系、例えば、ヘリコバクター・ピロリを感染させた際のMincleの機能解析などに実験の幅を拡げていきたいと考えております。

私は免疫学研究を通し、世界を舞台に戦っていきたいという夢を抱いています。そのような研究を行う為には、多くの方とのディスカッションを通し、自分とは違った角度からの意見を頂くことが重要であると考えています。今回、多くの先生方から大変貴重な御意見を頂き、研究をより発展させる糧を頂きました。また、Melcher博士のような世界に名だたる研究者の方と昼食を共にし、様々な話をさせていただくことでより世界を感じ、夢に向かって精進を続けようという意志を強めることができました。

世界との距離を更に縮める為、日々研究に邁進し発表の場を拡げていきたいと思います。



東京理科大学
生命医科学研究所
分子生物学研究部門
深尾　紗央里

この度は、Melchers’ Travel awardに選出して頂き、大変感謝しております。Melchers先生、並びに選考して下さった先生方に心よりお礼を申し上げます。

私は記憶B細胞について研究しています。今回の学会では、記憶B細胞に抑制性受容体のgp49Bが発現しており、抗体産生を抑制するという内容を発表させて頂きました。今回の免疫学会は私にとって2回目の発表となった訳ですが、口頭発表後のディスカッションでは自分の知識の浅さから十分な返答をすることができず、自分の未熟さを改めて実感しました。しかし発表する場を設けて頂いたことで、様々な先生方と議論を楽しむことができ、非常に良い経験となりました。また午前中のシンポジウムでは第一線で活躍されている先生方の素晴らしい研究に刺激を受け、今後の研究に対するモチベーションが上がりました。

Melchers夫妻との昼食会は、発表以上に緊張しました！Melchers先生は私の研究内容について熱心に聞いて下さいましたが、英語が上手く話せず、自分の考えを伝えて議論することができなかったことが非常に心残りです。来年からは免疫学会のワークショップが全て英語になるということもあり、英語を勉強しなければ、と強く感じています。今後は今回の学会での経験を励みとし、ますます研究に邁進して行きたいと思います。

最後になりましたが、今回受賞した研究についてご指導頂いた北村大介先生及び研究室の皆様に心より感謝致します。

順天堂大学大学院
免疫学
朴　雪花

私は順天堂大学大学院免疫学２年生の朴雪花と申します。この度は名誉あるMelchers’ Travel Awardをいただき大変有り難うございました。私は中国の医科大学を卒業し、免疫学の基礎を学ぶために4年前に来日し、一年間の研究生生活の後に順天堂大学大学院医学研究科に入学しました。研究生の時から私はc-FLIPと呼ばれる細胞死抑制遺伝子を腸上皮細胞や肝細胞特異的に欠損させたマウスを作製し、c-FLIP分子の生体の恒常性維持における役割の解析を行っております。実はこのプロジェクトは私が免疫学教室に参加する以前の2008年から既に開始されており、その研究の後を私が引き継いで実験することになりました。私にとってはすべてが初めてのことでしたので、当初はうまくいかないこともあり、なかなか実験がうまく進みませんでした。競争相手に一部の仕事は先をされたこともあり悔しい思いもしましたが、幸いな事にこの仕事はほとんどrevisionなしで2012年12月18日号のScience Signaling誌に掲載されました。現在はこの仕事の継続で、死細胞の処理異常による炎症発症のメカニズムの解析を行っており、この仕事をなんとか今年中に投稿しようと頑張っているところです。私自身は基礎研究を初めてまだ3年たらずであり、知識の点でも、実験経験という点でもすべてにおいて至らないところが多いのですが、順天堂大学免疫学の教室員の方々をはじめとして、免疫学会の皆様のご指導のもとで、今後も頑張っていきたいと思っております。卒業後はできれば米国かヨーロッパでポスドクとしてさらなる研究生活が送れたらと思っております。今後ともご指導ご鞭撻のほどをよろしくお願い致します。

学会報告

IEIIS 2012 報告

口頭発表会場の様子。

東京大学医科学研究所
感染遺伝学分野
幡井　裕乙

2012年10月23日から26日まで、第12回国際エンドトキシン自然免疫学会/自然炎症国際シンポジウム[The 12th Biennial International Endotoxin & Innate Immunity Society(IEIIS) meeting]が、東京大学医科学研究所の三宅健介教授を学会長として開催された。IEIISは、1990年にAmericaのSan Diegoで初めて開催され、日本での開催は、2004年以来となった。

本シンポジウムの開催目的は、感染・免疫・炎症・生活習慣病・ガン生物学などを含めた多様な視点に基づき、ショウジョウバエからヒトに至るまで様々な種における炎症制御機構について、意見の交換を行うことであった。

本シンポジウムのメインテーマは、三宅教授が研究代表者を務める、文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究プロジェクトが提唱する新概念「自然炎症」であった。「自然炎症」とは、病原体センサーが、本来のリガンドである病原体ではなく、健常時の自己由来内因性リガンド(核酸、脂肪、尿酸結晶などの代謝産物)に応答することに起因する、恒常的な炎症反応を指した言葉である。この恒常的な炎症反応は通常、平衡状態が保たれており、組織の恒常性維持に貢献している一方で、この平衡状態の破綻が、糖尿病、膠原病、ガンなどの非感染性慢性炎症疾患の病態基盤の形成に関与していることが示唆されている。「自然炎症」という新たな恒常性機構の視点から、これらの疾患の本質を捉えることが当概念提案の狙いである。

シンポジウム初日は、東京大学医科学研究所で開催された。ここでは招待講演として、Florida大学Westley Reeves教授によるリボ核タンパク質に対する自己抗体とTLRの関係性に関する講演(演題名はInnate immune mechanisms in Experimental Lupus)や、Columbia大学Sankar Ghosh教授によるミトコンドリアROSの産生機構やTLR11のチフス菌感染における役割に関する講演(演題名はAdaptation of TLR-mediated Immunity through Evolution)、Cedars Sinaiメディカルセンター Moshe Arditi教授によるミトコンドリアDNAによるNLRP3活性化機構に関する講演(演題名はNovel role of RIP2 in T cell Regulation)などの他、著名な国内研究者陣を含め、計8講演が行われた。

シンポジウム2日目以降は東京学術センターで開催され、①Enigmas of innate immune recognition of Th2/Th17 adjuvants：病原体センサーによる獲得免疫の誘導機構、②Inflammatory regulation：核酸に起因する炎症応答、③Chronic Inflammation：TLR4のホモログであるRP105が制御する炎症応答や、T細胞性の慢性炎症を誘導する新規分子、④Homeostatic Inflammation：健常時における生理作用としての炎症応答、⑤Mitochondrion and other intracellular structures in innate immunity：ウイルスRNAやIL-6のmRNAを標的とした炎症制御機構、⑥Inflammasome in health and disease：NOD-like receptor刺激で活性化されるinflammasome、⑦Pathogen sensing and signaling：NF-kbやMyD88の制御分子、⑧Metabolic syndrome：肥満と炎症、⑨Mucosal immunity：腸管免疫を制御する新規細胞サブセットやM細胞の役割、を主な対象として活発なディスカッションが交わされた。

Banquetは計3回開催され、若手研究者が著名な外国人教授とディスカッションを交わす良い機会が生まれた様子であった。

本シンポジウムは、開催目的の通り、自然免疫を軸とした境界領域の知識を吸収するには良い機会になった。次回のIEIISは、2014年に米国で開催予定である。

橋本病発見百周年記念祝典を開催

九州大学
高等研究院
笹月　健彦

1912年橋本策(はかる)は、膨大な手書きの病理組織像を詳細に解析することにより、新しい甲状腺疾患の存在に気づき、Struma Lymphomatosaと名づけてドイツの臨床外科学雑誌に発表した。40年余り後イギリスのI.RoittとD.Doniachらは、これがヒトにおける最初の自己免疫疾患であることを証明し(1956年Lancet)、橋本病は一躍脚光をあびることとなった。

発見百周年を迎えた2012年12月1日～4日、アクロス福岡にてCentennial of Hashimoto Disease (記念式典、記念講演会および2つの国際シンポジウム)を開催した。

国際シンポジウムII "Autoimmune Disease—Etiology, and Therapeutics"は、自己免疫応答の分子細胞生物学的解明と、先駆的治療法開発を目指して、アメリカ、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリアから12名、日本から16名、計28名の、免疫応答およびその制御に関する世界の大御所を招いて開催した。演者からは、未発表のデータを含む最新の知見が3日間にわたり発表され、若い研究者を中心とする250名の聴衆との間で白熱した討論が繰り広げられた。胸腺におけるレパトワ決定に関するt proteosome, AIREについてK.Tanaka博士、D.Matsumoto博士、SFBとの関わりについてD.Mathin博士から先鋭的発表がなされ多くの聴衆を沸かせた。

S.Sakaguchi博士のTregの役割、J.McCluskey博士のアバカビアやカルバマゼピンなどの低分子化合物(薬剤)とHLA-B*57:01やB*15:02とが直接干渉することによる薬剤副作用発現機構の解明は、自己免疫疾患発現へ新しい視点を与えるものであった。さらに先駆的治療法に関するT.Kishimoto博士のIL-6受容体に対する抗体療法開発への、基礎から臨床までの成功物語は若い研究者に大きな勇気を与えた。

記念講演会においては、橋本病が臓器特異的自己免疫疾患であることの発見者の一人I.Roitt博士から、甲状腺抽出液と反応する抗体の存在に関して、初めは甲状腺に感染しているウイルスが抗原かも知れないとの議論がなされたなど、抗サイログロブリン抗体発見にまつわるエピソードを含むメッセージが披露された。一方、記念式典におけるKeynote Speaker のH.O. McDevitt教授が急遽出席がかなわなくなり誠に残念であったが、メッセージが届けられた。H.O.McDevitt教授は、1960年代後半、免疫応答遺伝子の実体解明のためresponder mouse と non responder mouse の間で、bone marrow transfer 実験を繰り返していたが、常にGvHDに悩まされ、これを避けるための H-2 congenic mouceを用いた実験の最中に、H-2との連鎖を見逃さなかったというH-2 linked *Ir*-gene発見に関する興味深いエピソードが披露された。その中でHLAがどのようにして自己免疫応答を起すのか、どのようにして自己免疫疾患が惹起されるのか依然として謎であると述べ、これこそが本シンポジウムへの大きなメッセージであった。

橋本病発見から100年を経た今日、世界中から第一級の免疫学者を橋本病ゆかりの地福岡に招き、実り多いシンポジウムとすることが出来たのは、まさにこの免疫学に残された大きな謎に、正面から挑戦し続ける研究者達のゆるぎないpassionの賜物であった。

第16回 日本がん免疫学会総会

熊本大学大学院
生命科学研究部 免疫識別学分野
西村　泰治

2012年7月26～28日に北海道大学・免疫学分野の瀬谷司教授を総会長、櫻木、今村および秋田の3名の北大教授を副会長として、第16回日本がん免疫学会総会が北大学術交流会館にて開催された。「免疫アジュバントの最前線と将来への展望」をテーマに掲げ、350名以上の参加者が腫瘍免疫の基礎および臨床研究に熱い議論を交わした。

「日本がん免疫学会」は、故・橋本嘉幸先生らにより1997年に設立された「基盤的がん免疫研究会」に端を発し、2009年の第13回大会より改称された。発足当初は基礎研究が主体であったが、多数の新規腫瘍関連抗原(TAA)の発見と、CTLを誘導できるTAAペプチドの同定に端を発し、急速にがん免疫療法の臨床応用へと発展した。さらに、日本発の単クローン抗体の臨床応用、TAA特異的CTLのTCR遺伝子導入末梢血T細胞の養子免疫療法、ならびに樹状細胞、Th1細胞、Treg細胞、NKT細胞、γδT細胞、NK細胞ほかを利用した、Translational Research (TR) に関連する演題が活発に報告され、参加者も年々増加している活気ある学会である。今回の3つのワークショップでも基礎と臨床の会員が、基礎免疫学の基盤に立脚した腫瘍免疫TRについて熱い議論を交わした。

特別企画として「山際・市川発がん成功100周年記念レクチャー」が開催され、炎症と発癌に関する興味深い講演がなされた。北大・比較病理学教室の創設者である市川教授から数えて5代目の梅村教授は市川教授と、その恩師で東大の山極教授が世界の先陣を切って成功した人為的発癌実験に関するエピソードを紹介された。京大の武藤教授は、*APC*$^{\Delta 716}$*Smad4*$^{-/-}$二重変異マウスで見られる、浸潤大腸癌細胞や肝転移巣の周囲に集積するCap Cellの、癌の進展における重要性ついて、またUCSDのMichael Karin博士は、ヒト大腸直腸癌やそのマウスモデルにおいて、癌組織周辺のマクロファージや樹状細胞がTLR系シグナルを介して産生するIL-23がTh17を活性化し、IL-17A、IL-22およびIL-6が大腸癌発症を促進することを示した。金沢大学の大島教授らは、100%胃癌を発症する*K19-Wnt1/C2mE*マウスで、癌組織に侵潤するマクロファージ(TAM)が産生するTNF-αの発癌における重要性と、TAMの活性化と腫瘍浸潤におけるTLR系の活性化の重要性を示した。

瀬谷教授は「抗がん免疫アジュバント」について秀逸の総会長講演をされ、「アジュバントの基礎研究」と「がん免疫療法のTR 2企画」の3つのワークショップが開催され、研究成果の臨床応用に向けた非常に熱い議論がなされた。さらに上田教授(愛知医大)が抗CCR4抗体によるATL治療の奏功について、松本准教授(北大)がTLR3シグナル伝達について優れた講演をされた。一般演題やポスターセッションも盛会で、腫瘍免疫学を学ぶ機会を大いに楽しむことが出来た優れた企画の総会であった。

学会報告

第34回 内藤コンファレンスに参加して

九州大学大学院 医学研究院
ウイルス学分野
伊藤 美菜子

2012年10月16日から19日まで札幌で開催された内藤コンファレンスに私は参加する機会を得ました。今回のコンファレンスは「Infection, Immunity and their Control for Health: Mucosal Barrier, Pathogen and Vaccine」というテーマで行われ、ウイルス学分野に所属する私にとって、免疫学・細菌学分野との合同の学会は初めての経験となりました。それぞれの分野の最前線で活躍されている先生方が日本だけでなく世界から集まっており、著名な先生方と若手研究者合わせて100人余りでディスカッションを交えながら4日間過ごすことができる大変貴重な体験をさせて頂きました。

初日のオープニングセッションではregulatory T cellの分化やエピジェネティックな制御に関する講演があり、二日目からはBacterial Infection、Viral Infection、Host Defense、Barrier and Regulation、Vaccineと題したセッションで著名な先生方に講演をしていただき、二、三日目の夜にポスターセッションが行われました。どの講演も最先端の興味深いものばかりで、非常に密度の濃い時間を過ごせました。ポスターセッションでは設けられた二時間という時間では足りないほど様々なディスカッション、アドバイスをいただきました。

今回、私はウイルス感染によるインフラマソーム活性化メカニズムについて発表しましたが、自身の研究内容に近く、印象に残った研究が報告されておりましたので、いくつか紹介させていただきます。ひとつはポリオウイルスが腸管で感染するときに、腸内細菌が存在することで宿主細胞へウイルスが感染しやすくなっており、そのメカニズムはウイルスと受容体との結合の安定化に細菌のもつpolysaccharideを利用しているという報告で、ウイルス感染に細菌が直接的に関与しているとに驚き、非常に興味深く感じました。また、ウイルス感染に応答したシグナル伝達に関わる報告では、ミトコンドリアの外膜上のアダプタータンパク質のIPS-1 (MAVS)にあるGluやAspのカルボキシル化が、RIG-I like receptors (RLRs)によるウイルスRNA認識後のインターフェロンの産生、アポトーシスの誘導を調節するスイッチとなるということでした。神経細胞などの簡単にアポトーシスを誘導できない細胞へのウイルス感染に応答するシグナル制御の解明につながるのではないかと興味をもちました。

今回、このコンファレンスに参加したことによって、ウイルスに関することだけでなく生体での応答などへ興味の幅が格段に広がりました。特に、免疫の分野というのは今まで論文を読むだけでもたくさんのマーカーやサイトカインが出てきて難しいというイメージがあり敬遠しがちだったのですが、先生方の講演が非常にわかりやすく、このような面白くて興味深い研究が行われていることを知り、多くの刺激を受けました。これから特定の分野に限定されずに様々な方向に興味をもって研究に取り組んでいきたいと思います。

学会風景

特集「皮膚免疫」

overview

京都大学医学研究科
皮膚科学
椛島 健治

皮膚は、細菌・真菌・ウイルスなどの病原体や紫外線、化学・物理的刺激から生体を保護するバリア機能に加え、免疫作用、知覚作用、汗などの分泌作用、ビタミンDなどの合成作用などの様々な役割を果たす。皮膚の構造は、表皮と真皮よりなり、表皮には、表皮角化細胞、ランゲルハンス細胞、メラノサイト、真皮には、真皮樹状細胞、T細胞、肥満細胞、好酸球、好中球、血管、リンパ管、脂腺などの細胞が存在する(図1)。

