



JSI Newsletter

Vol.23 No.1

Autumn 2014/10/20

日本免疫学会会報

The Japanese Society for Immunology Newsletter

特集

癌免疫・細胞療法 Revisited

学術集会へのお誘い／新理事長挨拶／
うちのとくいわざ「電顕・質量顕微鏡解析」／
Tadamitsu Kishimoto International Travel Award／
サマースクール報告／免疫ふしぎ未来報告



第43回 日本免疫学会学術集会 開催にあたって



第43回日本免疫学会学術集会会長
京都大学医学研究科

湊 長博

本年度の第43回日本免疫学会学術集会は、2014年12月10日(水)～12日(金)の3日間にわたって京都市の国立国際会館にて開催されます。本学術集会はこしばらく、千葉幕張メッセまたは神戸国際会議場のいずれかで開催されてきましたが、第43回は6年ぶりに京都での開催となりました。主催者の地元に開催させていただけないかというわがままを、理事会、評議会を経て総会でお認めいただいたことにまずは心から感謝申し上げます。当地での開催をお認めいただいたからには、すべての会員の皆様にとって魅力のある、かつ有意義な学術集会にさせていただきたいと、京都の実行委員会一同決意を新たにして鋭意準備を進めているところでです。

私事にわたり恐縮ですが、私が初めて本学会で演題発表したのは多分第5回の集会で、丁度医学部を卒業した年だったと記憶しています。当時はもちろん一般演題のみで、1人の持ち時間が30分という時代であり、大変なストレスで繰り返し発表の練習をしたことを思い出します。その後は留学時を除きすべて参加していますが、免疫学会といえば議論白熱のすさまじい学会であるということで有名でした。毎年一回、北海道から九州まで日本各地に行きこの熱気のある議論に参加することは(その土地土地での名物料理を同僚や久しぶりに会う会員仲間と楽しむ期待を含め)、本当に楽しいものでした。本集会が、会員の皆様の心に残る集まりになれば幸いであると心から願っております。

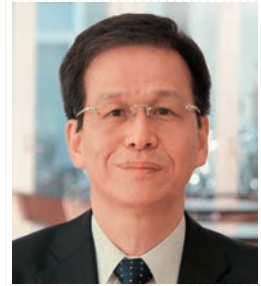
さて、サイエンス誌は、2013年度のBreakthrough of the Yearに「Cancer Immunotherapy」を取り上げました。過去半世紀に亘って、がんと免疫学の領域でこれほど毀誉褒貶の激しかった「がん免疫」あるいは「免疫監視」が、生物学全体の中でこのような評価を受けたことは少し驚きでもありました。逆説的ですがこれは、免疫学は確かに非常に発展したけれども、多くの重要で本質的な免疫事象は決してまだ「決着」していない、ということだろうと思います。技術や方法は飛躍的に進みますが、基本命題はそんなに変わるものではないでしょう。他方で近年の、免疫事象の多様な医学生物学領域への関与の広がりには、文字通り目を見張るものがあります。Immune

metabolism(これにはリンパ球の代謝と全身代謝系の免疫制御の両義がありますが)、Osteoimmunology, Microbiota, Immune senescenceなど、免疫系による個体の恒常性への関与の広がり、これまで私達が想像もしなかった新しい免疫学の世界を垣間見させてきています。免疫学はこれからさらにもどのような新しい地平を提供してくれるのか、まさに「世に免疫の種は尽きまじ」というところでしょうか。その意味では、巷間言われるように免疫学は決して成熟した領域では無く、依然として発展途上にあるというのが正しいのかも知れません。

第43回学術集会では、この現状をできるだけ反映した魅力的なシンポジウムやレクチャーを企画すべく準備を進めています。グローバル化の世界で、他の学会に先んじて進められてきた公用語の英語化は今年度も継続させていただきます。しかし言うまでも無く、学術集会の最も重要なイベントは、会員の皆さんによるオリジナルな成果発表(ポスターとワークショップ)です。とくに現場の若い研究者や大学院生会員の皆さんの生のデータに基づく談論風発こそが、本学術集会の要です。英語自体が自己目的ではもちろんありません。ブロークンだろうが、身振り手振りだろうが、日本語混じりだろうが、基本的にはどうでもいいことです。要は、本当に聞きたいことが聞け、言いたいことが言え、真摯な議論を行って理解を深めることが全てであり、このような開放的なポスター発表・ワークショップになることを心から希望しています。また、会員全体の懇親会も同会場で予定しております。とくに派手なイベントは予定していませんが、そういえば老若男女入り乱れての「やかましい」懇親会もこの学会の伝統の1つでした。

学術集会後は週末となります。冬の京都はすっきりと心地よく冷え込みますが、サイエンスの談論風発の後の皆さんの熱気と頭の疲れをやんわりひんやりと癒やしてくれることでしょう。実行委員会一同、会員諸氏のご参加をこころからお待ちしております。

新理事長就任にあたって



日本免疫学会理事長
審良 静男

この度は、斉藤隆理事長の後任として2014年12月から2年間の任期で、日本免疫学会の次期理事長に任命していただき大変光栄に存じますとともに、責任の重さをひしひしと感じております。

現在、日本の免疫学は分岐点にさしかかっている気がします。これからの5年、10年が大切だと思います。これまで免疫学は、生化学、分子生物学や細胞生物学の手法を取り入れながら発展し、抗体の多様性のメカニズム、多くのサイトカインの機能、細胞内シグナル伝達経路や、最近では、各種T細胞サブセット、自然免疫の役割などをあきらかにしてきました。これらの研究に日本人の貢献は計り知れないものがあります。日本の免疫学研究は、国際的にも広く認知されているところで、これまで15回開催された国際免疫学会のうち、2回も日本で開催されております。トムソンサイエンスの論文引用統計でも、日本の免疫学が国際水準と比べて非常に高い位置にあることを証明しています。今、この優位性を持続していくにはどのようにすればいいのか考える時期に来ているように感じます。これまでの免疫学の研究成果は、免疫学的に優れているだけでなく、多くの他の生命科学分野にも大きな影響を持つものでした。つまり、免疫学が他の研究分野の牽引役をしていました。これからの免疫学もそうあるべきで、そうでないと日本の免疫学の優位性は持続できないのではないかと考えます。今日、免疫学研究においても中国や韓国の勢いはすく、脅威となっています。日本の産業界の二の舞にならないように、日本の免疫学研究者は、これからも新たなテクニックを積極的に取り入れながら、オリジナリティの高い研究を発表していかないといけないと思います。いい研究をすれば、そこに人は集まります。わたしが30年以上前に、免疫学を志すようになったのも、免疫学の黎明期にあつて日本人の素晴らしい研究成果に魅了されたからです。

今後の免疫学は、これまでの還元的研究からシステムとしての免疫応答とヒト免疫学への本格的な研究へ進むのはあきらかです。免疫学は、この数十年で飛躍的に研究が進み、膨大な細胞や分子の個々の働きに関する知見が深まりましたが、それらがどのようなつながりを持ち、体全体のシステムとしてどのように機能しているのか、という研究はこれからです。このような研究を遂行するためには、従来までの、細胞を生体から取り出し破壊して細胞内の分子の様子を調べるといった手法から、より生理的に生体分子や細胞の挙動を、空間的、時間的にとらえることができるイメージング技術はぜひ必要になります。今後のイメージング技術とシステムバイオロ

ジーの発展を期待いたします。このような他の生命科学にも共通するような課題以外に免疫学に特有の多くの問題(胸腺でのポジティブ・ネガティブセレクション、末梢でのトレランス、メモリー分子の分子基盤など)もまだ解明されていません。この大きな免疫学的問題が日本の免疫学者によって解明されることを期待いたします。

ヒト免疫学の発展は、今後の大きなテーマです。これまでもマウスでの実験結果がヒトには還元できず、マウスでは病気が治るがヒトでは効かないと批判されてきました。マウス免疫学研究者もヒト免疫学への還元を考えながら研究をしなくてはならない時期に来ています。

免疫学研究の重要性を、一般国民に知ってもらうことも大切です。いつも思うのは、日本では、免疫学が他の分野と比較して成果の割には、過小評価されているような気がします。免疫学が単にアレルギーや自己免疫疾患、ワクチンだけの研究でないことの認識を持ってもらう必要があります。サイトカインや自然免疫の研究によって、免疫は、単にリンパ球間だけで完結する現象でなく、すべての体の細胞が免疫応答に関わることがあきらかとなり、さらには、最近では、炎症も免疫研究の範疇に入ってきました。米国科学アカデミーでのimmunology分野が、数年前からimmunology and inflammationに変わったことは注目すべきです。広義の免疫学は、動脈硬化、代謝疾患や神経変性疾患などほとんどあらゆる疾患に何らかの形で関与します。病気の3分の2以上が免疫疾患であるとも言われています。そのため、免疫学的知識は、あらゆる臨床医や臨床医学の研究に必須のものとなってきています。そのため、臨床研究分野との交流や「免疫ふしぎ未来」や免疫学の一般向け書籍発行を通じての一般社会への啓蒙がこれまで以上に必要です。

最も重要なことは、国際的に活躍できる次世代免疫学者の育成であります。年次学術集会では、積極的に英語による発表を推進するとともに若手研究者の発表を優先し、さらに優秀な若手免疫学者を海外の学会などに派遣し、あらゆる機会を使って世界のトップ研究者と肩を並べ切磋琢磨できる環境を提供していく必要があると考えます。

最後に、これまでの日本の免疫学研究の素晴らしい伝統を受け継ぎ、今後も国際社会で日本の免疫学が重要な位置を占め続けるよう、微力ではございますが尽力する所存でありますので、本学会の活動・運営に関しまして会員の皆様の多大なるご協力とご支援をお願い申し上げます。

特集

癌免疫・細胞療法Revisited

がん免疫治療新時代に向けて

がん免疫治療新時代の幕開けを告げるかのように、Science誌はBreakthrough of the Year 2013に「がん免疫治療」を取り上げた。CTLA-4やPD-1/PD-L1などの免疫チェックポイント分子に対する阻害抗体治療と抗原受容体遺伝子導入T細胞治療の成功を受けて、腫瘍免疫学者のみならず、臨床腫瘍医(Oncologist)までもが、がん免疫治療が標準がん治療に必要不可欠になると期待している。本特集では、腫瘍免疫学研究の成果をがん免疫治療へとトランスレーションするための試みを、腫瘍に対する免疫監視と免疫編集、がんワクチン、受容体遺伝子導入T細胞治療、免疫抑制解除の視点から紹介する。

長年にわたり、がん免疫治療には、自己由来のがん抗原の免疫原性を高め、抗原認識を増強させる免疫増強が重要であると考えられていた。しかしながら、腫瘍は様々なメカニズムを用いて免疫を回避することが明らかになり、腫瘍による免疫抑制を解除することこそがん免疫治療に不可欠であるというパラダイムシフトが起こった。とりわけ、T細胞表面に発現するCTLA-4やPD-1などの免疫チェックポイント分子や免疫抑制性細胞によるダイナミックな免疫応答を制御(抑制の解除)することが重要である。抗CTLA-4抗体や抗PD-1抗体治療が効果を得るためには、腫瘍反応性T細胞があらかじめ生体内で抗原刺激を受けて誘導されていることが必要であることから、腫瘍反応性T細胞の頻度を高めるがんワクチン治療やT細胞輸注治療との併用が期待される。

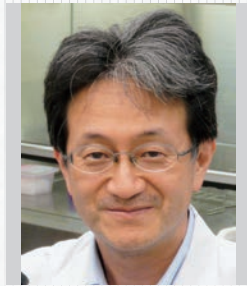
2002年に転移性メラノーマに対する骨髄非破壊性の前処置を加えた腫瘍浸潤リンパ球(TIL)治療が報告された。2006年には、腫瘍特異的T細胞受容体(TCR)遺伝子を末梢血リンパ球に遺伝子導入し作製したCTLを用いた治療が報告された。TILの培養が困難な固形がんに対しても遺伝子導入技術によりCTL治療が実現可能になり、2011年には、CD19に対するキメラ型抗原受容体(Chimeric Antigen Receptor: CAR)を遺伝子導入したT細胞を用いたCLLの治療が報告された。腫瘍に対する細胞性免疫応答が、実際に進行がんを制御し退縮させる能力を持っていることが証明された。生体内で増殖能を保ったT細胞が治療効果のカギを握っているが、免疫抑制環境にある腫瘍内から得られたTILは分裂能が限られたエフェクター細胞であるため、リプログラミング技術を用いた腫瘍特異

的CTLのiPS細胞化や、iPSやES細胞から増殖能を保った若いT細胞を分化誘導する技術の開発などが積極的に試みられている。

1991年に腫瘍抗原としてMAGE1が同定されて以来、CTLの誘導を狙った多くのがんワクチン治療で標的とされた抗原の多くは、正常細胞とがん細胞での遺伝子発現の比較に基づいた分化抗原や過剰発現抗原であるため、免疫寛容のメカニズムに晒され、アビディティの高いT細胞を誘導することが困難である。次世代シーケンサーの普及により、個々の患者において、腫瘍特異的遺伝子変異の同定が可能になると、ミスセンス変異やフレームシフトによる新規ORFのアミノ酸変異がNeoantigenとしてT細胞に認識される。胸腺での発現を伴わないNeoantigenに対しては、中枢性免疫寛容が関与せず、高アビディティT細胞を誘導できると期待されたが、患者個人の腫瘍における遺伝子変異の同定とそれに対応する治療薬の調整が必要であり、完全な個別化医療の実践となるため、その開発のためには新たなレギュレーション・コンセンサスの策定が求められている。

免疫応答を介して誘導される抗腫瘍効果は、これまでの抗がん剤治療と異なり、腫瘍が治療初期に増大した後縮小する経過を示す症例も存在することから、がん免疫治療の特性に即した新しい評価法(immune-related Response Criteria: irRC)が提唱されている。また、無類の奏効率を認めるが比較的短期間のうちに薬剤抵抗性を生じる分子標的薬とも異なり、免疫チェックポイント阻害剤を用いた免疫治療では、奏効率は低いものの、その効果は薬剤の投与終了後も長期間にわたり持続する特徴がある。

今後、免疫チェックポイント阻害薬や免疫抑制性細胞の制御法、受容体遺伝子導入T細胞治療を中心に、異なる作用点に対する免疫制御法を併用する複合的な治療が展開していくと予想されるが、強固で持続的な効果をもたらすがん免疫治療は、一方では免疫寛容を打ち破るために自己免疫疾患を誘発したり、予期せぬ交差反応による重篤な有害事象を発症したりする危険性を含んでいる。免疫細胞が持つ強力なパワーを解き放つ前に、ダイナミックな免疫反応の詳細な理解に基づききめ細かな制御が求められていることから、その基盤となる腫瘍免疫学研究の重要性はより一層増すと考えられる。



東京大学医学部附属病院
免疫細胞治療学講座

垣見 和宏



東京大学大学院医学系研究科
分子予防医学分野

上羽 悟史



東京大学大学院医学系研究科
分子予防医学分野

松島 綱治

日本に於けるがんを対象とした抗体医薬の開発

PD-1は京都大学の本庶らによって1992年にprogrammed cell deathに伴って誘導される遺伝子として同定され、当初から細胞質内tailにITIMモチーフを有することから何らかの免疫抑制シグナルを介在すると推定されていた。その後この分子をマウスにて欠損させると自己免疫様形質を表現することが判り、2002年に湊らによってPD-1/PD-L1 axisががん免疫療法の標的となることが示唆された。小野薬品はPD-1に対するヒト型抗体作製のために米国のメダレックスに導出、BMSがメダレックスを買収したことによりBMSが世界的に臨床開発している。2012年にTopalianらがNEJMに報告した、進行性悪性黒色腫患者でのPhase Iの成績は衝撃的であった。日本でも小野薬品とBMSによる進行性悪性黒色腫患者での臨床治験が実施され、今年日本で最初に認可されることになった。今後、様々ながん種に対してCTLA-4に対する抗体をはじめとした免疫チェックポイント抗体等と抗PD-1抗体の併用が大きく期待されている。

ケモカイン受容体CCR4抗体

1996年に始まる松島と協和発酵の共同研究の成果に基づき作製・開発された抗CCR4抗体は、当初CCR4がTh2に選択的に発現していることよりアレルギー疾患に対する適応が期待された。その後、近畿大学の義江は我々の抗体を用いて皮膚浸潤性を特徴とするATLLにもCCR4が強発現することを見だし、名古屋市立大学の上田を統括医として臨床治験が国内で実施された。本抗体は、有効な治療法に欠くATLLに対して劇的効果を示す、ということで一昨年認可された。この抗体は、中和抗体ではなくヒト型化抗体IgG1のFc部分にフコース付加がない(これによりFcγRIIIaに対する結合アフィニティが100倍以上上がる)強力なADCC活性を有するポテリジェント抗体である。一方、CCR4はCD4⁺CD45RO⁺CD25⁺FoxP3⁺機能的Tregにも発現することから、この抗体の投与により担がん時の免疫抑制が解除できるのでは、と期待されている。更に、協和発酵キリンにより抗CCR4抗体とPD-L1等の免疫チェックポイント抗体との併用治験も企画されている。

CD4抗体の臨床開発

一般的にはCD4⁺Tリンパ球は抗体産生のみならずCTLの誘導、質の高いメモリーの誘導・維持にも必要で、CD4⁺Tリンパ球が減少・枯渇すると免疫不全になるのではとされている。しかし、担がんマウスにCD4 depleting Abを投与すると抗腫瘍効果を示すことが報告されている。我々もこれを様々なマウス腫瘍モデルにて確認するとともに、CD4 depleting Abと様々な免疫チェックポイント抗体が相乗的に作用することを見いだしている。幸いにもヒト型化抗CD4ポテリジェント抗体が協和発酵キリンで作成され、東京大学発ベンチャーにライセンスされている。現在、厚生科学研究費の支援を受けながら2年以内の国内でのFirst in human医師主導第1相臨床治験を準備しているところである。非GLP基準の本抗体を用いたサルでの前臨床試験では1-2ヶ月のCD4Tリンパ球除去により特別な有害事象は認められていない。本抗体が、Tregのみならず、CD4⁺IDO⁺pDCsやMDSCsをも同時に除去する、新たながん治療のための免疫制御抗体になることを期待している。

表 1.	がん免疫・細胞療法のあゆみ
1991	CTLの標的となる腫瘍抗原としてMAGE-1 遺伝子の同定 (Science 254: 1643-7,1991)
2001	免疫不全マウスを用いたがんの免疫監視機構の証明 (Nature 410: 1107-11,2001)
2002	'がんの免疫編集' 仮説の提唱 (Nat Immunol 3:991-8,2002)
2002	メラノーマに対する腫瘍浸潤Tリンパ球(TIL)治療で腫瘍の退縮を報告 (Science 298: 850-4,2002)
2004	NCIのグループが440例のがんワクチンの奏効率率は2.6%であったと発表 (Nat Med 10: 909-15,2004)
2006	T細胞受容体遺伝子導入T細胞治療で腫瘍の退縮を報告 (Science 314: 126-9,2006)
2009	FDAが「Draft Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines」を発表
	Immune-Related Response Criteria (irRC)の提唱 (Clin Cancer Res 15:7412-20,2009)
2010	前立腺癌治療ワクチンPROVENGEがFDAで承認
2011	抗CTLA-4抗体(Ipilimumab)がFDAで承認
2011	キメラ型抗原受容体(Chimeric Antigen Receptor)遺伝子導入T細胞によるCLLの治療 (N Engl J Med 365:725-33,2011)
2012	次世代シーケンサーを用いたNecantigenの同定 (Nature 482:400-4,2012, Cancer Res 72:1081-91, 2012)
2013	個別化がん免疫治療への提言 (Nat Biotech 31:880-2,2013)
	iPS細胞技術を用いたがん抗原特異的T細胞の再生 (Cell Stem Cell 12:31-36,2013; Cell Stem Cell 12:114-126,2013)
	Science誌 Breakthrough of the Year 2013に「がん免疫治療」(J. Couzin-Frankel, 20 December 2013, p. 1432)
2014	我が国で抗PD-1抗体(Nivolumab)が悪性黒色腫の治療薬として承認

がんに対する免疫監視・編集と免疫チェックポイント阻害剤による強化



東京大学医学部附属病院
免疫細胞治療学講座

松下 博和

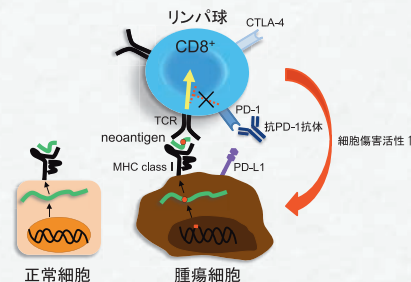
免疫系が、体の中に発生したがん細胞を非自己として認識し、それを排除できるかどうかという論争は約100年にわたって続いてきた。1900年代初頭に、Paul Ehrlichが初めて免疫系ががんの発生を防いでいるという考えを示し、1950年以降になってLewis ThomasとMacfarlane Burnetが、がんの免疫監視仮説として提唱した。ところが、1970年代になって、Osias Stutmanらが、ヌードマウスに化学発がん剤を投与し、腫瘍の発生時期・頻度を野生型マウスと比較したところ、両者で差を認めず、がんの免疫監視仮説は疑問視されることになる。しかし、後になって、ヌードマウスはNK細胞や一部のT細胞を含み、完全な免疫不全マウスではないことが判明する。1990年代に入り、より完全な免疫不全マウス (RAG2ノックアウト (KO) マウス) がつくられるようになったことから、Robert Schreiberらが、あらためて免疫監視仮説の検証を行った。ヌードマウスの時と同じように、RAG2 KOマウスと野生型マウスで化学発がん剤誘発腫瘍の発生時期・頻度を比較したのである。その結果、RAG2 KOマウスにおいて腫瘍がより早く発生し、頻度も高くなることが明らかになり、2001年にがんの免疫監視仮説が証明されたのである (Shankaran, V. et al., 2001)。さらに、免疫系は腫瘍細胞を排除すると同時に、腫瘍の免疫原性を形成 (編集) し、より免疫原性の低い腫瘍の進展を促進してしまうことを示し、この免疫系の二面性作用をうまく説明できる新しいがん免疫編集 (排除相、平衡相、逃避相の三つ相からなる) という仮説を提唱した (Dunn, GP. et al., 2002)。「がん免疫編集」仮説によると、排除相 (従来のがん免疫監視機構に相当) で残存した腫瘍が、免疫系との長い平衡状態 (平衡相) を経て、最終的に逃避相に移行するが、この逃避相にある腫瘍こそが、実際我々が臨床で目にしていくがんというわけである。

がんの免疫監視・編集の根底にある重要な考えは、腫瘍細胞が、もとの正常細胞と区別される腫瘍抗原を発現し、それがリンパ球のターゲットになるということである。われわれは、RAG2ノックマウス由来の、特殊ながん免疫監視・編集腫瘍モデルを用いて、腫瘍の排除 (免疫監視) に関わる抗原、変異スペクトリンβ2を同定した (Matsushita, H. et al., 2012)。変異スペクトリンβ2は点突然変異由来の非自己の抗原 (neoantigen) であり、CD8陽性T細胞のターゲットになっていた。しかし、免疫プレッシャーによりこの抗原を失った腫瘍は免疫系から逃避してしまう。このような腫瘍はもはやナチュラルな免疫系だけでは拒絶されないが、本来免疫応答を制御する免疫チェックポイン

