

JSI

JSI Newsletter

Vol.22 No.2

Spring 2014/04/09

日本免疫学会会報

The Japanese Society for Immunology Newsletter

特集

構造生物学と免疫

日本免疫学会学術集会 / 日本免疫学会学会賞・奨励賞

Ursula and Fritz Melchers Travel Award

Tadamitsu Kishimoto International Travel Award

うちのとくいわざ「ゲノム編集」



CONTENTS

第42回学術集会を振り返って 清野 宏	P3
第42回日本免疫学会学術集会 プログラム編成に関わって 岡本 一男 / 高柳 広	P4
JSI meeting 2013 Gerard Eberl	P5
若手の参加記 小路 早苗 / 小野 さち子	P6
海外からの参加記 宮崎 正輝 / 海老原 敬	P7
第16回日本免疫学会賞を受賞して 谷内 一郎	P8
第8回免疫学会研究奨励賞を受賞して 米谷 耕平 / 関谷 高史 / 廣田 圭司 / 三宅 靖延 / 柳井 秀元	P9
Ursula and Fritz Melchers Travel Awardを受賞して 飯塚 麻菜 / 萩野 崇之 / 尾畑 佑樹 / 久保田 未央 / 永井 恵	P12
Tadamitsu Kishimoto International Travel Awardを受賞して 金谷 高史 / 郭 子進 / 小林 俊彦 / 迫田 ラウール / 夏秋 洋平 / 西本 周平 / 朴 雪花 室本 竜太 / 黒滝 大翼 / 瀬川 誠司	P14
学会報告 椛島 健治 / 平原 潔	P19
特集「構造生物学と免疫」 前仲 勝実 / 加藤一希・濡木 理 / 黒木 喜美子・前仲 勝実 / 稲垣 冬彦 大戸梅治・清水敏之 / 池水 信二	P20
うちのとくいわざ 千葉 朋希・浅原 弘嗣 / 中川 一路 / 藤井 渉 / 伊川 正人 / 角田 茂・久和 茂	P26
免疫学発見物語 天谷 雅行	P33
若手のひろば 土屋 晃介 / 吉本 真	P34
新しい研究室を開くにあたって 常世田 好司 / 桑田 啓貴 / 西山 千春 / 松本 壮吉 / 田中 芳彦	P36
海外だより 杉田 和成 / 川上 直人 / 高松 漂太 / 中司 寛子 / 金 倫基	P38
16th 免疫サマースクールへのお誘い	P41
「免疫ふしぎ未来 2014」開催の概略	P42
インフォメーション・編集後記	P43

日本免疫学会

第42回学術集会を振り返って



第42回日本免疫学会・学術集会会長
清野 宏

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開催を企画・運営する機会をいただきました。本学術集会では、世界の免疫学を牽引する日本免疫学会として、次世代に繋がる学術集会の姿を考える第一歩として、様々な新企画を導入し、試みさせていただきました。近年の学術集会への参加者・演題数の減少が心配されている中、本学術集会では、英語化をはじめとして、様々な新企画を導入いたしましたがおかげさまで、国内はもとより海外10か国から一般参加者数で2000名を超え、演題数も752題となりました。

これもひとえに、会員の皆さん、そして理事・評議委員の先生方のご理解とご協力の賜物でありますこと、実行委員会を代表して、この場をお借りしまして、最初に厚く御礼申し上げます。

近年の免疫学研究では、これまで研究の中心であった分子・細胞レベルでの個々の免疫の場、免疫応答などの発達・機能研究から、イメージング技術やハ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の場と免疫応答の理解へと進んできました。さらに、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・自己免疫病などの予防・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。このような状況を鑑み、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、といった内容を組み込んだプログラムを、学術集会プログラム委員会と学術委員会の皆さんの緊密な連携とご尽力で構成することが出来たと思います。両委員会の先生方のご尽力に厚く御礼申し上げます。

国内学術集会といえども、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という信念のもと、学術集会を通じた国際的交流の強化を目指して、「National, but Open to All Over the World」というスローガンを掲げて、初めて公用語としての英語を導入し、学術集会を企画・運営させていただきました。シンポジウムでは、理事会の先生方のご協力を賜

りながら、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、世界各国の免疫学会との間で、その価値観とサイエンスを共有した国際交流の場が出来たと思います。午後のワークショップでも、テーマごとに選ばれた演題について、英語で口頭発表と質疑応答をして頂きました。最初の試みであり、一部では、かみ合わない場面もありましたが、次の時代を担う若い人達の積極性と活躍を見ることが出来ました。ポスターセッションについては、サイエンスを通じた会員と参加者、そして最新の実験機器・試薬企業展示の国際的交流の場となる環境作りを目指して、初めて“Wine and Cheese”形式で行いました。さらに、プログラム集と抄録集の分冊化や電子化を試み、会員・参加者の皆さんへの利便性向上も試みました。このように、今回の学術集会では、色々な新規の取り組みをさせていただきましたが、その内容を学会の皆様にご覧いただき、今後のさらなる学術集会の進化・発展に役立ていただける事を期待しております。

2020年のオリンピック・パラリンピック東京開催が決まり、1964年に開催したオリンピックのメインスタジアムであった国立競技場が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。世界をリードする日本免疫学会学術集会は国内学会と言う位置づけではありますが、免疫学の国立競技場として、日本の免疫学研究者が近隣のアジア諸国をはじめ海外からの参加者と切磋琢磨する場として、そして国際共同研究創出の場として、世界視点での学術交流の場となることを期待しています。

この場をお借りして、本学術集会の開催にあたり、副会長の高柳広先生、松島綱治先生、三宅健介先生、山本一彦先生、プログラム委員会の先生方、事務局の岡本一男先生、佐藤慎太郎先生、米原遥子さん、そして、学会事務局の外山謙治、浅井保至両氏のご尽力に深く感謝申し上げます。また、斉藤隆理事長をはじめとする理事会そして中山俊憲委員長をはじめとする学術委員会の先生方のご理解とご支援なくして、本学術集会での様々な新しい試みをする事は出来ませんでした。この場をお借りして御礼申し上げます。最後に日本製薬団体連合会、各種財団、賛助企業、賛助会員の皆様には多大なるご理解とご支援を賜りましたこと、厚く御礼申し上げます。

第42回 日本免疫学会学術集会 プログラム編成に關わって



東京大学大学院医学系研究科 免疫学
岡本 一男 / 高柳 広

この度、第42回日本免疫学会学術集会の副会長及びプログラム委員長の重任を清野宏会長より仰せつかり、その重責に身の引き締まる思いで、本学術集会の企画運営に尽力を努めて参りました。また当研究室の岡本助教はプログラム委員会の事務局窓口として、特にシンポジウムのプログラム編成の取り纏めを担当させて頂きました。清野会長のご説明にもありますように、今回の学術集会是「National, but Open Invitation to All Over the World」という志の高いスローガンの下、公用語の英語化やアジア諸国及び欧米各国の海外免疫学会との合同セッションの開催など、シンポジウムはもとより学術集会全体を通して、真に国際化を目指したチャレンジングな会であったといえます。こうした新しい取り組みを具現化すべく、若手の気鋭の先生方を含め、各研究分野を牽引する国内研究者をお迎えし、総勢27名に及ぶプログラム委員会を立ち上げました。さらにはDavid Artis博士（米国）、Florent Ginhoux博士（シンガポール）、Gérard Eberl博士（フランス）、Mi-Na Kweon博士（韓国）、Nicholas J.C. King博士（FIMSA）、Xuetao Cao博士（中国）といった海外の高名な先生方にもプログラム委員として参画して頂き、国際色豊かな学術集會を意識してプログラム編成を進めました。有り難いことに、日本の国内学会であるにも関わらず、皆様二つ返事でご快諾下さり、プログラム立案に積極的に取り組んで下さいました。こうした国内外とのやり取りを要する複雑な体制の中、常にスムーズな運営を支えて下さったプログラム委員の先生方には、深く御礼申し上げる次第でございます。

上述のとおり本学術集会のシンポジウムでは、日本免疫学会の国際交流強化を目指し、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、シンガポール免疫ネットワーク（SIGN）との共催シンポジウムを開催致しました。ここまで大体的に共催シンポジウムを企画するのは初の試みであり、準備当初は果たしてどれだけ実現できるか不安でしたが、清野会長や審良静男先生、竹田潔先生をはじめ多くの先生方のご尽力の御蔭により、多数の学会からご賛同を頂くことができました。また時間的に制限がある中、常に迅速且つ柔軟にご対応下さいました座長の先生方、講演者の方々、また海外免疫学会事務局の方々には心より感謝申し上げます。御

蔭さまをもちまして、多数の海外研究者の方がご参加され、賛美のお言葉と高い評価を頂きました。名実共に国際交流が実現できたのではないかと顧みるところであります。

近年、免疫学に限らず自然科学全般において研究分野の細分化が進み、新しい研究領域の創成も目覚ましいところであります。こうした情勢を反映させ、今回はシンポジウムのセッション数を15個に増やし、Innate lymphoid cellsやHost-microbial interplayといった昨今の免疫学のトピックスを存分に盛り込んだプログラムを企画致しました。さらに、Human ImmunologyやVaccine、Tumor Immunologyといったヒト免疫学に重点をおいたシンポジウムも企画し、基礎研究から臨床研究に至るまで幅広い研究分野を網羅したプログラムを意識致しました。医療における免疫学研究を推進させる重要性が謳われている今日、臨床や創薬研究でご活躍されている研究者の方々にも魅力を感じて頂けるような企画は今後も必須だろうと感じております。

オーバービュートークも英語での講演とし、またお昼時のテクニカルセミナー、クリニカルセミナー等においてもいくつかの講演を英語で実施致しました。完全英語化という試みに関しては様々なご意見があるところと存じます。ワークショップでの英語の質疑応答では実のない議論に終わってしまうケースが見受けられ、学生や初学の先生方にとっては日本語での実施の方が良いのではないかとのご意見もあります。一方で個人的には、海外講演者がワークショップやポスターセッションにまで足を運び、日本人研究者との交流を楽しんでおられた様子が、非常に印象に残りました。完全英語化の是非を今すぐ結論付けることは難しく、何回か試行して初めてその効果が浮き彫りとなるのかもしれない。いずれにしろ、学術水準の高さを保ち、世界トップレベルの研究を推進していくためにも、常に時代の潮流を見据えて、躊躇うことなく新しい取り組みを試みる姿勢が重要であると、改めて実感致しました。

最後になりましたが、日本免疫学会の更なる発展を祈念すると共に、多大なるご協力を賜りました清野会長及び副会長の先生方に心より御礼申し上げます。

JSI meeting 2013



Lymphoid Tissue Development Unit Institut Pasteur

Gerard Eberl

Last year, from December 11th to 13th 2013, I had the honour to be invited to the annual meeting of the Japanese Society for Immunology (JSI), which took place in Chiba. I attended as a scientist presenting new data, as a co-chairman of the session on “Host-microbiota interplay”, and as a representative of the French Society of Immunology (SFI).

I was truly surprised by the extremely high quality of the oral and poster presentations from junior Japanese immunologists. I understood that these young scientists worked hard and made a real effort to present their work in a very professional way. Importantly, I could appreciate this work as, for the first time, all the talks were held in English. For instance, I was at the JSI meeting in 2012 in Kobe, and was frustrated to miss most of the presentations held in Japanese, which clearly were of high scientific interest. I realize that this imposed huge efforts from young scientists who had to share their energy between science and language. Nevertheless, this is a service to the new generation of promising Japanese immunologists, as they will be better trained to communicate their data to the rest of the world, in meetings and publications. Furthermore, as networking is key in science, further improving communication will serve Japanese immunology in the long run and also profit the other countries from the excellent Japanese research.

I was also very happy to represent the SFI. We have taken this opportunity to reinforce the existing links between the French and the Japanese immunology communities, and to foster new ones. In Paris, from November 4th to 7th, the

SFI organized its annual meeting and held a joint session on Mucosal Immunology that was co-sponsored and co-chaired with the JSI and its representative in that meeting, Hiroshi Kiyono. Two junior Japanese speakers, Satoshi Uematsu and Noriko Tsuji, were selected by the JSI to speak in that session, and it was a pleasure for me to meet them again in Chiba, talk science and establish collaborations. In Chiba, I co-chaired the session on “Host-microbiota interplay” again with Hiroshi Kiyono, and me and James Di Santo were the speakers representing the French immunologists. The JSI did a commendable job in selecting two promising young scientists to attend the meeting in Paris, and the SFI will be inspired to do the same in future occasions.

I wish therefore to express my gratitude for the invitation to write these few words, for the invitation to the last two JSI meetings, and to be involved in strengthening the interactions between the French and the Japanese immunology communities. And finally, I wish to thank the JSI for the effort to have all the speakers presenting in English, thereby giving us non-japanese the opportunity to appreciate your science.

若手の参加記

初めて 日本免疫学会に 参加して



国立国際医療研究センター研究所 分子炎症プロジェクト

小路 早苗

今までいくつかの日本の学会に参加してきましたが、免疫学会に参加させて頂くのは初めてでした。私は、オートファジーがウイルスや細菌を排除する、自然免疫のような機能についての研究を発表させて頂きました。少し免疫分野から離れた研究にも関わらず口頭発表の機会を与えて頂き、大変良い経験をする事ができました。まず、免疫学会は英語での発表ということで、日本語で発表を行う、他の日本の学会に参加する時よりもずっと緊張しました。また、使用言語が英語のためか日本人以外の研究者の参加が多く、国際学会の様な雰囲気にとっても驚きました。無事発表を終えた後にいくつか質問を頂き、英語での受け答えをする良い訓練になりました。また、口頭発表する場合にもポスターの準備が必要という、初めての形式に気付かず、直前になって慌ててポスターを作製しました。口頭発表をしたのに、さらにポスターに興味を持って見に来てくれるのか？と心配だったのですが、口頭発表では解らなかつたことへの質問など様々な研究者の方々がディスカッションをしに訪れてくれました。来てくれたのは、圧倒的に海外からの研究者が多かったです。久しぶりに色々な人種の研究者の方々とかなり熱くディスカッションすることができ、本当に楽しかったです。中には私が気付かなかつたことへの指摘やそれを立証するための研究プランまで提案してくれる方もいて、なるほどそういう考え方もあるんだなあと感心することもありました。また、国民性なのか、ポスターの前に待機していると、海外からの研究者の方々が気軽に話しかけてくれました。このような気軽さや積極性は私も学ばなければと思いました。また、毎日、色々なテーマのセッションが開催されており、自分の興味のあるもしくは自分の研究に関連しているセッションを必ず1つは見つけ、情報収集することができました。さらに、ランチセミナーでは、特定の分野の先生がその分野の研究について研究の背景から丁寧に幅広くセミナーをして下さり、自分の研究とは異なつた研究分野について概要を知ることができました。3日間の免疫学会でしたが、大変勉強になり、たくさんの有意義な経験をする事ができました。国際学会さながらで、全ての研究者にOPENな雰囲気がとても印象的で、楽しかったです。

最後になりましたが、反町先生を始め執筆の機会を与えて下さつた編集委員の先生方に厚くお礼を申し上げます。

日本免疫学会への 初参加



京都大学医学研究科皮膚科

小野 さち子

私は前春より京都大学皮膚科博士課程に進学し、研究を始めて間もないにも関わらず、第42回日本免疫学会へ参加し、ワークショップで発表する機会をいただきました。これほど大きな研究学会へ全日程で参加するのは初めての事で、演題数の多さと内容の豊富さにまず驚きました。基礎免疫学についての知識も足りていない中で、発表の内容を十分に理解できなかったものも多くありましたが、シンポジウム、ランチョンセミナー、ワークショップ、ポスターセッションと3日間参加する中で、どのような分野やテーマが現在注目されているのかを実感する事が出来ました。また、シンポジウムでの国内外の世界をリードする研究者の方々の講演は、非常に面白く勉強になりましたし、ポスターセッションを通じて他の研究室の先生方に、今後の自分の研究に役立つような研究手法や疾患モデルマウスについて、詳しく内容をお聞き出来たことは大きな収穫でした。

今回の免疫学会ではほぼすべての発表と討論は英語で行われました。学会の英語化については色々議論がある様ですが、たしかに私の様な初心者にとって少しハードルがあり、英語であることも合わさって他の先生方の発表内容をフォローしきれなかつた点があることは否めません。しかし、ハイレベルな研究をされている先生方が軽々と英語を使いこなしておられる姿は刺激的でしたし、研究者は言語にとらわれてはいけないのだな、と深く感じ入りました。発表をする立場としましても、しっかり準備をしなければいけない、と学会参加への意識も高まりました。ランチョンセミナーのみ日本語で進行されておりましたが、これは逆に、疲れた頭へ丁度良いリフレッシュとなり、かつ内容も非常に興味深いものばかりでとても楽しめました。

個人的な反省点としては、ディスカッションが少なかつたことがあり、次回参加させていただく際には免疫学についてより知識を深め、英語力を高め、疑問点について質問し、そして自らの発表についても、より内容濃く興味を持っていただけるようにできればと思います。

最後に、免疫学会参加および発表に当たりご指導くださった宮地良樹先生、梶島健治先生、そして江川形平先生に深く感謝するとともに、免疫学会を運営されておられる諸先生方に、貴重な経験の機会をいただきました事を厚く御礼申し上げます。

海外からの 学会参加記



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

今回、5年ぶりに日本免疫学会に参加しました。たった5年ですが、色々な変化に驚く事が多々ありました。特に、有名な先生であっても次々と新しい事を発見して新しいテーマを創造されていたり、自分と同年代の先生方が新発見をして分野を牽引していたりする様子を見て、自分ももっと頑張らないといけない!と強く感じました。また、腰が抜ける程素晴らしい発表もあり、質問もできない程でした。学会自体も非常に綿密に構成されていて、日本免疫学会は非常に質の高い学術集会だということを、海外に出て初めて実感しました。

学会発表に関しては、折角日本に帰って来たのに英語での発表でしたので残念でしたが(笑)、大学院生が緊張しながらも英語で発表し質疑応答を頑張っているのを見て、自分が初めて国際学会で発表し、後で胃が痛くなったことを思い出しました。きっと忘れられない経験になると思います。

一つ残念に思えたのは、若い人に失敗することを恐れているような傾向が感じられました。シンポジウムでもワークショップでも、流暢な英語で質問される先生がほとんどで、緊張しながらの辿々しい英語での質問が殆どなかった様に見受けられました。特にシンポジウムに招待されるような一流の研究者が、直接自分の質問に答えてくれる機会など、お金を出しても買えません。こんな貴重な機会を逃す手はありません。海外では、大学院生がかなり積極的に質問しますし、素晴らしい発表では延々と質疑応答をしている事もあります。変な英語だし、とか変な質問で馬鹿だと思われたら、なんて心配なくても誰もそんなに自分の事を気にしていません! 年輩の先生方を遠慮させるぐらいに、もっと大学院生やポスドクが学会を盛り上げても良いのではないのでしょうか。

娘の小学校を見ていると、アメリカでは幼少時から発表の練習をしたり、授業で質問することが評価されたり、確かに訓練されています。先生の話を受動的に聞く日本式とは大きく異なります。また海外にいただけでは英語は上達せず、未だに私の小学生レベルの英語での質問で周囲を固まらせる事が多々あります。しかし研究においては、語学はそれほど重要ではないと思いますし、日本の研究レベルは非常に高いのですから、自信を持って海外の研究者とも渡りあいましょう。その為にも、どんどん失敗して恥をかくても良いのではないのでしょうか。自分の好奇心を大事にして、貪欲に他人の考えを吸収することは、きっと未来の自分の疑問点を解決する鍵になるはずです。

最後になりますが、今回、執筆の機会を与えて頂いた編集委員の皆様にも厚く御礼を申し上げます。



左からMurre研 OBの伊川先生と
縣先生、ボスのMurre先生、筆者。

第42回 日本免疫学会に 参加して



Howard Hughes Medical Institute, Rheumatology Division,
Department of Medicine, Washington
University School of Medicine
海老原 敬

今回、免疫学会に参加するのは5-6年ぶりでした。最後に免疫学会に出席させて頂いた時は、スライドは英語、話すのは日本語でした。登録時、今回から全てのoral presentationが英語になるということを知り、学会の国際化が進んでいる印象を受けました。

出席してみて、とても勉強になったのは、それぞれの分野で世界をリードする研究者達によるOverview talkとSymposiumです。現在はNK細胞、Innate lymphoid cellを研究しているのですが、研究者の常として、どうしても情報が偏りがちです。他分野の興味深い話を総説から聞けるという機会は得がたいものだと思います。ただ、素晴らしいSymposiumが5つの会場で同時進行であるため、何回か究極の選択とダッシュをしました。個人的にはランチョンセミナーに非常に日本的なものを感じました。国際学会では食事の時間はSocializingに当てられることが多いと思います。弁当文化のなせる業でしょうか。今回聞いたどのお話しもとっても面白く、一つの面白い小説を読んだ後のような充実感を覚えました。午後のワークショップの英語化に関しては、きっといろいろ議論があるところだと思います。正直いいますと、もっと混乱するものかと思っていました。後で当人の夢にでも出てきそうなケースも散見されましたが、基本的には順調に過ぎて行った様に思いました。これも一重に座長の先生方の努力によるところが大きいかと思えます。僕が聞いていたセッションで質問が分からず、止まってしまった学生がいました。それに対して、分かりやすく質問を説明し、“OK. You are fine.”と声をかけていた座長の先生。きっと、その学生には“神”に見えたことでしょう。あと、おそらくずっと議論の対象になっている問題だとは思いますが、午後のワークショップの一人当たりの時間が全体的に少ないように感じました。時間が限られているのであれば、ワークショップでOralの採択数を減らすかわりに、Best poster award的なものを設けるのも面白いかもしれません。以上、乱文失礼いたしました。最後に、News letterを執筆する機会を与えて下さった反町先生に感謝いたします。

第16回日本免疫学会賞を受賞して



理化学研究所 統合生命医科学研究センター
免疫転写制御研究グループ

谷内 一郎

この度は、名誉ある日本免疫学会賞を賜り誠に光栄に存じます。斉藤隆理事長をはじめ、選考委員の先生方に深く御礼申し上げます。今後も、この受賞を励みに免疫学の発展の為に研究に精進していく所存です。今後もご指導下さいます様お願い致します。

私は大阪大学医学部卒業時、臓器移植医療に興味を持ち、ひとまず泌尿器科医となりました。医学生の際から移植医療の背後にある免疫という現象に興味を持っており、2年の臨床研修後に大阪大学の博士課程の学生として九州大学生体防御医学研究所の渡邊武教授の研究室に国内留学し、本格的に免疫学研究を開始することになりました。丁度、現東京理科大の北村大介先生がドイツよりES細胞での相同組換えを利用したgene targetingの技術を持ち帰られた時期で、幸運にも教を乞うことが出来ました。私が初めて本格的に培養した細胞はES細胞と言って良く、この技術は未だに私の研究を支えています。当時は熟練者しかES細胞に触れない研究室もあった訳ですから、大胆にも初心者にES細胞を培養させる渡邊研の懐の深さに感謝するばかりです。渡邊研には研究に対して自由な雰囲気があり、研究の奥深さと共に楽しさを学ぶことが出来ました。大阪大から国内留学は2年間で限度と言われたことから、一念発起し大阪大学を中退し九州大学に入学しました。自慢することではありませんが、博士課程中退の経歴を持つ免疫学会賞受賞者は私が初めてではないでしょうか。若かりし頃の無鉄砲な判断とも言えますが、この時に基礎研究の道で生きていく本当の覚悟が出来たのだと思いますし、決断しないと前に進めないことを体験出来たのは大きな教訓となっています。

卒業後はとにかく海外留学すると決めており、幸運にも渡邊先生の御紹介によりニューヨークのDan Littman研究室に受け入れてもらえ、*Cd4* 遺伝子サイレンシングの分子機構研究を開始しました。留学時代のお話は以前ニュースレター(11;1, 2003)に寄稿しましたので詳細は省きますが、留学時代の財産は交友関係が広がったことと自分の研究スタイルの基礎を固めることが出来たことだと思っています。

5年半の米国留学から2002年に帰国し、2004年に理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター(RCAI)で独立する機会を与えて頂きました。RCAIは中央支援が充実しており、若手研究者が独立するには最高の環境でした。低価格で

の安定した遺伝子改変マウス作製が可能でなければ、私の研究の発展はなく、免疫学会賞を受賞することもなかったと思います。

さて、私の研究はT細胞の分化過程、特にT細胞抗原受容体(TCR)信号が相反する細胞運命を誘導する機構を分子レベルで解明することを目的とするものです。胸腺内では、TCR信号の差異は自己応答性T細胞を除去し有益なT細胞を選ぶ「正と負の選択」過程を制御し、その後のヘルパー/キラー系列決定も制御します。TCR信号を介した細胞運命決定機構の解明には、T細胞抗原受容体から核内への信号伝達系を研究するトップダウン型とその結果起こる現象から制御機構を解明するボトムアップ型のアプローチがあります。私はキラー系列決定の結果である*Cd4*遺伝子サイレンシングからのボトムアップ型研究によりキラー系列分化に必須のRunx 転写因子を同定し、帰国後にRunxによるヘルパー系列分化に必須の転写因子であるThPOKの発現抑制機構を解明し、RunxとThPOK間の相互拮抗的制御機構がヘルパー/キラー系列決定の中心的な制御機構である概念を提唱することが出来ました。しかしながら未だTCR信号下流で*Thpok* 遺伝子発現の“オン/オフ”のスイッチとして機能する核内分子機構の解明には至っておりません。ただ候補となる分子や制御機構がまったく見えない状況でも無い様な気がします。免疫学会受賞を励みに、ボトムアップアプローチが細胞内シグナルと出会える様に更に研鑽を積んで行きたいと思っております。

