JSI Newsletter

Vol.22 No.1
Autumn 2013/10/18
日本免疫学会会報
The Japanese Society for Immunology Newsletter


免疫ふしぎ未来


サマースクール

特集

Immunometabolism

日本免疫学会 次期理事長選挙のお知らせ／学術集会へのお誘い／うちのとくいわざ「組織からの免疫細胞単離の技」
新学術領域の代表者から／岸本 Award 受賞者より
免疫ふしぎ未来 2013 報告／サマースクール報告

日本免疫学会　次期理事長選挙のお知らせ

次期（平成26年12月12日から平成28年12月11日までの2年間*）日本免疫学会理事長の選挙についてお知らせいたします。9月17日の理事会において理事長候補者3名が推薦されましたので、ここに各候補者の略歴ならびに抱負を掲載いたします。

次期理事長は、この候補者3名の中から日本免疫学会会員の投票によって決定いたしますので、奮って選挙への参加をお願いいたします。同封の投票用紙に候補者1名の名前を記入して、同封の封筒を用いて投函してください（切手は不要です。11月5日消印有効）。

*9月17日の理事会において、役員（理事長を含む理事・監事）の任期変更が承認され、12月12日開催予定の総会にて、承認された場合にこの任期となります。

選挙管理委員会
三宅　幸子、高井　俊行、安友　康二

大阪大学WPI免疫学フロンティア研究センター拠点長

審良 静男

1977年　大阪大学医学部卒業
1984年　大阪大学大学院博士課程修了
1985年　米国カリフォルニア大学バークレー校研究員
1987年　大阪大学細胞工学センター助手
1995年　大阪大学細胞生体工学センター助教授
1996年　兵庫医科大学生化学教授
1999年　大阪大学微生物病研究所教授
2007年　大阪大学WPI免疫学フロンテイア研究センター拠点長・教授

日本免疫学会学術集会長（2012年）
日本免疫学会理事（現在）

この度は、理事会から日本免疫学会の理事長候補の一人に選出していただき、大変光栄に存じます。

これまで免疫学は、生化学、分子生物学や細胞生物学の手法を取り入れながら発展し、抗体蛋白の構造、抗体の多様性のメカニズム、多くのサイトカインの機能、細胞内シグナル伝達経路や、最近では、各種T細胞サブセット、自然免疫の役割などをあきらかにしてきました。これらの研究に日本人の貢献は計り知れないものがあります。日本の免疫学研究は、国際的にも広く認知されているところで、これまで15回開催された国際免疫学会のうち、2回も日本で開催されております。トムソンサイエンスの論文引用統計でも、日本の免疫学が国際水準と比べて非常に高い位置にあることを証明しています。

現在、免疫学は、転換期にいます。これまでの還元的研究からシステムとしての免疫応答の研究への移行とヒト免疫学への本格的研究です。免疫学は、この十数年で飛躍的に研究が進み、膨大な細胞や分子の個々の働きに関する知見が深まりましたが、それらがどのようなつながりを持ち、体全体のシステムとしてどのように機能しているのか、という研究はこれからです。

免疫は、単にアレルギー、自己免疫疾患だけでなく、代謝疾患や神経変性疾患などほとんどあらゆる疾患に何らかの形で関与します。そのため、臨床研究分野との交流や一般社会への啓蒙がこれまで以上に必要です。最も重要なことは、国際的に活躍できる次世代免疫学者の育成であります。わたしが30年以上前に、免疫学を志すようになったのも、免疫学の黎明期にあって日本人の素晴らしい研究成果に魅了されたからです。

免疫学会の使命は、これまでの素晴らし伝統を受け継ぎ、今後も国際社会で日本の免疫学が重要な位置を占め続けることを推進することにあると思います。

東京大学医科学研究所　所長
同　炎症免疫学分野　教授

清野 宏

1977年　日本大学松戸歯学部　卒業
1983年　アラバマ大学バーミングハム校メディカルセンター
　　　　医学系大学院博士課程修了
1984年　アラバマ大学バーミングハム校メディカルセンター
　　　　研究・臨床助教授
1986年　マックスプランク生物学研究所 感染症部門 上級研究員
1989年　アラバマ大学バーミングハム校メディカルセンター
　　　　准教授
1991年　アラバマ大学バーミングハム校メディカルセンター 教授
1994年　大阪大学微生物病研究所 教授
2002年　大阪大学微生物病研究所 実験動物施設 施設長
2003年　東京大学医科学研究所 教授
2005年　東京大学医科学研究所 感染・免疫部門
2007年　東京大学医科学研究所 副所長
2011年　東京大学医科学研究所 所長

この度は次期日本免疫学会理事長候補の一人として、理事会からご推薦頂き、身に余る光栄です。私は今年度、大阪大学の審良静男先生からバトンを受け取り、12月に開催される第42回日本免疫学会学術集会の学会長を務めさせて頂いております。前回の審良先生のすばらしい企画・運営を参考にさせて頂くと共に、私が理想と考える、世界をリードする日本免疫学会の「真の国際化」へ向けた思い切った企画を進めておりますので、そのご紹介を兼ねて、抱負とさせて頂きます。

世界を相手に最先端の研究を進めていく上では、各国の研究者と臆することなく、万国共通語である英語で自己表現し、議論・討論するというスキルが求められます。したがって、国内の学術集会といえどもグローバルな学術交流の機会を次世代を担う若い院生や研究者に提供することが今回私に課せられた使命だと信じ、理事会のご理解を得て本年度の学術集会は公用語を英語といたしました。また、日本免疫学会が築いてきた国際交流実績と現理事会メンバーの先生方の御協力により、米国を含む海外六カ国の免疫学会との共催シンポジウムを企画しております。ポスターセッションに於いても、形式張らずに討論が繰り広げられることを期待して、ワイン＆チーズ形式を導入いたしました。このような試みが成功し、若手研究者の活性化を促すことで、日本の免疫学研究が常に世界の免疫学研究の中心であることを強く望んでおります。

2020年にはオリンピックが東京で開催され、メインスタジアムも新国立競技場として生まれ変わり、日本の選手が世界中から集まる選手と競い合います。本年度の学術集会が免疫学の新国立競技場として、日本の免疫学研究者が海外からの参加者と切磋琢磨する場として、国際共同研究創出の場として、そして世界視点での学術交流の場として第一歩を踏み出すことを期待しています。

今後とも、一研究者、一学会員として、日本免疫学会が国内外の免疫学研究発展に貢献できるよう、微力ながら引き続き尽力させて頂きたいと存じます。

Go Global JSI !!

（独）理化学研究所　統合生命医科学研究センター
センター長代行

小安 重夫

1978年　東京大学理学部生物化学科卒業
1980年　東京大学大学院・理学系研究科修士課程修了
1981年　東京大学大学院・理学系研究科博士課程中退
1981年　（財）東京都臨床医学総合研究所 技術員
1984年　（財）東京都臨床医学総合研究所 研究員
1988年　Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical
　　　　School, Postdoctoral fellow
1988年　Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical
　　　　School, Instructor
1990年　Department od Pathology, Harvard Medical
　　　　School, Assistant Professor
1995年　Department od Medicine, Harvard Medical
　　　　School, Associate Professor
1995年　慶應義塾大学医学部 教授（微生物学・免疫学教室）
2011年　（独）理研 免疫・アレルギー科学総合研究センター
　　　　副センター長（兼務）
2012年　（独）理研 免疫・アレルギー科学総合研究センター
　　　　グループディレクター（兼務）
2013年　慶應義塾大学　客員教授
2013年　現職 兼 免疫細胞システム研究グループ グループディレクター

日本免疫学会：　評議員（1996～）、理事（2003～2006、2008～2012）、会計幹事（2003～2006）、ニュースレター編集委員長（2001～2003）、プログラム委員長（2005～2006）、国際交流委員長（2006～）、研究構想推進委員長（2008～）
アジア・オセアニア免疫学連合（FIMSA）：Treasurer（2008～）
国際免疫学連合（IUIS）：理事（2010～）

このたびは日本免疫学会の次期理事長候補の一人としてご推薦いただき、大変光栄に存じます。

私が免疫学会に入会したのは、国際免疫学会が京都で開かれた1983年でした。国際免疫学会では、T細胞受容体のcDNAクローニングの話を始め、多くの新しい発見に触れ、大変触発されたことを覚えています。また、その頃の国内の学術集会では、講演の途中からマイクの前には行列ができて、激しい議論が戦わされていました。そのエネルギーが日本の免疫学を世界的なレベルに押し上げたのではないかと思っています。

免疫学は分子細胞生物学的な解析技術を取り入れることで急速な発展を遂げ、生命科学の基礎的分野として最先端を走るとともに、疾患制御を目指す臨床医学の重要分野としても発展してきました。免疫系の特徴の一つは特定の臓器を持つのではなく、常に動的に全身の恒常性を制御している点です。これまでのアプローチはデカルト的な要素還元主義を基本としてきましたが、今後は別のアプローチを取り入れて研究を進めてゆくことが重要になってくると思います。

このような中、今後もさらに免疫学が発展してゆくためには、色々な視点を持つ多くの若者がこの分野に参入してくることが必要不可欠であると思います。日本の免疫学の将来は、どれだけ若手の研究者を育てられるかが鍵となると思います。若手を育ててゆくために何ができるかを考えて学会を運営してゆくことが大切です。これまでにも、サマースクールを通した啓発活動や奨励賞を通した顕彰活動を行なってきましたが、今後も積極的に若手のためのプログラムを考えることが必要です。

これまで自分を育てていただいた日本免疫学会にご恩返しをするためにも、これまでの活発な免疫学会の活動を継承しつつ、次の世代を育てる学会へと学会の発展に微力ながら尽くすことができれば幸いです。

世界に開かれた学術集会へのお誘い

第42回日本免疫学会学術集会会長

清野 宏

学会員の皆様におかれましては、ご清祥のこととお慶び申し上げます。

本年2013年12月11日～13日の3日間、幕張メッセにて第42回日本免疫学会学術集会を開催いたします。時の流れは速いもので、大阪大学、審良静男先生が学術集会長として昨年開催された第41回学術集会の時には、まだ1年あると思っていましたが、あと3ヶ月で皆様とお会いする時期になりました。今年は春に開催された米国免疫学会100周年記念学術集会、第16 回国際粘膜免疫学会、そして今日最終日をむかえる第15回国際免疫学会と、国際的な免疫学関連のイベントが目白押しの年となりました。そのような本年を締めくくる形で、世界に門戸を開けた第42回日本免疫学会学術集会が開催されようとしております。

近年の免疫学研究は、これまで研究の中心であった分子・細胞の機能研究から、イメージング技術やバイオインフォマティクスを用いた、免疫細胞内での分子の網羅的解析や時間・空間的解析、さらには、組織・個体レベルでの免疫応答の理解に変化してきております。加えてヒトにおける免疫学の理解がますます重要視され、感染症やアレルギー・自己免疫疾患などの予防・治療に対する「Bench-to-Bed」そして「Bed-to-Bench」という双方向を意識し、また異分野を融合した新しいアプローチが積極的に求められております。現在ミラノで開催されている第15回国際免疫学会のプログラムにおいてもその傾向を強く感じております。このような状況を鑑みて、本学術集会では、本学会が世界に向けて積み上げてきた先導的免疫学基礎研究を基盤とするHuman Immunologyを意識した基礎と臨床の横断型研究をコンセプトとして、基礎免疫学の魅力とダイナミズム、ベッドサイドからみた免疫学、再生医学・医療における免疫学、そして粘膜免疫学・ワクチン学による健康維持・疾患克服への貢献、等を企画しております。

また、本学術集会の特筆すべき特色として、本学会の学術集会を通した国際的交流の強化するため、「National, but Open to All Over the World」というスローガンを掲げ、本学会が国内関連学会学術集会において先導的役割を果たしてきた学術集会の国際化について、さらなる前進を目指し、その一環として、初めて公用語を英語とし、国内はもとより近隣のアジア諸国ならびに欧米から参加しやすい環境を整えました。また、シンポジウムでは米国免疫学会、ドイツ免疫学会、フランス免疫学会、中国免疫学会、韓国免疫学会、そしてシンガポール免疫学会との共催シンポジウムを実施し、真なる国際化を推し進めてまいります。さらに、基礎研究からトランスレーショナル・リサーチをはじめとした臨床研究を紹介するBench to Bed Research (BBR) Seminar、クリニカルセミナー、最新の免疫学研究に関連するテクノロジーを紹介するTechnical Seminar等を企画しております。学術集会で好評なオーバービュートーク（旧称：レビュートーク）を本年も取り入れ、その後の各シンポジウムでの講演内容の理解を助けるようなレビューをしていただく予定でおります。

午後のワークショップでは、テーマごとに選ばれた演題が英語で口頭発表と質疑応答されます。質疑や討論を通じて各研究の次へのアイデアへ繋げるのみならず、国内はもとより海外の研究者との共同研究にまで発展してほしいと思っております。ワークショップ後はポスター会場に移動して、引き続き参加者間で活発な討論を行っていただきます。今回の新たな試みの一つとして、ポスター討論時にワイン＆チーズ形式を導入し、会員、参加者の皆さんの熱のこもった討論、そしてさらなる交流・情報交換の場となることを期待しております。本学術集会が、最先端のグローバルな視点での熱い討論、自由で忌憚のない意見交換の出来る場となり、そこから新しい知的交流や共同研究が生み出され、今後の国際的研究の発展につながることを強く期待しています。

先ほども述べましたが本年度の学術集会は、世界をリードする日本の免疫学を国内はもとより近隣の諸外国をはじめ世界の国々の免疫学に興味を有する研究者、学生の相互交流の場とすべく英語の公用語化を導入いたしました。これからの時代は、国内学術集会ですが、グローバルな視点から免疫学交流の機会を提供することが、世界をリードする日本免疫学会の一つの重要な使命だと信じています。おかげさまで、学術集会プログラムの中で、最も重要とも言える一般演題登録数が、昨年を上回る件数となり、ここ数年心配されていた演題数減少傾向に、歯止めがかかりました。英語化による演題数のさらなる減少も懸念されましたが、これもひとえに会員の皆様方のご理解とご協力の賜物と、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

国内外を問わず、会員の皆様は勿論、現在は会員でない方も是非この機会にご参加頂き、世界をリードする日本の免疫学研究を肌で感じていただくとともに、さらなる発展のために、特に若手の方の積極的な参加と発表・討論を期待しております。学会員の皆様の積極的なご参加をお待ちしております。

Go Global JSI and See You in December !

2013年8月
第42回日本免疫学会学術集会会長　　清野　宏　（ミラノにて）

mTORと免疫制御

関西医科大学附属生命医学研究所生体情報部門

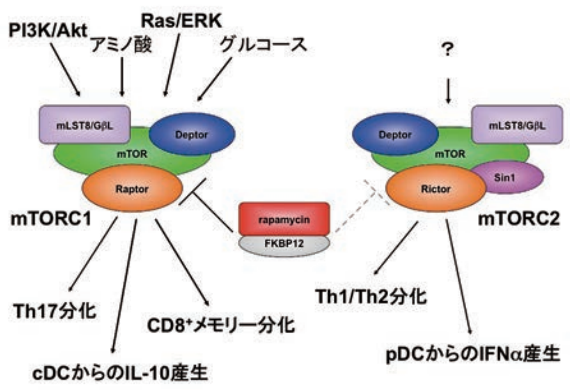
松田 達志

mTOR（mammalian target of rapamycin）は、細胞増殖を制御する分子として、酵母からほ乳類に至るまで機能的に高度に保存されている。例えばmTORの名前の由来となったラパマイシン（rapamycin）は、mTOR経路の活性抑制を通じてT細胞や平滑筋の増殖を阻害することが知られている。さらに、近年ではがん細胞に対する増殖抑制作用に注目が集まり、臨床応用を目指して各種のmTOR阻害剤が開発されている。細胞増殖の文脈で捉えられることの多いmTOR経路であるが、各種遺伝子改変マウスの解析から、増殖とは直接関係のない、免疫応答の質的な制御へのmTOR経路の関与が多数示されつつある。本稿では、mTOR経路を介した免疫系の質的な制御について、私達の知見を中心に紹介する。

mTORは、アダプター分子であるRaptorならびにRictorと会合することで、それぞれmTORC1・mTORC2という2種類の独立したシグナル伝達複合体を構成する。初期の生化学的な解析から、ラパマイシンは細胞内でFKBP12と複合体を作ることでmTORC1特異的な抑制作用を発揮することが示され、「ラパマイシン感受性の細胞応答＝mTORC1の生理機能」と捉えられてきた。しかし、細胞種によって効果は異なるものの、長時間のラパマイシン処理によりmTORC2シグナルも阻害されうることが明らかとなり、mTORC1機能の再考が迫られている。そこで私達は、金沢大学がん研究所の平尾教授と共同で、mTORC1シグナルに必須のRaptor分子のコンディショナル・ノックアウトマウス（Raptor$^{fl/fl}$）を用いることで、mTORC1シグナルが免疫系で果たす役割の解明に取り組んだ。例えば、ラパマイシン共存下に従来型樹状細胞（cDC）をTLRリガンドで刺激することで、抑制性サイトカインIL-10の発現低下と、それに伴う炎症性サイトカインの亢進が観察されるが、樹状細胞特異的Cre発現マウスとRaptor$^{fl/fl}$マウスを交配して得られたマウス由来のcDCで全く同様の表現型が観察され、cDCにおけるIL-10発現がmTORC1依存性であることが確認できた。一方、形質細胞様樹状細胞（pDC）からのIFNα産生がラパマイシン感受性であるとの報告がなされているが、Raptor欠失pDCのIFNα産生能はむしろ亢進しており、ラパマイシン処理によるmTORC2シグナルの低下がIFNα産生能の低下に関わる可能性が強く示唆された。

Raptor欠失T細胞を作製し調べたところ、ラパマイシンで処理した場合と同様に、抗原刺激依存的な増殖能が著しく低下していることが分かった。しかし増殖が完全にブロックされている訳ではなく、ゆっくりとではあるが細胞分裂を起こしていたため、慶大・医学部・小安研と共同で、ヘルパーT細胞の機能分化に焦点を当てた解析を進めた。その結果、mTORC1シグナルの低下はTh1・Th2分化にほとんど影響を与えず、Th17分化能のみが特異的に抑制されることが明らかとなった。実際、*in vivo* モデルを用いてTh17分化を誘導したところ、mTORC1シグナルを欠失したT細胞では、Th17分化の効率が低下する一方、Th1分化の亢進が観察された。以上の結果は、mTORC1シグナルを標的とすることで、Th17によって媒介される各種の自己免疫反応を抑制可能であることを示している。一方、CD8$^+$T細胞におけるmTORC1シグナルの役割に関しては、ラパマイシンやメトフォルミン（注：mTORを負に制御するAMPKの活性化因子）を用いた解析から、メモリー細胞とエフェクター細胞とのスイッチングをmTORC1シグナルが制御しているとの報告がなされている。Cre-loxP系は、阻害剤処理と異なり、一過的なmTORC1シグナルの低下がその後のCD8$^+$T細胞の機能分化に及ぼす影響を検証するといった解析には不適である。CD8$^+$メモリー細胞の誘導過程に実際にmTORC1シグナルが関与しているか否か、Tet誘導系に代表される時期特異的な発現調節系を用いた個体レベルでの解析が望まれる。

mTORC1は、PI3K-Akt経路やRas-ERK経路等のいわゆる増殖シグナルに加え、アミノ酸・グルコースといった栄養環境によっても複雑に活性が制御されている。栄養失調や肥満状態など、個体レベルの栄養環境の逸脱が免疫応答に影響を及ぼす例は枚挙に暇がないが、その分子機構は完全に解明されているとは言い難い。予備的な解析からは、B細胞やマスト細胞の分化・機能発現へのmTORC1シグナルの関与も示唆されつつある。mTORC1が免疫系で果たす役割の解明を通じ、種々の免疫病態の理解に少しでも貢献できれば幸いである。



脂質メディエーターによる免疫制御

東京都医学総合研究所

村上 誠

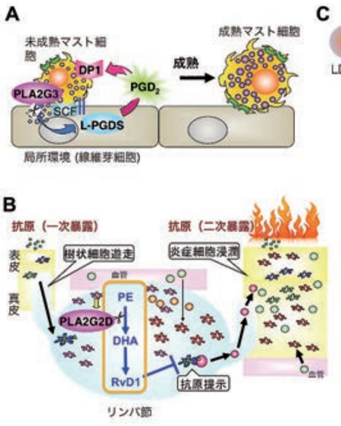
「脂質」というとエネルギー源·生体膜成分と捉えられがちであるが、生理活性脂質＝脂質メディエーターとしての役割も非常に重要である. 代表的な脂質メディエーターとしては脂肪酸の一種であるアラキドン酸から生合成されるプロスタグランジン (PG) やロイコトリエンが有名であるが、その理解が免疫の研究領域に十分に浸透しているとは言い難い。ホスホリパーゼA_2 (PLA_2) は脂質メディエーター産生の初発反応(膜リン脂質からの脂肪酸の遊離)を担う酵素の一群である。細胞外に分泌されるPLA_2は$sPLA_2$ (s=secreted) と呼ばれ、11種の分子種が存在する。本稿では、我々が推進する$sPLA_2$群のノックアウト(KO)マウスの解析から明らかとなってきた脂質メディエーターによる新しい免疫調節機構について紹介する。

マスト細胞は前駆細胞として骨髄から組織に移行し、組織固有の亜群へと最終成熟する。マスト細胞の組織定着や増殖には線維芽細胞由来のサイトカインSCFが必須であるが、最終成熟にはSCFに加えて未知の分子機構の存在が想定されてきた。我々はこのプロセスが脂質によって制御されることを発見した。アナフィラキシー誘発物質として知られるハチ毒PLA_2の哺乳動物ホモログであるPLA2G3のKOマウスはアナフィラキシーに不応答であり、マスト細胞の成熟不全を示す。27種類の脂質メディエーター関連分子(代謝酵素、受容体)のKOマウスを総合的に解析した結果、PLA2G3は未熟マスト細胞から分泌され、隣接する線維芽細胞のPGD_2合成酵素と連関してPGD_2を産生し、このPGD_2がマスト細胞のPGD_2受容体DP1に作用して成熟を促すことが明らかとなった[1]。したがって、PLA2G3 = Anaphylactic $sPLA_2$を起点とするPGD_2経路は、マスト細胞の関わる疾患の新たな創薬標的として有望である。

魚油に豊富なドコサヘキサエン酸 (DHA) やエイコサペンタエン酸 (EPA) などのω3脂肪酸からはレゾルビンやプロテクチンなどの抗炎症性脂質メディエーターが生じる。しかしながら、リン脂質からω3脂肪酸を切り出すPLA_2の実体はこれまで不明であった。我々は、二次リンパ組織の$sPLA_2$であるPLA2G2DのKOマウスにおいて接触性皮膚炎の収束が遅延することを見出し、これにリピドミクス解析を展開して、本酵素が抗炎症性脂質メディエーターの生成に関わることを発見した。PLA2G2Dはリンパ節の樹状細胞から分泌され、ホスファチジルエタノールアミンを基質としてDHAを遊離し、これがレゾルビンに代謝されることによってTh1免疫応答にブレーキをかける[2]。本成果は、ω3脂肪酸を動員して免疫応答の収束を制御するPLA2G2D = Resolving $sPLA_2$を発見した初めてのものであり、免疫療法の新しい創薬標的として期待される。

さて、ここでようやく本特集の主題「Immunometabolism」である。脂質というとどうしても肥満を連想しがちであるが、実のところ、脂質メディエーターと肥満の関連はよくわかっていない。肥満は脂肪組織の慢性炎症としての側面があるので、上述の$sPLA_2$による免疫制御を念頭に入れれば、肥満の病態に$sPLA_2$が何らかの影響を及ぼすことは想像に難しくない。実際、PLA2G3やPLA2G2DのKOマウスは肥満に関連した表現型を示す(未発表のため詳細は別の機会に)。とはいえ、ここで肥満との関連に全く触れない訳にもいかないので、最新の話題をひとつ紹介したい。我々は、別の$sPLA_2$であるPLA2G5が肥満の脂肪細胞に著しく発現誘導されることを見出した。PLA2G5 KOマウスでは肥満に伴う慢性炎症が増悪する(投稿中)。PLA2G5は脂質運搬に関わるLDL粒子中のホスファチジルコリンを分解して高脂血症を改善するとともに、Th2優位の免疫応答を促進して脂肪組織の慢性炎症に拮抗的に働く。PLA2G5によりLDLから遊離される不飽和脂肪酸(オレイン酸、リノール酸など)は飽和脂肪酸(パルミチン酸)による小胞体ストレスを軽減し、M1マクロファージの誘導を抑制する。更に、PLA2G5が産生する脂質メディエーターPGE_2はM2マクロファージを誘導する。本成果は、PLA2G5 = Metabolic $sPLA_2$を起点とした脂質ネットワークによる新しい免疫代謝制御の一例といえる。

免疫の概念はサイトカインやケモカインなどのタンパク質性因子で全体像を論じられがちであるが、脂質メディエーターも免疫応答のモジュレーターとして重要な役割を担っている。本稿を機会に、多くの免疫学者が脂質にも興味を持ち、免疫学者と脂質研究者がスクラムを組んだ新しい脂質免疫学を創成できれば幸いである。



$sPLA_2$を起点とした脂質ネットワークによる免疫制御。
(A) マスト細胞のPLA2G3は局所環境のPGD_2を動員して、マスト細胞の成熟を促進する。
(B) 樹状細胞のPLA2G2Dはリンパ節のレゾルビンD1 (RvD1) を動員して、接触性皮膚炎を止める。
(C) 脂肪細胞のPLA2G5はLDLのリン脂質から不飽和脂肪酸を遊離し、M2マクロファージの分化を促進する。

1) Taketomi, Y., et al. (2013) Mast cell maturation is driven via a group III phospholipase A_2-prostaglandin D_2-DP1 receptor paracrine axis. ***Nat. Immunol.*** 14, 554-563
2) Miki, Y., et al. (2013) Lymphoid tissue phospholipase A_2 group IID resolves contact hypersensitivity by driving anti-inflammatory lipid mediators. ***J. Exp. Med.*** 210, 1217-1234

「Immunometabolism」時代の到来！

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
分子内分泌代謝学分野（糖尿病・内分泌・代謝内科）
小川 佳宏

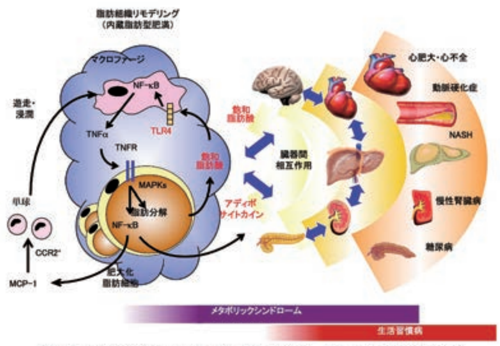
炎症は内外の有害な刺激（ストレス）に対する生体防御反応である。臓器局所では、臓器機能を担う実質細胞とマクロファージなどの免疫細胞を中心とする間質細胞の相互作用により恒常性維持機構として炎症が誘導されるが、多くの場合、上手く収束して元の状態に復する。この適応反応が破綻すると様々な病態・疾患を発症する。

メタボリックシンドロームの概念は、内臓脂肪型肥満を背景として耐糖能異常、脂質異常症、血圧上昇などの病態が並行して進展し、糖尿病、高血圧症、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）、慢性腎臓病、動脈硬化症などの生活習慣病を発症するという流れを指摘したものである。生活習慣病は過栄養や運動不足による代謝ストレスに対する適応の破綻であると理解できるが、生活習慣病を中心とする非感染性疾患（NCD: Non-Communicable Disease）における慢性炎症の実体には不明点が多い。一方、エネルギー代謝障害を基盤とする生活習慣病の発症時期は感染症のように明確ではなく、臨床症状が顕性化するまで年余の時間を要することも稀ではないため、精度の高い発症予測あるいは正確な発症前診断に基づいて積極的な介入を試みる「先制医療」の概念が注目されている。