ト分子を阻害することで、再びCD8陽性T細胞を介して拒絶されることを示した。また、この拒絶には、変異スペクトリンβ2とは別の点突然変異由来のneoantigenが関わっていることがわかった。したがって、このモデルにおいては、腫瘍の排除および、免疫チェックポイント分子阻害で免疫系を強化することによる腫瘍拒絶には、いずれも遺伝子異常由来のneoantigenが関与していることがわかった。

免疫チェックポイント阻害剤 (抗CTLA-4抗体、抗PD-1/PD-L1抗体など) の治療が近年実施され、特にメラノーマや肺癌患者でその治療効果が認められている (Brahmer, JR. et al., 2012)。抗PD-L1抗体の治療において、非喫煙者よりも喫煙者で有意に治療効果がみられたとの報告もある。遺伝子異常の数は、紫外線や喫煙がその発生に関与しているメラノーマ、肺癌 (特に喫煙者) で多いことから、neoantigenに対する免疫応答の増強が、治療効果に関与している可能性が高い。実際に、抗CTLA-4抗体治療で効果がみられたメラノーマ患者から、それに寄与した可能性のあるneoantigenが同定された (van Rooij, N. et al., 2013)。

このように、neoantigenに対する免疫応答が、腫瘍の排除や治療効果に関与しているというエビデンスが蓄積されてきた。これまでneoantigenを同定する簡単な方法がなかったが、最近、著しく発展した次世代シーケンスの技術と、MHCクラスI結合予測アルゴリズムを組み合わせることで、効率の良い同定法が開発され、現在この同定システムの最適化がすすめられている。今後のがん免疫治療として、遺伝子異常由来の個々のneoantigenをターゲットとした治療と免疫チェックポイント阻害剤との併用が有効と思われる。



図：免疫チェックポイント分子阻害による腫瘍拒絶の増強

リンパ球は、正常細胞には発現せず、腫瘍細胞にのみ発現する遺伝子異常由来のneoantigenを認識し細胞傷害活性を示すが、免疫チェックポイント分子を抗体で阻害することで、さらにその活性を強める。

サインカーブのがん免疫療法研究



札幌医科大学医学部
病理学第一講座

鳥越 俊彦

近年、免疫チェックポイント阻害剤の登場によって、がん免疫療法がこれまでにない熱気をもって注目されている。免疫療法は、手術療法、化学療法、放射線療法に次ぐ第4の標準治療と期待されて久しいが、ようやくがん治療界のなかで市民権を得るに至ったと言えそうである。これまでの道程を振り返ってみると、がん免疫療法研究は山あり谷ありのサインカーブを描いて発展し、今回は第3の波であると思われる。

第1の波は1980年代、夢の抗がん剤としてインターフェロンが登場したサイトカイン療法の時代である。それまでは、キノコ菌糸や細菌菌体などから抽出された成分が、作用機序もわからないまま、免疫賦活化製剤として医療現場で用いられていた。しかし、インターフェロンのような免疫系生理活性物質がサイトカイン製剤として用いられるようになり、初めて科学的な免疫療法の時代に突入した。腫瘍細胞に対する直接作用と免疫細胞活性化作用が期待されたが、残念ながらその効果は限定的で、がん治療界の主役になることはなかった。

第2の波は1990年代の特異的ながん免疫療法の時代である。ベルギーLudwig Cancer InstituteのTerry Boon博士らによるMAGE抗原の発見は、抗原特異的免疫療法の幕開けとなった。現在に至るまで数多くのがん特異抗原とそのCTLエピトープが同定され、世界中でワクチン療法やCTL移入療法の臨床試験が盛んに行われてきた。サイトカイン療法との併用も試験されている。しかし、メラノーマや白血病などの一部のがん種で効果が認められたものの、肺がん、消化器がんなどの多くの固形腫瘍では期待どおりの効果が得られず、製剤化に向けたがんワクチンの臨床試験は連敗が続いている。

そして2010年代になって第3の波、免疫寛容解除療法の時代が到来した。免疫チェックポイント分子の代表であるCTLA4は1987年に、PD-1は京都大学本庶博士らの研究グループによって1992年に同定されていたが、これら分子の機能を阻害する抗体によって、メラノーマだけでなく肺がんや腎がんなどのさまざまな固形腫瘍の縮小と生存期間の延長が証明された結果、2011年にCTLA4阻害抗体製剤が米国FDAによって承認され、本年2014年にはPD-1阻害抗体製剤が日本のPMDAによって承認されるに至った。アジュバントを併用してがん特異抗原を強力に免疫しても腫瘍を縮小させることは困難であったにもかかわらず、わずか1種類の免疫チェックポイント分子をブロックするだけで、免疫のはたらきによって進行がんを退縮させることができたことは、大変な驚きであった。また、各種の固形腫瘍に対する奏効率の高さと腫瘍抑制効果の持続性も予想外で、世界に衝撃が走った。“Cancer Immunotherapy”が、Science誌2013年“The Breakthrough of the Year”に選ばれ、表紙を飾ったことは記憶に新しい。

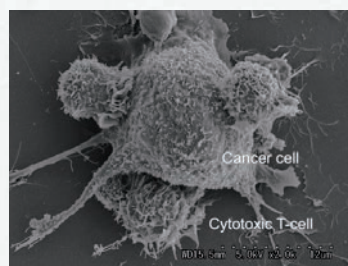
では、これのがん免疫療法が完成したのかと言えば、もちろんそうではない。免疫寛容解除療法は新たな難問を我々に突きつけてい

る。すなわち「諸刃の剣」である。CTLA4阻害抗体を用いると、肝炎、腸炎、皮膚炎、甲状腺炎などの自己免疫反応が発生する。なかでもやっかいなのは、脳下垂体炎である。がんを治療するために脳下垂体の内分泌機能を犠牲にしなければならないとなると大問題である。PD-1阻害抗体の場合には、甲状腺炎の他に致死的な間質性肺炎が報告されている。これらの自己免疫・自己炎症発症機序は大変興味深い。根本的な問題は免疫寛容解除療法が、いわば先祖返りの「抗原非特異的免疫療法」であることにほかならない。自己免疫以外にも多くの課題が山積している。抗腫瘍エフェクター細胞はどのような抗原分子を認識しているのだろうか？ 抗体投与を止めた後も効果が持続するのはなぜか？ 癌種による効果の違いはなぜか？ 患者による効果の違いはなぜか？ 効果予測マーカーは？

これらの問題が解決された暁には、第4の高波が到来することは間違いない。それは「抗原特異的免疫寛容解除療法」の時代になるだろうと予測している。私たちが目指しているがん免疫療法は、進行がんの治療だけでなく、手術後のがん再発予防および遺伝的に発がんリスクが高い人へのがん予防ワクチンである。これを実現するためには、自己免疫反応を誘発することなく、がん特異的な免疫応答を誘導することが必要不可欠であるが、はたしてどのような抗原を標的とする特異免疫を誘導するのが最も効果的なのだろうか。私たちは、「がん幹細胞特異抗原」の解明こそが、その答えになるのではないかと考えている。

近年、がん特異抗原や抗原提示機構を解明する研究は下火になっている。しかし、一見研究し尽くされたかに見えるこの分野を見直してみると、実は謎だらけであることに気づくだろう。たとえば、なぜがん細胞は精巢抗原を発現するのだろうか。精巢抗原はがん細胞の中でどのような役割を担っているのだろうか。ここには「がんとは何か」という本質的問題の答えが隠されているように思える。というのも、「がん幹細胞特異抗原」を追求してゆくと精子形成細胞に特異的な分子につき当たるからである。私たちは、これらを「がん幹細胞・精巢抗原」(Cancer Stem-Testis antigen)と名付けている。かくして、次世代がん予防ワクチンを目指し、精子形成の謎解明に取り組んでいる。

“People who know the secrets of spermatogenesis can control cancer.”



図：がんと戦うCTL
(走査電子顕微鏡)



三重大学 大学院医学系研究科
遺伝子・免疫細胞治療学

池田 裕明

がんに対する免疫細胞療法

1950年代の「がんの免疫監視機構」のコンセプト提示以来、がんを認識し排除する主体をリンパ球に求める考えが検証されてきた。がんに対する免疫細胞療法は歴史的には造血器悪性腫瘍に対する同種骨髄移植療法に遡ることが出来る。骨髄移植後に一定の移植片対宿主病 (GvHD) の発生がある症例ほど再発率が低い事実は移植片対白血病 (GvL) 効果におけるT細胞の関与を支持する。同種骨髄移植後再発例に対するドナーリンパ球輸注療法や免疫抑制剤減量もGvL効果を狙い実施されるがGvHD発生が深刻な問題となる。非自己の細胞を利用した免疫細胞療法においてGvHDを低減しつつGvLを求める手法の開発は未達成の課題である。一方、自己のリンパ球を利用する方法では、サイトカインにより活性化した非特異的活性化リンパ球の輸注が長らく試みられてきたが、腫瘍縮小や生存率延長への貢献はまだまだ不明確である。γ δ T細胞、NK細胞、NKT細胞等自然免疫系のエフェクター細胞群を用いる細胞療法も盛んに試みられているが、ヒトでの有効性に関しては適切な対照群を設定した臨床試験による検証を待つ必要がある。

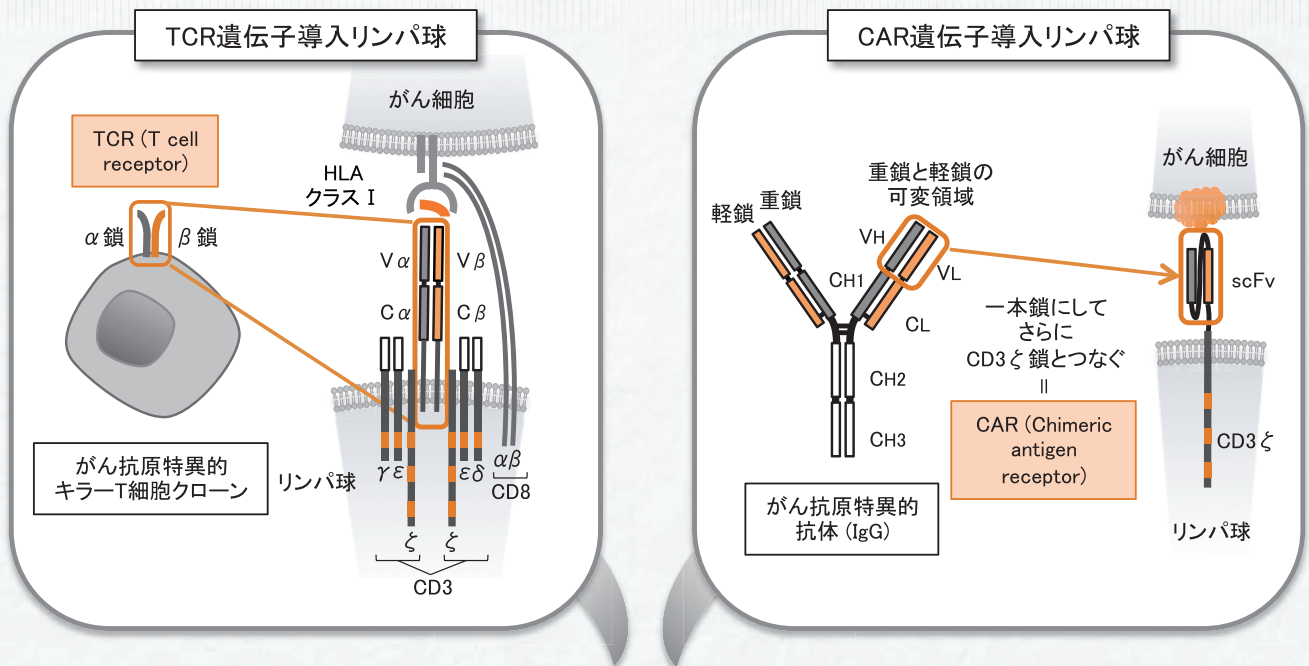
1990年代初頭に始まるヒト腫瘍抗原の分子的同定は腫瘍特異的T細胞輸注療法開発を加速した。PBMCやがん浸潤リンパ球 (Tumor infiltrating lymphocytes; TIL) を、腫瘍抗原や腫瘍細胞等で刺激し、腫瘍特異的なT細胞を大量調整し輸注する方法が試みられてきた。開発初期には臨床的效果が限られていたが、いくつかの問題点が指摘された。第1は近年その重要性がとみに認識される担がん生体中の免疫抑制機構の存在、第2は輸注するT細胞の質に関する問題である。第1の問題点の解決法のひとつとして、化学療法剤や放射線照射の前処置を加え、担がん生体の免疫抑制機構を解除する方法が試みられている。Rosenbergらは進行期の悪性黒色腫患者を対象に、前処置後にTILを用いた特異的T細胞輸注を行い、50%~70%程度の患者にRECIST基準で有効性 (PR + CR) を報告した。第2の問題の解決法として輸注T細胞の体外調整時間は短く設定される傾向にある。長期培養T細胞は老化形質が強く輸注後の生存性に劣り、抗腫瘍効果が弱いことが示唆されてきた為である。輸注T細胞の質改善の他のアプローチとして、IL-21やIL-15等のサイトカインの添加等、T細胞培養技術の改善も試みられている。

近年、リンパ球に特定の抗原に対する抗原受容体遺伝子を

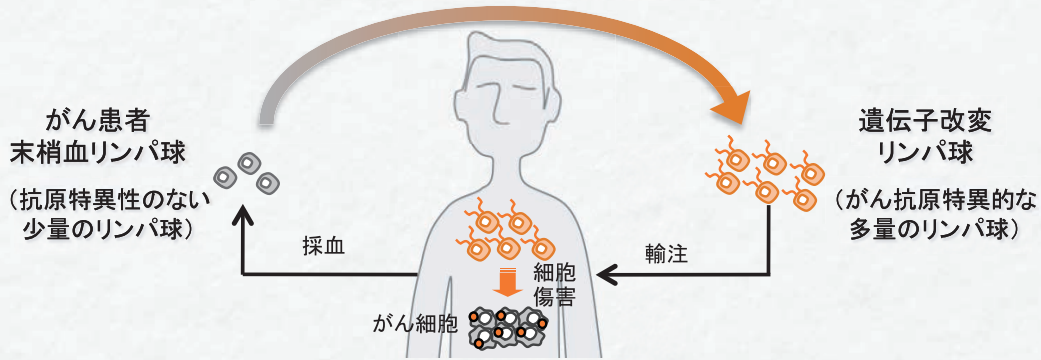
ウイルスベクター等で導入・発現し人工的にがん抗原特異的に改変したT細胞の輸注療法の開発が試みられている。抗原受容体にはT細胞受容体 (TCR) とキメラ抗原受容体 (Chimeric antigen receptor; CAR) が用いられている。NY-ESO-1等のがん精巢抗原やMART-1等のメラノーマ分化抗原に特異的なTCR遺伝子を導入したリンパ球を用いた臨床試験において悪性黒色腫や滑膜細胞肉腫患者に30%~60%程度の腫瘍縮小が報告されている。抗体の抗原反応性ドメインとCD3 ζ分子や共刺激分子の細胞内シグナル伝達ドメインとのキメラ抗原受容体 (CAR) 遺伝子を患者リンパ球に導入するアプローチでは、B細胞性腫瘍の患者を対象とした抗CD19 CAR-T細胞の輸注療法において、ALLで90%前後、CLLで40%程度のCR率と驚異的な臨床効果が報告され、米国FDAのBreak through therapy指定を受けたことは記憶に新しい。今後は抗原受容体のみでなく、T細胞の活性化や生存性向上に関連する遺伝子を導入し、より有効な輸注細胞を作製することも検討されている。

T細胞輸注療法においては、抗原特異的の反応に起因すると考えられる副作用が観察されてきた。人為的に改変した高親和性TCRを用いた場合には予期しない交差反応性によると考えられる死亡例を含む重篤な有害事象も報告されている。CAR療法ではサイトカインストームや腫瘍崩壊症候群などの副作用が頻繁に観察され、多くはコントロール可能であるが一部では死亡例も報告されている。人為的に改変された高親和性TCRやCARは生体のネガティブセレクションを経ていない存在であり、有害事象については十分な配慮が必要であることが明らかになりつつある。

免疫による腫瘍のコントロールの有無に関する長い論争の年月を経て、命題は「あるかないか」ではなく「どのように用いるのか」へと変わった。T細胞輸注療法は、方法論の抱える技術的な制約、規制上の困難さを乗り越え、今後製薬化、医療化が急ピッチで進むと考えられる。一方で、顕著な臨床効果は副作用の出現可能性と表裏一体であり、より有効かつ安全性の高い治療戦略の構築が必須になる。



ウイルスベクター等で
抗原特異的レセプター
(TCR, CAR) 遺伝子を導入



遺伝子改変T細胞輸注療法

イメージングの先端技術

— 微小性、移動性、定量性、網羅性のイメージング



浜松医科大学医学部

瀬藤 光利

イメージング技術と生物学が非常に深い関係にあることは、皆様ご存じの通りです。小さな物を拡大して見たいという要求は古くはローマ時代に確認でき、ロバート・フックの「ミクログラフィア」以来決定的となりました。現在、実験生物学においてイメージング技術はなくてはならない存在となつて久しく、その間、顕微技術は歩みを止めることなく進化してきました。そうして生まれた様々なイメージング技術にはそれぞれ得手、不得手があります。本特集では生体の微小構造、生化学反応、経時変化、網羅的組成のイメージングにおいて、それぞれ最先端の技術を持つ先生方に解説頂きました。ご紹介する各技術はそれぞれの得手について現在最高レベルの理解を与えてくれるものです。免疫学研究においてもこれらの技術の助けは多くの新たな知見をもたらしてくれるものと信じています。

電子顕微鏡は著名な顕微鏡技術の1つで、観察に電子線を使用することで、その分解能は可視光による観察の限界を超えて0.1nmにもなります。その最高分解能では原子1個を弁別可能であり、そのため、細胞小器官の微小構造でさえ観察することができます。電子顕微鏡は2種類に分けることができ、透過型電子顕微鏡(TEM)は標本を透過した電子線を見るため、切片を約100nmの薄片にする必要がある一方、走査型電子顕微鏡(SEM)は標本表面から反射した電子線を見るため、標本表面を観察することになります。電顕は非常に微小な構造まで観察することが可能ですが、その情報は平面的でした。しかし近年、技術の発達から3次元立体構成を行うことが可能になり、その微小構造の立体的配置を直接的に知ることが可能になりました。TEMではトモグラフィ法により標本を多角的に見ることによる立体再構成と連続切片法による再構成法、SEMでは標本表面を削ってその表面を走査することを繰り返し、断面像を再構成する方法があります。より詳しくは岡部先生の項に紹介頂けるでしょう。

Förster resonance energy transfer (FRET)は異なる蛍光分子があるとき、一方の蛍光分子が励起するとそのエネルギーがもう一方の分子へと渡され、蛍光を発する現象です。この特性により、生体内での相互作用解析を行うことができます。蛍光顕微鏡で観察することで空間情報も得ることが可能で、定量解析や経時変化を追うことも可能です。これは2光子顕微鏡と組み合わせることで組織深部の分子活性を知ることができ、さらに局所的な細胞刺激を可能とするため、いつ、どこで、どのような分子が活性化しているのかを見ることができま

す。その詳細は村越先生の項をご覧ください。

一分子イメージングは生体分子1つを経時的に追うことを可能にした技術で、その発展は細胞内の分子のリアルタイムな挙動を明らかにしてゆくことでしょう。蛍光顕微鏡の励起光をスライドガラスに全反射させることでエバネッセント光という非常に薄い光の層を作り出し、背景光に邪魔されることなく分子1つ1つに付いた蛍光を検出します。1990年代の開発本格化当初は全て無細胞系での実験でしたが、近年の工夫により細胞内での1分子イメージングが可能になってきています。この方法では分子1つ1つを見るため、標的分子の位置の経時変化、他分子との相互作用を定量的に観察することができます。そのため、今まで推定するに留まっていた分子の動きについて驚くべき発見をもたらしています。その詳しい内容については補見先生の項をご覧ください。

質量顕微鏡法は質量分析を位置情報を保ったまま行う技術で、組織像に質量分析情報を重ねて理解することができます。質量分析は多数の物質の精密質量を一度に分析可能な技術であり、多段階質量分析を行うことで分子の同定も可能な網羅的方法です。しかしながら、従来の方法では空間情報が失われてしまっていました。質量顕微鏡法は試料の位置情報を保ったまま2次元平面を質量分析で走査する方法で、質量分析技術の持つ網羅性を組織観察に持ち込むことを可能にしました。この方法の利点は標識なしに、組織上のどこに何があるのかを網羅的に観察することができる点です。詳しくは筆者の項で解説致します。

イメージング技術は他にも、NMRや原子間力顕微鏡、結晶構造解析などなど、実に様々なものがあります。ヒトの脳は見ることに大きな比重が置かれており、イメージングは我々のものの理解に沿った方法であるために、多くの発見をもたらしてくれるはずです。この特集でご紹介する技術はイメージング全体のほんの一部ではありますが、いずれも最先端の技術であると思います。皆様の研究におきましても既存の技術にとらわれず、より多くの発見を得られることを願っております。

自動切片回収機 ATUMを用いた電子顕微鏡・ 光学顕微鏡観察



東京大学大学院医学系研究科
神経細胞生物学分野

岩崎広英 / 岡部繁男

透過型電子顕微鏡(以下TEM)は、その分解能の高さゆえ、細胞の微細形態解析に古くから利用されてきました。しかし電子顕微鏡用の試料作成工程は煩雑であり、ハードルが高い技術であることも確かです。とくに三次元再構築像を得るための超薄連続切片の作成では、ウルトラマイクロームを用いて厚さ50nm程度の超薄連続切片を作成し、取りこぼしなくグリッド上に回収しなくてはならないため、作業そのものに熟練を要する上、多くの時間と労力が必要となります。しかし近年、走査型電子顕微鏡(SEM)を用いた革新的な手法が次々と開発され、高かったハードルが下がりつつあります。

たとえば2004年、ドイツ・マックスプランク研究所のDenkらは試料の切削・画像取得を自動的に行うSerial Block Face-SEM(SBF-SEM)を開発・発表しました^[1]。SBF-SEMでは、試料を包埋したブロックを切片にする代わりに、ブロックの表面をダイヤモンドナイフで削り取っては新たに表出した面をSEMでスキャンし、反射電子像を取得します。これらのステップは自動化されており、ブロックを機械に一旦セットしてしまえば自動的に画像を取得することができます。Focused Ion Beam-SEM(FIB-SEM)もSBF-SEMと同様に試料ブロックの表面を削り取っては画像取得する装置ですが、ダイヤモンドナイフの代わりにイオン集束ビームを用いて試料ブロックの表面を削り取る点が異なります。