また近年これまでの想定以上にCD4ヘルパーT細胞は分化可塑性を保持していることを示唆する研究成果が多く報告され、T細胞の供給は胎児期に移入してきた胸腺細胞前駆細胞により維持されていることを示す報告もあります。胸腺内での自己・非自己認識に基づく選択機構や系列決定という問題に加え、末梢組織でのT細胞のエフェクター細胞への分化を担保する可塑性の付与や長期的な胸腺細胞前駆細胞の維持等、胸腺内での細胞分化にはまだまだ興味深い問題が残っている様に思えます。私の研究は多くの幸運な出会いに支えられてきました。新たな出会いに巡り会えることを信じて、今後も楽しむことを忘れずに研究を続けていければと思います。今後ともどうぞご指導・ご鞭撻を賜ります様お願い致します。

第8回免疫学会研究奨励賞を受賞して



理化学研究所、統合生命医科学研究センター
分化制御研究グループ

米谷 耕平

この度は第8回日本免疫学会研究奨励賞を賜り大変光栄に存じます。選考委員の先生方並びにご推薦下さった黒崎知博教授に感謝致します。

私は学部学生からの研究室生活を京都大学大学院 生命科学研究所 生体制御学分野(医学研究科 免疫細胞生物学教室) 湊長博教授の研究室にて開始しました。湊研究室では湊教授、服部雅一先生を始めとした多くの人に囲まれながら研究を楽しむことを学び、学位取得まで在籍しました。

その後、理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター 分化制御研究グループ(現・統合生命医科学研究センター) 黒崎知博グループディレクターの研究室に研究の場を移しました。黒崎研究室では今までほとんど扱ったことのないB細胞を研究対象として選んだ上に、黒崎教授の情熱的な!?指導を受けることとなり、自分の未熟さばかりが露呈する毎日で、「果たしてやっていけるのだろうか…」と日々思っていました。気づけば6年の月日が経過していました。黒崎研究室では研究奨励賞の受賞題目ともなる、B細胞が抗体産生細胞へ分化する過程での分子メカニズムの解明を中心とした研究を行うことができました。黒崎研と言えばシグナルの研究室と連想される方も多いと思いますが、私もシグナル分子ERKが抗体産生細胞の分化に必須の因子Blimp1の発現を誘導することを研究室の先輩である保田朋波流博士の導きのもと共著論文として発表させて頂きました。また、アダプター分子CIN85がT細胞非依存性抗原による抗体産生に必須のシグナル伝達を担っていることを明らかとしました。近年の黒崎研究室ではB細胞におけるシグナル伝達のみならず、生体内におけるB細胞の挙動を明らかにするプロジェクトにも力を入れているのですが、その一つとして、記憶B細胞が抗原に再感作した際に迅速な反応を引き起こすことができるのは、転写因子Bach2の発現がナイーブB細胞と比べて低くなっているためであることを報告することができました。

最後になりましたが、今までの研究生活でいろいろな刺激を与えてくれた同僚、後輩を始めとし、ご指導下さった諸先生方に感謝の気持ちを伝えたいと思います。また、今まで周りの方々に支えられここまで研究を続けることができましたが、今後は私からも周りの研究に良い刺激、影響を与えられる様になりたいと思っております。今後とも何卒ご指導ご鞭撻のほどよろしくお願ひ申し上げます。



慶應義塾大学医学部 微生物学免疫学教室

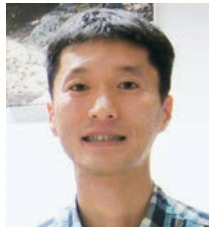
関谷 高史

この度は日本免疫学会研究奨励賞を賜り、誠に光栄に存じます。本賞にご推薦下さいました吉村昭彦教授、選考委員の先生方に心から御礼申し上げます。微力ながら研究成果を残してこられたのも、ご指導下さった先生方、ラボメンバー、心の支えとなってくれてきた家族のおかげに他なりません。

私の免疫学の研究歴はまだ5年程度であり、それ以前に他分野での紆余曲折があります。大学院では、癌治療に貢献するような発見の一つでも多く成し遂げるという、身の程知らずな目標をライフワークとして掲げ、修士と博士課程の5年間で東大分生研の秋山徹教授研究室で過ごさせて頂きました。新規遺伝子のクローニング競争がまだまだ盛んな時代であり、先輩方がその渦中で奮闘する姿を見つつ、自身もハイレベルな環境下で鍛えて頂きました。しかし五万という癌研究者の中で大きな力不足を感じ、視点を変えてみようと考えました。そこで、正常細胞が織り成す生命現象のエッセンスである発生生物学を分子レベルで研究したいと考え、Fox Chase癌研究所のKen Zaret博士の研究室で、肝発生におけるエピジェネティクスの研究に携わりました。Kenはまだまだ未熟であった私を根本から鍛え直して下さい、おかげで一丁前の研究者としてのレベルに到達できたと思います。その分野ではそれなりに重要な発見を幾つかすることができたのですが、一方で当然のごとく、癌研究に対する手掛かりは殆ど得られないままでした。ならば、止まっている細胞だけでなく動いている細胞も研究したら新境地を開けるのではないかと考え免疫システムに注目し、帰国後のラボとして吉村研の門を叩かせて頂きました。30過ぎの免疫学素人を快く(仕方なく?)受け入れて下さったのも、吉村教授の懐の深さに他なりません。そして巡り会ったのが、今回の受賞対象となったNr4aという転写因子です。Treg分化誘導や胸腺セレクションにおける重要な役割を解明できたのですが、それらはこの分子の機能の一部に過ぎません。今回、受賞研究題目に敢えてこの分子の名前を入れたのも、必ずやNr4aがT細胞制御における中心因子として認識される日が来るという確信があるからです。今後の研究でそれら全貌を明らかにしていきたいと思っております。

以上、多くの先生方に無茶を受け入れて頂き、また鍛え上げて頂き、研究生活を軌道に乗せることができました。癌研究の目標は果たせぬまま寿命を全うするかと思いますが、今後はさらに精進し研究に取り組み、また紆余曲折で得た経験や技術を一人でも多くの若手研究者に伝えることで、免疫学の進歩に少しでも貢献していきたいと思っております。

第8回免疫学会研究奨励賞を受賞して



大阪大学 免疫学フロンティア研究センター
実験免疫学

廣田 圭司

この度は第8回日本免疫学会研究奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。本賞にご推薦くださいました坂口志文先生、免疫学会選考委員の先生方に心より感謝申し上げます。また、これまでご指導いただいた先生方、惜しめないサポートを頂いた大学院時代、ポストク時代の同僚、海外留学の際にも支えてくれた家族に心から御礼申し上げます。

私は学部学生の頃に自己免疫疾患の病因・病理に興味を持ち、当時、京都大学再生医科学研究所の坂口志文先生の研究室の門を叩きました。幸運にも、制御性T細胞のマスター転写因子であるFoxp3の研究(後にScience誌に発表)やT細胞信号伝達分子であるZAP-70の点変異による自己免疫性関節炎発症SKGマウスの研究(後にNature誌に発表)が行われていた現場を目の当たりにし、科学研究の面白さだけでなく一流雑誌に論文を発表する難しさを身近に勉強できました。当時を振り返りますと、現在PIで活躍されている先生だけでなく多くの有能なスタッフ、ポストク、学生が切磋琢磨し合える一流の研究環境の中に身を置けたことや、幸運にも、いくつかの研究テーマが同僚のサポートによって実を結んだことなど昨日のように脳裏に蘇ってきます。当時、スタッフの坂口教子先生がラボメンバーの士気を鼓舞するために、「世界に伍してやっていくためにはポストクでも学生でも、オリンピックの舞台でウルトラC級の技(アーティスト)がないと生き残れない」と叱咤激励されており、右も左も分からない体力も技術もない研究初心者には酷な言葉に聞こえました。しかし、競争相手はラボ内でも日本国内でもなく世界中のラボを相手にしている上に学生だからといって容赦はしてくれない現実があり、ラボの中でシニアな立場となった今では努力を重ね一流の研究成果を発信していく重要性を骨身にしみて理解できるようになりました。大学院修了後はCellular Immunologyの基礎を発展させたいと思い、英国MRC National Institute for Medical ResearchのStockinger研究室に留学しました。留学中は主にTh17細胞のエフェクター制御機構ならびに可塑性を明らかにするプロジェクトに関与することができました。これらの研究成果だけでなく、得られた人脈は今後の研究者人生においても大きな財産であり、若い人達にも積極的に海外研究生活に挑戦して欲しいと願っています。末筆ではありますが、これからも若手免疫学者の育成および免疫学会の発展に微力ながら貢献していきたいと考えております。今後とも免疫学会の先生方にはご指導、ご鞭撻を賜りますよう、よろしく御礼申し上げます。



九州大学 生体防御医学研究所
分子免疫学分野

三宅 靖延

この度は、日本免疫学会研究奨励賞を賜り大変光栄に存じます。本賞の選考委員の先生方、ご推薦下さいました山崎晶先生に心より御礼申し上げます。また、これまでご指導ご支援下さいました多くの先生方と研究室メンバーに深く感謝致します。

私は理研の免疫アレルギー科学総合研究センターの田中正人先生の元で研究をスタートさせました。食細胞による死細胞貪食の意義を個体レベルで解明するために、食細胞欠損マウスを作製することにしました。そのために、奈良先端科学技術大学院大学の河野憲二先生の元を訪れ、当時はまだ一般的でなかったジフテリア毒素とその受容体を用いた細胞欠損システムを教授していただきました。すぐさま、そのシステムを用いて食細胞欠損マウスを作製するために、千葉大学の古関明彦先生の元に丁稚奉公に出されました。ようやく完成したマウスとともに免疫センターに帰還し、早速食細胞を欠損させるために、ジフテリア毒素を投与したところ、バタバタと全個体が死亡しました。食細胞なしでは生きられないのか!などと期待しながらも、その後の解析で食細胞とともに肺胞上皮細胞が欠損することで呼吸困難により死亡することが分かり茫然自失でした。しかしながら幸いにも、第二弾のマウスが上手く機能して、脾臓に存在する特殊な食細胞集団が死細胞貪食を介して自己免疫寛容を誘導していることを明らかにできました。

その後、C型レクチン受容体Mincleが死細胞を認識して免疫を活性化させることを発見した九州大学の山崎晶先生の研究室に異動しました。死細胞受容体の研究をする気で九州に乗り込むと、Mincleは結核菌を認識するということが盛り上がっていました。とりあえず死細胞認識は置いておき、結核菌認識の研究を行うこととなりました。紆余曲折の苦労の末にMincleの機能をサポートする分子MCLを発見し、両者が協調して結核菌応答を行うことを明らかにしました。現在は、死細胞のことは心の片隅に封印して、免疫系による結核菌応答の研究を続けています。結核菌の研究は歴史が長いにも関わらず、未だ未解明な点が多く存在することには驚かされます。これらを1つ1つ紐解いていくことが、未だ根絶することのできない結核菌に対する人類の対抗戦略ではないかと考えています。

最後になりましたが、免疫学会の先生方には今後ともご指導ご鞭撻の程を何卒宜しく御礼申し上げます。

第8回免疫学会研究奨励賞を受賞して



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
柳井 秀元

この度は日本免疫学会研究奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。本賞にご推薦下さいました谷口維紹先生をはじめ、ご評価下さいました選考委員の先生方に心より感謝申し上げます。このような過大な賞を頂きましたのも、これまで私を一から導いて下さった先生方のご指導の賜物と存じます。この場をお借りしまして、厚く御礼申し上げます。

私は元々理学部の出身で、免疫学はおろか、生物学とも縁遠いところにおりました。大学4年生の時に分子生物学と出会い、免疫系が炎症やがんをはじめ様々な疾患と関わりがあることに興味を抱き、東京大学大学院医学系研究科の谷口研究室の門戸をたたきました。細胞培養はおろかPCRすら扱ったことがなく、当時直接ご指導下さった高岡晃教先生、本田賢也先生には、よくもこのような者を受け入れて下さったのだと改めて感謝申し上げます次第です。

大学院博士課程では、ウイルス感染時のI型インターフェロンや炎症性サイトカインの誘導におけるIRF転写因子の役割の解明に取り組みました。遺伝子欠損細胞やマウスの取り扱いが初めてでしたし、セルソーターとも必死で格闘しました。その分、クリアな結果が出た時にはとても嬉しいものでした。夜中にちっちゃくガッツポーズをしてみました。

この分野の進展は目覚ましく、細胞がウイルスなどの病原体の侵入を察知する様々な受容体、シグナル伝達分子が次々と解明されていきました。本賞受賞対象となりました“核酸認識・炎症性疾患におけるHMGB1の機能解析”の研究は、このような一連の研究の流れの中で為されたものです。HMGB1がウイルスなどの核酸認識機構に関与し、インターフェロンなどサイトカインの発現誘導に関与すること、また、HMGB1の阻害剤を用いることで、核酸によって惹起される免疫応答をブロックできることが示されました。

HMGB1は核内に主に局在する分子ですが、細胞外にまで放出され、炎症メディエーターとして機能し、様々な炎症性疾患の病態を増悪することが知られています。外来の微生物ではなく、自己由来の分子が、いわゆるDAMPsとして、どのような受容体によって認識され、シグナル経路を活性化し、炎症などの応答を惹起するのか、細胞外のHMGB1分子の機能を含め、今後その機能の全体像を明らかにしていきたいと考えております。

最後になりましたが、私がこの道を歩むきっかけを下さいました故三浦謙一郎先生、そしてこれまでに研究の様々な面でご協力・ご助力頂きました免疫学会の多くの先生方に、深く御礼申し上げます。今後ともご指導を賜わりたく、何卒宜しくお願い申し上げます。

第42回日本免疫学会 学術集会フォトレポート



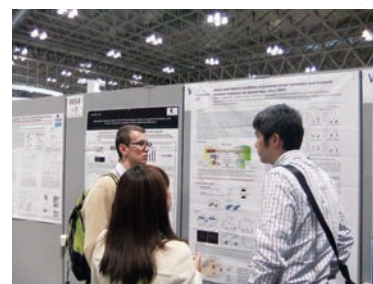
どの会場もたくさんの人



様々なブースも出展



学術集会会長と



熱心な議論が飛び交う



大盛況でした!

Ursula and Fritz Melchers Travel Award

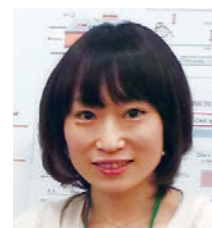
Ursula and Fritz Melchers Travel Awardを受賞して

この度は、Ursula and Fritz Melchers Travel Awardに選出して頂き、誠にありがとうございます。大変、光栄に存じます。Melchers博士御夫妻、ならびに選考委員の諸先生方に心より御礼申し上げます。また、本賞に推薦して頂きました住田孝之先生はじめ、日頃より御指導頂いております研究室の先生方に心より感謝申し上げます。

この度の免疫学会では、シェーグレン症候群様病態を自然発症するモデルマウスの解析について発表させて頂きました。シェーグレン症候群は、標的臓器へのリンパ球浸潤により唾液腺炎や涙腺炎を主徴とする臓器特異的な自己免疫疾患です。しかし、その病態発症の詳細な機序については、十分に解明されておりません。今回、私たちが解析したT細胞特異的にROR γ tを過剰発現させたトランスジェニックマウスは、病態の進展がシェーグレン症候群に類似することから、本モデルマウスを用いて臓器特異的な自己免疫疾患の病態・病因解明に繋がるよう日々、研究に励んでおります。

本学会より、口頭発表の完全英語化が遂行され、英語でのプレゼンテーションを学ぶ良い機会となりました。特に、質疑応答の場面では、瞬時に自分の考えを英語でまとめるということに慣れていないため、大変勉強になりました。ポスター討論では、日本語が解禁され、多くの先生方と非常に貴重な時間を共有する機会を頂きました。

最後になりましたが、本賞受賞を励みにこれからの研究を邁進していきたいと思っております。

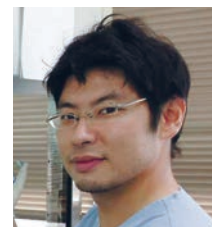


筑波大学大学院
人間総合化学研究科
疾患制御医学専攻
臨床免疫学
飯塚 麻菜

踊躍歡喜 ～免疫学会に参加して～

この度はUrsula and Fritz Melchers Travel Awardを賜り、誠に有難うございました。Ursula先生、Fritz先生をはじめ選考委員の先生方、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。今回、私は免疫学会学術集會に参加させて頂き、初日にはUrsula先生、Fritz先生や選考委員の先生方と昼食の機会がありました。英語で会話をするのに必死で何を食べたかはほとんど覚えていません。しかし海外の実情や研究状況などをお聞きし、海外研究にも大きな魅力が秘められている事を感じました。

学会中には腸管粘膜免疫やILCの最先端かつ衝撃的な研究に触れる機会があり、大きな刺激となりました。臨床学会のポスター会場の人集は珍しいですが、本学会のポスター会場ではあらゆる場所でも人集ができて驚きました。私の演題も様々な方に興味を持っていただき、熱いdiscussionができたことを大変嬉しく思っています。学会の英語化に関してですが、世界に先んじて情報発信をするために英語は不可欠であり、非常に良いと思います。このTravel Awardの申請書は日本語であったので、次回から英語化するのも一案でないかと思っております。その一方で英語に慣れない日本人同士の質疑応答は間違っていいと感じるのも事実なので、個人的には「英会話を頑張ろう」と思う今日この頃です。この学会参加を通じて得られた経験を生かし、今後更なる飛躍を目指していきたいと思っております。



大阪大学医学系研究科
消化器外科
荻野 崇之

第42回日本免疫学会学術集会への参加報告

この度は、Ursula and Fritz Melchers Travel Awardに選出いただき、大変光栄に存じます。また、本賞に推薦していただいた長谷耕二先生、日頃一緒に実験をさせていただいている古澤之裕博士に心より感謝申し上げます。

私の所属研究室では、環境因子による免疫系修飾の仕組みに興味を持っており、主に共生菌と免疫系が接する腸管粘膜面などのバリア部位における免疫学を研究しています。本学術集会では「Fine-tuning of mucosal and skin immunity」というセッションにおいて、大腸の制御性T細胞の増殖維持機構について発表しました。7分間という短時間で研究内容を会場の方々に正しく伝えられるのか不安でしたが、質疑では複数の先生からご質問をいただきとても有意義な時間となりました。

今回は初の英語による開催であったので、これまでにない貴重な体験ができました。私たち学生は国際会議に何度も参加できるわけではありませんので、学位取得後に海外留学を希望していても、興味のある海外の研究者とディスカッションする機会はそれほど多くないのが現状です。今回、英語化により世界中から多くの研究者を招待できるようになった結果、日本に居ながらにして複数の外国人研究者と話す機会に恵まれました。特に、予めコンタクトを取っておき口頭発表を聞いていただいたり、将来的なラボ訪問の相談をしたりと交流も深まり、非常に充実していました。このような経験を今後の研究活動に活かせるよう日々努力したいと思います。



東京大学医科学研究所
国際粘膜ワクチン
開発研究センター
粘膜バリア学分野

尾畑 佑樹

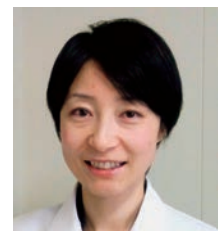
Ursula and Fritz Melchers Travel Awardを受賞して

この度はUrsula and Fritz Melchers Travel Awardに選出いただき大変光栄に存じます。Fritz博士ご夫妻ならびに選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。また、本賞に推薦いただいた吉田裕樹先生に心より感謝いたします。

私はこれまで呼吸器内科医として診療に携わっていましたが、免疫が呼吸器疾患において発症や増悪緩解に大きく関与しており、今後さらなる研究が必要であると実感するに至り免疫学研究への道へ足を踏み入れました。

新たな領域での口頭発表且つ英語でという、私には非常にハードルの高いものでしたが、発表後のディスカッションにおいて海外の研究者の方からの質問をいただき、学術集会の国際化という面で英語での口頭発表の重要性を実感いたしました。

現在取り組んでおります、結核菌由来Mycolic acidのITAM受容体/CARD9経路を介したアジュバント効果というテーマでは、Mycolic acidが新規のITAM受容体に認識され、CARD9を介して自然免疫を賦活化することでアジュバントとしての可能性を持つという興味深い結果が得られております。今回見出されたMycolic acidがTh1型反応を誘導する新たなアジュバント候補として今後の臨床に応用され、且つこれまで難治であった感染症に対するワクチン開発に寄与するため今後も研究に邁進したいと思っております。



佐賀大学医学部
分子生命科学講座免疫学部門

久保田 未央

Ursula and Fritz Melchers Travel Awardを受賞して

この度は、Ursula and Fritz Melchers Travel Awardに選出していただき、大変光栄に存じます。

私は、4年間の臨床医を経験後、筑波大学免疫学(渋谷彰教授)で研究の場を頂き、「ヒト肥満細胞活性化制御機構の解明」を課題として4年間弱の大学院生活を過ごしました。無事に一つの成果に至り、第42回日本免疫学会学術集会に口頭発表の機会を頂く事ができました。

Melcher博士御夫妻との昼食会では、私の拙い英語であっても、ゆっくりと耳を傾けてくださり、自分の研究やこれからの目標をお話させて頂く事ができました。いささかの緊張のため、御料理の味は、正直にいうとよく覚えていませんが、何よりMelcher先生のエネルギーや寛大さは、ひしひしと感じられ、そして、忘れられません。Melcher先生からは、我々受賞者に、今後の研究活動を海外で行うことを強くお勧め頂き、また、選考委員の諸先生の留学体験を聞く事で、その憧れを抱きました。

今回、本会の学術集会は、完全英語化されました。確かに、免疫学に明るくても英語が苦手であれば、なかなか話にくい状況は否定できないと思います。しかし、使用する言語に限らず、研究内容をわかりやすく伝えるという根底は変わらないはずです。少なくとも私の参加した肥満細胞に関するセッションでは、英会話としての質は様々でしたが、活発な意見交換ができていたと思います。

今後も、日本免疫学会等を通じて、英語を含めた発表、あるいは研究活動を積極的に行い、国外へと研究の場を広げていきたいと存じます。



筑波大学医学医療系
免疫制御医学

永井 恵

Tadamitsu Kishimoto International Travel Awardを受賞して

16th International Congress of Mucosal Immunologyに参加して

独立行政法人理化学研究所
統合生命医科学研究センター

金谷 高史



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す。私は2013年7月にカナダのバンクーバーで開催された16th International Congress of Mucosal Immunology (国際粘膜免疫学会)に参加しました。本学会はシンポジウム、口頭発表とポスター発表により構成されており、私はEpithelial Cells and Inflammationのセッションで口頭発表を行いました。質問はそこそこでしたが、発表後にとある研究グループの方々から発表内容に関して30分ほど集中的に討論をする機会を得ました。研究に関して話をするのはとても楽しいですが、今後はこのような討論の際に自分が話の主導権を握れるようにならなければいけないと実感し、そのための周辺知識や英語力の必要性を再認識する良い機会となりました。

私どもは腸管免疫における上皮細胞の重要性に関して研究を行っております。動物実験を主体とするin vivoの実験系は言うまでも無く重要ですが、上皮細胞の分化や機能に関する分子基盤を明らかにするためにはin vitroの実験系が不可欠です。近年腸管上皮の幹細胞を分離し、3次元的に培養することでより生体内に近い状態で腸管上皮細胞を培養することが可能となりました。本学会のシンポジウムではこれをもう一步様々な解析を行いやすいように進歩させた培養系を紹介しており、このような情報を得ることができたのは私にとって大きな収穫でした。

今回学会に参加することで得られた情報や経験を生かし、今後の研究の発展につなげたいと思います。

刺激を受けながら成長していく

独立行政法人理化学研究所
統合生命医科学研究センター
粘膜システム研究グループ

郭 子進



「研究者はT細胞のようにならないといけない」と、研究室に入ってから間もない頃、指導教官であった宮坂昌之先生に言われた。T細胞は抗原刺激を受けてから、活性化され、成熟していく。研究者もいろいろな場所で様々な刺激を受け、成長していかなければならない。先生がおっしゃった刺激というのは知識と経験だと私は理解している。

しかし、研究生活は変化のない日々が続くことが多い。そのため、新しい知識と経験は自ら求めなければならない。例えばセミナーや研究会や学会などの活動に積極的に参加することで刺激を受ける必要がある。宮坂先生もそのようにさせてくれた。私が研究室に入ってから一年が経った時、先生にオランダの学会とフィンランドの共同研究先訪問に連れて行って頂いた。学会発表はまだ無理だったが、共同研究先で発表する機会を与えて頂き、緊張しながらも発表したことは今でも鮮明に覚えている。発表だけでなく、スライド作成や質疑応答の準備なども初めてだった私にとって、とてもよい経験となり、このことは今でも大変役に立っている。

私は今、食物アレルギー性腸疾患の発症メカニズムについて研究している。ヨーロッパのアレルギー研究は大変盛んであり、毎年多数の学会が開催されている。それにテーマが特化しているため、参加人数が少なく、より近い分野の研究者が世界中から集まってくる。合宿形式で行われる学会の場合は、自分の発表について昼夜問わず深いディスカッションができ、それによって新たな研究発想が生まれることもある。例えば、普段自分では注目していなかった部分や、見逃していたことについて質問されると、更に研究の幅が広がり、より深く自分の研究を遂行することができる。更に、私自身のよいアピールにもなる。研究は単にやって終わることだけではなく、その結果を周知することも研究者の責任だと考えている。

中国では「読万卷書、行万里路」という諺がある。一生懸命勉強するのは勿論大事だが、旅に出て経験を積むのはもっと大事だという意味だ。研究者も研究をやるだけではなく、自分の研究室から出て様々な経験を積んで成長していくべきではないかと考えている。

100th AAI annual meeting “Immunology 2013”に参加して

国立国際医療研究センター研究所
分子炎症制御プロジェクト

小林 俊彦



はじめに、この度 Tadamitsu Kishimoto International Travel Awardに選出頂き、岸本忠三先生はじめ選考委員の先生方、また推薦してくださいました反町典子先生にこの場を借りて感謝申し上げます。

私は2013年5月3日から7日まで、アメリカハワイ州のホノルルにおいて開催されたアメリカ免疫学会 (AAI Annual Meeting)に参加しました。本学会は今回で100回目となる節目を記念してハワイという風光明媚なりゾート地で行われましたが、学会の内容は南国の穏やかな気候とは違って最先端の研究結果を含むエキサイティングな発表が多く見られました。また、100回記念としてのこれまでの免疫学の歩みを総括した Dr. Philippa Marrack, Dr. David Baltimoreのトークは免疫学の歴史とこれからの方向性を知るよい機会となりました。

全部で4日間の膨大な演題がある中で、私が大学院生時代から取り組んでいる自然免疫学の分野では、TLR7のプロテアーゼによる活性制御やTLR応答とオートファジー活性化の関係など、自然免疫応答の細胞レベルでの分子機構に加えて、オートファジー関連分子のKOマウスを用いた自己免疫疾患の解析など生理学的な意義に焦点をあてた解析もあり、分野全体の展開が進んでいる印象を受けました。私自身は“Lysosomal transporter SLC15A4 regulates Toll-like receptor 7/9-mediated antibody production”という演題で、ライソゾームのアミノ酸トランスポーターによる自然免疫応答の制御と自己抗体産生の関係についてポスター発表を行いました。発表では、前任地のRockefeller大学の元同僚達や他の国の研究者とのディスカッションを行うなど、自然免疫学分野外の研究者からもいろいろな視点からのアドバイスを受けることができ、刺激になりました。

また、国際サイトカイン・インターフェロン学会の guest symposiumにも参加し、有意義な情報を得ることができました。

今後も本学会で得られた経験や知識を生かし、免疫学研究の発展に貢献できるよう努力していきたいと思います。

11th ISSCR Annual Meeting Report

Surgery Branch Tumor
Immunology Section
Center for Cancer Research
National Cancer Institute
National Institutes of Health

迫田 ラウール (Raul Vizcardo Sakoda)



To whom it may concerns,

At first, I would like to express my gratitude to the Tadamitsu Kishimoto Travel Award for provide me their support to present our research results at the 11th annual meeting of the International Society for Stem Cell Research (ISSCR), celebrated in Boston from June 12-15, 2013. In that time, I belonged to Riken Yokohama, Research Center for Allergy and Immunology and in this meeting I presented how iPS technology can be applicable to produce huge numbers of human T cells with a given antigen specificity against cancer. We succeed in this new method for regeneration of antigen specific T cells by reprogramming a Tissue Infiltrated Lymphocyte(TIL) specific for melanoma antigen MART1 from a cancer bearing patient into a hiPS cell line and to differentiate it again into T cell lineage in a co-culture system with OP9 stromal cells expressing notch ligand Delta1. Our results shown that hiPS established from TILs conserve their parental TCR recombination and they can be fully differentiated into mature and functional T cells that recognize MART1 antigen. This data suggests that human iPS technology can be used as a new method in cancer cell immunotherapy.