肥満の脂肪組織では、脂肪の過剰蓄積による脂肪細胞の肥大化のみならず血管新生、炎症細胞の浸潤、間質の線維化、アディポカイン産生調節の破綻などのダイナミックな変化が認められる。この一連の変化は動脈硬化における血管壁リモデリングと酷似しており、「脂肪組織リモデリング」と呼ばれている。私たちは、肥満の脂肪組織では脂肪分解により放出される飽和脂肪酸が病原体センサーであるTLR4を介して間質に浸潤するマクロファージを活性化すること、活性化されたマクロファージではTNFαの産生が亢進し、これが脂肪細胞において炎症反応を増悪することを世界に先駆けて報告した。最近では、死細胞を認識する病原体センサーであるMincleが肥満の内臓脂肪組織に浸潤するマクロファージにおいて強く発現すること、これが細胞死に陥った脂肪細胞を取り囲むマクロファージに限局することを明らかにした。以上により、代謝ストレスにより障害された肥大化脂肪細胞が放出する細胞由来成分により、本来、微生物由来成分を認識する病原体センサーが活性化されて炎症が慢性化される可能性が示唆され、脂肪組織リモデリングは病原体センサーと内因性リガンドの相互作用により誘導される「自然炎症」のプロトタイプと位置付けられる。

近年、わが国でも急増しているNASHはアルコール多飲歴がないにもかかわらず肥満や過栄養を背景として発症する進行性の慢性肝疾患であり、脂肪肝から肝硬変を経て肝細胞癌に至るため、早期の治療介入が不可欠である。しかしながら従来、ヒトNASHの優れた疾患モデル動物がなかったため、どのようにして単純性脂肪肝から炎症所見や線維化を呈するNASHに進展するのか不明であった。私たちは最近、中枢性摂食調節に関与するメラノコルチン4型受容体を欠損するマウスを用いてヒトNASHの病態に酷似した疾患モデルマウスの開発に成功した。このマウスでは、肥満に伴って脂肪組織における炎症が慢性化して過剰に放出される遊離脂肪酸が肝臓に蓄積されて「異所性脂肪」として肝病変が進展する。一方、肝臓では過剰な脂肪蓄積により細胞死に陥った肝実質細胞をマクロファージが取り囲む構造が認められ、これが慢性炎症と線維化の起点になって脂肪肝からNASHに進展する可能性がある。以上のように、肥満の脂肪組織とNASHの肝臓のいずれにおいても実質細胞と間質細胞の相互作用により炎症反応が開始・慢性化され、その結果、臓器の機能不全がもたらされると考えられる。

メタボリックシンドロームから多彩な生活習慣病が顕在化する過程では、細胞間相互作用により脂肪組織局所において誘導される炎症の慢性化が契機となり、複雑かつ巧妙な臓器代謝ネットワークの破綻により全身の遠隔臓器に波及・拡大化すると考えられる。生体防御反応としての炎症は、多くの慢性疾患の発症前段階あるいは初期段階にも認められるため、生活習慣病の先制医療の恰好のターゲットになりうる。従来考えられていた以上に、免疫・炎症学と内分泌・代謝学の距離が近くなっている。高い国際競争力を有する免疫・炎症研究者と内分泌・代謝研究者が強力なタッグを組むことにより、わが国独自の「Immunometabolism」の概念の確立と未来志向型の新しい医学応用を期待したい。



脂肪組織の慢性炎症と生活習慣病

【参考図書】

1.小川佳宏編「疾患発症のニッチに潜む慢性炎症の分子プロセス－組織リモデリングから自然炎症の概念まで－」実験医学（Vol.28 No.11 2010）羊土社
2.小川佳宏、真鍋一郎、大島正伸、竹田　潔編「慢性炎症－多様な疾患の基盤病態～生活習慣病，がん，免疫・神経疾患に至る分子メカニズムと診断・治療への応用～」実験医学増刊（Vol.29 No.10 2011）羊土社
3.小川佳宏、真鍋一郎編「慢性炎症と生活習慣病～循環器・代謝・呼吸器・消化器疾患の基盤病態へのアプローチ～」The Frontiers in Life Sciences（2012）南山堂
4.小川佳宏「日本人だから知っておきたい異所性脂肪の恐怖」ワニブックス

メタボリックシンドロームの免疫制御

東京大学大学院医学系研究科循環器内科

真鍋 一郎

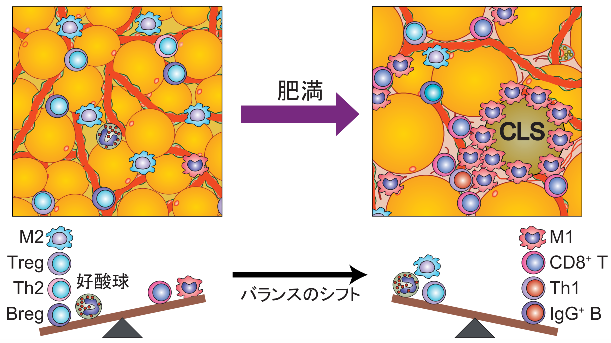
脂肪組織は単に脂質を蓄積する受動的な器官ではなく、活発な内分泌臓器として全身代謝を制御する。メタボリックシンドロームは内臓脂肪型肥満を基盤として、代謝異常や高血圧が併発し、さらに心血管疾患を始めとする各種生活習慣病が進展する。その背景には、内臓脂肪組織を始めとする各組織で慢性炎症が共通して認められる。このように、メタボリックシンドロームでは慢性炎症の波及・拡大が病態の進展に重要であり、その基点となる内臓脂肪組織は代謝系と免疫系の交叉点となっている。実際、脂肪組織には多様な免疫細胞が恒常的に存在している。肥満脂肪組織では免疫細胞集団・活性が変化し、活発な炎症プロセスが惹起される。その結果増加する炎症性サイトカインや遊離脂肪酸の放出が、遠隔臓器の炎症やインスリン抵抗性を促進する。我々は、飽和脂肪酸が膵ランゲルハンス島の炎症を誘導し、β細胞機能障害を惹起することを見いだした。臨床的にも、脂肪組織炎症がインスリン抵抗性等に関連することが多数報告されるようになっている。

健康な内臓脂肪組織では、M2マクロファージ、制御性T細胞、Th2細胞、好酸球、インバリアントNKT細胞等が炎症を抑制していると考えられている。最近我々は制御性B細胞が恒常的にIL-10を産生することも見いだした。好酸球はIL-4を産生してマクロファージのM2活性化を支持すると提唱されている。これらの細胞は、様々な理由で誘導される炎症応答を制御し、恒常性を維持していると考えられる。ところが、肥満によって免疫細胞集団は変動し、M1マクロファージ、$CD8^+$ T細胞、IgG^+ B細胞、Th1細胞等の数が増加し、免疫細胞のバランスは炎症促進へと傾く（図）。$CD8^+$ T細胞はM1マクロファージの集積を促進する。M1マクロファージの集積と活性化が全身代謝への作用には必須と考えられる。

このように脂肪組織には多様な免疫細胞が存在すること、また、これらの細胞に介入することにより脂肪組織炎症、さらには全身代謝に影響を与え得ることは多くの研究で明らかになっている。しかしながら、免疫細胞間、また脂肪細胞を含む脂肪組織に存在する細胞群とのコミュニケーションの役割はまだよく分かっていない。そもそも何故これだけ多数の免疫細胞が存在するのだろうか？また、炎症はどのようにして始まるのだろうか？炎症惹起に関してはいくつかの仮説が提唱されている。例えば、肥大した脂肪細胞が分泌するMCP-1等のケモカインが重要なのかもしれない。脂肪細胞死が引き金になる可能性もある。実際、肥満脂肪組織には死んだ脂肪細胞を多数のマクロファージが取り囲むCrown-like structure (CLS)と呼ばれる特異な細胞集団が認められる（図）。肥満に伴う低酸素とそれによる炎症関連遺伝子の発現誘導も寄与しているかもしれない。また、脂肪組織に豊富に存在する脂質ならびにその代謝産物は炎症プロセスに大きく影響するだろう。T細胞、B細胞の関与から、何らかの抗原や自己抗体の寄与も推測されている。

脂肪組織は、絶食等に伴うエネルギー需要に応じて迅速に脂質を供給する。この時、細胞障害や炎症シグナル活性化を起こし得る遊離脂肪酸が放出される。マクロファージは遊離脂肪酸に応答して脂肪細胞機能を制御している可能性がある。一方で、余剰な脂質を蓄積するが、脂肪細胞は基底膜様の細胞外基質に覆われ、その構造が支持されているため、脂肪細胞が拡大するためには細胞外基質の分解が必要である。さらに肥満では脂肪細胞の拡大だけでなく、脂肪細胞の数も増える。この脂肪細胞新生は血管新生と密接にリンクしている。このようなプロセスに幅広くマクロファージが寄与していることが示唆されている。従って、マクロファージを始めとする免疫細胞は、脂肪組織の維持と生理機能に必須の役割を果たしているのかもしれない。このように考えると、肥満で誘導される脂肪組織炎症にも、少なくとも当初は適応的な意義があるのかもしれない。

免疫と代謝は複数のレベルで連携している。全身の代謝異常と慢性炎症の相互連携に加えて、組織レベルで見ても炎症はインスリンシグナル等の代謝制御機構に直接影響を与える。一方で、免疫細胞内の細胞代謝の変動が、免疫細胞の活性化や機能変化に重要はことも明らかとなってきている。このような多様なレベルでの連結を解明することがImmunometabolismの理解には重要であろう。また、代謝と免疫のどちらかの変調は、両者の異常を、細胞レベルから個体レベルにまでもたらす可能性がある。脂肪組織はまさしく免疫系と代謝系の連結の場であり、生理から病態までのImmunometabolism研究の格好の対象となるだろう。



M2マクロファージと様々な疾患―メタボリックシンドロームと組織常在M2様マクロファージ

大阪大学　微生物病研究所
自然免疫学研究分野
佐藤 荘

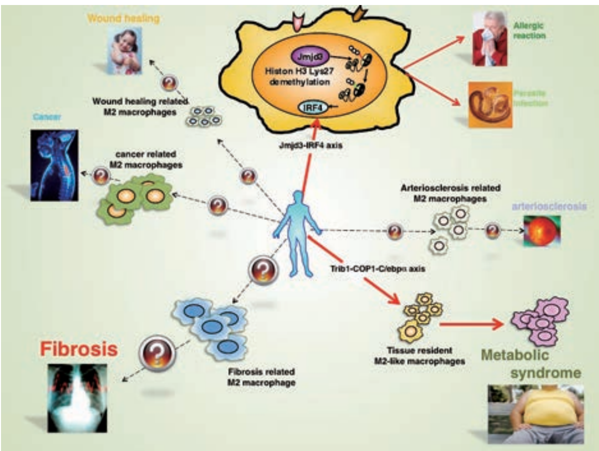
3年位前になりますが、エピジェネティックな遺伝子制御を行うJmjd3によって分化するM2マクロファージとアレルギー反応との関係性について論文をまとめると、審良先生からこの結果を海外の学会に行って発表してくるように勧められ、会に参加しました。そこでは色々な先生と話すことができて勉強になったのですが、ある先生から「その遺伝子は全てのM2マクロファージのmaster regulatorか？」と尋ねられました。「全ての？」というフレーズがひっかかり、ラボに戻って調べてみると、どうやらM2マクロファージにも様々な種類があるかもしれないという事に気が付きました。これがヒントとなり、今回の組織常在型M2マクロファージのプロジェクトがスタートしました。

さて、自然免疫において中心的な役割を果たしているマクロファージは大きくは2者に分類され、最近、その中でもアレルギー応答や癌の浸潤等の慢性的な疾患に関わるマクロファージはM2マクロファージと呼ばれています。しかしながら、これらの細胞群がどのように分化し、どのように機能しているかは殆ど分かっていませんでした。そこで、私達は体の中に存在している様々なM2マクロファージの中でも組織に常在するM2マクロファージに焦点をあて、研究を行いました。

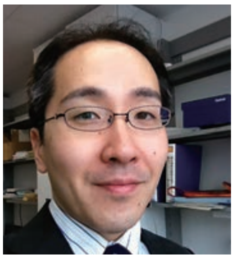
様々なマクロファージにおける遺伝子発現パターンを網羅的に解析した結果、私達はTribble1 (Trib1) にたどり着きました。作成したTrib1の遺伝子欠損　(Trib1$^{-/-}$)マウスでは、脾臓などの組織常在型マクロファージが著明に減弱していることが明らかとなりました。免疫系の細胞の分化は、その殆どが骨髄で始まり、血流にのって抹消の組織に移行します。そこで、どの様な分子機序によってTrib1がマクロファージの分化の過程の中で機能しているかを明らかにするために骨髄細胞を用いて調べたところ、この分子はタンパク質分解に関わるE3ユビキチンリガーゼのCOP1と結合して複合体を形成し、そのターゲットであるC/EBPαの発現量を調節することによって、マクロファージの分化を司っていることが明らかとなりました。

GWASによると、このTrib1に遺伝的に変異を所持する患者は脂質代謝に異常をきたすことが報告されていましたので、脾臓の次にTrib1$^{-/-}$の脂肪組織を調べました。脂肪組織でも組織常在型M2様マクロファージはTrib1$^{-/-}$マウスでは著明に減弱していたのですが、非常に興味深い事に、この組織常在型M2様マクロファージが減弱しているTrib1$^{-/-}$マウスでは、脂肪組織が萎縮するリポディストロフィーの症状を呈していることがわかったのです。この病態はM2様マクロファージをこの遺伝子欠損マウスに移植することにより改善したことから、この組織常在型M2様マクロファージが脂肪細胞のメンテナンスを行っている事が明らかとなりました。このリポディストロフィーの発症は、しばしば重篤なメタボリック症候群の発症と深く関連しています。通常の食事下に於いてはコレステロールやトリグリセリドの血中濃度はTrib1$^{-/-}$マウスでは野生型と同程度の物でありましたが、高脂肪食下では、これらの値はTrib1$^{-/-}$マウスにおいて著しく上昇したほか、耐糖能異常やインスリン抵抗性といった病状を呈しました。またTrib1$^{-/-}$マウスの脂肪組織では炎症性サイトカインであるTNFαの発現が著しく上昇していました。以上の結果から高脂肪食下に於いて、Trib1$^{-/-}$マウスではリポディストロフィーを原因とした重度のメタボリックシンドロームの病態を発症していることが明らかとなりました。

本来、マクロファージとは生体内に侵入した病原体を排除するという攻撃的な役割を担っていると考えられていましたが、それとは対照的に、この組織常在型M2様マクロファージは抹消組織の恒常性維持に一役かっているという、言わば“癒し系”な役割を担っていたことが明らかとなったわけです。また、以前に報告したアレルギーに関わるタイプのM2マクロファージは、脂肪組織等のメンテナンスには関与していないことも分かりました。さらに興味深い事に、Trib1が働く事により分化するM2様マクロファージは、アレルギー応答を誘発する物質に対して正常に応答しました。以上の結果から、私達の体内には様々なタイプのM2マクロファージが存在していることが予想されます。また、癌の転移や浸潤、動脈硬化、創傷治癒、線維症等、現代の多くの人が直面している疾患にM2マクロファージの関与が示唆されていることから、各々の疾患に関わる、病態ごとの異なるM2マクロファージの分化や活性化、そしてどのようにその疾患に影響を与えているかという作用機序を研究することが、これらの病態を克服するための戦略的な創薬の鍵となると考えています。

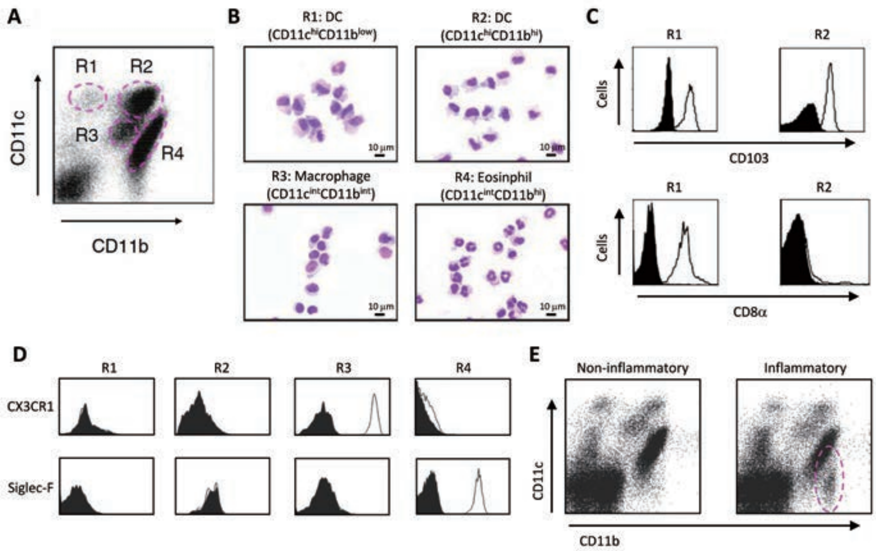


小腸粘膜固有層の自然免疫細胞の単離



東京大学医科学研究所　国際粘膜ワクチン開発研究センター
自然免疫制御分野
植松 智／武村 直紀

マウス小腸粘膜固有層から自然免疫細胞の回収は、個々の操作は単純ですが、収量良く自然免疫細胞を単離するのは若干の修練を必要とします。当研究室では、POSTECHの張 明浩博士が、大阪大学の宮坂昌之先生の研究室に所属していたときに確立した樹状細胞の単離法を改変し、各サブセットの固有マーカーで標識することによって非常に純度の高い細胞単離を可能としています[1]。腸管膜の脂肪が細胞を凝集させ収量を落とす原因となるため、脂肪の除去は素早く徹底して行います。初心者は、内臓脂肪の少ない6週齢程度のマウスを使用することをお奨めします。パイエル板除去後、小腸を矢状断し、PBSで腸内容物を洗浄後、10 mMのEDTAを含む緩衝液で37度、30分間処理し上皮を剥離します。処理後、PBSで徹底的に洗い、1cm程度に切りコラゲナーゼとDNaseIによって結合組織を消化します。ナイロンメッシュによって粘膜固有層細胞を濾過後、濃度勾配法によって低密度細胞を濃縮する（リンパ球を除き、自然免疫細胞を濃縮する）。本手法では成体マウス一匹の小腸（十二指腸下端から回腸末端まで）から$3\sim5X10^6$個ほど粘膜固有層細胞が回収されます。操作に用いる試薬、濃度、手順などの情報については既報の論文をご参照下さい[2-4]。正常なC57BL/6マウスから回収した細胞は、CD11cとCD11bの発現パターンによって、$CD11c^{hi}CD11b^{low}$樹状細胞(R1)、$CD11c^{hi}CD11b^{hi}$樹状細胞(R2)、$CD11c^{int}CD11b^{int}$マクロファージ（R3）、および$CD11c^{int}CD11b^{hi}$好酸球（R4）の4群に分かれます（図A、B）。R1とR2はCD103（αE-インテグリン）を発現しており、それぞれ$CD8\alpha^+$，$CD8\alpha^-$です。そのため、これらの単離にはCD11b，CD11c，CD103，CD8αで染色を行い、$CD11c^{hi}CD11b^{low}CD103^+CD8\alpha^+$をR1、$CD11c^{hi}CD11b^{hi}CD103^+CD8\alpha^-$をR2として単離します(図C)。R3は、非炎症時の小腸に確認される常在性のマクロファージでCD4を発現しています。$CD103^+$のR1やR2と異なり、R3はCX3CR1（chemokine c-x3-c motif receptor 1）を特異的に発現しています。そのため、R3は、$CD11c^{int}CD11b^{int}CD4^+CX3CR1^+$として単離します(図D)。R3は、炎症時に粘膜固有層に侵入してくる$CX3CR1^+$の炎症性単球とは別物で、後者は$CD11c^{low}CD11b^{hi}$細胞として確認されます（図E）。また、R4細胞は好酸球の分離マーカーのSiglec-Fを選択的に高発現しており、$CD11c^{int}CD11b^{hi}Siglec\text{-}F^+$として単離します(図D)。以上が、単離法の概略ですが、初めて単離をされるのはやはり敷居が高いと思われます。「百聞は一見に如かず」ですので、ご興味のある方は是非、当方にご連絡下さい(http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/shizenmenekiseigyo/index.html)。



引用文献
1) Jang, M.H. *et al.* J. Immunol. 176, 803-810 (2006).
2) Uematsu, S. *et al.* Nat. Immunol. 7, 868-874 (2006).
3) Uematsu, S. *et al.* Nat. Immunol. 9, 769-776 (2008).
4) Fujimoto, K. *et al.* J. Immunol. 186, 6287-6295 (2011).

マウス小腸粘膜固有層細胞の分類
(A) 小腸粘膜固有層の細胞をCD11cとCD11bで染色した際のフローサイトメトリー解析。
(B) Aで示した各領域の細胞集団をソーティングし、メイギムザ染色した際の細胞像。
(C) R1細胞とR2細胞のCD103とCD8αの発現のフローサイトメトリー解析。
(D) Aで示した各領域の細胞集団のCX3CR1とSiglec-Fの発現のフローサイトメトリー解析。
(E) 非炎症時および炎症時の小腸粘膜固有層の細胞をCD11cとCD11bで染色した際のフローサイトメトリー解析。点線枠：炎症性単球。（A-C; 引用文献[2),5)]より改変）。

ミクログリアの単離

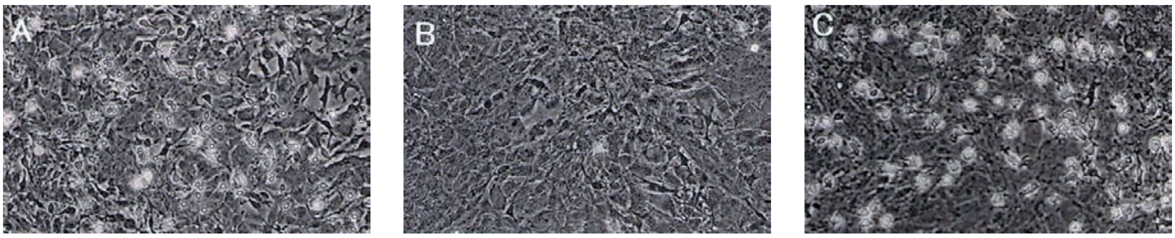
名古屋大学環境医学研究所　神経免疫

錫村 明生

ミクログリアの存在は古くから知られていたにも関わらず1)、その研究報告は年間1，2報程度であった。我々が分離培養法を報告した2)1987年以降、その数は指数関数的に増加し、2012年のPubMedではミクログリア関連の論文数は3500にのぼった。ミクログリアは分離培養法が容易で、高純度で大量にとれることから、分子生物学的研究など様々な分野の研究に適していることが要因としてあげられる。さらに、生後シナプスを形成せず死滅した神経細胞を貪食処理することがミクログリアの主な役割と考えられてきたが、神経免疫相関を介して様々な生理現象に関与すること、免疫性神経疾患のみならず、神経変性疾患、感染性疾患、虚血性疾患など、ほとんどすべての神経疾患において、炎症性あるいは神経保護性に働き、病態の発現とともに、慢性化にも関与すること、さらには、ミクログリアが神経シナプスに接着、神経細胞の生理的な機能を調節することも明らかになったことからミクログリアの研究が各方面で飛躍的に増加している。

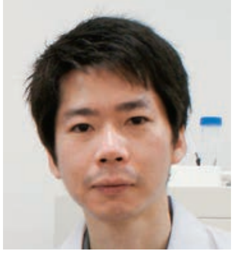
1980年にMaCarthyとde Vellisが、現在主流となっているオリゴデンドロサイトの分離培養法を報告した2)。簡便で、特殊な器機を必要としないことから、以来、彼らの方法を利用して、急速に各グリア細胞の分離培養が確立した。すなわち、マウスやラットの新生仔の脳ホモジェネートをフラスコ内で培養すると、正常脳内の発達過程と同様に、まずアストロサイトが分化して、フラスコ底面に一面に広がる。培養2週程度でその上にオリゴデンドロサイトの前駆細胞が出現し、急速に増加する（図1A）。このフラスコをシェーカーで振とうすることにより、前駆細胞がはがれて分離してくるため、これを集めオリゴデンドロサイトを分離すると、残った細胞はほぼ95%以上アストロサイトである（図1B）。この残存細胞をさらに培養すると、数日でオリゴデンドロサイトより大きく、表面が不整な細胞がアストロサイト上の多数出現してくる（図1C）。これがミクログリアであり、軽度の振とう（150rpm、30-60分）で容易に分離してくる。ミクログリアは付着性が強いため、プラスチックの培養皿内で静置すると数分で付着する。この付着細胞をラバーポリスマンなどで掻き集めると、ほぼ100%の純度のミクログリアの培養ができる3)。

正常あるいは病態の組織からミクログリアを分離する方法も、本来オリゴデンドロサイトを分離する方法として確立したものである4)。すなわち、脳、脊髄を細切し、トリプシンとDNaseで消化分解し、Percollを用いた密度勾配法によって分離する。グリア細胞層を集めて、プラスチック培養皿内で静置し、接着細胞を集めると、ほぼ純粋のミクログリアの培養ができる。ただ、炎症性の病態でマクロファージの浸潤があれば、それも同様に付着細胞として、混入してくるので注意を要する。



1.Del Rio Hortega, P. El tercer elemento de los centros nerviosis. Bol. Soc. Esp. Biol. 1919;9, 69–129.
2.Suzumura A, Mezitis SGE, Gonatas NK, Silberberg DH. MHC antigen expression on bulk isolated macrophage-microglia from newborn mouse brain: induction of Ia antigen expression by γ-interferon. J Neuroimmunol 1987; 15: 263-78.
3.McCarthy KD, de Vellis J. Preparation of separate astroglial and oligodendroglial cell cultures from rat cerebral tissue. J Cell Biol 1980; 85: 890-902.
4.Suzumura A, Bhat S, Eccleston PA and Silberberg DH. The isolation and long-term culture of oligodendrocytes from newborn mouse brain. Brain Res 1984; 324:379-383.