表皮に存在するランゲルハンス細胞は1mm^{2}あたり約1000個と高密度に分布し、皮膚免疫応答の多様性の獲得に重要な役割を発揮する(**川村の稿**)。また、真皮には全末梢血中の約2倍ともいわれるおよそ2 x 10^{10}個のT細胞が存在する。従って皮膚は人体最大の免疫臓器であり、また多彩な免疫応答を誘導することが可能であるため、skin associated lymphoid tissue (SALT)という概念が存在する。免疫反応は、多彩な免疫細胞が相互作用して協調して織りなす現象であるため、2光子励起顕微鏡を用いたライブイメージングは皮膚免疫の新たな理解に繋がる新たなツールとなっている(**江川の稿**)。

生体は、皮膚や腸管などにおいて、細菌、ウイルス、カビなどの病原体などの外来異物に常時曝露されているが、自然・獲得免疫システムを介して巧妙に自己を保護している。そしてその破綻が皮膚などにおける自己炎症性疾患や自己免疫疾患へと繋がる(**神戸の稿**)。また、自己抗原の明確な同定、臨床での自己抗体の定量・モニタリングシステムの確立、モデルマウスの作出という点において、自己免疫性水疱症は、自己免疫疾患の発症機序の解明において大きな役割を果たしてきた(**天谷の稿**)。

また、近年皮膚バリア機能と免疫の関係が注目されている。生命が陸上で生活するためには生体の内と外を分けるためのバリア機能が重要な役割を果たす(**久保の稿**)。皮膚バリアの破綻は、アトピー性皮膚炎をはじめとする皮膚アレルギー疾患に繋がるのみならず、喘息などの他臓器におけるアレルギー疾患にも繋がることが明らかにされた。したがって、皮膚免疫は皮膚という局所に留まらず全身免疫とクロストークしている。アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、気管支喘息、アレルギー性鼻炎などの一連のアレルギーが、アレルギーマーチとして一個体で次々と発症する概念が知られるのみならず、尋常性乾癬・関節リウマチ・炎症性腸疾患は共通の発症機序を有する。そのため、皮膚免疫・アレルギー疾患の発症機序を理解することは他臓器の免疫疾患の解明にも繋がりうると期待される。

図1

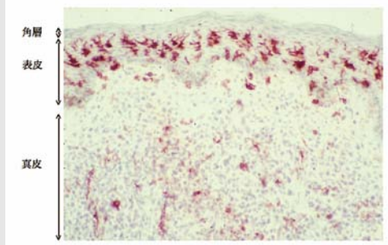


図1：皮膚の構造 S100による免疫染色。表皮にランゲルハンス細胞が多数存在する事が認められる(浜松医科大学 戸倉新樹博士より御提供)。

天疱瘡という「かたち」から見えてくる免疫学

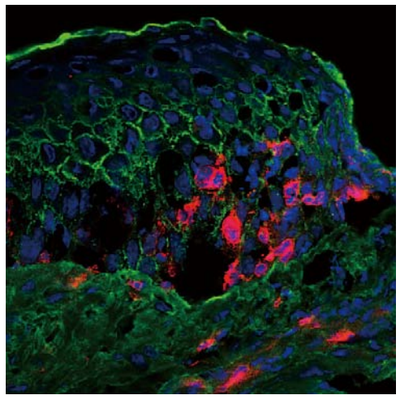
慶應義塾大学
医学部皮膚科
天谷 雅行

皮膚は最も手軽に観察することのできる臓器のひとつである。皮膚科学は、皮膚にできる様々な皮疹をその「かたち」から分類することを基礎として成り立っている。皮膚の観察は肉眼でできるので、観察するための手段(技術)の開発に労力を注ぐ必要はなく、「かたち」の違いに基づく疾患の分類に皮膚科医のエネルギーは注がれた。そのため、実に多くの疾患が記載されている。疾患名には難しい漢字が多く使われていて長い傾向がある。私が皮膚科学教室に入室を決めた1980年代には、「そんなに細かく分類して意味があるの？」と懐疑的な印象をもつ人も少なくなかった。ところが、分子の言葉で疾患が語られるようになり、その病態が明らかになると、「かたち」に意味があることがわかってきた。先人たちの「かたち」を観察する力、記載する力は、マークシート世代、デジタル世代の私たちにとって驚くべきものがある。そして、先人たちの分類が皮膚科学の財産となっている。

天疱瘡は、粘膜、皮膚に水疱ができる自己免疫性疾患である。カドヘリン型の細胞間接着因子、デスモグレイン(desmoglein, Dsg)に対するIgG自己抗体により水疱が誘導される。天疱瘡の診断に最も重要なのは、表皮細胞、あるいは粘膜上皮細胞の細胞膜にIgGが生体内で結合していることを証明することである。そのためには、皮膚生検をして組織を採取し、直接蛍光抗体法によりin vivoでのIgG沈着を見ることが必要となる。臓器としての皮膚のもうひとつの大きな特徴に、簡単に生検ができるという点がある。皮膚科医は、肉眼で診断が困難な皮疹に対して、すぐ生検をする。天疱瘡は、1964年にIgG自己抗体の存在が証明され、自己免疫疾患としてその病態が明らかにされた。その後研究が継続され、1991年に抗原が同定され、2000年にモデルマウスが作成される。ところが、心臓、肺など、生命維持にとって重要な臓器は、簡単に観察することができないし、生検は重篤な合併症の危険もあり、なかなか施行できない。「かたち」により分類された皮膚疾患は数が多いが、これは皮膚だけに特徴的なことであろうか。心臓、肺は、その機能に異常がでない限りは気づかれないし、病院にも来ない。機能異常を示す前に、「かたち」の異なる心臓疹、肺疹がでているかもしれないが記載されたことはない。心臓、肺には突発性という名のついた疾患名が多いが、その中で自己免疫による疾患が混じっているに違いない。観察しにくい臓器というだけで、その病態解明の速度に臓器差がついてしまっている気がする。

最近、天疱瘡という「かたち」を見ていて、天疱瘡とは異なる「かたち」に行き着くという思いがけない体験をした。天疱瘡モデルマウスをもとに、自己抗体産生に関与するDsg3反応性T細胞クローンを単離し、そのTCRのcDNAからDsg3反応性TCR(Dsg3H1)トランスジェニックマウスを作成してみた。Dsg3H1T細胞とDsg3$^{-/-}$B細胞を養子移植すると抗Dsg3 IgG抗体による天疱瘡が誘導される。これは想定通りである。ところが、天疱瘡ばかりでなく、Dsg3H1T細胞自身がDsg3を発現する組織を攻撃するInterface Dermatitisを誘導したのである(図)。B細胞なしにDsg3H1T細胞だけを養子免疫すると、天疱瘡は誘導されず、Interface Dermatitisだけが誘導される。Interface Dermatitisは、紅斑性狼瘡(LE)、扁平苔癬、多形滲出性紅斑、薬疹などに見られる皮膚炎で、日常診療でよく見る疾患である。皮膚炎の中で、T細胞が浸潤する疾患は多数存在するが、そのT細胞が認識している抗原に関しては、全く分かっていない。今回の結果により、これらの疾患に見られるT細胞が自己反応性である可能性が示された。Dsg3反応性T細胞が、Th2タイプに分化すると天疱瘡を誘導し、Th1タイプに分化するとInterface Dermatitisを誘導することになる。同様に、Th17に分化すると乾癬様の皮膚炎となる(未発表)。未解明なT細胞を介する皮膚炎の病態解明にあらたな切り口を与えられる展開となった。

見ることに余計な道具のいらない皮膚を徹底的に見ることで、まだまだ見えていなかったものが見えてくるから、皮膚はおもしろい。皮膚を通して見えたことが、他の臓器でも起こっていることが見えるとさらにおもしろい。



Dsg3反応性T細胞は、B細胞を教育して抗Dsg3 IgGを産生させ天疱瘡を誘導する。さらに、Dsg3反応性T細胞自身が、Dsg3を発現する皮膚、粘膜を攻撃し、Interface Dermatitisを誘導する。表皮細胞の細胞膜にIgGの沈着が蜂巣状(緑色)に認められるとともに、Dsg3反応性T細胞(赤色)が表皮内に浸潤している。一つの抗原に対するT細胞が、ふたつの異なる疾患を起こす可能性が示された。

外界との境界をなす皮膚バリア機構

慶應義塾大学
医学部皮膚科学教室
久保　亮治

人間の皮膚は約1.6㎡の面積を持つ。腸管と並び、外界と人体の境界を規定する臓器であり、表面積では腸管に劣るものの、重量では人体最大の臓器といって良い。皮膚は、表面を覆う重層扁平上皮シート（表皮）、血管・リンパ管・神経を含む真皮、そして皮下脂肪組織、の3層よりなり、毛包や汗腺などの皮膚付属器が彩りを添える。

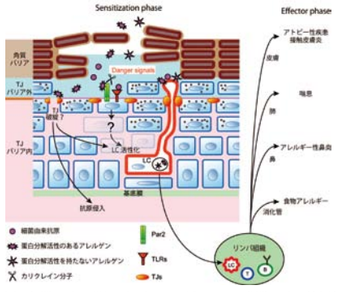
我々皮膚科医は、皮膚に生じる様々な病気を扱う。皮膚の病気の面白いところは、誰にでもその症状を目で見て観察できることであり、皮膚科は病状の記載に始まり、多種多様な皮膚疾患が目に見える症状によって、古くから分類されてきた。現在、驚くほど多くの皮膚疾患の病態に免疫が関わっていることが明らかとなっている。本稿では、異物の侵入を防ぐ物理的なバリアとしての皮膚と、侵入した異物に応答する免疫機構に的を絞って、皮膚という臓器が持つ魅力について紹介したい。

脊椎動物の陸上への進出に伴い、紫外線・乾燥による刺激から細胞を守るため、表皮最上層の細胞は角化するようになった。ヒトの表皮では約15～20層の角質層（角化した細胞とその間を埋める角質細胞間脂質からなる）がある。角質層の内側の重層上皮層では、角質との間に１層の生きた細胞の層を挟んで、表面から２層目の細胞の細胞間がタイトジャンクション(TJ)によりシールされ、水・イオン・蛋白のparacellularな移動を制限するTJバリアを形成している。TJバリアの外側で表皮細胞は角化し、角質層を形成する。角質層は常在細菌叢が棲む場であり、そこでは表皮細胞により産生・分泌される様々な抗菌活性を持つ物質と細菌が共進化してきたと考えられる。一方、TJバリアの内側は獲得免疫が支配する。IgAが管腔側にtranscellular経路を使って分泌される腸管とは異なり、皮膚では免疫グロブリンはTJがシールするparacellular経路を自由に通過できないため、獲得免疫は基本的にTJバリアの内側をコントロールしていると考えられる。そういう意味では、免疫にとって本当の身体の内側とはTJバリアの内側であり、角質層というのは外界との境界に設けられたバッファ、トワイライトゾーンのようなものと言えるかもしれない。我々は、角質層とTJという２つのバリア構造の解析と、バリアと免疫機構との関わりについて研究を行っている。

角化した細胞の内部で、ケラチン線維を束ねた頑丈な細胞骨格構造を作る蛋白がフィラグリンである。フィラグリン遺伝子変異に起因するフィラグリン蛋白質の減少は、アトピー性皮膚炎のみならず、湿疹を伴う喘息、アレルギー性鼻炎、食物アレルギーの発症要因となる。角質バリアの脆弱性に起因して、経皮感作が起こりやすくなることが、アトピー性皮膚炎のみならず多臓器のアレルギー疾患の発症する率を上げると、現在のところ解釈されている。我々がフィラグリンKOマウスを作製・解析したところ、実際に一部の物質の角質バリア透過性が亢進し、経皮感作が起こりやすくなっていることが明らかとなった。小児科領域で経験的に言われてきたアトピーマーチと呼ばれる現象（湿疹に始まり、湿疹が治まってくると喘息が出現し、喘息が治まってくるとアレルギー性鼻炎が出現する、といった現象）を経皮感作を出発点として起こる多臓器でのアレルギー症状発現という観点から理解できるのではないかと考えている。現在、角質バリアの構造と形成機構、環境因子による皮膚バリアおよび炎症反応への修飾について解析を行っている。

また、角質バリアを通過した抗原が免疫系にどう補足されるかについても、解析を行っている。我々は、表皮内に存在するランゲルハンス細胞と呼ばれる樹状細胞が、角質のダメージに反応して活性化すると、樹状突起をTJバリアの外側に伸ばしてTJバリア外から抗原取得を行うことを見出した。興味深いのは、ランゲルハンス細胞は周囲の表皮細胞との間にTJを新たに形成することで、TJバリアの恒常性を保ったまま、TJバリアの外側から抗原取得することを可能としている点である。TJバリア外の抗原を取得することによって、（TJバリアを超えて抗原が侵入する前に）予防的な先制免疫を成立させるだけでなく、寄生虫に対する免疫、アレルギー感作、常在菌に対する過剰な免疫反応の抑制など、様々なバリア機能に本現象が関わっていると考えている。

皮膚を研究に用いる１つのメリットは、身体の表面にあるので観察のためのアクセスが容易であることである。我々はできる限り皮膚をシートとして三次元的に観察することで、これまでの切片を用いた研究ではわからなかった現象にアプローチすることを試みている。生体の恒常性を保ち、外界との境界を規定する皮膚バリア機構への理解を深めることで、アトピー性皮膚炎をはじめとする様々な皮膚疾患の理解と治療に少しでも貢献することができれば幸いである。



皮膚表皮には、気相／液相を区切る角質層バリアと、液相／液相を区切るTJバリアという、2つの物理的なバリアが存在する。ランゲルハンス細胞（LC）は、能動的にTJバリアの外側から抗原取得をおこなうことができる樹状細胞サブセットである。経皮感作を通じて、多臓器でのアレルギー症状の発現が誘導されるようなアレルギー疾患発症経路が提唱されている

図．角質バリア、TJバリアと、ランゲルハンス細胞による抗原捕捉機構

皮膚免疫のライブイメージング

京都大学大学院
医学研究科　皮膚科学
江川形平／椛島健治

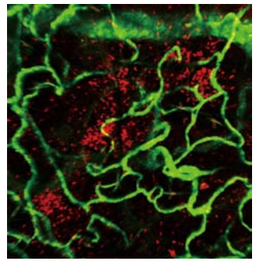
皮膚は外界と接する膜であり、腸管、気道と並んで生体防御の最前線である。たたみ1畳ほどの広大な世界で、様々な免疫細胞が入り交じり、多彩な免疫応答を織りなす。皮膚は誰しもが容易に観察できることから、古代から2,000以上に及ぶ病名が書き記され、皮膚科学は主に記載学として発達してきた。そして光学顕微鏡の登場により、より詳しい観察が行われ、皮膚組織病理学として体系化された。また、電子顕微鏡による微細構造の観察は、皮膚の生理、病態への理解を大きく前進せしめた。このように、皮膚科学は観察、記載を旨として発展してきた。2000年代後半に登場した二光子励起顕微鏡をはじめとするライブイメージングの研究手法は、皮膚の内部構造を3次元で切り取り、その中で動き回る免疫細胞を直接観察することを可能とする。さらに従来の固定標本では評価できなかった時間の概念を取り入れて皮膚免疫応答を評価することで、新しい皮膚科学が切り開かれることが期待される。本稿では、皮膚の接触過敏反応をモデルとして、ライブイメージングを通じて見えてきたことを紹介する。

接触過敏反応（いわゆるかぶれ反応）は簡便に免疫記憶・獲得免疫を誘導できるモデルとして、長年そのメカニズムが追究されてきた。ある意味使い古されたモデルではあるが、制御性T細胞やTh17、ランゲリン陽性樹状細胞といった新たな役者が登場するたびに再評価され、接触過敏反応の概念の再構築が行われている。接触過敏反応における免疫記憶は、皮膚の所属リンパ節で行われる（感作相）。これは、皮膚に侵入した外来抗原を捕捉した樹状細胞がリンパ節へ遊走し、T細胞へ抗原を提示することに始まる。提示を受けたT細胞はエフェクターT細胞へと分化し、再度の抗原侵入に備える。抗原の再侵入に際し、エフェクターT細胞は速やかに活性化され、皮膚炎を惹起する（惹起相）。この一連の免疫応答の中で、我々は特に皮膚の中でのT細胞活性化メカニズムについて興味を抱いた。非リンパ組織である皮膚内でのT細胞活性化機構は、未だ誰も明確に説明の出来ない領域である。そこで、生体皮膚のライブイメージングを用いてこのテーマに取り組んだ。