The 11th ISSCR meeting was outstanding in many aspects. The best talk I assisted in the plenary session was the presentation of Dr. George Q. Daley from Boston's Children Hospital and Harvard Stem Cell Institute. Actually, current protocols for directing hematopoietic differentiation faithfully recapitulate myeloid lineages, and there have been encouraging reports of NK, B and T cell development. However, recapitulating the various stages of hematopoietic ontogeny and producing engraftable hematopoietic stem cells (HSC) has proven elusive. Dr. Daley presented novel strategies to produce specific hematopoietic lineages, and to achieve HSC derivation. Moreover, they shown substantial report of 4 genes that can be used to reprogram Hematopoietic progenitors derived from hES or hiPS cells into a cell type much more similar to a truly Hematopoietic Stem Cell.

I feel this conference was important in my career development because not only serve me to practice my communication skills and expand my academic network in a worldwide level, but also I found quite interesting discussions about different projects related to my research field that stimulated me to think in to new ideas applicable to improve my actual work.

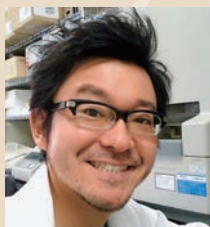
Raul Vizcardo Sakoda

Tadamitsu Kishimoto International Travel Awardを受賞して

皮膚免疫研究における生体ライブイメージングの有用性

京都大学大学院皮膚科学講座

夏秋 洋平



この度はTadamitsu Kishimoto International Travel Award を賜り誠に有難うございました。私は、2013年5月8日から11日にスコットランド、エディンバラにて開催されましたInternational Investigative Dermatologyに参加致しました。本学会は5年に一度開催される、皮膚科研究領域における最大規模の学術集会です。今回私は大変光栄なことにプレナリーセッションにおける発表の機会を与えていただき、接触皮膚炎惹起相における皮膚内抗原提示メカニズムについての研究成果を報告致しました。

接触皮膚炎やアトピー性皮膚炎などの皮膚炎症惹起のメカニズム解明のアプローチとして、これまではリンパ節内における抗原提示が主な研究対象とされてきましたが、近年では末梢組織における抗原提示の重要性に注目が集まっています。近年、二光子励起顕微鏡を用いたライブイメージングが可能となり、我々は炎症惹起に関与する免疫細胞の一つであるT細胞ならびに皮膚樹状細胞の動態解析を行うことで、炎症下の皮膚においてT細胞が皮膚内で活発に動き回り、また特異抗原の存在下ではT細胞が真皮樹状細胞の周囲に長時間留まることを可視化することで、皮膚および皮膚樹状細胞がT細胞の機能調整や活性化を行う役割をもつ可能性を示すことができました。同様に、他施設からもライブイメージングの手法を用いた皮膚内免疫細胞の動態解析が報告されており、Wolfgang W.らは皮膚細菌感染症モデルを用い、細菌感染時における皮膚への好中球浸潤を誘導しているのは血管周囲のマクロファージである、いう非常に興味深い研究結果を報告しており、二光子励起顕微鏡を用いたライブイメージングが皮膚局所における免疫反応のメカニズム解明への有用な解析ツールであることを再認識しました。また、学会中の活発な討論を通して今後の研究の発展につながる多くの助言を得られたと同時に、我々が今後解決すべき課題を見出すことができたことも非常に大きな収穫となりました。

最後に、このような貴重な機会を与えてくださった岸本忠三先生をはじめ、ご選考いただいた日本免疫学会の先生方に厚く御礼申し上げます。また、本賞へ御推薦いただきました渡邊武先生、本研究につきご指導いただいた梶島健治先生ならびに宮地良樹先生、実験にご協力いただいた多くの先生方に心より感謝申し上げます。本学会中に得られた知見や経験を活かし、今後の更なる研究の推進に尽力したいと思います。

International Investigative Dermatologyに参加して

慶應義塾大学医学部

西本 周平



このたびはTadamitsu Kishimoto International Travel Awardを賜り誠にありがとうございました。私は2013年にイギリスのエジンバラで開催されましたInternational Investigative Dermatology (IID)に参加してまいりました。IIDは5年ごとに米国、ヨーロッパ、日本のそれぞれの研究皮膚科学会が合同で行う特別な学会であり、IIDが開催される年には各研究皮膚科学会が開催されないため、皮膚科分野の著名な研究者が一同に会する学会です。

今回私はIIDにおいてPlenary sessionでの口頭発表とそれに引き続いてポスター発表を行いました。発表内容はTh17分化した表皮抗原特異的な自己反応性T細胞が乾癬様皮疹を誘導するという内容で、これまでに乾癬はその病態の研究からT細胞の関与が強いと考えられてきましたが、T細胞がなぜ乾癬の病変部に浸潤しているのかは不明でした。これに対して我々のグループでこれまでに行ってきた尋常性天疱瘡の研究から樹立した表皮抗原特異的自己反応性T細胞を用い、このT細胞をTh17に誘導したうえで移入することにより乾癬様の皮疹を誘導しうることを示し、乾癬において自己反応性T細胞の関与が示唆されることを報告いたしました。そして、この口頭発表およびポスター発表を通して同分野の研究者と有意義なdiscussionを行ってまいりました。

本学会では基礎研究・臨床研究ともに免疫分野の発表が多く、皮膚分野における免疫研究の重要性をあらためて認識いたしました。また、本学会の他報告では自身の関心のあるところでは近年大きく研究が進んできた皮膚の γ δ T細胞に関する研究や臨床での新たな生物製剤の治療に関する報告などが非常に興味深く、多くの刺激を受けることができました。これらの貴重な経験を糧にし、今後更に研究に精進して参りたいと思います。

最後になりますが、岸本忠三先生をはじめ日本免疫学会の先生方、事務局の方々に厚く御礼申し上げます。

第14回国際TNF会議に参加して

順天堂大学医学部

朴 雪花



この度はTadamitsu Kishimoto International Travel Awardを賜り、大変有り難うございました。私は2013年7月7日から7月10日まで、カナダのケベック市で開催された第14回国際TNF会議に参加しポスター発表を行いました。今回の会議ではthe emerging science of the TNF superfamily, relating molecular pathways to physiology and pathophysiology in cancer biology, tissue homeostasisなどについての発表がありました。特にこれまでネクローシスを誘導すると考えられてきたRIPK3というキナーゼが、ある条件ではアポトーシスを誘導に関与すると言う発表があり、私のおこなっている研究に密接に関連することから大変興味深く発表を聞かせていただきました。私はcFLIP (cellular FLICE-inhibitory protein) と呼ばれる細胞死抑制に関与する遺伝子の組織特異的な遺伝子欠損マウスを用いた解析から、cFLIPが腸管や肝臓の組織の恒常性維持に必須の役割を果たしている事を報告致しました。国際的に有名な研究者の発表を聞く事ができて、初めて国際学会に参加した私にとっていい刺激になりました。このような貴重な経験をさせていただきました岸本先生、日本免疫学会の先生の方、また研究のご指導をいただきました中野先生および当研究室の皆様様に深謝致します。

AAI IMMUNOLOGY 2013に参加して

北海道大学大学院薬学研究院
衛生化学研究室

室本 竜太



私が参加しましたIMMUNOLOGY 2013, 100th AAI Annual Meetingは2013年5月3日～7日の期間、米国ハワイ州ホノルルにて開催されました。AAI Annual Meetingは免疫学の広範な諸分野よりキャリアを積んだ優れた科学者や将来を担う若い科学者が多く集うため、研究発表の場としてエキサイティングな学会でした。米国免疫学会の記念すべき第100回の年次総会であったことやホノルルの温暖な気候も相まって会期を通して全体的にハッピーな雰囲気であった一方、シンポジウムでは高いレベルの発表や議論が行なわれており、多くの最新の知識を吸収し視野を広げることができました。私が興味を持っておりますマクロファージのはたらきや炎症応答の機序に関しても多くの発表がなされ、造血系細胞でのRIP1に依存したIL-1 α 産生が、インフラマソームと無関係に自己炎症を引き起こすことを示したThirumala-Devi Kannegantiの発表や、in vivoでシリカ等で誘発される無菌的炎症応答においてCaspase-1と独立にcathepsinがIL-1 β のプロセッシングに役割をもつことを示したKenneth L Rockの発表など、多くの興味深い知見に触れ大いに刺激を受けました。

今回の発表機会を通じて私は普段出会う機会の無い科学者と議論することができ、得られた免疫学的見地からの助言が現在の研究遂行に大いに役立つことにつながっております。私は「Jun activation domain-binding protein 1 (JAB1) / CSN5 is required for the optimal response to interferon- α 」という演題でポスター発表を行いました。これはI型インターフェロン受容体タンパク質サブユニットであるIFNAR1タンパク量の調節の機序について、タンパク質翻訳後修飾機構の一つであるNEDD8化の関与に着目して解析した研究成果ですが、発表と質疑を通して新たな視点、課題を見つける良い機会となりました。これは私にとりまして大きな発奮材料となり、今後も更に精進していこうと決意を改めることができました。

この度Tadamitsu Kishimoto International Travel Awardに採択して頂きましたおかげで上記のような有意義な時間を過ごす事ができました。岸本忠三先生をはじめ日本免疫学会の先生方に厚く御礼申し上げます。

Tadamitsu Kishimoto International Travel Awardを受賞して

2013 The American Society of Hematology Annual Meeting and Expositionに参加して

横浜市立大学大学院医学研究科
免疫学

黒滝 大翼



この度はTadamitsu Kishimoto International Travel Awardを賜り、誠にありがとうございました。岸本忠三先生をはじめ選考委員の先生方、またご推薦頂きました上出利光先生に厚く御礼申し上げます。私は2013年12月6日から9日にアメリカ合衆国ニューオーリンズで開催されましたThe American Society of Hematology Annual Meeting and Expositionに参加し、ポスター発表を行いました。本学会では血液学の最先端の講演や教育プログラムが多数あり、ポスター発表は一日に実に1000もの演題が大きなホールで行われ、大変に盛況でした。

今回私は、田村智彦教授のもとで修士課程学生2年の佐々木悠さんとともに研究している、好塩基球の分化における転写因子の役割について報告して参りました。転写因子IRF8 (interferon regulatory factor-8) 欠損マウスでは好塩基球及びその前駆細胞が著しく減少しており、その原因を調べるために顆粒球前駆細胞のトランスクリプトーム解析を行ったところ、IRF8欠損マウスでは好塩基球分化を促進する別の転写因子GATA-2の発現が減少していることがわかりました。IRF8欠損マウス由来造血前駆細胞にGATA-2を強制発現させることで好塩基球分化不全が救済されることから、IRF8-GATA-2という転写因子軸が好塩基球分化に必須であることを明らかにしました。ポスター発表の際には顆粒球分化研究で著名な研究者であるAlan Friedman博士など多くの方が来てくださり、有意義な議論を交わすことができました。

本学会では特に次世代シーケンサーを用いた大規模なゲノム解析、転写因子やエピジェネティクス研究が衆目を集めておりました。新しい技術を迅速に取り入れて研究を進めていくことの重要性を強く感じております。本学会参加を通じて得られた知識や経験そして感動を生かして、今後の自分の研究を進展させていけるように努力したいと思います。

ACR/ARHP Annual Meetingに参加して

筑波大学医学医療系内科
(膠原病・リウマチ・アレルギー)

瀬川 誠司



この度はTadamitsu Kishimoto International Travel Awardを賜り誠に有難うございました。

私は2013年10月25日から30日まで、アメリカ合衆国カリフォルニア州サンディエゴにおいて開催されたアメリカリウマチ学会 (ACR/ACHP Annual Meeting) に参加し、”Involvement of TCR V δ 1+ NKT cells in systemic sclerosis: Association with interstitial pneumonia”という演題にてポスター発表して参りました。ACR/ACHP Annual Meetingはこの分野における最大規模の学会ということもあり、アメリカのみならず世界各国から著名な先生方が参加されました。会期中のポスター演題数は2643題あり、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、全身性強皮症等の自己免疫疾患に関連した基礎研究・臨床研究の最新の知見に触れることが出来ました。

現在、私は「全身性強皮症と $\gamma\delta$ T細胞」というテーマの元、モデルマウスおよびヒト検体の双方より解析しております。本学術集会では、全身性強皮症患者に高頻度で合併する間質性肺炎病態と、血中 $\gamma\delta$ T細胞サブセットとの関係性を解析した研究結果について発表させて頂きました。全身性強皮症は、多因子疾患であることからその病態を解明することは容易ではなく、世界中の研究者が様々な角度から病態解明・新規治療法開発へのアプローチを精力的に行っています。本学術集会でも、全身性強皮症病態とT細胞、B細胞、線維芽細胞、自己抗体、DNAメチル化等に関連した知見が数多く報告されていました。このような中で、自分の研究テーマに関して多方面からの質問を頂き、議論出来たことは大変貴重な体験となりました。今回の受賞を励みとし、また本学会中に得られた知見を活かしつつ今後も研究に邁進していきたいと思っております。

最後に、岸本忠三先生をはじめ、ご選考いただいた日本免疫学会の先生方に厚く御礼申し上げます。また、ご指導いただいた当研究室の住田孝之教授、後藤大輔准教授、並びに実験にご協力いただいた研究室の皆様にご心より感謝申し上げます。

International Workshop on Langerhans Cells 2013に参加して

京都大学医学研究科
皮膚科

椋島 健治



2013年10月10-13日にオランダ・アムステルダムで開催されたInternational Workshop on Langerhans Cells 2013に参加して参りました。

この会は二年に一度の開催で、今回で13回目の開催となります。今回はオランダのアムステルダムでしたが、落ち着いた、しかもゴッホ美術館などの文化の香りも深い街であり学問のみならず異文化を満喫できたのも最高でした。

さて、プログラムの方ですが、ランゲルハンス細胞や真皮樹状細胞を中心とした皮膚免疫の話が中心となります。皮膚樹状細胞のontogeny, immunobiology, infection and pattern recognition, tolerance and immunity, clinical immunobiology, vaccinationと基礎から臨床まで幅広い話題が取り扱われます。

特に今回はマウスのみならずヒトの皮膚樹状細胞の分類とその役割におけるtopicが多かったことが印象に残りました。他にも、ヘルペス、リーシュマニアなどの感染に対する皮膚免疫機構、尋常性乾癬などの皮膚疾患における皮膚樹状細胞の役割、レジデントメモリーT細胞の維持機構、毛周期の皮膚免疫への影響など、様々な話題が取り扱われました。また、CD141陽性樹状細胞の多臓器における比較検討も詳細になされました。

皮膚は、外来からの様々な刺激に対して多彩な免疫応答を呈しますが、この機序をうまく利用すれば癌ワクチンやアレルギーの治療にも応用出来る可能性が十分にあることを改めて感じました。ただ、残念なことは、アジア全体からの参加者は増えているにもかかわらず、日本からの参加者が年々減少傾向にあることです。

そのような中、次回のLC2015が国内・京都での開催(2015年11月5-8日)になることが決定致しました。2003年に東京で開催されて以来、二度目の国内での開催になります。京都大学・稲葉カヨ先生と山梨大・島田真路先生が会頭を務められます(<http://www.lc2015.jp>)。私も事務局として尽力させていただきます。このような国際会議が国内で開催されることは、国内の研究の活性化のみならず、若手の育成にも大いに繋がることと思います。秋の京都での熱い研究会に、国内からも多くの参加を期待しております。



Teunissen教授による会頭講演の写真

第3回日本・中国・韓国合同シンポジウム報告

千葉大学大学院医学研究院
先進気道アレルギー学寄附講座

平原 潔



日本・中国・韓国合同シンポジウムは、東アジアの国々におけるグローバルな科学交流発展を目的としたシンポジウムである。日本、中国、韓国の3カ国の免疫学会が相互協力し2年に1度開催されており、前回は2011年に日本がホスト国となり大阪大学で行われた。今回は、2013年12月1日より3日間、鉄鋼業が盛んな韓国の浦項市にある浦項工科大学を会場とし第3回の合同シンポジウムが開催された。日本側の参加者は、日本免疫学会学術委員会委員長の中山俊憲先生(千葉大学)をリーダーとして、日本免疫学会での公募により選ばれた島岡要先生(三重大学)、國澤純先生(医薬基盤研究所)、西村智先生(自治医科大学)、Seo Wooseok先生(理化学研究所)、廣田圭司先生(大阪大学)、新井郷子先生(東京大学)、そして私の合計8名であった。

シンポジウムは、朝9時から開始され、お昼休みを挟んで夕方6時まで続く、非常に密なものであった。シンポジウム全体での参加者が40人程度と少人数であり、お互いにすぐ名前と顔を一致させることができたため、終日大変白熱した英語でのディスカッションが行われた。昼休みの時間には、ホスト施設である浦項工科大学の附属研究所を見学させてもらう機会を得た。近年、germ freeの環境下で飼育されたマウスにおける免疫応答の変化に関する研究が日本をはじめ各国で盛んに行われている。一方、同研究施設においては、germ freeの環境下、マウスの食餌中の抗原物質を可能な限り取り除いたantigen freeマウスの飼育および同マウスにおける免疫応答変化についての研究がDr. Surh Charlesの研究グループを中心に精力的に展開されていた。夜は、日中の緊迫した雰囲気から一転し、今回のシンポジウムのチェアマンであるDr. Chong-Kil Leeや大阪大学で長年研究生活を送り日本語が堪能なDr. Myoung Ho Jangを中心とした韓国のスタッフによる非常に心のこもった“おもてなし”を受けた。

今回、お互いに近くて遠い国である東アジアの免疫学研究者が一同に会するシンポジウムへの参加機会を与えてくださった日本免疫学会に心から感謝するとともに相互理解及び互いの切磋琢磨のために非常に有益なこのようなシンポジウムが今後も継続していくことを強く望む。



免疫学研究における構造生物学への期待



北海道大学大学院薬学研究院 生体分子機能学研究室・創薬科学研究教育センター

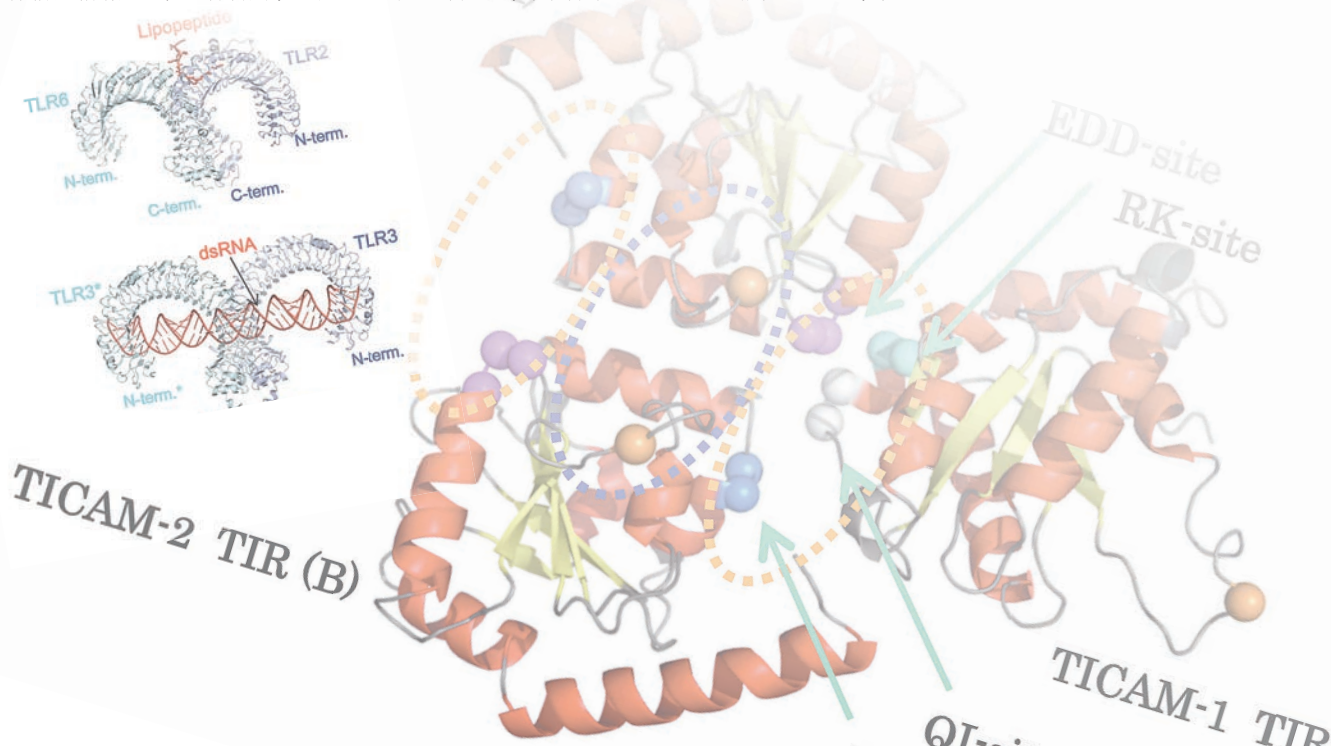
前伸 勝実

免疫学会会員の皆様にとって、蛋白質の構造を見る機会はこの程度あるのでしょうか？おそらく多くの方にとっては、ご自身の研究対象となる蛋白質をとっても、じっくりと見たことはあまりないのではないのでしょうか。最近、Nature, Cell, Scienceに代表されるトップジャーナルに掲載される免疫系に関する論文には、蛋白質の立体構造まで含めたかなり広範かつ先駆的な仕事を多く見かけるようになってきました。対象となる免疫系蛋白質の発現量や局在、ドメイン構造に加えて、これらの形(立体構造)がわかると、1次元から3次元へと情報がくみ上げられ、機能が合理的に説明できることにより飛躍的にインパクトが上がります。さらには、予想外の構造やリガンドなどを見出す場合も多く、新たな研究の起点となる場合もあります。振り返ると、四半世紀前に、免疫系の基本分子である主要組織適合性抗原(MHC)の蛋白質の立体構造解析から、MHCがペプチド分子を提示し、自己非自己認識の本質を担っていることが明らかとなり、構造生物学が大きく貢献しました。X線自由電子レーザーや次世代電子顕微鏡など最先端の技術的進歩が進み、古典的な蛋白質科学的手法も組み合わせた統合的な構造生物学 Integrated Structural Biologyの時代に入った今日では、立体構造情報をより一層利用する流れは当然と言えます。本特集