組織マクロファージ調製法




東京薬科大学　生命科学部
生命医科学科　免疫制御学研究室
西躰 元／田中 正人

ここでは組織マクロファージの単離法について解説する。組織マクロファージの単離に際しては次の点に注意が必要である。
1. マクロファージ自身の性質、マクロファージのいる環境により組織細胞とマクロファージとの結合の強さが変わってくる。よって全ての組織に共通の方法はなく、組織によってコラゲナーゼの種類、コラゲナーゼ処理の時間などを検討する必要がある。
2. 一つの組織中に多様な種類のマクロファージが存在するので、1のような検討を行ってマクロファージを単離しても、すべての種類のマクロファージが単離出来るとは限らない。どのマクロファージが単離出来ているか、あるいは単離出来ていないかを免疫染色、フローサイトメーターと対比させながら注意深くモニターする必要がある。
以上の点に注意し、我々が行っているリンパ節、腎臓のマクロファージ単離法を紹介する。

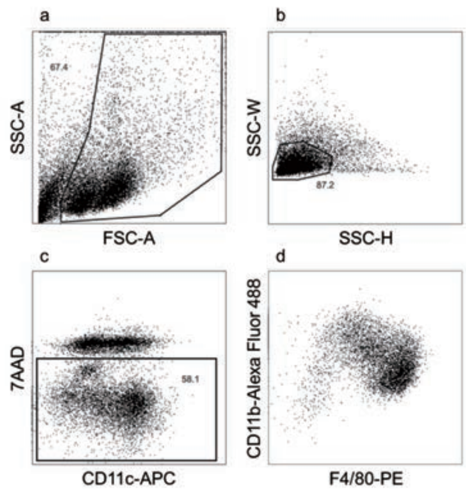
材料
(1) C57BL/6Jマウス、7-8週齢
(2) コラゲナーゼ(Type II-s、SIGMA　C1764)
(3) DNase I (SIGMA DN-25)
(4) HBSS (+)、HBSS (-)　(GIBCO 14065、14185)
(5) ナイロンメッシュ(三商 フィルターネット ナイロン 91-1195-5)
(6) MACSバッファー(0.5%　BSA(SIGMA A3059)、2 mM EDTA (DOJINDO 345-01865) / PBS(-))
(7) スミロンステムフルチューブ(住友ベークライト MS90150)
(8) Fcブロッカー(BD 553142)
(9) CD11b-microbeads(ミルテニーバイオテク 130-049-601)、CD11c-microbeads(ミルテニーバイオテク 130-052-001)
(10) AutoMACS (ミルテニーバイオテク)

手順
○リンパ節マクロファージ
1. 鼠径、上腕、腋窩よりリンパ節を摘出し、5 mlのコラゲナーゼ(750 μg/ml)、DNaseI(10 μg/ml)/1x HBSS(+)を入れた6 cmディッシュへ入れる。
2. CO_2インキュベーター内で37℃、25分静置する。
3. ほぐれたリンパ節をP1000のピペットを用いてさらにホモジェナイズした後、ナイロンメッシュに通す。
4. TOMY LX-141 swing rotorにて4℃、1400回転/分(400g)、5分遠心する。
5. 5 mlのMACSバッファーに懸濁してセルカウントする。
6. 必要な細胞数(1-2 x 10^7 cells)をスミロンステムフルチューブへ移す。
7. 4℃、1400回転/分、5分遠心し、上清を取り除く。
8. MACSバッファーで200倍希釈したFcブロッカーを用いて懸濁し、氷上で5分静置する。
9. ミルテニーバイオテクのマニュアルに従い、CD11b、CD11c-microbeads、AutoMACSを用いてマクロファージをエンリッチする。
以上の方法を用いることで1 x 10^7 cellsのリンパ節細胞からマクロファージ、樹状細胞を2-3 x 10^5 cells回収出来る。

○腎臓マクロファージ
1. 腎臓2つを切除し、PBS(-)を入れた6 cmディッシュへ移す。皮膜を剥離して取り除く。
2. 新たな6 cmディッシュへ腎臓を置く。そこへコラゲナーゼ(500μg/ml)、DNase I (10 μg/ml) /1x HBSS(+)溶液を1滴垂らし、ハサミを用いて1 mm角以下まで細かく切り刻む。さらに4 mlのコラゲナーゼ溶液を加え15 mlチューブへ移す。
3. タイテックバイオシェーカーにて37℃、200回転/分、20分震盪する。
4. 室温で1400回転/分、5分遠心し、上清を取り除く。
5. 1x HBSS(-) 5 mlに懸濁する。
6. 室温で1400回転/分、5分遠心し、上清を取り除く。
7. 2 mM EDTA /1x HBSS(-) 5 mlに懸濁する。
8. 37℃、50回転/分、20分震盪する。
9. 4℃、1400回転/分、5分遠心し、上清を取り除く。
10. ペレットを1 mlの1x HBSS(+)とP1000のピペットを用いて懸濁し、ナイロンメッシュに通す。さらに4 mlの1x HBSS(+)をナイロンメッシュに通すことでメッシュに残った細胞を洗い、懸濁液の総量を5 mlにする。
11. 4℃、1400回転/分、5分遠心する。
12. 5 mlのMACSバッファーに懸濁してセルカウントする。
13. リンパ節と同様の方法を用いてマクロファージをエンリッチする。
以上の方法を用いることでマウス1個体(腎臓2個)からマクロファージ、樹状細胞を2-5 x 10^5 cells回収出来る。

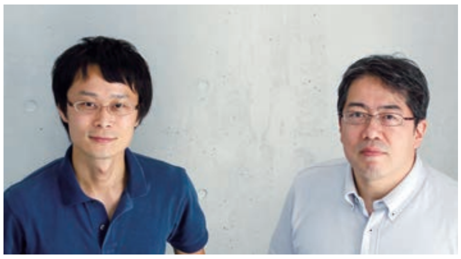
○フローサイトメーターによる解析
フローサイトメーターで解析する際には、(1) FSC-SSC展開で血球細胞にゲートをかける(図a) (2) SSC-H SSC-W展開およびFSC-H FSC-W展開によりシングルセル化された細胞にゲートをかける(図b) (3) 7-AAD陽性の死細胞をゲートアウトする(図c)、といった操作を行った後に、CD11b、F4/80、CD11c、CD169などの展開を行うことでマクロファージおよび樹状細胞を検出している(図d)。リンパ節、腎臓から細胞を調製した場合、(1)-(3)の操作により50%前後の細胞がゲートアウトされる。

詳細についてはご連絡下さい。



腎臓のマクロファージ

皮膚に局在する細胞の単離



慶應義塾大学医学部皮膚科学教室

小林 哲郎／永尾 圭介

皮膚は体の内部と外部の環境を隔てるバリアとしてその防御の最前線に位置し、外界よりもたらされる微生物や外来抗原から生物を保護している重要な臓器の1つである。外部環境との接点に存在する皮膚は、外来の因子を機械的に排除する物理的なバリア機能を持つと共に、様々な免疫細胞を有す「免疫バリア」としても重要な役割を担う。皮膚にはリンパ球や樹状細胞、マクロファージなどが常在し外来からの微生物や抗原の侵入に対して様々な免疫機能を用いこれらを体から排除する。その中でも表皮に局在するランゲルハンス細胞は皮膚の中でも最外層の位置に存在する樹状細胞で、自然免疫と獲得免疫とを橋渡しする「免疫センチネル」として重要な役割を有すと考えられている。ランゲルハンス細胞は通常表皮内に常在し、抗原を取り込んで活性化するとリンパ節へ遊走するが、その前駆細胞がどのように表皮に誘導されてくるかは謎であった。我々は外来からの刺激に対して皮膚の付属器の1つである毛嚢がケモカインを産生し、ランゲルハンス細胞の前駆細胞の誘導に重要であるという今まで知られていなかった毛嚢における新しい免疫機能を見出した（Nagao *et al.* 2012）。毛嚢は体を外的刺激から保護する皮膚付属器であるが、同時に皮膚の免疫バランスを調節する重要な因子であることが考えられる。皮膚に局在する免疫細胞あるいは毛嚢ケラチノサイトを免疫学的に解析するためにはこれらの細胞を単離しフローサイトメトリーなどを用いてその動態を解析しなければならず、皮膚細胞の単離は皮膚免疫を研究する上では必須の手技である。皮膚は免疫学的に古くから研究対象となっている腸管やリンパ組織など他の臓器と比較して組織が固く細胞を単離するのが難しい。以下にその手順を紹介する。

マウス皮膚からの細胞単離方法

1. 安楽死したマウスの体幹の体毛をバリカンで剃る。
2. 外科剪刀を用いて体幹の皮膚をマウスの体から取り外し、氷上に置いたPBS（10cmディッシュ）上に浮かべる。
3. 鑷子を用いて皮膚の裏側に付着している皮下組織を取り除く。この際に少々力を入れて可能な限り脂肪組織を除去する必要がある。これを怠ると次に行うトリプシンの効果が減弱する。
4. 0.15%トリプシン 0.27mM EDTA（0.25%トリプシンと0.05%トリプシン 0.53mM EDTAを1:1で混合した物）7ml（10cmディッシュ）上に表皮を上にして皮膚を浮かべ、37℃で45分反応させる。
5. 45分後にトリプシン溶液を50ml FACSバッファー（5%FBS 1mM EDTA PBS）で置換し反応を止める。
6. 鑷子を用いて真皮から表皮を剥がす。トリプシンが効いていれば容易に剥がれる。剥がれた表皮はFACSバッファー中に浮かばせる。残った真皮は別のFACSバッファー（氷上）中に保存しておく。

<u>表皮細胞の単離</u>

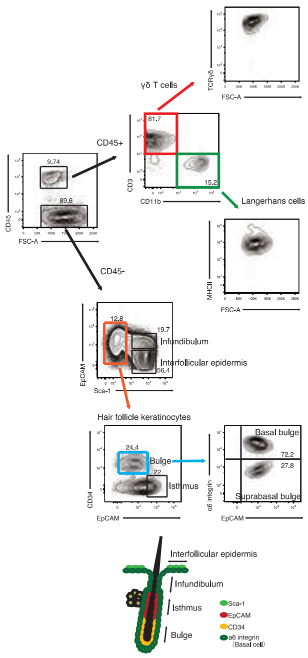
7. 50mlのシリンジを用いて剥がれた表皮とFACSバッファーを吸引し、組織がばらばらになるまで10-20回吸引を繰り返す。
8. 70μm cell strainerに細胞を通し、400gで細胞を遠心しペレットにし、上澄みを捨てる。さらに10ml FACSバッファーでもう一度細胞を洗い40μm cell strainerに細胞を通す。これをさらに遠心しペレットにし、FACSなどの解析に用いる。

<u>真皮細胞の単離</u>

9. RPMIでLiberase TL Research Grade（Roche）を0.25mg/mlに溶解し、5ml中で真皮を剪刀でさらに細かくし、37℃で1時間反応させる。溶解した真皮を表皮同様FACSバッファーで2度洗浄しcell strainerを通してsingle cellにする。

マウス表皮に局在する細胞のFACSによる解析

表皮を構成する細胞は9割がCD45$^-$の角化細胞（ケラチノサイト）であり、その他1割程度がCD45$^+$の血球細胞でその中にはCD3$^+$TCRγδ$^+$のγδT細胞、CD11b$^+$MHCclassII$^+$のランゲルハンス細胞を含む（図1）。また少数のCD4およびCD8　T細胞が常在する。つまり表皮は単純なケラチノサイトの層ではなく免疫細胞を含有した免疫臓器であることがわかる。またCD45$^-$のケラチノサイトは細胞表面マーカーと解剖学的な位置によっていくつかのサブセットに分類することが可能である。まず大きく分けてSca-1$^+$の毛嚢間表皮（いわゆる表皮; interfollicular epidermis）とSca-1$^-$の毛嚢（hair follicle）に分類できる。毛嚢間表皮はEpCAM$^-$の真の毛嚢間表皮とEpCAMを中程度に発現し毛嚢との移行部にあたる毛嚢漏斗部（infundibulum）に分けることができ、毛嚢はCD34$^-$EpCAM highの毛嚢狭部（isthmus）とCD34$^+$で毛嚢幹細胞が存在するバルジ領域（bulge）に、さらにバルジ領域はα6 integrin$^+$のbasal bulgeとα6 integrin$^-$のsuprabasal bulgeに分類される。表面マーカーと解剖学的位置によって分類されるこれらの細胞サブセットはそれぞれ特徴的な機能を持ち、例えば、毛嚢狭部（isthmus）はCCL1とCCL2を、バルジ領域（bulge）はCCL8をそれぞれ優先的に産生し、毛嚢全体で免疫細胞のリクルートメントを調節していると考えられる。



参考文献
Nagao, K., T. Kobayashi, K. Moro, M. Ohyama, T. Adachi, D. Y. Kitashima, S. Ueha, *et al.* Stress-Induced Production of Chemokines by Hair Follicles Regulates the Trafficking of Dendritic Cells in Skin. *Nat Immunol* 13, 744-52 (2012).

うちのとくいわざ

免疫学的自己を表出する胸腺上皮細胞の研究


徳島大学疾患酵素学研究センター・免疫病態研究部門

河野 弘／松本 満

○はじめに

胸腺上皮細胞（thymic epithelial cell：TEC）は胸腺間質を構成する細胞の中では免疫学的に最も重要であり、皮質上皮細胞（cortical TEC：cTEC）と髄質上皮細胞（medullary TEC：mTEC）に分かれる。分化途上にあるT細胞はcTECとの相互作用により正に選択され、組織特異的自己抗原を表出するmTECとの相互作用により負の選択を受ける。このように、mTECは中枢性自己寛容（central tolerance）の成立に直接寄与するため、その研究は自己免疫疾患の病態解明に大きく貢献すると期待される。ここ約10年の間に、AireやNF-κBといったmTEC ではたらく分子の機能が詳細に検討され、mTECの理解は大きく進展した。Aire欠損マウスではmTECにおける組織特異的自己抗原の発現低下が、また、NF-κBの活性化に障害をもつマウスではmTECの産生そのものの障害が自己免疫病態発症の主因と考えられている。本稿では、私達が行っているTECの分離・解析方法を紹介し、TECの研究について概説する。

○実験方法

1）TECの分離

少量のRPMI中で、摘出マウス胸腺にハサミを用いて多数の細かい切れ目を入れた後、1mlのRPMIと共に15mlチューブに移す。組織が沈むまで静置し、T細胞が主体である上清を廃棄する。チューブに残った組織に2mlのRPMIを入れ、ピペッティングした後、再び組織が沈むまで静置する。こうして回収した上清にもT細胞が多量に含まれるので廃棄する。残った組織に0.15% collagenaseと1 μlのDNaseを添加したRPMI 1mlを加え、37℃の浴槽中に30分間静置する。今度は、TECを含むストローマ分画が含まれる上清を回収する。残った組織に、0.15% collagenase/dispaseと1 μlのDNaseを添加したRPMI 500 μlを加え、37℃の浴槽中に15分間静置する。この上清にもTECが存在するので、先に回収したストローマ分画と合わせる。メッシュを通して大きな細胞塊を取り除き、TECの浮遊液を得る。ただし、一連の操作では多量の血球細胞の混入が避けられないので、次に述べるFACSでは、血球細胞のマーカーであるCD45の陽性分画を外して解析を行う。

2）FACSによる解析

CD45陰性に加え、線維芽細胞などTEC以外のストローマ細胞を解析から除外するため、上皮系細胞マーカーであるepithelial cell adhesion molecule（EpCAM）を用いる。さらに、cTECの同定にはLy51、mTECの同定にはレクチンUlex europaeus agglutinin I（UEA-1）との反応性を利用する。MHC class IIはcTECとmTECの両方で発現し、CD80はmTECの分化段階に応じた発現上昇を示す。セル・ソーティングも可能であるが、出発材料に血球細胞の混入が多いことから、分離操作には比較的時間がかかる。

3）免疫組織染色による解析

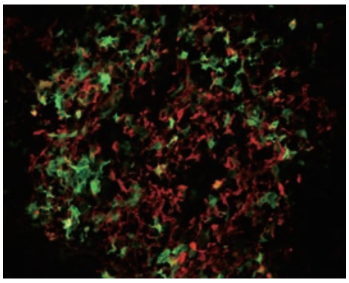
主に蛍光抗体法を用いる。cTECマーカーとしては、Ly51、keratin 8（K8）、β5tを、またmTECマーカーとしては、K5やEpCAM（FACS上はcTECでも発現が検出されるが、免疫組織染色ではmTECが強く染まる）、ER-TR5、UEA-1などを用いる。AireはmTECの一部の核内にnuclear dotとして特徴的な染色パターンを呈する。

○遺伝子改変マウスを用いた解析

Aireのin vivo機能の解析には、ノックアウトマウスに加え、Aire遺伝子座に様々な遺伝子を挿入したノックインマウスを用いる。例えば、蛍光タンパク質GFPのノックインマウスでは、Aire発現細胞をGFPシグナルによってリアルタイムに観察できる（図）。その際、Aire遺伝子座はGFP遺伝子の挿入によって破壊されるため、Aire/GFPノックインアリルをホモで持つ個体ではAire欠損状態を作り出すことができる。また、Cre遺伝子を挿入し、レポーターマウスとの交配により、Aire発現以降のmTECの分化プロセスをトレースするfate mappingも有効である。この他にも、様々な遺伝子の挿入をデザインすることで、新たな視点からAireの機能を研究したい。

○おわりに

リンパ球と異なり、TECには解析に用いる細胞表面マーカーが十分に揃っておらず、新たな分化マーカーを同定する必要がある。TECの研究にもsingle-cell sortingによる遺伝子発現解析が有望であるが、それによって新たなマーカーが見つかる可能性もある。応用面では、最近、ES細胞やiPS細胞からTECの分化誘導が実現しており、TECのstem cellの同定や人工胸腺の作製に結び付くかもしれない。加齢に伴う胸腺の退縮（involution）を修復するための研究の進展も望まれる。



GFPで標識された、Aire/GFPノックインマウス胸腺中のAire発現細胞（緑〜黄）。mTECのマーカーとして、K5（赤）を用いている。本来のAireは、nuclear dot proteinであることに注意。

iNKT細胞の単離

科学技術振興機構さきがけ
東京大学医科学研究所　幹細胞治療研究センター
理化学研究所　統合生命医科学研究センター
渡会 浩志

ナチュラルキラーT(NKT)細胞はもともとNK細胞の特徴を併せ持つT細胞で、NK細胞のマーカーとT細胞抗原受容体(T cell receptor: TCR)の両方を発現することからこの名称で呼ばれるようになった。しかしながら詳細な解析が進むにつれ、細胞表面マーカーによる分類では齟齬が見られることが明らかとなり、現在では各T細胞亜群の分化や機能を論ずる上で主要組織適合抗原複合体(major histocompatibility complex: MHC)などの抗原提示分子拘束性に基づく分類が都合がよい。

インバリアントNKT(iNKT)細胞は、マウスにおいてVα14-Jα18/Vβ8, 7, 2、ヒトにおいてVα24-Jα18/Vβ11の限定されたTCRを有するT細胞亜群で、MHCクラスI様のCD1d分子に提示される糖脂質抗原を認識することを特徴とする。iNKT細胞の糖脂質抗原として有名なα-ガラクトシルセラミド(α-GalCer)は、海洋産海綿*Agelas mauritianus*由来天然化合物から抗腫瘍活性を指標にスクリーニング構造決定されたAgelasphin類をリード化合物として、有機合成された化合物である。後に、α-GalCerがCD1dに提示され、iNKT細胞の特異的なリガンドであることが明らかにされ、α-GalCerをロードした蛍光タンパク質標識CD1d可溶化型組換え体(α-GalCer/CD1d dimer)はiNKT細胞を検出・単離するツールとして有用となっている。

上述のように、iNKT細胞のTCRには多様性がなく、均一なTCRによって糖脂質を抗原として認識するユニークな免疫系であり、種族に極めて強く保存されている免疫系である。通常ヘルパーT細胞であれば、ある特定のペプチドを認識したナイーブCD4陽性T細胞が、樹状細胞の教育や周囲のサイトカイン環境によって、Th1型やTh2型、Th17型といった特定の機能を有するヘルパーT細胞へと分化することが知られるが、iNKT細胞の場合、内在性の糖脂質リガンドによって常に刺激を受けているため即時的にサイトカインを産生することができる。実際、生体内に存在するiNKT細胞は抗原刺激を受ける前にすでに *Ifng*, *Il4*, *Il17a* などのサイトカインmRNAを発現しており、CD1d分子に提示されたα-GalCerを認識すると、即時的かつ大量の様々なサイトカイン(Th1、Th2、Th17、IL-10など)を産生する。このような多機能性かつ迅速性から、iNKT細胞の生体内での役割は、自然免疫系と獲得免疫系をつなぎそれらの機能を増幅する免疫システムであると捉えることができる。従って、iNKT細胞の機能を深化あるいは調節することができれば、特定の免疫反応の誘導や病態の改善が可能となると考えられる。実際、$Traj18^{-/-}$マウスおよび$Cd1d^{-/-}$マウスを用いて、特定のウイルス、寄生虫、カビなどの病原体を排除できない例や、腫瘍に対する$CD8^+$キラーT細胞、$CD4^+$ヘルパーT細胞の増殖・活性化がうまくいかず、ワクチン効果も期待できない例などが報告され、$Traj18^{-/-}$マウスでは、自己免疫疾患の発症抑制、移植免疫寛容の維持、アレルギー制御、腫瘍発症制御もうまくいかない報告もなされている。

iNKT細胞は胸腺より分化発生し、単核球が存在し得るほぼ全ての臓器に存在が確認できる。各臓器から単核球を調製後、TCRβとα-GalCer/CD1d dimerの二重染色によってiNKT細胞を検出可能である。面白いことに、iNKT細胞の臓器局在はT細胞のそれと異なり、肝臓や脾臓、骨髄、肺などに多く認められる(図1A)。また最近になって、iNKT細胞は機能的に異なる亜集団の集まりであって、IL-25の受容体であるIL-17RBの発現の有無によって、これらを分画することができることが明らかにされている(IL-17RB陰性:Th1型、陽性:Th2/17型)。これらiNKTサブタイプの組織局在性も大きく異なり、Th1型は肝臓や骨髄、Th2/17型は肺やリンパ節に集積している(図1B)。これは胸腺分化段階に獲得するケモカイン受容体の発現がサブタイプ間で異なることによるものと考えられ、IL-17RB陰性ではCXCR6、陽性ではCCR4やCCR7を発現する。

各臓器に存在するiNKT細胞は数や割合が極めて少ないため、純化するにはFACSでのソーティングが欠かせない。しかしながら、単核球全体から直接ソーティングを行うと、大量の細胞数を流す必要があるため、前処理として磁気ビーズによる細胞分離・濃縮が有効である。図2はα-GalCer/CD1d dimer-APCで全脾臓単核球を染色後、抗APCビーズによってポジティブセレクションを行った一例であるが、iNKT細胞の割合を50%程度、全細胞数を1/50程度に抑えることが可能であり、短時間で高純度のiNKT細胞を調製することができる。

α-GalCerはKRN7000としてフナコシ社から、CD1d可溶化型組換え体はBD社、フナコシ/ProImmune社、医学生物学研究所(MBL)などから、磁気ビーズによる細胞分離はMiltenyi Biotec社のMACSやLife Technologies社のDynabeadsが購入可能である。また単核球からの調製や検出、培養法については論文1)を、iNKT細胞サブタイプについては論文2)を参考いただきたい。

1) Watarai H et al. Methods for detection, isolation and culture of mouse and human invariant NKT cells. Nat Protoc 3: 70-78 (2008).
2) Watarai H et al. Development and function of invariant natural killer T cells producing Th2- and Th17-cytokines. PLOS Biol 10: e1001255 (2012).

図1A

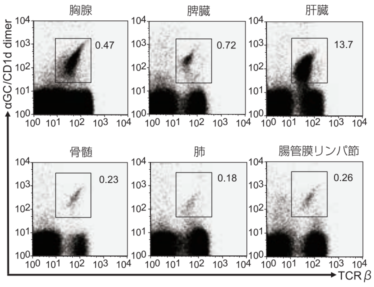


図1B

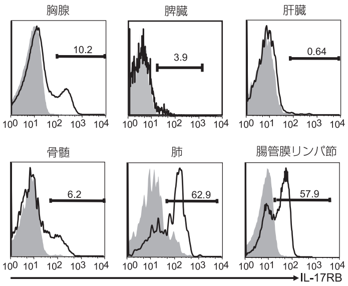


図2

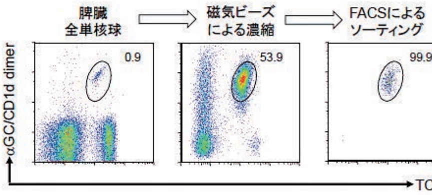


図1　C57BL/6マウスにおけるiNKT細胞およびそのサブタイプの組織局在性
A.　iNKT細胞の組織局在性　B. iNKTサブタイプの組織局在性

図2　脾臓全単核球からのiNKT細胞調製の一例

実在するのかNH細胞？！油に勝てば採れますとも！！

左：NH細胞の組織学的な解析をするときは放射状の形態を保ったまま腸管膜を小腸から外す。右：80匹のマウスから小腸＋腸管膜を摘出した様子。50mlビーカーがあふれんばかりになっている。これをやった学生は3匹灌流したら1匹ずつ腸管膜を小腸から外すルールを守らずため込んだため細胞が全て死んでしまった。プロトコールは大事である。

理研　統合生命医科学研究センター
免疫細胞システム研究グループ
茂呂 和世

ナチュラルヘルパー（Natural Helper: NH）細胞を報告して3年が過ぎたが、その間、たくさんの人に「脂肪組織からNH細胞が分離できない」との連絡をうけた。事実、はじめて面倒を見た学生は、NH細胞をFACSで検出できようになるまでに数ヶ月の時を要した。その間、ラボ内でも、本当にNH細胞はいるのか…もしや茂呂にしかみえない細胞なのでは…、などという失礼極まりない憶測も囁かれた。

NH細胞は脂肪組織の中に存在するリンパ組織、Fat-associated lymphoid cluster（FALC）に存在する細胞で、Lineage陰性、c-KitとSca-1を発現する細胞として発見された。この表現型は幹細胞や前駆細胞を連想させるが、NH細胞は分化能を持たない成熟したエフェクター細胞である。IL-2、IL-7、IL-25、IL-33に対する受容体を発現し、IL-2+IL25やIL-33の刺激を受けると大量のTh2サイトカインを産生することから、寄生虫感染や種々のアレルギーで働く細胞であることが明らかになっている。

NH細胞は脂肪組織だけでなく、肺や骨髄、腸管にも存在する。IL-33投与によって肺胞洗浄液や腹腔洗浄液、肝臓、脾臓、血液にも現れるが、リンパ節では検出されない。脂肪組織の中でも特に腸管膜はNH細胞の数が多いことから、我々は多くの実験で腸管膜からNH細胞を採取する。腸管膜は加齢により大きくなるため、リタイアマウスを使うのが良い。マウスの腸管膜は中央の腸管膜リンパ節から放射状に小腸へ伸び、太い血管を含む。そのためNH細胞分離の第一歩は血管内を空にするための脱血作業から始まる。麻酔下で胸腔を開け、心臓からヘパリン入りのPBSを灌流する。脱血されて真っ白になった腸管膜を、腸管膜リンパ節と膵臓をコンタミさせないよう注意しながら小腸ごと腹腔からとりだす。はじめてNH細胞を分離しようとした人の半数が腸管膜細胞を殺してしまうが、これは膵臓が試料に混入してしまうからである。殺さないためのコツはいかに膵臓をきれいに取り除くかにある。灌流後の腸管膜と膵臓の色は非常に良く似ており、見分けるには経験が必要だが、どうやって見分けているかは未だうまく言葉で説明できない。

取りだした腸管膜付きの小腸をまっすぐに伸ばし、小腸を傷つけないよう注意しながら腸管膜を外していく。FACSでNH細胞の発現する抗原を解析するだけであれば、1匹の腸管膜で十分実験できるが、NH細胞をセルソーターで精製してから実験に使うとなると1度に20～50匹分の腸管膜を採取することになる。そのため、6匹まとめて麻酔→3匹ずつ灌流→1匹ずつ腸管膜をはずす、という作業を永遠と繰り返すことになる。小安研はみんな肩コリが治らない。

50mlチューブに集められた腸管膜はハサミである程度刻まれた後、酵素処理される。以前は親指の付け根がひきつるほど細かくハサミで刻んでいたが、今はある程度酵素処理をしてから機械で刻めるようになったので楽なものである。組織から細胞を分離する際に、コラゲナーゼを代表とするプロテアーゼがよく用いられるが、我々は現在リベラーゼという酵素シリーズを愛用している。あまり知られていないが、組織から細胞を得るために用いられるプロテアーゼはときに細胞の表面抗原を破壊したり、低下させてしまうことがある。脾臓の細胞よりも小腸の細胞のほうが表面抗原の発現が低いと思った経験はないだろうか？これは細胞分離に使用した酵素の影響である。低下くらいなら許容できるが、何かの発現が消滅してしまったら一大事である。だから私はリベラーゼを使用する。このシリーズはディスパーゼとサーモライシンの配合によって5段階の力価を選択することができ、細胞表面抗原への影響が小さい。NH細胞はc-KitとSca-1抗体を用いてソーティングするが、肥満細胞や造血幹細胞に比べてc-Kitの発現が低いため、いかに酵素処理でc-Kitの発現を下げないかが精製率と回収率を上げるカギとなる。