ハプテンで感作したマウスのリンパ節からT細胞を分離し、蛍光色素で標識後に別のマウスに養子移植を行った。この時、異なるハプテンで感作したT細胞も別の色で標識して同時に移植し、コントロールとした。移植されたマウスの耳介にハプテンを塗布して接触過敏反応を惹起し、塗布部を二光子励起顕微鏡で10時間にわたって観察した。T細胞はハプテン塗付後5～6時間で皮膚に現れ、その数は時間の経過とともに増加した。興味深いことに、異なるハプテンで感作されたT細胞も皮内へ、同じハプテン感作されたリンパ球と同様に多数集積した。これは、エフェクターT細胞がその抗原特異性とは無関係に皮膚内に誘導されたことを示唆している。詳細に観察すると、T細胞の浸潤は皮膚内で一様に生じるのではなく、ある領域に集合している（写真）。この様子は、あたかもリンパ節内におけるT細胞領域のごとくである。また、樹状細胞が蛍光ラベルされたCD11c-YFPマウスを用いた検討では、同集積部位には皮膚内の樹状細胞も集合していた。感作時と同じハプテンを塗布されたT細胞は樹状細胞に数時間にわたって結合し、しばしば2つに分裂する様子が観察された。一方で、感作時と異なるハプテンを塗布されたものは、樹状細胞との結合は短時間であり、細胞分裂も認めなかった。このT細胞、樹状細胞の集積は感作相でも形成されている。

以上の結果から、皮膚におけるダイナミックな抗原モニタリングの様子が浮かび上がってくる。抗原の侵入が察知されると皮膚の中に樹状細胞とT細胞とのクラスターが形成され、まず皮膚の中で抗原提示が行われる。リンパ節内と同様、ある特定の領域に集まることで効率良く抗原提示を行う構造が形成される現象には、生命現象の合理性を感じさせる。感作相での現象からも明らかなように、皮膚に集まったT細胞のレパトアに抗原特異的なものがなければ、樹状細胞が抗原をリンパ節に運んで皮膚内での反応は認められない。一方、惹起相のように、集まってきたT細胞の中に抗原と合致するTCRを有するものが存在する場合には、T細胞は樹状細胞と長時間と相互作用する。そしておそらくはインターフェロンγ等のサイトカインを産生して皮膚炎を惹起するとともに、末梢組織内での増殖を開始する。T細胞がリンパ節内のみならず、末梢組織内でも増殖しうることは、体内を循環している抗原特異的T細胞の数には限りがあることを考えれば理にかなったものといえよう。T細胞、樹状細胞の皮内での集合がどのようなメカニズムで形成されるのかは今後の重要な課題と我々は考えている。

このようにライブイメージングを用いることで、ダイナミックに動く免疫応答を捉えることが容易となった。皮膚は免疫現象を最も観察しやすい臓器の一つである。皮膚のライブイメージングにより、これまで見い出す事ができなかった新たな皮膚免疫・アレルギーなどにおける生命現象が明らかにされると我々は期待している。



惹起相において皮膚に浸潤したT細胞（赤）。蛍光デキストランにより血管が緑色にラベルされている。

NLR分子の1アミノ酸置換によって臨床症状を呈する自己炎症症候群の解析

千葉大学大学院
医学研究院皮膚科学
神戸　直智

十年前の年の瀬が迫るある夜、今は和歌山県立医科大学皮膚科で講師を務める金澤伸雄くんが、学問の神様として知られる京都の北野天満宮に程近い外勤先の病院で一人の青年を診察します。当時27歳であったその青年の皮膚は全体に潮紅を伴い充実性の丘疹が散在しており、視力は殆どなく、手指は脱臼し手首や肘関節の拘縮がみられました。2歳頃からみられたという、しかし痒みなどの自覚症状を欠く皮膚病変より生検を行うと、驚いたことにその病変は肉芽腫でした。

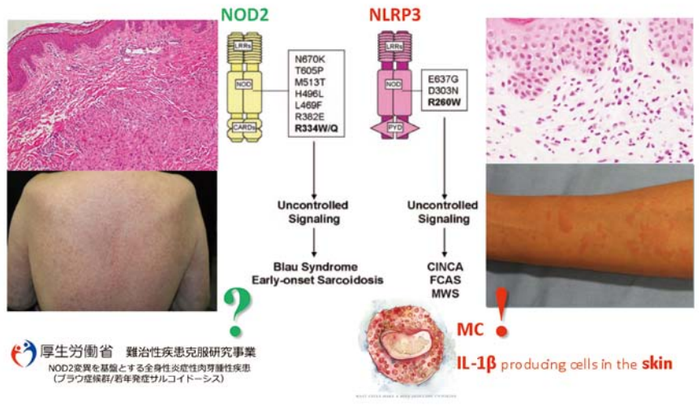
4歳以前に皮膚症状に始まり、関節と目を冒すこの若年発症サルコイドーシス(early-onset sarcoidosis, EOS)との出会いが、今日「自己炎症症候群」として知られる疾患群の解析に私達が着手する契機となります。当時、EOSと同一の臨床症状を呈し、常染色体優性遺伝形式を示すブラウ症候群では、細胞内パターン認識受容体であるNOD2に1アミノ酸置換を伴う変異が生じ、リガンド非依存性にNOD2が恒常的に活性化していることが報告されていました。欧州からのこの報告では、しかし家族歴を認めないEOSではNOD2に変異が認められず、ブラウ症候群とは異なると結論付けられていましたが、私達は経験した27歳の青年を含め、臨床症状からEOSと診断された症例を日本国内で10例収集することで、家族歴を認めないEOSにおいてもブラウ症候群同様にNOD2遺伝子に変異を認めることを明らかにします。さらに、HEK293細胞へと遺伝子導入しNF-κB転写をルシフェラーゼ活性を指標に検討すると、全ての変異NOD2がリガンド非依存性に恒常的に活性化していることが分かりました。

次いで、EOSの解析を共に行った京都大学の先生方(特に、現在小児科の准教授である西小森隆太先生や当時は大学院生であり今はCiRAの准教授として活躍している斎藤潤くん)とともに、NOD2と同じNLR ファミリー分子であるNLRP3の変異によって、蕁麻疹様の紅斑を来すクリオピリン関連周期性症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS)の解析に着手しました。これは、EOS/ブラウ症候群でみられるNOD2のR334W変異がCAPSで確認されるNLRP3のR260W変異とドメイン内で同一箇所に当たることから、両者が同一の分子機構で活性化していると想定しEOSの解析で確立した実験的手法がそのまま使えると判断したこと(結果的には、そうでは無かったのですが‥‥)、何よりも、京都大学の小児科にCAPSと臨床診断されていた当時15歳の少年がいたからでした。CAPSは、全身の寒冷暴露によって発熱や関節痛とともに痒みを伴わない蕁麻疹が生じる家族性蕁麻疹(FCAS)、これに難聴とアミロイドーシスを伴うMuckle-Wells症候群、生後1週間以内に始まる蕁麻疹に加えて中枢神経症状や関節症状を伴うCINCA症候群のいずれもがNLRP3の変異によって発症することが明らかとなって総称として提唱されたものです。特に、最重症型であるCINCA症候群では、以前は子を成すまで生存できず多くは孤発例として報告されてきました。さらにCINCA症候群と診断された症例の半数では、症状や治療薬に対する反応性には差がみられないものの、NLRP3遺伝子に変異が確認されないとされていました。

家族歴を伴わずに孤発例として蕁麻疹様の紅斑を呈し、特徴的な膝関節の成長軟骨の異常増殖や中枢神経症状を反映したうっ血乳頭を認めるこの少年と、その家族の協力の下に遺伝子診断を進める中で、当初は遺伝子変異が確認できなかったこの少年のシークエンスにおいて、私達は1709番目のAがGとなる小さなピークがあることに気づき、NLRP3変異が体細胞モザイクとして生じているとして報告しました。確認されたY570Cとなる変異は仏のネッカー小児病院や米国NIHなどから5例の報告が当時なされており、いずれもが重篤な中枢神経症状を呈していました。しかし、実験例では知能低下やてんかん発作はみられておらず、モザイクであるためにNLRP3変異を有する細胞の割合が少ないことが中枢神経症状を軽度にしていると考えました。

さらに、解析を進める過程で我々は、NLRP3の疾患関連変異体の発現がネクロシス様の細胞死を誘導すること、CAPSを特徴付ける蕁麻疹様紅斑は、NLRP3変異をもった肥満細胞から産生されるIL-1βが関わることを明らかにしてきました。特に、後者の研究を共同研究として進めた縁で当教室からミシガン大学へと留学した中村悠美さんは、ヒトでみられるNLRP3変異をマウスへと導入したCAPSモデルマウスを用いて、病原性を持たない細菌叢が皮膚に定着することが生後まもなく生じるCAPSの初発症状の引き金となっていることを示唆する興味深い知見を報告しています。

症例との偶然の出会いを契機とした自己炎症症候群の解析ですが、患者さんが示す目の前の現象を1つ1つ紐解くことが、結果として最近の免疫学の進展を実証するかのような知見を私達に示してくれていると実感しています。



1. Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, et al.　Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kappaB activation: common genetic etiology with Blau syndrome.　Blood. 2005; 105(3): 1195-7.
2. Nakamura Y, Kambe N, Saito M, et al. Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome in histamine-independent urticaria. J Exp Med. 2009; 206(5): 1037-46.
3. Nakamura Y, Franchi L, Kambe N, et al. Critical role for mast cells in interleukin-1β-driven skin inflammation associated with an activating mutation in the nlrp3 protein. Immunity. 2012; 37 (1): 85-95

NOD2の恒常活性変異によって肉芽腫を来すブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスとNLRP3の恒常活性変異によって蕁麻疹を来すクリオピリン関連周期性症候群(CINCA症候群, FCAS, Muckle-Wells症候群の総称)CAPSでは、NLRP3変異の結果インフラマソームが活性化し、皮膚の肥満細胞からIL-1βが産生されることが臨床症状を引き起こしており、これを証明するように臨床の場で用いられる抗IL-1療法が奏効する。これに対して、NOD2変異がいかなる機序で肉芽腫を誘導しているのかは未だ明らかにされておらず、厚労省の難治性疾患克服研究事業の援助を得て私達はこの問題に取り組んでいる。

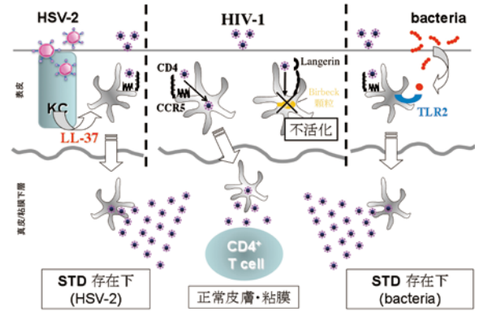
ランゲルハンス細胞の役割

山梨大学医学部
皮膚科学講座
島田眞路／川村龍吉

皮膚や粘膜の表皮内に広く分布するランゲルハンス細胞(LC)は、外界の病原体や異物を認識し、自然免疫や獲得免疫応答を引き起こす門番としての役割を担っている。樹状細胞(DC)の一亜群であるLCは、他のDCサブセット同様、多種・多様な外来病原体のPAMPsを特異的に認識する様々なPRRsを有している。細菌感染において、ヒト未熟LCはTLR-1/2、-2/6、-3、NOD-1、-2などのPARsを介して細菌や菌体成分を認識することで、成熟LCへ分化するとともに、種々の炎症性サイトカインを産生する[1)]。またヒトLCは真菌の認識に必要とされるPRRsであるレクチン:Dectin-1、-2、Langerinも発現しており、真菌感染に対する免疫応答にも関与する。ヒト皮膚に常在するメモリーT細胞数は血液中の約20倍も多いことが知られているが、最近ヒトLCがこの皮膚T細胞の*Candida albicans*特異的増殖を直接誘導することが証明されている[2)]。一方、皮膚・粘膜において最も頻度の多いウイルス感染症である単純ヘルペスウイルス感染においては、LCはその免疫応答にほとんど関与しないことがマウスの経皮感染モデルで示されている[3)]。実際にHSV-2を*ex vivo*でヒト表皮に曝露すると、HSV-2抗原を獲得した、あるいはHSV-2に感染したLCは表皮からの遊走能を失う[4)]。またHIV感染においては、LangerinがHIV-1 gp120に結合することが報告されたのを機に、LCのHIVの生体内侵入への関与が注目を集めていたが、Langerinと結合したHIVはすべてBirbeck顆粒内で不活化されることが最近明らかとなり[5)]、同分子はむしろHIVの侵入を防ぐバリアとして働くと考えられている。一方、Langerinとの結合をまぬがれてLC上のCD4/CCR5と結合したHIVはLCに感染後、細胞内で複製されてCD4+ T細胞に受け渡されるため、依然としてLCは皮膚・粘膜におけるHIVの侵入門戸として重要である。また、疫学的にHIV以外の感染症、すなわちHSV-2などのSTD感染症があるとHIV感染リスクが～10倍ほど高くなることが知られているが、最近これらのSTD病原体が直接あるいは間接的にLCのHIV感染性を促進することも示されている(図)[1, 4)]。近年、自然免疫、獲得免疫に次ぐ第三の免疫機構;内因性免疫(intrinsic immunity)が注目されているが、その中心的なウイルス抑制因子であるAPOBEC3GやSAMHD1がヒトLCにも恒常的に発現されていることは興味深い[1, 4)]。

外来病原体のみならず、外来異物に対してもLCは様々な役割を担っている。一次刺激物質(洗剤など)が表皮ケラチノサイトに曝露されると同細胞からdanger signalであるATPが放出され、一次刺激性接触皮膚炎(ICD)が引き起こされる。LCはATPを不活化するCD39を表皮内で唯一発現しているため、ICDに抑制的に働く。実際にLC欠損マウスではICDは亢進しており、またICDがその本態である亜鉛欠乏に伴う皮膚炎の病変部ではLCが消失している[6)]。一方、代表的な皮膚アレルギー反応であるアレルギー性接触皮膚炎(ACD)におけるLCの役割は未だ一定の見解が得られておらず、これは3つの研究グループから報告されたLC欠損マウスにおけるACD反応がそれぞれ亢進、減弱、不変という結果であったことによる。最近、椛島ら[7)]により同モデルにおける抗原量や抗原曝露のタイミングによりLCのACDへの関与の度合いが異なることが示されており、さらなる解明が待たれる。抗原を取り込んだヒトLCは強力にTh2やTh17、Th22を誘導し、さらにnaïve CD8+ T細胞のcross-priming能も持つ。反面、LCはこれまで考えられていたような“immunostimulation”に必ずしも寄与するとは限らず、“immunoregulation”にも関与する。例えば、前述のヒト皮膚メモリーT細胞中に5-10%存在するTregがLCによって維持されていることが最近明らかとなっている[2)]。マウスACDにおいて、これまでLCが主に担っていると考えられていた役割の多くが現在では真皮DC、特にLangerin+ CD103+ DCによって担われていることが明らかとなりつつある[7)]。しかし、ACDのみならず末梢トレランスの誘導・維持にも重要とされるLangerin+ CD103+ DCやCD8α+ DCが未だヒトでは同定されておらず、これらのDCサブセットがヒトにも存在するのか、あるいはこれらのマウスDC群の機能をヒトではLCが担っている可能性があるのか、今後のヒトLCに関する研究の発展に期待したい。

1) Ogawa Y, Kawamura T, et al. Blood 2009, 113:5157-5166
2) Seneschal J, et al. Immunity. 2012, 36(5):873-884
3) Iwasaki A: Nat Immunol. 2009, 10(5):451-3
4) Ogawa Y, Kawamura T, et al. Cell Host Microbe. 2013, 16;13(1):77-86.
5) de Witte L, et al. Nat Med. 2007, 13(3):367-71.
6) Kawamura T, et al. J Clin Invest. 2012 122(2):722-32.
7) Honda T, et al. J Allergy Clin Immunol. 2010, 125(5):1154-1156



STD病原体 によるHIV感染・侵入促進メカニズム

中央: Langerinと結合したHIVはLC内のBirbeck顆粒に運ばれた後に不活化されるが、CD4/CCR5と結合したHIVはLC内で複製された後、T細胞に受け渡される
左:HSV-2に感染したケラチノサイト(KC)は抗菌ペプチド;LL-37を産生して間接的にLCのHIV感染性を促進する
右:クラミジアなどの細菌はTLR2への直接作用を介してLCのHIV感染性を促進する

薬疹と皮膚免疫の接点

杏林大学
医学部皮膚科学教室
塩原　哲夫

宇宙はどのようにして出来たのだろう、と空想にふけっていた少年が長じて医学の道を志せば、免疫異常はどのように起こるのかと考えるようになるのはごく当然のことだった。本来生体を守るための免疫反応が、どうして生体を傷害してしまうのか？それを解決するには、免疫異常の始まりが見えなくてはならない。それを見ることの出来る唯一の疾患、それが薬疹なのである。なかでも、筆者がとくに惹かれたのが固定薬疹であった。

固定薬疹は薬疹の一型で、原因薬剤の摂取のたびに体の同一部位に皮疹を繰り返す。多くは全身症状を伴わないため、診断確定のために原因薬剤を内服させて皮疹を誘発させる。その際には、色素沈着以外全く正常に見える病変部に一致して発赤が生じてくる。これは、筆者が見たいと熱望してきた免疫異常の“始まり”そのものである。しかも、ここで生じている免疫異常は限局的ではあるが、最も重症な薬疹である中毒性表皮壊死症(TEN)と極めて類似したものなのである。