これらの装置は、ブロックの切削と画像取得の自動化により時間と労力を大幅に短縮できるだけでなく、画像処理上のメリットもあります。従来の超薄連続切片法の場合、グリッド上に回収された切片の向きは完全に同一ではないことから、取得した画像を三次元再構築するためにはコンピューター上での画像の大幅なアラインメントが必要となります。しかしSBF-SEMやFIB-SEMの場合は、ブロックそのものをスキャンして画像取得するため、画像の方向はほぼ一定で大幅なアラインメントを必要としません。ただしSBF-SEMやFIB-SEMでは、一度見た箇所は二度と見ることはできません。これは、一度見た箇所はダイヤモンドナイフやイオンビームで試料を削り取られてしまうためです。従って画像取得のチャンスは一度きりとなります。このことは行う実験の内容によってはデメリットとなり得ます。またどちらの機器もかなり高額であることもデメリットの一つです。

これに対し、ハーバード大学のLichtmanらはプラスチックテープ上に切片を自動的に回収する装置ATUM(図A)を開発しました^[2]。ATUMは従来のウルトラマイクロームに取り付け可能であり、ウルトラマイクロームで作成された超薄切片をベルト

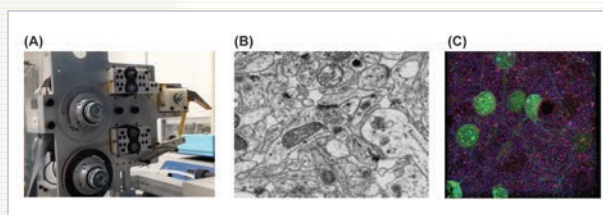
コンベア式にテープ上に回収する仕組みとなっています。切片の載ったテープを回収した後、適当な長さに切断し、シリコンウエハの上に貼り付け、導電性を高めるためにカーボンコーティングを施してから走査型電子顕微鏡で観察を行います。ATUMを用いた観察法の利点は、SBF-SEMやFIB-SEMと異なり観察後もテープ上に試料が残るため、何度でも観察することが可能である点です。SBF-SEMやFIB-SEMと比べると比較的安価であるため、研究室に導入しやすいという利点もあります。ただしSBF-SEMやFIB-SEMと異なり、テープ上に回収された切片の方向は一定ではないため、取得した画像を三次元再構築するにはコンピューター上での大幅なアラインメントが必要となるのがデメリットです。

私達の研究室では、筆頭著者の岩崎が2011年までLichtman研究室に在籍していたこともあり、ATUMを用いた電子顕微鏡観察を行っています(図B)。ATUMは電子顕微鏡用の試料作成だけでなく、光学顕微鏡用の試料作成にも利用できます。電子顕微鏡用樹脂に包埋し超薄切片化してテープ上に回収することで蛍光顕微鏡での観察が可能となります。一般に光学顕微鏡の分解能は試料と平行な面では約250nm、試料に垂直方向では約750-1000nm程度ですので、光学分解能以下の厚さに超薄切片化することで高解像度の光学顕微鏡像を得ることができます(図C)。特にLRWhiteという樹脂に包埋した試料の場合には、樹脂自体が親水性のため抗体染色を施すことが可能であり、高解像度での分子局在解析にも強力な威力を発揮します。

ATUMを用いた研究はまだ始まったばかりであり、その殆どが神経科学での利用ですが、細胞生物学への応用例も既に報告されています^[3]。今後、免疫学の分野においても威力を発揮するツールではないかと期待しております。

参考文献

- [1] Denk, W. and Horstmann, H.: PLoS Biol. 2(11): e329, 2004
- [2] Hayworth K.J. et al: Frontiers in Neuroscience, 8:68, 2014
- [3] Terasaki M. et al: Cell, 154:285, 2013



(A) ATUMの概要。プラスチックテープ(橙色)の上に自動的に切片が回収される。
(B) ATUMで回収された神経組織の超薄切片の走査型電子顕微鏡像。
(C) ATUMで回収された神経組織の超薄連続切片をVGLUT1(赤)、PSD-95(青)の抗体で免疫染色し、三次元再構築した。あらかじめDsRedを子宮内穿孔法により導入したマウス脳を用い、DsRedの蛍光は緑で示した。

うちの とくいわざ

超高速・超解像 1 蛍光分子局在顕微鏡法



京都大学
物質-細胞統合システム拠点、および、再生医科学研究所



京都大学
物質-細胞統合システム拠点

楠見 明弘

藤原 敬宏

近年、1 蛍光分子イメージングの進歩がめざましい。それによって、分子間の結合や集合が、生細胞中で直接に見えるようになった。結果はすさまじいもので、既成概念を覆す発見が相次いでいる (Kusumi et al., 2014)。例えば、我々は「細胞膜に仕切りが入っていること」を見だし、細胞膜の概念にパラダイムシフトをもたらした (Kusumi et al., 2005)。

我々は最近、世界最高速で蛍光分子を1 分子追跡できる高感度カメラを開発することに成功した。このカメラを用いた1 分子追跡装置では、1 分子の位置決め精度を10nm レベルに保ったまま、その分子を、時間分解能を33マイクロ秒で追跡できた (通常のビデオ速度の1,000倍)。これには、カメラシステムの開発はもちろん、顕微鏡とのマッチング、蛍光プローブの選定、ターゲット分子の標識方法などの工夫が必要であった。

脂質 (glycosylphosphatidylinositol=GPI) アンカー型タンパク質のThy-1 を観察した結果 (図1)、細胞膜には100nm 程度の仕切りが入っていて、膜分子は仕切られた小部屋 (コンパートメント) に4ミリ秒程度 (指数減衰時間) 閉じ込められては、隣の小部屋に飛び移る運動を繰り返すこと (ホップ拡散) が示された。4ミリ秒の閉じ込めを見いだすには、時間分解能は、その100倍の40マイクロ秒よりもよい必要がある。本カメラで初めてこのような観察が可能になった。膜分子の閉じ込めとホップ拡散は、細胞膜でのシグナル変換に重要であることが分かってきた。仕切りは細胞膜直下のアクチン線維の網目で構成されており、シグナル伝達の足場としても利用されている (Kusumi et al., 2012)。

我々はさらに、この超高速1 蛍光分子追跡技術を応用して、生細胞の超解像観察を劇的に改善した。超解像顕微鏡法 (Toomre and Bewersdorf, 2010) は、細胞の構造体を、光回折限界 (250nm 程度) を超える空間分解能で顕微光学観察する技術であり、その代表的な方法の一つに、photoactivated localization microscopy (PALM) がある。この方法では、構成分子に蛍光プローブを結合させ、1 個ずつ光活性化、あるいは発光波長を光変換して1 分子観察をおこない、位置を決定する。この位置を新印象派の絵画のように点描することによって、光回折限界を破る蛍光像が得られる。空間分解能は位置決定の精度と、蛍光標識された分子の密度によって決まり、固定細胞では $10^{-5}0$ nm 程度であることが多い。

しかしながら、この1 個ずつ光らせて位置を決めていく方法では、1 枚の点描画像を得るのに、通常1 万回以上の画像取得をおこなって数万点の座標を求める必要があるため、1 秒間に30回、即ちビデオレートでおこなっても5分以上かかってしまう。この、空間分解能の改善が、時間分解能の多大な犠牲の上に成り立っているという問題のため、このままでは刻々と変化する生細胞の観察は困難である。そこで我々は、超高速1 蛍光分子追跡技術をもちいて、PALM 画像が1 秒ごとに得られるようにした。これで、多くの構

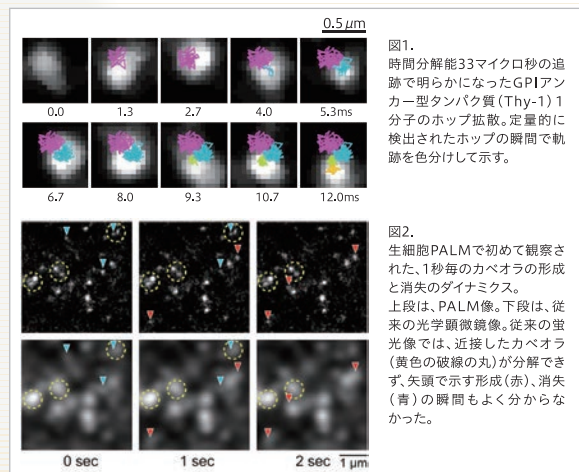
造体が生細胞中で観察できることになる。

図2に、細胞膜上で受容体の輸送とシグナル伝達を担う重要な構造体である、「カベオラ」と呼ばれる直径約70nmの構造体を1 秒毎に観察した結果を示す。カベオラの中心構成分子のカベオリンに、光変換できる蛍光タンパク質dendra2を融合させ、ヒト培養細胞に発現させて、生細胞超解像観察をおこなった。上段はPALM像、下段は従来の光学顕微鏡像である。カベオラは直径が70nmと、回折限界の250nmよりずっと小さく、また、高密度に局在する傾向があるため、従来は1 個ずつのカベオラの同定が困難で、その形成・消失のダイナミクス研究と機能研究の大きな障害となっていた。上段の1 秒毎のPALM像では、黄色の破線の丸で示すように、近接したカベオラが別々に観察できた。また、この3秒間で、消失したり (青い矢頭)、新しく現れたり (赤い矢頭) したカベオラが多数見られた。これは、「カベオラは数分のオーダーで細胞膜上に存在する、安定な膜ドメインである」という、従来の常識を覆す結果である。

生細胞超解像観察は、空間分解能では電子顕微鏡観察に劣るが、異なる波長の蛍光プローブを利用した多色観察により、異なる構成分子の局在を詳細に比較できるという大きな利点があり、さらに将来的には、それらのダイナミクスを同時に追うことができるようになりそうである。超解像観察と電子顕微鏡観察を組み合わせるお互いの長所を生かす試みもおこなわれており、今後、我々の開発してきた超高速・超解像1 蛍光分子局在顕微鏡法が、広く使われるようになることを期待している。

引用文献

- 1) Kusumi, A. et al. Tracking single molecules at work in living cells. Nat. Chem. Biol. 10, 524-532 (2014).
- 2) Kusumi, A. et al. Paradigm shift of the plasma membrane concept from the two-dimensional continuum fluid to the partitioned fluid: high-speed single-molecule tracking of membrane molecules. Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 34, 351-378 (2005).
- 3) Kusumi, A. et al. Dynamic organizing principles of the plasma membrane that regulate signal transduction: commemorating the fortieth anniversary of Singer and Nicolson's fluid-mosaic model. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 28, 215-250 (2012).
- 4) Toomre, D. & Bewersdorf, J. A new wave of cellular imaging. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 26, 285-314 (2010).



0.5 μm

図1. 時間分解能33マイクロ秒の追跡で明らかになったGPIアンカー型タンパク質 (Thy-1) 1 分子のホップ拡散。定量的に検出されたホップの軌道上で軌跡を色分けして示す。

図2. 生細胞PALMで初めて観察された、1 秒毎のカベオラの形成と消失のダイナミクス。上段は、PALM像。下段は、従来の光学顕微鏡像。従来の蛍光像では、近接したカベオラ (黄色の破線の丸) が分解できず、矢頭で示す形成 (赤)、消失 (青) の瞬間もよく分らなかった。

組織深部の細胞内シグナル伝達を可視化する

—2光子蛍光寿命イメージング顕微鏡法—



所属1:生理学研究所 脳機能計測・支援センター
所属2:科学技術振興機構さきがけ

村越 秀治

はじめに

近年、2光子励起蛍光顕微鏡が急速に普及したこともあり、個体動物や組織内の細胞動態を非侵襲的にライブイメージングすることが比較的簡単にできるようになった。しかし、もっと貪欲に、例えば組織深部の細胞動態を観察しながら細胞内シグナル伝達などの生化学反応を同時に見ることができれば様々な細胞機能とそのメカニズムを詳細に知ることができる筈である。本稿で紹介させて頂く2光子蛍光寿命イメージング顕微鏡法は正にこのための方法である(図A)。筆者の海馬神経細胞シナプス内のRho GTPase活性化イメージングを例に紹介させて頂くことで、今後の免疫分野への応用の参考にして頂ければ幸いである。

二光子蛍光寿命イメージング顕微鏡法

(2-photon Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy; 2pFLIM)

蛍光寿命とは、励起光により蛍光分子が高いエネルギー状態に遷移してから蛍光光子を放出するまでの時間(大抵の蛍光分子では数ナノ秒程度)である。よく勘違いされるが、蛍光退色(発色団が不可逆的に壊れる)とは全く異なる現象である^{1,2)}。2pFLIMは装置としては比較的シンプルである。一言でいうと、通常の二光子顕微鏡にレーザー励起パルスとサンプルからの蛍光放出の時間差(蛍光寿命)を測定する機能を付加したものである(図A、Becker&Hickl社からこのためのユニットが販売されているので、型が合えば既存の2光子顕微鏡に取り付けが可能である³⁾)。蛍光寿命測定を試料面でレーザーを走査しながら何度も繰り返すことにより各ピクセルで得られた蛍光寿命をヒストグラムにする。各ヒストグラムの平均値を算出し、色割り当てを行うことで蛍光寿命イメージを構築する(図A)。

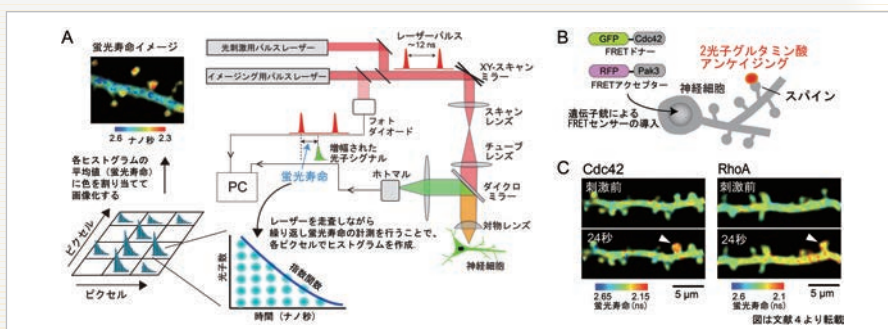
蛍光寿命は温度、pH、イオン濃度といった外部環境によって変化するが、特に利用価値が高いのが蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)による蛍光寿命の短縮である。今、Rho GTPaseであるCdc42の活性化を検出することを考える。Cdc42にGFPを融合させたものをFRETのドナーとし、活性型Cdc42に結合するペプチド(Pak3のCdc42結合ドメイン)にRFPを融合したものをアクセプターとする。GFP-Cdc42が活性化すると、RFP-Pak3が結合し、GFPからRFPへのFRETが起きる。このときGFPの蛍光寿命

が短くなるのを2pFLIMで可視化する。図Cで、局所グルタミン刺激により、矢尻で示した部分が赤色に変化している(FRETによりGFPの蛍光寿命が短くなっている)のがCdc42の活性化を示している⁴⁾。このような測定は、FLIMでFRETを計測することから特にFLIM-FRETと呼ばれる。

研究内容

我々は、シナプス長期増強の仕組みを後シナプス内シグナル伝達の観点から調べるため、海馬神経細胞をモデルとして研究を進めている。生後6日のラットの海馬切片を培養し、DIV8-12で遺伝子銃を用いてCA1領域の神経細胞にFRETプローブ(図B)を導入、1-3日後に顕微鏡下で観察を行っている。海馬興奮性シナプスの後シナプスは、直径300nm程度の特徴的なマッシュルーム様の形態(スパイン)をしているため、顕微鏡下で同定しやすいのが利点である。また、イメージング用レーザーとは別の光刺激用2光子励起レーザーでケイジドグルタミン酸をスパイン先端付近でアンケイジすることで、単一スパインに長期増強を誘起することが簡単にできる(図B)。局所的にアンケイジされたグルタミン酸はNMDA受容体に結合し、スパイン内へのカルシウム流入を引き起こすことで様々なシグナル分子を活性化し、長期増強を誘起する。この際、アクチン重合によりスパイン体積も同時に増大するため、これを長期増強の指標とすることができる(図C、矢尻のスパインが刺激前に比べて大きくなっていることに注目)。つまり、シナプス長期増強が起こる過程を観察しながら、様々な分子活性を2pFLIMで同時に観察できるのである。このような測定から、我々は長期増強の際にCdc42とRhoAが異なる空間パターンで活性化することを見出した(図C)。また、Cdc42が刺激スパイン特異的に長時間活性化しており、長期増強を維持するためのメモリー分子として働いていることを示唆する結果を得ている⁴⁾。

最後に、生理学研究所では夏にトレーニングコースを開催しており、ここで紹介した実験を実際に体験して頂くことができます。また、相談、見学も随時受け付けていますので、興味のある方はご連絡下さい。



参考文献

- 1) 村越秀治, 安田涼平 (2008) 実験医学増刊ライブイメージング, 26, 30-37.
- 2) Lakowicz, J.R. Principles of Fluorescence Spectroscopy, Springer.
- 3) TCSPC Handbook Becker & Hickl社のページより無料でダウンロードできます。
- 4) Murakoshi, H. (2011) Nature, 472, 100-104.

うちの どいわざ

質量顕微鏡—測定の流れと見えるもの—

はじめに

質量分析法は溶液に含まれる成分の質量を精密に測れる分析法として画期的なものである。さらに、MS/MSを用いれば、含まれる成分の同定も可能となる。しかしながら、従来の質量分析法では空間分布情報が得られなかった。質量顕微鏡法(imaging mass spectrometry; IMS)では質量分析を二次元平面に対して行うことで、平面像に質量分析情報を重ねて理解することができる。

質量分析法の原理

質量分析法ではまず測定試料のイオン化を行う。イオン化の方法はいくつか存在するが、ここでは生体高分子に利用できるマトリクス支援レーザー脱離イオン化法(matrix-assisted laser desorption/ionization; MALDI)について説明する。MALDIでは試料にマトリクスを加え、マトリクスと生体分子との共結晶を作った後、パルスレーザーを照射することで生体分子をイオン化して検出器へと送る。放出されたイオンは質量分析部で検出される。我々が採用している飛行時間型質量分析計(time-of-flight mass spectrometer; TOF MS)では、放出されたイオンはチャンバーを通過して分離され、質量の低いものから順に検出器へと到達する。故に、検出器への到達時間によって質量(正確には質量電荷比, m/z)を決定できる。さらに、特定の m/z 値を持つ分子に希ガスを衝突させるなどして断片化し、その断片化分子の質量パターンをデータベースと照合することで分子を同定することも可能である。これを多段階質量分析法と呼び、断片化作業の回数に応じてMSnと表記する。

質量顕微鏡の使用

質量顕微鏡法では前述の質量分析を二次元平面上の位置情報と共にを行う。すなわち、組織切片にマトリクスを塗布し、質量分析で切片平面を走査する。まず凍結させた試料から切片を作成する。切片の厚さは $10\mu\text{m}$ 以下のとき、最大の感度を得られる。これを導電性素材(主に酸化インジウムスズ)により表面をコートしたスライドガラスに載せ、測定対象により必要に応じて前処理を行う。例えばタンパク質を見たい場合、組織上消化法(on-tissue digestion)という処理方法がある。この手法ではタンパク質の変性後、微量量のトリプシン溶液を分注し、組織上で消化する。これによりタンパク質の組織上での

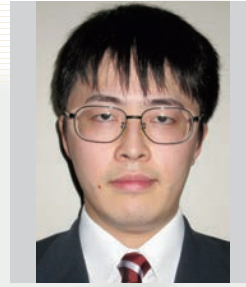
拡散を最小限に抑えつつ、大きなタンパク質分子をペプチドに消化して検出できるようになる。一方、リン脂質や中性脂質、糖脂質などの脂質分子の検出では組織上での位置情報が失われやすいため、洗浄は行わない。次にマトリクスを表面塗布する。マトリクスの選択は過去のデータから経験的に予測する。この工程ではマトリクス結晶が均一かつ微細に形成されることが測定精度の向上に重要となる。スプレーから組織上へマトリクスを噴霧するスプレーコーティング法や高温高圧によってマトリクスを蒸発させて塗布する蒸着法などがある。最後に試料を質量分析装置にセットして測定を開始する(図1)。

データ解析

得られるデータは組織像と測定した各ポイントにおけるマススペクトルである。解析では得られた網羅的データから意味のある分子を抽出することができる。例えば特定の m/z 値に着目して、そのシグナルが組織上でどのように分布しているのかが見ることができる(図2)。また、MSnを測定しておき、分子を同定することも可能であるため、特定分子の分布を示すことができる。図2は脊髄損傷時の脊髄での各ホスファチジルコリン分子の変化を、コントロール及びMR16-1(抗インターロイキン6受容体抗体)投与マウスと比較した結果である。IMSを用いることで脊髄損傷時におけるIL-6受容体阻害による脂質への影響を、損傷部とその周辺という形を保ったまま分析できた。さらに統計的手法を組み合わせることでデータを抽出することもできる。我々はノックアウトマウスと野生型マウスの組織のイメージングを行い、この2つのサンプル間で主成分分析を行うことで差のあるシグナルを抽出することに成功している。その他に、薄層クロマトグラフィーの検出にIMSを使用することで、高感度に脂質を検出することなども可能である。

おわりに

質量顕微鏡法は質量分析法の持つ精密性、網羅性を組織平面上へと拡張する方法である。特に脂質、低分子のイメージングに威力を発揮し、脂肪酸組成の異なる脂質も分けて捉えることができる。また現在、 $10\mu\text{m}$ 以下のレーザースポット間隔での測定が可能になっており、1細胞分析なども行われている。IMSは特定の標識を必要とせず、原理的には測定範囲にある全てのイオン分子が測定可能であり、応用法の開発も進んでいる。免疫学の分野においても微細領域での詳細な局在の解



浜松医科大学医学部

佐藤 駿平 / 瀬藤 光利

析のための有用なツールとなるだろう。

参考文献

- 1) 瀬藤光利 質量顕微鏡法:イメージングマスペクトロメリー実験プロトコル シュプリンガー・ジャパン, 2008
- 2) 瀬藤光利 質量顕微鏡法 Yakugaku Zasshi, 2012
- 3) Arima H, Hanada M, Hayasaka T, Masaki N, Omura T, Xu D, Hasegawa T, Togawa D, Yamato Y, Kobayashi S, Yasuda T, Matsuyama Y, Setou M. Blockade of IL-6 signaling by MR16-1 inhibits reduction of docosahexaenoic acid-containing phosphatidylcholine levels in a mouse model of spinal cord injury. *Neuroscience*. 2014
- 4) Yao I, Sugiura Y, Matsumoto M, Setou M. In situ proteomics with imaging mass spectrometry and principal component analysis in the Scrapper-knockout mouse brain. *Proteomics*. 2008
- 5) Goto-Inoue N, Hayasaka T, Sugiura Y, Taki T, Li Y-T, Matsumoto M, Setou M. High-sensitivity analysis of glycosphingolipids by matrix-assisted laser desorption/ionization quadrupole ion trap time-of-flight imaging mass spectrometry on transfer membranes. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2008

図 1: 質量顕微鏡測定の流れ (参考文献 2 より転載)