リベラーゼによってドロドロになった腸管膜は遠心することによって脂肪細胞を液面に、そのほかの細胞をペレットとして分けることができる。ペレットには細かい血管がたくさん含まれるのでこれを取り除くために70 μm、40 μmのメッシュを通す。脂肪細胞がつぶれて出てきた油がメッシュの通りを悪くするためにこの行程はとても時間がかかるが、いかに根気よくチューブやメッシュを洗えるかが最終的に得られるNH細胞の数に大きく影響する。これを乗り越えれば後は磁気ビーズとAutoMACSでLineage陽性の細胞を排除し、FACSAriaでのソーティングをするだけになる。

NH細胞の分離は非常に手間がかかり、朝からはじめても細胞を取る行程だけで夜になってしまうことがしばしばである。肺のNH細胞を使った論文が多数報告される中、より多くの細胞が得られる脂肪組織のNH細胞の報告が少ないのは技術的に分離が難しい為と思われる。しかも多くの人が、IL-33やIL-25を投与したマウスから細胞を採取する。たくさん取れるからである。しかし、サイトカインを投与した後の細胞はナイーブなマウスからとった細胞とは性質が大きく異なる。刺激を受けたNH細胞は、まるで形質細胞のように大きく、また膜構造の発達した細胞になり、小型リンパ球の形態を持つナイーブなNH細胞とは似ても似つかない。だからこそ、我々はナイーブなマウスの脂肪組織のNH細胞にこだわる。朝から取り始めた細胞を夜取り終わり、様々な実験のために刺激して、細胞を回収して解析したのが翌朝になったとしても、得られたデータがとびっきりおもしろければ、また懲りずに一日かけて細胞を取るだろう。

学会報告

KTCC2013

理研
統合生命医科学研究センター
小安 重夫

KTCC(Kyoto T Cell Conference:http://ktcc.umin.jp/)は、1991年に胸腺とT細胞分化についての意見交換を目的に桂義元教授(当時京大)の発案で発足した研究会である(当時のことを桂先生がJSIニュースレターに書いておられるので参照されたい:http://www.jsi-men-eki.org/scientist/newsletter/html/vol07no2/JSI_Newsletter_vol7no2_p20.htm)。以来、毎年100人から150人の研究者が集まり年次集会を重ねてきた。大事な点は、未発表のデータをもとに皆で議論をするという姿勢で、これが議論を大いに盛り上げている。3年から5年に1回は、国際シンポジウムとして開催しており、この分野の世界的な研究者のつながりの一助となってきた。この動きは、米国を中心としたThymUS、ヨーロッパのEUThyme(以前はRolduc Workshopといった)、オーストラリアのThymOZとの連携につながり、高浜洋介教授(徳島大)の尽力でGlobal Thymus Networkとして世界的な連携となり、現在ではこの4つの研究会が順番に国際学会を開催することになっている。今年は日本の番ということで、6月3日から7日まで、京大の芝蘭会館でKTCC国際シンポジウムが開催された。国際シンポジウムはKTCCのその時の代表が会長を務め、国際シンポジウムを以って代表を交代することになっており、今回の会長は小安が務めさせていただいたが、実際にはプログラムに関しては高浜教授が大変な尽力をして下さり、会場の手配やソーシャルプログラムに関しては河本宏教授(京大)にほとんどやっていただいた。

KTCC国際シンポジウムの特徴の一つは、外国人参加者の多さであり、今回は参加者総数330名のうち外国人参加者が139名を数えた。しかも、旅費の支援をしたのは特別講演をお願いした研究者などの一部の演者と若手の参加者20名であり、ほとんどが旅費を自前でまかなっての参加である。Global Thymus Networkを中心としたこの分野の研究者にとって、この会が重要な場であることを物語る。

6月3日の夕刻に、NIHのAlfred Singer博士をトップバッターとする特別講演でシンポジウムはスタートした。それから5日間、かなりきついスケジュールであったにもかかわらず、100題を超えるトークと58題+飛び入りのポスターの発表で大いに議論が盛り上がった(プログラムはhttp://ktcc.umin.jp/KTCC2013.htmlを参照)。息抜きとしてはウエルカムドリンク、懇親会、平安神宮の散策、イタリアンレストランでのバンド演奏(おなじみNegative Selection)などが河本教授の企画で行われ、大いに研究者間の交流を助けたと共に、若手もこの分野の大御所に気軽に声をかけられたのではないかと思う。

このような会が分野の若手を育てるために大切だとの思いを新たにした会であった。今回の国際シンポジウムを機に代表は高浜教授に引き継がれた。これからも高浜教授のリーダーシップのもとに、この分野の研究が益々盛んになっていくことを信じている。

8th RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2013報告

東京大学医科学研究所・粘膜バリア学分野
尾畑 佑樹

2013年6月27日と28日に、8th RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2013が、パシフィコ横浜にて開催された。本シンポジウムは、理化学研究所・免疫アレルギー科学総合研究センター(理研RCAI)と日本免疫学会が共催する年に1度の国際シンポジウムであり、毎年国内外から約400人もの免疫学研究者や学生が参加する。8回目を迎えた今年は、「Interface between immune system and environment」というテーマのもと、主に粘膜面や皮膚など外界との境界部位における免疫システムに関する4つのセッションで構成されていた。

1日目は「Interface between the gut and immune system」というセッションから始まり、東京大学医科学研究所の長谷耕二先生およびHarvard Medical SchoolのRichard S. Blumberg博士が座長をつとめた。このセッションでは、腸管におけるIgA産生機構(理研のSidonia Fagarasan博士)や腸管樹状細胞のユニークな特性(European Institute of OncologyのMaria Rescigno博士)、ワクチン研究(University of GothenburgのNils Lycke博士)、iBALTの発達機構と役割(University of AlabamaのTroy D. Randall博士)など粘膜免疫学の幅広い分野で構成されていた。加えて、近年世界的に注目されている大腸内制御性T細胞(Treg)誘導機構に関するご講演もあった。長谷耕二先生は腸内細菌由来の酪酸がエピジェネティックな修飾作用を介して大腸内Treg分化を誘導するメカニズムについて発表し、理研の本田賢也先生は大腸Tregを誘導するヒト腸内細菌を世界で初めて同定したことを発表し会場を沸かせた。炎症性腸疾患(IBD)研究に関しては、Richard S. Blumberg博士がIBDと小胞体ストレスの関係について講演した他、東京医科歯科大学の渡辺守先生は腸管クリプトオルガノイド培養技術を駆使した最新の研究成果とIBD治療への可能性について発表されていた。セッション2では、「Molecular mediator between environment and immune system」というテーマで、GPCRを介したサイトカイン産生制御に関するご講演(京都大学の成宮周先生)があった。

2日目は、「Metagenomic analysis and immune system in human」というセッションから始まった。理研の玉利真由美先生はGWASによりアレルギー疾患関連遺伝子を同定されており、Todd D. Taylor博士はMetaSysやMetaBinといったメタゲノム配列データの解析ソフトウェアについてご講演されていた。続くセッションでは、インフルエンザ感染時のtype 2 innate lymphoid cellsの役割(Harvard medical schoolのDale T. Umetsu博士)やメモリーB細胞応答(国立感染症研究所の高橋宜聖先生)、気道ウイルス感染時の免疫制御機構(University of VirginiaのThomas Braciale博士)など、肺における感染免疫に関する講演で構成されていた。午後のセッションでは、皮膚の免疫系に関する講演が続いた。京都大学の椛島健治先生は、inducible-skin associated lymphoid tissueの存在と意義について発表されていた。また、Hair follicleや皮膚内に局在する様々なT細胞サブセットに関するご講演(慶応大学の永尾圭介先生、Harvard medical schoolのThomas S. Kupper博士)も行われ、活発な討論が続いた。セッション最後には、理研の吉田尚弘先生よりJAK-STAT系を介したアトピー性皮膚炎発症の分子機構に関するご講演があった。

本シンポジウムに参加することで、皮膚や粘膜面などのバリア組織特異的な免疫応答・制御システムに関する最新の知見を理解することができた。また、これまで現象論にとどまっていたバリア組織特異的な免疫現象の分子メカニズムの一部が、様々な研究アプローチにより明らかにされつつあると感じた。バリア組織特異的な免疫システムを理解するには、常在菌とその代謝物をはじめとする「環境因子」の存在に加え、「免疫系と非免疫系細胞(上皮細胞やストローマ細胞など)の相互作用」を含めた視点から研究を展開することが必要不可欠であると感じた。本シンポジウムにより得られた視点を自身の研究に活かしたい。来年のシンポジウムがどのようなテーマで開催されるか非常に楽しみである。

78回日本インターフェロン・サイトカイン学会 第21回マクロファージ分子細胞生物学 国際シンポジウム・合同学術集会　報告

慶應義塾大学医学部
吉村 昭彦

本年5月20日、21日の2日間にわたって、東京の都市センターホテルにて第78回日本インターフェロン・サイトカイン学会(大会長:慶應義塾大学医学部 吉村)と、第21回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム(当番幹事:国立感染症研究所免疫部 阿戸学部長)との合同学術集会を開催した。両学会/研究会の合同集会は、一昨年の義江会長(近畿大学)に続いて2度目である。インターフェロン、サイトカインとマクロファージは切っても切れない縁があるものの、オーバラップしない部分もあり、どの程度会員や会員以外の炎症、免疫系の研究者に興味を持っていただけるか演題募集を始めるまで大変気がかりであった。

しかしフタを開けてみると参加者250名、一般演題も65の登録があり、予定していた都市センターの会場が満杯になる盛況であった。

このように注目を集めることができたのは、それぞれの学会会員の熱い研究熱のおかげであろう。インフラマソームやDAMPs。M1/M2マクロファージなど共通の話題も多かったが、マクロファージの会員には獲得免疫系やinnate-lymphoid cellの話は興味深かったであろうし、インターフェロンの会員にはインフラマソームや腸内細菌の話は最近のトピックでもあり、かなり勉強になったのではないかと思う。自賛する訳ではないが演者の選択がよかった、という声を多く頂いた。またともすればスター研究者の寄せ集めになりがちなこのような会にある程度トピックスを定めて、その方面で最先端の海外演者とそれに関連して日本から若手も含めて活発に研究を展開されている方々を呼べたのがよかったのだと思う。

ここですべての講演に講釈をつける紙面の余裕はないのでDr. Richard Flavell の特別講演について紹介したい。Dr.Flavell の講演は45分間の枠を一杯につかった大変パワフルなものであった。インフラマゾームの欠損により腸内細菌層が変化し、腸炎や腫瘍形成が促進される。驚くべきことにこの腸内細菌の変化は同じケージで飼育する野生型マウスにも現れて同様の腸炎や腫瘍形成を促進した。現在、腸内細菌叢と様々な疾患、あるいは逆にTregの誘導など免疫調節について注目が集まっているが彼の報告は非常にタイムリーでかつインパクトが大きなものであった。丁度同日のランチョンセミナーが金井先生(慶應義塾大学)の腸内細菌と免疫制御のレビューと同グループのクロストリジウム属によるIL-10産生性マクロファージの話題であったため共に関連して印象深い講演となった。

65題のポスター演題では招待講演者を含めた活発な討論が行われた。優秀な若手研究者によるポスター発表には賞金・賞状の授与をおこなった。さらにGet-together-party では、国際交流も含めた研究者間の交流と懇親の場を設けた。私ども主催側の予想を超える参加でポスター会場、懇親会会場ともに熱気に溢れていたことは望外の喜びであったが、会場の狭さ、料理の不足は私どもの不手際でありお詫びしなければならない。

最近免疫関係の国際集会は多数開催されている。そのなかで本集会はすべて手作りで、小規模であるからこそ『普段なかなか接することの出来ない著名な研究者とも気軽に交流できる』(AKBみたい?)を目ざした。ある程度その目標は達せられたのではないか。本会の成功は多くの時間を割いて準備をし、また当日進行にあたってくれた感染研の阿戸先生の教室と当微生物学免疫学教室のメンバーの献身のたまものである。この場を借りて心から感謝を申し上げたい。

写真1　会場にて:活発な質問風景

写真2　講演するFlavll博士

岸本Award受賞者より

Keystone Symposia (B cell development and function)に参加して

国立感染症研究所 免疫部
小野寺 大志

この度はTadamitsu Kishimoto International Travel Awardに選出して頂き、大変光栄に存じます。岸本先生をはじめ選考委員の先生方、またご推薦頂きました黒崎知博先生、また研究のご指導を頂きました高橋宜聖先生に心より御礼申し上げます。

私は平成25年2月10日から15日に米国コロラド州キーストンにおいて開催されたKeystone symposia (B cell development and function)に参加し、私がこれまで従事して参りました、インフルエンザワクチンに対する記憶B細胞応答の新たな活性化メカニズムにおける研究成果の報告を行ってまいりました。現在世界各国で使用されている季節性インフルエンザワクチンは主に記憶B細胞を再活性化させることによって血中に中和抗体を誘導する事により機能していることが知られていますが、我々はこの際、記憶B細胞がウイルス粒子内に含まれるTLRリガンドを認識する事が、中和活性の高い抗体を迅速に産生する上で非常に重要であることを発見し、本学会において報告させて頂きました。有難いことにこの報告に対して多くの先生方からご質問、ご意見を頂戴する事ができ、今後の研究を展開する上で深い示唆を与えて頂きました。また、本学会では特に米国を中心として最近のホットトピックとなっている、HIV等のウイルス感染における中和抗体産生のメカニズムやワクチンへの応用方法などについての多くの報告、ディスカッションがなされ非常に興味深く、我々が感染症と対峙する際にどのような視点から研究を展開していくべきなのか多くのことを考えさせられるものでした。今後も今回の学会参加で得られた経験や知識を生かして、免疫学研究の発展に貢献できるよう精進してまいりたいと思っております。

平成24年度　Tadamitsu Kishimoto International Travel Awardを受賞して

筑波大学医学 医療系内科
坪井 洋人

この度は、Tadamitsu Kishimoto International Travel Awardを頂戴し、大変光栄に存じます。今回私は、ワシントンDCで開催されました2012 ACR/ARHP Annual Meeting（2012アメリカリウマチ学会）に参加して参りました。ACR/ARHP Annual Meetingはリウマチ学分野では世界最大の学術集会であり、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群をはじめとする自己免疫疾患、自己免疫疾患モデルマウス、基礎免疫学に関する最先端の情報を得ることができました。

私は本学術集会において、新規疾患であるIgG4関連疾患の病因・病態に関する研究成果を口頭発表しました。私が発表したワークショップの演題のうち、半数はIgG4関連疾患に関するものでした。IgG4関連疾患とは、リンパ球とIgG4陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の新規疾患です。日本から提唱された疾患概念ですが、現在世界的に高い注目を集めています。ワークショップの参加者自体は多くはありませんでしたが、IgG4関連疾患に関する発表は興味深いものが多く、海外では日本とは異なる切り口で病因・病態の解析に取り組んでいるという印象を受けました。私の発表に関しても、会場から多くの質問をいただき有意義な議論ができました。

最後に、このような貴重な機会を与えていただきました岸本忠三先生、日本免疫学会、また研究のご指導をいただきました当研究室の住田孝之教授、松本功准教授、およびメンバーに深謝いたします。

Keystone Symposia (Myeloid cell Regulation and Inflammation)に参加して

大阪大学
微生物病研究所
免疫化学分野
王 静

この度、Tadamitsu Kishimoto International Travel Awardを賜り、誠にありがとうございます。岸本先生をはじめ、推薦者である荒瀬尚先生、そして選考委員、事務局の先生方に心よりお礼を申し上げます。私は2013年2月19日から2月24日まで、アメリカのコロラド州キーストンで開催されたKeystone symposiaに参加し、口頭発表およびポスター発表を行いました。

今回の大会のテーマはMyeloid Cell: Regulation and Inflammationであり、ミエロイド細胞（主に好中球、単球、マクロファージ）の恒常性の維持、あるいは感染やがんなどの病的な状態での応答などに関連する興味深い発表がありました。特に、近年急速に解明が進んだ組織マクロファージの分化由来に関する研究発表が多くなされました。また、今回のシンポジウムは、システム生物学の手法やライブイメージング技術を活用することで、分子レベルから細胞レベルまでの複雑な相互作用を解析するなどの話が特に印象に残りました。

今回私は、Myeloid Cells during Inflammationのセッションにおいて、自身の最新の研究成果について発表しました。好中球は炎症反応において最前線に働く細胞として、好中球が炎症部位の浸潤を制御する新たな分子の同定およびメカニズムについて報告しました。発表後、多くの質問やコメントがあり、活発な討議を行いました。また、後日のポスターセッションにも、たくさんの参加者がポスターに訪れ、有意義なdiscussionを行いました。

今回のご支援により、国際舞台での研究発表とともに、多くの著名な研究者と交流することができ、重要な経験となりました。今回の経験を活かして、さらに研究に精進して行きたいと思います。

岸本Award受賞者より

Cancer Research Institute, 20th Annual International Cancer Immunotherapy Symposiumに参加して

この度はTadamitsu Kishimoto International Travel Awardを賜り誠に有難うございました。岸本忠三先生、選考委員の先生方に厚く御礼を申し上げます。また、ご推薦頂きました、大阪大学免疫学フロンティア研究センター坂口志文教授に深く感謝申し上げます。私は、2012年10月1日から3日にアメリカ合衆国、ニューヨーク市で開催されましたCancer Research Institute, Annual International Cancer Immunotherapy Symposiumに参加致しました。今年のテーマは、“Translating Tumor Immunology Research into Immunotherapies”でした。From Bench to Bedは、臨床研究を行っている研究者にとって最大の目標といって過言ではありません。今回私は、メラノーマの腫瘍局所に多く浸潤している制御性T細胞(Treg)が腫瘍内の抗原を認識して強い抑制活性を示していること、またこの腫瘍浸潤Treg分画に特異的に発現している分子(CCR4)を同定し、その分子を標的とした抗体療法の可能性について報告しました。この研究を基盤として本邦で臨床治験が計画され本年3月より実施されています。また、本シンポジウム滞在中に数多くのがん免疫療法の治験(抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体の併用療法など)を世界規模で手がけFrom Bench to Bedを実現しているMemorial Sloan-Kettering Cancer Center, JD Wolchok先生のところでインタビューを兼ねたプレゼンテーションを行いました。現在、Dr. Wolchokラボに留学し、がん免疫の研究を継続しております。将来、日本で臨床治験の一端を担えるようこちらで多くのことを学びたいと思います。

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
前田 優香

Keystone Symposiaに参加して体感したこと

このたびはTadamitsu Kishimoto International Travel Awardを賜りまして、まことにありがとうございました。私は2013年1月に米国サンタフェで開催されましたKeystone Symposia (Type 2 Immunity: Initiation, Maintenance, Homeostasis and Pathology)に参加し、口頭発表とポスター発表を行いました。このシンポジウムは一般的なType2 immunityの演題だけでなく、近年話題のfollicular helper T細胞やナチュラルヘルパー細胞までプログラムが組まれており、幅広い視点でType2 immunityを理解することができました。

当初、人里離れた会場に籠もり、食事中も議論や情報交換を行うこのKeystoneスタイルに不安でいっぱいでしたが、いざ勇気を出してその中に入ってみると、これまで私が体験したことのない刺激的な世界がそこにあり、大きな興奮と感動を覚えました。海外の研究者とディスカッションすることで自分に足りない部分や、研究を進めていく上での課題も認識できました。

本学会に参加できたことは私にとって非常に貴重な経験となり、もっと世界に出てみたいと強く思えるきっかけにもなりました。さらなる高みに近づけるよう、この経験を糧に精進していきたいと思います。

東京医科歯科大学院
医歯学総合研究科
免疫アレルギー学
吉川 宗一郎

Keystone Symposia: B cell development and functionに参加して

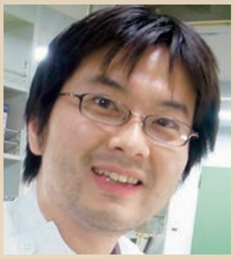
この度はTadamitsu Kishimoto International Travel Awardを賜り、誠に有難うございました。岸本忠三先生をはじめ、選考委員会の先生方、またご推薦頂きました京都大学再生医科学研究所、河本宏先生に心より御礼申し上げます。

私は、2013年2月10日から15日にかけてアメリカのコロラド州キーストンで開催されたKeystone Symposia: B cell development and functionに参加し、マイクロRNA(miRNA)によるB細胞分化制御に関する演題のポスター発表を行いました。非コード小分子RNAであるmiRNAは、標的遺伝子の発現を転写後に調節する機能性核酸分子です。近年、miRNAが発がん、がん抑制、分化などの様々な生命現象に影響を及ぼすことが明らかとなっています。我々は、miR-126が造血前駆細胞のB細胞系譜への運命決定を促進し、B細胞関連遺伝子の発現を誘導することを見出しました。興味深いことにmiR-126は、B細胞分化能を欠くEBF1欠損造血前駆細胞においても、B細胞関連遺伝子の発現を誘導し、miR-126による分化制御は転写因子に非依存的な経路によるものではないかと考えています。

今回の学会参加は、私にとって初めての海外学会参加であり、大変に良い刺激となりました。数多くの先生方に貴重なご意見を頂きました。折しも会期中に、本研究内容を元に執筆した論文がリバイスとなり、諸先生方から頂戴したご助言を参考に追試実験を行い、無事に採択となりました。本学会参加で得た最新の知見、経験を今後の研究生活に生かし、精進して参りたいと思います。

東海大学医学部
基盤診療学系再生医療科学
奥山 一生

Keystone Symposia (The gut microbiome: The effector/Regulatory Immune Network)に参加して



大阪大学
医学系研究科
免疫制御学教室
木下 允

この度は、Tadamitsu Kishimoto International Travel Awardを賜り、誠にありがとうございます。岸本忠三先生をはじめ選考委員の皆様、ご推薦頂きました竹田潔先生に心より御礼申し上げます。

私は、2013年2月10日から15日まで、アメリカ合衆国New Mexico州Taosにて開催されましたKeystone Symposia (The gut microbiome: The effector/Regulatory Immune Network)に参加させて頂きました。本学会では、現在の腸管粘膜免疫の分野において先駆的な研究をされているDennis Kasper博士や、腸内フローラと自己免疫疾患の関連を研究されているChristophe Benoist博士等の刺激的な発表に触れる機会を得ることができました。

学会では、腸内細菌をキーワードに、様々な疾患モデルにおける腸内フローラの変化が報告され、特に関節リウマチや多発性硬化症などの自己免疫疾患についてはヒト疾患サンプルを解析した報告もなされ、ヒトサンプルの豊富な研究成果の蓄積に驚かされました。今後腸内フローラと粘膜免疫の研究分野において、マウスを使った基礎研究からtranslational researchに向けた展開を予想させるものでした。

さらに、ある種の腸内細菌がいかに宿主側の免疫動態を変化させるのか活発な議論がなされました。腸内細菌によって誘導された腸管免疫細胞がいかにして他臓器の炎症促進・抑制に寄与するのか現在注目されていますが、in vivo imagingを使用することで、腸管炎症細胞の挙動を鮮明に画像化し解析しようとする試みも発表され、臓器間を自在に移動しうるという免疫細胞の捉え方、今まで当然としてとらえられてきた抗原特異的T細胞という概念に対して新しいコンセプトが出てくる可能性を予感することができました。

私は、大阪大学医学系研究科、竹田潔教授の御指導のもとで進めていた食餌中葉酸の腸管炎症制御における役割について口頭発表を行いました。学会会場では、各種ビタミンや栄養素と免疫細胞の機能解析を専門とされている方もおられ、今後の研究指針について多くの御助言を頂くことができました。

今回の学会参加を通して、粘膜免疫分野における最先端の研究を俯瞰することができましたのと同時に、自分の研究内容についての将来の方向性を思案する貴重な機会を頂くことが出来ました。今回の学会参加を通じて得られた経験を生かして、また今後更なる飛躍を目指して精進していきたいと考えています。

Keystone Symposia(emerging Topics in Immune System Plasticity)に参加して

慶應義塾大学大学院
医学研究科
微生物学・免疫学教室
田宮 大雅

この度はTadamitsu Kishimoto International Travel Awardを賜りまして誠にありがとうございました。このような機会を与えて下さった岸本忠三先生をはじめ日本免疫学会の先生方に深く感謝いたします。

私は2013年1月15日から20日にかけてKeystone Symposia: Emerging Topics in Immune System Plasticityに参加させて頂きました。学会が開催されたニューメキシコ州Santa Feは標高2000mを超える高地に位置している都市で、歴史的な街並みや建築物を残し、独特の食文化を持つ観光都市として栄えています。

本シンポジウムは免疫制御メカニズムを主要なテーマとしており、抑制性T細胞やサイトカインネットワーク、T細胞分化、活性化に関する世界的に著名な研究者が一堂に会しておりました。今回の学会ではmetabolismが大きなテーマの一つになっていました。Luke A. J. O' NeilらはマクロファージにおいてTCA回路中のsuccinateがIL-1βの産生を促進させることやTh17細胞やM1マクロファージは解糖系が、Treg細胞やM2マクロファージは酸化的リン酸化が亢進していることを明らかにしていました。これまで免疫学において代謝と細胞との関係についてはあまり研究がされてなかった分野であるため、これからこのような分野が発展していくことが予感されました。またJohn J. O' SheaらはヘルパーT細胞におけるplasticityについてgenome-wide ChIP assayを行い、それぞれのサブセットについて解析をしていました。ChIP sequenceはepigeneticsにおいて有用なツールになっていることを実感させられる内容の一つでした。

この中で私は「Smad2 and Smad3 are redundantly essential for TGF-β-mediated Th9 development」という演題名で口頭およびポスター発表を行いました。本シンポジウムは通常の学会と比較して100人ほどと少し小さい感じがしましたが、その分参加者同士の距離感も非常に近く一流の研究者との交流もできたため、自分の研究や知識、考え方をさらに深めることができました。参加者には論文がNatureやCellなどの雑誌に掲載された方もざらにいて、その中で私が発表できたことはやはり刺激になり、大きな経験になりました。この経験を日本に帰国した後も役立てていきたいと思っています。

Malt1を介したRegnase-1の分解はCD4 T細胞の活性化を制御する

Malt1-Induced Cleavage of Regnase-1 in CD4+ Helper T Cells Regulates Immune Activation
Cell, 153, 1036-1049 (2013)

大阪大学大学院医学系研究科
老年・腎臓内科学
植畑 拓也

免疫細胞は病原体あるいは抗原を認識すると、迅速に遺伝子発現を変化させ有効に免疫応答を発揮します。転写制御機構はこうした遺伝子発現に大きく関与していますが、一度発現したmRNAはある一定時間翻訳の対象となる為、転写の停止だけでは迅速に炎症を調節あるいは収束させることは困難であると考えられます。転写後制御は主にmRNAの安定性もしくは翻訳制御を介して、炎症応答の発動や収束のプロセスを調整する際に重要であると考えられています。