実際の病変部の解析だけで、その成立までの過程を明らかにすることは極めて難しい。そこで多くの研究者はヒトの病変のモデルとして、主にマウスを用いて解析を行っているのが現状である。しかし、マウスの皮膚にはヒトにない様々の特徴がある。その代表が樹枝状表皮T細胞(dendritic epidermal T cell;DETC)の存在である。DETCは免疫臓器を循環する通常のT細胞と異なり、極めて限られたγδ型T細胞受容体(TCR)を発現し、表皮に常在することにより、その組織構築の維持に重要な役割をしている。しかし、本当に組織の維持に必要なものなら、同様な細胞は必ずヒトにも存在するはずである。ヒトに見つけられ“ない”だけではないかと考えた筆者は、固定薬疹の病変部にこそ、その細胞が見つかるのではないかと推測したのである。

この推測は半ば当たり、半ばはずれた。固定薬疹病変部には、確かにT細胞が多数常在していたが、それはγδではなくαβ型TCRを発現するCD8+T細胞であった。このT細胞は、原因薬剤を内服すると、直ちにIFN-γを産生し、まわりの表皮を傷害することから、まさに固定薬疹を起こす犯人なのである。それでは、組織を守るはずの細胞が、どのようにして組織を傷害するようになるのだろうか？その疑問に答えるヒントは、固定薬疹がしばしば単純疱疹の病変部に生じやすいという臨床的事実にあった。

単純疱疹ウイルス(HSV)は皮膚に再発性の水疱性病変を生ずるが、その病変部には、ウイルスの排除に関与するCD8+T細胞が集積してくる。マウスを用いた実験で、この細胞は、体を循環する通常のメモリー(central memory)T細胞とは異なり、皮膚などに常在するresident memory T細胞(T_{RM})でHSV感染から皮膚を守る機能を有していることが分かったのである。驚いたことに、固定薬疹の病変部表皮に集積するT細胞は、このようなHSV病変部に集積してくるT_{RM}と全く同じ形質(例えば表皮に常在するのに都合の良いE-カドヘリンに対するレセプターなど)と機能を持っているのである。薬疹の多くがこのようなCD8+T細胞の活性化により起こることを考えると、薬疹は本来ウイルス感染から皮膚を守るはずのT細胞の反乱なのかもしれない。

固定薬疹でもう一つ興味深い事実は、部分的にTENと極めて似た症状を呈するのに、周辺に広がることなく治ってしまう点である。これは病変部に速やかに制御性T細胞(Treg)が遊走してくるからである。逆に言えば、Tregの機能的、数的低下が起こると、薬疹が起こりやすく、重症化しやすくなる。マイコプラズマや多くのウイルス感染は、このTregの機能を低下させる結果として、極めて薬疹を起こしやすい状況を作り出すのである。

しかし、それでは薬疹でTregが増大すると、どうなるのだろうか？

それは潜伏しているウイルスの再活性化を起こし、思いもよらぬ多臓器障害を起こす。それこそが、薬剤性過敏症症候群(DiHS)として知られる病態なのである。DiHSでは、急性期にはTregが増大するものの、治癒と供に機能低下をきたし数年して自己免疫疾患を発症する。その間はTregとエフェクターT細胞のバランスが崩れるたびに、様々な感染症類似の症状が起きる。

これは免疫再構築症候群(IRS)として知られる病態とも類似する。つまり、免疫が抑制された状態ではウイルスや細菌が増えても何も生じないが、様々な処置により免疫が回復すると、以前に増えていた病原体に対する免疫反応が高まり、あたかも感染症様の症状を呈する病態である。我々が、この病態を経験するのは、様々な炎症性疾患に用いた免疫抑制剤を減量・中止する時である。この疾患概念は、ある意味では免疫抑制剤治療の概念を転換させたとも言えよう。薬疹はウイルス感染と自己免疫疾患の接点に位置し、その研究には皮膚免疫学のあらゆる要素が詰まっている。

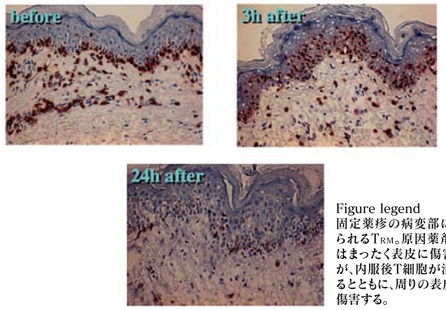


Figure legend
固定薬疹の病変部に多数見られるT_{RM}。原因薬剤内服前はまったく表皮に傷害はないが、内服後T細胞が活性化するとともに、周りの表皮細胞を傷害する。

うちのとくいわざ EAE

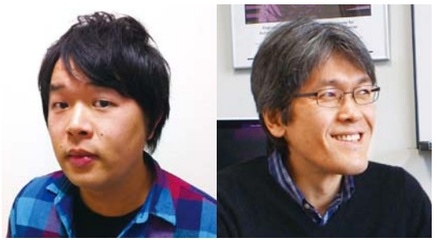
Overview

大阪大学　大学院
生命機能研究科免疫発生学
村上　正晃

中枢神経系の疾患には様々なものが有ります。自己免疫疾患では多発性硬化症、神経変性疾患ではアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)などです。これらの疾患の病変部には病気の進行とともに慢性的な炎症が生じて活性化したヘルパーT細胞の浸潤も認められます。そのため、臨床的にも、実験的にもそれらの病態形成へのヘルパーT細胞の関与が示唆されてきました。特に、多発性硬化症患者は世界的には100万人ほどいて日本でも1万人以上の患者がいる難病です。多発性硬化症は、2011年に患者9772症例と健常人17376人を用いた全ゲノム関連遺伝子解析：Genome-Wide Association Study (GWAS)が完了して遺伝学的に多発性硬化症の発症に関連する遺伝子が同定されました。その結果、MHCクラスII遺伝子をはじめCD40、CD86、CD80などヘルパーT細胞の抗原提示に関する遺伝子、さらに、ヘルパーT細胞から産生される様々なサイトカイン(IL-2、IL-5、IL-6、IL-12、IL-21、TNFα、IFNγなど)のリガンド、受容体、信号伝達分子の関連遺伝子が多発性硬化症の発症に関連していることが判明し、この病気がヘルパーT細胞関連疾患であることが証明されています(Consortium, 2011)。実際に、多発性硬化症の動物モデルEAEでもその病態形成に自己抗原特異的なTh1、Th17のヘルパーT細胞サブセットが関与しています。今回の「うちのとくいわざ」では、多発性硬化症モデルEAEを用いてそれぞれ特徴的な実験で先端的なお仕事を行っている4つのグループの研究者にその手法を解説していただきました。これらの研究方法をみなさんと共有することで、多発性硬化症をはじめ多くの中枢神経系の疾患の基礎研究が進み、それら疾患への新たな治療法、予防法が形成されればと期待しています。

文献
Consortium, I.M.S.G. 2011. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature. 476:214-219.

局所神経刺激の多発性硬化症モデルに与える影響の解析



大阪大学大学院
生命機能研究科免疫発生学
有馬康伸／村上正晃
arima@molonc.med.osaka-u.ac.jp　murakami@molonc.med.osaka-u.ac.jp

私たちの研究室では慢性炎症性疾患の発症、増悪機構を明らかにするために、多発性硬化症の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を用いています(Arima et al., 2012; Ogura et al., 2008; Sawa et al., 2009)。EAEが慢性炎症性疾患の動物モデルの中でも興味深い点は、病気が発症するためにはヘルパーT細胞が血液脳関門を突破しなければならないということです。分子レベルの大きさの物質でさえ通さない血液脳関門を、ヘルパーT細胞がどこからどのように突破するのかというのが私たちの疑問でした。ここで紹介する実験系を駆使して、EAEの発症には神経の活性化が深く関与していることを報告しました。今回、私たちが用いている病原T細胞を血管内に移入して誘導するEAEの系を最初に紹介し、その後神経の活性化を実験的に制御できる系をいくつか紹介します。

EAEは、中枢神経系の自己抗原myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)を認識するヘルパーT細胞が脳や脊髄に浸潤し、炎症を誘導することで脱髄を引き起こす自己免疫疾患のモデルです。当研究室では、MOGを認識するヘルパーT細胞を静脈内に移入する系を用いています。具体的には、MOGペプチドとCFAにより作製したエマルジョンを免疫したC57BL/6マウスからヘルパーT細胞を精製します。このヘルパーT細胞をin vitroで抗原提示細胞とMOGにて二日間培養し、再度活性化させたヘルパーT細胞を静脈から正常なC57BL/6マウスに移入すると、後肢麻痺を主徴とする症状が1週間前後で認められます(Arima et al., 2012)。この方法では、移入するヘルパーT細胞あるいは宿主マウスを特定遺伝子の欠損型のC57BL/6マウスに変えることができるので、重要な遺伝子がどの細胞集団に必須であるかを特定するのに有用です。またアジュバントの注射は炎症性疼痛を誘導するモデルとしても利用されているので、以下に紹介するような免疫-神経の融合的研究を行うにはこの病原T細胞の移入で誘導するEAEの系が適しています。

我々が最近報告した論文では、面白いことに重力によるヒラメ筋からの神経活性化が第5腰椎の背側血管の状態を変化させ、大量のケモカイン産生を起こし、ヘルパーT細胞の中枢神経系への浸潤を誘導していました(図1)。重力の関与を示すためには宇宙へ行くことが理想的ですが、ロケットを打ち上げるのは予算的にも無理がありました。そこで地上で重力から解放できる後肢懸垂法を用いることにしました(図2)。この方法では、マウスの尾部を凧糸と共にスポンジで挟んで固定し、その凧糸をケージ上部に固定して後肢が接地しないようにします。これにより後肢への重力負荷を除くことができます。角度は約30°くらいですが、あまり急角度にするとマウスへのストレスが強くかかるので注意が必要です。また餌や水(寒天)はケージの下において置かなければならないですが、量が多すぎるとその上に後肢をのせてしまうので、必要最低限にしました。実際にこの実験系は、アメリカ航空宇宙局の研究所をはじめ多くの宇宙医学の分野や運動機能の研究に広く使用されています。後肢懸垂することで、ヒラメ筋に繋がっている感覚神経が存在する第五腰髄の後根神経節の活性化が抑制され、それに伴い第5腰髄の背側血管でのケモカインの発現も抑制されました。神経回路は非常に複雑なので解析が困難ですが、この方法を用いることで、筋活動に依存する神経活性化と血液脳関門の制御機構の関係性を解明することが可能となります。さらに、後肢懸垂法による神経活性化の抑制とは別に神経自身を切断することにより、その神経の活性化を抑制する方法があります。我々はヒラメ筋を支配している感覚神経の細胞体が存在する後根神経節の求心性神経を切断(deafferentation)することにより、感覚神経の活性化を減弱させる方法を用いました(図1)。背側から鉗子を用いて第五腰椎を外し、脊髄の側面に位置する後根神経節(脊髄の横に丸い形状の組織が隣接しています)を露出します。後根神経節から頭部へ向かっている神経が求心性なのでこれをはさみで切断します。この方法は運動神経を障害することなく、重力からの感覚神経刺激を弱めることができるので、マウスは普通に歩行しています。一方で、対象となる神経回路が脳を経由しているかどうかを検証する場合には、脊髄神経を横断的に切除する手法を用います。例えば、ヒラメ筋の感覚神経は、第五腰椎にある細胞体を経由して第十胸髄付近に接続し脳へと信号は向かっています。このことから、より上部の背側の胸椎を外し、胸髄をメスで横断的に切断した場合には、ヒラメ筋からのシグナルは脳へは届かなくなります。この結果ケモカインの発現が強く抑制された場合に、中枢を介した神経活性化が重要であるという結論を導き出せるわけです。このようにして神経の活性化の抑制とその回路を探り出すこともできます。

一方で神経を活性化させる場合には、電気刺激装置を用いる場合と神経の一部を結紮する方法が一般的に用いられています。当研究室では筋肉を電気刺激することにより筋活動を引き起こし、それに伴う神経の活性化を誘導した後にケモカインの発現などを解析しました(図2)。後肢懸垂したマウスに先端に返しの付いた電極をヒラメ筋に差し込みます。さらにその電極が外れないように、テープで後肢と電極を固定します。電気刺激は0.1mAを1～8msでランダムに刺激しました。このように刺激の強さやその時間をランダムにすることで効果が持続しやすくなります。また、その他に神経の一部を結紮することで神経の慢性的な活性化を誘導できます。疼痛モデルで用いられる座骨神経を例にしますと、後肢のやや後方にある座骨神経を露出し、太さが6-0のポリグリコール酸縫合糸を用いて、神経の1/3から2/3を縛ります。これらの方法により引き起こした神経活性化は、大脳体性感覚野でのc-fos発現を免疫染色により解析することができますし、細いフィラメントで刺激するvon Frey testという過敏性試験を用いてその効果を評価できます。

細かな実験方法は誌面の関係で示すことはできませんでしたが、私たちの最近の論文の材料と方法の項目をご覧ください(Arima et al., 2012)。それでも不明な場合は直接ご連絡いただければ幸いです。

上記の方法を活用し、様々な疾患における神経の関与が明らかとなり、現代における様々な病気の発症機構が解明され、それらの病気の診断、治療がよりよいものになることを切に願っております。不明な点があればご連絡いただければ幸いです。

図1

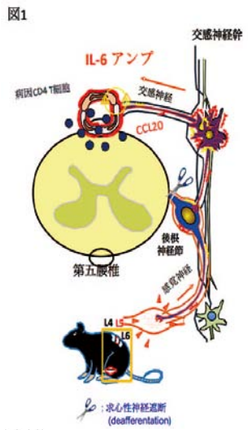


図2

参考文献
Arima, Y., M. Harada, D. Kamimura, J.-H. Park, F. Kawano, F.E. Yull, Kawamoto T., Y. Iwakaura, H.A.K. Betz, G. Marquez, T.K. Blackwell, Y. Ohira, T. Hirano, and M. Murakami. 2012. Regional neural activation defines a gateway for autoreactive T cells to cross the blood-brain barrier. *Cell*. 148:447-457.
Ogura, H., M. Murakami, Y. Okuyama, M. Tsuruoka, C. Kitabayashi, M. Kanamoto, M. Nishihara, Y. Iwakura, and T. Hirano. 2008. Interleukin-17 Promotes Autoimmunity by Triggering a Positive-Feedback Loop via Interleukin-6 Induction. *Immunity*. 29:628-636.
Sawa, Y., Y. Arima, H. Ogura, C. Kitabayashi, J.J. Jiang, T. Fukushima, D. Kamimura, T. Hirano, and M. Murakami. 2009. Hepatic interleukin-7 expression regulates T cell responses. *Immunity*. 30:447-457.

抗原特異的CD8陽性T細胞の移入による多発性硬化症モデル

マサチューセッツ大学医学部　病理分野
Eric Huseby
Eric.Huseby@umassmed.edu

私たちは中枢神経系の脱髄性自己免疫疾患：多発性硬化症(MS)におけるCD8+T細胞の役割について解析を行ってきた。遺伝学的には、MSはMHCクラスIIばかりでは無くMHCクラスIにも病気の発症がリンクしている。実際、MS患者の病変部にはオリゴクローナルなTCRを有するCD4+T細胞とCD8+T細胞が存在しており、また通常、CD8+T細胞はCD4+T細胞と比較し、約10倍程度の細胞数が存在している。これらのCD8+T細胞は主にIFN γ を産生し、さらにIL-17を産生するものも存在することが報告されている。さらに、MS患者から単離した自己の中枢抗原を認識するCD8+T細胞は少なくとも試験管内にて神経細胞を傷害する(1)。

私たちは、C3HeB/FeJマウスを用いたMyelin Basic Protein (MBP)特異的なCD8+T細胞誘導性の中枢神経系自己免疫疾患を発症させるモデルマウスを用いて実験を行ってきた(2)。このモデルの病変は、多くの研究者が用いているB6マウスを用いたMyelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG)特異的なCD4+T細胞誘導性MSモデルと同様に、後肢から症状を呈する。しかし切片を作製するとMOG特異的なCD4+T細胞誘導性MSモデルとは異なって、MS患者と同様に、上部の中枢神経系にも病変を呈する（図1）。また、本モデルを用いてGoverman博士（ワシントン大学、シアトル）のグループはウイルスペプチドとMBPを同時に認識できる2つのTCRを持ったCD8+T細胞が病気を誘導することも近年報告している(3)。本稿では、このようなMBP 特異的なCD8+T細胞によって誘導するMSモデルについて紹介する。

手順

1. C3HeB/FeJマウス(H-2K^{K}, 4-6週齢)にMBP79-87ペプチドとCFAのエマルジョンを脇腹に皮下投与する（50ug/匹のペプチド）。

2. 免疫後10日目に所属リンパ節を回収し、3×10^{7}個のリンパ節細胞とMBP79-87ペプチドをパルスした10^{7}個の脾臓細胞を10U/ml IL-2存在下で培養する。

3. 一週間後にT細胞をクローン化するため限界希釈法を用いる。10^{4}, 10^{3}, 10^{2}個のT細胞と10^{6}個のsyngenicな脾臓細胞、MBPを発現するVacciniaウイルスを感染させた10^{4}個のL細胞を50U/ml IL-2存在下で培養（200ul系）する。抗原に反応するT細胞クローンは再刺激を受けて増殖してくるので、24ウェルプレートにスケールアップする。

4. 再刺激して2日目のCD8+T細胞クローン2×10^{7}個を、前日に400 radで放射線照射したC3HeB/FeJマウスに静脈注射し、同時に10^{4}UのIL-2を腹腔内投与する。別の投与方法として、再刺激後4日目の細胞10^{6}個（容量:20ul）を胸椎の4番、5番の間からクモ膜下腔に移入する方法でも誘導できる。脊髄内においてIFNgやIL-17などのサイトカインを阻害したい際には、細胞を投与する際と同様に髄腔内に投与する。

本手法でMSモデルを誘導すると、細胞を移入してから約3日後から症状が発症するのでスコアリングを行う（図2）。

スコア1：片方の後肢に痙攣が見られ、歩行の調和が取れていない。さらに頭を傾斜させ、回転する。
スコア2：両方の後肢に痙攣が見られ、歩行の調和が取れていない。
スコア3：片方の後肢が完全に麻痺している。
スコア4：両方の後肢が完全に麻痺している。
スコア5：瀕死である。

今回紹介した方法はCD8+T細胞が強く寄与するMSモデルの一つであり、CD4+T細胞の解析だけでは解決できない病気の発症機構を提唱することができるモデルである。多くの方がこの手法を利用し、MSの新規治療薬、治療法が確立されることを願っています。何かご不明な点があれば、直接Ericに、あるいは、村上まで、いつでもご連絡ください。（日本語翻訳：村上正晃）

参考文献
1. Sospedra, M. & Martin, R. Immunology of multiple sclerosis. Annu Rev Immunol 23, 683-747 (2005).
2. Huseby E. S., et al. A pathogenic role for myelin-specific CD8+ T cells in a model for multiple sclerosis. J. Exp. Med. 194, 669–676 (2001).
3. Ji, Q., et al. Viral infection triggers central nervous system autoimmunity via activation of CD8+ T cells expressing dual TCRs. Nat Immunol 11, 628-634 (2010).