の、自然免疫に関わるTLRシグナル伝達(清水先生・大戸先生、稲垣先生)やDNA受容体(瀧木先生)の頁を読んでいただければ、これらの構造生物学的研究が、生理機能の合理的説明に迫ると同時に、新たな研究のスタートとなることがわかつてと思います。

他方、免疫系分子の多くは疾患との関連を指摘されており、これらは重要な創薬ターゲットです。特に、新薬の多くを占める抗体等のバイオ医薬品は、免疫系分子を対象とするものが多く、難治性疾患に対して劇的な効果を上げ、大変注目されています。その例として、サイトカインやその受容体(池水先生の頁)、さらにMHC受容体(黒木先生・筆者の頁)を取り上げていただきました。バイオ医薬品・低分子医薬品の開発は大学での基盤整備が進み(筆者も北大拠点にかかわっております)、創薬研究が大学で行えるようになり、構造生物学に立脚したアカデミア創薬が今後期待されるところです。

本特集をきっかけに、免疫学を立体構造の視点からも捉え、アイデアを出すような会員の方が増え、免疫研究の幅が広がることを願っております。最後に、執筆の機会を与えていただきました植松先生を始めとするニュースレター編集委員会の先生方に感謝申し上げます。



Cyclic GMP-AMPによる免疫系活性化の構造基盤



東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻
加藤 一希 / 濡木 理

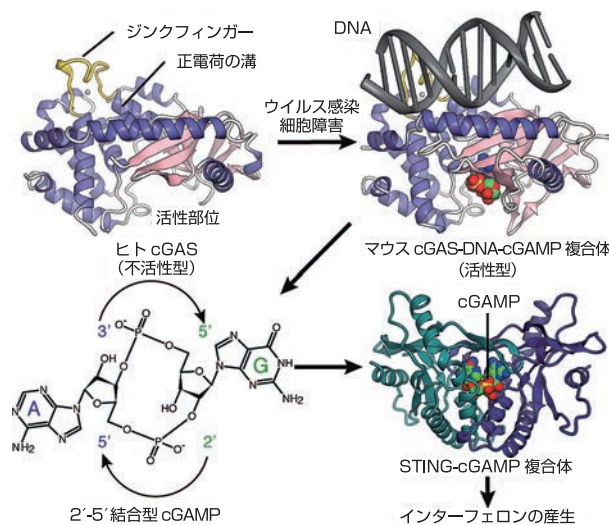
ウイルスや細菌が体内に侵入してきた際、これらの病原体に対する一次的な防御反応は自然免疫系によっておこなわれる。マクロファージなどの貪食細胞は、パターン認識受容体を介して、病原体由来の分子が持つ特徴的な分子構造を異物として認識し、下流にシグナルを伝達することで炎症反応や免疫応答を惹起する。パターン認識受容体は、Toll様受容体、RIG-I様受容体、あるいは、NOD様受容体などが同定されており、それぞれの組織や細胞局在、基質特異性に基いて病原体を認識することで、適切な免疫応答をおこなう。近年、これらのパターン認識受容体に対する構造解析が盛んにおこなわれ、その立体構造からパターン認識受容体による病原体分子の特異的な認識機構、さらには受容体の活性化機構やシグナル伝達の詳細な機構が明らかになりつつある。本稿ではDNA認識受容体、cyclic GMP-AMP合成酵素(cGAS)の最新の構造的知見について紹介する。

cGASは細胞質に存在するウイルス由来のDNAを認識することで活性化し、ATPとGTPからcyclic GMP-AMP (cGAMP)を産生する酵素である。cGAMPは小胞体に局在する膜受容体、STINGを活性化し、TBK1、IRF3へリン酸化のシグナルを伝達し、I型インターフェロンの産生を誘導する。このようにcGASはウイルス感染に反応して、宿主の免疫応答を惹起する重要な酵素であるにも関わらず、cGASによるDNAの認識機構やcGAMP産生の触媒機構は当時不明であったことから、多くの構造生物学者の注目を浴びることとなった。

Karl-Peter Hopfnerらは、ブタcGASとDNA複合体の結晶構造を決定し、cGASは正電荷の溝、および、ジンクフィンガーを介してDNAと特異的に結合することを明らかにした¹⁾。さらにDNAの結合に伴い、cGASが活性部位の構造を変化させることで、活性化してcGAMPを産生することが明らかとなった。我々はヒトcGASの結晶構造を決定し、これらの構造がヒトにおいても保存されており、I型インターフェロンを産生するのに重要であることを明らかにした²⁾。さらに構造に基づいた変異体解析をおこない、cGASはSTING依存的にI型インターフェロンの産生経路だけでなくNF-κB経路の活性化にも寄与することを示した。またDinshaw PatelらはマウスcGASとDNA、および、様々なヌクレオチド基質との複合体構造を決定した³⁾。様々な触媒反応状態の構造を比較することで、cGASは1つの活性部位のなかで、ヌクレオチドをフリップ・オーバー(回転)させることで、2つの反応を触媒するモデルを提唱し、cGASによるcGAMPの詳細な産生機構を明らかにした。さらに結晶構造中でcGAMPは、片方のホスホジエステル結合が2'-5'結合型から

なる環状構造をとっていた。James Chenらも、核磁気共鳴法や質量分析によって、cGASが2'-5'結合型のcGAMPを産生することを同様に見出し、さらに2'-5'結合型のcGAMPは、3'-5'結合型のcGAMPに比べてSTINGに強く結合することを示した⁴⁾。実際に、2'-5'結合型のcGAMPとSTINGの複合体の結晶構造では、cGAMPは、3'-5'結合型に比べてSTINGと広い面積にわたり相互作用しており、強く認識されていた。これまでSTINGは細菌のセカンドメッセンジャーの3'-5'結合型cyclic di-GMPに反応して、免疫を活性化すると考えられてきたが、一連の研究によって、cGASによって産生される2'-5'結合型のcGAMPがSTINGの生理的な基質であることが示唆された。Pingwei Liらは、結晶構造中でcGASがDNAを介して多量体を形成することを見出し、この多量体構造はcGASによる免疫応答に必須であることを明らかにした⁵⁾。Toll様受容体やRIG-I様受容体は、リガンド依存的に多量体化することによって効率良く免疫応答のシグナルを伝達する。cGASもこのような多量体化による活性化機構を保持していたことは興味深く、パターン認識受容体に普遍的に存在する活性化機構であると考えられる。

生体分子の構造情報は、その分子の詳細な働きを理解できるのみならず、新たな機能に関して知見を得る上でも重要である。本稿で紹介したcGASの構造情報は、DNA特異的な認識機構を解明するだけでなく、2'-5'結合型のcGAMPを産生するという新規の知見をもたらし、cGASの研究を飛躍的に加速させた。本稿を読んだ読者が少しでも生体分子の立体構造に興味をもち、構造生物学者とタッグを組んで未知なる生命現象の解明に挑戦するという気持ちを持って頂ければ幸いである。



- 1) Civril, F., et al. (2013) Structural mechanism of cytosolic DNA sensing by cGAS. *Nature* 498, 332-337
- 2) Kato, K., et al. (2013) Structural and functional analyses of DNA-sensing and immune activation by human cGAS. *PLoS One* 8, e76983
- 3) Gao, P. (2013) Cyclic [G(2',5')pA(3',5')p] is the metazoan second messenger produced by DNA-activated cyclic GMP-AMP synthase. *Cell*, 153, 1094-1107
- 4) Zhang, X. (2013) Cyclic GMP-AMP containing mixed phosphodiester linkages is an endogenous high-affinity ligand for STING. *Mol. Cell*, 51, 226-235
- 5) Li, X., et al. (2013) Cyclic GMP-AMP Synthase Is Activated by Double-Stranded DNA-Induced Oligomerization. *Immunity*, 39, 1019-1031

MHCクラスI受容体の構造生物学



北海道大学大学院薬学研究院生体分子機能学研究室

黒木 喜美子／前伸 勝実

MHCは自己および非自己由来のペプチドを提示する、非常に多型性の高い蛋白質である。そのため、MHCを介するシグナル機構の破たんは自己・非自己認識の異常を生じ、実際に様々な疾患との関連が報告されてきた。私たちは、細胞傷害性T細胞(CTL)受容体およびNK細胞受容体に結合し、主にウイルス感染やがん免疫において重要なMHCクラスI(MHCI)分子およびその受容体群に注目し、分子レベルでの機能および構造解析をおこなってきた。

MHCIは、3つのIg様ドメイン($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$)からなる重鎖、 $\beta 2m$ および8~11残基のペプチドによって形成されるヘテロ三量体であり、その全体構造はペプチドや重鎖の種類に関わらず高度に保存されている。一方で、受容体との認識機構に着目すると、MHCIアレルやペプチドの違いが重要であることが分かってきた。また、MHCIが、生体内で既知のヘテロ三量体構造としてのみでなく、多様な形態で存在することが明らかとなり、それらの機能や受容体特異性も注目されている。受容体としては、TCR、CD8に加え、ペア型受容体に属するleukocyte Ig-like receptor (LILR)およびkiller cell Ig-like receptor (KIR)が存在する。今回は、X線結晶構造解析によって明らかにされてきた受容体のMHCI認識機構について例を挙げて紹介する。

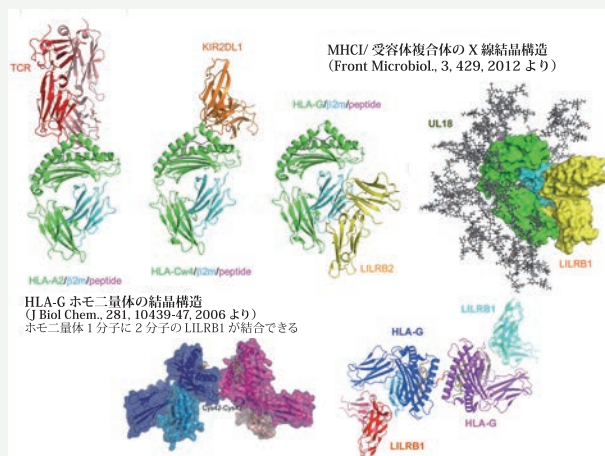
CTL上のTCRは自己MHCIに提示されたペプチドを識別するため、多型性の高い重鎖のペプチド溝およびペプチドの両方の中央部に結合する。一方で、KIRもMHCIアレル特異的かつペプチド依存的に結合するが、TCRとは結合部位が異なり、ペプチドの7、8番目の残基および周辺のペプチド溝を認識している。このように、同じMHCIクラスI/ペプチドに対して、TCRとKIRがずれた部位を認識していることは複合体の立体構造を比較するとわかりやすい。私たちはHIV-1 gp120 ペプチド(SFNCGGEFF)の変異ペプチド(SFNCGGEFL)を患者から単離し、このペプチドがCTLに対する応答を低下させるだけでなく、抑制型KIR(KIR2DL1)との結合を強くすることによって、NK細胞の活性も抑制していることを明らかにした。ペプチド変異によりウイルスが宿主免疫を効果的に逃れる機構として興味深い。

抑制型受容体LILRB1、LILRB2はMHCIに共通の $\beta 2m$ および多型性の低い $\alpha 3$ ドメインを認識することによって広範なMHCIに結合できる。また、 $\alpha 3$ ドメインはCD8との相互作用部位でもあるこ

とから、LILRB1は抑制シグナルを伝達するとともに、CD8のMHCI結合を阻害することによってCTL活性を制御している。この抑制機構は、LILRBのマウスホモログであるpaired Ig-like receptor (PIR)-Bでも確認されており、恒常的にT細胞が自己細胞を攻撃しないように制御していると考えられる。また、LILRB1の非自己リガンドであるヒトCMVのクラスI様分子UL18は分子表面がLILRB1結合部位以外糖鎖で覆われており、ウイルスが巧みな免疫逃避システムを持っていることが分かった。

胎盤特異的に発現し、免疫寛容に関与するHLA-Gは生体内でホモ二量体を形成する。構造解析の結果、二量体形成によってLILR結合領域は隠れることなく、ホモ二量体1分子にLILRは2分子結合できることがわかった。また、LILRB1を介するシグナル抑制能はホモ二量体が単量体に比べ100倍程度強く、マウス個体内におけるPIR-Bを介する抗炎症効果もホモ二量体の方が強かった。さらにHLA-Gはドメイン欠損型アイソフォームや $\beta 2m$ フリー重鎖など多数の形態をとることから、筆者らはそれらの立体構造解析、受容体との認識機構および特異性の解明を進めている。このように、MHCIに対して認識する受容体は多数存在し、それぞれは異なる部位や形態を認識することによって、その特異性と機能が異なることが構造解析から明らかになってきた。特に、多様な形態のMHCIクラスIについてその機能を解明するうえで、二量体および $\beta 2m$ フリー体を持つHLA-Gは格好の対象であり、これを利用してバイオ医薬品への展開の可能性を秘めていると言える。

本原稿では紙面の制約からご紹介できなかったが、他の免疫系分子においても、免疫学会で知り合った先生方との共同研究を進めており、今後も引き続き構造生物学的視点から免疫学の本質に迫る研究を行いたいと考えている。最後に、植松先生を始めとするニューズレター編集委員会の先生方に、本執筆の機会を与えていただいたことを感謝したい。



TIRドメインを介するシグナル伝達の機構



北海道大学大学院先端生命科学研究所

稲垣 冬彦

我々の体は細菌やウイルス固有の分子を検知することにより細菌やウイルスの体内への侵入を知るとともに病原体を排除する。この機構は自然免疫として知られている。病原体固有の分子として、ペプチドグリカン、リポ多糖 (LPS) や二重鎖のRNAがあげられるが、これらの分子は細胞表面のToll-like receptor (TLR) により認識されるとともに、下流のシグナル伝達経路を活性化し、IL-1 β 等の炎症性サイトカインやI型インターフェロンを産生し、体内より病原体を排除する。TLR下流のシグナル伝達において中心的な役割を果たすのがToll/interleukin-1 receptor (TIR)ドメインである。例えば、TLR4はLPSにより活性化されると細胞質内のTIRドメインは二量体を形成する。この二量体化したTIRドメインにアダプタータンパク質であるTICAM-2 (TRAM) のTIRドメインが、ついでTICAM-1 (TRIF) のTIRドメインがリクルートされ、最終的に炎症性サイトカインやI型インターフェロンの産生が促進される。活性化にはレセプター、アダプターのホモおよびヘテロのTIRドメインの二量体形成が必要であるが、その意義に関してはこれまで明らかにされていない。我々はTICAM-2とTICAM-1のTIRドメインに注目し、ホモおよびヘテロの二量体形成機構について構造生物学の観点より明らかにした。

TIRドメインの構造研究の困難な点はその自己凝集能にある。TIRドメインのBB-ループ上に高度に保存されたProや近傍のCys残基に変異をいれたBB-loop変異体はTLR下流のシグナル伝達にドミナントネガティブに働くことが報告されているが、同時に自己凝集能も失われることが知られている。我々はTICAM-1、TICAM-2のBB-ループ変異体を作成し、NMR法により溶液構造を決定した。いずれもこれまでに報告されている受容体型のTIRドメインの構造と類似しており、自己凝集能はないもののBB-loop変異体も野生体とよく似た全体構造を保っていた。単量体の構造とyeast two-hybrid法を用いた変異体実験を組み合わせ、TICAM-2-TICAM-1ヘテロ二量体形成に関わるアミノ酸残基を同定した結果、TICAM-2の酸性面を形成する酸性残基 (EDDサイト)とTICAM-1の塩基性面を形成する塩基性残基 (RKサイト)がヘテロ二量体形成に関わっていること、さらにTICAM-2の酸性面と反対の面に存在する残基 (TSサイト)もTICAM-1との相互作用に必須であることが分かった。一方、TICAM-1では塩基性表面 (RKサイト)およびそれに隣接した残基 (QIサイト)が相互作用に加わっていた。これらの実験事実を矛盾なく

説明する複合体モデルを単量体のTIRドメインの溶液構造に基づいて構築したところ、TICAM-2 TIRドメインはBB-loopを介して二量体を形成すること、二量体形成により作られる面にTICAM-1 TIRドメインが楔の様に結合していることが示された (図1a, 1b)。二量体を形成できないTICAM-1のBB-loop 変異体もTICAM-2の野生体と相互作用できること、ヘテロ二量体形成に関わるアミノ酸残基の変異がシグナル伝達を阻害することがレポーターアッセイにより明らかにされたことから、ここで挙げた複合体モデルの妥当性が支持される。

本研究の結果を敷衍すると、上流のTIRドメインの二量体形成により下流のTIRドメインの結合面が形成されること、したがって、上流のTIRドメインが二量体を形成できない場合には、下流のシグナルはすべてブロックされることになる。すなわち、BB-loop変異体がドミナントネガティブに作用することの構造的な理解が与えられる。ホモ二量体を形成したTIRドメインはそれぞれ2箇の結合が可能であることを考慮すると、外部からのシグナルのon/offに応じてTLRの細胞内直下でTIRドメインを有するタンパク質群の凝集あるいは離散が行われ、効率のよいシグナル応答が可能になるのではないかと考えられる。シグナル伝達蛋白質の協働性が効率的なシグナルの活性化に重要な役割を果たしている事例が近年報告されており、今後はさらに重要なシグナル伝達様式として認知されることと思われる。

文献
Enokizono Y. et al. (2013) Structures and interface mapping of the TIR domain-containing adaptor molecules involved in interferon signaling. Proc Natl Acad Sci USA. 110, 19908-13.

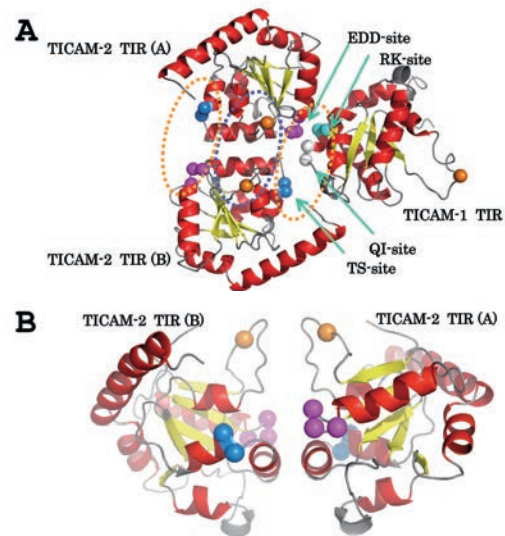


図1の説明
TICAM-2とTICAM-1複合体のモデル
(a) TICAM-2 TIRはBB-loop周りに2回軸を持つ二量体を形成する。二量体形成により、単量体上では反対側の面に存在する酸性残基 (EDDサイト)とTSサイトが隣り合う。二量体により形成された面にくさび状に配置したTICAM-1の塩基性残基 (RKサイト)とQIサイトが結合する。なお、TICAM-1のBB-loopは結合サイトと反対側に位置し、BB-loopを介したTICAM-1二量体を形成できる。
(b) TICAM-2二量体上のTICAM-1結合面を示す。それぞれの単量体ユニットから結合サイト (EDDサイト、TSサイト)が提示される。裏面にも同様な結合サイトがあり、TICAM-2二量体は二箇の結合が可能である。
TICAM-1及びTICAM-2のTIRドメインの単量体化を行うために変異を加えたBBループにあるプロリンまたはシステイン残基を橙の球で示す。

Toll様受容体による病原体認識の構造生物学的基盤



東京大学大学院薬学系研究科

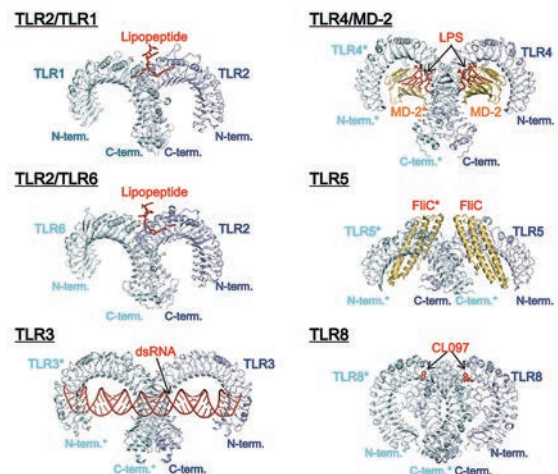
大戸 梅治 / 清水 敏之

細菌やウイルスなど微生物の構成成分であるリポペプチド、リポ多糖や核酸といった物質は自然免疫応答を引き起こすことが知られている。これらの自然免疫応答を引き起こす物質は病原体の分子パターンと呼ばれ、その認識にはToll様受容体(Toll-like receptors; TLR)、NOD様受容体およびRIG-I様受容体などが関与している。なかでもTLRに関しては精力的に研究が進められ、ショウジョウバエにおけるToll遺伝子の免疫系への関与を発見したホフマン博士と、哺乳類におけるToll様受容体を発見したボイトラー博士が2011年にノーベル賞を受賞されたのは記憶に新しい。これまでにヒトで10種のTLRが報告されており、それぞれが異なる分子パターンを認識している。TLR1 (またはTLR6) とTLR2のヘテロダイマーは細菌由来のリポペプチドを、TLR3はウイルス由来の2本鎖RNAを、TLR4とMD-2蛋白質のヘテロダイマーは細菌由来のリポ多糖(LPS)を、TLR5は細菌由来の鞭毛を構成するフラゲリン蛋白質を、TLR7とTLR8はウイルスや細菌由来の一本鎖RNAを、TLR9はウイルスや細菌由来のCpGモチーフを持つDNAを認識するとされている。この十年の間にX線結晶構造解析の手法を用いてTLRの細胞外ドメインとリガンドとの複合体の結晶構造が次々と明らかになり、TLRによるリガンド認識機構とシグナル伝達機構の理解が進んできた。本稿では、これらTLRの構造生物学的研究の結果を紹介したい。

TLRは一型膜蛋白質受容体であり、ロイシンリッチリピート(LRR)からなる細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内のToll/IL-1受容体ホモロジー(TIR)ドメインから構成されている。細胞外ドメインがリガンド認識を担い、細胞内のTIRドメインがMyD88、MAL、TRIF、TRAMなどのアダプター蛋白質と相互作用することで下流へのシグナル伝達を担うとされている。TLRの細胞外ドメインは20-26個のLRR単位がタンデムに連なって全体としては馬蹄形の構造を形成している。それぞれのLRR単位は20-30アミノ酸残基で構成され、馬蹄形の凹面のβシートを形成するよく保存された領域と、馬蹄形の側面と凸面を形成する比較的多様性に富んだ領域から構成されている。生化学的手法および結晶構造解析によりリガンド依存的なTLRの多量体形成が明らかになっている。これまでに、トリアシルリポペプチドにより誘導されたTLR2/TLR1のヘテロ2量体、ジアシルリポペプチドにより誘導されたTLR2/TLR6のヘテロ2量体、2本鎖RNAにより誘導されたTLR3の2量体、LPSにより誘導された

TLR4/MD-2の2量体、フラゲリン蛋白質により誘導されたTLR5の2量体、さらに低分子アゴニストにより誘導されたTLR8の活性化型2量体構造が明らかにされている。TLRはその馬蹄型構造の凸面または側面でリガンドと結合するという共通点はあるものの結合部位は多岐にわたっている。例えば、TLR2/1複合体やTLR2/6複合体では細胞外ドメインのほぼ中央部位でリガンドと相互作用しているのに対して、TLR3では細胞外ドメインのN末端側とC末端側でリガンドと相互作用している。また、TLR4ではLPS認識に共受容体のMD-2を必要としており、TLR4はLPSが結合したMD-2を介して2量体化している。これまで構造が報告されているいずれのTLRも(TLR8を除く)リガンド非結合型では単量体として存在しており、リガンドが結合することでそのリガンドを介して2量体が形成されている。いずれの2量体構造においても細胞外ドメインのC末端側が中央に近接した形の“m”字型の配置をとっている。これらの構造を基に、細胞外ドメインのC末端側に引き続く細胞膜貫通部位や細胞内のTIRドメインが近接することでアダプター蛋白質との相互作用に有利な配置となりシグナルが伝達されることが推測されている。このリガンド依存的な2量体形成機構とは別に、リガンド依存的な構造変化によりシグナルが伝達されるという提案もなされている。実際にTLR8では、リガンド非結合型においても2量体を形成しており、リガンドが結合することで2量体の配置が変化することで活性化型に変換されることが結晶構造から明らかになっている。

以上のようにTLRの構造生物学的研究を通じてその多様なリガンド認識機構とシグナル伝達機構が明らかになってきた。しかしながら、それぞれのTLRが固有のシグナルを伝達する機構や細胞外ドメインの2量体化シグナルがどのようにして細胞内へと伝播されるのかについての詳細な機構は不明のままである。それらに答えるには、非常にチャレンジングであるが細胞内ドメインを含んだ全長でのTLRの構造解析が今後必須であろう。



IL-15とIL-15R α の分子認識機構



熊本大学大学院生命科学研究部

池水 信二

抗原提示細胞などで発現しているインターロイキン(IL)-15はT細胞やNK細胞の調節に関わるサイトカインであり、short-chain helical cytokineに属する。IL-15受容体(R)は、特異的な α 鎖、IL-2と共有される β および γ 鎖の3つのサブユニットから構成されている。このことから、IL-15とIL-2はT細胞増殖活性など多くの機能を共有する。T細胞に発現しているIL-2Rの3つのサブユニットはIL-2依存的に3量体を形成する“cis-presentation”によりシグナルを伝達するのに対して、抗原提示細胞上に発現しているIL-15R α がIL-15と結合し、 β および γ 鎖を発現している近接のT細胞やNK細胞などにIL-15を提示する“trans-presentation”により免疫応答を誘導する。IL-15は関節リウマチ患者の滑液中で異常発現しており、関節リウマチモデルマウスを用いた実験において、IL-15とIL-15R α の結合を阻害すると炎症は抑制されることから、IL-15をターゲットとした抗リウマチ薬の開発が進められている。我々はIL-15とIL-15R α の分子認識機構を構造生物学的に解明することを目的として、IL-15/IL-15R α 複合体の結晶構造解析を行ったので紹介する。