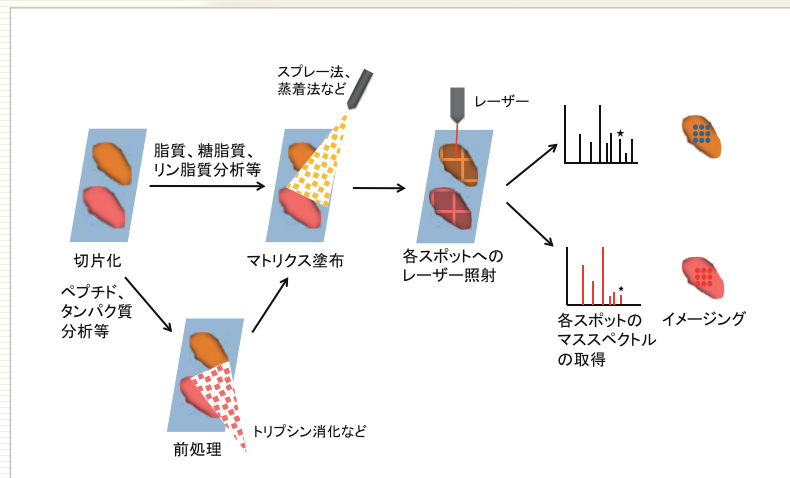
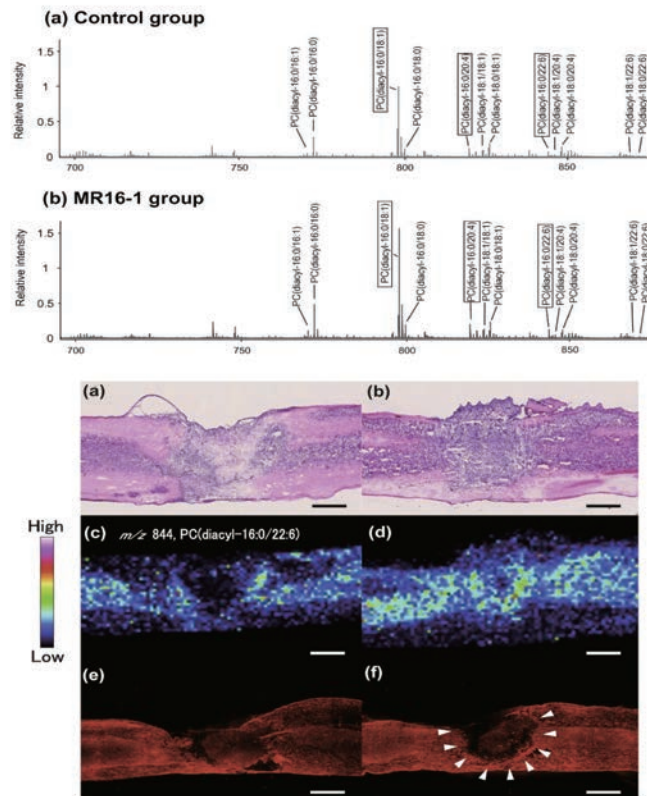


図 2: 質量顕微鏡の分析例 脊髄損傷時の脂質分布 (参考文献 3 より転載)

脊髄損傷後 7 日目の脊髄のマスペクトル。コントロール及び MR16-1 (抗インターロイキン 6 受容体抗体) 投与マウス (上: スペクトル a, b)。スペクトル内の、ホスファチジルコリン (PC) の各分子種をピックアップして示している。いくつかの PC 種で差が見られる。

脊髄損傷後のコントロール (下: 組織像 a, c, e) 及び MR16-1 投与マウス (下: 組織像 b, d, f) の組織像。HE 染色像 (組織像 a, b)、IMS による PC(diacyl-16:0/22:6) m/z 844 シグナル像 (組織像 c, d)、GFAP 抗体染色像 (組織像 e, f)。

スケールバー: 500 μ m。MR16-1 投与マウスの脊髄の癩痕部に PC(diacyl-16:0/22:6) シグナルの集積が見える。



第22回マクロファージ分子細胞生物学 国際シンポジウム(MMCB2014)

“おもてなしは、ディスカッション”



兵庫医療大学・薬学部・生体防御学

田中 稔之

本年6月2日と3日の両日にわたり、神戸商工会議所において第22回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム(22nd International Symposium on Molecular and Cell Biology of Macrophages: MMCB2014)を開催しました。本シンポジウムはマクロファージ分子細胞生物学研究会(松島綱治会長)が主催し、マクロファージや樹状細胞に関するホットなトピックスを取り上げ、年ごとにテーマを定めて集中的に討論を深める小規模ながら密度の濃い国際シンポジウムです。

今回は、全体テーマを "Macrophage in Maintenance of Tissue Homeostasis and Disease" とし、狭義の生体防御にとどまらないマクロファージの役割を俯瞰できるよう、免疫学の外側にも目を配りながらプログラムを立案し、「マクロファージの分化と機能」「自然認識と代謝」「炎症・免疫応答と疾患」「癌微小環境とマクロファージ」に関するセッションを設けました。ランチタイムスペシャルレクチャーでは、「腸内細菌」と「アジュバント認識」を取り上げました。シンポジウムには Nlrp3 inflammasomeと個体レベルの老化の関連を指摘し

たVishwa Deep Dixit 博士 (Yale University, USA) をはじめとする6名の海外講演者と15名の国内講演者をお招きし、選りすぐりのトピックスをお話いただきました¹。

2日間のシンポジウムは7カ国から124名の参加者が集い、レクチャーに触発された討論に溢れました。併せて開催したポスターワークショップでは、31題のポスター発表から若手研究者による3つの優秀なポスター発表を表彰しました。そして、これまでの本邦のオリジナルな成果を踏まえ、組織常在性マクロファージの起源と機能を継続的に追求したいとする松島会長のConcluding Remarksで締めくくられました。また、シンポジウム終了後に、トップランナーにお話いただいたプログラムに加え、よい雰囲気の中で活発な討論をエンジョイできたとの声が多く寄せられたことは、開催責任者として大きな喜びでした。準備と運営に携わった研究室のスタッフにあらためて感謝します。次回は、日本がん免疫学会との共催で、がん免疫療法・マクロファージ国際会議2015として、2015年7月9日から11日の3日間にわたり、東京で開催の予定です。

1. プログラムは <http://www.huhs.ac.jp/studygroup/mmc2014/index.html> から参照ください。



写真上 MMCB2014 会場全景
写真左 ディスカッションのひとこま

RIKEN IMS-JSI 国際シンポジウム 2014に参加して



理化学研究所 統合生命医科学研究センター
免疫細胞システム研究グループ

茂呂 和世

6月26、27日の2日間、免疫学会(JSI)と理研統合生命医科学研究センター(IMS)の共催で行われたRIKEN IMS-JSI 国際シンポジウムに、黒崎知博運営委員長のもと、運営委員の1人として参加させていただいた。このシンポジウムは今年で9回目の開催で、大学、研究所、企業、病院、政府関係から387名の参加者を迎え、例年通り横浜パシフィコにて盛大に開催された。世界的に最先端の研究を行う外国人研究者10名、日本人研究者10名のシンポジストによる講演は、数あるシンポジウムの中でもトップクラスのクオリティーで、免疫細胞の分化から、免疫細胞と他の細胞の相互作用、ヒトの免疫研究にいたるまで、多彩な最新の研究を参加費無しで聞ける、至れり尽くせりのシンポジウムである。

このシンポジウムではアンケートの記入をお願いしているが、そこに書かれていた1人の外国人学生からの意見を紹介したい。「The English level of Japanese researchers should be improved.」

まことに痛い意見である。免疫学会では数年前からワークショップの英語化が進められている。実は私はこの英語化が始まった最初の年、英語での発表を拒否した1人だった。ワークショップにはたくさんの方が参加するため、ただでさえ難しい免疫研究を英語によってさらに難しくする必要は無いのではないかと考えたからである。しかしながら、いくつかの国際学会で、英語圏ではない学生の高い英語力を目の当たりにし、先進国であり、高い研究レベルを誇る日本の英語力の低さに疑問を感じ、現在では免疫学会の英語化を支持している。昨年の学術集会で、ある外国人研究者から「日本人の英語は聞いてもよく分からない」と言われた。別の外国人研究者からは、「日本人の英語力は今は低いが、免疫学会が英語化したことで日本人の英語に対する意識は徐々に改善され、5年後は研究レベルに見合う英語での討論ができると信じている」と言われた。国内で国際シンポジウムが数多く開催される昨今、研究内容だけでなく、国際社会に恥じない英語力も身につけられるよう、私自身日々努力を重ねていきたい。

RIKEN IMS-JSI国際シンポジウムは、IMSで行われるサマースクールに参加した外国人学生も参加することから、学生にとっても同年代の外国人研究者とふれ合うまたとないチャンスとなる。日本に居ながらにして国際交流を楽しめ、トップレベルの研究者の話が無料で聞けるこのシンポジウムに来年も是非たくさんの方に来ていただきたい。



第79回 日本インターフェロン・ サイトカイン学会 学術集会を終えて



北海道大学
遺伝子病制御研究所 分子生体防御分野

高岡 晃教

全国一の広さを誇る北海道大学内のキャンパスがまばゆい緑色で飾られる2014年6月19日(木)、日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会の幕が開けました。午前8時50分からの開会式から、すでに医学部学生会館「フラテ」ホールの400席余りの席は多くが埋まっている状態でありました。本学術集会は、今年で79回目。遡ること1954年、当時東大伝染病研究所(現、医科研)の長野泰一教授が小島保彦先生とともに、世界で初めて「ウイルス抑制因子」(その3年後にIsaacs A.とLindenmann J.博士らによってインターフェロン(IFN)として報告)の存在を実証しましたⁱ。したがって、今回は長野博士らによる「ウイルス抑制物質」の発見から、ちょうど70周年という節目を迎える記念すべきものとなりました。本集会のテーマは、「基礎と臨床をつなぐサイトカインケモカイン研究」という副題のもと、「疾患におけるサイトカインシグナル」という形で設定され、サイトカインシグナルという観点からは(1)アレルギー・喘息、(2)自己免疫・炎症性疾患、(3)腫瘍、(4)感染症という4つの疾患領域に分けられ、さらに5つめは、(5)疾患とケモカインという全5つのセッションが組み込まれました。それぞれのセッションは、柱となる教育講演1演題の後、続いて4~5つのシンポジウム講演が行われ、各疾患領域における各種サイトカインシグナルについて、未公表を含む最新の知見が発表されました。2日目には、谷口維紹先生(東大)と岸本忠三先生(阪大)による特別講演も行われました。谷口先生は、DAMPの1つであるHMGB1タンパク質による炎症や免疫への制御をはじめ、IRF転写因子が関わる新しいがん細胞認識およびがん抑制機構についてのデータを含め、自己分子の質的、量的変化による自然免疫活性化誘導についてご発表されました。一方、岸本先生は、ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体(Tocilizumab)の各種臨床応用例にはじまり、さらに自己免疫疾患におけるIL-6過剰産生の機序に関連して、Arid5aとregnase-1のバランスによる転写後調節機構の最新の結果をご発表されました。本特別講演では、立ち見ができるほど多くの方が参加され、会場は熱気に包まれておりました。2日間に渡り、400名を越す参加者の記帳があり、本学会の創始者である長野博士の母校の北大医学部のホールを舞台に、包括的なプログラムの下、サイトカイン研究者をはじめ、医療従事者や学生など多くの方々にとって良い研究交流の場となりました。これも本学会や北大の関係者をはじめ、ご参会いただいた皆様のお陰でございます。心より深く感謝申し上げます。

ⁱ(Y. Nagano et Y. Kojima: Pouvoir immunisant du virus vaccinal inactif, par des rayons ultraviolets. C. R. Seances Soc. Biol. Fil. 148: 1700-1702, 1954)

フラテホール(上段左右2枚)とランチン(右下段)での講演の様子。ポスターセッションでのコマ(左下)



Tadamitsu Kishimoto Int

KEYSTONE SYMPOSIA 2014

Whistler, Canada



WPI Immunology Frontier Research Center,
Osaka University

Dennis O. Adeegbe

The afore-mentioned meeting took place on March 9-14, 2014 with robust participation from a diverse demographic of scientists both from academia and industry. Due to the generous support provided by the Tadamitsu Kishimoto International Travel award, I was able to participate in this meeting. Many topics were carefully selected to echo the overall theme of the meeting through oral and poster presentations. These include: contributory roles of infection and/or inflammatory signals to cancer initiation and progression, the impact of microbiome on cancer, as well as diverse immune cells within the tumor microenvironment. Suppressive cell types such as myeloid-derived suppressor cells and T regulatory cells in particular received a fair amount of attention and my presentation was one of many that dealt specifically with this issue. At my poster session, I engaged in active discussions with various scientists, describing our work on how T regulatory cells contribute to promoting a dysfunctional phenotype on tumor-infiltrating CD8+ T cells. Overall, this was a very rewarding experience in that I had the opportunity to network and interact with leading experts in the field, and came home with new ideas and perspectives. For that, I am grateful to the travel award committee.

Keystone Symposia 2014 に参加して



New York University School of Medicine

植畑 拓也

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。今回、私は2014年2月にコロラド州キーストンで開催されましたKeystone symposia-The NF-kappaB System in Health and Diseaseに参加する機会を得ました。幸運にもShort Talkの演題に選ばれ、多くの第一線の研究者の前で口頭発表することができ大変貴重な経験をさせて頂きました。

発表は口頭発表とポスター発表で行われ、私は「RNaseによるT細胞の活性化制御」に関して発表して参りました。私たちが同定したRegnase-1は当初マクロファージを中心として研究しておりましたが、Regnase-1はT細胞でも重要な機能を有していることを報告しました。特にT細胞におけるRegnase-1は、元来T細胞受容体下流でNFκBシグナルに重要とされるMalt1によって切断されることが、T細胞でのmRNA安定性制御に非常に重要であることを証明しました。偶然にも、Magot Thome博士はLymphoid Signaling Systemsのsessionで同じく演者として、Malt1/paracaspaseに関する知見を報告され、session後に直接議論をする機会もあり大変有意義な時間を過ごすことができました。シンポジウムの後半にはRichard A. Flavell博士の「NLRP6によるgoblet cellの粘液分泌制御」に関する研究がタイムリーに報告されるなど (published: February 27, Cell)、最後まで会場は盛り上がりを見せていました。さらに、1日の後半はポスター発表で構成されており、さらに多くの研究者と自由な議論場を持つことができました。

今回の学会を通じて国外の研究者と交流する機会を得ることで、今後の研究の発展に繋がる助言や新たな知見を得ることができました。この経験を生かして今後更に免疫学研究に進んでいきたいと思っております。最後に、このような貴重な機会を与えて下さいました、岸本忠三先生をはじめ、選考委員の先生方に深く御礼申し上げます。

International Travel Award

The 53rd Midwinter Conference of Immunologists に参加して



東京理科大学 生命医科学研究所
免疫生物学部門

大塚 静香

この度は、平成25年度 Tadimitsu Kishimoto International Travel Award を賜り、誠にありがとうございます。岸本忠三先生をはじめ選考委員会・事務局の先生方、推薦者である東京理科大学生命医科学研究所 安部良教授に心より御礼申し上げます。今回、私は2014年1月25日から28日までアメリカ Asilomarで開催されたThe 53rd Midwinter Conference of Immunologists (MCI)に参加し、「MEK/ERKシグナル伝達経路によるT細胞増殖反応制御メカニズムの解析」についての研究成果をポスター発表にて報告いたしました。発表時には、多くの海外の研究者とディスカッションすることができ、今後の研究を展開していくうえで貴重なご意見を頂きました。本学会は、“Regulation of Cell Migration”、“Signaling of Immune Receptors”、“Metabolic Regulation of Immune Response”、“Tolerance”、“Tumor Immunology”の5つのセッションで構成されており、基礎研究、臨床研究ともに充実した内容で、幅広い視野を持った研究者同士で活発な議論、質疑応答が行われていました。特に、Ronald N. Germainらの生体内イメージングを用いた免疫細胞の動態とその機能の解析や Arthur WeissらのTCRシグナル伝達経路の惹起メカニズムについての報告は興味深く、自身の研究にも関わっており、多くのことを考えさせられました。また、ポスター発表は、主に学生を含む若手の研究者で行われており、非常に良い刺激となりました。同世代の研究者とは、互いの研究内容や研究生活・環境についても話すことができ、さらに、学会期間中は、朝から夜まで学会会場で過ごし、参加者ほぼ全員が同じ場所で食事をしていたため、多くの海外の研究者とコミュニケーションをとることができました。今回MCIに参加して、研究に対するモチベーションが向上し、研究の楽しさを再確認いたしました。これらの経験を活かして、今後のさらなる研究に精進していきたいと思っております。

13th Gordon Research Conference (GRC) on Glycolipid and Sphingolipid Biology



WPI Immunology Frontier Research Center,
Osaka University

Szandor Simmons

I would like to thank the Japanese Society for Immunology (JSI), Prof. Tadimitsu Kishimoto and the Tadimitsu Kishimoto Foundation for their generosity in awarding me the Tadimitsu Kishimoto International Travel Award of the JSI. The support of the JSI allowed me to travel to the USA to present my work in Ventura, CA, at the 13th Gordon Research Conference (GRC) on Glycolipid and Sphingolipid Biology “Mechanisms Regulating Glycolipids and Sphingolipids in Physiology and Disease” in January 2014.

Attending the GRC was very beneficial as it allowed me to gain up to date information regarding sphingolipid biology in immunology and cell biology. I met several leading experts in the role of sphingosine-1-phosphate and sphingosine-receptor interaction on immunodynamics who took an interest in my work and gave some interesting feedback that I could go back and follow through.

The bursary allowed me to travel and present my abstract, which was selected for poster presentation. I presented a poster entitled “Lymphocytes caught before the act – how Spinster-homologue-2 (Spns2) controls S1P-driven lymphocyte egress from lymphoid organs”. In my presentation I focussed special attention on the S1P-specific transporter Spinster-homologue-2 (Spns2), and the active secretion of S1P by endothelial cells. This led to insightful discussions and interesting suggestions for further project development.

Furthermore, over the course of the meeting, there were excellent opportunities for networking with other experts in sphingolipid biology that will hopefully lead in the future to putative collaborations.

In summary, my attendance at the GRC was a scientifically and professionally enriching experience and I am very grateful to the JSI to facilitate my attendance.

Tadamitsu Kishimoto International Travel Award

Cancer Research Institute 21st Annual International Cancer Immunotherapy Symposiumに 参加して



大阪大学免疫学フロンティア研究センター
実験免疫学

杉山 大介

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。私は、2013年10月にアメリカ合衆国ニューヨーク市にて開催されたCancer Research Institute 21st Annual International Cancer Immunotherapy Symposiumに参加しました。本学会は、がん免疫に関する最新の研究成果を発表し討論する場であり

ます。がん免疫は近年発展してきた新しい学問であり、免疫を制御することでがんに対する新しい治療法を確立することを目指しております。中でも、がん局所に浸潤している制御性T細胞(Tregs)は、がんを排除するエフェクター細胞の機能を低下させることが知られており、その結果がんの増殖を促進させることとなります。今回参加した学術集会では、このがん局所Tregsを選択的に除去することでがんに対する免疫応答が増強されることを報告しました。本研究では悪性黒色腫患者の検体を使用し、その末梢血単核球(PBMC)および腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の解析を行いました。その結果、PBMCおよびTILにおけるCD4⁺CD45RA-FOXP3^{hi}T cells (effector-Tregs)がケモカインレセプター4(CCR4)を強発現しており、さらにこのeffector-TregsはTILに多数存在していることが分かりました。これらの結果を踏まえ、抗ヒトCCR4抗体を使用し悪性黒色腫患者検体からCCR4⁺ cellsを除去したところ、PBMCおよびTILのeffector-Tregsの数が減少しました。また、このCCR4-PBMCからがん抗原特異的なT細胞を誘導したところ、未処理PBMCよりも多くの特異的T細胞を誘導することができ、CCR4を標的としたがんに対するTregs除去治療法の確立が期待できる結果となりました。この研究成果が今後のがん治療に貢献できることを切望し、今後もより良いがん免疫治療法の確立につながる研究を行っていく所存です。

最後に、本研究結果を海外学術集会で発表する機会を与えて下さった岸本忠三先生、日本免疫学会の先生方、また研究を指導して下さいました坂口志文先生、西川博嘉先生に厚く御礼申し上げます。

Keystone Symposia (Inflammation, Infection and Cancer) で得たこと



東海大学 総合医学研究所
造血腫瘍分野

山川 奈津子

この度はTadamitsu Kishimoto International Travel Awardに選出頂き、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東京大学医科学研究所、三宅健介先生、そして現在研究を行わせて頂いている東海大学総合医学研究所、幸谷愛先生に深く感謝申し上げます。

私は2014年3月9日から14日まで、カナダのウィスラーで開催されたKeystone Symposiaへ参加しました。本学会は“Inflammation, Infection and Cancer”および“Immune Evolution in Cancer”の合同開催であったため、総勢400名強という予想以上の参加者が一堂に会しました。大きく見ると、免疫細胞をターゲットとした癌治療に向けた研究がテーマであり、特に米国に拠点を持つ製薬会社から勉強のために参加されている方が多かったことが印象的でした。このトピックに対する日本と国外との温度差を強く感じました。

私自身は“The regulation of “inflammatory niche” by tumor derived small RNAs”というタイトルでポスター発表を行いました。EBウイルス陽性B細胞リンパ腫の増殖制御には、その増殖を支持する免疫細胞集団、炎症性ニッチが必要です。このときに、腫瘍細胞自身から分泌される小分子RNAが、炎症性ニッチの活性化制御の鍵となるという内容です。最終日の発表だったこともあり、会期中にお話しをした方々が私の発表を聞きにいらしてくださったり、貴重なアドバイスを頂けたり、大変刺激になりました。

今回の学会参加は、私にとって国外で行われる国際学会への初めての参加であり、しかも面識のある先生方がどなたもいらつしゃらないという貴重な経験をさせて頂きました。それでも数日間を共に過ごす中で、お互いが何に関する研究を行っているか、どのような環境で実験を行っているか等といった話をできる方々に出会えたことがとても嬉しく、また伝えたいことが伝わるという自信にもつながりました。次に国際学会へ参加する時までには、口頭発表の機会が頂けるような研究成果を残せるよう、日々努力致します。



転写因子Foxc1は造血幹細胞・前駆細胞ニッチの形成と維持に必須である

Foxc1 is a critical regulator of haematopoietic stem/progenitor cell niche formation.