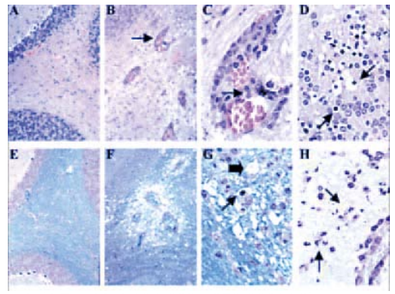
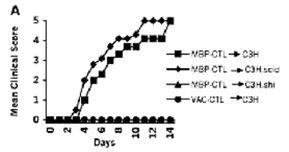


図1（J.Exp.Med.194,669－676.2001より）

HE染色を用いた組織学的解析
(A) コントロールCD8+T細胞を移入したマウスの小脳のHE像。
(B) 病原CD8+T細胞を移入したマウスの小脳白質部に認められる血管周囲への細胞浸潤像。
(C) (B)の矢印の血管を拡大した。リンパ球とマクロファージの浸潤が認められる。
(D) (B)図の辺縁部に存在するアポトーシス細胞の核(矢印)。
(E) コントロールCD8+T細胞を移入したマウスの小脳のルクソールファーストブルー染色像。髄鞘が青色にニッスル小体、核が紫色に染色される。
(F) (B)図領域でのルクソールファーストブルー染色像。ミエリンの消失（大矢印）とアポトーシスグリア細胞（小矢印）。
(G) 白質領域でのルクソールファーストブルー染色像。ミエリンの消失（大矢印）とアポトーシスグリア細胞（小矢印）。
(H) クリスタルバイオレット染色で認められた小脳白質部での血管に存在する核断片（矢印）。

図2
(J.Exp.Med.194,669-676.2001より)



MBP特異的CD8+T細胞移入したマウスの病態　MBP CTL（MBP特異的CD8+T細胞）、C3H（野生C3Hマウス）、C3H.scid（scid背景のC3Hマウス）、C3H.shi（MBP欠損のC3Hマウス）、VAC CTL（コントロールCD8+T細胞）

Localized EAE

大阪大学大学院
医学系研究科　分子神経科学
村松 里衣子／山下 俊英

実験的自己免疫性脳脊髄炎（Experimental autoimmune enthephalomylitis: EAE）は多発性硬化症の実験動物モデルであり、その誘導には中枢神経に存在する蛋白由来のペプチドを免疫する手法が広く用いられている。EAEでは、後肢の運動機能麻痺を主徴とした神経機能障害が観察される。しかし従来の誘導方法では、病巣形成を時間的・空間的に制御できないために、症状と神経組織傷害とを関連付けて解析することが難しいという問題点があった。Localized EAEはラットの脊髄背側に限局して病巣を形成するモデルとして、Kerschensteinerらによって開発された（*J. Exp. Med.* 2004）。我々は彼らの方法を少し改変し、マウスの胸髄でlocalized EAEを誘導している。

必要な材料

[1] SJL/Jマウス，8週齢，メス
[2] Myelin basic protein（Wako）
[3] Mycobacterium tuberculosis H37Ra（Difco）
[4] Complete Freund's adjuvant（Difco）
[5] Recombinant mouse IFN-γ（R&D）
[6] Recombinant mouse TNF-α（R&D）
[7] Pertussis toxin（List Biological Laboratories）
[8] 生理食塩水

手順

[1] SJL/Jマウスにmyelin basic proteinを皮下投与する。ペプチド溶液は500μg Mycobacterium tuberculosis H37Ra を含むComplete Freund's adjuvantと混合してエマルジョンを形成し、腹部の側方に2か所に分けて投与する（当教室ではマウス1匹あたり50μgのペプチドを投与している）。その後、マウスの飼育を2～3週間続ける。

[2] 実験動物取り扱いに関するガイドラインに従い、マウスに麻酔をかける。麻酔が浅すぎると、今後の操作の際にマウスが動き、物理的に組織を損傷することがあるため、麻酔は少し深めにかけておいたほうが望ましい。

[3] メスで脊髄背側の皮膚正中部を切開する。続いて、脊椎背側の筋肉を取り除く。まず、脊椎の両側にメスで切れ目を入れる。切れ込みの深さは、ピンセットで脊椎を摘める程度の深さで良い。片手のピンセットで脊椎を摘みながら、マイクロ骨鉗子で脊椎上の筋肉を切除する。EAEを誘導する部位の前後1椎体分ほど筋肉を取り除くと、次の作業が容易になる。

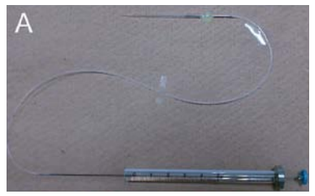
[4] EAEを誘導したい部位の背側脊椎を切除する。目的の脊椎の1つ頭側の脊椎をピンセットでつまみながら、尾側から目的脊椎にマイクロ骨鉗子を挿入し、少しずつ脊椎を取り除く。マイクロ骨鉗子を挿入する際に、脊髄と並行になるように挿入することで、手術による脊髄組織の損傷を回避することができる。

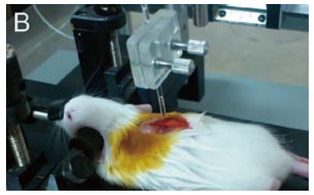
[5] マウスを固定台に固定し、続いてEAEを誘導する部位にサイトカインを注入する。著者らは、サイトカインの注入にガラスキャピラリーとマイクロシリンジを使用している（A）。150 U のIFN-γと250 ng のTNF-αを混合した溶液をキャピラリーに充填し、キャピラリーを脊髄組織へ挿入する。サイトカイン混合液は、3分かけて注入する。当教室では、マウスの胸髄レベル3～4の背側皮質脊髄路周囲にEAEを誘導する場合、脊髄組織の正中の表面から0.5 mmの深さにキャピラリーを挿入している（B）。

[6] キャピラリーを取り外し、マウスを固定台からはずす。その後、筋肉、皮膚の順に縫合する。

[7] マウスに200 ngのpertussis toxinを静注する。術後48時間後に、再度200 ngのpertussis toxinを静注する。

本手法でEAEを誘導すると、術後3日で後肢の麻痺や尾の脱力等の症状があらわれる。また、術後7日の脊髄組織切片では、サイトカイン注入部位を中心に炎症性細胞の旺盛な浸潤が観察される。従来のEAE誘導法では、大脳皮質の脱髄のような慢性期のヒト多発性硬化症患者の所見が模擬できないことも指摘されていた。本法は、病巣の形成を時間的空間的にコントロールできるものであり、多発性硬化症の症状の悪化と寛解を神経組織レベルで理解する上で有用といえる。





実験的自己免疫性脳脊髄炎
(Experimental autoimmune encephalomyelitis：EAE)

（独）国立精神・神経医療研究センター
神経研究所
三宅 幸子

はじめに

実験的自己免疫性脳脊髄炎（Experimental autoimmune encephalomyelitis：EAE）は歴史が古く、パスツールが狂犬病ワクチンを開発していた時代に遡る。現在では、多発性硬化症（Multiple Sclerosis:MS）の動物モデルとして使用される他、免疫関連分子研究のin vivoにおける機能解析に汎用されている。欧米ではMSの頻度も多く、EAEは海外での自己免疫研究では最もよく使用されているモデル系である。個人的には、留学から戻り神経センターに赴任しての初仕事がB6マウスを使ったEAEの導入であり、何となく思い入れがある。EAEには、中枢神経髄鞘の構成蛋白もしくはペプチドを免疫する誘導モデル、遺伝子改変動物を利用したモデルに加えタイラーウイルスによる脳脊髄炎等が知られるが、最も汎用される前2者について紹介する。

1）中枢神経髄鞘の構成蛋白による誘導モデル

中枢神経髄鞘の構成蛋白もしくはペプチドを免疫すると脳脊髄炎がおこる。従来は、IFN-γなどを産生するTh1細胞が病態を引き起こすと考えられていたが、最近ではIL-17を産生するTh17細胞も重要と考えられている。一度の免疫で10～14日といった短時間で麻痺などの神経症状が出現し経過観察できること、多くの遺伝子改変動物が利用可能なC57BL/6マウスでの誘導が可能なことから、汎用されている。マーモセットやウサギやモルモットでも誘導可能だが、マウスやラットがよく使用されている。遺伝子改変動物や抗体などの解析ツールが豊富でありマウスが汎用されるので、マウスを用いたモデル系について解説する。

免疫源は、初期には中枢神経、その後は髄鞘蛋白が使用されたが、現在では抗原蛋白由来のペプチドを使用することが多い。臨床経過によって、急性単相性、慢性再発性、慢性持続性などがある。また、上行性麻痺を特徴とする脊髄型のものが代表的だが、病変部位によって頭部を一方向に傾け、まっすぐ歩行ができない、連続的に一方向に回転を続けるなどの症状を呈する脳型もある。免疫マウスのリンパ球を移入して病態を惹起することも可能である。現在最も汎用されているC57BL/6マウスにMOGペプチドを感作して誘導する慢性持続性EAE と、SJLマウスにPLPペプチドを感作して誘導される慢性再発性EAEについて実際の実験法を簡単に紹介する。

C57BL/6マウスにおけるMOG免疫による能動的（active）EAE

C57BL/6（B6）マウス（6－12週齢、雌）に高純度（95%以上）のMOG 由来ペプチド（MOG_{35-55}）100－200 μgとフロイト不完全アジュバントにM.TuberculosisH37Ra死菌（Difco）を加えたものを等量混和し、用手もしくはホモジナイザーやソニケーターを用いてエマルジョンを作成し、背部に1－2か所皮下注射する。百日咳毒（Pertussis toxin:PT）は感作当日、もしくはさらに2日後にも200μg/PBS200μl/匹を経静脈的に、もしくは腹腔内に投与する。臨床スコアは尾のトーヌス低下から始まり、上行性に麻痺が進行するため、以下のように記載している。（0:正常、1:尾のトーヌス低下、2:尾の完全下垂、3:歩行異常、4:後足の完全脱力、5:前足を含む後足の完全脱力、6:死亡）。客観的評価を可能にするため、最大臨床スコアは尾の完全下垂以上になることが望ましい（図1a）。臨床症状は、抗原感作後10－14日程度から出現し、その後一週間程度で最大スコアに達し、そのまま慢性化することが多い。発症率は80－100%であり、臨床症状が比較的軽度であるときは、回復することもある。当研究室での典型的な臨床経過例を（図1b）に示す。病理所見は、脊髄を中心に細胞浸潤と脱髄がみられる。前者はHematoxylin and eosin 染色で、後者はLuxol fast blue染色で評価する。

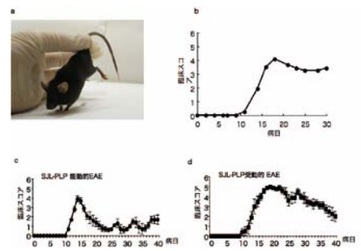
SJLマウスにおけるEAE

SJL/Jマウス（6－12週齢、雌）では、PLP 139-151残基に相当するペプチド100－200μgを免疫すると再発寛解型のEAEとなる。通常PTを投与するが、投与なしでも臨床症状がみられることがある。臨床症状は抗原感作後10－14日程度から明らかとなり、その後数日で最大スコアに達し、その後軽減する。発症率はほぼ100%である。2－3週で症状が軽快したのち、30－40%のマウスで再び症状が出現し、その後緩解と再発を繰り返す（図1c）。PTは投与せずにPLP $_{139-151}$を免疫し、10－14日後に所属リンパ節、脾臓細胞をPLP 139-151（30μg/ml）を加えて3－4日培養し、ブラスト化した細胞（1X10^7/マウス）を300rad X線照射したマウスに腹腔内投与すると、受動的（passive）EAEがおこる（図1d）。細胞投与日と2日後に、PTを投与する。培養時にTh1やTh17を誘導するサイトカインなどを添加することにより、Th1優位、Th17優位のEAEを起こせる。

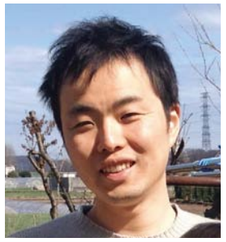
2）遺伝子改変マウスにおけるEAE

髄鞘蛋白を特異的に認識するT細胞受容体（T cell receptor:TCR）のトランスジェニックマウスとして、MBP, PLP, MOG特異的TCRトランスジェニックマウスがある。自然発症の頻度が高くない場合でも、PT投与のみでEAEが発症する。受動的EAEを起こすことも容易である。髄鞘抗原特異的イムノグロブリンのトランスジェニックマウスは、EAEは自然発症しないが、TCRトランスジェニックマウスとのダブルトランスジェニックマウスでは、視神経炎と脊髄炎を起こし視神経脊髄炎に類似した病態を呈する。

このようにEAEは種類も多く使用しやすい動物モデルであり、病態研究・治療薬開発研究に加え免疫関連分子研究のin vivoにおける機能解析に有用である。



M細胞分化はetsファミリー転写因子Spi-Bによって制御される



The Ets transcription factor Spi-B is essential for the differentiation of intestinal microfold cells.
Nat Immunol. 2012 Jun 17;13(8):729-36

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
金谷 高史

腸管は栄養および水分の吸収の場であり、腸管粘膜は絨毛を形成することで広大な表面積を有し、吸収効率を高めています。腸管粘膜には食物とともに生体にとって有害な抗原が侵入してくるため、腸管粘膜は多くの感染症の初期感染経路となっています。これらの抗原から広大な表面積を有する腸管粘膜を守るため、腸管にはパイエル板などの腸管免疫組織が発達することが知られています。パイエル板は、腸管粘膜面を介して腸管内腔の抗原を直接取り込むことで免疫応答を発動させます。この抗原の取り込みは、パイエル板を覆う粘膜上皮細胞層、follicle-associated epithelium（FAE）に分布するM細胞によって行われます。このことからM細胞は腸管粘膜免疫応答において重要な役割を果たすと考えられています。しかしながら抗原取り込みの仕組みやM細胞そのものの分化に関してはほとんど明らかにされていませんでした。本研究ではM細胞の分化を制御する転写因子に着目した研究を展開しました。

M細胞は生体内における絶対数が少なく、単離して培養系に持ち込むことが困難であることなどから、分化に関する研究はほとんど進んでいませんでした。2007年に破骨細胞の分化促進因子として知られるRANKL（receptor activator of NF-κB ligand）がM細胞の分布するFAEの直下において発現することが見出され[1]、その後マウスへのRANKLの投与は、通常M細胞の存在しない絨毛上皮細胞層における異所性のM細胞分化を誘導することが報告されました[2]。私たちはこのRANKLによる異所性のM細胞誘導を活用し、M細胞の分化過程を観察しました。RANKLをマウスに3～4日間連続投与することによりM細胞が絨毛上皮細胞層に誘導されます。そこでRANKL投与後経時的に小腸の絨毛上皮細胞を採取し、M細胞マーカーの発現動態を解析しました。その結果、Marcksl1はRANKL投与後1日後、CCL9は2日後、そしてGP2は3日後で発現のピークを迎えることから、マーカーによって異なる発現動態を示すことが明らかとなりました。この発現動態はM細胞分化の遷移段階そのものを現すものであり、RANKL投与後の経時的な遺伝子発現の解析はM細胞分化過程の追跡を可能にすることが示されました。