タンパク質の結晶化にはミリグラムオーダーの試料が必要である。大腸菌で発現させて調製したIL-15とIL-15R α を混ぜて複合体として精製した後、結晶化を行った。X線を用いた回折データをつくばの放射光実験施設および播磨のSPring-8で測定した。構造解析は、結晶を白金を含む溶液に浸して重原子誘導結晶を調製して行った。

IL-15は、4本の α ヘリックスがup-up-down-downトポロジーをもつIL-2と良く似た構造をしていた。特に共通の受容体である β 鎖および γ 鎖の結合領域であるヘリックスA、CおよびDの構造は、非常によく似ていた。これに対し、 α 鎖の結合領域であるヘリックスB、AB-loopおよびCD-loopには構造の違いが見られた。このIL-15とIL-2の構造の違いが、各々の α 鎖に対する結合特異性に寄与していると考えられる。

IL-2R α は β サンドイッチ構造をとるsushi domainを2つもち、ドメイン間で2本の β 鎖がスワップした構造をしているのに対して、IL-15R α の細胞外ドメインはsushi domain 1つだけもつ。IL-2R α およびIL-15R α の結合ドメインは似た構造をして

おり、特に結合領域の中心の構造は良く似ていた。

IL-15とIL-15R α は約10Å×25Åの非常に狭い範囲で相互作用しており、約1700Å²の結合領域を介して形状の相補性の高い複合体を形成している。結合領域の中心部は、IL-15R α の凸状の領域がIL-15の表面の凹みに入り込む形で結合しており、この点でIL-2とIL-2R α の結合様式と似ている。IL-2R α は2つのsushi domainを介して広い領域でIL-2に結合するのに対し、IL-15R α は1つのsushi domainを介して狭い領域でIL-15に結合する。それにも関わらず、IL-15とIL-15R α の親和性(Kd=10pM)はIL-2とIL-2R α の親和性(Kd=10nM)に比べて約1000倍高いことは興味深い。IL-2とIL-2R α は、中心部に疎水領域を、外側に荷電アミノ酸分布して結合領域を形成しており、電荷の相補性により結合する一般的な蛋白質-蛋白質の結合様式をもつ。今回の構造解析から、① 負に荷電したIL-15の結合面と正に荷電したIL-15R α の結合面が、静電的相互作用により結合すること、② IL-15/IL-15R α 複合体の結合面には水を介した水素結合ネットワークが存在することの2つの特徴により、IL-15とIL-15R α が高い親和性で複合体を形成することが明らかになった。

IL-2のシグナル伝達複合体であるIL-2/IL-2R α / β 鎖/ γ 鎖複合体の構造を基に、IL-15/IL-15R α / β 鎖/ γ 鎖複合体モデルを作製したところ、IL-15R α のC末端は β 鎖および γ 鎖のC末端と反対の方向を向いて伸びており、抗原提示細胞上に発現しているIL-15R α がIL-15と結合した後、T細胞上の β 鎖および γ 鎖にIL-15を提示するtrans-presentationに適した構造であることが明らかになった。

我々は、上記以外に複数のサイトカイン、サイトカイン受容体や免疫受容体の結晶構造解析を進めており、免疫学の領域において構造生物学的な観点から微力ながら貢献したいと思っている。

参考文献

M., Chirifu, et al.: Nat. Immunol, 8, 1001 (2007)

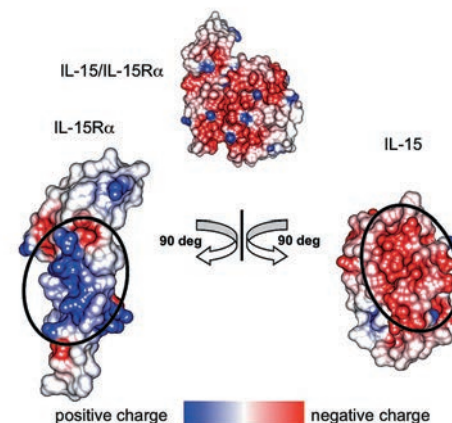
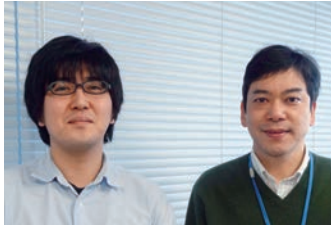


図. IL-15およびIL-15R α の結合領域の静電ポテンシャル。楕円で囲んだ領域が結合領域であり、正に荷電したIL-15R α の結合領域と負に荷電したIL-15の結合領域が静電引力により強く結合する。

TALENによるゲノム編集



東京医科歯科大学 歯医学総合研究科
システム発生・再生医学分野

千葉 朋希 / 浅原 弘嗣

はじめに

Transcription Activator-Like (TAL) Effectorとは植物性病原菌である*Xanthomonas*属に由来するDNA結合タンパク質であり、モジュールと呼ばれるDNA結合ドメインの繰り返し構造を有する。モジュールに存在するRVDが塩基に対する特異性を決定し、NI, NG, NN, HDがそれぞれA, T, G, Cを認識する(図1)。各モジュールを連結することで任意の標的配列へ結合するタンパク質のカスタマイズが可能となる。TAL Effector Nuclease (TALEN)はTAL Effectorに制限酵素である*FokI*を融合した人工ヌクレアーゼであり、標的配列近傍に2本鎖切断を誘導し非同末端結合による塩基の欠損、挿入またはドナーDNAとの相同組換による修復によりゲノムDNAに変異を導入する。TALENを用いたゲノム編集はマウス等のモデル生物は勿論のこと、非モデル生物における遺伝子破壊やヒト先天性遺伝疾患の遺伝子修復と幅広く研究に用いられている。我々もmiR-146aや作製が困難なY染色体遺伝子のノックアウト(KO)マウスの作製に成功しており(図2)、その方法について紹介したい。

標的配列の選定およびTALENの構築

当初、TALENはCollectis社に設計を依頼していたが、現在は私たち自身でデザインからプラスミド構築まで行っている。TALENの標的配列の選定にはTALEN TargeterやZiFiTを用いている。通常、0番目の塩基がTであることが推奨されているが、Cであっても構わない。モジュールの長さは15から19塩基、スパーサーは13から16塩基としている。TALENの構築はVoytasらのGolden Gate法を広島大学の山本らが改良した方法を用いている。TALEN Scaffoldと呼ばれるN末およびC末領域も切断活性に重要である。我々はTAL-NCというScaffoldを用いており、全長のTALより高い切断活性を示す。ゲノムDNAの切断効率はT7 endonuclease Iにより評価している。我々の経験上、3種類のTALENペアを作製して少なくとも1つのペアには切断活性が見られる。

TALENによるKOマウスの作製

TALENプラスミドを鋳型として、mRNAを調整し、DBF1受精卵の細胞質に各TALENを250ng、計500ngをマイクロインジェクションしている。得られたマウスはPCRおよびシーケンズでgenotypeを確認しているが、個体によってはモザイク状に変異が入っており、更なる交配により均一なgenotypeの個体とする必要がある。また、トラ

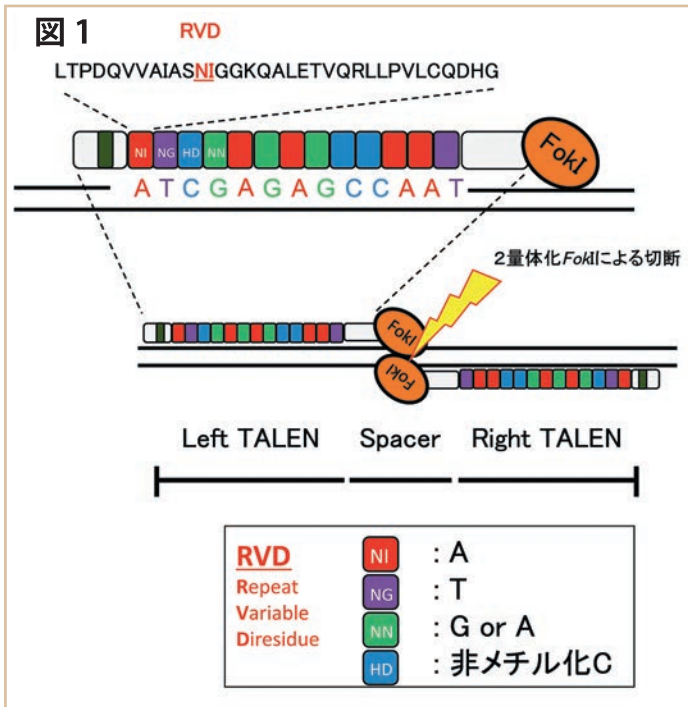
ンスジェニックマウスの解析と同様に複数系統で解析を行っている。

TALEN およびドナーDNAを用いた遺伝子ノックイン(KI)細胞の樹立

我々はX-SCID原因遺伝子IL2RGのスタートコドン以下を蛍光タンパク質Venusに置換することに成功したので、その方法について紹介したい。ドナーDNAとしてターゲティングベクターを作製し、TALENプラスミドと共にJurkat細胞に導入したところ、約8割という高効率でKIが確認された(図3)。KIの際のポイントとしてはノックインしたドナーDNAがTALENにより再切断されないような設計が必要である。今回は片方のTALENをIL2RGのORFに設計することで、TALENによる再切断が起らないようにしている。TALENとターゲティングベクターを用いるメリットは1種類のTALENでIL2RG遺伝子上に散らばる1塩基レベルの変異をドナーDNAの変更で導入できる点にある。一方で、二本鎖DNAをドナーとすることでランダムな塩基挿入を引き起こす可能性もあることから、一本鎖DNAをドナーとすることも有効であろう。しかし、一本鎖DNAは長く設計することが困難であるため変異を導入したい位置毎にTALENを設計する必要がある。

おわりに

最近、TALENより切断効率がよく、作製が容易なCRISPR/Cas9システムが登場し、TALENを使うことを敬遠する方々も多いとは思う。しかし、標的配列の認識機構と切断様式は全く異なるためアドバンテージは多く存在する。TALENは標的配列に挟まれた領域を2量体化した*FokI*により切断するためoff-targetは低いと考えられる。また、CRISPRがハイブリッド2本鎖を認識するのにに対し、TALENは2本鎖DNAを認識することから2本鎖DNAの開裂が起らない領域や非増殖細胞に対しても有効ではないだろうか。切断効率に関しても山本らにより改良されたPlatinum TALENは高い効率を示している。一方で、VP16の融合による転写活性化やLSD1やTET1等の融合による部位特異的な脱メチル化、染色体間相互作用などへの応用も行われており、ゲノム編集のみならず染色体やエピジェネティクス研究においても重要なツールとなることが期待される。

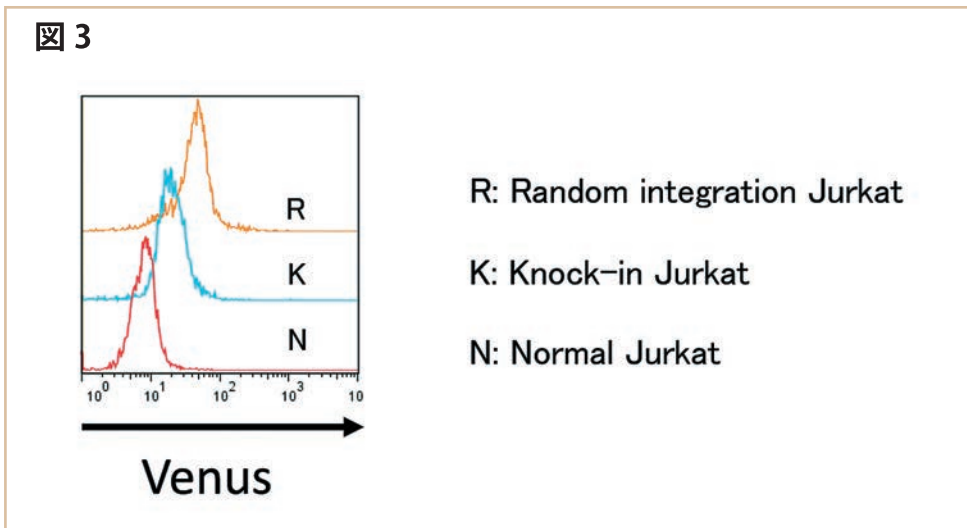
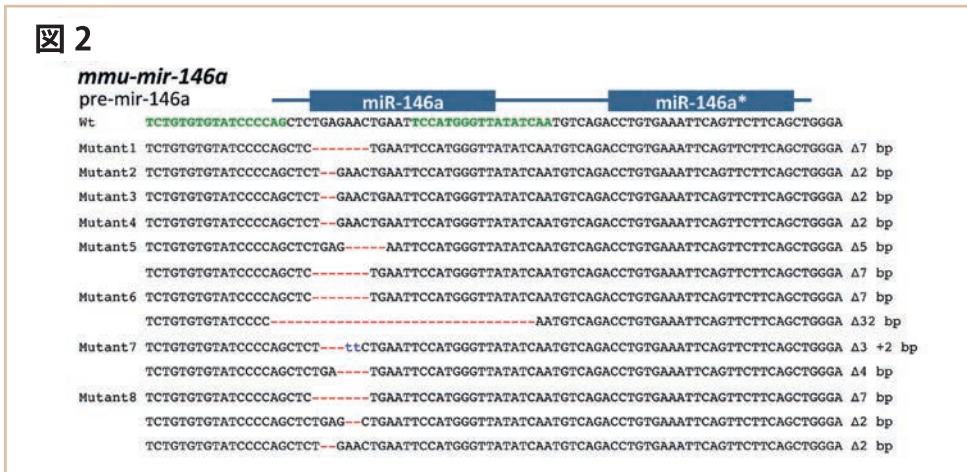


TALENによるゲノム編集

図1 TALENの構造 各モジュールが異なる4つの塩基をそれぞれ認識し、両側のTALENで挟まれた領域を2量体化FokIが切断する。TALENの設計には広島大学の山本らによる方法を採用している (Sakuma *et al. Genes Cells* (2013) 18, 315-326)。

図2 miR-146a ノックアウトマウスのgenotype 個体間で異なる塩基欠損が見られる (Takada *et al. PLoS One.* (2013),8(10):e76004より一部抜粋)。

図3 IL2RG領域へのVenusノックイン (Matsubara and Chiba *et al. Sci. Rep.*, in revision)。TALENプラスミドおよびドナーDNAをエレクトロポレーションにより導入し、G418によるセレクションを行なった。限界希釈法によりクローン化した後、Jurkat細胞をFACSにより解析した。



細菌におけるCRISPR/Casシステム



東京医科歯科大学
大学院歯医学総合研究科

中川 一路

近年、哺乳動物などの遺伝子改変技術としてゲノム編集法 (Genome Editing) が注目されている。ゲノム編集法は、特定の塩基配列を認識する分子と制限酵素の一部を融合するように設計された人工の分子を用いて遺伝子改変を行う技術であり、Zinc Finger Nuclease (ZFN) やTALE Effector Nuclease (TALEN) が知られている。2013年になり、細菌のもつCas9遺伝子を用いたゲノム編集法が、その簡便さから応用範囲が急速に広がっている。しかし、実際の細菌でのCRISPR/Casシステムの機能については意外と知られていない。そこで、本稿では、「細菌学」の目からみたCRISPR/Casシステムについて概説する。

細菌を含む微生物は、あらゆる環境に適応できる多様性に富んだ生物である。細菌は、外来性遺伝子の獲得により環境に適応することができる。外来遺伝子の獲得は、必ずしも細菌にとって都合なものではなく、バクテリオファージが感染した場合は溶菌によって菌そのものが死滅してしまうこともある。そのため、細菌には外来性遺伝子に対する防御システムがある。この排除機構の1つが、Clustered regularly interspaced short palindromic repeat (CRISPR)/Casシステムである。このシステムは、極めて強力な排除システムであり、単に侵入した外来性遺伝子を分解だけでなく侵入した遺伝子断片を染色体体内に取りこみ、同じ外来性遺伝子が侵入した場合には、その遺伝子を排除するという、いわば細菌の免疫機構として機能することが明らかとなっている。

CRISPRは、細菌のゲノム上に限局して存在する反復配列領域で、30・40塩基ほどの長さが等しい同一配列 (リピート配列) の間に、同程度の長さの多様な配列 (スペーサー) 配列が挟まれた繰り返し構造を取る。多くの場合は、CRISPRに隣接するリーダー配列と、CRISPR関連 (Cas: CRISPR-associated) 遺伝子群とともに存在している(1)。

CRISPR/Casシステムのメカニズムの特徴は、外来性遺伝子の「取り込み」(Fig. 1A)と「分解」(Fig. 1B)の2つの機能を併せ持つことにある。分解の機能は真核生物でも見られるRNA干渉 (RNAi) に類似しており、small RNAとして転写されたRNAが標的配列と相補的な場合は、その標的配列を切断する、という点で共通している。そのため、この機構を利用して、ゲノム編集法として用いられている。一方、CRISPR/Casシステムのみに見られる特徴としては、外来性遺伝子の断片をスペーサー配列としてゲノム上に保存できること、複数のスペーサー配列がリピート配列を介して整列しているが、前駆CRISPR-RNA (pre-crRNA) として転写された後に、機能単位としてCRISPR-RNA (crRNA) としてプロセッシングされることが挙げられる。

Cas遺伝子群は、CRISPRの近傍に位置し、その種類とその並び方に基づいてI~III型に分類される (2)。最初の外来性配列の「取り

込み」のステップでは、Cas1/2が機能する (Fig. 1A)。I, II型のCRISPR/CasシステムはDNAをターゲットとし、DNA上の特定の塩基配列モチーフ (protospacer-adjacent motif; PAM配列) を探してその領域の3'側配列をスペーサーとして獲得するが、III型CRISPRでは、明確なPAM配列は認められない。新規のスペーサーは、pre-crRNAへの転写されるプロモーター側から順に染色体体内に挿入される。

侵入した外来性遺伝子を認識して分解する過程では、CRISPR領域全体が1本のpre-crRNAとして転写された後、スペーサーの両端に隣接するリピートが部分的に連結された形で切断され、crRNAとなる。I型ではCasタンパク質複合体を特にCRISPR-associated complex for antiviral defense (Cascade) と呼ぶ。II型ではCas9と複合体を形成したcrRNAとtrans-acting CRISPR-associated RNA (tracrRNA) が結合した後、リピート配列の一部が切断される。この複合体がcrRNAが自身と相同な塩基配列をもつ外来性遺伝子を認識し外来性遺伝子を切断する。このCas/crRNA複合体は、恒常的に発現して、常に宿主内に外来性遺伝子が侵入しないか監視をしているため、crRNA-guided surveillanceと呼ばれている。

文献

1. D. Bhaya et al. : Annu. Rev. Genet., 45, 273-297 (2011).
2. K. S. Makarova et al. : Nat. Rev. Microbiol., 9, 467-477 (2011).

図の説明

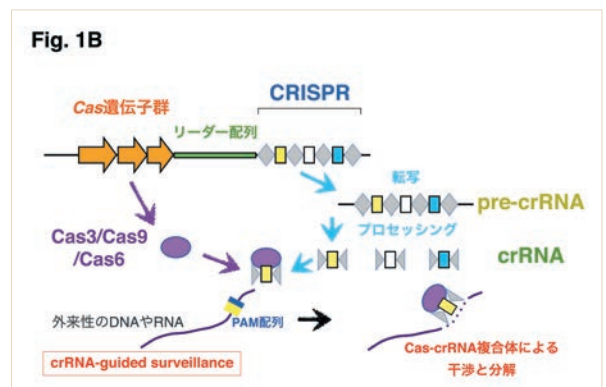
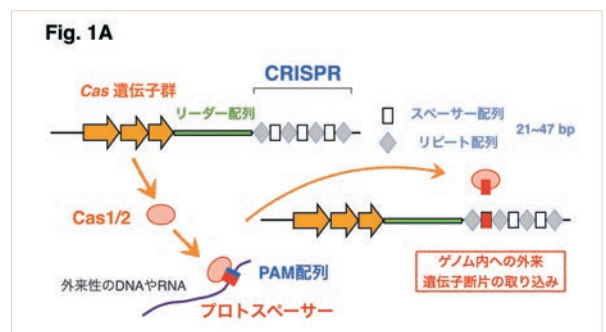
Fig. 1

(A) CRISPRによる外来性因子の取り込みの機構

外来性遺伝子の取り込みはCas遺伝子群の一部であるCas1/2により、外来性遺伝子のPAM配列を認識して、その遺伝子断片を切断することから始まる。PAM配列により切断された断片は、スペーサー領域末端のリーダー配列の直下に挿入される。

(B) CRISPRによる外来性因子の認識と排除

外来性遺伝子の認識と排除は、Cas遺伝子群の一部であるCas3、Cas6、Cas9と複合体を形成したcrRNAによって行われる。スペーサー領域は転写されpre-crRNAとなり、このpre-crRNAはスペーサー単位で切り出されて複合体を形成して、外来性遺伝子のPAM配列を認識する。相同な配列があるとその外来性遺伝子を切断して分解する。



CRISPR/Cas RNA顕微注入法による ゲノム改変マウス作製



東京大学大学院
農学生命科学研究科
応用動物科学専攻
応用遺伝学研究室

藤井 渉

近年、「人工スクレアーゼ」を利用したゲノム改変方法が注目されている。人工スクレアーゼとは、細胞内で任意の標的DNA配列に対してDNA 2本鎖切断 (DSB) を導入することができる人工的な酵素であり、DSBの修復エラーによる遺伝子の破壊 (ノックアウト) や、相同配列との組換え修復による目的座位への配列挿入 (ノックイン) が可能である (図)。人工スクレアーゼの中でも、2013年に登場したCRISPR/Casシステムは、設計が容易であり、高効率にゲノム改変できる上、複数の座位を同時に標的にできるといった利点を持つ。CRISPR/Casシステムは、標的DNA配列を認識・結合するガイドRNA (gRNA) と、gRNAによって認識された座位へDSBを導入するCas9エンドヌクレアーゼからなる (図左)。

我々は、受精卵での発現に特化したCas9発現コンストラクトを構築し、試験管内合成したCas9 mRNAおよびgRNAをマウス受精卵に顕微注入することでほぼ全ての産子がゲノム改変マウスとなる系を確立した¹。この高効率な特性を生かし、ゲノム上の複数の座位を破壊することで、複数遺伝子ノックアウトマウスや、同一アレル上の2ヶ所の同時破壊に伴う大規模ゲノム領域欠失マウスの作製などに成功している¹。

受精卵へのRNA顕微注入による方法は、試験管内でのRNA合成作業を伴うため、プラスミドDNA注入法よりも作業が一段階増える。一方、哺乳動物では、受精卵の段階ではDNAからの転写活性は低く、卵割が進んだ後に転写活性が上昇する。そのため、mRNAを導入することで、Cas9タンパク質の確実な早期発現が期待できる。加えて、RNA注入法ではDNA注入のような注入塩基のゲノムへの取り込みといったリスクを回避することができる。RNA注入法によるゲノム改変マウスの作製手順は次の通りである。

① 標的配列の決定

CRISPR/Casシステムでは、3' 側にPAMと呼ばれる3塩基 (NGG) を持つ約20塩基程度の配列が標的となる。ゲノム上に標的配列に類似した塩基配列が存在すると、その標的をも破壊してしまうため (off-target効果)、BLASTなどで類似配列が存在していないことを確認する必要がある。

② 標的配列に対するgRNA templateの合成

決定した標的配列に対するgRNAの鋳型DNA配列を合成する。gRNAは、RNA合成用プロモーター配列 (T3、T7、SP6プロモーターなど) を含めても120塩基程度であり、合成オリゴヌクレオチドをPCR法で連結することで容易に合成可能である^{1,2}。我々は、このPCR産物をTAクローニングし、制限酵素処理によって直鎖化したものをRNA合成用の鋳型として用いている。

③ 試験管内RNA合成

制限酵素処理によって直鎖化したCas9プラスミドDNA (Addgeneより入手可能³) およびgRNAの鋳型DNAを基にRNA polymeraseによって試験管内RNA合成反応を行う。反応後、DNase処理によって鋳型DNAを分解し、フェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿によって洗浄した後に、RNase-free waterに希釈し、顕微注入に供する。

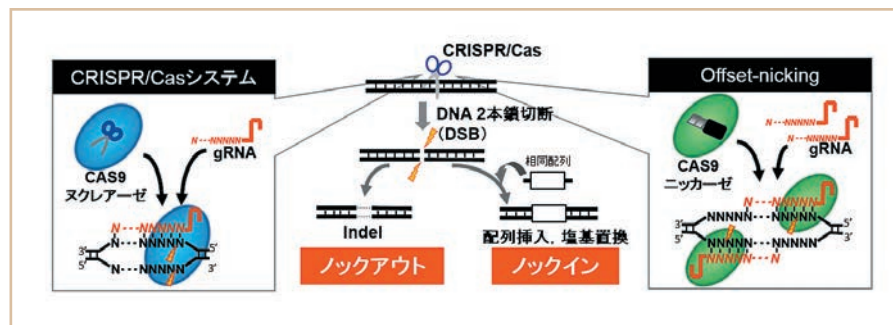
④ 顕微注入および受精卵移植

受精卵への顕微注入はトランスジェニックマウスを作製する場合と同様の方法であるが、RNA注入法の場合は受精卵の前核ではなく細胞質内へ注入する。前核内注入に慣れた人にとって最初は違和感があるかもしれないが、慣れてくると細胞質注入のほうが注入針の交換が少なく効率よく行える。顕微注入した受精卵は仮親へ移植し、得られた産子の遺伝子タイピングによって標的配列の改変を確認する。