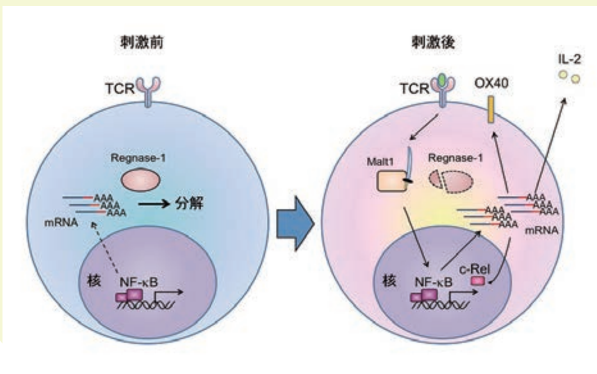
私たちは以前にマクロファージにおいてLPS誘導性因子としてRegnase-1を同定しました。Regnase-1はCCCH型ジンクフィンガーモチーフを有しており、そのN末端側にヌクレアーゼドメインが存在します。これにより、Regnase-1はIL-6やIL-12p40のmRNAを標的とし不安定化することを明らかにしてきました。さらにRegnase-1欠損(Reg1 KO)マウスはリンパ球の活性化を特徴とする激しい炎症を呈し、生後12週までにほとんどが死亡します。しかしながら、なぜこのような病態が引き起こされるのかについては十分に検討されていませんでした。

私たちは、病態発症の原因としてまず、IL-6あるいはIL-12p40といった炎症性サイトカインの異常産生が関与しているのではないかと考えました。そこで、Regnase-1とこれらサイトカインのダブルノックアウトマウスを作製したところ、意外にも表現型にはほとんど変化が認められませんでした。次に、どの細胞種が病態形成に重要であるかを検討するため、Cre-loxP systemを用いてRegnase-1 floxマウスを作製し、CD4-Creトランスジェニックマウスを用いてT細胞特異的Reg1 KOマウスの解析を行いました。T細胞においてのみRegnase-1が欠損することで、脾臓及びリンパ節ではT細胞はほとんどエフェクター細胞に変化し、形質細胞が多く蓄積していました。また高グロブリン血症及び抗核抗体の出現が認められ、Reg1 KOマウスと同様の表現型が認められることから、Regnase-1はT細胞において自己免疫疾患発症を抑制する重要な因子であることが証明されました。

次にT細胞においてRegnase-1はどのような遺伝子を制御しているのかを調べるため、CD4 T細胞を用いてtranscriptome解析を行いました。結果、T細胞活性化に関連する因子は数多く認められましたが、この中からRegnase-1標的遺伝子として新たにc-Rel、OX40、IL-2を同定しました。特に、c-RelはNF-kB familyの中で唯一の標的mRNAであることが判明しました。そこで、c-RelがReg1KOマウスの病態に関与しているかどうか、ダブルノックアウトマウスを用いて検討したところ、c-RelはRegnase-1欠損マウスの病態を部分的に説明しうる因子であることが示唆されました。

以上の結果は、人工的なRegnase-1の欠損はT細胞の活性化を強く引き起こすことを示していますが、生理的条件下ではRegnase-1はどのように制御されているのかということに興味を持ちました。これまでに、私たちはマクロファージにおいてToll様受容体刺激依存的に、Regnase-1はIκBキナーゼ複合体によってリン酸化を受けプロテアソームによって分解されることを示しています。そこで、野生型CD4 T細胞を用いてT細胞受容体(TCR)依存的な刺激を行いRegnase-1の発現を確認したところ、Regnase-1は恒常的に発現しており刺激後にその発現量が減少することがわかりました。意外にも、この減少はプロテアソームインヒビターによって抑制されないことから、マクロファージと異なる分解メカニズムであることが示唆されました。そこで私たちは、NF-kB活性化にとって必須の要素であり、またparacaspase活性を持つとされる、TCR下流のMalt1に着目しました。興味深いことに、Malt1欠損CD4 T細胞ではRegnase-1の分解は全く認められず、またMalt1 paracaspaseインヒビターによって部分的にRegnase-1の分解は阻害されました。最後に、このような現象がmRNA安定性制御に関与しているかどうかを検討したところ、Malt1はRegnase-1の標的mRNAの安定性を制御していることが示されました。

本研究では、もともとマクロファージから発見されたRegnase-1は、T細胞の活性化を抑制する重要な因子であることが明らかとなりました。さらに、Malt1はRegnase-1の分解を介してmRNA安定性を制御することで転写後制御に関与していることを証明しました。T細胞におけるRegnase-1発現量の変化は細胞の活性化に大きく影響を与えることから、新規アジュバンドの開発などに役立つと考えられます。



卓越した形質細胞様樹状細胞への分化能を持つ新規樹状細胞 前駆細胞の発見

A clonogenic progenitor with prominent plasmacytoid dendritic cell developmental potential.
Immunity. 2013 May 23;38(5):943-57

東京医科歯科大学
難治疾患研究所生体防御学分野
小内 伸幸

1973年、RM. SteinmanとZA. Cohnによりマウス脾臓中に樹状細胞(dendritic cell: DC)が発見され、その後、15年の年月を要してプロフェッショナル抗原提示細胞という地位を確立して以来、現在までDCは常に免疫学研究の中心に存在しています。これはDCが病原体進入時に末梢組織において病原体由来の抗原を取り込み二次リンパ組織へ遊走した後、抗原をT細胞へ提示し、獲得免疫応答を誘導すること、さらに定常状態では免疫寛容を維持する免疫システムの主体をなす細胞であるからです。二次リンパ組織内に在住するDCは核酸成分を認識しI型インターフェロンを産生する形質細胞様DC(plasmacytoid DC: pDC)とクロスプレゼンテーション機能を有する$CD8\alpha^+$DCに代表される従来型DC(conventional DC: cDC)に大別されます。異なる機能を持つこれらDCサブセットは同一の前駆細胞から由来するのか、あるいは異なる前駆細胞から由来するのか、大きな疑問でした。2007年に我々はDC分化に重要なサイトカイン受容体Flt3とM-CSF受容体の発現を指標にしてpDCとcDCのみに分化する共通DC前駆細胞(common DC progenitor: CDP)をマウス骨髄から同定しました。CDPはin vitro及びin vivoにおいてDCサブセットのみに分化し、またシングルセルレベルにおいてもpDCとcDCに分化するクローンが含まれていました。さらに他のグループらの解析結果から、DC分化は骨髄内においてミエロイド系前駆細胞から分化した$Lin^-c\text{-}kit^+Flt3^+M\text{-}CSFR^+$であるマクロファージDC前駆細胞(macrophage and DC progenitor: MDP)からCDPが分化し、CDPからpDCとpre-cDCが分岐して、さらにpre-cDCが末梢組織へ遊走してcDCサブセットへと分化することが示され、DC分化経路図は出来上がったように見えました。しかし、私はCDP発見当初から、CDPはcDC分化能には優れていますがpDC分化能は劣っており、定常状態のpDCの供給源となる別のDC前駆細胞の存在を予想していました。

そこで、新規DC前駆細胞を同定するため、再度骨髄中のLin陰性分画をc-kitとM-CSFR発現を指標に4分画にわけ、各分画のDC分化能を再検討した結果、CDPが含まれない$Lin^-c\text{-}kit^{int}Flt3^+M\text{-}CSFR^-$分画に有意なpDC分化能を見出しました。この分画にはIL-7Rα陽性の古典的リンパ球系前駆細胞が含まれているので、この前駆細胞を除いた結果、CDPとは異なる$Lin^-c\text{-}kit^{int}Flt3^+M\text{-}CSFR^-IL\text{-}7R\alpha^-$の細胞群を見出しました。この$Flt3^+M\text{-}CSFR^-$細胞にFlt3-ligandを加えてin vitroにて培養したところ、CDPに比べて数倍優れたpDC分化能を示しました。またin vitro colony assayを行ったところ、他系列細胞への分化能はほとんど認められませんでした。さらに限界希釈方法によって$Flt3^+M\text{-}CSFR^-$細胞中のDCへと分化するクローンの数を検討したところ、8.8個に1個の頻度でDCへと分化するクローンが含まれていました。この$Flt3^+M\text{-}CSFR^-$細胞にはCDPと同様にpDCのみ、cDCサブセットのみに分化するunipotentなクローン、pDC及びcDCサブセットへの分化するbipotentなクローンが含まれていました。重要なのは$Flt3^+M\text{-}CSFR^-$細胞はCDPよりもpDCへと分化するクローンの数が約3倍であった点です。この$Flt3^+M\text{-}CSFR^-$細胞をin vivoに移植し、分化してきた細胞を解析した結果、脾臓、骨髄、リンパ節においてDCサブセットのみに分化し、且つCDPよりも優れたpDC分化能を示しました。これらの結果から、この$Flt3^+M\text{-}CSFR^-$細胞を$M\text{-}CSFR^-$ CDPとし、従来の$M\text{-}CSFR^+$ CDPを含めてCDPと最定義しました(図)。また、この$M\text{-}CSFR^-$ CDPと他の前駆細胞におけるDC分化系譜決定転写因子の発現レベルを定量的PCR法によって検討したところ、$M\text{-}CSFR^-$ CDPではpDCの分化と維持に必須な転写因子E2-2を非常に高く発現していました。この他にもpDC分化に重要なIrf8及びSfpi1の発現が高い値を示しました。一方で、cDC分化に重要なId2の発現は従来のCDPと比べ低い値を示しました。これらの結果は新規$M\text{-}CSFR^-$ CDPの分化能と良く一致していました。

次の疑問は、新規$M\text{-}CSFR^-$ CDPと従来型$M\text{-}CSFR^+$ CDPとMDPの関係であります。我々はFlt3-ligandとM-CSFあるいはFlt3-ligandとthrombopoietin(TPO)の組み合わせでCDPやMDPを培養するとE2-2の発現が増強され、pDC分化が促進されることを見出しました。そこで、新規$M\text{-}CSFR^-$ CDPと従来型$M\text{-}CSFR^+$ CDP、MDPをCFSEで標識し、これらサイトカインで培養し、娘細胞におけるサイトカイン受容体の発現パターンを検討しました。この結果、$M\text{-}CSFR^+$ CDPとMDPは2～3回分裂後、$c\text{-}kit^{int}Flt3^+M\text{-}CSFR^-$細胞となり、DCサブセットへと分化しました。一方で、$M\text{-}CSFR^-$ CDPはM-CSFR陽性とならずにDCへと分化しました。これらの結果は、$M\text{-}CSFR^+$ CDPとMDPは$M\text{-}CSFR^-$ CDP様細胞を経由してDCへと分化すること、すなわち$M\text{-}CSFR^-$ CDPは$M\text{-}CSFR^+$ CDPとMDPの下流に位置することを示唆しています。次にこれらDC前駆細胞の上流の細胞の検討を行いました。候補として$Lin^-c\text{-}kit^+CD34^+Flt3^+M\text{-}CSFR^-$のlymphoid-primed multi-potent progenitor (LMPP)を選びました。CFSE標識したLMPPをマウスの骨髄に直接移植し、3日後の骨髄内の娘細胞を解析したところ、1～2回分裂した娘細胞にはMDP様($c\text{-}kit^+Flt3^+M\text{-}CSFR^+$)、CDP様($c\text{-}kit^{int}Flt3^+M\text{-}CSFR^+$)と$M\text{-}CSFR^-$ CDP様($c\text{-}kit^{int}Flt3^+M\text{-}CSFR^-$)細胞が検出されました。これらの細胞をre-sortし、in vitroで培養したところ、もとのMDP、CDP、$M\text{-}CSFR^-$ CDPと同様なDC分化能を示しました。これらの結果から、従来のDC分化経路マップとは異なり、LMPPから直接CDPが分化してくる新しいモデルを提案しました(図)。

今後のDC分化研究の大きな課題はpDCとcDCへの細胞運命決定のメカニズム、また炎症時におけるDC前駆細胞からDC分化への変化、さらにヒトDC前駆細胞の同定です。今後はこれらの課題に積極的に取り組みたいと考えております。

最後に帰国後もDC分化研究を継続させて頂き、さらに素晴らしい研究環境を提供して下さっている樗木俊聡教授に心から感謝申し上げます。

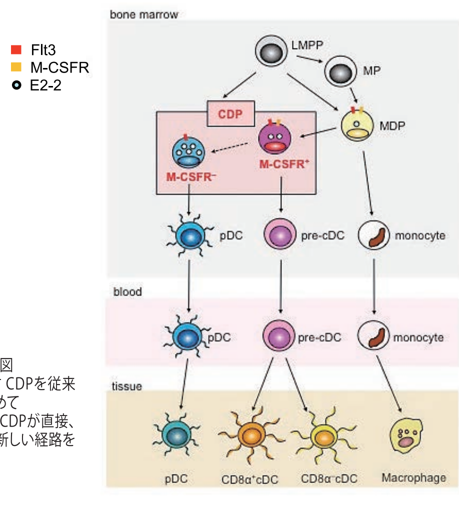


図　新たなDC分化経路図
今回発見した$M\text{-}CSFR^-$ CDPを従来の$M\text{-}CSFR^+$ CDPとまとめてCDPと再定義した。またCDPが直接、LMPPから分化してくる新しい経路を発見した。

C型レクチンMCLは結核菌の糖脂質TDMを認識し、Mincleの発現誘導を介して抗結核菌応答を惹起する

C-type lectin MCL is an FcRγ-coupled receptor that mediates the adjuvanticity of mycobacterial cord factor.
Immunity 2013 May 23; 38(5):1050-62

九州大学
生体防御医学研究所
分子免疫学分野
三宅 靖延

結核は、世界の人口の約3分の1にあたる20億人が感染し、毎年150万人以上が死亡している脅威の感染症です。日本でも近年、薬の効かない「多剤耐性結核」が問題となっており、罹患率および死亡率は先進国の中では突出して高く、新たな治療法の開発が望まれています。そのためには未だ不明な点が多い宿主免疫系による結核菌の認識・排除機構を解明することが必要と考えられます。結核菌は多くの免疫賦活化物質を含有しますが、その中でもトレハロースジミコール酸（TDM）は、強力に宿主免疫系を活性化するため、長年精力的な研究が行われてきましたが、宿主免疫系における認識受容体は半世紀以上の間不明でした。我々の研究室では、ミエロイド系の細胞に発現するC型レクチン受容体Mincle（macrophage inducible C-type lectin）がTDMの認識受容体であることを明らかにしてきました（Ishikawa, *J. Exp. Med.*, 2009）。Mincle欠損マウスでは、TDMによる免疫応答（炎症性サイトカイン産生や肺胞肉芽腫形成）が完全に消失することから、MincleはTDMのドミナントな受容体であると考えられました。Mincleは通常状態ではほとんど発現しておらず、様々な刺激により一過的に発現が誘導されます。我々は、Mincleの発現が自身のリガンドであるTDMにより誘導されることから、通常状態においてはMincle以外のTDM受容体が発現しており、それがMincleの発現を誘導しているのではないかと考えました。この仮説を検討するために、Mincleの遺伝子座をGFPで置き換えたノックインマウスを作製しました。このマウスではMincleの発現をGFP発現によりモニターすることができますが、Mincleの両アリルをGFPで置き換えたホモノックインマウスは、Mincle遺伝子を欠損しているにもかかわらず、TDM刺激によりGFPの発現が誘導されました。この結果から、Mincleの発現は自身以外のTDM受容体により誘導されることを確信し、当該マウスを用いて候補分子の探索を行い、MCL（macrophage C-type lectin）を同定しました。

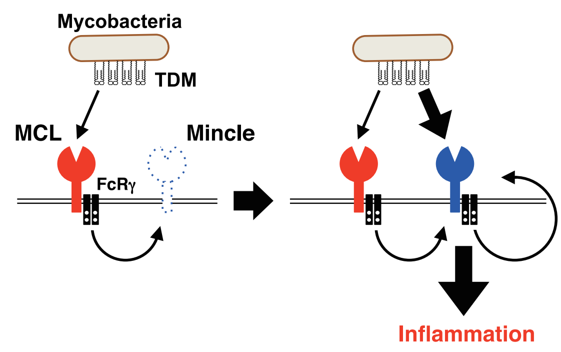
MCLは1998年に報告されたII型膜貫通受容体ですが、リガンドや機能に関しては不明でした。そこで、リコンビナントMCLタンパク質を作製して、TDMとの結合を調べたところ、Mincleと比較すると親和性は極めて弱いが、確かにTDMと結合しました。さらにMCLは、Mincleと同様にITAM共役型アダプター分子であるFcRγと会合して活性化シグナルを伝えました。また、MCLはミエロイド系細胞に恒常的に発現していました。以上の結果から、MCLは恒常的に発現した新規の低親和性TDM受容体であることが分かりました。

次に、MCL欠損マウスを作製して、TDM応答におけるMCLの寄与を検討しました。野生型マウス由来の骨髄細胞から調整したマクロファージや樹状細胞をTDMで刺激すると、Mincleの発現が誘導され、TNFやMIP-2の産生が起こりますが、MCL欠損細胞ではMincleの発現誘導がほとんど起こらず、炎症性サイトカイン／ケモカインの産生が著明に減弱しました。また、TDMを野生型マウスに尾静脈投与すると、肺にMincle発現細胞が集積し、炎症性サイトカインの発現上昇、肺胞肉芽腫形成が引き起こされますが、これらの免疫応答はMCL欠損マウスにおいて顕著に障害されました。これらの結果から、MCLはMincleの発現誘導を介して、TDMによる炎症反応を制御していることが分かりました。

最後に、結核菌感染におけるMCLの寄与を検討しました。結核菌の強毒株であるH37Rvを野生型マウス由来のマクロファージに感染させると、Mincleの発現が誘導され、炎症性サイトカインが産生されました。MCL欠損細胞では、このMincleの発現上昇が著明に障害され、炎症性サイトカインの産生が部分的に減弱しました。また、結核菌のBCG株をマウスに経気道感染させ、3週間後に肺や脾臓における菌数を計測したところ、野生型マウスとMCL欠損マウスとでは優位な差は認められませんでした。しかしながら、脾臓細胞をin vitroにおいて結核菌抗原で刺激した際のIFNγ産生がMCL欠損マウスでは優位に減弱していました。以上の結果より、MCLは結核感染における免疫応答にも、部分的ではありますが、寄与していることが分かりました。

本研究により、2つのTDM受容体を介した結核菌認識機構が明らかとなりました（図参照）。まず初めに、恒常的に発現している低親和性受容体MCLが結核菌表面のTDMを認識して、Mincleの発現を誘導します。次に高親和性受容体MincleがTDMに結合することにより、強力な活性化シグナルを伝えて炎症反応を引き起こします。

MCL遺伝子はMincle遺伝子座の隣にコードされており、両分子は高い相同性を有していました。そこで、両分子の進化学的な解析を行ったところ、有袋類以前はMincleのオルソログ遺伝子のみが存在していましたが、有胎盤類以降はMincleとMCLの両遺伝子が存在することが分かりました。哺乳類は結核菌との長い攻防の過程において、MCLという第二のTDM受容体を獲得することにより、結核菌防御を強化させてきたのではないかと考えられます。



2つのTDM受容体による結核菌認識機構

ストア作動性カルシウム流入はアゴニスト選択性T細胞の選択後成熟を制御する

Agonist-selected T cell development requires strong Tcell receptor signaling and store-operated calcium entry.
Immunity 2013 May 23; 38(5):881-95

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
大洞 将嗣

胸腺におけるT細胞の分化では、T細胞の前駆細胞（CD4陽性CD8陽性のダブルポジティブ（DP）胸腺細胞）が、T細胞受容体（TCR）と自己抗原—主要組織適合抗原複合体との結合によって生じるTCRのシグナル強度に応じて、「無の選択」、「正の選択」そして「負の選択」を受け、機能的かつ成熟したT細胞に分化すると考えられてきました。

しかし最近になって、一部の自己反応性TCRを持つT細胞は「負の選択」によって除去されず、成熟することが分ってきました。このような自己反応性の成熟T細胞として、制御性T細胞（Treg細胞）、インバリアントナチュラルキラーT（iNKT）細胞、一部の腸管上皮細胞間リンパ球（TCR$\alpha\beta^{+}$ CD8$\alpha\alpha^{+}$ IEL）などが知られています。これらの細胞は、「アゴニスト選択」という第4の選択によって選択されると考えられています。しかし、「アゴニスト選択」を制御するTCRシグナルは明らかにされていません。

T細胞の分化において、カルシウムシグナルは重要な役割を果たします。例えば、カルシウム依存性に活性化される脱リン酸化酵素カルシニューリンの欠損マウスでは、「正の選択」が完全に障害されます。このようなカルシウムシグナルを持続的に活性化させるために、T細胞はストア作動性カルシウム流入という方法を使って、細胞外から大量且つ長時間に渡ってカルシウムを細胞内に取り込みます。そのため、ストア作動性カルシウム流入は、T細胞の分化、特に「正の選択」に必須であると予測されてきましたが、その役割は証明されていませんでした。以前に筆者らは、ストア作動性カルシウム流入の重要な制御分子である小胞体のカルシウムセンサータンパク質STIM1およびファミリー分子STIM2が、末梢T細胞における細胞外カルシウム流入とカルシニューリンによって活性化される転写因子NFATの核移行に必須であることを明らかにしました。今回、筆者らは、STIM1とSTIM2の二重欠損マウス（DKOマウス）を用いて、T細胞分化におけるストア作動性カルシウム流入の役割を明らかにすることを目指しました。

まずDKOマウスの胎児肝臓細胞をRag2欠損マウスに移植したマウス、あるいは血球細胞特異的なDKOマウスを作製し、T細胞の分化を検討しました。その結果、DKOマウスのDP胸腺細胞では、TCR刺激後の細胞外カルシウム流入は完全に抑制されていたにもかかわらず、正の選択は正常でした。この結果は、ストア作動性カルシウム流入が「正の選択」に必須であるという従来の予測を覆すものであり、筆者らは非常に驚きました。

一方、HY-TCRトランスジェニックマウスやスーパー抗原を用いた解析から、ストア作動性カルシウム流入の欠損によって、負の選択はある程度の影響を受けていることが分りました。この結果は、自己反応性を持つT細胞の分化が選択的に障害を受けている可能性を示唆しています。

そして予想通り、STIM欠損マウスにおける末梢リンパ組織や各臓器では、自己反応性の成熟T細胞であるアゴニスト選択性T細胞はほとんど存在しませんでした。

胸腺におけるアゴニスト選択性T細胞の分化過程を詳しく解析した結果、最も未熟な前駆細胞において、Foxp3やPLZFなどアゴニスト選択性T細胞のマスター転写因子の発現は誘導されていました。しかし、ストア作動性カルシウム流入の欠損によって、発現したマスター転写因子のさらなる発現上昇、および前駆細胞の増殖が選択的に抑制されていることが分りました。この選択後分化の抑制は、NFATあるいはNFATの標的分子Egr2によって発現が制御されているマスター転写因子Foxp3やPLZFに加えてサイトカイン受容体であるCD25やCD122の発現上昇が惹起あるいは維持されないためでした。

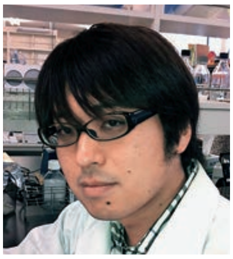
最後に、DP胸腺細胞で発現する3種類のNFATのうち、NFAT1とNFAT2の2分子を欠損したマウスでは、やはりアゴニスト選択性T細胞の成熟のみが選択的に障害されていました。したがって、NFATの完全な活性化がアゴニスト選択性T細胞の成熟に必須であることが強く示唆されました。

今回の研究から、STIMで活性化されるカルシウム流入—カルシウムシグナルは、アゴニスト選択性T細胞の最終分化、成熟に必須であることが初めて分りました。また、この研究によって、アゴニスト選択性T細胞の分化におけるT細胞受容体直下の共通のNFATを介するシグナル伝達経路が初めて明らかとなりました。しかし一方で、「正の選択」を制御するカルシウム流入はどうなっているのかという本来の疑問は未解明のままです。今後、この問題に対しても粘り強く取り組みたいと考えています。

最後となりましたが、本研究はAnjana Rao教授の下で始めましたが、高柳広教授のご理解と素晴らしい研究室員、共同研究者の方々のご助力なくしては成し遂げられないものでした。この場をお借りし皆様に心より感謝申し上げます。

ハプテンとペプチド抗原に対するTh2型免疫応答の誘導には、好塩基球が必要である

Otsuka A. Nakajima S. Kubo M. Egawa G. Honda T. Kitoh K. Nomura T. Hanakawa S. Moniaga C. Kim B. Matsuoka S. Watanabe T. Miyachi Y. Kabashima K.
Basophils are required for the induction of Th2 immunity to haptens and peptide antigens
Nature communications 2013 Apr 23;4:1738.



京都大学大学院皮膚科学講座
皮膚科学
大塚 篤司

1.好塩基球の新しい働き

好塩基球は肥満細胞と同様に細胞表面に発現しているFcεRIを介した活性化によってアレルギー反応を惹起・維持させるエフェクター細胞である。しかしながら肥満細胞と異なり、通常末梢組織中には存在しない。また、骨髄で発生・分化・成熟し、末梢循環に入る点も肥満細胞と異なる。好塩基球は末梢血白血球分画で最も少なく(1%以下)「循環する肥満細胞」とも呼ばれ、免疫学的機能としては肥満細胞の代用と考えられてきた。

2009年3つの異なるグループから好塩基球には抗原提示能があり、Th2反応を誘導するという論文が報告された[1-3]。これまでT細胞に抗原を提示するのは樹状細胞であるが、Th2分化に必要なサイトカインであるIL-4(Th2が産生するIL-4とは区別してearly IL-4と呼ばれることもある)は樹状細胞から供給されないので未知のアクセサリー細胞が、early IL-4を産生していると考えられていた。上記3論文では、好塩基球が大量のearly IL-4を産生するだけではなく、MHCクラスII,CD40,CD80,CD86などの共刺激分子を発現しており、ナイーブT細胞をTh2細胞に抗原特異的に分化誘導することが示された。しかし翌年にはやはり樹状細胞がTh2細胞の分化誘導に必須であると反論する論文も報告され[4,5]、樹状細胞および好塩基球がそれぞれどのような状況下でTh2細胞への分化誘導を行うのかを解明することは今後の課題であった。

2. 好塩基球特異的欠損マウスを用いた皮膚免疫における好塩基球の役割

IL-4遺伝子のイントロン2に存在するHS領域は好塩基球特異的にIL-4遺伝子発現を制御する領域であることが知られる。上記の細胞特異的遺伝子発現システムを用いて、理研・久保允人博士らはジフテリアトキシン受容体(DT-R)を挿入した好塩基球特異的DT-R Tgマウス(Basophil-specific enhancer mediated Toxin REceptor mediated Conditional cell Knock out (TRECK) systems; Bas TRECK)を作製した[6]。

ハプテン反復塗布モデルにおいてBas TRECK TgマウスをDT処理すると、野生型に比べ耳介の厚さが次第に減弱していくことが示された[7]。また、このハプテン反復塗布モデルでは炎症のピークが、接触皮膚炎でみられる24時間〜48時間から早期の6時間へと移行することが知られているが、Bas TRECK Tgマウスでは炎症のピーク時の耳介の厚さも減弱していた。すなわち、ハプテン反復塗布モデルでは好塩基球が重要な働きをすることが明らかになった。アトピー性皮膚炎モデルとしてはハプテン反復塗布モデルだけでなく、OVAアルブミン蛋白を経皮的に感作し続けるOVA-occlusive dressing technique(ODT)モデルも知られている。毛剃りしたマウスの背部にOVA 蛋白を数日間密封貼付し、それを2週間以上繰り返す事で、OVA特異的Igがマウスにおいて上昇する。また、OVA蛋白を貼付した部位には皮膚炎が誘導され、組織学的にはアトピー性皮膚炎に近い事が報告されている。このモデルを用いて、Bas TRECK Tgマウスにて検討したところ、ハプテン反復塗布モデルとは異なり皮膚炎症、OVA特異的IgG1ともに野生型マウスと同レベルであることが明らかとなった。

さらに我々はOVAアルブミン蛋白を腹腔内から全身投与する事でTh2反応を誘導するマウスモデルを用いて検討した。経皮感作モデルと同様に、野生型マウスとBas TRECK Tgマウスにおいて OVA特異的IgG1が同レベルであった。しかしながら、抗原をOVAアルブミンペプチド抗原に変えて検討を行ったところ、野生型に比べてBas TRECK TgマウスではOVA特異的IgG1が有意に減少していた。

以上の結果は抗原の種類により、好塩基球の免疫応答における役割が異なることを示唆し、Th2誘導における樹状細胞との役割の分担があることを想起させる。

3.好塩基球の抗原プロセシング能

我々は抗原の種類による好塩基球の役割の違いが、好塩基球の抗原プロセシング能によるものではないかと仮説を立て、細胞内で取り込み切断される事で蛍光能を有するDQ-OVAを用いて検討を行った。予想にたがわず、骨髄由来樹状細胞は十分な量のDQ-OVAを取り込みプロセシングしたのに対し、骨髄由来好塩基球は十分な抗原の取り込みをプロセシングできなかった。

以上のことから、好塩基球はハプテンもしくはペプチド抗原に対しては抗原提示を行いTh2細胞への分化誘導を行えるが、タンパク抗原に対してはプロセシング能の欠如からTh2分化誘導が行えないことが示唆された(図)。

REFERENCES

1.Perrigoue, J.G., *et al.* MHC class II-dependent basophil-CD4+ T cell interactions promote T(H)2 cytokine-dependent immunity. *Nat Immunol* 10, 697-705 (2009).
2.Sokol, C.L., *et al.* Basophils function as antigen-presenting cells for an allergen-induced T helper type 2 response. *Nat Immunol 10,* 713-720 (2009).
3.Yoshimoto, T., *et al.* Basophils contribute to T(H)2-IgE responses in vivo via IL-4 production and presentation of peptide-MHC class II complexes to CD4+ T cells. *Nat Immunol* 10, 706-712 (2009).
4.Hammad, H., *et al*. Inflammatory dendritic cells--not basophils--are necessary and sufficient for induction of Th2 immunity to inhaled house dust mite allergen. *J Exp Med* 207, 2097-2111 (2010).
5.Phythian-Adams, A.T., *et al.* CD11c depletion severely disrupts Th2 induction and development in vivo. *J Exp Med* 207, 2089-2096 (2010).
6.Sawaguchi, M., *et al.* Role of Mast Cells and Basophils in IgE Responses and in Allergic Airway Hyperresponsiveness. J Immunol (2012).
7.Otsuka, A., et al. Basophils are required for the induction of Th2 immunity to haptens and peptide antigens. *Nat Commun* 4, 1739 (2013).