次にM細胞の分化過程において発現する転写因子を探索するため、RANKL投与後の遺伝子の発現変動を網羅的に解析しました。その結果、RANKL投与1日後にEtsファミリー転写因子の一つであるSpi-Bの発現が強く誘導されることがわかりました。さらにM細胞マーカーであるGP2との共染色を行った結果、FAEに分布するM細胞がSpi-Bを高発現することが確認されました。

M細胞におけるSpi-Bの高い発現は、Spi-BのM細胞分化への関与を強く示唆します。そこで大阪大学の改正教授と共同研究のもとSpi-B欠損マウス[3]におけるM細胞形成を解析しました。その結果、Spi-B欠損マウスではGP2陽性のM細胞が完全に欠失することが明らかとなりました。電子顕微鏡によりSpi-B欠損マウスパイエル板のFAEを観察したところ、Spi-B欠損マウスのFAEでは形態学的にM細胞と判断される細胞が観察されませんでした。さらにM細胞の機能である抗原取り込み・輸送能を評価するため、Spi-B欠損マウスに蛍光標識ビーズおよびM細胞から取り込まれることが知られている*Salmonella* Typhimurium（ネズミチフス菌）を経口的に投与しました。その結果、Spi-B欠損マウスのパイエル板ではいずれの取り込みも著しく減少することが観察されました。

Spi-B欠損マウスのパイエル板における抗原取り込みの減少は、抗原特異的免疫応答に影響を与えることが予測されます。そこで経口的に投与したネズミチフス菌に対する免疫応答を解析しました。ネズミチフス菌に対する特異的な免疫応答は、ネズミチフス菌に対して特異的なCD4陽性T細胞の活性化を測定することにより評価しました。野生型マウスでは、ネズミチフス菌の感染によりCD4陽性T細胞の活性化が観察されましたが、Spi-B欠損マウスではこの活性化が著しく減少しました。Spi-Bは免疫細胞にも発現することを考慮し、野生型マウスの骨髄細胞をSpi-B欠損マウスに移植した骨髄キメラマウスを作成し、同様の実験を行いました。ネズミチフス菌感染後、Spi-B欠損骨髄キメラマウスではネズミチフス菌に対して特異的なCD4陽性T細胞の増殖が阻害されることから、Spi-B欠損によって引き起こされるM細胞の欠失が腸管における抗原特異的な免疫応答を傷害することが示されました。

私どもの研究室では2009年にM細胞に発現する抗原受容体を同定し[4]、今回はM細胞分化制御因子を同定することに成功しました。今後もM細胞に関する研究を軸に免疫分野へ貢献していきたいと思っています。

参考文献
1. Taylor *et al. J Immunol*. 2007
2. Knoop *et al. J Immunol*. 2009
3. Sasaki *et al. Blood*. 2012
4. Hase *et al. Nature*. 2009

抑制化レセプターPILRαはインテグリンを介して好中球の浸潤を制御している

Neutrophil infiltration during inflammation is regulated by PILRα via modulation of integrin activation.
Nat Immunol. 2013 Jan;14(1):34-40.

大阪大学
微生物病研究所　免疫化学分野
王 静

好中球は、病原体の侵入を排除するのに重要な役割を担う炎症性細胞の一つである。好中球は活性化によってペルオキシダーゼ等の酵素や活性酸素を放出することによって異物を消化したり殺菌する。しかしこれらの酵素や活性酸素が異物だけではなく、宿主の細胞にもダメージを与えることもある。従って好中球は生体防御に必要でありながらも過剰に活性化されると逆に障害を起こしてしまうという両刃の剣（Doulbe-edged Sword）である。そのため好中球の細胞表面には、活性を制御する様々な抑制化レセプターが発現している。

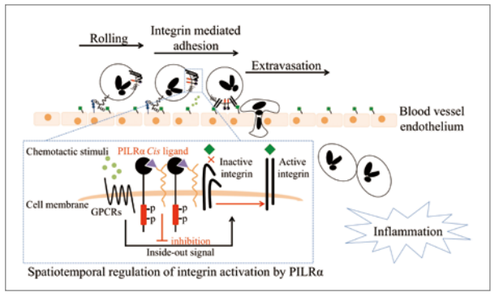
筆者らが解析してきた抑制化レセプターPILRαは（*J. Exp. Med*. 2004, *J. Immunol*. 2008）、免疫グロブリン様受容体の一つであり、細胞内領域には抑制化シグナルを伝達するITIMが存在する。ITIMにはSHP-1のようなホスファターゼが会合することにより、リン酸化が関与する活性化シグナル伝達を脱リン酸化によって抑制している。筆者らは以前にPILRαと単純ヘルペスウイルス1型（Herpes Simplex Virus type 1; HSV-1）のエンベロープタンパク質であるglycoprotein B（gB）との結合が、ウイルス感染時の膜融合に関与することを明らかにした（*Cell* 2008）。一方、PILRαは好中球で高発現するが、その機能は明らかでなかった。そこで、PILRαの欠損マウス（以下KO）を作製することによって、好中球に発現するPILRαの機能を解析した。

まずエンドトキシンショックモデルを用いてPILRα欠損マウスを解析したところ、PILRα欠損マウスでは，野生型マウスに比べて明らかに生存率が低く，エンドトキシンショックに対して感受性が高いことが判明した。さらにPILRα欠損マウスでは、肝臓等の組織に過剰な好中球の集積が観察され、その結果、重篤な組織傷害が引き起こされると明らかになった。

そこで、好中球の浸潤過程にPILRαがどのように関与するかを調べるために，マウスの骨髄細胞から好中球を分離し、in vitroで検討したところ、PILRαの欠損によって、好中球のトランスマイグレーションや接着が亢進することが明らかになった。一方、PILRαが好中球において機能をするためには、リガンドとの結合によってPILRαが架橋される必要がある。そこで、PILRαがどのようなリガンドと結合しているかを解析すると、予想外にもPILRαは同じ好中球上のシスリガンドと結合していることが判明した。さらに、定常状態の好中球では、PILRαのITIMは恒常的にリン酸化され，ホスファターゼSHP-1やSHP-2と結合することが認められた。ケモカインの刺激が加わるとPILRαのITIMのリン酸化がさらに亢進し，SHP-1やSHP-2がリクルートされた。従って，好中球の活性化によってPILRαの抑制化シグナルが増幅し，好中球の応答が抑制されると考えられた。

好中球の接着や血管外遊出にはインテグリンが関与する。インテグリンは定常状態の好中球において非活性化構造であるため，リガンドであるICAM-1と結合しないが、ケモカイン等の刺激により，インテグリンは秒単位で活性化され，ICAM-1と結合するようになる。PILRαが欠損した好中球ではケモカイン刺激によりインテグリンの活性化が亢進することが判明した。好中球は，未刺激の定常状態では球形をしているが，様々の刺激によって細胞極性を示す。この過程において細胞表面の多くのレセプターや細胞内シグナル分子に局在の変化が誘導される。そこで、好中球上のPILRαの局在を調べたところ，PILRαは定常状態では細胞表面にほぼ均一に存在しているが，極性の形成に伴ってPILRαがクラスターを形成することが観察された。従って、このクラスターの形成がPILRαの下流シグナル伝達の増幅に重要ではないかと考えられた。また，インテグリンやケモカインレセプターが細胞極性の形成によってPILRαと同じ部位に集まるため、PILRαはこれらの分子と空間的に近くなり，効率よくインテグリンの活性化シグナルを抑制すると考えられた。

今回の研究結果から、PILRαがシスリガンドと結合することによってインテグリンの活性化を抑制し、炎症における好中球の浸潤を調節することが明らかになった。今まで不明であったインテグリンの活性化制御機構が判明したことで、新たな抗炎症薬の開発に結びつくことが期待される。また、PILRαのような抑制化レセプターの多くは生理的なリガンドや機能が不明である。これらの抑制化レセプターの機能を明らかにすることで、自己免疫疾患やアレルギー疾患の発症機構の解明にも役に立つと考えられる。



図PILRαによる炎症応答の制御機構
血中の好中球が炎症局所に動員されるためには、好中球がインテグリン分子を介して血管内皮細胞に接着することが必要である。PILRαはインテグリンの活性化を抑制することによって、好中球の局所への浸潤を制御している。

Nr4a核内オーファン受容体は胸腺における制御性T細胞の発生および免疫恒常性の維持において必須の役割を担う

慶應義塾大学医学部
微生物学免疫学教室
関谷 高史

Nr4a receptors are essential for thymic regulatory T cell development and immune homeostasis.
Nat Immunol. 2013 Jan 20;14(3):230-7

胸腺におけるCD4$^+$T細胞発生において、自己抗原に対し親和性の高いT細胞受容体（T cell receptor: TCR）をもつ細胞クローンはアポトーシスにより除去されるか（ネガティブセレクション）、または免疫反応の抑制能を持つ制御性T細胞（Regulatory T cell: Treg）に分化誘導を受けます。このメカニズムにより、末梢で自己抗原や自己細胞が認識され攻撃を受けることが防がれており、免疫恒常性が維持されています。しかし、自己反応性T細胞クローンにネガティブセレクションやTreg分化誘導が引き起こされる分子メカニズムは大部分が未解明でした。

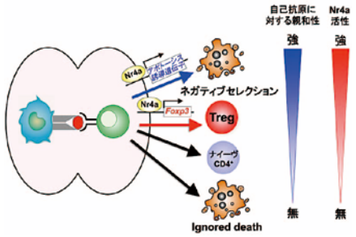
私たちは先の研究で核内オーファン受容体Nr4a2がTregの主要転写因子Foxp3の発現を強く誘導する能力を持つことを見出していました（Sekiya et al., Nat. Commun, 2011）。また、Nr4a1とNr4a3を含め構成されるNr4aファミリー分子はTCR刺激により発現誘導を受けること、さらにネガティブセレクションに機能するという数々の報告がありました。これらの知見を考慮し、私たちはNr4aファミリー分子が自己抗原に対する親和性の強度に応じた胸腺CD4$^+$T細胞運命決定を担う因子であると考え、研究を開始しました。まず、in vitroでCD4$^+$T細胞にFoxp3を誘導する能力は、Nr4aファミリーの中ではNr4a2が著明に高いことを見出していたため、私たちはT細胞特異的にNr4a2のみを欠損させたコンディショナルノックアウトマウスを作成し解析を行いました。しかし、このマウスではiTreg誘導の減弱やTh1への分化亢進等が見られた一方、胸腺でのTreg発生は正常であることが明らかとなりました。そこで私たちはファミリー分子Nr4a1とNr4a3との機能重複による相補的作用の可能性を考え、それらを含めたダブルノックアウトマウス、トリプルノックアウトマウスを作成し、解析を行いました。

解析の結果、Nr4a1, Nr4a2, Nr4a3全てをT細胞特異的に欠損させたマウス（Nr4a triple knockout mouse: Nr4a-TKOマウス）ではTregがほぼ全く存在しないことが確認されました。その結果を反映し、全てのマウス個体は全身性の自己免疫疾患により生後3週間以内に死亡することが明らかとなりました。炎症は特に肺と肝臓でひどく、その病態はFoxp3の失活型変異によりTregが分化しないscurfyマウスのものに非常に良く似たものであることが確認されました。一方でNr4a-TKOの生存日数は、文献上の比較によりscurfyマウスの生存日数（3～4週前後）よりも短いため、Treg欠損に加え、ネガティブセレクションの減弱による自己反応性クローンの産生が病態の重症化に寄与している可能性も示唆されました。

胸腺でのCD4$^+$T細胞発生において自己抗原に対する親和性の高い細胞にはネガティブセレクションもしくはTreg分化が誘導されます。本研究ではNr4aが、この自己抗原に対する親和性の強度に従った細胞運命決定を担う因子であると考え検証を試みました。OT-II を単一のTCRとして発現するCD4$^+$T細胞は、マウス胸腺での発生過程では強親和性の抗原提示を受けず、Tregに分化誘導されません。本研究では、OT-II TCRを持つT細胞の胸腺での発生過程でNr4aの活性を調節し、その細胞運命を追跡しました。その結果、Nr4aの活性の無い状態ではTregは全く発生しませんでしたが、活性化させた状態ではTreg分化が誘導されたことを示唆するFoxp3発現細胞の出現が確認されました。Nr4aをさらに強く活性化させると、今度は細胞数の減少が確認され、ネガティブセレクションの誘導が示唆されました。これらの結果から、自己抗原に対する親和性の強度に従ったCD4陽性T細胞運命決定において、Nr4aはキーファクターとして機能する可能性が強く示されました。

胸腺におけるCD4陽性T細胞発生過程で、その運命は主に自己抗原に対する親和性の強度により決定され、免疫系の恒常性の維持における重要な基盤となります。しかし、それを制御する分子機構は多くが未解明でした。本研究の成果により、長い間ブラックボックスとされてきた自己抗原に対する親和性と細胞運命決定を結ぶ分子メカニズムの多くが明らかとなったと言えます。今後も、Nr4aの機能に着目した研究を進めることで、胸腺におけるT細胞発生を制御する分子メカニズムの詳細が明らかになると考えられ、ひいては炎症性疾患発症機序の解明や治療法の開発に結びつくと期待されます。

最後になりますが、本研究成果は吉村研究室の恵まれた研究環境なくしては成し遂げられないものでした。吉村昭彦教授および研究室の皆様に心から感謝申し上げます。また、東工大の一瀬宏先生をはじめ、共同研究者の方々に多大なご協力、ご助言を頂いたことにこの場を借りて感謝申し上げます。



免疫学ことはじめ

日本免疫学会功労会員
（㈱蛋白科学研究所・所長）
岡田 秀親

1970年には、免疫学が細胞生物学と抗体生化学など、生命科学としての展開が始まりました。千葉の多田先生のグループ、大阪の山村先生のグループ、九州の武谷先生のグループ、京大の花岡先生のグループ、東北大の石田先生のグループ等の若者たちが他流試合のように無遠慮な議論をする雰囲気が免疫生物研究会、免疫化学研究会や補体シンポジュウムに溢れていた時代でした。
私にとっても、免疫学会は修練の場で、専門外の演題などに対しても質問をぶつけ、議論を楽しんだ青春時代の思い出でとなっています。

私自身は癌の手術後再発を防ぐ免疫学の展開を目指して大学院に入ったのですが、癌細胞に反応した抗体の数を補体反応で測定する方法を活用していましたが、癌細胞を破壊する研究には程遠いものでした。しかし、補体反応系は蛋白質分子の反応カスケードが明らかになりつつあり、蛋白質分子間反応論としては、分子生物学の実質的先駆的学問の展開が始まっていました。

しかし、実際の病態との関連性についての理解は遠い先の様に思えていて、何時の日にか役に立つようになるという期待のみだったように思います。特異的な反応としては抗原と抗体の反応がありましたが、分子間反応には反応の特異性を決めるメカニズムがある筈と考えてはいました。

そのような状況の中で、自分の細胞には補体反応が起こらないという現象を注目しました。例えば、抗体が反応したクームス陽性赤血球は抗体が反応していても補体による溶解は起こしません。しかし、ヒツジ赤血球をシアリダーゼ（Neuraminidase）で処理するとヒト血清補体で溶血するようになります。シアル酸が除かれた糖鎖部分に補体を活性化する作用（Activator活性）があると補体の専門家は考えて補体活性化糖鎖が現れる為であろうと国際誌にも報告されていました。しかし、ガングリオシドを組み込んだリポソーム（人工脂質2重層膜粒子）を用いての岡田則子らの解析の結果、シアル酸を持つガングリオシドには補体反応を抑制する作用があることを立証できました（Nature, 1982）。このことは、細胞膜に対する補体反応を防ぐ膜分子が存在して、自己細胞に対する不要な反応を防ぐシステムになっていることを明かにすることが出来た次第です。これは、常時活性化のプレッシャーの下にある補体反応が、自己細胞には反応せず、細菌などの侵入異物にだけ反応する自己・非自己識別の基本原理の発見であったということが出来るでしょう。

さらに、シアリダーゼ処理を行った赤血球でも、異種血清の補体では溶解するが、同種の補体血清では溶解しないという現象を明らかにすることが出来ました。赤血球膜上には、シアル酸以外に種特異的に自己補体の反応を防ぐ分子が存在する筈との作業仮説を立てました(Eur. J. Immunol.1983)。それを実証するために、シャリダーゼで処理した赤血球が、同種の血清補体で溶血するようにさせえるモノクローナル抗体の探索を行いました。例えば、シアリダーゼ処理モルモット赤血球をモルモット補体で溶血するようにさせえるモノクローナル抗体(Mol. Immunol. 1983)とか、シアリダーゼ処理ヒト赤血球をヒト血清補値で溶血するようにさせるモノクローナル抗体（J. Immunol. 1989）の探索です。これらのモノクローナル抗体が反応する膜分子は種特異的補体制御膜分子であることが立証されています。前者はモルモットのDAF（Decay Accelerating Facot)であり後者はヒトの20kD homologous restriction factor (HRF20, CD59) です。更にラットの赤血球でも同様に実験を行い、ラットの種特異的補体制御膜分子のCrryを同定することが出来ました（Eur. J. Immunol. 1992）。これらのことから、細胞膜上にはシアル酸の他に種特異的に自己補体の反応を制御する膜分子が存在し、これが自己・非自己識別の基本原理として働くとする我々の作業仮説を完全に立証することが出来ました。種特異的補体制御膜分子が欠損すると自己補体の反応で溶血してしまうようになり、DAFとHRF20 (CD59)を欠損する発作性夜間血色素尿症（PNH）がその例証(New.Engl.J.Med. 1990)です。PNH患者に対しては、C5に対する人型化抗体が発症制御に有用であるとして臨床応用されています。