Nature 2014 Apr 24; 508(7497):536-540



京都大学 再生医科学研究所
生体システム制御学分野

尾松 芳樹

造血幹細胞・前駆細胞は、骨髄に存在する特殊な微小環境(ニッチ)によって維持されていると考えられ、これまでに様々な細胞が造血幹細胞ニッチの候補細胞として報告されていますが、その証明が確定的と言えるものはほとんどありません。例えば2003年にLiらやScaddenらが造血幹細胞ニッチとして初めて報告し、その後広く支持を集めてきた骨芽細胞も、その後のMorrisonらをはじめとする複数の報告によりその根拠は十分とは言えなくなっているのが現状です¹。またFrenetteらはNestin陽性細胞²がニッチであるという主張をしていますが、Nestin-GFP陽性細胞はGFPの発現強度や局在の異なる細胞のheterogeneousな集団であること^{3,4}や、内因性のNestinを発現していないこと⁴などから、Nestinの発現を根拠とする彼らの説もさらなる検証が必要と思われる。

一方、我々の研究グループではケモカインCXCL12が造血幹細胞の発生および骨髄へのホーミングと維持に必須であることを報告しており、その過程で骨髄に存在するCXCL12高発現細胞(CAR細胞)を同定しました^{5,6}。CAR細胞は、骨髄内腔にびまん性に分布する長い突起を持つ細胞で、骨髄の血管間に存在するだけでなく洞様毛細血管を取り囲むように局在しています。免疫組織学的解析により造血幹細胞の大部分がCAR細胞の突起に接着していることが明らかになり、CAR細胞が造血幹細胞ニッチである可能性が示唆されました⁶。そこでCAR細胞のニッチとしての機能を証明するために、CXCL12遺伝子座にジフテリア毒素受容体をノックインしたマウスを作製し、このマウスを用いてCAR細胞を成体で特異的に除去すると造血幹細胞・前駆細胞が著減することを示しました。さらに、CAR細胞を除去した骨髄では、脂肪細胞および骨芽細胞へと分化能を有する細胞が著減することを示し、CAR細胞が脂肪・骨芽細胞の前駆細胞であることも明らかにしました⁷。

これらの結果により、CAR細胞が造血幹細胞・前駆細胞ニッチとして必須の機能を有することが証明されましたが、CAR細胞がニッチとしての特性を獲得・維持する分子機構は全く不明でありました。そのため我々はCAR細胞で特異的に高発現する転写因子に着目しました。CAR細胞は骨芽細胞への分化能を持つ前駆細胞であり、骨芽細胞との共通点は少なくないと考えられますが、造血幹細胞の維持に必須のサイトカイン遺伝子の発現は顕著に高いなどニッチとしての機能には大きな差

があると考えられました。そこで、主要な転写因子ファミリーに属する多くの分子の発現をCAR細胞と骨芽細胞と比較した結果、フォークヘッド転写因子Foxc1が骨髄ではCAR細胞で特異的に高発現することを見出しました⁸。

そこで米国の久米博士よりFoxc1-floxマウスの供与を受け、Prx1-CreマウスあるいはLepr-Creマウスを用いて、骨髄の全ての間葉系細胞あるいはCAR細胞特異的にFoxc1を欠損させたマウスを作製し解析したところ、造血幹細胞及びB細胞と赤血球の前駆細胞が著減していました。さらに驚いたことに、骨髄腔は正常なCAR細胞に代わって脂肪細胞で満たされていました。残存していたCAR細胞ではCXCL12とSCFの発現が低下しており、脂肪細胞特異的遺伝子の発現が著増していました。また、初代培養CAR細胞と脂肪前駆細胞株(OP9)にFoxc1を強制発現させると、CXCL12とSCFの発現が増加し、脂肪細胞への分化が抑制されることが明らかになりました。一方、タモキシフェン投与でCreが作用するUbc-CreERT2マウスを用いて、成体でFoxc1を欠損させても、骨髄中の造血幹細胞及びB細胞と赤血球の前駆細胞の著減が認められました。以上より、Foxc1はCXCL12とSCFの発現量を増加させ、CAR細胞を成熟させる他、CAR細胞前駆細胞の脂肪細胞への分化を抑制することが示されました⁸。

本研究により造血幹細胞・前駆細胞ニッチとその機能の形成・維持に必須の転写因子がはじめて明らかになりました。今後はFoxc1を足がかりにしてその上流や下流の分子機構を解析することにより、ニッチに必須の新規分子基盤の解明を目指して研究を遂行したいと考えています。最後になりましたが、素晴らしい研究環境を与えていただくと共にご指導下さった長澤丘司教授にこの場を借りまして厚く感謝申し上げます。

References

- 1) Morrison, S.J. & Scadden, D.T. *Nature* 505, 327–334 (2014).
- 2) Méndez-Ferrer, S. *et al.* *Nature* 466, 829–834 (2010).
- 3) Kunisaki, Y. *et al.* *Nature* 502, 637–643 (2013).
- 4) Zhou, B.O. *et al.* *Cell Stem Cell* 15, 154–168 (2014).
- 5) Ara, T. *et al.* *Immunity* 19, 257–267 (2003).
- 6) Sugiyama, T. *et al.* *Immunity* 25, 977–988 (2006).
- 7) Omatsu, Y. *et al.* *Immunity* 33, 387–399 (2010).
- 8) Omatsu, Y. *et al.* *Nature* 508, 536–540 (2014).

アスピリンの副作用 — 皮膚創傷治癒の遅延 — の 発現メカニズムの解明



順天堂大学大学院医学研究科
生化学第一講座

佐伯 和子

12-Hydroxyheptadecatrienoic acid promotes epidermal wound healing by accelerating keratinocyte migration via the BLT2 receptor. The Journal of Experimental Medicine 2014 Jun 2; 211:1063

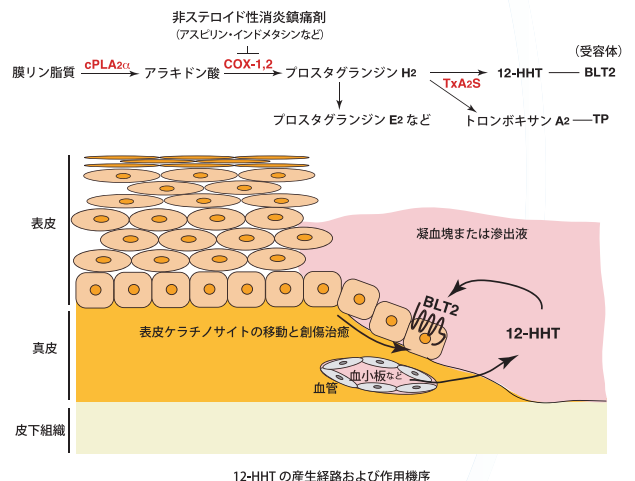
アスピリンは解熱鎮痛薬や血栓予防薬として世界中で広く使用されていますが、消化管粘膜障害や出血傾向といった副作用も報告されています。アスピリンはシクロオキシゲナーゼ(COX-1および2)のセリン残基をアセチル化して不可逆的に失活させるため、アスピリンの効能や副作用はCOX依存的に産生される生理活性脂質の産生量低下により引き起こされます。COX依存の脂質のなかでも、プロスタグランジン類やトロンボキサン₂(TxA₂)に関しては古くから研究が進んでおり、多くの生理作用が報告されてきました。一方、炭素数17の脂肪酸である12-ヒドロキシヘプタデカトリエン酸(12-HHT)はCOX依存的に産生されることは知られていましたが、生理活性を持たない単なる副産物として考えられていました。2008年に、当研究室の奥野らがロイコトリエン第二受容体(BLT2)の生体内高親和性リガンドを探索する過程で12-HHTを同定し、12-HHTもまた生理活性脂質であることが示唆されました。

12-HHTが血液凝固の際に血小板で産生されることや、BLT2が皮膚や腸管の上皮細胞に発現していることから、私たちは皮膚の創傷治癒に12-HHT/BLT2シグナルが関与している可能性を考えました。また興味深いことに、皮膚科の教科書には創傷治癒の遅延を引き起こす要因の一つとしてアスピリンの投与が挙げられていましたが、その副作用発現メカニズムは全く不明でした。私たちは、アスピリン投与による12-HHTの産生低下が皮膚の創傷治癒遅延の原因となっている可能性も想定し、実験を行いました。野性型およびBLT2欠損マウスの背側皮膚に円形の穴をあけて傷の治癒する速度を観察したところ、BLT2欠損マウスでは治癒が遅延しました。また、野性型マウスにアスピリンを経口投与するとBLT2欠損時と同様の治癒の遅延が観察されましたが、BLT2欠損マウスではアスピリン投与の効果は全く観察されませんでした。更に、創傷部位の滲出液中には時間依存的に12-HHTの蓄積が観察されましたが、この蓄積はアスピリン投与により完全に消失しました。これらのことから創傷時に産生される12-HHTが創傷治癒に寄与している可能性が考えられましたので、12-HHT産生に関与するもう一つの酵素であるTxA₂合成酵素(TxA₂S)の欠損マウスを用いて同様の皮膚創傷治癒の実験を行いました。また、TxA₂Sは12-HHTとTxA₂の両方を産生することから、TxA₂受容体(TP)の欠損マウスでも同様の実験を行いました。その結果、TP欠損マウスでは治癒の速度は正常でしたが、TxA₂S欠損マウスでは治癒が遅延しており、12-HHT/BLT2シグナルが皮膚創傷治癒を促進することが示されました。また、皮膚の組織学的解析やin vitroの解析から、12-HHT/BLT2シグナルは表皮細胞の増殖・真皮細胞の分化および機能・免疫細胞の浸潤には影響を与えず、表皮細胞の移動を亢進させることで皮膚の再上皮化を

促進していることが明らかとなりました。更に、アスピリン投与で観察された12-HHTの産生低下と皮膚創傷治癒の遅延は、他のCOX-1,2阻害剤であるインドメタシン投与においても観察されましたが、COX-2への選択的阻害剤であるセレコキシブ投与では観察されませんでした。このことは12-HHTの主たる供給源である血小板では主にCOX-1が発現して機能していることと矛盾しない結果と考えられます。

糖尿病では皮膚の創傷治癒が遅延することが知られており、重篤な場合は細胞が壊死して足の切断に至る場合もあります。そこで、糖尿病におけるBLT2作動薬の皮膚創傷治癒の促進効果を調べることにしました。糖尿病モデルマウス(*db/db*)の皮膚創傷部にBLT2作動薬を塗布して治癒速度を測定したところ、皮膚の再上皮化が亢進し、創傷治癒が促進されることが明らかとなりました。皮膚の再上皮化を促進する薬剤はこれまでのところ開発されておらず、BLT2作動薬は有力な候補となり得るのではないかと考えられます。また、創傷治癒は再上皮化のほかに、真皮細胞による傷口の収縮や血管新生も重要であることが知られています。BLT2作動薬とその他の薬剤を組み合わせることで、難治性皮膚創傷により効果的な治療法が開発されると期待しております。

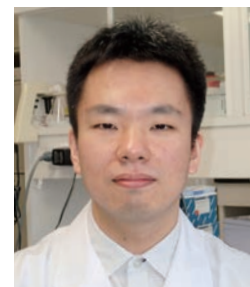
本研究は横溝岳彦先生の指導の下、留学生の劉珉さんと共に行ったものです。最後になりましたが、皮膚に関して知識の乏しかった私たちに専門的な助言や解析をして下さいました京都大学皮膚科の梶島健治先生、中溝聡先生、また種々の遺伝子改変マウスの分与・御助言・御協力を下さいました諸先生方に、この場をお借りして心より御礼申し上げます。





腫瘍抑制因子 MeninはBach2の発現調節を介してCD4 T細胞の老化とサイトカイン産生を制御する

The Menin-Bach2 axis is critical for regulating CD4 T-cell senescence and cytokine homeostasis.
Nature communications 2014 Apr 2; 5: 3555



愛媛大学医学部附属病院
先端医療創生センター

桑原 誠

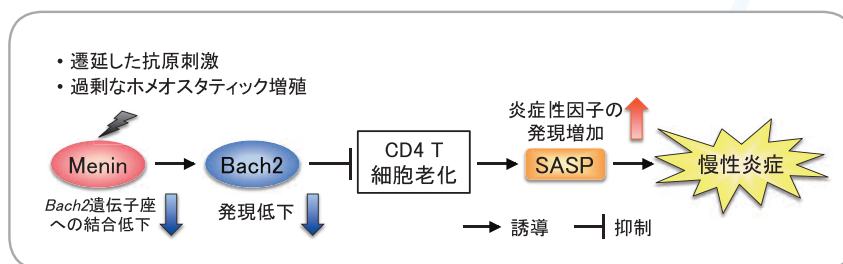
老化した細胞は炎症性サイトカインなどの炎症性因子を分泌し、周辺組織に遷延した前炎症状態を形成することが知られています。老化した細胞における炎症性因子の高発現は、Senescence-associated secretory phenotype (SASP)として様々な細胞で報告されています。SASPによって誘発される前炎症状態は、インフラメージング(Inflammaging: Inflammation + Aging)とも呼ばれ、加齢とともに増加する自己免疫疾患や代謝性疾患の発症、発がん・がん転移の増加と関連していると考えられています。インフラメージングの誘導には、免疫担当細胞の老化が関与しており、なかでも、T細胞の老化が大きな影響を及ぼすと考えられています。しかしながら、T細胞老化の分子機構は、未だ不明な点が多く、インフラメージングへの関与も完全には証明されていません。今回、私たちはCD4 T細胞老化の分子メカニズムを解明する目的で研究を行い、腫瘍抑制因子Menin(多発性内分泌腫瘍症I型の責任遺伝子)が、末梢CD4T細胞の老化の調節に関与していることを新たに発見しました。

T細胞特異的Menin欠損マウスのCD4T細胞は、コントロールの野生型CD4 T細胞に比べ、抗原刺激後の早期に、細胞増殖の低下、senescence-associated β -galactosidase (SA- β gal)活性の上昇、SASPの誘導、RelAの遷延した活性化などの老化した細胞に特徴的な表現型を示しました。また、T細胞特異的Menin欠損マウスでは、リステリア感染モデルにおいて2次免疫応答が誘導されないこと、*in vitro*分化系では、Menin欠損エフェクターCD4 T細胞からのTh2サイトカイン産生が亢進するものの、OVA誘発アレルギー性気道炎症モデルでは、Th2依存性2次免疫応答が著しく低下することがわかりました。これらの結果は、Meninの欠損により、抗原特異的なCD4 T細胞が早期に細胞老化をきたし、生体内で維持されないことを示唆していると考えられました。

そこで、私たちは、Meninの標的遺伝子の同定を試み、転写抑制因子Bach2を候補分子として見ました。Bach2は、T細胞やB細胞、肥満細胞に高発現する分子で、T細胞のナイーブ性の維持、Tregの分化・機能調節を介したサイトカイン産生制御、メモリーB細胞やプラズマ細胞の分化に関与することなどがこれまでに報告されています。Menin欠損エフェクターCD4T細胞にBach2遺伝子を導入することで、Menin欠損CD4 T細胞で認められる早期のSA- β gal活性の上昇、SASPの誘導、RelA活性の遷延、Th1・Th2サイトカインの産生亢進が抑制されました。さらに、Bach2欠損CD4 T細胞においてもMeninと同様なSASP様形質の誘導、RelAの遷延した活性化、Th1・Th2サイトカインの産生亢進などが認められました。また、エピゲノム解析の結果、Meninは、Bach2遺伝子座のプロモーター領域に結合し、ヒストンアセチル化酵素の1つである PCAFをリクルートすることでヒストンH3をアセチル化して、Bach2の発現を維持していることがわかりました。

以上の研究結果から、Menin-Bach2経路がCD4T細胞老化の制御に関与していることが、初めて明らかとなりました。また、遷延した抗原刺激によってMenin結合活性が低下し、Bach2などのMenin標的分子の発現が維持できなくなることでCD4 T細胞老化が促進され、炎症疾患の増加を引き起こす可能性も示唆されました(図)。

今後は、T細胞老化の分子機構の解析をさらに進めるとともに、慢性炎症への関与についても明らかにしたいと思っております。また、これらの成果を基盤として、人為的な細胞老化の制御方法が開発できれば、加齢に伴う疾患への新規治療法が提案できるのではないかと考えています。



Menin-Bach2 経路による T 細胞老化制御

Menin は Bach2 の発現調節を介して CD4 T 細胞の老化を制御しています。遷延した抗原刺激や過剰なホメオスタティック増殖により、Menin は Bach2 の発現を維持できず、細胞老化が促進され、炎症性因子の発現増加に伴い、炎症が誘発されると考えられます。



レチノイン酸の代謝酵素である Cyp26b1 を介した皮膚線維芽細胞による マスト細胞の鎮静化とその破綻。



東京大学医科学研究所
感染免疫部門 炎症免疫学分野

倉島 洋介

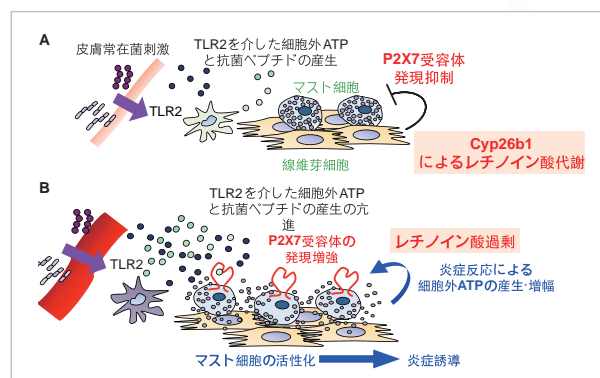
The enzyme Cyp26b1 mediates inhibition of mast-cell activation by fibroblasts to maintain skin-barrier homeostasis.
Immunity, 40, 530-541 (2014)

マスト細胞は宿主防御細胞として寄生虫や細菌感染の際に重要な役割を果たす一方で、生体にとり好ましくないアレルギー疾患や炎症性疾患の発症にも関与している。マスト細胞は好中球などの免疫細胞とは異なり、未熟な細胞(マスト細胞前駆細胞)のまま骨髄から血液へと放出され、各々の組織に辿り着いたのち成熟するという特徴をもつ。そのため、マスト細胞はそれぞれの組織の微小環境に適応した形質に成熟すると推察される。そこで、からだの様々な組織に存在するマスト細胞の遺伝子発現を比較したところ、P2X7とよばれる細胞外ATPに対する受容体の発現が特徴的であることを見出した。P2X7受容体は腸管や腹腔、肺に存在するマスト細胞においては発現が認められるのに対して、皮膚マスト細胞のみ発現レベルが極めて低いことが認められた。興味深いことに、P2X7受容体を発現するマスト細胞をマウス皮内に移植すると移植後数日でP2X7受容体の発現レベルが低下することが示された。このことから、皮膚の特殊な環境もしくは皮膚に選択的に存在する因子が、P2X7受容体の発現に影響を及ぼしていることが示唆された。以上のような研究を進める中で、このP2X7受容体の発現調節機構の謎を解き明かすことが、マスト細胞の組織特異性の獲得機序や組織の恒常性維持の解明につながると考えた。

P2X7受容体のリガンドであるATPは、通常細胞内に存在し代謝などのエネルギー源として働く一方で、感染や組織損傷などの際に細胞外に遊離するDanger signalとして働く。我々の先行研究から、炎症性腸疾患において大腸組織滲出ATPがP2X7受容体を介してマスト細胞を活性化させ、炎症性サイトカインなどの様々なメディエーターの産生を介して炎症の増悪化に寄与することが明らかになっている。マスト細胞の成熟および分化にはstem cell factorをはじめとした間質細胞由来因子が必須であることが知られている。実際に、皮膚組織内で線維芽細胞とマスト細胞が密に接触して相互作用していることが観察される。そこで、各組織から線維芽細胞を含む間質細胞を単離しマスト細胞と共培養を行ったところ、皮膚線維芽細胞との共培養時のみ、マスト細胞上のP2X7受容体の発現が減弱することが明らかとなった。すなわち、皮膚線維芽細胞由来因子が、P2X7受容体の発現の制御に必須であることが示唆された。次に、間質細胞の比較解析により、P2X7受容体の発現制御因子の探索を行った。その結果、ビタミンA誘導体のレチノイン酸を代謝するCyp26b1と呼ばれる酵素が他組織の間質細胞に比べ皮膚線維芽細胞で非常に高く発現していることが明らかとなった。皮膚線維芽細胞—マスト細胞共培養系に、レチノイン酸もしくはCyp26b1の阻害剤を添加するとP2X7受容体の発現が亢進することが確認された。レチノイン酸は皮膚の恒常性の維持に関与し、臨床では皮膚疾患の治療薬としてレチノイン酸を含んだ外用薬が用いられている。しかしながら

ら、過剰なビタミンA摂取の慢性的な中毒症状として嘔吐や下痢とともに皮膚障害を呈することも古くから知られている。実際に、過剰量のレチノイン酸を継続的にマウスに経口投与すると、3週間後に顕著な皮膚炎が観察されることが明らかとなった。さらに、この状況では、P2X7受容体の発現が亢進した皮膚マスト細胞が増加し活性化している様子が観察された。一方で、P2X7受容体やマスト細胞を欠損するマウスでは、レチノイン酸過剰による皮膚の炎症が起こらないことが示された。つまり、皮膚のレチノイン酸の増加によってマスト細胞のP2X7受容体の発現が増強された結果、マスト細胞が活性化し慢性的な炎症が導かれると説明できる。P2X7受容体は、物理的ストレスによって放出される細胞外ATPのみならず、皮膚常在菌-TLR2シグナルを介して産生される抗菌ペプチドを認識することから、リガンドが豊富に存在する皮膚の特殊な環境に応じて、線維芽細胞によってマスト細胞の性質が調整されている可能性が示唆された。

組織環境に適応して成熟を遂げるマスト細胞が可塑性を示すことが本研究から明らかとなり、組織特異性の調節の破綻が慢性炎症を導く一つの例が新たに見出された。本研究を通じて、皮膚組織の恒常性の維持に必要なマスト細胞上のP2X7受容体の発現低下が、線維芽細胞の環境整備によってなされていることが明らかとなった。レチノイン酸代謝酵素の発現は、アトピー性皮膚炎や円形脱毛症といった皮膚疾患で変化していることが最近報告されている。このような疾患の背景に、今回明らかとなったマスト細胞—線維芽細胞の恒常性の破綻が関与しているかもしれない。今後は、このような視点から疾患の発症メカニズムを解析することで、新たな治療法の確立につなげたいと考えている。



レチノイン酸の代謝酵素である Cyp26b1 を介した皮膚線維芽細胞による マスト細胞の鎮静化と破綻

A. Cyp26b1 によるレチノイン酸による恒常性の維持。
B. Cyp26b1 によるレチノイン酸代謝の破綻およびレチノイン酸過剰症。



樹状細胞との出会い



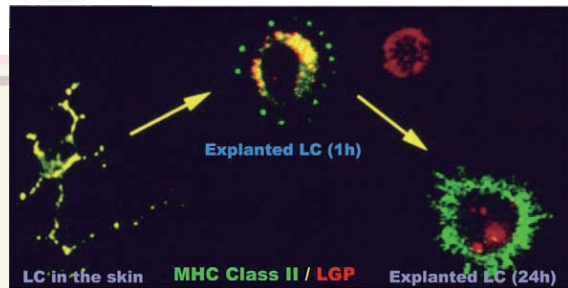
京都大学大学院生命科学研究所
生体制御学講座

稲葉 カヨ

1978年京都大学理学部動物学教室の村松繁先生の研究室で助手になった私のテーマは、*in vitro*抗体産生応答における脾マクロファージのアクセサリ細胞としての機能を解析するというものである。それまでに、Michel-Duttonの培養系において、T細胞とB細胞のいわゆるリンパ球だけでは抗体産生応答が誘導できず、付着性の脾細胞が必要とされることが明らかにされていたためである。付着性の細胞といえばマクロファージしか念頭に無かった時代である。しかし、実験は難航した。そんなとき、目についたのが1973年にSteinmanとCohnの連名で出された“Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice”と題する樹状細胞(Dendritic cells:DC)の論文である。1979年までに4報の続報を見て、「マクロファージだと考えて扱っている細胞集団にはDCが混入しており、この細胞こそが目指すアクセサリ細胞、今でいうところの抗原提示細胞ではないか」と考えた。これが、DCとの出会いであり、私の研究の出発点である。