図

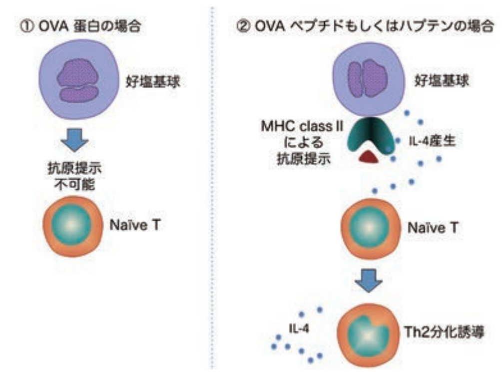


図:まとめ
好塩基球はハプテンもしくはペプチド抗原に対しては抗原提示とTh2細胞への分化誘導を行うが、タンパク抗原に対しては抗原プロセシング能の欠如からTh2分化を誘導できない。

自然免疫から自然炎症へ

東京大学医科学研究所
三宅 健介

ショウジョウバエからヒトまで保存されている病原体センサーは、病原体を特異的に認識するが、自己成分は認識しないと考えられてきた。しかし、病原体センサーの認識機構の解明が進むにつれ、このセンサーは自己由来内因性リガンドにも応答することが明らかになってきた。そこで我々は、この内因性リガンドとの応答性に着目した。まず、定常状態では、代謝産物などの内因性リガンドと病原体センサーとの間の相互作用による平衡状態が存在し、組織の恒常性維持に貢献していると考えた。そして、内因性リガンドが、量的に過剰になること、あるいは尿酸結晶のような疾患特異的リガンドに質的に変化することにより、非感染性炎症を誘導すると考えた。従来、炎症あるいは組織障害時においてのみ内因性リガンド･病原体センサー相互作用は、検討されてきたが、健常時から組織障害時まで不連続ではなく連続的なものとして理解する必要性があると考え、本研究領域では自然炎症という概念を提唱している。そして、この自然炎症という概念で、ショウジョウバエ遺伝学、マウス免疫学、ヒト臨床内科学の3分野を有機的に連関させて学際的な研究を展開し、新たな視点から非感染性慢性炎症疾患の本質を明らかにしようと考えている。

これまで、感染症を中心に解析が進められてきた病原体センサーが、非感染性の炎症疾患にも関わっていることを示すことで、病原体センサーを中心とする自然免疫システムの新たな側面を明らかにすることができ、新たなパラダイム形成が期待できる。また、その機能が、ハエからヒトまで共通した基盤からなっていることを示すことができれば、生物学上、大変重要な知見といえる。

こうした研究の展開には、従来の既存の学問分野を超えた融合が必要と考えていたところ、東北大学の牟田達史先生、理研の改正恒康先生（現大阪大学）が同様な考えをもつことを知り、平成20年度より公募が始まった新学術領域研究への応募の相談を始めた。応募にあたっては、マウス免疫学を専門とする3名に加え、ショウジョウバエの遺伝学からは、東北大学の倉田祥一朗先生、東京大学の倉永英里奈先生（現理研）にご参加をお願いした。また、癌の転移という観点から、東京女子医科大学の丸義朗先生に、また臨床内科学からは、肥満、動脈硬化の観点から、東京医科歯科大学の小川佳宏先生、徳島大学の佐田政隆先生にご参加をお願いした次第である。自然免疫研究が、ちょうど病原体由来成分から、内因性リガンドに進む時期であったので、立ち上げのタイミングは大変良く、その点は幸運であったと今でも思う。

実際に立ち上げてみて、公募班も加わり、班会議を行ってみると、班員の分野が多岐にわたっており、最初はあまり深いDiscussionが出来ず、分野の融合がそう簡単なものではないことを実感させられた。しかしながら、徐々に、互いの考え方を理解し合うことができ、新鮮な刺激を受け、学術分野の融合に、自然炎症領域は貢献してきたのではないかと自負できるようになってきた。昨年、International Endotoxin and Innate Immunity Society (IEIIS)、日本エンドトキシン･自然免疫研究会、日本生化学会と合同で開催したHomeostatic Inflammation Symposiumは、このようなコンセプトで組織し、国内外の参加者から多くの賛辞をいただき、改めて我々の目指す方向性が正しいことに自信を深めることができた。

一方で、新学術領域研究を立ち上げてみて感じたことの一つに、必ずしも分野の融合がなじまない分野もあるという点である。こうした研究も重要な分野であることは言うまでもない。しかしながら現実には、新学術領域研究では、分野の融合や新規な分野の開拓を前面に出した研究が採択されやすい傾向があり、流行に関係なく地道に進めている研究を支援するグラントも必要であるように感じる。残念ながら、科研費の基盤研究だけでは、支援が十分とは言えないと思う。この点は、研究者側から、文部科学省に働きかける必要があるように思う。

自然炎症領域も、今年度で終了となる。これまで、御協力いただいた班員の先生方、シンポジウム、国際学会等でご講演をいただいた先生方、また、アドバイザーとして常に的確なご意見を下さった高津聖志先生、西島正弘先生に、この場を借りて、御礼を申し上げたい。一方、これで我々の研究が終わるわけではない。今回始まった新たな方向性の研究が今後さらに発展するよう、努力を継続する必要がある。さらに、免疫学を中心とした斬新で、挑戦的な領域が数多く採択されることを祈念したい。

免疫四次元空間ダイナミクスと新学術領域研究

徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター
高濵 洋介

新学術領域研究は、平成20年度に従前の特定領域研究と学術創成研究費を発展的に見直すことで設定された科学研究費の一種目で、「研究者または研究者グループにより提案された、我が国の学術水準の向上・強化につながる新たな研究領域について、共同研究や研究人材の育成等の取り組みを通じて発展させる」研究種目とされています。ひとつの領域に5年の期間が定められており、現在は合計121の領域が運営されています。

本研究班「免疫四次元空間ダイナミクス」は、新学術領域研究に設定された対象のひとつ「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指す」領域研究として、平成24年度に発足しました。運営2年目の今年度には公募班員とその連携班員が加わり、現在、合計25の研究課題と総勢43名の研究者から構成されています。

日本免疫学会ニュースレターの読者各位には申し上げるまでもなく、ヒトの生命の理解と病気の克服の重要性に鑑みて、免疫システムの解明と制御は生命科学の最重要課題のひとつです。一方、免疫システムの研究はこれまで、リンパ球をはじめとする血液系細胞とその産物を主たる対象として進められてきました。それらに関する理解は抗体遺伝子の多様性形成機構をはじめ高度に成熟してきましたが、免疫システムの形成と応答は、骨髄・胸腺・リンパ節・脾臓などのリンパ器官を主たる「場」として逐次的に引き起こされる時空間事象です。血液系細胞はこれら「免疫の場」を巡って産生・選別・維持・活性化・調節されるため、免疫システムの全容解明と縦横な制御には、血液系細胞を対象とした研究のみならず、リンパ器官など「免疫の場」とそれらの形成する「四次元（三次元空間と時間軸）」のネットワークからなる「免疫空間」の本態解明もまた重要です。

本領域研究「免疫四次元空間ダイナミクス」は、免疫学に加え、発生生物学、構造生物学、血液学など多様な背景の研究者が参集し、従来の免疫学研究では未解明であった「場」を含めた「免疫空間」の四次元的な形成・連携・攪乱の機構解明と再構築をめざしています。本研究の推進により、血液系細胞を主な対象とする従来の免疫学研究に、「免疫の場」を構築するストローマ細胞（間質細胞；上皮細胞、内皮細胞、線維芽細胞、細網細胞など）を主な研究対象とする新しい取り組みが加わることで、免疫システムの四次元で動的な本質の解明が大きく前進すると考えられます。また、発生や形態形成など多くの生命現象でみられる「場」に関する普遍的理解の増進や、免疫空間の人工的再構築による疾患制御の技術基盤整備が期待されます。更に、免疫系と内分泌系や神経系など高次制御システム間の動的な統合による全身恒常性調節機構の解明に寄与すると考えられます（図1）。

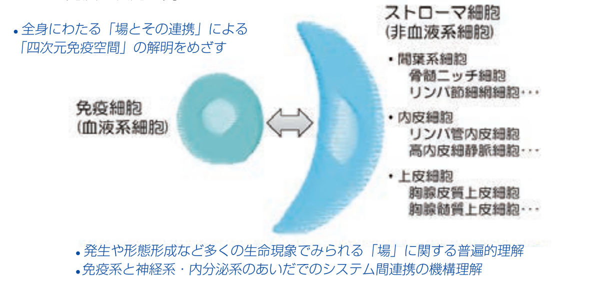
リンパ器官を構築するストローマ細胞に視点をひろげた免疫研究は、免疫システムにとって根幹的な重要機能がストローマ細胞に担われていることを次々と明らかにしつつあります。例えば、胸腺の深部を構築する髄質上皮細胞は、全身各臓器に固有の遺伝子を微量ずつ発現する「無差別遺伝子発現」という特徴をもち、自己寛容の確立と自己免疫疾患の発症制御に必須です（Kyewskiら Ann Rev Immunol. 2006）。一方、胸腺皮質上皮細胞は固有の「胸腺プロテアソーム」を発現することで特殊な自己抗原を提示し、生体防御に有用なT細胞レパトアの形成を担っています（TakahamaらCurr Opin Immunol. 2012）。これらの発見は、自己を守り非自己を攻撃する免疫システムの本質的性状の確立には、胸腺を構築するストローマ細胞とその亜集団に固有の分子機能が不可欠であることを示しています。また、骨髄には、造血幹細胞の維持とB細胞の産生を担う「ニッチ」が形成されていることや、リンパ節の細網線維芽細胞はT細胞と樹状細胞の「相互作用の場」を提供して免疫応答を司ることも明らかにされてきています。すなわち、「免疫の場」を構築するストローマ細胞に視点をひろげた研究は、免疫システムの本質解明に迫る重要知見の宝庫だといえます。

本領域研究に関する研究内容の更なる詳細や、設立の経緯を含む様々な活動記録、そして今後の活動計画等につきましては、研究班のウェブサイト‹immuneorgannetwork.org›にて適宜更新しつつ紹介しておりますので、随時お目通しいただけますれば幸いです。本領域研究の活動につきまして、今後ともご指導ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

ここでは最後に、免疫研究を標榜する新学術領域研究を複数立ち上げていくことの重要性について、ひとこと書いておきたいと思います。免疫学領域ではこれまでも、重点領域研究や特定領域研究として科研費の領域研究が順次間断なく推進されてきました。小生自身も、平成8年度に重点領域研究の笹月班「免疫病の分子機構」に公募研究班員として加えていただいて以来、高津班、平野班、渡邊班、湊班と、現在まで途切れることなく、免疫研究を標榜する科研費領域研究にお世話になって参りました。そういったなかで蓄積させていただいた交流と議論が、今回たくさんの先生方のご支援ご協力を頂いての新学術領域発足につながったと思っております。

科研費の領域研究を構成するということは、当該領域の学術的重要性を我が国の学術全体のなかで位置づけることに役立ちます。また、当該学術領域の社会的意義を多様な産官学界に対してアピールすることにつながります。更に、領域研究は公募研究を含みますので、当該領域における次世代研究者の育成に大いに貢献します。一方、121の新学術領域（生物系としては53領域）のなかで、タイトルに「がん」「ゲノム」「脳」「神経」「植物」を含む新学術領域がそれぞれ5領域、5領域、6領域、4領域、5領域立ち上がっているのに対して、タイトルに「免疫」を含む領域は今のところ本領域研究ひとつです。必ずしも「免疫」という語を領域名に含まなくても実質的に、あるいは部分的にでも、免疫学研究が含まれていればそれでよいとの意見もあろうと思います。しかし、「免疫」を標榜する新学術領域を今後ひとつでもふたつでも新たに立ち上げていくことは、本邦における免疫学のプレゼンスを拡充していくために、そして我が国の免疫学を更に発展させていくために有効と考えます。かつての重点領域研究や特定領域研究に比べて現在の新学術領域が予算規模として小さいことを考えますとなおさら、免疫学領域で複数の新学術領域研究を運営していくことは重要です。その実現に向けて、小生も微力を尽くしたいと思っております。もしもお役に立てるようなことがあれば、どのような枠組みでのどのような役回りでも結構ですので、いつでも気軽にお声かけいただけますれば幸いです。

（図1）　免疫四次元空間ダイナミクス　ストローマ細胞に視点をひろげた免疫システム研究



生命応答を制御する脂質マシナリー

順天堂大学大学院医学研究科
横溝 岳彦

領域の概要

領域の目標を「全国を横断する研究組織を構築し、より広範なモデル生物を利用することで、脂質メディエーターの生命現象における普遍的な役割を解明する」と設定した。近年、質量分析機を用いた微量脂質の定量解析法に大きな進歩があったため、質量分析センター(4カ所)を設置して班員のサンプルの解析を集約的に行えるシステムを構築した。また、DNAマイクロアレイによる遺伝子発現プロファイル、遺伝子改変マウスの作製や、ゼブラフィッシュを用いた研究をサポートするセンターも設置した。こうした共同利用センターは実際に良く稼働しており、高価な研究機器を保有していない研究室によく利用されている。

立ちあげの経緯

我々の領域は、3回目の申請でようやく発足した領域である。もともと日本国内の脂質研究者の関係は極めて良好で、研究室の枠を越えたお付き合い(飲み会)が数多く行われていた。それまで研究室のナンバー2だったメンバーたちが続々とPIとして独立しはじめた2007年頃から本領域の構想を練りはじめ、2008年に最初の申請を行ったが、ヒアリングにも行かずに却下となった。その理由は「従来の研究の延長であり、新学術領域になっていない。」という厳しいコメントであった。そこで、臨床医を計画班員に加え、基礎研究と臨床医学研究を結びつけるコンセプトで2009年に再度申請を行ったが、今度は「研究対象が広範すぎる上、新概念の創出に関する具体性に乏しい」という理由で不採択となった。それまでの計画では細胞内外の全ての脂質を研究対象にしていたため、3回目の申請に当たっては、研究対象を細胞外に放出される脂質メディエーターに絞り(このため一緒に苦労してきた数名の計画班員を外さざるを得なくなった)、「新概念の創出」のために積極的にモデル生物(魚、ハエ、線虫)を活用することを謳い、キャッチーな言葉として「脂質マシナリー」という単語をひねり出した。3回目の申請ではじめてヒアリング課題に採択された。実際のヒアリングでは、「これまでの申請で指摘された点をしっかりと改善しており、その真摯な姿勢を高く評価する」とのお褒めの言葉を頂き、採択を確信することができた。

領域代表として心がけていること

私自身、このような大きな研究組織を運営するのは初めての経験で不慣れなことばかりであるが、1)班会議やシンポジウムで若手とPIが気楽に話せる雰囲気を作ること、2)研究室間の壁をできるだけ意識しないで共同研究が遂行できるようにすること、3)国際学会で物怖じしない若手を育成すること、に力を注いで領域運営を行っている。遺伝子、抗体、遺伝子改変動物の共有は極めて積極的に行われており、多くの論文が複数の班員による共同研究として発表されているのは、領域の目指す方向性を班員が理解してくれているおかげである。領域のホームページに実験プロトコールを掲載したり、班員のメーリングリストを整備したりしているが、こちらの利用は今ひとつだと感じている。この2年間は、三宅健介先生の「自然炎症」領域と合同の国際シンポジウムや班会議を開催しており、他領域・異分野との交流や共同研究を目指して活動の幅を広げている。「新学術領域を開拓する」というのは、そうたやすいことではなく、特に20年以上にもわたって特定の脂質関連分子の研究を行っている私の様な研究者にとっては頭の痛い言葉である。思いもよらない研究手法・研究成果を上げるためには、やはり頭の柔らかい若手に活躍してもらうほかはないと信じ、若手研究者が活躍できる領域として残りの1年半を運営していきたいと考えている。本領域終了後は、脂質と免疫反応を結ぶ学問領域を謳った領域提案を検討しているので、免疫学会の先生方で脂質生物学に興味のある先生方にはぜひご参画いただきたいと願っている。

新学術領域採択を目指す若手の方々へ

私もまだまだ若手のつもりだが、PIとなって7年以上が経過し、複数の官民の研究費の審査を担当するようになった。そうした経験からアドバイスさせて頂くとしたら、「その研究費が想定しているゴールに沿った申請を行うこと」の重要性を強調したい。基礎研究といっても、科研費とCRESTが目指しているものは全く異なるし、科研費の中でも新学術領域の審査は、基盤研究の審査とは全く異なった視点で行われる。新学術領域では、領域内(特に計画班員)の連携が重視され、かつ、新しい学問領域を形成できるかどうか、が問われる。すなわち、これまで別々の研究領域で成果を上げてきた異分野の研究者をまとめあげて連携を取れるリーダーシップが要求される。募集要項をしっかりと読み込み、計画班員が何度も顔をつきあわせて議論し、「領域を形成することでどんな新しい学問を創成できるか」を訴える申請にする必要があると感じている。

新学術領域「細胞運命制御」結成

東京大学医科学研究所
北村 俊雄

きっかけは名古屋市大の中西真先生がCell誌に発表した論文を私が読んだことだった。DNA損傷があるとChk1がヒストンH3から離れ、T11のリン酸化が低下し、それに伴って遺伝子発現が抑制されるという内容の論文であった。この論文は細胞周期が止まるときに遺伝子発現がどのように制御されるかに関する重要な示唆を与えると同時に、細胞外からのシグナル伝達が染色体修飾に影響を与えうることを示したという点で大変重要である。中西先生にすぐに電話したところ、彼が染色体修飾と細胞分化の関係に興味を持っていることを知った。私も血液細胞分化とエピジェネティクスの関係に大きな関心を持っていたので、一緒に新学術領域に申請しようということになった。

さまざまな細胞の分化の研究をするために領域横断型で申請しようということになり、血液と免疫を中心として領域構成を練った。免疫領域からは造血細胞の分化様式について新たな説を提唱して論文を発表したばかりの河本宏先生とT細胞分化におけるDLL4の役割を明らかにしつつあった垣生園子先生を誘った。2人の講演を拝聴した後に一緒に新学術領域に申請しませんか？と私から声をかけた。河本先生には快諾をいただいた。垣生先生には『私は審査員に指名されているので避ける方がいいのではないか』と言われたが、直前に拝聴した講演が素晴らしかったこともあり『是非に』とお願いした。『それなら喜んで協力します。ただし、守護神にはならないと思うわよ』と言われたのは昨日のことのようである。1年目、河本先生作製の美しいイラストを駆使した申請書のおかげもあり、書類審査を通過してヒアリングに呼ばれた。ヒアリングに呼ばれた12チームのうち、6つが採択されたが「細胞運命制御」は不採択になった。垣生先生以外に総括班メンバーも審査員であったが、当領域のことを良く理解している人が採点に参加できないという意味で不利だったかもしれない。それなりに領域横断にしたつもりであったが、血液に偏っていると判断されたようで、コメントにももう少し幅広くと記載されていた。そこで2回目の申請では幅広く様々な細胞（上皮、眼など）の研究者を加えた。2回目もヒアリングには呼ばれたが、惜しいところで採択されなかった。今度は、研究対象が広がりすぎて焦点が絞りきれないのではないかというコメントがついた。私はがっかりするというより協力してくれた皆に本当に申し訳なくて、領域代表を誰かに交代してもらうようお願いしたが、皆に励まされもう一度挑戦することにした。話はそれるが、このころ河本宏先生が私の車に乗ったことがある。たまたまカセットでKing Crimson（70年代のプログレバンド）がかかっていたことから音楽談義になり、河本先生のバンドに参加することになった。25年ぶりドラムを叩くことになったのはNegative Selectionというロックバンドである。研究費の審査のことを考えると縁起の良い名前ではないが、とにもかくにも領域より先にバンドが成立してしまった。国際免疫学会のアトラクションで演奏したので知名度も高まり、YouTubeにアップした演奏にも曲によっては一万回近いアクセスがある。

さて、3年目はコメントに従って、細胞種をある程度絞った。また以前は細胞癌化や増殖もテーマに含んでいたが、今回は細胞分化に特化した申請とした。3年目もヒアリングに呼ばれた。自慢できることではないが、3年連続ヒアリングに呼ばれた人は少ない。それまで2回の経験で発表のあとの質疑応答の重要性が身にしみていたので、発表が終わった段階でほっとしないように気をつけた。実際にはここからが重要である。2回の経験で雰囲気が分かっていたので、質疑応答も無難に乗り切り3度目の正直でついに採択された。嬉しいという気持ちはあまりなく、仲間に対する責任をようやく果たすことができたというほっとした気持ちが中心であった。

ついこの間スタートしたと思った領域も残すところ1年半となった。特定領域には特定領域の良さがあったと思うが、規模が半分の新学術領域はまとまりが良く効率的に協調性を出すことができるという利点がある。他の領域と比較することはできないが、「細胞運命制御」領域はそのまとまりが素晴らしく、領域会議でも活発な質疑応答、情報交換があり、多くの領域内共同研究も始まった。班研究については賛否の意見があるが、実際に班を運営してみて班研究の存在価値が実感している。今まで細胞分化を研究していたいくつかのグループが、コアなエピジェネティクス研究をしてきた研究グループの助けを得て初めてエピジェネティクスの手法を取り入れた研究を展開し始めている。領域が4年目に入り、エピジェネティクスの分野でも細胞分化の分野でも良い業績が出つつある。エピジェネティクスによる細胞運命制御についての新たなパラダイムを形成できる業績が領域から出てくる日を目標として日々努力している。本領域を申請することを決めてから5年以上経つが、領域メンバーと研究室メンバーの協力があってこそここまで何とかやって来ることができたことを心より感謝している。

HLA進化と疾病

九州大学・高等研究院
笹月 健彦

HLAを中心に据えた免疫応答と疾病の制御機構を解明したいという強い情熱を持って2010年度の文部科学省の新学術領域研究の公募に応じた。その準備のためにHLA研究で世界の第一線で活躍している研究者および進化学の専門家との会合を重ねた。その際HLAを中心にして免疫システムを次のように概観した。

□HLAは、病原体由来のペプチドを結合して、抗原特異的免疫応答を惹起し、感染防御にとって最も重要な役割を果たしている。その一方では自己ペプチドを結合し、難治性の自己免疫疾患を発症させる。

□HLAは胸腺においてT細胞レパトワの質とサイズを決定し、また末梢においては、外来ペプチドあるいは自己ペプチドに対する免疫応答の質と強さを決定する。すなわちHLAは免疫システムのフレームワークを決定し、この枠組みの中での免疫応答を規定している。しかも胸腺においても末梢においても、HLAがどのようなペプチドと、どのようなaffinityで結合するのか、そしてそのHLA・ペプチドcomplexがどのようなT細胞と、どのようなaffinityで結合するかということが全ての基盤である。

□HLAは、多重遺伝子族からなり、ヒトゲノムの中で最も多型性に富み、7個の遺伝子座に合計5,000に達する対立遺伝子が存在する。しかも各遺伝子の対立遺伝子間には強い連鎖不平衡があり、各人種に特有のHLAハプロタイプが形成されている。

このようにHLAを眺めた時、推進すべき研究課題は第一に、ヒトゲノムの中で他に例をみない特徴を有するHLAの成り立ちに進化学の光を当て、その創成と維持機構を分子進化学的に解明すること、第二は、免疫応答の制御とそれに起因する免疫関連疾患発症におけるHLAの役割をタンパク科学・構造生物学の光を当て解明することである。

このためには新しい技術、新しい知見、充実しつつあるヒトタンパクとゲノムさらに病原体ゲノムなど各種データベースを縦横に活用しながら、新しい視点で研究を推進しなければならない。そこで4つの柱を立てた。

A01 HLAゲノムの多様性と多型性(猪子 英俊 / 椎名 隆):HLA遺伝子領域を中心とした、最大10Mbのヒトゲノムの多様性と多型性の全貌解明

A02 HLAタンパク分子とペプチド(横山 茂之 / 西村泰治):日本人に特有のHLA、および疾病と相関するHLAがそれぞれ結合するペプチドとの複合体の高次構造解明
さらにHLA結合ペプチドのレパトワおよびHLA結合モチーフの解明

A03 HLAの進化(颯田 葉子):HLA多様性と多型性の創生と維持機構の分子進化学的解明

A04 HLAと疾病(徳永 勝士 / 笹月健彦):HLAと相関する免疫応答および免疫関連疾患の病因解明

ここで得られた全ての成果を基盤としたHLA統合データベースの構築(今西 規)

すでに述べたようにHLAはヒトゲノムの中で最も高度の多型性を示すこと、外来病原体由来のペプチドと直接結合することから、進化の源泉である「多様性の創出」と「環境要因との直接相互作用」という要因をすでに兼ね備えていることになる。このことからHLAの成り立ちの進化学的解明は、多様なHLAと多様な病原体のタンパクーペプチド相互作用というレベルで解析が可能となり、生物進化の一つの優れたモデルを提供することになる。これが、本研究課題の大きな特徴の一つである。その中でも日本人集団および白人集団それぞれにおいて、かつて感染防御という正の選択を受けたと考えられる最も頻度の高いそれぞれのHLA(あるいはHLAハプロタイプ)が、かつては致死的であったであろう自己免疫疾患の原因になっているという事実は、どのように進化学的に説明されるのか興味深い課題である。