初期の頃に、補体分子反応論の研究を展開していた時には、臨床への結びつきは遠い将来のことと考えていたことを最初に述べましたが、分子反応論の研究成果として、補体反応によって生成されるC5aアナフィラトキシンには強力な炎症惹起活性があるので、炎症制御のためには重要なターゲットと理解されています。タンパク質分子のアミノ酸配列の解析により、蛋白質分子内には相互に反応する相補性ペプチドが多数存在し、その部分をAntisense Homology Box (AHB)と命名しました。このAHBペプチドがタンパク質分子の機能を制御する作用を持つことを発見しました（Nature Med. 1995）。その理論に基づき、どのような蛋白質分子に対しても特異的にその機能を制御できる相補性ペプチドを理論的には創生できますが、C5aアナフィラトキシンを抑制する相補性ペプチドを創生しました（J.Immunol. 2004）。このペプチドが強力な炎症抑制作用を持ち、エンドトキシンショックのサルを救命できることもわかりました（Anticancer Res. 2011）。目下、このペプチドを敗血症患者の救命剤として活用するための研究開発をJSTの支援を受けて実施していますので、近い将来には大きな成果になると期待しています。

Boldな研究をめざして

岐阜大学　大学院医学系研究科
分子・構造学講座　寄生虫学・感染学分野
前川 洋一

2012年9月より岐阜大学大学院医学系研究科分子・構造学講座寄生虫学・感染学分野を担当しております前川洋一です。これまでお世話になりました日本免疫学会の諸先生方にこの場をお借りしてお礼申し上げるとともに謹んでご挨拶申し上げます。

私は徳島大学医学部の学部学生の頃、姫野國佑先生（後に九州大学に異動）の主宰されていた寄生虫学講座での免疫学勉強会に参加したのが契機となりこの世界に入りました。1993年に医学部卒業と同時に姫野研の大学院生となり、直ちに九州大学生体防御医学研究所の渡邊武先生（京都大学）の研究室に国内留学させていただく機会を得ました。渡邊先生のご指導のもと、北村大介先生（東京理科大学）や谷内一郎先生（RACI）から研究のいろはを直接お教えいただきました。また、渡邊研の同期である小林隆志先生（大分大学）とはお互い切磋琢磨する関係で同時期にラボを開くことができました（JSIニュースレターVol.21 No.1）。2年間の渡邊研への国内留学後姫野研へと戻り、リーシュマニア原虫感染におけるTリンパ球分化について研究を行いました。これが寄生虫との出会いとなりました。大学院卒業後は姫野研のスタッフとなり長澤秀行先生（帯広畜産大学学長）や久枝一先生（群馬大学）にご指導いただきながら引き続いてリーシュマニア原虫感染の病態解明に取り組みました。2001年に寄生虫学講座の主宰が安友康二先生となりましたが、スタッフとして研究を継続いたしました。2年間の海外留学（ワシントン大学Emil R.Unanue博士）を挟みますが、安友研では感染免疫応答を調節するNotchシステムの役割について明らかにすることができました。また、徳島大学には免疫学を研究する優れた研究者が集まっており、諸先生方との交流を通して多くの刺激や研究への様々なinsightを得たことは大変貴重であったと思っています。

これまでのおよそ20年間の研究を通して、寄生虫感染症の病態理解や克服のためには宿主免疫応答を十分に解明しなければならないことに改めて思い至っております。私たち宿主側の免疫システムが寄生虫をはじめとする微生物感染に対抗できる方策は限られています。限られた方策を効率よく有効に機能させるためには免疫システムを十全に理解しなければなりません。免疫システムのなかでも免疫記憶は感染症の制御に不可欠の機構です。私たちの研究室ではメモリー細胞の形成、維持、再活性化など免疫記憶機構をメモリー細胞そのものとそれらを取り巻く環境について多角的にアプローチして行きたいと考えています。岐阜の冬は想像以上の寒さですし、また夏は暑いと聞き及んでいます。寒暖差がおいしい米をつくるといわれるように、私たちもこの地でおいしい成果を出して行きたいと思っています。

最後になりましたが、研究室紹介の機会を与えて下さいました徳島大学・安友康二先生に深謝申し上げます。免疫学会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申し上げます。

海の向こうで独立

Andrey Shaw（左）, Ken Murphy（中央）と筆者（右）

Department of Pathology and Immunology
Washington University School of Medicine
栄川 健

2010年より、米国Saint LouisのWashington University School of Medicineに所属しております栄川と申します。吉村先生より「新しい研究室を開くにあたって」への執筆のお誘いを頂きました。独立してから3年近くなりますので、日本的には「新しい研究室」というではなくなるのかもしれませんが、この場をお借りして皆様にご挨拶をさせていただければと思います。

1994年に大阪大学を卒業、3年の臨床研修の後、当時の阪大第三内科に大学院生として戻りました。といいましても学位研究は大阪府立母子センターの長澤丘司部長（当時）のもとでB細胞の初期分化について行っておりました。その後、2002年からNew YorkのDan Littman研究室でポスドクとして転写因子によるT細胞分化についての研究を行い、2010年からWashington大学（WashU）にAssistant Professorとして赴任いたしました。WashUのPathology& Immunology は100年余りの歴史を持ち、先代のチェアマンであるEmil Unanue、現チェアマンのSkip Virginが築き上げた基礎研究部門はアメリカでも有数のImmunologyのプログラムになっており、特にウイルスなどの様々な病原体感染系を用いた実験系においてはおそらく他に類を見ない強力なプログラムです。その中にあって、いろいろな方に共同研究、グラント書きの指導など様々な形で助けていただき、現在はNIHグラントを獲得し少しずつ研究領域を広げていっているところです。

学生の基礎研究室配属で研究というものをかじり始めてから20年あまりになりました。この間、3年間の臨床研修期間をのぞき基礎研究に関わってきましたが、アメリカの恵まれた環境でラボを持つに至るとは想像していませんでした。運もあったと思いますが、いろいろな方々との出会いが最も大きなものだったと思います。日本国内での諸先生方は もちろんですが、元ボスのDan LittmanやWashUにリクルートしてくれたKen Murphyをはじめ、様々な国からの同僚、共同研究者など異なった文化・考え方を持った人たちと公私を問わず身近に接することができたことは大きな要素だったと思います。気がつけば日本を出て10年以上も経ちました。当時と比べ留学する人はかなり少なくなったと聞きます。iFRECやRCAIをはじめとして欧米と比べても遜色のない施設ができ留学しないと研究ができないという時代ではありませんしキャリアにおいては国内にとどまる方がいいと聞きます。しかし、あえて海外に行って多くの人と接することによって得られる経験は何ごとにも代え難いと思っています。しばらくの間、海外に腰を据えて日本国内では得られない経験とT細胞バイオロジーに興味がある方がいらっしゃれば是非ご連絡ください。

tegawa@wustl.edu
http://dbbs.wustl.edu/faculty/Pages/faculty_bio.aspx?SID=6230

新しい研究室を開くにあたって

福島県立医科大学
免疫学講座
関根 英治

2012年8月より、福島県立医科大学免疫学講座の教授を拝命致しました。これまでご指導を賜りました免疫学会の先生方へ、この場を借りて心より御礼申し上げ、謹んでご挨拶申し上げます。

当講座は、1990年に補体レクチン経路の発見者として高名な藤田禎三前教授によって生化学第二講座として設立されました。2005年に免疫学講座に名称変更となり、私で2代目となります。前任の藤田先生のご尽力もあって充実した研究機器に恵まれております。現在講師1名、助教2名、大学院生1名、技能補佐員1名の総勢6名のラボです。小さなラボですが、皆それぞれの個性を生かせることが出来るようにすることが、重要な任務の一つと思っております。

思い返せば、私はこれまでに、すばらしい恩師に恵まれて来たと思います。私は大学卒業後、リウマチ内科医になることを目指して福島医大の箱川禮司内科に入局し、そこでリウマチ学について箱川先生から大いに薫陶を受けました。教科書的な疾患に属さない患者が現れたとき、それをどう捉え、どう治療していくか。基礎医学研究者を含めた医療人は、常にクリエイティブでなければならないことを体現されておられました。大学院生時代には、藤田先生や遠藤雄一先生から補体学や分子生物学の「いろは」を教えて頂き、その経験は留学先での研究で発展させることが出来ました。留学先のサウスカロライナ州立医科大学のDr. Gilkesonは全身性エリテマトーデス(SLE)の大家ですが、第一線の臨床医の傍ら、基礎研究も情熱的に推進しており、私にとって理想像といえる恩師です。ラボミーティングで時折「我々が行っている研究は、いずれ患者に還元されるものでなければならない」と哲学者のような表情で話されることがあり、その言葉に改めて自分達の目的意識を確認したものでした。そして、SLEモデルマウスの解析ではいつも適切なアドバイスを下さった能勢眞人先生の、物事の本質を追究する姿勢にも強く影響を受けました。これまで私を支えて下さった数々の恩師の言葉を思い返しながら、改めて感謝の意を強くしております。

さて、当研究室の研究テーマは大きく分けて3つあります。1つ目は、補体レクチン経路の分子基盤に関する研究で、藤田先生の研究を継承するものです。2つ目は、ループス腎炎における補体の役割に関する研究で、第二経路の役割に着目して行っております。そして3つ目のテーマは、SLEにおける自己反応性T細胞に関する研究で、T細胞の分化に重要な転写因子IRF-1とIRF-4の役割に着目して行っております。

SLE、とりわけループス腎炎の機構に関する研究は、形態学的な研究が先行し、免疫学的な機構の解明がやや遅れているように思います。特に、自己反応性T細胞の役割については、自己抗体産生性B細胞のそれに比べて大きく遅れをとっているように思えます。複雑で難解なlupusの本質を捉え、それを切り崩していくことを目指し、日々研鑽を重ねて参りたいと思います。

最後になりましたが、免疫学会の諸先生方にはこのようなご挨拶の機会を与えて頂いたことを感謝致しますと共に、より一層のご指導とご鞭撻を、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

聖人の来る研究室

岩波（木嶋）美香
Max-Planck Institute of Immunobiology and Epigenetics

ラボメンバーと筆者

ドイツには12月6日に聖ニコラウスの日というクリスマスに似た行事があります。祝日の前日に子供達は靴をみがき、それを外に出しておきます。聖ニコラウスはサンタクロースとは違い、日頃の行いのよい子供には靴のなかにお菓子を、悪い子にはおしおきをする教育的な聖人だそうです。

うちのラボにそんな聖ニコラウスが毎年やってきます。大抵は夜の9時頃、サンタクロースの形をしたチョコレートを置いて行くのですが、そのついでに実験ノートも確認していくようで、ノートの置き場所が前の晩とちょっとずれていたりします。教育的で仕事熱心な聖人の正体は我らがボス、Thomas Boehm。チョコレートが置いてあるということは、私の仕事ぶりもまあまあかといい気になっていると「出来の悪いポスドクの机に石ころが置いてあった事はない」と勤続20数年のテクニシャンにからかわれたりしますが、異国の地で働く身にとっては大変嬉しい心遣いであることには間違いありません。

研究室はポスドクが7名、PhDの学生が2名、テクニシャンが10名の国際色豊かな研究室で、特にサッカーのワールドカップの時期にその事を実感することになります。研究テーマは1人で2-3つをかけ持ちしているためその数はかなりに達し、モデル動物もマウスはもちろん、ゼブラフィッシュ、メダカ、サメ、ヤツメウナギ、コイ、以前はショウジョウバエと多種多様なモデル動物を取り扱っています。

研究テーマを決める際にいくつかの候補を提案されましたが、どのテーマも「夏休みの自由研究」と思うほど、シンプルな疑問に基づいた独創的なプロジェクトが多く、研究の期間が10年を越えるものもまれではないことに驚きました。

俗に「ドイツ人はせっかち」と言われており、ドイツ人の運転する車に乗せてもらうと、かなりの確率で冷や汗をかく経験ができます。しかし研究室に残っているサンプルや実験ノート、データの保管状況からみても、研究に関しては「合理的」、「マイペース」で「探究心が強い」という気がします。また、せっかちにならなくても研究ができる環境であり、それはドイツが科学の歴史の長い国であり、基礎研究に対して理解が深いからかもしれません。設備などのハード面でも充実していますが、ES cell の培養を経験豊かなテクニシャンの人から教われる事は期限の限られたポスドクにとってはありがたい限りです。

ディスカッションの最後の言葉を「Thank you」で締めくくり、1年に1度は聖ニコラウスに変身するボスの懐の深さは到底真似できるものではありませんが、疑問に対して真摯に向き合い、答えを探す姿勢は受け継ぎたいものです。

OVERSEAS 海外だより NEWSLETTER

7回目の冬を米国で迎えて

木村 元子
Experimental Immunology Branch, NCI/ NIH

ラボ写真撮影時の一コマ。一番左にAlfred Singer先生、前列左に着席しているのが筆者です。

私が米国メリーランド州ベゼスダにあるNIHで研究を始めてから、早7回目の冬を迎えています。留学当初、3、4年程度で帰国を考えていたことを思うと、月日の経過の早さに少々の焦りを感じつつも、7年間の充実した日々を誇らしく思う自分がいます。そこには、7年の間、絶えず傍らで励まし続け、私の話に耳を傾けてくださるAlfred Singer先生の存在が非常に大きく、またSingerラボのメンバーとの絆は、私の大きな財産となっております。

今回、「海外だより」執筆の機会をいただきましたので、これを機に、この7年間で学んだこと、NIHで働くということについて、私なりに少し述べたいと思います。

NIHで、ポスドクを経験することは、非常に大きな利点があります。その理由の一つとして、米国内におけるNIHの特殊性をあげることができます。第一に、研究がIntramural grantsによって支えられていることから、研究費申請に煩わされずに、研究に没頭できる環境が整っています。本来、研究費の交付は申請した研究に対して行われるものですが、NIHのintramural grantsは、過去4年間の業績に対して交付されます。これにより、本来申請が通りにくいリスキーな研究、独創的な研究を奨励するという特殊性を持っています。第二に、人材が世界各国から集まっており、非常に多様性に富んでいます。英語を母国語としないPI、留学生が多いことから、異なるバックグラウンドを持つ者との交流がごく自然のこととして行われています。第三に、NIH内での交流が盛んであり、情報の得やすさ、共同研究のしやすさがあげられます。内外からの一流研究者たちのセミナーが毎週開催されているのも大きな利点です。

このような特徴を持つNIHですから、私の留学生活は最初から充実感に満ちたものだったと思われるかもしれませんが、それほど単純ではありませんでした。この7年間を振り返ると、はじめの3年くらいは、日々のことで精一杯だったように思います。英語は思うように伝わらない、文化の違いはどうしようもなく大きく、フラストレーションが溜まることが多かったです。転機となったのは、「意見を言うことの重要さ」を学んでからです。当初は遠慮がちな私でしたが「積極的に意見を言えば、物事が思いのほか良い方向に改善していく」ということを身を以て経験できたのは、非常に大きな進歩だったと思います。その頃から、文化の違いを新しい考え方を学ぶ楽しさと捉えるようになりました。また同時に、日々のディスカッションも問題なくできるようになり、研究者としての考え方を多く学ぶことが出来たように思います。7年目の今でも不自由することは多々ありますが、それを新たな学びのチャンスと捉え、日々積極的に物事に関わっていくことで、充実した毎日を送るよう努めております。

最後になりましたが、私の研究生活を一貫してサポートしてくださっているAlfred Singer先生、千葉大学中山俊憲先生に深く感謝の意を表したいと思います。

Beth Israel Deaconess Medical Center Dr. Tsokos Labより

水井 理之
Division of Rheumatology, Department of Medicine
Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School

カンファレンス後の集合写真。中央左がProf. Tsokos、左端が筆者。

2011年4月より、ボストンはベス・イスラエル・ディーコネス・メディカルセンター(BIDMC)のリウマチ学講座に来ております。施設のあるメディカルエリアは、世界の生命科学研究の中心にいることを日々体感できる、エキサイティングで素晴らしい場所です。BIDMCはハーバードの教育病院であるとともにMLBのレッドソックスの指定病院で、球場でIDカードを見せれば、空席を破格の値段で買うことができます。研究室からはフェンウェイ・パークを望み、シーズン中はオーロラビジョンに映し出される選手を遠目に眺めて疲れを癒しています。研究室は総勢30人近くの多国籍メンバーがいるビッグラボで、施設内に大きなラボスペースが2ヶ所あります。ボスはギリシア出身のDr. George C. Tsokos(チョーコスまたはツォーコス)で、代表的な自己免疫病のひとつである全身性エリテマトーデス(SLE)の病態および治療戦略を、主としてT細胞異常の観点から切り開いています。