以上の方法によって、我々はほぼ100%に近い効率で標的への変異導入マウスの作製に成功している。一方、人工スクレアーゼによって導入されるIndelの塩基長はランダムであり、例えば3塩基欠失ではフレームシフトが起きず機能的なタンパク質が合成されるケースがある。また、開始コドンが破壊しても断片的なタンパク質が発現し機能的に働くといったケースも経験している。このような場合は、領域欠失法でより広い領域や標的エクソン全体への欠失を行うことで、より確実な遺伝子ノックアウトが期待できる¹。

一方、off-target効果が懸念される配列を標的とする必要がある場合、スクレアーゼでなくニッカーゼ活性をもつCas9変異体 (Cas9^{D10A}) と標的座位の +/- 両鎖に対して設計したgRNAを用いる "offset-nicking法" によって、off-target変異なしに高効率でノックアウト・ノックインマウスの作製が可能であることを報告している⁴ (図右)。

CRISPR/Casシステムを利用することで、手軽に複雑なゲノム改変を行ったマウスの作製が可能となった。更に、従来のES細胞を用いた方法では作製が困難な系統・動物種でも可能であることが報告されている。今後、CRISPR/Casシステムによる多様なゲノム改変モデルを利用した研究が発展すると期待される。



文献

1. Fujii W. et al., *Nucleic Acids Res* 41:e187 (2013)
2. 藤井渉, *JSICR Newsletter* 36:22-26 (2013)
3. <http://www.addgene.org/48625/>
4. Fujii W. et al., *BBRC* in press (2014)

CRISPR/CAS9によるマウス作製 (All-in-one方式)



大阪大学 微生物病研究所

伊川正人

近年、ゲノム中の標的配列を切断し、遺伝子修復のエラーを利用して遺伝子欠失や挿入、置換を行う『ゲノム編集技術』が注目されている。中でもCRISPR/CASシステムは、哺乳類細胞で非常に簡便に使えることから[1, 2]、その利用が爆発的な勢いで広がっている。基本的には、標的配列を決めるgRNA (guide RNA) と、CAS9 nucleaseを発現させるだけで、標的DNA配列が切断され破壊される。2013年5月には、Cas9 mRNAとgRNAを受精卵に注入することで、ダイレクトに遺伝子破壊したマウス個体を得る手法も報告された[3, 4]。我々は、以下に紹介するように、RNA合成ステップをスキップしてCas9とgRNAを発現するプラスミドを受精卵の前核に直接注入することでも、同様の結果が得られることを確認した[5, 6]。同法を用いた共同研究も支援しているので、ぜひ活用頂きたい。

1 遺伝子破壊ベクターの構築と検定

1.1 切断するゲノム領域を決定する。基本的には標的遺伝子の翻訳開始点(ATG)の下流にフレームシフトなどを狙うが、活性ドメインを破壊してもよい。標的を中ほどに含むゲノム配列を約600塩基ほどPCR増幅しpCAG-EGxxFPプラスミドに挿入してpCAG-EGxxFP-targetを構築する。

1.2 標的領域内にPAM配列(NGG)を探し、その上流20塩基をpX330プラスミドのBbsIサイトに挿入してpX330-gRNAを構築する(相補鎖を標的としても良い)。センス鎖とアンチセンス鎖オリゴの5'にそれぞれCACC、AAACを付加することで、向きを決めて挿入できる。我々はオフターゲットを切断するリスクを減らすために、Bowtieなどのソフトでゲノム上に相同配列(20塩基の3'側13塩基とNGGが完全一致する数)が少ない4つ程度を選んでいる。

1.3 pCAG-EGxxFP-targetおよびpX330-gRNAをHEK293T細胞などにトランスフェクションして緑色蛍光観察する。標的配列が切断されれば、EGxとxFP内の重複する配列の相同性を利用してEGFP配列が修復される。我々は緑色蛍光と、オフターゲット候補配列数を指標に最適pX330-gRNAを選別している。経験上、4つ作れば、2~3つ程度は良い物が得られる。

2 遺伝子破壊マウスの作製

2.1 標的配列を切断するpX330-gRNAをプラスミド精製キット等で回収、1 μ g/ μ lに調整する。さらにインジェクション用TE(Tris 10mM, EDTA 0.1mM, pH7.4)で5ng/ μ lに希釈して、環状プラスミドのまま、マウス受精卵の前核に注入し、偽妊娠マウスの卵管に移植する。

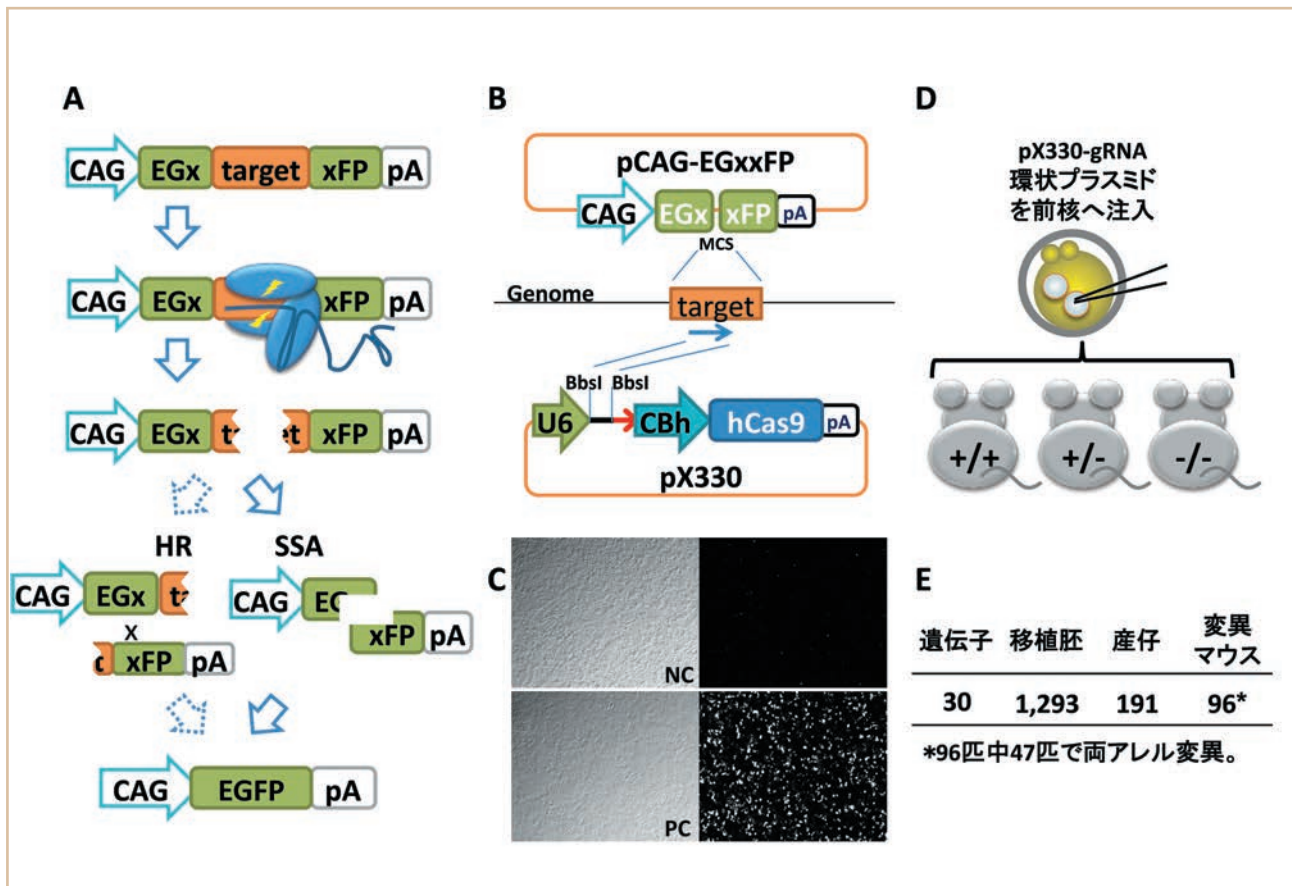
2.2 生まれた仔マウスについては、尻尾等からゲノムDNAを調整し、1.1で使用したプライマーを使って標的配列領域をPCR増幅、同プライマーでダイレクトシーケンスする。得られた波形を比較することで、変異を同定する。なお、卵割後に変異が導入された場合にはモザイクとなること、PCR増幅の過程で特定の変異のみが増幅される可能性もあること、などを考慮して、正確な判定は次世代で行う。経験上、得られた産仔の約半数で変異が確認され、その半数で両アレルに変異が確認されている。

2.3 オフターゲット切断については、当該領域をPCR増幅してシーケンスすれば解析できる。我々が調べた限り、オフターゲットが切断される確率は1%程度と低い。また変異が入ったとしても、交配により取り除く事が可能である。オフターゲット配列が異なるgRNAを使うことも解決策の一つとなる。

2.4 pX330-gRNAプラスミドがゲノムに導入される可能性もある。直線化したプラスミドではなく環状プラスミドを用いることで、約1/10に低減されるが、それでも産仔の3%程度で挿入されている。ゲノムに挿入されなかった個体を利用するか、交配により分離できた個体を用いることで問題は解決できる。本実験で使用するpX330、pCAG-EGxxFPおよびポジコンとして利用できるpX330-Cetn1/1、pCAG-EGxxFP-Cetn1プラスミドはAddgeneから入手できる。

3 遺伝子置換・挿入について

3.1 点変異やタグ配列を中心に含み、切断部位をカバーするssDNAオリゴを、pX330-gRNAと同時に前核注入すれば、標的変異導入マウスを得ることができる。変異の両側には50塩基ほどの相同性を持たせたデザインにしている。また両側に500塩基ほどの相同性を持たせたdsDNAを用いることでEGFPなどの大きなフラグメントも可能とされる[4]。



図説明 (参考文献 5,6 より改変)

- A) gRNA を選別するための EGFP を利用した SSA アッセイ。本文 1.3 を参照。
- B) pCAG-EGFP と pX330 を使った標的配列のクローニングイメージ図。
本文 1.1, 1.2 を参照。
- C) ポジコンとして Cetn1 遺伝子座を標的として pCAG-EGFP-Cetn1 と pX330-Cetn1-gRNA1 を 293T 細胞にトランスフェクションして観察した EGFP 蛍光。本文 1.3 を参照。
- D) 標的配列を切断する pX330 プラスミドを受精卵の前核に注入するだけで、得られた産仔の中に遺伝子欠損マウスが得られる。
本文 2.1~2.3 を参照。
- E) 我々の研究室では、約半年の間に 30 系統の遺伝子破壊マウスを作製した。立案からホモ欠損マウスの作製までの最短記録は 29 日であった。
本文 2-3 を参照。

参考文献

1. Cong L et al., Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. Science 2013; 339:819-823.
2. Mali P et al., RNA-guided human genome engineering via Cas9. Science 2013; 339:823-826.
3. Wang H et al., One-step generation of mice carrying mutations in multiple genes by CRISPR/Cas-mediated genome engineering. Cell 2013; 153:910-918.
4. Yang H et al., One-Step Generation of Mice Carrying Reporter and Conditional Alleles by CRISPR/Cas-Mediated Genome Engineering. Cell 2013; 154:1370-1379.
5. Mashiko D et al., Generation of mutant mice by pronuclear injection of circular plasmid expressing Cas9 and single guided RNA. Scientific reports 2013; 3:3355.
6. Mashiko D et al., Feasibility for a large scale mouse mutagenesis by injecting CRISPR/Cas plasmid into zygotes. Dev Growth Differ 2014; 56:122-129.
7. 藤原祥高, 伊川正人. マウスにおける CRISPR/Cas9 を用いた遺伝子改変. In: 実験医学 別冊; 印刷中.

CRISPR/Cas9技術がもたらす 今後の問題点



東京大学大学院
農学生命科学研究科
獣医学専攻実験動物学研究室

角田 茂／久和 茂

Zincフィンガーヌクレアーゼ (ZFN) という新しい人工ヌクレアーゼの開発により発展したゲノム編集技術は、より簡便かつ安価なCRISPR/Cas9システムの登場により、今後爆発的に広まっていくことが予想される。実際、これまでにKOマウスを作出・解析した経験のあるラボの多くが導入を検討していると聞いている。そこで新たに問題になってくるであろうことについて、ここでは主に実験動物学的観点から議論したい。

人工ヌクレアーゼを用いてKOマウスを作出する過程は、伊川先生のようなプラスミド利用はもちろんのこと、藤井先生らのmRNAをマイクロインジェクションする方法があり、いずれも核酸が導入されたマウス胚は、「遺伝子組換え生物等の使用等による規制による生物多様性の確保に関する法律」(通称:カルタヘナ法)の定める組換え生物に該当する。

しかし、導入した核酸はゲノム編集を果たして直ちに消失してしまうので、KOマウスには外来の核酸が存在しない。(まれに導入したDNAがゲノムに組み込まれることはあるが、その場合は組換え生物となる。)KOマウスであるのに、組換え生物ではなくなってしまう。こうしたKOマウスは本当に法の対象外であるのか。多くの議論があるところで決着していない。組換え生物の使用申請や授受の情報提供などの煩雑な手続きにも関わる問題であるが、現在のところ対応は各大学の判断に任せられており、我々東大においても議論されているところである。

余談であるが(読者である免疫学会会員の皆様にはあまり関係ないかもしれないが…)、この「ゲノム編集」のカルタヘナ法への対応について、最も大きな影響を受け、かつそのため大きく議論されているのが、私の所属する農学系、特に植物分野である。すなわち、遺伝子組換え作物となるか否かで、極めて大きな経済的・政治的問題をはらんでくる。そのため、早計に判断できないデリケートな問題であると言える¹⁾。

もう一つ、今後問題となりそうなのが、遺伝子改変マウスのバイオリソースとしてのあり方である。これまでKOマウスは作出に相当の手間と時間、経費が掛かることから、極めて重要な研究用生物資源として高い価値があった。Tgマウスにしても、ゲノムの遺伝子挿入部位やコピー数などで発現の量やパターンにバリエーションが

あり、「ライン」によって特性が異なっていた。それがさらなる技術開発により簡便かつ安価に均一の遺伝子改変マウスが作製できるようになってしまうと、もはやリソースとしての「価値」が下落することが予想される。その一方で、遺伝子改変マウス作製系統数の爆発的増加により、処理能力を超えてしまうほどバイオリソース機関への寄託数が増加するのでは、という予想もある。筆者の考えでは、研究分野により二極化するのでは、と考えている。すなわち、F0解析で十分な発生学などの分野では、siRNA実験と同等の実験となり、マウスを「ライン化」する必要性はなくなる。それに対して、免疫学やがんを中心とした加齢医学などの研究分野では、均一な実験群としての「n数」確保の問題や、モザイク(遺伝子変異が2細胞期以降に導入されることによる個体内でのバラツキ)とオフ・ターゲット(標的遺伝子以外への予期しない遺伝子変異の導入)リスク回避の必要性からF0解析は不向きであり、系統数が飛躍的に増加し、これらがこれまで以上に利用されるようになると予想している。

昨今、ハイインパクトジャーナルにおいては、リバイス時に新たなKOマウスの追加実験を気軽に要求されることがある。また、KOマウスの変異の入り方によっては再検討の必要性に迫られることもある²⁾。そのため、これから「鍵」となるのはマウスの施設間でのやり取りにおける手続きの煩雑さの解消であろう。MTAの締結、施設への微生物学的証明書の提出、動物実験計画および遺伝子組換え実験計画の審査と承認…などなど、現状、相当の手間と時間を要する。ここをいかに迅速化するか、今後の大きな課題である。

参考文献

1. 鎌田博. LABIO 21:19-22 (2013).
2. Nakajima A. *et al.* Proc Natl Acad Sci U S A. 106: 12448-52 (2009).

天疱瘡抗原の発見とその後の展開



慶應義塾大学医学部皮膚科
理化学研究所
統合生命医科学研究センター
皮膚恒常性研究チーム

天谷 雅行

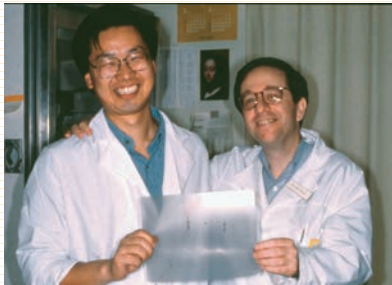


図1
単離したcDNAが尋常性天疱瘡抗原であると確認できた時にJohn Stanley博士と。

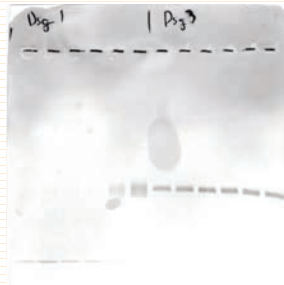


図2
黄色ブドウ球菌毒素ETAがDsg1を特異的に直接切断することを最初に示した免疫プロット。

私は、学生時代自分が将来研究職に就くとは夢にも思っておりませんでした。5年生まではバレー部、6年生では夏の2ヶ月弱を南米で過ごす国際医学研究会という課外活動に精を出しておりました。卒業後、西川武二先生が主催する自由な雰囲気慶應義塾大学皮膚科学教室に大学院生として入室し、清水信義先生の分子生物学教室でcDNAクローニングの特技を学びました。西川先生の専門領域が自己免疫性水疱瘡であったこともあり、大学院修了後に天疱瘡、類天疱瘡の抗原解析を行っていたNIHのJohn R. Stanley博士の研究室に1989年に留学することになりました。そこで、始めたプロジェクトが尋常性天疱瘡抗原のcDNAクローニングでした。

当時、天疱瘡は、角化細胞膜に存在する膜抗原に対するIgG自己抗体により、口腔粘膜、皮膚に水疱が誘導されることがわかっていたのですが、抗原の性状が不明でした。私がとったアプローチは、ヒト培養角化細胞からλgt11 cDNA発現ライブラリーを作成し、自己抗体を含む尋常性天疱瘡患者血清でスクリーニングするという手法でした。約1年間スクリーニングを続け、複数の候補cDNAを単離しました。ところが、確認実験をすると、得られたクローンがすべて偽物であることが、ラボのクリスマスパーティの日にわかりました。その日は飲み過ぎました。次の日にラボに言ってみるとボスのJohnと呼ばれ、「もうこのプロジェクトは諦めよう。大腸菌の発現系では蛋白の立体構造がうまく再現できず、無理なんだよ。」と言われました。しかし、私にはそう簡単には諦められませんでした。スクリーニングに使用した患者血清は、抗ケラチン抗体などの非特異的IgGを含み、特異性が低いのが問題でした。そこで、天疱瘡抗原が含まれる130kD付近を短冊状に切りだした免疫プロットのメンブレンを用いて、患者血清からアフィニティ精製を1カ月かけて行いました。その精製抗体でスクリーニングしてみると偽陽性となるクローンが減り、1991年バレンタインデーに本物であると確認することができました(図1)。塩基配列解析をして見ると、あたらしいカドヘリン型の細胞間接着因子であることがわかりました。デスマゾームという接着装置に存在することから、その後、尋常性天疱瘡抗原はデスマグレイン3(Dsg3)、落葉状天疱瘡抗原はDsg1と命

名されました。標的抗原の同定により、天疱瘡の基本的な病態は、IgG自己抗体がデスマグレインの接着機能を阻害するため、角化細胞間接着が傷害され、水疱を生じることが明らかとなりました。

ほぼ10年後の2000年に、感染症で水疱を起こす黄色ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)、および水疱性膿痂疹(いわゆる「とびひ」)の病態に興味を持ちました。1970年に黄色ブドウ球菌から表皮膜剥脱性毒素(ET)が単離されており、新生仔マウスに投与すると水疱を起こすことが示されていますが、その後30年間、水疱を誘導する機序は不明でした。ところが、SSSSと落葉状天疱瘡の皮膚病理を比べてみると、ほぼ同一の所見を示すのです。落葉状天疱瘡では、Dsg1の接着機能がIgG自己抗体により傷害されます。もしかしたら、ETはDsg1に何かするのかもしれないと仮説しました。そこで、試験管の中で、組換えDsg1、あるいはDsg3と異なった濃度のETAを1時間反応させ、電気泳動でDsg1、Dsg3の分子量を検討しました。驚くべきことに、ETAはDsg1を濃度依存性に切断していました(図2)。黄色ブドウ球菌は、ETA、ETB、ETDの3種のアイソタイプが知られていますが、そのすべてがDsg1特異的なセリンプロテアーゼでした。豚、イヌに感染するブドウ球菌においてもDsg1を切断する毒素を有しており、ブドウ球菌は増殖するために、皮膚バリアを効率よく破壊する分子ナイフを進化的に獲得していたことがわかりました。

研究をこれから始めようとしている若者から、「どのように自分の研究テーマを探していけばよいのですか?」とよく質問されます。そのような時、私は自分の経験からこう答えることにしています。「目の前にある現象の機序、あるいは与えられたテーマを120%の力で挑んだらよい。100%では見えないけど、120%の力で走ると初めて見えてくる風景があり、新しい展開があるにちがいない。」と。臨床の中には、現象(症状)としてその存在は良く知られていても、その機序、病態がわかっていないことがたくさんあります。目の前を通り過ぎていく現象を、自分の目で見ると、よく考え、120%の力で突き詰めると新たな発見がきつとあります。



Syk および JNK に依存した ASC のリン酸化は ASC スペックの形成を介した炎症応答に重要である



土屋 晃介

京都大学大学院 医学研究科 微生物感染症学

Phosphorylation of the adaptor ASC acts as a molecular switch that controls the formation of speck-like aggregates and inflammasome activity. Nature Immunology 2013 Dec; 14(12):1247-1255

インフラマソームは細胞質内に形成される蛋白複合体であり、自然免疫機構の一種として caspase-1 を介した炎症応答の中心的役割を担う。主要なインフラマソーム構成蛋白として NLRP3、AIM2、NLRC4 などの細胞質性パターン認識受容体、caspase-1 前駆体、ASC が知られている。各受容体は特定のアゴニストや刺激因子を認識すると多量体化し、さらに caspase-1 前駆体や ASC と結合することでインフラマソームを形成する。インフラマソームでは caspase-1 が活性化し、活性型 caspase-1 は未熟型 IL-1β および IL-18 を分解して炎症性サイトカインである成熟型 IL-1β および IL-18 の分泌を誘導する。

ASC は pyrin ドメインと CARD ドメインで構成され、これらを介して他のインフラマソーム構成蛋白と結合する。特に、NLRP3 や AIM2 は caspase-1 前駆体との結合に ASC をアダプターとして必要とし、ASC 依存的にインフラマソームを形成する。また、ASC はインフラマソーム活性化時に凝集化して別の蛋白複合体（以降 ASC スペックと呼ぶ）を形成する。ASC スペックは直径約 1 μm の高分子構造であり、細胞質や核に遍在する ASC 分子の大部分が細胞質内の一点で凝集化するというダイナミックな反応の末に形成される。ASC スペックはインフラマソームと同様に caspase-1 と結合してその活性化を誘導するためインフラマソームを介した炎症応答に重要な役割を果たすと考えられる。しかしながら、その形成機序はこれまで多くが不明であった。今回、筆者らは ASC スペックの形成に Syk および JNK に依存した ASC のリン酸化が必要であることを見出した。

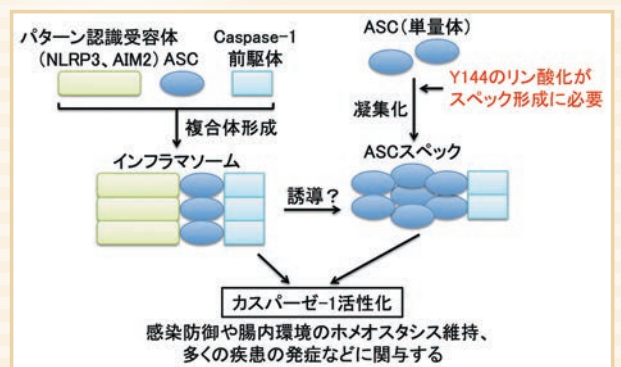
筆者らは以前、リステリアの膜傷害毒素である LLO が本菌に対する caspase-1 活性化応答を膜傷害活性非依存的に促進することを報告しており、これに何らかのシグナル伝達因子が関わる可能性を考えていた。そこで、インフラマソームの形成または活性に関わるシグナル伝達因子を探索する目的で各種キナーゼ阻害剤のインフラマソームへの影響を調べた。その結果、Syk と JNK が NLRP3 インフラマソームまたは AIM2 インフラマソームを介した caspase-1 活性化およびサイトカイン産生に関与することが示唆された。さらに、これらキナーゼのノックダウンまたは欠損マクロファージを用いた実験でも同様の結果が得られたことから Syk と JNK の重要性が確認された。

Syk と JNK がインフラマソームの活性に関わる機序の解明を目指した。これらのキナーゼは NLRP3 インフラマソームの活性化に必要なミトコンドリアの活性酸素産生および NLRP3 と ASC の結合には必須ではないがインフラマソーム活性化後に誘導される ASC スペックの形成に重要であった。すなわち、Syk と JNK は ASC スペックの形成を制御してインフラマソーム下流の炎症応答に寄与すると示唆された。次に、Syk と JNK がキナーゼであることから蛋白リン酸化が ASC スペックの形成に関与する可能性を考え、インフラマソーム活性化時にリン酸化されるインフラマソーム構成蛋白を探した。その結果、ASC が Syk および JNK に依存してリン酸化されることが明らかになった。また、ASC の 144 番目のチロシン残基 (Y144) をリン酸化部位として同定した。さらに、Y144 の変異体を用いた実験により、同アミノ酸残基が ASC スペックの形成や炎

症性サイトカインの産生誘導に重要であることがわかった。現在、Y144 リン酸化が ASC スペックの形成を制御する機序は明らかではないが、ASC の凝集過程ではなく、そこに至るまでの細胞内移動に関与する可能性が示唆されている。

Syk および JNK のインフラマソームへの関与が生体内で再現できるか、マウスの腹膜炎モデルを用いて検討した。マウスの腹腔に尿酸結晶を投与するとインフラマソーム依存的に好中球浸潤が起こる。しかし、Syk または JNK の非存在下では尿酸結晶による好中球浸潤の誘導が有意に減少していたため、これらのキナーゼは生体内においてもインフラマソームを介した炎症応答の誘導に働くことが示唆された。

インフラマソームは病原微生物に対する感染防御、腸内細菌叢の制御、腸管上皮バリアの保護などに働く。一方、その負の側面も知られており、内因性刺激因子などによる不適切かつ持続したインフラマソーム活性化は炎症応答を通じて動脈硬化、痛風、2型糖尿病、アルツハイマー病などの各種疾患の発症に関わる。Syk および JNK に依存した ASC のリン酸化は ASC スペック形成を介してインフラマソーム下流の炎症応答に寄与することから、インフラマソーム関連疾患の治療標的として期待できるかもしれない。今後、ASC のリン酸化が ASC スペックの形成に働く、さらに詳細なメカニズムを明らかにする必要がある。



肥満に伴う腸内細菌叢の変化が肝がんの発症を促進する



吉本 真

公益財団法人 がん研究会 がん研究所 がん生物部

Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome.
Nature. 2013 Jul 4;499(7456):97-101.