第二の特徴は、ペプチドと結合し、それがT細胞抗原受容体(TCR)に認識されて初めて機能が発揮出来るHLAの、これら抗原ペプチド、TCRとの複合体の高次構造の解明である。HLAの多様性(HLA-A、B、C、DR、DQ、QP)と多型性そしてそれに由来した免疫機能における多様性と多型性の理解のためには、HLA・ペプチド・TCR相互作用の解明が新しい領域を開拓すると期待して企画した。そしてその期待通り全く思いがけぬ知見が得られつつある。

本研究課題の特徴としてもう一つ付け加えておくべきは、HLA研究者集団についてである。HLA発見の端緒は個人差(多型性)である。ある患者の血情によって、ある人の白血球は凝集するが別の人の白血球では凝集がみられないという、丁度赤血球のABO型発見と似通っている。当初この多型性は妊産婦由来の血情で検出されたことから、質の良い(特異性の高い)血情を世界中の研究者が収集し、これを交換することによって研究が進展した。以来2年或いは3~4年に一度国際HLAワークシップ&カンファレンスが開かれ、日本も1991年横浜にて主催した。すなわち今でいう国際コンソーシアムを形成し、血情、白血球、DNA、プライマー、オリゴマーなどの交換、タイピング法の比較と統一、さらには患者サンプルの国際的収集と解析など、1960年代後半から実に半世紀にわたる親密な協力と激しい競争が現在に至るまで続けられている。このように知識と技術試料との共有を基盤としつつも激しい競争を生き抜いた集団である。

長いHLA研究の歴史と伝統の中で、その延長線上に新知見を蓄積していくだけではなく、そこに構造生物学や分子進化学の光を当て、しかも革新的技術を導入しながら新しい学術領域を形成し、ヒトの免疫学に新たな驚きを与えることが出来ることを目指して立案した。

免疫学ことはじめ

免疫病理学研究60年。研究に必要なものは何か？

日本免疫学会功労会員
東北大学名誉教授
京極 方久

私は昭和28年（1953）に京大医学部を卒業後、1年間のインターンを経て1954年4月に京都大学医学部病理学第1講座の鈴江懐教授の大学院生として入局しました。最初の仕事は、その当時、ついその前年に米国Harvard大のAH.Coons博士がJEM誌に発表した「蛍光抗体法」を独力で再現しようとしていた濱島義博助手（現京都大学名誉教授）をお手伝いすることでした。濱島先生はその時既に薬学部薬物合成学教室に赴いてfluoresceinの合成には成功され、あの見事な黄金色の化合物は充分手元に在り、その当時はそれを抗体グロブリンに結合させる最後のステップに挑んでおられる時でした。早速そのお手伝いをしたのですが、当時の京大病理の研究設備は未だに太平洋戦争後の荒廃そのもので、ドラフトも無く、吸い込むと急性肺浮腫を惹き起すフォスゲンを使ってfluoresceinを抗体蛋白に結合させる為に isothiocyanate化する作業を、比叡颪を利用して防毒マスクを付けながら屋上で行うと云った危険な作業も入っていました。このような苦労の末に出来たfluorescein標識抗体も往々にして透析精製中に変性沈澱してしまい、その原因を探るのに同じ失敗を何度となく繰り返し、遂に透析する純水の純度、PHの僅かな狂いに起因することを突き止めるのに数カ月をかけたり、クリオスタットの無い時代に、抗原性を失活させないで凍結切片を作る為に魚市場の冷凍庫内で切片を作ったり、あらゆる可能性を探して試行錯誤を繰り返しました。このようにしてやっと一連の手技を確立し、それを使ってArthus反応時の抗原と抗体の動きを追求した論文を書き上げて学位が貰えたのは1962年でした。この蛍光抗体法をはじめとする免疫組織化学法は、此の後の私の半世紀に亘る免疫病理学研究の中心手技となり、そして今の病院病理医としての私の病理組織診断の決め手にもなっています。

1961-1962の一年余りの米国留学から帰国後は、この蛍光抗体法と米国で学んできたI^{125}アイソトープ標識抗体法を用いて、リウマチ熱心炎のアショッフ体の成立機序の解明をして、此処から本式に免疫病理、特にリウマチ膠原病の病因解析の世界に入り込んで行きました。その発表の場所は「日本病理学会」以外は1957年発足の「日本リウマチ学会」、そして1963年発足の「京都免疫生物学研究会」即ち1967年に「日本免疫学会」になる集会でした。そのころの免疫学会は10分の演題に20分の討論時間が続くこともあり、その討論の激しさたるや、壇上で立ち往生する演者が沢山いました。此の学会で私も充分鍛えられました。

このように、研究人生の最初から免疫学に関わった私には、それなりに幾つかの経験的鉄則があります。それは免疫組織化学だけでなく、免疫学研究、特に生きた細胞組織を扱う研究には忘れてはならないものだと今も信じています。然し、最近の学会報告や論文を読んでいて、議論の重要な根拠となっている免疫組織学やフローサイトメトリーの解釈に「？」を感ずることが少なくないので、敢えて此処に紹介したいと考えました。と云うのもこれらの幾つかは、私が初めて云いだしたものではなく、近代科学研究が始まった当初から、多くの先達が繰り返し強調された事だからです。

科学研究、特に実験の際には、その**手技の確立、再現性の確立が必須**です。市販キットでも説明書に書いてある通りにやっても、その原理を完全に理解していない限り、絶対に正しい結果は出ないのです。少なくとも日を変え、人を変えて3回繰り返して何時も同じ結果が出る事を確認してから、目的の検体に当たって下さい。

また目的とする検体には同じ数だけの、しかも相当数の対照例が必要です。この**対照例の選び方が運命を決定**します。理想的には対照群は主題群と検索するテーマ以外は全く同じ背景のものが望ましいです。更に免疫組織染色では、**所謂非特異的染色の除去**が最も重要です。最近の学会発表でも明らかに非特異的染色と思われるものを陽性反応としておられるものが少なくないのは悲しい事です。絶対に染まる筈の無い対照標本が必須です。

次は予想した結果が出ないネガチブデータの意味するものです。若い研究者は期待していたような結果が出なかった時の落胆ぶりは激しく、それが度々だとデータを改竄する不埒者が現れて来る事さえあります。しかしこのネガチブデータの中にこそ新しい事実が隠れている事が多いのです。ですから、この**ネガチブデータの取り扱い**次第でその研究者の命運が決まります。

人の病気の解析に、病人自身を使う事には制限が非常に多いので、人の病気とよく似た疾患モデル動物や、in vitro実験を使って解析することが多くなります。マウスの免疫系は人のシステムに非常によく似ているので、マウスのモデルの貢献は絶大です。私共も膠原病マウスモデルをフルに利用しました。然し一方、形態学的には人のPNにそっくりのSL/Niマウスの動脈炎にレトロウイルスが直接関与していたと云う事実は、マウスは矢張りヒトとは違うのだと云う事を教わりました。**病因解析はモデル動物あってこそ、されどモデルは所詮モデル**は大いなる教訓でした。疾患モデルの陽と陰とでも云いましょうか。

組織細胞の同定には形の異同判定が重要です。しかし形が同じだから同じ細胞だと云う判定は往々にしてとんでもない過ちを導きます。特に所謂間葉系細胞は状況や微小環境の違いに拠る形や機能の変貌は日常茶飯で、私は**「間葉系細胞の七変化」**と呼びました。これも充分に気を付けなければなりません。

私の研究のmotivationは**「好奇心」**でした。ある病変を確認すると、すぐ何でこんな形になったのか？その理由を探したくなりました。**What? から Why? & How?** というステップが私の研究仲間の基準でした。その謎が解けた時の歓びが、また次のステップのmotivationになります。予想した結果が出なかった時にも何故Why?と経過を詳細に検証しました。

私自身は、ただ次々に現れる目の前の問題解決だけで一杯一杯でしたが、一緒に研究に没頭した仲間達が、今は全国の多くの研究施設のリーダーとして、それぞれのテーマで次々と優れた展開をし、その成果を世界に問うているのを見聞して、私たちのルールは間違っていなかったと嬉しく思います。　彼等の**優れた芽を摘まなくて良かった**とつくづく感じているこの頃です。

NKT細胞の発見

理化学研究所
統合生命医科学研究センター
谷口 克

1988年春、大学院生の古関明彦君（現理化学研究所コアPI）が、MIT利根川研究室で、RNaseプロテクションの実験を終えて、一枚のX線フィルムを持ち帰った。

生理的条件下で飼育している複数の純系マウス（Balb/c, C57BL/6, DBA/2など）の脾臓RNAを、in vitroで作成した^{32}P標識アンチセンスVα14Cαプローブでハイブリダイズ・RNase処理した後、プローブと同じ配列を持つ生体内に存在するRNAをゲル電気泳動したものである。驚くべきことに、全マウス系統に長さの異なる1〜2本のVα14Jα18バンドが検出されていた。

このバンドの濃さは全TCRα鎖の2-4％を占める事が分かった。TCRα鎖多様性は10^8あるので、特定のTCRα鎖が出現する頻度は$1/10^8$である。TCRVα数は約100種類存在するので、Vα14に限っても特別なVα14Jα18配列が出現する頻度は、概ね$1/10^8$ x 100＝$1/10^6$であり、常識から考えるとこの頻度ではバンドとして見えるはずがない。しかし、実測値は2-4％であることから、Vα14Jα18細胞は生理条件下で1000-10,000倍もクローン増殖を起こしている事になり、自己抗原を認識する新しい免疫細胞であると考えられた。

Vα14Jα18遺伝子は、1986年T細胞ハイブリドーマから単離したVα14遺伝子で、免疫の常識を覆す幾つかの発見に遭遇することになる。独立に作成した抑制活性を持つT細胞ハイブリドーマ13株のTCR発現を調べるためにサザンブロット解析を行うと、BamH1/Hind III/EcoR1のいずれの制限酵素でも同じサイズのバンドが検出された。当然、異なる受容体の使用が予想されたため、同じサイズのバンドが検出されたことは極めて予想外であった。そこで、13ハイブリドーマ株からcDNAクローニングしたところ、何と4種類のVα14受容体配列に分類できた。それらは、全てVα14とJα18から構成され、VJ結合領域であるN領域はC,A,T,Gのいずれか1個から構成されていたが、グリシンの3番目の塩基をコードする位置であるために、その4種類はアミノ酸レベルで均一な受容体であることが判明した。

その後、RAG-KO/Vα14Jα18/Vβ8遺伝子導入マウスではNKT細胞のみが分化し、T, NK, B細胞はいずれも分化しないことからVα14Jα18受容体はNKT細胞だけに使われる受容体であることが判明し、NKT細胞の絶対的マーカーとなった。

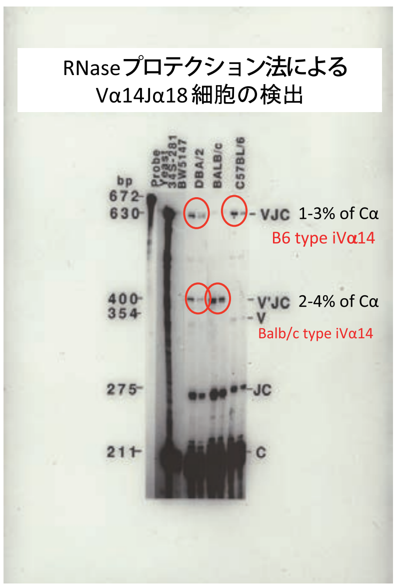
1997年、NKT細胞リガンドが糖脂質であることを発見し、種属に一種類しか存在しないCD1d分子に結合して認識される免疫系であり、通常のT細胞系が外来性蛋白を認識する免疫系とは異なるシステムであることが分かった。Vα14受容体遺伝子は系統発生学的に見ても, CD1dと共進化し、ほとんどの哺乳類で保存されており、進化論的に極めて重要な細胞で、その自然免疫的性状から生体防御に必須の細胞である。

実際, NKT細胞欠損マウスは非SPF環境下では乳児期に死亡する。また、NKT細胞だけを欠損するヒトXLP症候群患者は、自然免疫系も獲得免疫系も正常であるのに、EBウイルス感染で死に至ることから、自然免疫系と獲得免疫系だけでは生体防御には無力で、NKT細胞の免疫系における重要性が良く分かる。

NKT細胞は、直接機能よりも、自然免疫系細胞群の機能を賦活し、獲得免疫系リンパ球のクローン増殖を助け、機能を増強・賦活（アジュバント作用）する細胞である。とくに、リンパ球は1000兆種類の膨大な受容体レパートリーの中から特定の抗原で活性化されたものだけが、選択される仕組みであり、同じ受容体を持つ細胞数が増えることによって、はじめて病原体と闘える。しかしながら、抗原刺激だけでは効率的なクローン増殖を起こせない。病原体に対抗するためには、病原体の増殖スピードにまさる増殖が必要である。それを可能にするのがNKT細胞である。

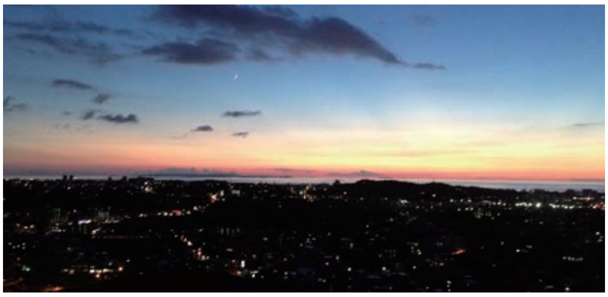
NKT細胞標的がん治療は2011/2103年進行肺がんと頭頸部がんが先進医療Bに認定された。NKT細胞は、NKおよびCD8キラーT細胞を同時に活性化できるため、患者体内に発生する2種類のがん細胞「MHC分子を失ったがん細胞」と「MHC分子を発現したがん細胞」を同時に排除できる唯一の細胞である。

実際、進行肺がん17例に対して行ったNKT細胞標的治療の臨床試験結果は、初回治療だけであるにもかかわらず、再発もなく、60％の症例の平均生存期間（MST）は30ヶ月で、ベストサポーティヴケアのMST4.6ヶ月比べて、有意に延長がみられた。また頭頸部癌の場合は11例全てにおいて有効と判断され、次世代がん治療として注目を集めている。



碧い海・空と米軍基地、攻めてくる太陽光の島にて

岸本 英博
琉球大学大学院医学研究科　寄生虫・免疫病因病態学講座



2013年1月1日より琉球大学大学院医学研究科・寄生虫・免疫病因病態学講座を担当させて頂いております。

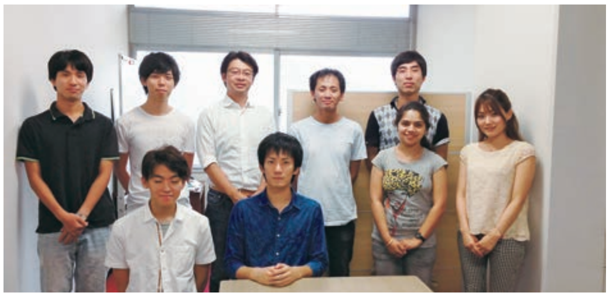
私は、ピンボールの玉のように名古屋（〒465）で生まれ北の医学部（〒001）を経て卒業後すぐに東京大学医学部（〒112）の多田富雄教授のもとで免疫学の研究をスタートし、その後1993年から約12年の間、ここ沖縄のように碧い空と海、軍の基地がある南カリフォルニア／La Jolla（CA92037）のスクリップス研究所にて研究を行っていました。2004年に神楽坂ではなくチバラキ(〒278)の東京理科大学生命科学研究所に着任して、今度は亜熱帯の島(〒903)です。

琉球大学には、ご存知かもしれませんが、免疫の研究に携わる研究室が基礎系のみで5講座あります。特に亜熱帯気候とその位置からマラリヤやデング熱は、すぐそばまで来ていますし、米軍基地には世界中からいつ何時ウィルスが運び込まれて来るか分からない状況なので、寄生虫を含む感染症の防御・制御に関係する研究が成されています。私の担当する講座でも、琉球大学医学部の設立当初から沖縄特有の糞線虫や雨になるとそこいらに這い出して来るでかいアフリカマイマイが持つ広東住血線虫などの研究を行ってきていたそうです（着任してから知りました）。アニサキスなどは、海で飛び跳ねているカツオをさばけば数匹はすぐに見つかります（見せてもらいました）。このように身の回りに意外に多く潜んでいる寄生虫は、ホストの免疫監視とのせめぎ合いで進化・発達してきた生物です。今までの寄生虫学を研究されていた先生方はあまりに「寄生虫」が好きで、寄生虫のクレバーさに感心し、Ivermectinに頼り、私たちの免疫システムが勝てる訳が無いと半ば駆虫することを諦めていたようです。私は「寄生虫」が大っ嫌いで、虫を目の敵にし、免疫システムを信奉する研究者ですので、風変わりな寄生虫免疫学にも手を延ばすつもりでいます。もちろん胸腺での選択屋さんも続けますし、記憶力が低下する年代になりましたが（?）免疫記憶の成立機序の研究も進めるつもりでいます。

沖縄はリゾートです。私の研究室から太平洋、慶良間諸島、東シナ海と270°海が見えます。重低音で頭の上を飛び回るオスプレイも見れます。研究会等に託けて泡盛に魂を持っていかれたい方は、企画を含めてご相談ください。

研究室を開くにあたり

河合 太郎
奈良先端科学技術大学院大学
バイオサイエンス研究科　分子免疫制御研究室



2013年4月より奈良先端科学技術大学院大学（NAIST）バイオサイエンス研究科分子免疫制御研究室を主催することになりました。この場を借りて、これまで指導頂きました免疫学会の諸先生に感謝するとともにご挨拶申し上げます。

NAISTは開学20年を過ぎたばかりの比較的新しい大学院大学です。開学以来初となる免疫学研究室を任されることになり、大変光栄であると同時に身の引き締まる思いです。研究成果を出していくことはもちろんのこと、大学院生達に免疫学の魅力を伝え次世代の免疫学者を育成していくこともここで科せられた私の使命の一つと感じております。

私は、学部4年の1993年、阪口薫雄教授（現、熊本大）の研究室で行ったB細胞抗原受容体を介するシグナル伝達経路の研究をきっかけに免疫学を志すようになりました。当時は、抗原受容体やサイトカイン受容体下流のシグナル伝達分子や転写因子が続々と発見されるとともに、それらの変異が免疫不全や自己免疫疾患と直結していることが明らかになってきた頃でした。こうした内容の論文が三大誌を毎号のように賑わしていたこと、さらに日本の先生が著者としてそれらの多くに名を連ねていることを目の当たりにし、益々免疫学に魅了されるようになりました。そんな中、世界に先駆けSTAT3を精製された審良先生の論文を読み、審良先生のところで研究したいと思うようになりました。運良く大学院生として私が審良研に参加させてもらったのは審良先生が兵庫医科大学で独立された年でした。独立して最初の大学院生ということもあったのか審良先生から直々に研究や実験のご指導頂く好機にも恵まれました。なにより、Toll-like receptorの黎明期から全盛期までを自分の目で見ることができたことは二度とないような幸運な経験でしたし、MyD88やIPS-1といった自然免疫センサー下流で働くアダプター分子の発見を通して僅かながらもこの分野の発展に貢献できたことは望外の喜びであります。良き師と仲間に囲まれながら大切に育てて頂いたことに感謝し、次は自分のラボの学生達を大事に育てていきたいと思っています。

今回こうして独立する機会を得ることができましたが、言うまでもなく周囲の先生のご指導のおかげです。審良先生をはじめ、大学院時代熱心に指導頂きました竹田潔先生、改正恒康先生にはこの場を借りてお礼申し上げます。また、審良研時代をともに過ごし、現在PIとして活躍中の竹内理先生、星野克明先生、植松智先生、石井健先生、Cevayir Coban先生、山本雅裕先生をはじめ多くの先生、また大阪大学から奈良まで一緒に来てくれた助教の川崎君や大学院生達にお礼申し上げます。ここ奈良では、自然免疫を軸にしながらも、新たな研究の原石を求め未知の領域に踏み込んでいきたいと思っています。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。

“激烈”の地での新たな出発

國澤 純
独立行政法人　医薬基盤研究所ワクチンマテリアルプロジェクト

2013年1月より大阪北部の町、彩都にあります独立行政法人　医薬基盤研究所（基盤研）にて新しい研究室を主宰しております國澤と申します。この場をお借りして免疫学会の諸先生方にご挨拶申し上げます。

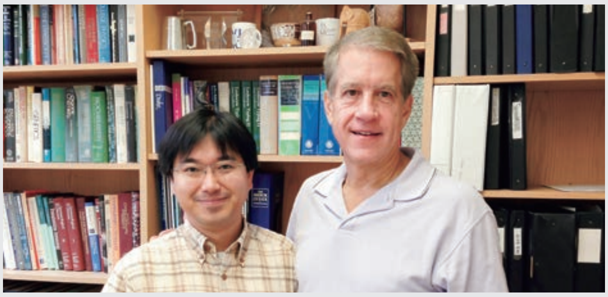
私は大阪大学（阪大）薬学部の学生だった時に、眞弓忠範先生（現、名誉教授）が主宰されていた薬剤学教室に所属し、そこでDrug delivery system（DDS）を用いたワクチン開発というテーマを与えていただいたのが免疫学との出会いでした。眞弓先生からは「仕事をするからには一流であれ、一流であるために努力することに激烈であれ（“激烈”が眞弓研の合い言葉になっています）」「細胞を敬い、細胞から学ぶ」「刑事コロンボ方式」など研究者としての心構えから、研究の立案・進め方まで、研究者としての基礎を一から教えていただきました。また眞弓研時代の先輩や仲間とは、現在も異分野研究など色々な面で良い関係を構築しております。修士2年からは、当時、阪大の微生物病研究所（微研）にありました清野宏先生（現、東大医科研所長）の研究室と粘膜ワクチン用のDDS開発というテーマで共同研究をさせていただくことになり、博士課程を終えるまでの4年間、薬学部と微研を往復する日々を過ごしました。その生活の中で、清野先生の語られる「サイエンスドリーム」にすっかり魅了された私は、同じく清野先生が強調される「世界に飛び出す」ことの重要性を感じ、学位取得と同時に米国カリフォルニア大学バークレー校に留学いたしました。バークレーでは、阪大で学んだ粘膜免疫やDDSではない新しい事を学ぼうと思い、生化学をベースにした抗原プロセッシングに関する研究をされていたNilabh Shastri教授に師事いたしました。Shastri先生からは新しい研究領域の知識や技術だけではなく、緻密な研究立案、解析、論文執筆の方法などを教えていただき、色々な面で研究の物差しが大きくなったように思います。また当時、バークレーで共に切磋琢磨したポスドクや大学院生が現在、様々な国で独立しており、国内外の学会などで再会できるのも楽しみの一つになっております。

2004年に東大医科研の清野研のスタッフとして採用していただいてからは、脂質メディエーターであるスフィンゴシン1リン酸を介した腸管免疫制御に関する研究を起点に、食餌性成分や腸内細菌といった腸内環境因子と免疫との関係に興味を持ち研究を進めてきました。清野研では多くの優秀なポスドク、学生、テクニカルスタッフに恵まれ、約9年間非常に充実した研究生活を送ることが出来ました。また清野先生始め多くの先生方のご厚意により、現在も医科研の教員を兼任させていただいており、大阪と東京の二極体制で研究を続けております。

基盤研は阪大吹田キャンパスから車で10分程度の所にあるワクチン開発や創薬に特化した研究所であります。研究者としての出発点である大阪で自らの研究室を持ち研究できることに感謝しつつ、これまでの基礎研究から得られた知見をより応用的に発展させる研究を進めております。「激烈」の精神が現在の研究環境にどの位フィットするのか分かりませんが、これまで学んだことをうまくブレンドし、研究に一丸で取り組んでいける強い研究グループを構築していきたいと思います。免疫学会の先生方におかれましては、引き続きご指導とご鞭撻をよろしくお願い申し上げます。また現在、ポスドク、大学院生を募集しております。企業との共同研究も積極的に行っておりますので、粘膜免疫を標的としたワクチン開発や創薬に興味をお持ちの方は是非ご連絡下さい（http://www.nibio.go.jp/vaccine_material_project/index.html）。

緑多き学術都市Durham in North Carolina ~Duke University 留学記~

吉崎 歩
Duke University Medical Center, Department of Immunology



Thomas F. Tedder教授(右)と共に。

Duke University Medical Center, Department of Immunology, Tedder Labへ留学中の吉崎　歩です。ここへは佐藤伸一先生(東京大学皮膚科学教室教授)のご紹介で2011年4月より留学させて頂いております。Duke Universityと言えば、昨年、Robert Lefkowitz教授が7回膜貫通型G蛋白共役レセプター発見の功績により、ノーベル賞を受賞されたことでも皆様の記憶に新しいかと存じます。Duke Universityの所在するDurhamはNorth Carolinaの州都であるRaleighより車で30分ほどの距離にあり、またワシントンDCからは車で5時間ほど南に行った場所に位置しております。Durhamの隣のChapel Hillという街には、血管炎の分類で有名なThe University of North Carolina at Chapel Hill (UNC)があり、Duke UniversityとUNCを中心とする地域は、近辺に存在する多々の研究施設と大学を含め、全米でも有数の学術都市として、その名を広く知られています。Duke UniversityではDepartment of ImmunologyとMedical centerの連携が密に取られており、また、UNCとの大学の垣根を越えた共同研究が盛んに行われていることも学術都市の名をより顕著にしているようです。Durhamはとても落ち着いた緑の多い街で、大学構内にはリスが駆け回り、ときとしてウサギやシカも姿を見せることがあり、図書館や研究施設の充実はもちろんのことながら、心を落ち着けて、しっかりと学問をやる上において、これ以上無い環境が整っております。さて、私の所属するTedder Labですが、主任教授のThomas F. Tedder教授はgodfather of the B cellの誉れ高いMax D. Cooper教授の直弟子にあたられ、彼の師と共に、B細胞研究の第一人者と評されています。したがって、教室のメインテーマはおのずからB細胞についてとなりますが、その中でも私に与えられている課題は、regulatory B cellに関するものです。近年、様々な病態において、多くの注目を集めるようになったregulatory B cellですが、今回の留学期間中、大変幸運なことにその研究成果をNature誌へ出版することが出来ました(Nature 2012 491;264-268)。Tedder Labでの研究は、Tedder教授はじめ教室員との活発でかつ建設的なdiscussionと、Tedder教授自らの直接的な指導によって成り立っています。今回の成果も、まさにこの恵まれた環境による賜物です。このような中で、臨床のduty無しの、持てる力100%を尽くして研究者としての研鑽を積んでおります。来年の4月に帰国が決まっておりますが、日本に戻った際には、医学者として留学前よりも一層、確たるscienceに基づいた治療と、患者さんの利益につながる研究を行えるよう、残りの留学期間を大切に過ごして行く所存です。

ミシガン留学記

左端；筆者　左から5番目；Nunez教授
Gabriel Nunez Lab, Department of Pathology,
University of Michigan