Dr. Tsokosは外来診療もこなし日々非常に多忙な中、ラボメンバーとのDiscussionを特に大切にされ、実験室や廊下・食堂など場所を選ぶことなく議論に花を咲かせています。また彼は大変親日的で、「超越(ちょうこす)」という漢字の印鑑を持っておられますし、ラボには私を含めて4人も日本人がおり、言語環境的にも恵まれております。ラボメンバーはそれぞれ自分の得意分野を生かしたプロジェクトを持ち、教授と直接議論して方向性を定め、さらにメンバー同士で互いに議論を重ねながら効果的に研究を進めています。因みに私はマウスとヒトの両方のプロジェクトを行なっています。毎週のミーティングの際には、各専門分野のエキスパートを招いて、リウマチ疾患関連の最新情報を聴くGrand Roundもあり、非常に有用で勉強になります。

当研究室の最大の特徴は、ヒトのSLEのリンパ球に認められる様々な異常を研究の端緒として、遺伝子改変マウス等を利用してそれを再現することによって病態への関与を解明し、治療的研究から実験的治療に繋げるという、双方向性のトランスレーショナルリサーチループが成り立つ点です。また、膨大な数の臨床検体がデータベースとともに保存され、さらに毎日のように血液検体が入手できるため、各自のプロジェクトに基づいて、常に大きな母集団で、あるいはフレッシュな検体で解析が可能な環境にあります。これまでマウスやラットばかりを扱ってきた自分にとって、ヒト疾患自体を研究対象にするのは非常に刺激的であると同時に、個体差の大きいヒトサンプルを扱う難しさを日々痛感しております。しかしながら、疾患検体のフェノタイプを体感しながらヒト→マウス→ヒトを繋ぐ仕事できることは、本当に有り難いことです。そして、何よりも自分にとって有益なことは、SLEという疾患を通して、免疫という学問を再度、より一層深く掘り下げられることだと思います。この研究を行っていると、理解不能な様々な事象によく出会います。それはSLEが多因子疾患であるがゆえの結果なのかもしれません。しかしそれを打開するためには、必然的に免疫学のあらゆる知識を整理し動員することになります。時に行き詰まり、自身の未熟さを再認識しますが、困難な局面こそ新たな展開の始まりであると信じて、日々精進しております。

最後に、日本でご指導賜りました菊谷仁先生・熊ノ郷淳先生はじめ諸先生方、今回の寄稿の機会をいただきました荒瀬尚先生に、心より御礼申し上げます。

腸管における定常状態の重要性

後藤 義幸
Department of Microbiology & Immunology
Columbia University Medical Center

右端が筆者、右から二番目がPIのIvanov博士。

New Yorkに到着してから半年が経ちました。何か紹介できるほど、米国の生活にまだ慣れていないため、今回私は大学院時代から研究を続けている腸内常在細菌と腸管免疫の関係を紹介しながら留学について考えてみたいと思います。

腸内細菌叢を無菌マウスに移植すると、宿主の腸管では免疫細胞の増殖を伴った二次リンパ組織形成や抗体産生に代表される免疫反応が誘導されます。この腸内細菌叢の遷移が落ち着いてくると、細菌からの一定の刺激に対し、粘膜免疫細胞も定速の増殖、活性化、抗体産生状態を維持し、一種の定常状態が形成されます。この腸管における定常状態は宿主-細菌間の共生関係を理解する上で重要な機構ですが、粘膜免疫系はそれだけで成立している訳ではありません。ここに病原微生物が侵入すると、炎症反応や多量の抗体産生を伴った免疫反応が誘導されます。宿主-細菌間の定常状態の重要性は、病原微生物に対する無菌マウスの免疫応答が弱い事実からもうかがう事ができます。

我々も常日頃、周囲から様々な刺激を受けながら生活をしています。この刺激の強度は個人の意識、感受性に依存しますが、意識を高め常に刺激を受容している人はあたかも腸管における定常状態のようになっており、さらに重要な刺激を逃さずに反応する確率が高くなっています。海外留学の目的の一つは、やはり日本にいては経験できない重要な刺激に対する応答性を獲得し、多種多様な環境に適応する術を身に付ける事でしょう。この点では米国、特に私が住んでいるNew Yorkは世界各国から様々なbackgroundを有する人が集まっているため、常に新たな刺激に出会える理想的な環境と言えるかもしれません。ただ、個人の意識に裏打ちされた定常状態を作り出していないと、重要な刺激に対しても無菌マウスのように応答が弱い、もしくは無応答の状態になってしまいます。私のように生まれてからずっと日本で生活していると、どうしても普段の環境に慣れてしまい感受性が低下しがちですが(私が怠惰なだけ?)、留学を志している方は日本にいる時から意識を高め、常に刺激を受容できるように定常状態を習慣化しておく事が重要ではないかと私は思います。

最後にうちの研究室を少しだけ紹介。現在、私はColumbia大学のDepartment of Microbiology & Immunologyに所属しています。PIのIvanov博士はNew York大学のLittman博士の下で主にTh17細胞と腸内細菌の研究を進め、2年前に独立して現在のラボを立ち上げました。Ivanov博士の他のメンバーは私を含め現在ポスドク2人、学生1人、ラボマネージャー1人という小さな研究室ですが、Ivanov博士は非常に教育熱心で全員man to manの状態で指導があり、皆、好奇心と向上心を強く持ちながら研究に取り組んでいます。

フィラデルフィア University of Pennsylvaniaへ留学して

飛彈野 真也
Department of Pathobiology,
School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania

右から4番目が筆者、5番目がHunter教授。

私は2012年5月から、フィラデルフィアにあるUniversity of PennsylvaniaのChristopher Hunter教授のラボに留学しております。

フィラデルフィアは、アメリカ独立宣言が発表された場所あるいは映画ロッキーの舞台として有名な都市で、その街の西側に位置するUniversity of Pennsylvaniaは、歴史的な趣を残す校舎や近代的な研究施設や大学病院が集まり、学生や研究者などで賑わっています。

Hunterラボは、主にサイトカインによる細胞内寄生虫Toxoplasmaの感染制御機構について研究を行っていて、ポスドク5人、大学院生5人、テクニシャン1人といった構成でそれぞれのテーマについて研究を進めています。また、私のいるフロアには、欧米、アジア、南米などの国から研究者が集まっていて国際色豊かな環境で研究を行っています。

渡米後、2ヶ月間はドイツ人のポスドクの家にお世話になり、友人を紹介してもらい一緒に食事をしたりしながら、少しずつアメリカの生活に慣れていきました。渡米前はアメリカに行けば英語を話せるようになるだろうといった甘い考えを持っていたのですが、日常会話のやり取りについていけなかったり、日本のことを聞かれてうまく答えられないなど、英語でのコミュニケーションをとることの難しさを痛感しました。これは、研究生活でも同様で、試薬の場所、機械の使い方を尋ねるだけでも苦労しましたが、片言でも積極的に話しかけたり相談するようにしていきました。

研究の進行状況や研究方針については、週一回Hunter教授とミーティングを行っていますが、常に彼のオフィスのドアは開いていて、ディスカッションにいつでも乗ってくれます。研究テーマについては、大まかな提案はありますが、基本的には自分で決めることを求められています。興味のあるテーマ、新しいアイデアがあれば彼に紹介し仮定や理論をしっかり説明すればやらしてもらえることが多いです。さらに、学内でのネットワークがよく、その時に必要な情報、試薬などがあっという間に手に入るのは非常に魅力的です。それとは別にHunter教授から他のグループが発表したデータの再現実験などを求められ、これらの実験から得られた結果を自分の研究テーマの中に組み込みながら研究を進めていきます。Hunter先生からの細かい指示は特にないのですが、これが、自分から積極的に行動し次に何をするべきなのかを自然に考え問題解決能力や、論理性思考を身につける訓練になっていると感じています。

まだ、渡米後10ヶ月で苦労することもたくさんあるのですが、今までと全く異なる環境に身をおいて、様々な国の人と話したり、異文化に触れながら生活するなかで得るものは非常に多く、大変貴重な時間を過ごさせてもらっていると感じ、より多くのものを吸収していきたいと思っています。

「免疫ふしぎ未来2013」開催の概略

久保 允人
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
分子病態学部門
理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター

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
京都大学再生医科学研究所
再生統御学研究部門

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、平成19年より本イベントを開始し、今年で6回目を迎えます。過去3回は、5月のゴールデンウィークに2日間開催し、多くの免疫学会会員の方々のご協力を得て数千人の来場者を集め、昨年の第5回は夏休みの8月19日（日）1日だけの開催でしたが、文部科学省後援のもと、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千5百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ました。この催しも年数を重ねるにつれ一般の方々に浸透したためか、免疫ふしぎ未来を目的に未来館に来る人達も目に付くようになりました。今年は、国際免疫学会の関係上少し早めではありますが、夏休みの8月11日（日）に『研究者と話そう！見る・聞く・ふれる　免疫学！』というキャッチフレーズで、例年のように東京お台場の日本科学未来館で開催します。

今年は、免疫学と病気の関係を一般の方々に更に親しみ易く感じて頂くため、ショートトーク、観察・体験エリアを一新し、昨年好評だった「腸内細菌に関する紙芝居エリア」、「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と免疫との関係につきましても引き続き、専門家の先生にお話して頂きます。パネル展示では、免疫学の歴史からアレルギー•癌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」に加え、ショートトークでは新聞などのニュースで一般の方々の注目度が高いiPS細胞に焦点をあて免疫との関係を紹介するとともに、病気と免疫の関係について基礎研究とヒトでの治療の現状などの両面から紹介して頂き、子供から大人まで幅広い年齢層の来場者に興味を持って頂ける企画にしてまいります。

また今年の実行委員は、積極的に若い研究者に委員を御願いしたことも新しい試みです。＜実行委員会委員（敬称略）：秋葉久弥（順天堂大）、浅野謙一(東京薬科大)、安達貴弘（東京医科歯科大）、新幸二（理研）、石渡賢治（東京慈恵医科大）、大谷真志（東京理科大）、岡田峰陽（理研）、大洞将嗣（東京医科歯科大）、海部知則（東京理科大）、後飯塚僚（東京理科大）、佐伯晃一（理研）、七田崇（慶応大）、反町典子（国立国際医療センター）、高橋 宜聖(感染研)、田原聡子（つくば大）、中江進（東大医科研）、西山千春（順天堂大）、新田 剛（国立国際医療センター）、原田陽介（東京理科大）、茂呂和世（理研）、横須賀忠（理研）、支援メンバー：秋山泰身（東大医科研）、河本宏（理研）、佐藤健（東海大）、渋谷彰（筑波大）、高木智（国立国際医療センター）、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、一般の方々が日頃疑問に思われているアレルギーの治療・肥満や心血管病と言ったこれまで免疫とは無縁と思われた病気と免疫の意外な関係・免疫を使った病気の治療・放射線と免疫の関わりなどについて、その最前線に携わる免疫研究者と直接対話し、体験することを通じて、免疫学を少しでも身近なものに感じて頂ける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。

15th JSI Immunology Summer School 2013

第15回目となる2013年の免疫サマースクールは、「セレンディピティ～免疫学の金印を見つけるには～」をテーマとして福岡、海の中道での開催となります。海の中道はその昔、甚平衛という農民が偶然金印を発見した場所としても有名です。この所縁の地で、世界的な発見を成し遂げてきた先生方と直に交流し、免疫の魅力を知ってもらう機会になればとオーガナイザー一同準備を進めています。免疫学、生命科学に興味を持つ若い人たち、とくに大学生・高等専門学校生・留学生・大学院生・ポスドク・若手臨床医・企業の若手研究者などを対象としています。2013年も世界に名だたる講師の先生方をお招きしてのレクチャーや座談会、参加者有志によるポスター発表、討論などを企画しています。また、一昨年のリニューアルにより開始された初学者向けの「イントロダクトリーコース」や「スクールアシスタント制度」、オプションとしての「第3回サマーインターンシップ」も引き続き行っていく予定です。

【会期】 2013年7月30日（火）～8月2日（金）

【会場・宿泊】 福岡市東区西戸崎18-25
『ザ・ルイガンズ』 http://www.luigans.com/

【参加費】 学生・大学院生 28,000円、
社会人 35,000円
(スクールアシスタントは参加費2,000円割引)

【募集人員】 およそ90名

【申込期間】 2013年4月中旬申込開始予定

【オーガナイザー】 石井 健（医薬基盤研/大阪大）、
渋谷 和子（筑波大）、高井 俊行（東北大）、
高岡 晃教（北海道大）、安友 康二（徳島大）、
山崎 晶（九州大、オーガナイザー代表）

【お問い合わせ】 免疫サマースクール2013事務局
〒812-8582　福岡市東区馬出3-1-1
九州大学 生体防御医学研究所 分子免疫学分野
Phone／Fax: 092-642-4614
e-mail: summer2013@bioreg.kyushu-u.ac.jp

第15回 国際免疫学会議
15th International Congress of Immunology

2013年8月22日(木)～8月27日(火)
イタリア・ミラノ

参加者への Bursary（旅費の援助）について

日本免疫学会では、35歳以下(2012年10月1日現在)の会員の方で、第15回国際免疫学会議に参加する演題提出者(筆頭著者に限る)及びシンポジウム、ワークショップの演者あるいは座長として招待された者の中から20名以内に対して、各10万円の援助を行います。

希望者は、以下の3点を郵送(原本一式＋コピー10部)にて、2013年5月24日(金)必着で日本免疫学会事務局宛お送りください。

(1)演題アブストラクト
(2)略歴【氏名、会員番号、生年月日、年齢(2012年10月1日現在)、現職、連絡先(e-mail address 含む)、大学卒からの学歴・職歴など、形式は問わない、A4用紙で1枚以内
(3)過去5年以内の業績10編以内
なお、封筒の表紙に「第15回国際免疫学会議Bursary申請」と明記してください。

送付先 ／ 特定非営利活動法人　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　　e-mail: men-eki@s3.dion.ne.jp

特定非営利活動法人 日本免疫学会
理事長　斉藤 隆

From the Editor
編集長あいさつ

徳島大学医学部　安友 康二

この号が皆様のところに届くのは新春の頃で、新しい環境で仕事を始められた方も数多いのではないかと想像します。また、新たな体制になった教室もあるのではないかと思います。ニュースレターも、これまで編集委員を務めて頂いていた西村泰治先生、渋谷和子先生に代わり、今号より反町典子先生、椛島健治先生、植松智先生 に加わって頂きました。西村先生、渋谷先生にはこの場をお借りしてこれまでのご助力を感謝申し上げます。

今回の「特集」では、椛島先生のとりまとめにより、皮膚免疫学を取り上げさせていただきました。また、「うちのとくいわざ」では、大阪大学の村上正晃先生にEAEに関する記事をまとめていただきました。いずれも、臓器特異的な免疫応答であり、前号の腸管免疫の特集から臓器特異的な免疫応答についての特集が続いています。各種雑誌や総説での特集状況をみても、臓器特異的な免疫応答についての現在の注目度は極めて高いといえます。このような臓器特異的免疫学という研究のトレンドが、臓器特異的という枠を越えた免疫システムの基本原理を紐解くのか、あるいは免疫操作法という点でのブレークスルーを生み出すのか、という所は大変興味深いところです。

私の編集長としての任期もあと一号を残すのみとなりました。多数の方に関心が高いものに話題がどうしても流れがちですが、少数派のことについてもおもしろいことや重要なことがあれば是非とも取り上げさせていただきたいと思っております。免疫学あるいは免疫学会に関するどのようなことでも結構ですので、ご意見がございましたら是非ともお寄せください。

CONTENTS

学術集会報告　P2
審良 静男
第41回日本免疫学会学術集会のプログラム編成に携わって　P3
竹田 潔
認定NPO法人について　P4
日本免疫学会総務委員会　事務局
学術委員会からの報告　P5
中山 俊憲
若手の参加記　P5
大前 沙織　三澤 拓馬　花川 奨　邨上 貴一　辻 守哉
第15回日本免疫学会賞　P8
Sidonia Fagarasan
第7回日本免疫学会奨励賞　P9
浅野 謙一　伊勢 渉　齊藤 達哉　七田 崇　鈴木 一博
Ursula and Fritz Melchers Travel Awardを受賞して　P12
柏木 一公　河部 剛史　永田 雅大　深尾 紗央理　朴 雪花
学会報告　P14
幡井 裕乙　笹月 健彦　西村 泰治　伊藤 美菜子
［特集］　皮膚免疫　P17
椛島 健治　天谷 雅行　久保 亮治　江川 形平／椛島 健治　神戸 直智　島田 眞路／川村 龍吉　塩原 哲夫
うちのとくいわざ「EAE」　P23
村上 正晃　有馬 康伸／村上 正晃　Eric Huseby　村松 里衣子／山下 俊英　三宅 幸子
若手研究者による最新論文の紹介　P28
金谷 高史　王 静　関谷 高史
免疫学ことはじめ　P31
岡田 秀親
新しい研究室を開くにあたって　P32
前川 洋一　栄川 健　関根 英治
海外だより　P33
岩波（木嶋）美香　木村 元子　水井 理之　後藤 義幸　飛騨野 真也
「免疫ふしぎ未来2013」開催の概略　P36
免疫サマースクール2013 in Hakata のご案内　P37
第15回 国際免疫学会議 Bursary（旅費援助）のお知らせ　P38
編集後記　P38