その後の研究の進展に伴い、マクロファージのみでは応答は誘導されないが、少数のDCがマクロファージに混入していると応答が誘導されるという結果が得られた。かなり後になって、この作用はマクロファージが産生するGM-CSFの効果によるものでも明らかになった。論文として報告したこの結果を1981年秋の“Naito Foundation International Symposium on Self-Defense Mechanisms -Role of Macrophages”で発表する機会を得て、これがCohn教授の目に留まり、ロックフェラー大学におけるSteinman博士との共同研究を提案された。これを受けて、翌年10月に2年間の予定で渡米した。結果的に、帰国後も共同研究を継続し、それは彼の脾腫発見の後まで続いた。

ロックフェラー大学での最初の研究では、33D1抗体を用いて非付着性細胞からDCを除去することによって抗体産生応答が消失し、精製したDCを添加することにより応答が回復することから、DCが抗原提示機能を持つことを示した。また、この過程では、DCがT細胞を活性化し、B細胞応答を誘導する液性因子を産生すること、同じMHCを発現するDCとB細胞に対してT細胞がclusterを形成して抗体産生応答を誘導することも明らかとなった。一方、Allo-MLRで形成されるcluster中で増殖したT細胞はDCと同じMHCを発現する静止期B細胞やマクロファージに反応するが、non-cluster画分のT細胞は他のMHCに対しては反応するが、DCが発現していたMHCには反応しないことから、cluster形成はMHCに特異的であり、ナイーブT細胞と活性化T細胞においては、増殖に必要な刺激が異なることも明らかになった。また、これらcluster形成にはLFA-1が必須であることも判明した。また、DCは直接CD8⁺T細胞をキラーT細胞へと活性化できることも示された。



他方、生体内DCの一種であるランゲルハンス細胞(LC)は培養によりナイーブT細胞に対する強力な活性化能を獲得するが、調製直後の未熟なLCも活性化T細胞の再刺激には有効であること、しかし抗CD3抗体を介する刺激においてはLC上のFcR数は減少するが成熟したLCの方が有効であり、およそ数十の分子を介した相互作用がT細胞増殖を導くこと、このようなLCのT細胞活性化における機能的成熟はMHC IIの新規合成とB7の発現上昇によるものであることも示された。また、DCの成熟による変化は抗原の捕捉能とは逆相関関係にある事も明らかになった。後述する*in vitro*でのDC誘導系が確立されたことにより、DCにおける成熟に伴う抗原提示能の解析が進み、成熟に伴うMHC IIの合成に関する制御、死細胞の捕捉とMHC IIを介する提示、抗原提示に至るライソソームでのプロセッシングとMHC II-ペプチド複合体形成、細胞表面への輸送に関する多くの知見も得られた。

生体内DCについても、抗原を投与したマウスから調製されるDCが特異的T細胞を活性化できることが抗CD11c抗体を用いたDCの除去により確認され、調製直後の脾DCに抗原を取り込ませてマウスに接種すると、所属リンパ節でのみ抗原特異的T細胞活性化が誘導されることも明らかとなった。さらに、生体内DCは自己由来の蛋白をMHC IIを介して提示していること、アポトーシス細胞を捕捉して、クロスプレゼンテーションを行うのは主にCD8⁺ DCであり、定常状態においてはCD4ならびにCD8 T細胞の免疫寛容を誘導することなども示された。

*In vitro*での前駆細胞からのDCの誘導に関しては、機会ある毎に色々試していたが、好中球が初期に増殖するため成功することはなかった。しかし、調製直後のランゲルハンス細胞の生存にGM-CSFが寄与することが判明し、遺伝子組み換えGM-CSFが使用可能になったので、リンパ球を除いた末梢血に添加して培養したところ、DCの出現が確認された。これによって、DCがどのように分化してくるのかが明らかとなり、骨髓細胞の場合は初期に増殖する好中球を除けば、DCの増殖分化誘導が容易であり、多数の細胞の調整が可能になった。また、この過程で分化してきた未熟なDCは食作用能をもち、抗原を取り込ませたDCを生体に投与することによって、強力な特異的免疫応答を誘導できることも示された。さらに、コロニー形成法によりDCは好中球/マクロファージと共通の前駆細胞から誘導されてくることも明らかとなった。骨髓細胞からのDCの分化誘導が可能になったことを受け、多くの研究者がマウスモデルにおけるDCを用いた細胞療法に関する研究を開始した。

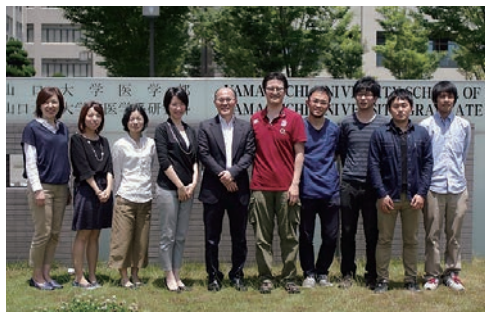
一方、ほとんど同じ時期に、Banchereauのグループから骨髓前駆細胞にGM-CSFとTNF- α を添加して、2年程遅れてSallustoとLanzavecchiaが末梢血単球にGM-CSFとIL-4を添加することにより、ヒトDCが誘導できることが報告され、ヒトの抗腫瘍免疫応答の誘導における臨床における細胞療法も始められ、現在は多くの医療機関で実施されるようになっている。



新しい研究室を開くにあたって

私の研究室立ち上げストーリー 研究員募集のお知らせ

新しい研究室から



山口大学大学院医学系研究科 免疫学分野 **玉田 耕治**

はじめまして。山口大学大学院医学系研究科・免疫学教室を主宰している玉田耕治です。現職には2011年5月に着任していたのですが、今回紹介の機会を頂きましたので、遅ればせながらご挨拶させていただきます。拙文ですかお付き合いください。

「新しい研究室を開くにあたって」ということですが、実は私はこれまでに3回研究室を立ち上げた経験があります。しかもそのうち2回は米国で!! まずは2004年、最初の留学場所であったMayo ClinicからJohns Hopkins大学にFacultyとして着任した時です。この時は、当時のボスであったDr. Lieping Chenと共に異動し、彼の持つ広大な研究室の一部を間借りする半独立のような状態でした。米国では、当時私のような若手研究者を積極的に独立させようとする雰囲気があり(昨今はNIHグラントも厳しいようで、各研究機関にそこまで余裕があるかどうかわかりませんが)、そのような環境を非常に有難く感じました。この時は、私が先発隊としてDr. Chenよりも前に異動し、大型機器の設置や研究試薬の送付など、いろいろと苦労したことを覚えています。

次の異動は2007年、メリーランド州立大学がんセンターにAssistant Professorとして着任しました。この時はまさしくゼロから自分の研究室を立ち上げましたので、米国でPIとして独立する際に直面する様々な経験をさせてもらいました。自分自身や研究員の雇用契約や給与査定、研究室立ち上げ資金など、大学と多くの交渉をおこない、少しでも自分に有利な条件を引き出す努力をしました。大変でしたが、この経験を通じて社会人としてもタフになりましたし、当初何もなかったラボスペースに少しずつ研究機器が入り、研究員が増えていくのを見るのは、この上ない喜びでした。

2011年に山口大学に着任した際には、米国から多くの研究試薬を運搬、送付することに苦労しました。また、多くの事が(良くも悪くも)トップダウンで迅速に決定される米国とは異なる日本の環境に戸惑うこともありましたが、いろいろな人に助けて頂き、無事に研究室を始動することが出来ました。ちなみに私の研究内容は大学院時代から一貫して腫瘍免疫応答のメカニズム解析と制御技術の開発であり、近年では免疫チェックポイント阻害や遺伝子改変細胞療法の研究を進めています。

最後になりますが、現在私の研究室では特任助教や研究員を募集しています。腫瘍免疫に興味のある方、是非ご連絡ください。一緒に最先端のがん免疫研究をしましょう。

immunol@yamaguchi-u.ac.jp
<http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~immunol/>



順天堂大学医学部免疫学 **三宅 幸子**

2013年6月より順天堂大学医学部免疫学講座を担当させていただくことになった三宅幸子と申します。これまでは研究所勤めであったため、学部学生の教育という新たな仕事に少し戸惑いながらも、スタッフの皆さんに助けていただき、何とか初年度を過ごしました。一年たってようやく新しい研究室としてスタートラインにたつことができましたので、この場を御借りして免疫学会の諸先生方にご挨拶申し上げます。

私は、東京のお茶の水駅前にある東京医科歯科大学を卒業し、隣に位置する順天堂大学で内科研修を行い、膠原病リウマチ内科医となりました。その頃から自己免疫病というものを解き明かしたいと願い、米国留学を機に研究生活にはいりました。その後、紆余曲折を経て再び順天堂大学に戻り、研修医や大学院時代にお世話になった先生方とまた一緒に仕事ができる機会をいただいたことを感謝しております。

自己免疫疾患は、免疫学研究の恩恵をうけて登場した分子標的薬により、この10年で治療法が飛躍的に進歩しました。一方、これらの治療薬の使用により、ヒトで多数知られている自己免疫疾患は、その病態がそれぞれ異なり、動物実験のみではわからないことがまだ多く残されていることも再認識されました。特に自己免疫発症の機序はいまだに不明であり、その解明は治療のみならず予防へもつながることが期待されます。これまで多発性硬化症という中枢神経の自己免疫疾患の研究に携わり、神経と免疫との密接な関係に興味をもちました。神経系による免疫調節のみならず、免疫系による神経系の調節という双方向のクロストークについての研究も進めていきたいと思えます。

基礎研究者としては遅めのスタートですが、自己免疫・神経免疫を軸としながら、若い学生・研究者の方々と共に、活発に議論しながら新たな分野を開拓できるように研究に取り組みたいと思えます。今後とも、ご指導ご鞭撻を賜りますよう、よろしく御願い致します。

[s-miyake@juntendo.ac.jp/](mailto:s-miyake@juntendo.ac.jp)



筑波発・皮膚科発の免疫学を目指して



筑波大学医学医療系皮膚科 藤本 学

2013年11月より筑波大学医学医療系皮膚科を担当させて頂いております。この場をお借りして、これまでお世話になりました日本免疫学会の先生方に御礼を申し上げるとともに、ご挨拶申し上げます。

私は、1992年に東京大学皮膚科学教室に入りましてから、ずっと皮膚科学・臨床免疫学を通して免疫学に関わって参りました。皮膚科の中でも膠原病の診療を専門に選び、特に自己抗体に興味をもったことから、B細胞の研究の道に入り、1997年から約3年間、Duke大学医療センター免疫学教室のThomas Tedder教授の下で、B細胞のシグナル伝達の研究に携わりました。2000年に帰国してからは、東京大学皮膚科や国立国際医療センター研究所を経て、2005年から金沢大学皮膚科に8年間所属し、制御性B細胞の研究などに関わってきました。臨床に直結した分野では、皮膚筋炎にもっとも高率に出現する自己抗体である抗transcriptional intermediary factor 1抗体を新しく同定し、臨床検査試薬の開発を進めています。

筑波大学は、大学や研究機関が数多く集まった学園都市・科学都市であり、学内外に免疫学や関連分野における第一線の研究者が多数集まっている大変恵まれた環境にあります。今後、このような環境を生かして、諸先生方にご指導や共同研究などをお願いしながら、筑波発・皮膚科発の免疫学を発信していけたらと思っております。

皮膚科の領域では、モノクローナル抗体等の分子標的薬が、実際の治療に取り入れられ、大きな変貌を遂げつつあります。Th17病の代表と考えられている乾癬では、抗TNF抗体、抗IL-12/IL-23抗体が日常診療で用いられて、患者さんの症状が劇的によくなるのを目の当たりにし、抗IL-17抗体も承認間近となっています。一方、抗CTLA-4抗体や本邦発の抗PD-1抗体を用いた悪性黒色腫の免疫療法もまさに始まろうとしています。このような免疫学の進歩の「収穫」に実際に立ち会えることに喜びを感じるとともに、膠原病をはじめとした治療法のまだ確立していない疾患に対する新規治療のシーズを探求していきたいと考えています。臨床の研究室ならではの視点から免疫学の謎を解き明かし、その成果を患者さん一人一人に還元できるように頑張りたいと思いますので、ご指導ご鞭撻の程よろしくお願い申し上げます。

mfujimoto@md.tsukuba.ac.jp
<http://dermatology-tsukuba.org>

第二のPD-1を目指して



滋賀医科大学 生化学・分子生物学講座 縣 保年

2013年7月より滋賀医科大学生化学・分子生物学講座に着任致しました。この場をお借りして、これまでお世話になりました免疫学会の諸先生方に御挨拶申し上げます。

私は金沢大学医学部を卒業後、京都大学医学部大学院に入学し、本庶 佑教授のもと、石田靖雅先生とともにPD-1遺伝子をクローニングしました。PD-1に対する抗体も作製し、その機能解析を行ったのですが、当時PD-1はアポトーシスに関与する可能性を想定していたため、考えられる限り検討しましたが、すべてネガティブな結果でした。しかたがないので、学位を取るにはリガンドでも見つけないかと、若気の至りでPD-1-Igキメラを作って胸腺の切片を染めてみたりもしましたが、今となってはいい思い出です。

大学院修了後、京都大学遺伝子実験施設で清水 章教授のもと、転写制御の研究を開始しました。ちょうどその当時、ヒストンアセチル化が転写活性化に関わることが明らかになったため、私はChIP法を独自に立ち上げ、TCR遺伝子の再構成を対象に解析を行いました。その結果、ヒストンアセチル化がクロマチンをオープンにすることを明らかにしました。

その後、UCSDのCornelis Murre博士のもとに留学し、TCR遺伝子の対立遺伝子排除のメカニズムに挑戦しました。これは非常に難しい問題で苦労しましたが、帰国後も粘り強く解析を続け、E2A転写因子によるエピジェネティックな制御機構を明らかにしました。さらに京大湊 長博教授のもとで研究を継続させていただき、E2Aが染色体の高次構造変化によっても組換えを誘導することを見出し、今後その分子機構の解明へ発展させていきたいと考えています。

御存知のようにPD-1抗体が様々な癌に治療効果があることがわかり、7月に承認されました。自分が関わった分子によって人の命が救われるというのは、まさに研究者冥利につきます。今後、第二のPD-1を目指して研究に邁進して行く所存です。幸い滋賀医科大学では、新たに就任した基礎医学の先生方とともに研究を盛り上げて行こうという機運が高まっており、ラボもスタッフと院生といっしょにわいわい楽しくやっています。染色体高次構造変化は、遺伝子再構成だけでなく、新しいエピジェネティックな遺伝子発現制御機構として今、大きく発展しつつあります。興味のある学生さんがいらっしゃったらぜひ一度遊びに来て下さい。

最後になりましたが、執筆の機会を頂きましたことを感謝するとともに、今後とも諸先生方の御指導、御鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

yagata@belle.shiga-med.ac.jp
<http://www.shiga-med.ac.jp/~hqbioch/>



新しい研究室を開くにあたって

脂質と免疫学の新たな出会いを求めて

古都奈良に新しい免疫学の歴史を



理化学研究所 統合生命医科学研究センター (IMS) メタボローム研究チーム 有田 誠

2014年4月より、理化学研究所統合生命医科学研究センター(IMS)にて新しい研究室を主宰しております有田と申します。この場をお借りして免疫学会の諸先生方にご挨拶させていただきます。

私は、東京大学薬学部衛生化学教室で井上圭三先生、新井洋由先生のご指導のもと脂質生化学を学び、大学院では肝実質細胞のサイトゾルに存在する α トコフェロール輸送タンパク質(α TTP)が、体内の α トコフェロール(ビタミンE)レベルを維持するために重要な因子であることを明らかにしました。当時の井上研では個性的かつエネルギッシュな先輩や同僚に囲まれて、「脂質」というキーワードのもと独創性の高い研究を目指して切磋琢磨する日々でした。博士号取得後3年間井上研の助手を務め、その後Harvard Medical SchoolのCharles N Serhan教授のもとに留学しました。Charlieは自然科学全般に幅広い好奇心と膨大な知識、行動力を兼ね備えた人で、慣例にとらわれない自由な発想にとてもインスパイアされました。当時はまだめずらしかった質量分析システム(LC-MS/MS)をいち早く取り入れ、生体内に一過性かつ微量に存在する活性代謝物を捉えるための先駆的研究を行っていました。

その後、東大薬衛生化学の准教授を経て、この4月より理研IMSメタボローム研究チームを主催する機会に恵まれました。代謝物の網羅的な測定を指向するメタボロミクスの大きな目的の一つは、表現型に最も近い低分子化合物の代謝動態を網羅的かつ定量的に解析し、生物機能との関連を明らかにすることです。当研究室では、生体恒常性の維持機構として、一旦生じた炎症が適切に収束するための分子機構について、とくに脂質代謝系による制御に着目しています。これまでに、アラキドン酸や ω 3系脂肪酸に由来する脂質メディエーターに炎症を正や負に制御する活性が見いだされていますが、これらの活性代謝物がいつ、どこで、どれだけ生成しているのかを包括的に捉えるための一斉定量分析システムを用いて、様々なバイオロジーや病態の背後に潜む分子メカニズムを、脂肪酸代謝バランスの変化、および活性代謝物による細胞機能制御の観点から明らかにしたいと考えています。さらに、質量分析センターとして最先端のメタボローム基盤技術の開発を推進し、これまでに以上に免疫学との接点を求めていきたいと考えています。今後ともどうぞよろしくお願いたします。



奈良県立医科大学免疫学講座 伊藤 利洋

この度、平成26年5月1日付で奈良県立医科大学免疫学講座を担当することになりました伊藤利洋と申します。この場をお借りして、これまでご指導頂いた諸先生方に厚く御礼申し上げますと共に、免疫学会の先生方へご挨拶申し上げます。

私は平成11年に奈良県立医科大学を卒業後、呼吸器・血液内科で研修を行い、平成13年に奈良県立医科大学大学院(内科学第二:木村弘教授)に入学いたしました。大学院在学中に東京大学大学院医学系研究科分子予防医学の松島綱治教授のご指導の下で、ケモカイン研究を通じて、免疫学の基礎研究に打ち込む機会を頂戴したことが免疫学研究の出発点であり、私の大きな財産となりました。そして大学院修了後、ミシガン大学病理学(免疫学分野)のSteven Kunkel教授の研究室に留学し、様々な呼吸器感染症モデルを用いて、ヘルパーT細胞分化におけるNotchシグナルの重要性を明らかにしてきました。帰国後は岡山大学免疫病理学の松川昭博教授の研究室でインフルエンザウィルスにおける感染免疫の研究を続けさせて頂き、研究だけではなく医学教育や研究者育成にも携わる機会を頂戴いたしました。

さて、奈良県立医科大学免疫学講座は、講座改変により新設された講座であります。元来、奈良県立医科大学には免疫学講座はなく、講義は細菌学講座が担当しておりましたが、研究に関してはまさにゼロからのスタートであります。赴任後は、研究室改装の打ち合わせから始まり、改装真っ只中に免疫学講義も始まりました。すべてが初めての経験で戸惑うこともありますが、与えて頂いた機会に感謝し、様々な疾患で苦しむ患者さんに貢献できるよう、免疫学研究を発展させていきたいと考えております。まだスタッフが2人だけ(＋専修生ならびに研究支援員)のラボですが、今まで多くの皆様との研鑽の中で身につけて頂いた経験を活かし、この新しい講座から免疫学研究を発展させ、さらには本学が目指す優れた研究マインドを持った医師(研究医)の養成を目指し、微力ながらも日本の免疫学に貢献して参りたいと存じます。どうぞ今後ともご指導ご鞭撻を賜りますよう、宜しくお願申し上げます。



医科大学での免疫学



研究室にて
(筆者は前列向かって右から2番目)

愛知医科大学
感染・免疫学講座 **高村(赤司) 祥子**

2014年1月より愛知医科大学感染・免疫学講座を担当することになりました高村(赤司)祥子と申します。この場をお借りし免疫学会の諸先生方への感謝とともに、ご挨拶させていただきます。

私は佐賀医科大学免疫血清学・木本雅夫教授のご指導で2000年に学位を取得しました。当時はTLR(Toll-Like Receptor)が発見された時期で、LPS受容体のプロジェクトに参加しました。その後2001年には三宅健介教授主宰の東京大学医科学研究所・感染遺伝学教室の助手となりました。研究所ではTLR4/MD-2によるLPS認識機構や、他の会合分子によるTLR制御機構の研究を行っていました。このたび研究室を立ち上げることとなり、より臨床に則した研究にしようと思っております。

現在われわれが最も興味を持っているのは生体内脂質の免疫応答への影響です。TLR会合分子MD-1やMD-2は脂質結合分子でもあり、生体反応においても重要な役割を演じている可能性があります。その一例として、われわれはスフィンゴシン1リン酸(S1P)によるB細胞活性化増強作用を見出し、MD-1がこの制御に関与する可能性を見出しました。この反応がヒトでもあてはまるのか、また臨床応用への可能性について現在研究を行っております。

感染・免疫学講座は微生物学と免疫・寄生虫学の2教室からなり、私は免疫・寄生虫学教室を主宰しています。寄生虫ではフィールドワークや感染症診断を行っており、将来的に融合プロジェクトも計画しています。講義では医師を目指す学部学生に免疫学を教えておりますが、面白さを伝えるため日々格闘しております。中には基礎研究に興味を持つ者や学会発表する者もいて、学生たちの幅の広さにたいへん驚いています。4月から大学院生も2名になり、助教とともに日々研究を進めております。本学は、臨床教室との共同研究も盛んで基礎研究の研究所も併設されております。共通機器や動物施設も充実し、研究環境は整っております。なにより研究を進めたい者に対しどの先生方も親切で、とても研究しやすい環境です。今後、どれだけ大学のために結果を残せるか判りませんが、誠心誠意頑張りたいと思っております。

何分未熟者ですので、今後も多くの皆様にお世話になるかと思っております。なにとぞどうぞよろしくお願いたします。

sachiko@aichi-med-u.ac.jp

新しい講座を開くにあたって



宮崎大学医学部医学科
感染症学講座 免疫学分野 **佐藤 克明**

2013年3月より宮崎大学医学部医学科感染症学講座免疫学分野の教授を拝命致しました。この場を御借りして、これまでご指導頂きました免疫学会の諸先生に感謝致しますと共に謹んでご挨拶申し上げます。

免疫学分野は新設講座で、初代教授として就任できましたことを光栄に思いますとともにその重責をひしひしと感じております。

私は、前任地の理化学研究所横浜研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターでは樹状細胞機能研究チームのチームリーダーとして約10年間研究室を運営してきましたが、谷口克先生、小安重夫先生、斉藤隆先生をはじめとする多くの同センターの諸先生から多方面に渡ってお世話を頂き、現在に至っております。また、この在職中にはたくさんの優秀な研究者の方々からの刺激を受け、切磋琢磨出来ましたことは私にとって大きな財産であり、研究者として成長する大きな糧となりましたことを非常に嬉しく思っております。