松岡（中村） 悠美

平成21年、千葉大学大学院を卒業、同年よりG-COEプログラムの特任研究員として採用して頂き、期間中より米国ミシガン大学のGabriel Nunez教授の下に留学させて頂いております。大学のあるアナーバー市内は冬が寒いと言う欠点を除いて、夏は適度に暖かく緑に囲まれた閑静な学園都市でむしろ千葉よりも治安も良く研究にもアウトドアにも最適です。私の大学院時代の研究テーマは「肥満細胞における細胞内微生物認識受容体(NLRs; Nod-like receptor)の機能解析」でした。大学院時代に短期留学という形で2ヶ月お世話になったこともあり、大学院卒業時にNunez教授にお願いしたところ、給料などの助成金のサポートをある程度自力で得ることを条件に研究員として採用して頂きました。もともと、社交的な方ではありませんので、留学当初はアメリカという文化、価値観、言語もの全く異なる異世界にストレスを感じ、人と会うのすら苦痛に感じる時期もなかったわけではありません。しかし半年もして馴れてしまえば研究員というポジションの雑務は明らかに少なく、研究も私生活も日本よりも自分の好きなペースでできるラボであるという事に気づき、居心地も良く気づけば4年半が経過しておりました。そんな、ボスやラボメンバーに支えられ、気づけば主人と息子という新しい家族が2人も増え、Nunez教授には「Yumiは本当にproductive」だと笑い話にされております。

ラボの中はと言いますと、Nunez教授は細胞内微生物認識受容体の分野の第一人者でいわゆる大御所の1人ですが、頭脳明晰なだけでなく大変気さくで優しく、そのボスの雰囲気を反映してかラボ全体が協力して良い雰囲気を出せていると思います。3ヶ月に一度ほど回ってくるdata presentation以外にも週に最低1～2回（ラボにいらっしゃるときはほぼ毎日かもしれません）はボスがそれぞれのメンバーのデスクにやってきて新しいデータやアイデアをディスカッションします。また腸管免疫を中心に多くのメンバーが研究をしており、他のメンバーとの会話も皮膚科の教室出身の私には大変勉強になりました。

留学便りを書いていますが、9月付けで日本への帰国も決まりまして、現在は帰国準備に追われる毎日です。数ヶ月前に帰国を決めましたが、日本に帰国することを希望する私の将来を心配して、理研でプレゼンをする機会を準備して下さったり、日本で研究をスタートさせるにあたり、今後のプロジェクトについて話し合いの時間を何度も割いて下さったりと、Nunez教授には大変感謝しておりますし、このラボに所属できた事を非常に誇らしく思います。日本に帰りましたら元の所属先の千葉大学皮膚科で研究をスタートさせます。今後とも免疫学会の先生方にはご指導頂けますようこの場をお借りしてお願い申し上げます。

University of Birmingham (UK)より

今年のSummer Lab. day outにて。左手手前より二人目がProfessor Graham Anderson、右手奥より二人目がDr. William E. Jenkinson、右手一番奥が著者。
Medical Research Council Centre for Immune Regulation,
University of Birmingham, UK

中村 恭子

2008年6月より英国バーミンガム大学でポスドクとして働いています。バーミンガムはロンドンより電車で北西に1.5-2.5時間、イングランドの真ん中にある都市です。The birthplace of heavy metalとして知られており、産業革命時より重工業を中心として発展してきたことと、多くのHeavy metal 名バンドを輩出してきたことの二つの意味があります。

博士課程最終年の時、漠然と制御性T 細胞の胸腺内分化に興味があり、胸腺に関する文献を調べていたところ、胸腺髄質形成にlymphoid tissue inducer cell (LTi)が重要であること、さらにAireの誘導にはLTiに発現しているRANKLが関与しているというGraham Anderson lab.からの論文に出会いました。分かりやすい英語、シンプルながらも的確に証明していく方法に感銘を覚え、ポジションの有無についてメールしました。幸運なことに胸腺研究の経験が全くない私でも興味を持って下さり、Grahamが応募して下さったWellcome Trust VIP Awardsが採用され、最初は3カ月の契約で渡英しました。数か月の契約更新を何度か繰り返した後、LecturerのWilliam Jenkinson先生が応募したグラントが当たり、2011年より3年も置いてくれることとなり、WillとGrahamの懐の深さには感謝してもしきれません。

グループはGraham、Willの他にラボマネージャー1名、私を含めポスドク3名、PhDの学生2名、Masterの学生2名からなります。ラボの雰囲気はとても良く、実験中も学生の歌声が響くこともあります。毎日10時半と15時半はお茶の時間で、Common roomで雑談に花を咲かせます。最近は隔週ですが、月曜日に持ち回りで手作りのケーキを持って来ることになっています。

週明けの朝に先週の実験結果・今週の予定・妊娠マウスの割り当てについて30分～1時間の簡単なミーティングがあります。マウスの世話やTime matingは動物施設のスタッフがしてくれるので、胎児胸腺を主に使って研究する私達は大変助かっています。必要があれば週のどこかで個別にボスとミーティングする時間があります。GrahamもWillもとてもフレンドリーで、どんな小さな疑問でもオフィスにいつでも聞きに行くことが出来ます。二人ともDiscussion好きで、他のラボのPIがオフィスにいらっしゃる時などは議論が白熱して、数時間は入れないこともあります。しかし頻繁にラボにも顔を出し、"How's going?"と声をかけてくれるのでオフィスに入る機会を逃しても大丈夫です。学生の指導にも定評があり、GrahamやWillの下でPhDを取りたいという学生が大勢面接にやってきます。Positionが限られた中で選ばれた学生達なので非常に優秀です。定時で仕事を終える人が多いのですが、時間内に仕事を終えられるように何事も計画しているからだと思います。共働きが当たり前で、特に小さい子供がいる人は、ただでさえ給料の半分が飛んで行ってしまう保育園から分単位で延長料金を請求されるので、そうせざるを得ないようです。GrahamやWillは特に論文執筆のスピードが速く、数日もあれば草稿が出来上がってしまいます。PIに必要な能力を目の前にして、今後の身の振り方について考えさせられるきっかけとなりました。

最後に博士・修士とご指導賜りました武田俊一先生、坂口志文先生はじめ諸先生方、履歴書をGrahamに送ってくださったZoltan Fehervari先生、幾度と実験の危機を救って下さいましたGrahamの親友の高浜洋介先生及びラボの皆さま、周りに日本人が居ない中ロンドンより生活の知恵を授けて下さいました廣田圭司先生ご夫妻、今回投稿の機会を下さいました堀昌平先生をはじめとする編集委員の先生方に深く感謝申し上げます。

「免疫ふしぎ未来2013」開催報告

免疫ふしぎ未来2013実行委員長
東京理科大学　生命医科学研究所　分子病態学研究部門
理化学研究所　統合生命医科学研究センター
サイトカイン制御研究チーム
久保 允人

日本免疫学会主催による一般社会向けの科学コミュニケーション活動「免疫ふしぎ未来」の開催も平成19年から数えて今回で6回になる。今年はお盆明けに国際免疫学会(ミラノ)の開催を控えていたため、8月11日(日)に『研究者と話そう! 見る・聞く・ふれる 免疫学!』をキャッチフレーズに前倒しで開催された。この夏最高の真夏日となった東京お台場•日本科学未来館で、例年のようにショートトーク、パネル展示、観察•体験アトラクションの3つのコーナーに、子供連れの大人から中高校生まで2287人に及ぶ来場者を迎えて、大盛況のうちに開催できた。これも、ひとえに、本活動へ協力くださった実行委員および支援委員ならびに多くのボランティア協力員の方々をふくめた126名の方々の献身的な協力のおかげである。ピーク時300～400名/時間の来場者を迎えるのは、初めての経験であったので戸惑ったことと思うが、混乱もなく、本イベントを完了できたことは、関係者全員のご協力によるところが大きい。ここに記して、すべての関係者一人一人の方々に厚く御礼申し上げる。

今回、「免疫ふしぎ未来2013」を開催するにあたって、実行委員会が目指したものは、日本免疫学会による社会還元活動の「社会へのより深い定着と更なる普及」である。免疫病として幅広く認知度があるアレルギーや感染症に留まらず、これまで免疫とは無縁と思われた肥満や脳梗塞などの心血管病、歯周病などと免疫の関係を衆知する事で、免疫学を少しでも身近なものに感じて貰うことを期待してショートトーク、パネル展示を企画した。また、昨年度まで長年親しまれてきた胸腺の模型やT細胞による抗原提示のシミュレーション模型の老朽化にともない、顕微鏡標本作製と観察の新しい試みへの切り替えを行った。チラシ•ポスターは、第1回から使用されているロゴマーク•イメージを継承し、文部科学省からの後援の基、教育委員会を介した2341校の小中高等学校へチラシ配布(都立進学校には理科系教諭経由で)を行った。広報による個人的なFacebookとTwitterの開設、未来館公式HP、Facebookページへの掲載、新聞、雑誌を介した広報に加え、教育ネットサービスでの広報(リバネス)科学雑誌や新聞も行った(担当責任者:田原聡子先生)。また、ショートトークコーナー(担当責任者:高橋 宜聖先生)は、病気と免疫とのかかわりを基礎と臨床の両面から分かり易く説明することを目的とした。山中伸弥博士のノーベル賞受賞で話題性が高い「iPS」の免疫との関係を紹介することで、より広く一般の方々に興味をもって頂けた。観察•体験コーナー(担当責任者:茂呂和世先生)では、昨年に引き続き目に見える形で抗原抗体反応を体験できる赤血球凝集反応(井関將典先生)、ヤツメウナギ・カエル等の生き物のコーナー(新田 剛先生)、寄生虫コーナー(石渡賢治先生)、放射線のコーナー(島田義也先生)、さらに、蛍光顕微鏡で実際に動く免疫細胞を実体験するアトラクション(岡田峰陽先生)、腸内細菌の紙芝居(ヤクルト広報室と新幸二先生)に加え、本年から血球塗抹標本を自分たちで染色して顕微鏡観察をする新しいコーナーをスタートした。この試みは、準備した血球塗抹標本400枚すべてが午後3時すぎには終了してしまうほど盛況で、顕微鏡コーナーは終日観察を待つ子供達で溢れていた。パネル展示(担当責任者:秋葉久弥先生)は、従来の免疫の歴史、基礎、臨床に加え、「歯と免疫」(東みゆき先生)、「iPS細胞を使って免疫を再生する!」(中内啓光先生、西村聡修先生)、「iPS細胞技術を使って、がん細胞を殺すT細胞を大量生産!」(河本宏先生)を新設した。また「放射線の基礎知識」「放射線の人体への影響」「医療への放射線利用」「こどもの放射線影響を一緒に考える」(以上4点、島田義也先生)と新学術領域「免疫四次元空間」のパネルを更新した。ボランティア協力員(担当責任者:中江進先生)の募集も、年々自発的な申込みが増加傾向にあり、高校生物で免疫を指導されている先生や、学部学生(Carleton College)からのボランティア参加もあった。

今年のイベントで特に印象的だったことは、愛知教育大学付属岡崎中学校一年生からのインタビュー申し込みである。前もって質問(免疫学がこれから進むのはどんな道?それは病気のない社会にどう貢献できるか?そのために必要なものはなにか?)が送られ、当日は理事長(斉藤隆先生)と理事(高浜洋介先生)に対応して頂いた。これは、教育機関へのチラシ配布の効果を反映しているとともに、生命科学に高い関心を持つ小中高校生への本学会の広報活動が効果を上げている証として、嬉しい依頼でもあった。トーク会場でも、丹念に会場でメモをとっている小中高校生や彼らからの専門性の高い質問が多くみられ、若い世代の生命科学に対する関心の高さが感じられる光景であった。

来場者の約半数にあたる1022人から回収したアンケート調査は、現在集計中段階ではあるが、全体の傾向としては驚いたことに今回初めて参加する来場者が約90%を占めていたことにある。初めての来場者の多くが「未来館に来てチラシを見て来場した」「未来館のHPやFacebookを見て来場した」であった。興味を惹いたコーナーとしては「免疫入門」「iPS」が断然の人気で、次に「標本作成・観察」に人気があった。

以下がFacebookやアンケートに寄せられた意見の一部を紹介する。「ショートトークにいましたが、実際の病気で、アトピー・リウマチ・食物アレルギーも記憶に鮮明だし、インフルエンザの不活化の話ももっと詳しく知りたい。」「とっても面白かったです!来年も行きたい!物理も化学も生物も、そして医学も、ここ5年10年ですごい発展があって、この先の10年もとても楽しみです」「スマホとかIT分野よりも注目せなあかん」「免疫ふしぎ未来2013はこれが無料なの!とびっくりするくらいの資料や展示内容や体験が出来て、立派な夏休み自由研究になりました。iPS細胞も見れ、スタッフの皆さまもわかりやすく丁寧に説明、対応して下さって感謝です」「イベントとても楽しかったです。来年もぜひ参加したいですが、ショートトーク、人があふれていたのでもう少し大きな会場にならないかなぁと思いました」「スタッフが非常に分かり易く説明してくれた」「是非複数日開催して欲しい」「是非多くの場所で開催して欲しい」等々好感的な多くのコメントを頂いた。また、免疫学会に期待することとして目立ったのが、「病気の治療法の開発をして欲しい」と「世界レベルの研究をして欲しい」であったことは、一般の方々が持つ我々研究者への期待の大きさを感じ、改めて身が引き締まる思いになった。

長年に渡る日本免疫学会によるこのような活動によって、免疫学という科学研究の重要性に対する認識が一般社会に定着し、普及しつつあると実感するとともに、活動の持続性が生み出す波及効果の大きさは言葉には言い尽くせない。現在、アンケートの集計を行っているところであり、来場者の感想などを踏まえ、実行委員の先生方からの御意見や御指摘も含めた報告書を作製しているところである。これら次回開催へ向けた参考資料を作成することで、本イベントの継続に繋げていきたい。最後に、本科学コミュニケーション活動を支えてくださった斎藤隆免疫学会理事長ならびに免疫学会会員の皆様には、今後とも御支援•御協力を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

実行委員:秋葉久弥(順天堂大)、浅野謙一(東京薬科大)、安達貴弘(医科歯科大)、新幸二(理研)、井関將典(国際医療センター)、石渡賢治(慈恵医科大)、大谷真志(東理大)、岡田峰陽(理研)、大洞将嗣(医科歯科大)、海部知則(東理大)、後飯塚僚(東理大)、佐伯晃一(総研大)、七田崇(慶応大)、反町典子(国際医療センター)、高橋 宜聖(感染研)、田原聡子(筑波大)、中江進(東大医科研)、西山千春(順天堂大)、新田 剛(国際医療センター)、原田陽介(東理大)、茂呂和世(理研)、横須賀忠(理研)
支援委員:秋山泰身(東大医科研)、河本宏(京大)、佐藤健人(東海大)、渋谷彰(筑波大)、高木智(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(東京医大)

サマースクール報告

サマースクール報告
感染遺伝学分野
オーガナイザー代表 山崎 晶

7月30日から8月2日まで、博多湾の海の中道で、日本免疫学会主催、第15回免疫サマースクール in Hakata「セレンディピティ～免疫学の金印を見つけるには～」が開催されました。「何かを発見する能力」は、なかなか言葉で伝えられるものではなく、大発見を成し遂げてきた先生方と直接交流することで、少しでもその「感覚」が若い人たちに伝われば、という思いで今年のスクールを企画しました。日本全国から93名のスクール生が参加し、講演はイントロダクトリーコース3演題、レギュラーコース20演題で行われました。連日雨という天気予報にも関わらず、連日快晴で35℃を超える暑い4日間となりました。

講演では初日映像や音響の不手際もありましたが、それを補って余りある先生方の素晴らしい講演に助けて頂きました。今年はとりわけ、先生方の研究人生での体験談なども盛り込んでお話し頂くようお願いしました。どの先生も発見にまつわるエピソードを含めて様々な楽しい/苦しい研究者人生を語って下さり、スクール生にとって印象深い講演となりました。特に、稲葉カヨ先生が最後にさらっと仰った「うまくいかなくても、あんまり気にしない」というメッセージはスクール生への何よりのエールになったのではないかと思います。

今年はポスター発表を免疫学会のように自由に閲覧できる形式にしました。初学者同士ではなかなかディスカッションにならないのではないか、という心配から、各ポスターに教育推進委員を中心としたチューター（ファシリテーター）を配置しました。ところが、ほとんどのポスターでチューターが不要なほど活発な討論が自主的に行われており、非常に頼もしく感じました。

また、今年はオブザーバー参加として、高等学校の先生にも参加頂きました。高校生に免疫学の「何を」「どのように」教えていくか、という点についてもいろいろと討論できたことは良かったのではないかと感じています。

遠足は昼食を兼ねて志賀島に行きました。予算と相談しながら最後に思い切って加えた「サザエ」の一品にほとんどの人が気づいていなかったのは残念でしたが、猛暑の中、海岸で遊んでいた参加者も多く、適度なリフレッシュになったのではないかと思います。

昨年からの企画「免疫学者を囲む夕べ」は、ほぼ昨年と同じスタイルで行いました。雲の上のような先生方と同じ視線で話す、という経験はやはり貴重なようで、スクール生のみならず、講師の先生方にも好評でした。複数の先生方と話せるアレンジや、海外のスクールで行われているような、データの解釈を討論する企画、なども今後面白いかもしれません。

少し予算を節約した2日目の夕食はやはりてきめんで、量、質ともに相当不評でした。フェアウェルパーティ（BBQ）は、協賛のサポートもあってある程度内容を充実させることができました。大濠公園の花火大会も対岸から上がり、夏らしいフェアウェルパーティになりました。一方で、ここでも熱いdiscussionが繰り広げられたテーブルもあり、ビュッフェ形式のため満足に食べられなかったという声も聞きました。3日目の昼食はランチョンセミナー形式（弁当）でドイツスプリングスクール2013参加者からのミーティングレポートを実施しました。スクール生に、免疫学会ではこのような学生派遣の制度があるという紹介、また、講師の先生方には実際の参加者からの報告、を兼ねる意味で、有意義であったように思います。

とりわけお忙しいスケジュールの中、時間を割いて参加くださった講師の先生方、長い準備期間いろいろと議論を重ねた教育推進委員（オーガナイザー）の先生方並びに日本免疫学会事務局浅井さん、献身的なサポートをしてくれたスクールアシスタント、サポーティングスタッフの皆様に心から御礼申し上げます。また、積極的に参加し、同世代の仲間を作り、講師の先生方にも果敢に議論を吹っかけ、活発にスクールを盛り上げてくれたスクール生にも大いに助けられました。質問が出ないのではないか、酔ってプールに飛び込んだりするのではないか、ビーチに行ったまま講演に帰ってこない学生がいるのではないか、などいろいろな心配は全て杞憂に終わりました。スクール生にとって、このサマースクールが楽しい4日間であったなら、そして、今後の何かの「発見」に繋がる体験であったなら、オーガナイザー代表としては心から嬉しく思います。開催に協力して下さった全ての方に心より御礼申し上げます。

“serendipity”と私のサマースクール

大阪大学大学院医学系研究科
呼吸器・免疫アレルギー内科学
森本 桂子

私は、2年間初期研修医として臨床に携わり、昨年より免疫研究の序についたばかりです。

本サマースクールには、所属研究室から毎年2～3名が参加しています。今回諸先輩方から「免疫研究を始めて1年ぐらい経た頃に、参加するといい刺激になるよ」と勧めていただいたことや、私自身も免疫学の全体像を把握し研究に生かしたいと思い参加しました。ただ、サブタイトルである“serendipity”の本質的な意味は何かと問われると、説明もままならず、4日間の講義・ディスカッションに耐えられるかと一抹の不安もありました、しかし、この不安は熱気に包まれた会場に足を踏み入れるや否や、これから続くプログラムへの興奮と期待に変わりました。

講義はイントロダクトリーコースとレギュラーコースの2部制であり、免疫学の基礎から免疫学テキストを書き換えるほどの画期的データに及んでいました。世界的に活躍されている著名な先生方から、わかりやすく系統的な説明をして頂き、複雑な免疫学の理解を深めることができました。そして、斬新な研究内容を惜しげもなく提示していただき、若手の研究者育成への熱意や成長への期待も感じました。1つの講義を終える都度に、会場からは予定時間を遙かに越える活発な質問が続きました、私も沸き上がる数々の疑問へのヒントを求めて、質問をいたしました。

さらに、諸先生方から、免疫学の歴史的な変遷において、多くの苦労や、それを乗り越えさせた研究に対する信念も伺い、自分自身の迷いや失敗を活かすことの重要性に気づかせて頂き勇気を得ました。

また、近年の研究では、研究計画段階で、社会への還元方法の具体性の明示が求められ、それに応えうるものが高く評価される傾向にあります。しかし、講義を通じて研究の動機、目的の多様性こそが、将来の科学進歩、社会への高い貢献性を担保しているということを知りました。

さらに、本プログラムの魅力は、これに尽きません。様々な分野で活躍する同世代の人たちとの交流の機会が設けられていました。医学だけでなく理学等を専攻する学部学生から様々な領域の臨床および研究に携わる者が集まっており、彼らと毎晩深夜まで、研究論から私生活論に至るまで語りあい、多くの仲間の存在を確認できました。このような経験は、日常では得がたく、研究生活を続ける上で、心強さとともに、研究へのよい刺激となり、貴重な体験でした。

“serendipity”とは、「偶然に、興味深い・価値ある発見をする洞察力」と説明されますが、本サマースクールに参加して、私もserendipityが伴う研究に携われることを願っています。

最後になりましたが、このような実りある研修を企画・運営をしてくださいました講師の先生方、オーガナイザーの先生方、スタッフの方々に心より感謝申しあげます。

未来を拓く
～免疫サマースクール2013に参加して～

聖マリアンナ医科大学大学院 医学研究科 母体・胎児・新生児病態学分野
北海道大学 遺伝子病制御研究所 免疫生物分野
山中 弘之

「山中君、1週間くらい缶詰になってひたすら免疫ばかり勉強する会があるから是非参加してきてください」僕が昨年12月、まだ研究を開始して2ヶ月と少しくらいの時に、僕の直接の指導者であり、第1回免疫サマースクールの参加者である香城 諭先生からこの会の事を知りました。私は、医学部で免疫学を学んできたとはいえ、それは基礎研究の場面で生きる程の知識量には遠く及ばず、そんな中で免疫学をテーマとした研究を行っていたこと、この現状を心配してくださったが故の紹介だったのかもしれません。ただ私は、こんなすごい会に参加するなんて…。と尻込みもしていました。しかし、これだけ免疫学を広く、深く勉強するためのまたとない機会であるという魅力を感じ、この度、第15回免疫サマースクールに参加させていただくこととなりました。

サマースクール当日、その日の早朝の飛行機で札幌を発った関係で、博多の会場につく頃には疲れも出てきてしまい、少々不安なスタートを切ることとなってしまいました。しかし、イントロダクトリーコースとしてまず、小安先生のご講演が始まった時点で僕の状況は一変しました。気づけば、各々の先生方の世界に引き込まれている自分がいる。僕の持ってきた大学ノートにはものすごいスピードでメモが書かれていく。演者の先生方の研究者としての半生が詰まった重厚な内容に魅了されたのでしょう。研究内容はもちろんのこと、研究への信念、人生観などといったお話から、今後僕が研究者として成長していく上での礎を築くことが出来たのだろう。これに尽きるのではないかと思います。

講演以外にも、ポスターセッションにて自分の研究を伝え、聞いていただいたこと、免疫学者を囲む夕べにて、スペシャリストの先生方より我々の素朴な疑問を含め、数々のことを話し合えたこと、そして何より、1日が終わった後にお酒を片手に参加者の皆様と、その日の公演内容、自分の研究なりを肴に免疫学を語り合う。この世界の顔とも言える先生方、僕と同じ博士課程の大学院生、企業の研究者の方、修士の先生、学部の学生さん、さらには高校生物の先生などといった様々な環境で同じ免疫学を学ぶ皆様と語り合えたことは、貴重な体験であることに他なりません。この4日間、免疫学の魅力、これにどっぷり浸かることで、自分自身が実感できる程に色々な意味で成長することができました。

僕が今回寄稿させていただくにあたり、題名とさせていただいた「未来を拓く」という言葉はこの会で、谷口 克先生より頂いたメッセージです。この素晴らしい会に参加させていただいた者として、さらなるステップアップを目指し日々、精進して行こうと思います。

最後になりましたが、山崎 晶先生をはじめとしたオーガナイザーの先生方、サポーティングスタッフの皆様方、そして演者の先生方にこの場をお借りして深く御礼申し上げます。

この会のさらなる発展を祈念しております。

第 42 回日本免疫学会学術集会のお知らせ

会　期：2013 年 12 月 11 日（水）～ 13 日（金）
会　場：幕張メッセ（千葉市）
詳細はホームページ　http://www.jsi-men-eki.org/jsi42/index.html　をご覧ください。

平成 26 年度日本免疫学会通常総会のお知らせ

日　時：2013 年 12 月 12 日（木）11：40 ～
会　場：幕張メッセ 国際会議室（A 会場）
日本免疫学会は特定非営利活動法人 (NPO 法人) であり、重要案件は総会で決定されます。
総会の成立には、正会員 + 名誉会員 + 功労会員数の 1/2 以上の出席（委任状を含む）が必要です。
しかし、従来の総会出席者数を鑑みますと相当の不足が見込まれます。できるだけ多くの会員皆様のご出席をお願いいたします。

平成 25 年　日本免疫学会賞・日本免疫学会研究奨励賞

☆第 16 回日本免疫学会賞

・谷内　一郎氏　（理化学研究所・IMS-RCAI　免疫転写制御研究グループ）
「転写因子による T 細胞分化制御機構の解明」

☆第 8 回日本免疫学会研究奨励賞（五十音順）

・米谷　耕平氏　（理化学研究所・IMS-RCAI　分化制御研究グループ）
「B 細胞抗体産生を司る分子群の機能解明」
・関谷　高史氏　（慶応義塾大学医学部　微生物学免疫学教室）
「核内オーファン受容体 Nr4a による CD4+T 細胞分化制御の研究」
・廣田　圭司氏　（大阪大学免疫学フロンティア研究センター　実験免疫学）
「炎症性 T ヘルパー細胞の機能と制御機能の解明」
・三宅　靖延氏　（九州大学生体防御医学研究所　分子免疫学分野）
「抗原提示細胞による死細胞と結核菌に対する免疫応答に関する研究」
・柳井　秀元氏　（東京大学生産技術研究所　炎症・免疫制御学社会連携研究部門）
「核酸認識・炎症性疾患における HMGB1 の機能解析」

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

CONTENTS

From the Editor
編集長あいさつ

本号が皆様のお手元に届く頃は、秋も深まっている頃だろうと思います。今号では、いつもの各種企画に加えて、科学研究費・新学術領域の領域代表者の先生方に、領域の立ち上げの経緯や、研究費についてのお考えについて寄稿していただきました。研究者にとって研究費の問題は避けては通れない問題であり、特に PI の方、あるいはそろそろ PI になろうかという方には関心が高い話題だろうと思ったのが、企画として取り上げた理由です。また、「うちのとくいわざ」で取り上げた、組織からの細胞の取り方については、それぞれのラボで苦労されて確立された方法を公開してくださったので、学会員の方には大いに参考になるのではと思います。

私は、今回の号の担当をもって、編集長の任を終えることになります。これまでの歴代編集長および編集委員の先生方が企画を練られて、毎号の編集を積み重ねてこられた伝統あるニュースレターですから、新しい企画を出していくということはとても難しいと感じましたが、編集委員の先生方や寄稿していただきました方々のおかげで、新しい企画も立ち上げながら、なんとか任を終えることができたというのが正直なところです。また、編集長を経験して、ニュースレターを楽しみにしている学会員の方がたくさんいらっしゃるということを身にしみて知ることができました。まさに、学会員により支えられ、そして学会員のためのニュースレターであるということを再認識しました。その編集に携われたことは光栄なことでした。次号より、編集長は東京大学医科学研究所の植松智先生に引き継ぎます。新しい風を吹き込んでいただけることと思います。2 年間、有り難うございました。

徳島大学医学部　安友 康二