肥満は糖尿病や心筋梗塞だけでなく、がんの発症率を高めることが明らかになっている。これまで肥満による炎症反応の亢進が発がんを促進する可能性が示唆されていたが、詳細な分子機構は明らかにされていなかった。一方、これまでの研究により、正常細胞が発がんの危険性があるDNAダメージが生じると、がん抑制機構である細胞老化が起こり、細胞が不可逆的に増殖を停止する。しかし、細胞老化を起こした細胞は、次第に、炎症性サイトカインなどの炎症や発がんを促進する作用のある様々な分泌因子を分泌するSASP (senescence-associated secretory phenotype) と呼ばれる現象を引き起こすようになることが報告されている。そこで我々は、「SASPが肥満に伴う発がん促進に深く関与しているのではないか？」と考えた。

まず、肥満による発がん促進にSASPが関与しているかどうか調べるため、細胞老化イメージングマウス(細胞老化反応を発光シグナルとして検出できる遺伝子改変マウス) に高脂肪食投与による肥満を誘導した。この時、多くのヒトのがんで変異が見られるがん遺伝子 *ras* に活性化変異を導入する化学発がん物質を生後4~5日の細胞老化イメージングマウスに塗布することにより全身性の発がんストレスを加え、さらに高脂肪食を与えた。その結果、肥満した全てのマウスにおいて肝臓に細胞老化反応が観察され、更にその肝臓には肝がんが形成されていることが分かった。一方、普通食を与えた肥満していないマウスでは細胞老化反応も肝がんの発症も全く見られなかったことから、肥満により肝臓に細胞老化反応と肝がん形成が促進されることが明らかになった。

免疫組織染色法による解析から、肥満したマウスでは、肝臓の間質の細胞の一つである肝星細胞が細胞老化を起こし、更にSASP因子を分泌していることがわかった。一方、SASP因子の一つで、様々なSASP因子の発現誘導に必要な炎症性サイトカイン *Il-1β* 遺伝子を欠損したノックアウトマウスでは、肥満による肝星細胞の細胞老化は野生型マウスと同程度誘導されているものの、SASP因子の産生が起こらず、肝がんの発症率が著しく低下することがわかった。同様の結果が肥満マウスの肝星細胞を特異的に除去した場合にも観察されたことから、肥満により細胞老化を起こした肝星細胞がSASP因子を介して周囲の肝実質細胞のがん化を促進していることがわかった(図)。

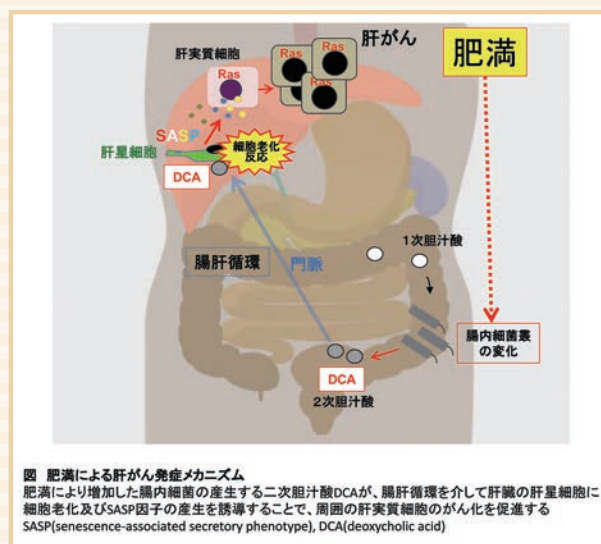
次に、肥満により肝星細胞が細胞老化を起こすメカニズムを解明するために、肥満に伴う様々な生体内変化の中で、我々は腸内細菌叢の変化に注目した。ヒトにおいては肥満に伴って腸内細菌叢が大きく変化することが報告されている。そこで、マウスの腸内細菌叢を解析した結果、肥満したマウスではグラム陽性菌が著しく増加していた。そこで、グラム陽性菌を特異的に除去する抗生物質を肥満マウスに投与したところ、肥満による肝がんの形成や、肝星細胞の細胞老化及びSASPの誘導が著しく低下していた。これらの実験結果から、肥満により増加するグラム陽性菌の代謝産物が腸肝循環を介して肝臓に作用し、肝がんの発症を促進するのではないかと考えられた。

そこで、この肝がん促進因子を同定するためメタボローム解析を行った結果、二次胆汁酸の一つであるデオキシコール酸 (deoxycholic

acid : DCA) が肥満マウスの血中で増加していることを見出した。DCAは生体内において一部の腸内細菌が有する代謝酵素の働きによって産生される。さらに、DCAは細胞にDNAダメージを誘導し、発がんを促進する可能性があることが報告されている。そこで肥満マウスに薬剤を投与して血中DCA濃度を低下させたところ、細胞老化を起こした肝星細胞が減少し、肝がんの発症率が著しく低下した。また、抗生物質投与により腸内細菌を除去することで血中DCA濃度が低下した肥満マウスに同時にDCAを経口投与したところ、抗生物質投与により低下した細胞老化を起こした肝星細胞の数と肝がん発症率の両方が、著しく増加していた。これらの結果から、腸内細菌が産生するDCAが、腸肝循環を介して肝星細胞に細胞老化及びSASPを誘導することで肝がんの発症を促進することが明らかになった(図)。

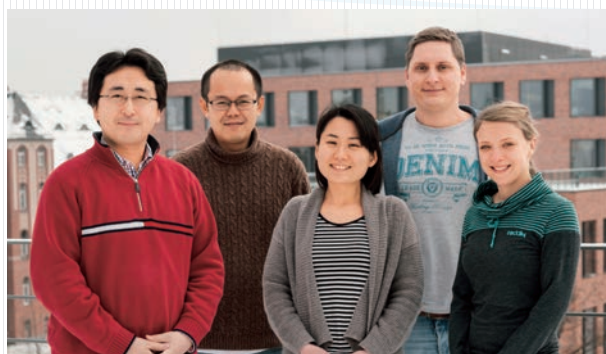
さらに我々は、マウスで得られた研究結果が、ヒトにおいても起こりうるメカニズムかどうか検討した。その結果、肥満に伴うNASH (non-alcoholic steatohepatitis)を素地とする肝がん患者の約3割において肝星細胞に細胞老化の誘導と、SASPを介した炎症性サイトカインの産生が確認できた。ヒトにおいては、肥満に伴ってグラム陽性菌が増加することや、高脂肪性の食事を摂取することで糞便中のDCA濃度が上昇することが既に報告されている。これらの結果から、ヒトにおいても一部のNASH肝がんの形成に腸内細菌によるDCAの増加とそれに伴う肝星細胞のSASPの誘導が働いている可能性が考えられる。

本研究の成果を基に、今後は臨床研究をさらに進め、将来的には肥満による肝がんの発症リスクを予測する方法の開発や、肝がんの発症を予防する可能性について検討を試みたい。



新しい研究室を開くにあたって

ベルリンで研究室を開くにあたって



研究所のテラスにて(著者は左端)

Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ)

常世田 好司

2012年9月よりドイツ・ベルリンにありますドイツ・リウマチ研究所 (DRFZ) にて研究室を立ち上げる機会を頂きました。この場をお借りして、これまでご指導頂いた諸先生方に感謝すると共に、ご挨拶させていただきます。

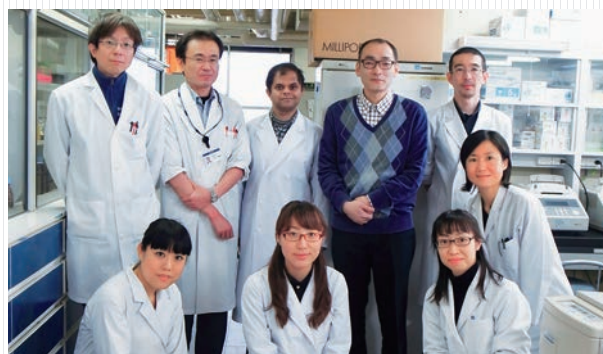
私は東京理科大学生命科学研究所にて久保允人先生や中山俊憲先生(現千葉大)のご指導の下、修士課程を取得し、大阪大学大学院薬学研究科にて山元弘先生(現神戸学院大)や辻川和丈先生のご指導の下、博士課程を取得致しました。Th1/Th2の分化機構を研究した際に、in vitroとin vivoでの現象を比較する機会に多く接し、生体内で起こっている現象を直接見たいという欲求が高まり、大阪府立母子保健総合医療センターの長澤丘司先生(現京都大)の研究室を訪問し、お話を伺ううちに生体内における細胞動態に非常に魅力を感じ、ポスドクとして働かせて頂きました。未熟なB前駆細胞やプラズマ細胞の骨髄における局在を可視化させる事に成功し、分化する為には場を変えていく必要がある事を見つけました。その後、現在所属しているドイツ・リウマチ研究所のAndreas Radbruch教授の研究室にてポスドクとして働き、記憶ヘルパーT細胞も分化する為に骨髄に移動し、そこで維持される事を明らかに致しました。

ドイツでは事務作業が少なく、サイエンスを自由に、かつ集中して行える事、年齢関係なく対等に人々が常にディスカッションをしている事が印象的でした。突然「ディスカッションをしよう」と言って部屋に入ってくる人も多かったです。Radbruch教授とのディスカッションは非常にエキサイティングで、何度も時間を忘れて夢中に話しておりました。彼は研究者として一流であるだけでなく、人間としても非常に魅力のある人で、彼との出逢いは私に大きな影響を与えています。

その後、ベルリンでの研究を千葉大学大学院医学研究院の中山俊憲先生の研究室でも続けさせて頂き、更なる分子機構を明らかにすることも出来ました。その頃、ドイツ・リウマチ研究所からグループリーダーのポジションが空くという有難いお話を頂き、異動する事に致しました。

現在はポスドク2人、博士課程2人、修士課程1人の計6人のラボですが、記憶ヘルパーT細胞の維持や二次免疫応答をメインに研究を行っており、少しでも生体内における免疫現象を明らかにしていければと思っております。今後ともご指導ご鞭撻を宜しくお願い致します。

歯学部での感染症学



昭和大学 歯学部 口腔微生物学講座

桑田 啓貴

この度、昭和大学歯学部口腔微生物学を担当することになりました桑田啓貴と申します。この場をお借りして免疫学会の先生方へご挨拶申し上げます。

昭和大学は、医学部歯学部薬学部保健医療学部の医療系4学部を有しており、研究と教育の両方で学部間連携を強みとしたユニークな大学です。歯学部では微生物学の講義・実習などを担当しています。

「齲蝕と歯周病」は歯学部の2大疾患とよばれ、いずれも感染症です。私は平成9年に歯学部を卒業後、専門的に感染症学を学びたいと考え、大阪大学歯学部大学院(口腔細菌学)に進学し、オーセンティックな細菌学のトレーニングを受け、A群レンサ球菌の代表的なビルレンス因子の一つである莢膜ヒアルロン酸に関する研究で学位を取得しました。学位取得の後、引き続いて宿主免疫防御メカニズムを学びたいと考え、大阪大学微生物病研究所で審良静男先生、竹田潔先生、改正恒康先生のご指導を賜り、自然免疫学に取り組むことが出来ました。そして、この度の昭和大学に至るまでの過程で、留学中のトロントでマクロファージの細胞生物学を学び、京都大学ウイルス研究所在籍当時はウイルスの免疫学について学ぶ貴重な機会を得ました。いまさらながら振り返ってみて気づくのですが、これらの様々な研究の現場で、多くの優れた研究仲間にも恵まれたお陰で、文字どおり世界最先端の研究成果が、どのようにして生み出されるのかを直に目撃することができました。この貴重な体験により、現在にいたるまで研究に対する意欲を維持出来たように思います。

医科は言うに及ばずですが、歯科・口腔領域においても微生物および自然免疫の研究には既に歴史があり、過去現在を問わず数多の研究者が熱心に取り組んできています。しかし、大学院卒業以来12年ぶりに歯学部に戻って、つぶさにいろいろ調べてみると、いまだ解決されていない研究課題がばらばらと残されているように思います。ですので、今後の研究テーマとしてこれらの諸問題に取り組み、歯科の臨床現場で役に立つような研究成果を上げ、また同時に、私が今までに歯学部外の環境で得た知識・技術などを歯学部の大学院生の人たちに一つでも多く伝えることで次世代に通用する研究者の育成に貢献できればと考えています。今後とも何卒ご指導、ご鞭撻の程よろしく願いいたします。

研究も教育も!しっかりと、楽しめて



東京理科大学 基礎工学部 生物工学科
西山 千春

2013年9月1日付で、東京理科大学・基礎工学部・生物工学科に着任し、研究室(免疫学)を主宰しております。

本学科は、野田キャンパスを拠点としておりましたが、2013年4月より新しく開設された葛飾キャンパスに移転した学科の一つであり、本キャンパスで唯一の生物系です。学科を構成する研究室は、癌や発生などの動物系から、植物学、有機化学、構造生物学など様々で、幅広い分野にまたがる東京大学農学部農芸化学科出身の私には、懐かしく且つ魅力的な環境です。身分の異動が9月でしたが、4月から理科大での仕事は始まり、研究室の運営、学部生への講義、実習と、新しい仕事が集中した上半期は、やはり慌ただしい毎日でした。一緒に異動してくれたPDの八代拓也さんと笠倉和巳さんに助けられ、熱心に講義を聴いてくれる学生さん達の様子に励まされ、学科の先生方に支えられて怒濤の一年が過ぎようとしています。

最先端・次世代研究開発支援プログラムに採択されたことを機に、これから研究者を目指す世代との触れ合いを経験し、研究の楽しさや免疫学の面白さを、世界に向けて自分の研究成果を発信することの喜びを、彼らに伝えたいという想いが募りました。同時に、より本質的な研究を推進するために、自分の責任で研究環境を整備しなくてはならないと思いついたことが、今回の異動のきっかけです。

沢山の選考書類の中から選んでいただき独立する機会に恵まれたことに感謝し、研究と教育の推進に精一杯取り組んで参りたい所存です。順天堂大学在籍時代、自由に研究が行える素晴らしい環境を与えて下さった、順天堂大学・小川秀興理事長、免疫学教室前教授で現在アトピーセンター長であられる奥村康教授に深謝いたします。また、東京大学、アサヒビール、順天堂大学、東京理科大と紆余曲折する過程を見守ってくれた家族、特に、子供達の世話を一手に引き受けてくれた義母(2013年11月没)なしには現在の自分はありません。新しい世代を担う研究者達の輩出に努めることで、公私にわたって支えて下さった方々に僅かでも恩返しになればと思います。

本学科では免疫学の人気が高く、興味を持った多くの学生が研究室に配属されます。一人一人に少しでも良い研究環境を提供できるよう研究室内の充実を目指すと同時に、東京大学や順天堂大学などとの共同研究も引き続き行っています。今後ともご指導ご鞭撻賜りたく何卒宜しくお願い申し上げます。

<http://www.rs.tus.ac.jp/chinishi/index.html>
chinishi@rs.tus.ac.jp

愛する結核菌をせん滅するために



新潟大学大学院医歯学総合研究科細菌学分野
松本 壮吉

はじめまして平成25年9月から、新潟大学大学院医歯学総合研究科細菌学分野に赴任いたしました松本壮吉と申します。

私の研究対象は結核ですが、結核研究は免疫学の発展にたいへん貢献してきました。結核という病名は肉芽腫による結節(tubercule)が由来で、結核の病理は特徴的です。この肉芽腫が菌の毒素によるとの考えが主流であった時、刀根山病院の山村雄一は、菌に対する宿主応答がその実体であることを示しました。この成果は、宿主応答を調節する生体分子、すなわち種々のサイトカインの発見に繋がりその後の免疫学の隆盛を促します。

一方、結核は未だに年間百万人以上の死を招く感染症で、結核菌は現在も、単独で最も人を殺している細菌です。疾患の重要性に比して、結核研究が低調であることは否めません。それは、結核菌が遅発性で大変扱いにくいこと、また生物学的封じ込めレベル3(BSL3)実験室を要するからではないでしょうか。

私の場合、ほんやりと待つことが苦にならなかったことが幸いしました。よく考えれば更にまぬけなことに、菌の増殖を停止させる分子などを研究してきました。研究者にありがちですが、病原体とはいえ扱っていると次第にその対象をある意味“愛して”しまいます。細胞中で容赦なく増殖する様をみて、“結核菌、すっげーなー”とついつい感心してしまいます。

それはそれで研究を進める力になりますが、やはり数多の人命を奪う菌である以上、その秘密を解き、急所を赤裸々にして“愛する結核菌”のせん滅を目指さなければなりません。幸いなことに本教室はBSL3実験室を有しており、存分に菌の弱点を暴くことができます。また、同定した増殖抑制分子も役に立てようと目論んでいます。菌の増殖を停止できれば、結核は発症せず、菌は宿主の死とともに死滅してしまいます。つまり、発症を抑止できれば結核制圧も夢ではありません。

発症抑制といえば、やはりワクチンです。結核にはBCGというワクチンがありますが充分ではありません。菌が宿主免疫に強く抵抗するため、ワクチンをあきらめたこともあります。やはり大規模な感染症には魅力的です。結核は発症まで時間を要しますので、その間に産生される特徴的な抗原を標的として、充分に菌を弱らせることが肝要と考え開発を進めています。

これからも皆様に益々お世話になるかと存じます。何卒、どうか宜しくお願いいたします。

sokkichi@med.niigata-u.ac.jp

医学科;<http://www.med.niigata-u.ac.jp/contents/summary/index.html>
大学院;<http://www.med.niigata-u.ac.jp/contents/research/kiso/saikin.html>

新しい研究室を 開くにあたって

新しい「口腔免疫学」の 確立・育成を目指して



福岡歯科大学 機能生物化学講座 感染生物学分野
田中 芳彦

伝統ある日本免疫学会のニューズレターに私たちの研究室を紹介する機会をいただくこととなり、大変光栄に思っております。平成25年9月より、福岡歯科大学 口腔歯学部 感染生物学分野を担当することとなりました。この場をお借りして、これまでご指導いただきました学会の諸先生方に感謝申し上げますとともに、ご挨拶させていただきます。

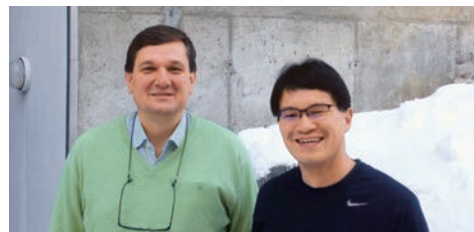
私は、熊本大学医学部の学生時代に、当時外科学第二の教授であった小川道雄先生の講義に感銘を受け、小川外科に入門し、臨床医として一流になりたいとの想いで4年間研鑽を積みました。とてもやりがいを感じておりましたが、難治疾患の前では無力であることを次第に知るようになっていました。外科学第二の大学院に入り、小川先生のご推薦で熊本大学大学院 免疫識別学分野 西村泰治先生の研究室に入れていただき、当時助教授でおられた松下 祥先生（現・埼玉医科大学教授）のもと、基礎免疫学の手ほどきを受け、MHC/ペプチドとTCR相互作用に関する細胞レベルの研究をはじめました。その後、分子レベルでのシグナル伝達の研究の必要性を感じ、米国ラホヤ免疫アレルギー研究所 Amnon Altman先生の研究室に留学し、新しいT細胞シグナル遺伝子 *Slat* の単離に成功しました。この分子はRhoファミリー低分子量G蛋白質に対するグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)としての機能をもっていました。既知の古典的GEFやDockファミリーとは異なる触媒ドメインを有していました。DOCK2の解析を通して細胞骨格制御機構の研究をされていた九州大学 生体防御医学研究所 福井宣規先生の研究室へ帰国させていただき、細胞の動きや分化を介した免疫応答の研究に携わりました。福井先生の神業のようなひらめきに感銘を受け、一流の研究を成し遂げる姿勢と指導方法を9年間教えていただくとともに、私自身の研究を行っていく心構えも備えていただきました。

口腔歯学領域の免疫学研究は、これまで主に歯学部で行われてきました。医学部で教育を受けてきた自分の役割は、これまでとはひと味違う全身を意識した「口腔免疫学」の確立と育成であると考えております。基礎医学研究の醍醐味を若い世代に伝え、世界に情報を発信できる研究室作りを目標に努力する所存です。日本免疫学会会員の皆様には、今後とも、一層のご指導ご鞭撻を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

tanakayo@college.fdcnet.ac.jp
<http://www.fdcnet.ac.jp/col/info/teacher/index.html>

海外便り✈

Dr. Akdis Lab in Switzerlandより



筆者とボスのProfessor Akdis

Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF)
杉田 和成

2013年7月からスイス・ダボスにある、Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF)に留学中で、Cellular Allergy/Immunology (Dr. Cezmi Akdis)部門に所属しています。私は皮膚科医であり、浜松医大戸倉教授、京大梶島准教授から免疫研究の楽しさを教わったこともあり、留学先はヒト免疫研究を行っているラボを選びました。SIAFは1905年の結核研究所に始まり、現在はチューリッヒ大学の研究所となり、総勢40名ほどの研究者が在籍しています。

ボスであるAkdis先生は、SIAFのdirectorでもあり、免疫・アレルギー分野で世界をリードする研究者のお一人です。ご自身、感染症医ということもあり、human immunologyを中心とした研究を推進され、臨床や治療までも常に見据えておられます。Akdis先生は、研究だけでなく、教育にも力を入れておられます。毎週、免疫学の講義が行われ、ラボメンバーが分担講義し、また、お忙しい中でも時間を割いて下さり、直接会ってdiscussionすることを大切にされています。先生はトルコのご出身で東西の文化に造詣が深く、先生のごような人間的魅力が、多国籍で異なる考え方のメンバーが集まる中でも、お互い切磋琢磨しながら高め合う自由な雰囲気を作り出しているのではないかと思います。

私はSIAFで、あるプロジェクトの立ち上げを行っています。日本であれば、簡単にできることでも、なかなか思うようにいかないこともあり、加えて、ヒトサンプルを研究材料に用いる難しさも感じています。しかし、モチベーションの高い様々な考え方を持ったメンバーと研究に集中できる環境で過ごせることはとても幸せです。私の妻は精神科医ですが、彼女も今年からSIAFでお世話になります。1歳半の子どもをかかえながらですから、女性研究者特有の苦勞も多いと思います。しかし、こうした経験を共有できることは、むしろ私自身の人間としての幅を広げ、職場や家庭で幸せな関係を築く好機だとも捉えています。研究成果を上げることはもちろん大切ですが、留学することで、学べることも多いと思います。研究者として、人間として、幅広い視野を身につけるために、残りの留学生活を充実したものにしたと思っています。

ドイツ、ミュンヘンより



Institute retreatにて。左よりIngo Bartholomäus, 筆者, Ping Fang, Sabine Kosin, Marija Pesic, Nikolaos Kyratsous

Institute of Clinical Neuroimmunology,
Ludwig-Maximilians University Munich

川上 直人

2001年3月に大阪大学大学院薬学研究科を修了し渡独、Max-Planck Institute of Neurobiology, Department of NeuroimmunologyでAlexander von Humboldt財団のResearch Fellowとして研究に従事、2003年より同研究所でPI、2011年よりLudwig-Maximilians University Munich, Institute of Clinical Neuroimmunologyで働いています。