私が宮崎大学医学部に着任した時は、基礎臨床研究棟が改修工事であったため、約1年間仮移転先で過ごしましたが、この期間に幸いにも講師、助教、秘書などの教職員が順次着任し、今春ようやく新しい研究室に移設することができました。現在では、研究室のセットアップも無事終了し、教職員が一丸となって研究活動に専念しております。

私はこれまでに主な研究課題として“樹状細胞”による免疫応答制御機構の解明に取り組んでまいりました。着任後も引き続き、樹状細胞を目視した免疫疾患の発症・増悪機構の解明とともに樹状細胞を標的とした免疫疾患の疾患特異的治療法の確立に挑戦していきたいと考えております。さらに、一連の研究活動を通じて医療社会のニーズに微力ながら貢献できるように努めてまいります。

また、教育については医学部医学科・大学院医学獣医学総合研究科の免疫学・生体防御学の授業を担当しており、この宮崎の地で教育活動を通じて医師・研究者として医療技術及び次世代科学を担う有望な人材の育成に是非取り組みたいと思っております。

宮崎県はご存知の通り、南国情緒豊かな土地でございますが、寒さに弱い？道産子の私は公私共々、これからもいろいろなことを楽しみたいと思っております。

最後になりましたが、免疫学会の諸先生方にはこのようなご挨拶の機会を与えて頂いたことに御礼申し上げますとともに、より一層のご指導とご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

katsuaki_sato@med.miyazaki-u.ac.jp
<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/meneki/>



米国Yale大学 Ruslan Medzhitov研究室



Yale University School of Medicine Department of Immunobiology Ruslan Medzhitov's laboratory

岡部 泰賢

2008年10月から米国コネチカット州にあるYale大学医学部 Ruslan Medzhitov研究室に留学しています。研究室が所属する Immunobiology Departmentは、実に5人ものHoward Hughes investigatorsが在籍することが示すように、アメリカでもトップレベルの免疫研究機関です。RuslanはToll-like receptorを代表とする自然免疫の研究で著名ですが、現在はアレルギー、腸管免疫、インフラマソーム、糖尿病、マクロファージの細胞生物学などに関する様々なテーマが研究室では進行しています。研究室のメンバー構成は学生とポストクの割合が半々くらいで、テクニシャンなどを含めると合計30人ほどいます。

研究室ではとにかくディスカッションが盛んです。毎週行われる Progress Reportでは担当者による進展状況の発表後、研究の方向性や当該分野の問題点について議論されますが、それが1時間以上に及ぶ事もめずらしくはありません。また「Special Meeting」と称する1、2ヶ月に一度行われるラボミーティングでは、Ruslanから新たなアイデアが提示され、それに対する意見の交換が行われます。その内容はある特定の研究テーマに焦点を当てるといよりは生命現象の包括的な理解や体系化といった概念を中心とした議題に主眼が置かれ、Ruslanはチョークを片手に模式図やフローチャートを黒板に描きながら説明します。このような議論を通じてRuslanの考え方はメンバーに浸透していきます。一方、実際の実験計画や手技に関してRuslanが細かく指示することはほとんどなく、研究室のメンバーは自らが主体性を持って研究を進めていくことが求められます。個別ミーティングでも研究テーマの概念的な議論に多くの時間が費やされ、研究開始時は目標に対し具体的にどうアプローチしていくか定めるのに時間が掛かるケースもあります。私自身も留学当初はこの環境に戸惑いましたが、同時にある程度独立した研究者としての自由な裁量を与えられているのだとも感じます。実際、こちらから提案する実験計画に対しRuslanはとても寛容です。研究費の獲得が年々厳しくなっていくアメリカで、このような環境に身を置いて研究が出来ることは非常に幸運なことだと思います。そして当研究室で得た経験はこれからの研究人生の大きな糧になると思います。

最後になりましたが、ニュースレターに執筆の機会を与えて頂いた先生方にこの場を借りてお礼を申し上げます。

ロックフェラー大学に 留学して



毎週のカンファレンスの後でラボメンバーと。
(左から2番目が筆者、中央がDaniel Mucida.)

The Rockefeller University,
Laboratory of Mucosal Immunology

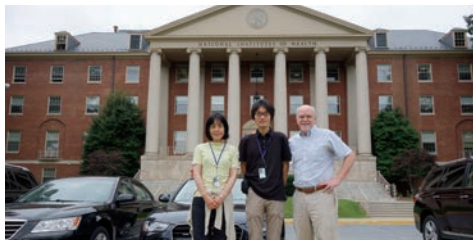
筋野 智久

2014年4月より米国ニューヨークにありますロックフェラー大学 Laboratory of Mucosal Immunology に留学しています。ロックフェラー大学はニューヨーク、マンハッタンの東、イーストリバー沿いにある大学院大学で、かつて野口英世が留学をしていたことでも有名です。大学から徒歩圏内にセントラルパーク、メトロポリタン美術館、MOMA、国連、ロックフェラーセンターなど数多くの観光名所があります。一方で大学周辺は住宅街でもあり、朝夕は犬を連れて散歩する人たちやジョギング、サイクリングをする人を数多く見かけます。ニューヨークは東京以上に物価が高く、家賃も生活費も全般的に高いです。博士研究員には相場の半額で大学の中に家族寮があり、子供を預ける保育園も併設してあります。日本食の材料などは徒歩圏内のスーパーでそろいますし、食材を配達してくれる会社もあり、自炊する分には不自由はありません。ニューヨーク内では東側にロックフェラー大学、コーネル大学、スローンケタリング癌センターがあり3つの大学で合同での講演会なども頻繁です。ロックフェラー大学内にも日本人研究者は15人ほどいます。隣のコーネル大学、スローンケタリング癌センターにも多数の日本人研究者がいて日々助けていただいています。

研究室のボスはDaniel Mucidaで制御性T細胞とビタミンA関連性の研究や、粘膜上皮内のCD4CD8aT細胞の研究でNature Immunology、Scienceなどに論文を報告しています。しかし、独立後数年しかたっておらず、研究費も潤沢ではありません。ラボは小規模でポストク4人、学生3人、ラボアシスタント1人の構成です。人数が少ない分、目が届くためデータのチェックも頻繁で、次に行う実験の細かいアドバイスなどももらえます。大学院生もきちんと自分のテーマを持っており、土日も休みなくハードに働いています。大学院生、ポストクともに自分で奨学金を取らないと給料が出ないため(すべてのラボがそうではもちろんありません)、大学院生でもNIHなどのグラントにどんどん書いて応募します。必要なテクニックや、マウスなどがあると電話一本で融通してもらえるのは大きなアドバンテージです。

最後に海外留学の機会を与えてくださった多数の先生方に感謝いたします。多くのことを学んでいい部分を吸収し、日本に持ち帰ることができればと思います。

分野・文化・国境の垣根を越えて



いつもお世話になっているJohn(右)と菅野先生(左)とNIH Building 1前にて。

国立関節炎、骨格筋、皮膚疾患研究所
(Molecular Immunology and Inflammation
Branch/NIAMS/NIH)

三上 洋平

このたびは、日本免疫学会のニュースレターに寄稿する機会を頂き、大変光栄に存じます。

私は昨年より、米国国立衛生研究所(NIH)で、JAK-STATシグナル研究の第一人者として知られるJohn O'Shea先生に師事しております。Johnは近年、T細胞の分化や可塑性におけるJAK-STATシグナルの役割に加え、T細胞の分化過程におけるepigenetic landscapeを追跡しております。私は、大学院在学中よりTh17細胞の可塑性やInnate lymphoid cellに興味を持っていたためJohn labに応募し、縁あって置いていただける事になりました。

John Labには、洋の東西を問わず世界各地から総勢14名の研究者が集まっています。各人の専門分野も、免疫学はもちろん、分子生物学、Bioinformaticsと多岐に渡り、様々な角度からアプローチしています。また、NIH内では部門間の交流も盛んで、実験に行き詰まるとJohnを介して他部門のスペシャリストの先生とミーティングやコラボレーションが即座に始まる、という想像以上の風通しの良さの恩恵を享受しております。

もちろん、NIH外との交流の機会も設けられており、最先端で活躍している免疫研究者の講演を毎週水曜日に聞くことができます。講演前に希望者は、学会場で見かけても気後れしてしまうような著名な研究者とピザを片手にザックパランな意見交換をする機会があり、大変な励みになります。

このようなNIH内外の研究者との繋がりが、ここで研究する大きなメリットだと思います。自分の必要とする知識や技術的な支援も得られる上に、24時間全てを研究に費やすことができます。一方で、このような環境を与えて頂いた以上は、成果が出ない事に対して言い訳ができません。当初は、日本で行っていた実験手技の再現すら困難な事も有りましたが、多方面の先生方のご指導や優秀な同僚達の協力を仰ぎながら、漸く研究成果の芽が出始めてきました。向こう数年間で大輪の花を咲かせられるように精進し続けます。

最後に、留学の機会を与えて下さいました金井隆典先生、留学に関して貴重なアドバイスを下さいました小安重夫先生、吉村昭彦先生、佐藤俊朗先生、フェロウシップを戴いております日本学術振興会、そして私の所属する慶應義塾大学医学部消化器内科の教室員にこの場を借りて御礼申し上げます。

フランスでの研究生活のメリットとデメリット



ラボのメンバーと共に。
チームリーダーのNicolas(後列左から3人目)と筆者(前列中央)。

INSERM U932, Institut Curie

佐藤 毅史

私が所属するInstitut Curieはパリ中心部、大学や高等研究機関の集まるカルチュラタンと呼ばれる地区にあり、癌撲滅を目的としてキュリー夫人により設立された研究所です。現在では癌研究のみならず、多岐にわたる研究が行われています。

現在私が所属するNicolas Manel研究室は、HIVに対する免疫応答についての研究を行っています。3年を過ぎたフランスでの研究生活で私が感じたメリット・デメリットについて述べさせていただきます。まずはメリットですが、

1. ヒト血液は血液バンクから入手可能である

実験で毎週ヒト血液(PBMC)が必要な場合、EFSと呼ばれる血液バンクを介して、病院からバフィーコートを採血当日に入手する事ができます。日本でも手続きを踏めば不要となる白血球画分を分与してもらう事が可能なのだと思いますが、研究者自身が自らの血液を使用して実験する方が一般的なのではないでしょうか。

2. 患者データベースが整備されており臨床サンプルを使用する研究環境が整備されている

フランスでは患者にID番号が付けられ、症状、治療歴等が全ての機関のデータベースに登録されています。そのため、症例数が少ない疾患についても臨床サンプルを入手するというのが可能になります。もちろん書類上の手続きは必要になりますが、患者側も臨床サンプルを提供することにより原因究明や治療法の開発に繋がるということを理解しているため、積極的にサンプル提供に応じているようです。フランスに比べると、日本は個人情報等の懸念のためサンプル提供に消極的な印象を受けますが、サンプルを提供することにより国民が享受する利益をより積極的に周知していく必要があるのかもしれない。

もちろんこのようなメリットだけではなく、試薬を注文してから届くまで大抵数週間かかるため効率的に実験が進められるように研究計画を練る必要がある、研究所外の生活で(悪い意味での)フランスの洗礼(?)を受けるなどデメリットもあります。

最後に私事ではありますが、9月より東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチン開発研究センターにおきまして「システム免疫学」という新しい研究室を主宰する事となりました。多種多様な細胞により引き起こされる複雑な免疫現象を、システムバイオロジーを駆使して明らかにしていくという挑戦的な研究テーマを掲げておりますが、バイオイノマトクスを専門とする木村恭将さんとともに勇往邁進していきたいと思っております。

16th JSI
Immunology
Summer
School 2014

第16回 免疫サマースクール in 小豆島の開催を終えて

徳島大学大学院
ヘルスバイオサイエンス研究部

安友 康二

第16回の免疫サマースクールは、瀬戸内海にある小豆島で平成26年7月28日～31日の期間に開催しました。飛行機や電車を乗り継いで、最後は船でしか行くことが出来ない場所での開催でしたが、104名のスクール生の方が参加されました。小豆島を開催場所を選んだ理由は、風光明媚で文化的香りもある場所柄であるということと、都会から離れてじっくり勉強できる静かな場所であるからです。遠くから参加された方は交通が不便だったと思いますが、開催後のアンケートでは開催場所についてネガティブな意見はほとんどなかったです。開催期間中は天候がよく、瀬戸内海の風景と雰囲気を楽しめたのではないかと思います。サマースクールが終わった週末から四国地方は記録的な大雨とそれに引き続く台風におそわれたことから、サマースクール期間中に天候が良かったことは幸運でした。

例年、サマースクールには積極的な方が参加されていることもあるのですが、今年も各講演の後にはたくさんの方がマイクの後ろに並んで質問をするという姿が見られました。原則的に質問はすべて受けるという方針としたため、各講演のあいだには十分な時間をとりあまり後ろに時間がずれないようにプログラムを組んだつもりでしたが、毎日1時間程度、終了が後ろにずれないという結果になりました。今年の会でも、1日目にイントロダクトリーコースという枠をもうけて、免疫学の初学者の方に基本的事項を理解してもらうことを試みました。しかし、参加者の知識レベルは様々であることから講演は難しかったという意見が多かったです。どういう講演レベルを講師の先生に設定していただくかは毎年、教育推進委員会でも議論になるところなのですが、イントロダクトリーコースをもう少し簡単な内容にして、講演数も増やしても良いのではないかと思います。

2日目には中休みをとるために、昼食をかねてオリーブ公園に

出かけました。35度近い暑さの中で、どうなることかと心配しましたが、みんさんそれぞれ時間を過ごしたようでした。去年は、食事の量が少ないという意見がありましたが、オリーブ公園での昼食を含めて今年は食事の量はじゅうぶんで、スクール生の方は満足されたのではないかと思います。むしろ多いぐらいという意見もありましたが…。

今年で3年目の開催になる「研究者の夕べ」は、講師の先生1名あるいは2名にスクール生10名程度のグループを構成して、普段はできない質問を講師の先生に投げかけるという企画です。海外留学のこと、研究テーマのこと、企業と大学の関係のこと、将来の進路のことなどの質問が飛び交い、スクール生にとってとても貴重な機会だったと思います。講師の先生にもそれぞれの質問に対してとても丁寧に答えていただきました。

今回の運営に当たりましては、素晴らしい講演をしていただきました講師の先生はもちろんのこと、オーガナイザーの先生、スクールアシスタントとサポータースタッフ、免疫学会事務局の浅井さんと織田さん、来年の開催のために見学に来られていた医薬基盤研/大阪大学の黒田先生、小檜山先生、鎌田さんには大変お世話になりました。また、スクール生の活気をみていると、やはり免疫サマースクールの主役はスクール生であると思いました。私は、今回がオーガナイザーとして4回目の参加になるのですが、このような機会を得ることが出来るスクール生は幸運だと、毎年のように思います。

運営は教室員の手作りであったために、いくつか不備な点もあったかと思いますが、事故や病気もなくサマースクールを終えたことに私と教室員一同ほっと胸をなでおろしました。この場を借りまして、ご協力いただきましたすべての皆様へ感謝申し上げます。



免疫漬けの4日間 ~免疫サマースクール~2014 に参加して



東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科
免疫アレルギー学分野

三宅 健介

私は、小豆島で行われた免疫サマースクールに参加してきました。免疫界の超大御所の先生方が多数参加され、直接お話ができるということを聞いていたので以前からぜひ参加したいと思っていました。

ただ参加するからには積極的に何かを得てこようと考えまして、私自身の中でいくつか目標を定めて参加することにいたしました。1つ目は講義でできるだけ多く質問をして先生方に名前と顔を覚えていただくこと。2つ目は同じように研究の道を歩んでいるスクール生の人の知り合いを作ること。そして、3つ目は私と同姓同名の三宅健介先生と直接お話をすることでした。

サマースクール当日、高松港からフェリーに乗りホテルに着くやいなや、先生方の講義が始まりました。講義は、先生方が研究を始めたきっかけなどの貴重なお話から始まり、基礎的なことから最先端の研究結果までも、分かりやすくかつ面白く説明していただき、免疫の世界の奥深さにより一層魅了されました。もともと私は質問するのは得意ではなかったのですが、免疫界のトップを走っている先生方に質問できる機会は今しかないと考え、何度かマイクの前に立っているうちに質問することにも慣れてきました。さらにスクール生の皆さんの質問にも触れられ、ほとんどの先生の講演後に質問に立つことができました。

サマースクールでのディスカッションは、講義中だけでなく食事でも温泉につかっている間でも、早朝から深夜のフリーディスカッションの時間まで1日中続きました。フリーディスカッションが終わった後も、明け方近くまで研究を志すスクール生の仲間たちとポスターセッションをしたら部屋の外で研究について語らったことはいい思い出です。志を同じくする仲間たちと出会ったことは心強くもありまた刺激にもなりました。さらに、最大の目標でもあった3つ目の目標も果たすことができました。

この4日間のサマースクールでは事前に建てた3つの目標をある程度果たせただけでなく、それ以上の濃密な体験をすることができました。サマースクールで得られた一つ一つを糧にして、今後の研究につなげていきたいと思っています。

最後になりましたが、安友先生をはじめとしたオーガナイザーの先生方、サポートスタッフの方々やお忙しい中講義をしてくださった先生方に深く感謝申し上げます。

免疫サマースクール2014を 終えて



東京医科大学 医学総合研究所
難病分子制御学部門

齊藤 ゆかり

今回、小豆島で行われた免疫サマースクールに参加しました。とても勉強になると評判でしたので、とても楽しみにしていました。

サマースクールは3泊4日の日程で行われ、この間トップレベルの研究をされている先生方の講義をみっちり聞くことができました。講義は「免疫とは？」という基本的な内容から始まりましたが、その後は最新の研究にも触れられており、初学者だけでなく、すでに研究を行っている者にとっても興味深い内容でした。

また、内容の幅広さも講義の魅力だったと思います。近年注目を浴びている自然免疫や寄生虫感染からの防御機構については、これまで自分が行っていた研究から離れていたため、なかなか情報をまとめる機会がなかったので、今回とても勉強になりました。基礎研究の話だけでなく、そこから臨床への応用についてもお話があり、自分の研究に対するモチベーションも改めて上がりました。

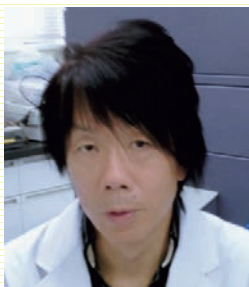
講義後の夕食や「免疫学者を囲む夕べ」では、講師の先生方とテーブルを共にしてお話しさせていただきました。シンポジウムや学会ではあまり聞くことの出来ない研究者としてのあり方や効率的な論文の読み方、留学などについてお話を聞かせていただき、とても貴重な経験ができました。

スクール生の多くは大学院生でしたが、中にはアカデミアや製薬会社の研究員の方も参加しておられました。他の研究室ではどんな風に研究を進めていくのかなど、お互いの研究生活について話すことができ、それも貴重な経験であったと思います。他にも、「まだ研究室には所属していないけれど、免疫学に興味があって参加した」という学部生の方もおられ、意欲的な人が参加している印象を持ちました。スクール生のバックグラウンドが多様である点もサマースクールのおもしろさだと思いました。

今回、講師の先生方やスクール生との出会いはとても貴重な経験となりました。この出会いを研究そのものや研究生活に活かしていきたいと思っています。

最後になりましたが、今回サマースクールを運営してくださいましたオーガナイザーの先生方やSAなどスタッフの皆様、素晴らしい講義をしてくださった講師の先生方に心より感謝いたします。素晴らしい経験ができました。

■ 免疫ふしぎ未来 2014



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



「免疫ふしぎ未来 2014」 開催報告

日本免疫学会ではアウトリーチ活動の軸イベントとして「免疫ふしぎ未来」を平成19年より継続して開催しており、今年で7回目を迎える。今年も文部科学省の後援を得て、8月10日にお台場の日本科学未来館に於いて「免疫ふしぎ未来2014」を開催した。台風11号の接近という悪天候にもかかわらず、過去最多の2437人の来場者を迎える成功を取ることができた。これもひとえに実行委員および協力員の皆様の尽力のおかげであり、この場を借りてお礼を申し上げます。

実行委員会では、一般の方々に免疫学を知って親しんでもらうことを目的として、「ショートトーク」、「アトラクション」、「パネル展示」を三本柱に据えたイベントを企画した。ショートトーク(担当責任者: 田原聡子先生)は3部構成とし、①生体防御としての有益な免疫、②自己免疫、アレルギーのような免疫の暴走、③骨形成、メタボなどの免疫の意外な関与、を強調した。トーク会場では開始直後から常時100名近い方が受講され、小学校低学年から中高年の方まで積極的な質問が出ていた。中には毎年参加されている方も数名見受けられた。アンケートにも「トーク会場を広くしてほしい」「トーク内容をまとめたハンドブックがほしい」などの意見が多く寄せられた。アトラクション(担当責任者: 新幸二先生)では、例年のiPS、寄生虫、赤血球凝集、紙芝居(ヤクルト広報室)、放射線、生き物(カエル、ヤツメウナギ、プラナリア)、インジェクション、標本作製・観察、スタンプラリーに加え、今年新たに蛍光顕微鏡観察と3D模型のコーナーを新設し、合計11の観察・体験コーナーを用意した。血球塗抹標本を自分で染色し、顕微鏡観察するコーナーは大人気で長蛇の列が出来ており、「混んでいるので諦めた」という声が多く聞かれた。標本作製・観察、寄生虫、iPS細胞が人気トップ3であったが、どのコーナーもみな活気にあふれていた。パネル展示(担当責任者: 秋葉久弥先生)では、免疫研究の最前線(アレルギー、がん免疫、メタボ)のパネルやアトラクションの補足パネルを新しく作製した。パネル展示はアトラクションに比べると地味ではあるが、免疫学の一般への浸透という目的においては極めて重要であり、実際アンケートにおいても、免疫入門のパネルの評判は高かった。広報(担当責任者: 新田剛先生)としては、東京都内および近郊の2000を超える小中高校にチラシを配布したほか、雑誌、学校向け科学ニュース、Facebook、Twitter等で全国規模の広報活動を行った。Facebookページには開催後に参加者からの感謝コメントも寄せられ、双方向性メディアの

有効性が改めて認識された。今回はボランティアとして83名の協力員が参加し、担当責任者の渡会浩志先生の采配の下、ピラ配り、誘導、説明などに積極的に参加、協力して頂いた。ここ数年は、協力員の応募は募集を上回る勢いであり、学会若手層の本イベントへの関心の高さが伺われる。

来場者の43%に相当する1048人から回収したアンケート調査によると、初めて参加する来場者が多く、リピーター率は7%であった。近県からの来訪が多いのは当然として、海外(4国)を含む日本各地(28県)からの参加者もみられた。コメント欄では、「今までいくつかの科学イベントに参加しましたが、今回が一番スタッフの皆さんの活気があり、丁寧でわかりやすかったです」、「教えてくださる諸先生方の目が輝いていて、娘が将来、先生方の足跡を追って欲しいと思ってしまった」など、多くの好意的なコメントを頂いた。また、免疫学会に期待することとして「病気の治療法の開発をして欲しい」と並んで「世界レベルの研究をして欲しい」があったことは、我々研究者への期待の大きさが感じられた。