ビール、オクトーパフェスト、BMWで有名なミュンヘンですが、研究でもドイツを代表する都市のひとつです。ミュンヘンには、ミュンヘン大学とミュンヘン工科大学があり、お互いを意識し、切磋琢磨しています。私の所属するミュンヘン大学の研究所は、ミュンヘン南西部のGrosshadern/Martinsried地区にあります。ここには、大学付属の研究所や2つのマックスプランク研究所、大学病院やベンチャー企業などが一大研究エリアを形成しています。この中でお互いを補完しあいながら共同研究も活発に行われており、研究に打ち込むことのできる恵まれた環境です。私の研究所は、自己免疫疾患の多発性硬化症を中心に研究を行っています。その中で私は、自己反応性T細胞により誘導される多発性硬化症の実験動物モデルと、多光子顕微鏡を用いて、T細胞の生体内イメージングを行っています。同じ研究所内に、臨床部門もあり、お互いの成果を取り入れあい、良好な関係で、共同研究が進められています。

ドイツでの研究の特色として、時間をかけてでも、一つのことを深く追求することが挙げられます。その結果、論文数よりも質が要求されます。研究費の申請に際しても、申請用紙に載せることのできる論文は通常5報程度、多くても10報までです。ドイツ人は「ヨーロッパ人の中では」勤勉ですが、日本人と比べると労働時間は短いです。夏の休暇は最低1週間、3週間という人も珍しくありませんが、それでも、成果を残しています。彼らは休暇中に気力を充電して、新しいアイデアとともに仕事に戻ってきます。

研究室の主な戦力は博士課程の学生で、ドイツだけでなく、ヨーロッパ諸国やアジア諸国を中心に、世界中から集まります。ドイツ語を話せない人も多く、研究室の共通言語は英語です。彼らは、平均して約4年をかけて博士号を取得します。日本にいても最高水準の研究もできるからか、日本からの応募数は残念ながら多くありません。しかし、異文化の中で研究を行うことにより得られることも多いです。我こそは、と思う方がいれば、連絡してください。

Naoto.Kawakami@med.uni-muenchen.de

ボストン留学記



後列向かって左がUli、後列向かって右から6番目が筆者

Harvard Medical School, Department of
Microbiology and Immunobiology, Division of Immunology

高松 漂太

私は2012年4月からボストンにあるHarvard Medical SchoolのUlrich H. von AndrianことUliのラボにきています。Uliは2光子顕微鏡を用いた免疫細胞イメージングの第一人者ですが、数年前にメモリーNK細胞を発見して以降、その研究の発展に勢力を注いでいます。Harvard Medical SchoolのあるLongwood areaは生命科学研究に取り組む研究施設が集積しており、様々な分野の最先端の研究に触れる機会に溢れています。また、最先端の研究を学ぼう、我こそは最先端をリードしようという意欲的な人々が世界各地から集まり、界限は意志と多様性に満ちています。Uliのラボには約12名前後のポストドクが在籍しています。その多くはヨーロッパ諸国の出身者で、様々なバックグラウンドの人が交流・協力し合いながら、個々の研究課題に向かっています。テーマは与えられたり強制されたりすることはなく、ラボの歴史やリソースをふまえつつも、自分の興味にそくして自ら決めることが求められ、メモリーNK細胞、メモリーT細胞、神経や血管と免疫のクロストーク、粘膜免疫、イメージングと多岐にわたっています。私はその中で免疫細胞におけるカルシウムのイメージングに挑戦しているところです。

留學生活の充実が研究の成果に因る側面が大きいとは言え、それだけでは語れない醍醐味があります。英語が出来ないもどかしさや実験環境の違い、自ら発し求めなければ何も始まらない現実に晒されて、自らが思い込んでいた常識や価値観や自尊心を、様々な側面から見つめ直す貴重な経験をすることが出来ました。つたない英語を一生懸命聞こうとしてくれる教授や同僚達、子供の保育園や学校で知り合った色々な国の人々、みんな言葉を越えてお互いに分かり合いたいという気持ちに溢れています。コミュニケーションの不自由さに晒されて、まずは「心を開く」というnon-verbalなコミュニケーションの大切さを痛感させられました。その上で、もっと言葉を理解したいと感じています。

ボストンでは、これからのサイエンスがどのような方向に向かおうとしているのかを肌で感じる事が出来ます。融合的な内容のセミナーやミーティングが至る所で開催され、生命科学の分野間融合のみならず、ITや工学とのコラボレーションを大学主導で推進しようとしています。これからは、分野の垣根を越えた融合かつ包括的な視点が一層要求されていることを実感します。自分は何をしたいのかという「主体的な意思(意志)」、「分かり合おうという気持ち」と「理解し合うための言葉」の三位一体が益々大切だと痛感します。

最後にこのような留学の機会を与えて下さりました熊ノ郷淳教授はじめ教室員の方々、今回寄稿の機会を与えて下さりました植松智教授に感謝申し上げます。

NIHへ留学して



週1回行われるラボミーティングにて。
中央がホスのDr. Chen、その左が筆者。

Mucosal Immunology Section,
Oral and Pharyngeal Cancer Branch, NIDCR, NIH

中司 寛子

今年の春に帰国することが決まり、留学の思い出にと執筆の機会を戴きましたので、これまでの約3年の留学生活を振り返ってみたいと思います。

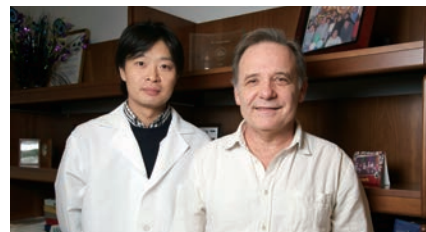
私は2011年4月より米国メリーランド州ベセスダにある国立衛生研究所(NIH)にて研究を行っています。末梢のナイーブT細胞がTGF- β 刺激によりFoxp3を発現し、Tregに分化することを報告したのが現在のホスであるDr. Wanjun Chenです。Dr. Chenラボでは、TGF- β の機能を中心として免疫細胞の分化や免疫寛容のメカニズムの研究を行っており、私はTGF- β によって分化が制御されるヘルパーT細胞(Treg, Th17, Th9細胞)の分化制御メカニズムを研究しています。Dr. Chenの元で、学生時代より興味があったヘルパーT細胞の分化に携わることができたのは幸運以外の何物でもありませんでした。

NIHでは内部の交流が盛んで、情報や材料、技術の交換が容易であるということは研究を行う上で大きな利点でした。留学当初は英語も拙く、内向的な私にとって他のラボに実験を教わりに行くことはストレスでもありましたが、ここで出会う人たちは皆フレンドリーでお互いに協力し合って研究をしており、積極的に他のラボの人と関わり、研究分野を超えてコラボレーションしたり、議論をすることが素晴らしい研究成果に繋がるものだと実感しました。また、NIH内外からの著名な研究者によるセミナーが数多く行われており、最先端の一流の研究を身近に感じることで、研究に対するモチベーションの向上にも繋がりました。自分が発表をする機会も多く、様々な分野の方と意見の交換ができたことも良い経験となりました。さらに、何より良き同僚、友人に恵まれたことが幸いでした。世界各国から集まった研究者と接することで、様々な国の文化や考え方に触れ、時には日本の素晴らしさに気づかされ、とても刺激的で充実した日々を送ることができました。ここで培った人脈は、私が今後研究を続けて行く上でも大きな財産になると確信しています。

このような素晴らしい環境の中で自分のやりたかった研究ができたことをとても嬉しく思います。この約3年間の留学経験を糧に、今後も研究に邁進していきたいと思っています。

最後に今回執筆の機会を下さいました吉村昭彦先生にこの場を借りて御礼を申し上げます。

米国ミシガン州 アナーバーより



左:筆者、右:Dr. Gabriel Núñez

Department of Pathology, University of
Michigan Medical School

金 倫基

2013年6月よりミシガン大学にてResearch Investigatorとして働いております。2006年にも5年半、ポスドクとしてこちらでお世話になりましたので、今回は2度目の渡米になります。現在は米国のグラントを獲得し、給料と一部の研究費を自分で賄いながら半独立という立場でGabriel Núñezラボに所属しております。ミシガン大学はデトロイト国際空港から車で30分ほど西へ行ったAnn Arborという町にあります。Ann Arborはミシガン大学の施設が多く存在する学園都市で、国際色豊かです。そのためか、人々は人種の多様性を受け入れており、親切で温かい気がします。現在のラボも、ホスがスペイン、研究員は、アメリカ、イタリア、インド、カナダ、韓国、スペイン、中国、日本出身と、さまざまなバックグラウンドの人々が集まっています。

当ラボでは、Nod受容体、インフラマソーム、腸内細菌・腸管免疫についての研究を主に行っております。昨年よりここミシガン大学にMicrobiome and Inflammation Coreができ、嫌気培養・無菌マウス施設、illuminaシーケンズ機器などを揃えた、全米でも有数の腸内細菌研究設備も整いつつあります。この環境を存分に生かし、私も多くの細菌と戯れながら研究に励んでおります。Gabrielは、ラボメンバーたちが力を最大限発揮できるような環境を作り上げることに長けていると感じます。

Gabrielのラボには通算で6年ほど所属しておりますが、同僚たちの中には自国へ戻り、キャリアアップを果たした者、米国で独立した者、バイオテックや製薬会社へ就職した者と、皆が幅広いキャリアパスを経ています。私も現在のプロジェクトを楽しみつつ、次のステップへ動き出さなければと日々葛藤しております。周りを見ると、焦る気持ちも出て参りますが、そんな時には大学時代の恩師の言葉を思い出します。『容器にいれた泥水をしばらく放置すると、沈殿物と上澄みができますが、金君はこの沈殿物のようになってください。上澄みは透き通っていて、何の混在物もなく見た目は良いですが、重みがありません。一方沈殿物はいろいろな混在物があり、汚れていますが、ずっしりと重みがあります。これからの人生、順調にいかないことも、停滞することもあるでしょう。しかし、家族の協力を得ながら、泥臭いことも含め多くの経験を積み、泥水の沈殿物のように重みのある、世界に通用する学者になってください』。自分の境遇や自分に訪れるすべてのことを受容し、これからも“自分らしさ”を見失わずに、精進して参ります。



16th JSI Immunology Summer School 2014

16th 免疫サマースクールへのお誘い

免疫サマースクールは、主として免疫学をこれから学ぼうという方、あるいは免疫学研究をはじめたばかりの方を対象として、3泊4日の合宿形式で免疫学を学んでいただくことを目的としています。第16回の免疫サマースクールは、瀬戸内海に浮かぶ小豆島で開催予定です。少々、交通の便は悪いのですが、穏やかな瀬戸内海に囲まれた環境で免疫学をゆつくりと学んでいただけるのではないかと考えています。オーガナイザー一同でプログラムを作成中ですが、例年のように免疫学を専門にしていない方々へのイントロダクトリーコース、これまで素晴らしい発見をなさされてきた講師の方の講義および座談会などを計画しています。短期間の間に免疫学の概略を学ぶことが出来る貴重な機会になると思いますので、たくさんの方の応募をお待ちしています。

また、サマースクール参加者を対象に、夏期平日4日間程度、1～2名が、希望するラボに滞在できる環境を提供するサマーインターンシップも併設していますので、こちらの方も、希望される方はご応募ください。

いずれも免疫サマースクールのホームページ

(<http://immunology.hosp.med.tokushima-u.ac.jp/ss2014/>)から応募していただくことができます。

会 期：2014年7月28日(月)～7月31日(木)

会 場：オリビアン小豆島
〒761-4142 香川県小豆郡土庄町屋形崎甲 63-1
<http://olivean.com/access/index.html>

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

募集人数：およそ 90 名

申し込み期間：2014年4月1日(火)～5月30日(金)
※申し込みは下記ホームページから行います。
<http://immunology.hosp.med.tokushima-u.ac.jp/ss2014/>

【オーガナイザー】

石井 健 (医薬基盤研/大阪大)、渋谷和子 (筑波大、教育推進委員会委員長)、反町典子 (国立国際医療研究センター)
高井俊行 (東北大)、高岡晃教 (北海道大)、安友康二 (徳島大、2014年オーガナイザー代表)、山崎 晶 (九州大)

【お問い合わせ】

免疫サマースクール 2014 事務局
〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 生体防御医学分野
Tel: 088-633-7077, FAX: 088-633-7114, E-mail: summer2014@tokushima-u.ac.jp

「免疫ふしぎ未来 2014」 開催の概略

免疫ふしぎ未来実行委員会委員長
国立国際医療研究センター 免疫病理研究部

鈴木 春巳

『研究者が国民との科学・技術「対話」に積極的に取り組む』という総合科学技術会議の提言に従い、日本免疫学会では平成19年より本イベントを継続開催しており、今年で7回目を迎えます。昨年は2200人を超える来場者があり、本イベントが学会の社会還元活動に大きく貢献していることは疑うべくもありません。今年も例年のスタイルを踏襲し、8月10日(日)に「研究者と話そう! 見る・聞く・ふれる 免疫学!」というキャッチフレーズのもと、東京お台場の日本科学未来館にて「免疫ふしぎ未来2014」を開催します。

一般の方々に気軽に免疫学に触れてもらい興味を持って頂くことを念頭に置いて今年も様々なイベントを企画しました。「ショートトーク」、「体験コーナー」、「パネル展示」という三本柱に加え、好評を博している「紙芝居エリア」、「夏休み自由研究エリア」も設置し、子供連れにも楽しんでもらえるよう工夫しています。今年のショートトークは「病気と免疫学の関わり」をメインテーマとして掲げ、感染症・アレルギー・自己免疫疾患などの免疫関連疾患を大きく3つのグループに分け3部構成としました。新しい試みとして、それぞれのグループの最初に基礎的なオーバービュートークを置き、続いて各疾患について臨床的な視点

日本免疫学会 科学コミュニケーション委員会委員長
京都大学再生医科学研究所 再生統御学研究部門

河本 宏

から講演するという構成になっています。以上のように、子供から大人まで幅広い年齢層の来場者に興味を持って頂けるような様々な新旧企画を用意しています。

今年の実行委員会は若い研究者を積極的に勧誘した結果、約半数が未経験者となったため、委員長経験者などの経験豊富な先生方に副委員長やアドバイザーとして参加して頂いてノウハウの伝授および新旧交代がスムーズに行くよう心がけました。このようなアウトリーチ活動を継続的に開催するためには、実行委員に過度の負担がかからないよう配慮することが肝要です。引き続き作業のマニュアル化・簡略化を進め、実行委員を引き受けることが研究者にとってストレスとならないような環境作りを目指しました。

本イベントは、一般の方々が、最前線の研究者と直接対話し、体験することを通じ、免疫学を少しでも身近に感じてもらうことを目的としています。研究者側にとっても一般の方々と直接話をする機会、経験は有意義であると思います。本イベントにボランティア協力員としてご協力頂ける方々を募集するとともに、多くの方々のご協力をお願い申し上げます。

平成26年2月6日

免疫ふしぎ未来 2014

入場無料

研究者と話そう! 見る、聞く、ふれる 免疫学!!

開催日 2014.8/10(日)
時間 10:00~17:00
会場 日本科学未来館7階

好評につき!今年もやっちゃいます。免疫ふしぎ未来! 夏休みは未来館へ全員集合~!

ショートトーク
病気の免疫の関わり

観察・体験エリア
免疫細胞や研究に役立つ生物を観察してみよう!

パネル展示エリア
「免疫学の入門」から「最新研究」まで

紙芝居エリア
「腸内細菌と免疫の法則」

夏休み自由研究エリア
夏休みの自由研究で観察記録本を作ってみよう! お得な研究者のラボと土土まよびだよ!

免疫ふしぎ未来 検索

◆感染症やがんと戦って私たちの体を守る一方で、自己免疫やアレルギーという病気の原因ともなってしまう免疫って不思議だと思いませんか?

◆免疫学と楽しく語りながら、免疫の仕組みや免疫学が目指す未来を一緒に考えてみましょう。

後援 文部科学省

主催 特定非営利活動法人 日本免疫学会
Tel: 03-3511-9795 Fax: 03-3511-9788 http://www.jai-men-eki.org/

<実行委員会委員(敬称略)>

秋葉久弥(順天堂大)、浅野謙一(東京薬科大)、安達貴弘(東京医科歯科大)、新幸二(理研)、阿戸学(感染研)、伊川友活(理研)、伊沢久未(医科研)、石渡賢治(東京慈恵医科大)、井関将典(国際医療センター)、江島耕二(北里大)、大谷真志(東京理科大)、小野寺大志(感染研)、久保允人(理科大)、近藤元就(東邦大)、西城忍(千葉大)、佐藤卓(医科歯科大)、澤新一郎(東大)、鈴木春巳(国立国際医療センター)、反町典子(国際医療センター)、田中ゆり子(東邦大)、田原聡子(つくば大)、新田剛(国際医療センター)、長谷耕二(東大)、原田陽介(東京理科大)、松井毅(慶応大)、茂呂和世(理研)、八木良二(千葉大)、渡会浩志(医科研)。

<アドバイザー>

秋山泰身(東大医科研)、河本宏(理研)、飯塚塚僚(東京理科大)、中野裕康(順天堂大)、善本隆之(東京医科大)。

「免疫ふしぎ未来 2014」 ボランティア募集の お知らせ

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

開催日: 8月10日(日)

会場: 日本未来科学館(東京お台場)

*昼食支給。会場までの交通費を一部負担します。

[申し込み・問い合わせ]

渡会 浩志 hwatarai@ims.u-tokyo.ac.jp

原田 陽介 yohsuke@rs.noda.tus.ac.jp

ご寄附のお願い

昨年の通常総会で報告いたしました、東京都による認定NPO法人の仮認定が決定いたしました。仮認定の有効期間は、平成25年12月13日～平成28年12月12日の3年間です。この3年の間に本認定申請をする必要があります。この仮認定期間においても、パブリックサポートテスト「3,000円以上の寄附者が年平均100人以上であること」をクリアすることが必要になります。つきましては、「ご寄附のお願い」を同封させていただきますので、会員の皆様におかれては、ご協力を何卒宜しくお願い申し上げます。

日本免疫学会 理事長 斉藤 隆

第43回 日本免疫学会学術集会のおしらせ

日時：2014年12月10日(水)・11日(木)・12日(金)

会場：国立京都国際会館（京都市）

実行委員会

会長：	湊 長博	(京都大学大学院医学研究科 感染免疫学講座 免疫細胞生物学分野)
副会長：	河本 宏	(京都大学再生医科学研究科 再生免疫学分野)
副会長：	三森経世	(京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学分野)
副会長：	長澤丘司	(京都大学再生医科学研究科 生体システム制御学分野)
副会長：	服部雅一	(京都大学大学院医学研究科 次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点)

演題登録期間（オンライン登録のみ）予定

開始：	2014年	5月	30日	(金) 正午
締切：	2014年	7月	4日	(金) 正午

事前参加登録期間（オンライン登録のみ）予定

開始：	2014年	5月	30日	(金) 正午
締切：	2014年	11月	7日	(金) 正午

ホームページ：<http://www.jsi-men-eki.org/jsi43/index.html>（現在準備中）

学術的なお問合せ [学術事務局]

住所：〒606-8501
京都府京都市左京区吉田近衛町 京都大学大学院医学研究科 感染免疫学講座 免疫細胞生物学分野内
事務局 濱崎洋子
電話：075-753-4433 ファクシ：075-753-4403 e-mail：jsi43@imm.med.kyoto-u.ac.jp

運営に関するお問合せ [運営事務局]

住所：〒101-0061
東京都千代田区三崎町 3-6-2 原島三崎町ビル 2F 第43回日本免疫学会学術集会事務局 外山謙治
電話：03-3511-9795 ファクシ：03-3511-9788 e-mail：conf-jsi@s4.dion.ne.jp

受賞のおしらせ

☆文化勲章

・京都大学大学院医学研究科 免疫ゲノム医学講座 本庶 佑 氏

☆L'Oreal-UNESCO 女性科学者賞

・京都大学大学院生命科学研究所 生体応答学分野 稲葉 カヨ 氏

From the Editor

編集長あいさつ



東京大学医科学研究所 植松 智

このたび、安友康二先生の後任としてニュースレター編集長をつとめることになりました。東京大学の植松です。これから2年間、会員の皆様に役立つ情報をご提供出来る様、努力していきたいと思っております。長らく編集委員を務めて頂いた荒瀬尚先生、鈴木忍先生、瀬谷司先生、堀昌平先生に代わり、岡田峰陽先生、國澤純先生、鈴木一博先生、清野研一郎先生、竹内理先生、西城忍先生、村松正道先生、山下政克先生に加わって頂きました。瀬谷先生、荒瀬先生、鈴木先生、堀先生にはこの場をお借りしてこれまでのご尽力を感謝申し上げます。また、地域性、専門性を熟慮され、素晴らしい編集委員の体制をお作り下さった吉村先生にも御礼申し上げます。

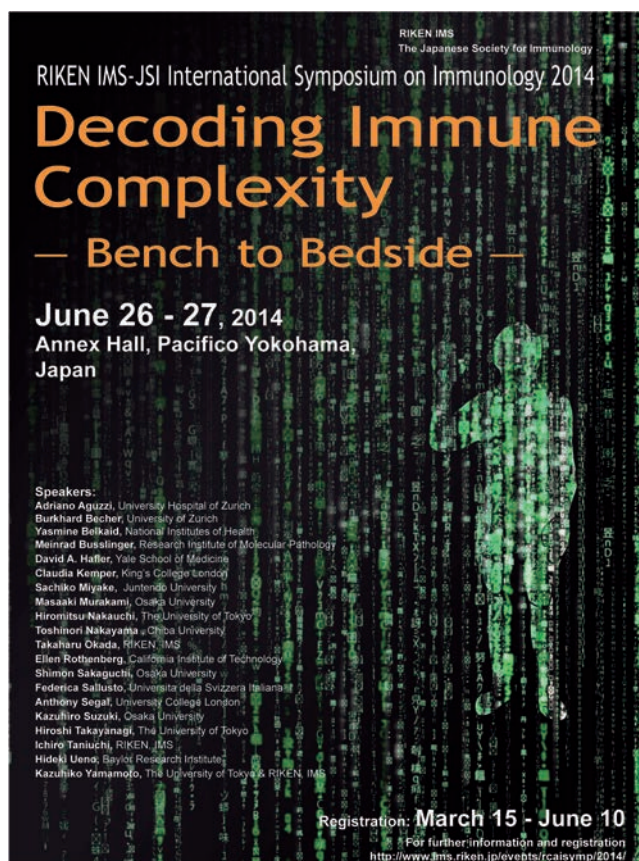
今回の「特集」では、前仲先生のとりまとめにより構造生物学を取りあげさせて頂きました。立体構造解明によって生理機能がどの様に明らかにされるのか、創薬にどう繋がるか、非常に興味深い内容になっております。また、「うちのとくいわざ」では、「ゲノム編集」を扱い、CRISPR/CAS9システムを中心に、細菌での本来の機能から、KOマウス作製への応用、そしてその社会的問題点に至るまで解説をして頂きました。簡便かつ安価なゲノム編集技術により、KOマウス作製に劇的な変革がもたらされることが予想されます。今号から「免疫学ことはじめ」は「免疫学発見物語」に統合されました。天谷先生のわくわくする様な天疱瘡抗原の発見に至るお話をお楽しみ下さい。

これからニュースレターは、会員の皆様とともに作り上げていきたいと思っております。ご意見、ご要望ありましたら何なりと編集委員、学会事務局までお知らせ下さい。

RIKEN IMS-JSI 2014



International Symposium on Immunology Decoding Immune Complexity – Bench to Bedside –



- 講演者 (敬称略) :
- Adriano Aguzzi (Univ. Hospital of Zurich)
 - Burkhard Becher (Univ. of Zurich)
 - Yasmine Belkaid (National Institutes of Health)
 - Meinrad Busslinger (Research Institute of Molecular Pathology)
 - David A. Hafler (Yale School of Medicine)
 - Claudia Kemper (King's College London)
 - Ellen Rothenberg (California Institute of Technology)
 - Federica Sallusto (Univ. della Svizzera Italiana)
 - Anthony Segal (Univ. College London)
 - Hideki Ueno (Baylor Research Institute)
 - 岡田 峰陽 (理化学研究所)
 - 坂口 志文 (大阪大学)
 - 鈴木 一博 (大阪大学)
 - 高柳 広 (東京大学)
 - 谷内 一郎 (理化学研究所)
 - 中内 啓光 (東京大学)
 - 中山 俊憲 (千葉大学)
 - 三宅 幸子 (順天堂大学)
 - 村上 正晃 (大阪大学)
 - 山本 一彦 (東京大学 / 理化学研究所)

* 講演は全て英語で行われます。

日時 / 2014年6月26日(木) ~ 27日(金)
場所 / パシフィコ横浜

参加費 無料 要事前登録: 3月15日 ~ 6月10日

事前登録及び問合せ先 * 登録は先着600名で締め切らせて頂きます。

<http://www.ims.riken.jp/events/rcaisymp/2014/>

主催 / 独立行政法人理化学研究所 (IMS)、日本免疫学会 (JSI)

JSI ニュースター編集委員

植松 智 東京大学医科学研究所	吉村 昭彦 慶應義塾大学医学部
反町 典子 国立国際医療研究センター研究所	椛島 健治 京都大学大学院医学研究科
竹内 理 京都大学ウイルス研究所	國澤 純 医薬基盤研究所
清野 研一郎 北海道大学 遺伝子制御研究所	西城 忍 千葉大学真菌医学研究センター
村松 正道 金沢大学医薬保健学総合研究域医学系	岡田 峰陽 理化学研究所 統合生命医学研究センター
山崎 晶 九州大学 生体防衛医学研究所	鈴木 一博 大阪大学免疫学フロンティア研究センター
安友 康二 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	山下 政克 愛媛大学大学院医学系研究科

日本免疫学会事務局

〒101-0061 東京都千代田区三崎町 3-6-2 原島三崎町ビル 2F TEL.03-3511-9795 FAX.03-3511-9788 <http://www.jsi-men-eki.org/>