今回、本アウトリーチ活動を通して、免疫学研究の重要性が一般社会に認知されてきつつあることを実感した。参加者数も毎年順調に伸びており、今後も継続的にイベントを開催することが肝要である。継続的な開催にはスタッフの負担減が不可欠であり、準備作業のマニュアル化、作業分担の簡素化などのノウハウの蓄積が重要である。今年明らかとなった問題点などの詳細を申し送り、来年以降の活動に役立てたい。最後に、本活動を支えてくださった斎藤隆免疫学会理事長、河本宏科学コミュニケーション委員長ならびに免疫学会会員の皆様にお礼を申しあげると共に、今後とも御支援・御協力を賜りますようお願い申し上げます。

< 実行委員会委員(敬称略) >

秋葉久弥(順天堂大)、浅野謙一(東京薬科大)、安達真弘(医科歯科大)、新幸二(理研)、阿戸学(感染症研)、伊川友活(理研)、伊沢久未(医科研)、石渡賢治(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(東邦大)、小野寺大志(感染症研)、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(東大)、長谷耕二(東大)、原田陽介(東京理科大)、茂呂和世(理研)、八木良二(千葉大)、松井毅(理研)、渡会浩志(医科研)。

< アドバイザー >

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

岸本忠三・若手研究者育成事業 「きぼう」プロジェクト

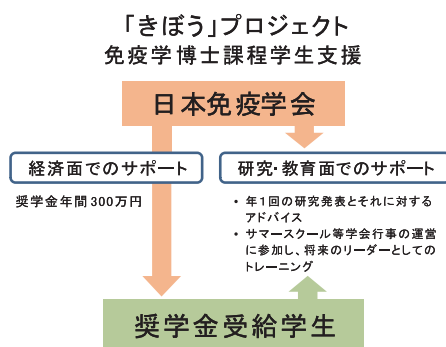
岸本忠三・若手研究者育成事業推進委員長 菊谷 仁

1971年の日本免疫学会設立以来、学会員の研究は世界の免疫学の発展に大きく貢献して来ました。なかでも、本学会名誉会員、岸本忠三先生のIL-6に関する研究は抗IL-6受容体抗体療法として結実し、基礎研究が難病の治療に結びついた世界的に見ても希有な例として知られています。これまで岸本先生からは、日本の免疫学の将来を担う若手研究者の育成を目的に、抗IL-6受容体抗体治療薬のロイヤリティーより Tadimitsu Kishimoto International Travel Award として本学会にご寄付を頂いていました。このたび、本学会の仮認定NPO法人への移行を機会に、ご寄付を更に増額して頂ける事になり、新たに設置した「岸本忠三・若手研究者育成事業推進委員会」で検討し、「きぼう」プロジェクトと銘打ち以下の二つの若手支援事業を行う事になりました。

「きぼう」プロジェクト 免疫学博士課程学生支援

優秀な大学院学生に対する経済的支援

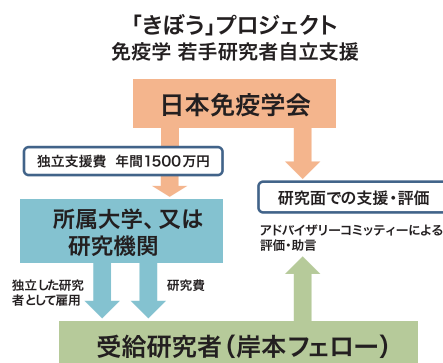
昨今、学生の基礎研究離れが深刻となり、本学会でも学生会員の減少が問題となっております。このような中、日本免疫学会の将来を担い、創造性に富んだ研究者を育成する上で、優れた大学院生に、その研究生生活の初期において、研究に専念する機会を与え、経済面だけでなく教育・研究面でも研究コミュニティとして支援することは極めて重要です。「きぼう」プロジェクトでは、本年度より、応募者の中から毎年最大5名の免疫学専攻の博士課程大学院生を採択し、3年間にわたり年300万円の支援を行います。また、採択学生には、毎年学会主催のサマースクールで博士研究の進捗状況を発表し、本プロジェクトの選考・評価委員から研究内容や進め方について助言を受けるとともに、サマースクール等の学会主催行事の運営に参加する機会を提供し、免疫学領域の将来のリーダーとしての研鑽をしてもらいます。なお、平成26年度の免疫学博士学生支援は本年6月16日～7月31日の期間で募集した結果、18名の応募者の中から5名が第1期生として採択されました。



「きぼう」プロジェクト 免疫学若手研究者自立支援

海外留学等からの帰国者に対する経済的支援

現在、若手研究者の海外留学が奨励され、留学支援を行う様々な制度が存在しますが、海外留学を目指す若手研究者はむしろ減少していると言われております。その理由の一つとして、留学先で卓越した成果を上げて帰国後研究を継続して行える独立した職に就ける機会が非常に少ないということが挙げられます。本プロジェクトでは、現在留学中で免疫学領域の研究を進めている優秀な若手研究者に対して、帰国後も安定して研究を行える機会を与え研究者としてのキャリアアップを支援します。具体的には、応募者の中から毎年最大3名を採択し、独立した研究者(特任准教授等の年俸制教員)としての給与、雇用にかかる諸費用と研究費を合わせ、年1500万円を受け入れ研究機関を通して3年間支給するとともに、「岸本フェロー」の称号を与えます。また、本支援受給研究者は、学会が設置する進捗状況報告会で研究の進捗を報告し、アドバイザーから研究内容や進め方について助言を受けます。このような経済面と研究面の両面からのサポートのもとで、受給者がテニュアなポジションを得て、免疫学コミュニティの将来のリーダーとして成長していく事が期待されます。



平成27年度以降の募集について

平成27年度の「きぼう」プロジェクトに関しては、免疫学博士課程学生支援は本年9月1日～10月15日、免疫学若手研究者支援は9月1日～12月25日の期間で募集中です。支援対象者の詳細や募集要項等は本学会のホームページでご覧下さい。このニュースレターが届く頃には、免疫学博士課程学生支援の募集は締め切られている可能性があります。免疫学若手研究者支援の募集締め切りまでは十分余裕がありますので、よい候補者がありましたら募集するようお声をおかけください。

日本免疫学会

ニュースレター編集委員紹介



■ 山崎 晶

九州大学生体防御医学研究所
分子免疫学分野

論文紹介では、ジャーナルに関係なく、本質的に重要な仕事を広く紹介していきたいと思っています。会員の方が発表した論文で、これはというものがあれば是非編集委員までお知らせ下さい。自薦、他薦、お待ちしております。



■ 清野 研一郎

北海道大学
遺伝子病制御研究所

北海道大学遺伝子病制御研究所の清野(せい)の研一郎です。元々外科出身で、現在移植免疫学と腫瘍免疫学を専門にしています。多くの会員の愛読書であるこのニュースレターの、そして日本免疫学会の発展のために、微力ながら貢献したいと考えています。よろしくお願ひします。

【編集長】



■ 植松 智

千葉大学医学部/
東京大学医科学研究所

本年6月より徳久剛史先生の後任として千葉大学医学部に赴任することになりました。この場をお借り致しまして、ご挨拶申し上げます。会員の皆様に役立つ情報を発信していきたいと思ひます!ご意見、ご要望お待ちしております。



■ 吉村 昭彦

慶應義塾大学医学部

広報委員会委員長の吉村です。35-38号の2年間ニュースレターの編集長を務め、もう6年にわたってニュースレターとおつきあいさせていただいています。当時から「双方向性」を打ち出して会員の皆様のご要望に答えたいと考えて来ました。“このような特集を組んで欲しい!”あるいは“この実験法を知りたい!”などなどぜひ様々のご意見をお寄せいただければと思います。



■ 西城 忍

千葉大学真菌医学研究センター
感染免疫分野

いつも楽しみにしていた免疫学会ニュースレター。編集委員の先生方の大変な編集作業の元に発行されていたのですね。これからも読者の皆様のご期待に添える様、先輩方を見習ひ、しっかりとやっていきたいと思ひます。



■ 村松 正道

金沢大学
医薬保健学総合研究域医学系

金沢大学でAID/APOBECをやっている村松です。ニュースレター編集委員会には今年から参加しております。あまり経験したことのない仕事で最初は少なからず戸惑いました。また他の編集委員の方々の情報力や、記事を投稿して頂く方々のサイエンスのレベルの高さには脱帽いたしております。

もしそれぞれの編集委員にそれぞれの役割があるとしたら、私の場合は、金沢という地理的な事から派生することと思ひます。地方で免疫をやっているという視線を大事にする事で、地方に居られる会員の皆様方の声を少しでもニュースレターに反映できれば幸いと考へます。今後とも、ご指導ご鞭撻のほどよろしくお願ひいたします。

日本免疫学会

事務局メンバー紹介

この度は、ニュースレターで事務局職員紹介の機会をいただき、ありがとうございます。2006年春に発行されましたニュースレターVol.14-1で事務局業務*については既に紹介させていただいておりますので、今回は事務局職員紹介のみとさせていただきます。

(*学会ホームページ: <http://www.jsi-men-eki.org/scientist/newsletter.htm>)

事務局のメンバーですが、浅井保至、外山謙治、織田純平の三人の専従職員と常勤アルバイト一人(女性)の四人体制で日夜業務に勤んでおります。2年前に手狭だったオフィスも同じビル内ですが、広いところに移転いたしましたので、お近くにいらした時は、お気軽にお立ち寄りください。



■ 浅井 保至

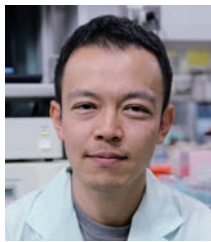
2004年8月に学会専従の事務局が設置され早10年、あっという間の10年間だったというのが正直なところ。この10年間で、事務局長としてどれだけ成長できたかは甚だ疑問ではありますが、役員の方や会員の皆様のご指導ご協力のおかげで、今日に至っております。この10年の間には、さまざまな新しいことも経験をさせていただきました。国際免疫学会議、免疫サマースクール、免疫ふしぎ未来等への参加、また認定NPO法人の仮認定申請をおこない、昨年末に仮認定NPO法人の認可もあり、現在は認定NPO法人の本認定を目指しております。さらに、平成26年度より新たに「きぼうプロジェクト」もはじまり、益々、身の引き締まる思いです。幸いにも5月に新しい仲間も加わりましたので、年々進化する学会の活動に、事務局として対応できるよう、精一杯頑張っている所存です。今後とも、宜しくお願ひ申し上げます。



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

免疫学会ニュースレターではタイムリーな話題とともに、幅広く知られてはいないけれども大事であったりおもしろいことも取り上げたいと考えながら編集に携わっています。



岡田 峰陽

理化学研究所
統合生命医科学研究センター

主にB細胞応答についてライプマイゼンゲを使って調べてきました。最近では自己免疫の制御機構や皮膚炎症などにも興味を持っています。免疫研究を始めてから15年近く経ちますが、免疫学会会員歴は不覚にも7年です。いろいろな学ばせて頂きながら足を引っ張らないように務めていきたいと思えます。よろしくお願ひします。



梶島 健治

京都大学大学院
医学研究科

免疫学会の中では、少数派の臨床医でして、京大の皮膚科に在籍しております。大学生時に、免疫学の講義に最も魅了されてから、この世界に入ってしまった、はや20数年経ってしまいました。趣味はマラソン・登山と、ブログ(<http://www.kenjikabashima.com/blog/>)の更新です。微力ながら、皆様と一緒に免疫学を盛り上げていきたいと思っておりますのでどうぞよろしくお願ひいたします。



山下 政克

愛媛大学大学院
医学系研究科

本年度4月より、免疫学会ニュースレターの編集委員を担当させて頂いている愛媛大学医学系研究科の山下政克です。ニュースレターで、様々な分野の最新の研究成果や研究手法を紹介することで、地方大学を含めた新たな共同研究ネットワークが生まれるように頑張っていきたいと考えておりますので、よろしくお願ひいたします。



竹内 理

京都大学
ウイルス研究所

昨年12月より編集委員を拝命しております。私は、自然免疫や慢性炎症のRNAレベルでの制御機構を中心に研究を行っております。

植松委員長の前、面白い企画や若手の発掘が出来るように精進していきたいと思っております。私も2年前に研究室の立ち上げの際寄稿する機会を賜り、ニュースレターは大変貴重な機会がございました。まだまだ若輩者ですが、会員の先生方には今後ともご指導をどうかよろしくお願ひいたします。



鈴木 一博

大阪大学免疫学フロンティア
研究センター

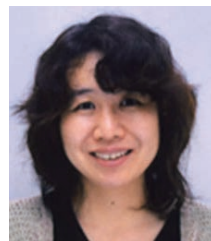
2014年春号より編集委員をつとめることになりました。初めてのことで、編集会議で編集委員の先生方のご意見をお聞きするたびに、私自身いろいろな意味で勉強させて頂いております。免疫学会のさらなる活性化につながるような紙面の作成に少しでも貢献できればと考えております。「うちのとくいわざ」、「若手の広場」、「海外便り」等、ご執筆頂ける方をどしどしご紹介ください。



國澤 純

(独) 医薬基盤研究所

(独) 医薬基盤研究所の國澤と申します。阪大で9年、カリフォルニアで2年、東大医科で10年過ごした後、1年半前に大阪に戻ってきました。薬学部出身であること、創薬を指向した研究所に所属していることを活かし、ワクチンや免疫療法の開発につながるような基礎と応用の研究を行っております。ニュースレターを通じ免疫学会をさらに盛り上げたいと思ひます。よろしくお願ひします。



反町 典子

国立国際医療研究センター
研究所

(独) 国立国際医療研究センター・分子炎症制御プロジェクト・プロジェクト長の反町典子と申します。久しぶりのニュースレター編集委員です。免疫学会の活性化と学究界の課題解決に少しでもお役に立てますよう、編集実務に携わらせていただきたいと思ひます。取り上げてほしい内容や投稿のご希望がありましたら、お気軽にお声がけください。若手の方の積極的なコンタクトをお待ちしています。どうぞよろしくお願ひいたします。



外山 謙治

2004年10月に日本免疫学会専従事務局員として採用いただき、学術集会を担当し今年で早10年が経ち、いよいよ「小僧の使い」卒業かと思ひきや、まだまだ弱点を埋めきれず「留年」覚悟の今日この頃でございます。

何年掛けても卒業すべく、留年に負けず、これからも先取の精神で業務にあたっておりますので、ご指導のほどよろしくお願ひ申し上げます。



織田 純平

2014年5月に入職させていただきました。織田と申します。今まで事務経験が無く、毎日がわからないことばかりですが、親切・丁寧な上司・先生方に恵まれ、何とか形になってきているように感じております。多くの方は、「日本免疫学会事務局」と聞くと硬いイメージを持たれると思ひます(私もそうでした。)が、実際は元気におやじギャグが飛び交う明るい職場ですので、御用の際は何なりとお気軽にお問い合わせくださいませ。色々とお迷惑をお掛けしてしまうかもしれませんが、都度厳しくご指導いただければ幸甚です。

最後に事務局職員一同よりお願ひです。

このニュースレターがお手元に届くころには、学会年度が平成27年度(平成26年10月1日～平成27年9月30日)になっています。会費のご納入がお済でない会員の皆様は、是非、会費のお振込を宜しくお願ひ申し上げます。また、今年度も引き続き、学会への「ご寄附」を併せてお願ひ申し上げます。学会運営は会員の皆様の会費及び寄附金によって、成り立っております。今後とも、ご指導ご鞭撻の程、宜しくお願ひ申し上げます。

日本免疫学会へのご寄附のお願い

日本免疫学会は、1971年の創立から40年余を経て、米国免疫学会に次ぐ世界2位の会員数を誇る、世界の免疫学をリードする学会として発展してまいりました。

今日、免疫学は生命科学の根幹の研究が生体防御・疾患への橋渡しに繋がる重要な分野であり、生命科学の研究成果が国民の健康や医療に貢献することが強く要求されています。特に疾患克服を目指した免疫システムによる制御への発展が期待されています。

さらに本学会は、2005年度のNPO法人化を機に、社会貢献活動にも積極的に取り組み、「免疫ふしぎ未来」をはじめとして、一般社会に対して、より広く免疫学の魅力と重要性をアピールする活動も広げ、免疫研究への一層の理解と、啓蒙に努めております。2013年12月13日には東京都から仮認定NPO法人の認定を受け、さらに3年以内に認定NPO法人への本認定を目指しており、そのためには毎年100名以上からの寄附があることが要件の一つとなっております。

つきましては、今後、社会へのより一層の貢献のために、学術集会等の研究発表事業、機関誌及び論文図書等の発行事業、公開市民講座の開催等による免疫学の普及啓蒙事業等の活動をさらに充実させたく、より多くの方々からの寄附を募集いたします。本学会活動にご理解とご賛同をいただき、ご支援・ご協力をいただければ幸いです。

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知らせ

日 時：2014年12月10日(水)～12日(金) / 会 場：国立京都国際会館(京都市)

詳細はホームページ <http://www.jsi-men-eki.org/jsi43/index.html> をご覧ください。

平成27年度日本免疫学会通常総会のお知らせ

日 時：平成26年12月11日(木) 11:10～ / 会 場：国際会議室(A会場)

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

受賞のお知らせ

平成26年 日本免疫学会賞・日本免疫学会ヒト免疫研究賞・日本免疫学会女性免疫研究者賞・日本免疫学会研究奨励賞

☆第17回 日本免疫学会賞 / 安友 康二氏(徳島大学)「免疫難病の克服に向けた免疫調節の維持・破綻機構に関する研究」

☆日本免疫学会ヒト免疫研究賞 / 山本 一彦氏(東京大学)「ヒト自己免疫疾患の解析」

☆日本免疫学会女性免疫研究者賞 / 稲葉 カヨ氏(京都大学)「樹状細胞の機能解析」

☆第9回 日本免疫学会研究奨励賞 / 尾松 芳樹氏(京都大学再生医科学研究所 生体システム制御学分野)

「造血幹細胞・前駆細胞と免疫細胞を維持するニッチの機能と形成機構の解析」

・倉島 洋介氏(東京大学医科学研究所 炎症免疫学分野)

「体表面バリアにおけるマスト細胞の機能調節因子の探索と疾患治療に向けた取り組み」

・佐藤 荘氏(大阪大学微生物病研究所 自然免疫学)

「疾患特異的 M2 マクロファージの生体内での役割と分化機構の解明」

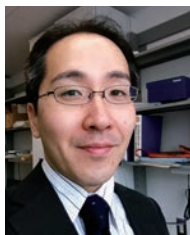
・西村 智氏(自治医科大学分子病態治療研究センター 分子病態研究部)

「肥満脂肪組織における免疫細胞賦活化機構：生体分子イメージングによる解析」

・八木 良二氏(千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学教室(H3))

「転写因子 GATA3 によるヘルパーT細胞および自然リンパ球の分化制御機構の研究」

From the Editor [編集長あいさつ]



千葉大学医学部/
東京大学医科学研究所

植松 智

本号が皆様のお手元に届く頃には、秋も深まり学会シーズンに向けて忙しい日々をお過ごしのことと思います。ニュースレター通巻44号をお届けします。今号では新理事長の審良静男先生に就任のご挨拶を、12月に京都で開催される学術集会に関しては大会長の湊長博先生にご寄稿を頂きました。特集では、松島綱治先生、垣見和宏先生、上羽悟史先生をゲストエディターに迎え、癌・免疫細胞療法の過去、現在、今後の展望に関して非常に分かりやすく解説して頂きました。うちのとくいわざでは、ゲストエディターの瀬藤光利先生にお願いして、電顕、超解像顕微鏡、FRET、質量顕微鏡といった最先端イメージング技術をご紹介頂きました。現在のイメージング技術は脳の観察に重点がおかれている様ですが、是非会員の皆様の免疫研究にお役立て頂ければと思います。免疫発見物語では、稲葉カヨ先生に樹状細胞との出会いから分化誘導法の確立に至るお話をご寄稿頂きました。2014年L'Oreal-UNESCO女性科学者賞の受賞、本当におめでとうございました。「岸本忠三・若手研究者事業」の一環として本年度より開始する「きぼう」プロジェクトのご紹介を菊谷仁先生にして頂きました。会員の皆様から若い学生さんにご紹介頂ければと思います。最後に、ニュースレターの編集、作製にご尽力頂いている編集委員、事務局メンバーの紹介ページを設けました。編集委員の先生方を知って頂き、皆様からのお声を届けて下されば幸いです。

研究費の獲得が厳しくなっている昨今、何か学会として出来ることは無いか、ニュースレターで問題提議をしてはどうかというご意見がありました。また、最近、報道でも大きく取り上げられているScientific misconductに関して、ニュースレターでも記事にしてはというご意見も頂戴しています。これらに関しまして、理事会での方針も伺いながら編集委員で継続的に真剣に議論を行い、会員の皆様に適切で有益な情報を提供出来る様に努力していきたいと思っております。

今回のニュースレターは来年5月発行予定です。

CONTENTS

学術集会へのお誘い 湊 長博	P 2
新理事長挨拶 審良 静男	P 3
特集 「癌免疫・細胞療法 Revisited」 垣見 和宏 / 松島 綱治 / 上羽 悟史 / 松下 博和 / 鳥越 俊彦 / 池田 裕明	P 4
うちのとくいわざ「電顕・質量顕微鏡解析」 瀬藤 光利 / 岩崎 広英 / 岡部 繁男 / 藤原 敬宏 / 楠見 明弘 / 村越 秀治 / 佐藤 駿平 / 瀬藤 光利	P 10
学会報告 田中 稔之 / 茂呂 和世 / 高岡 晃教	P 16
Tadamitsu Kishimoto International Travel Award Dennis O. Adeegbe / 植畑 拓也 / 大塚 静香 / Szandor Simmons / 杉山 大介 / 山川 奈津子	P 18
若手のひろば ー若手研究者による最新論文の紹介ー 尾松 芳樹 / 佐伯 和子 / 桑原 誠 / 倉島 洋介	P 21
免疫学発見物語 稲葉 カヨ	P 25
新しい研究室を開くにあたって 玉田 耕治 / 三宅 幸子 / 藤本 学 / 縣 保年 / 有田 誠 / 伊藤 利洋 / 高村 (赤司) 祥子 / 佐藤 克明	P 26
海外だより 岡部 泰賢 / 筋野 智久 / 三上 洋平 / 佐藤 毅史	P 30
免疫サマースクール 2014 安友 康二 / 三宅 健介 / 齊藤 ゆかり	P 32
免疫ふしぎ未来 2014 鈴木 春巳	P 34
「きぼう」プロジェクト 菊谷 仁	P 35
編集委員紹介 / 事務局メンバー紹介	P 36
インフォメーション / 編集後記	P 38

JSI 平成27年度

「きぼう」プロジェクト

日本免疫学会
岸本忠三・若手研究者育成事業

特定非営利活動法人 日本免疫学会は、岸本忠三・若手研究者育成事業「きぼう」プロジェクトの一環として、博士課程大学院生への奨学金支援(免疫学博士課程学生支援)と海外留学からの帰国研究者の自立支援(免疫学若手研究者自立支援)を行います。

免疫学博士課程学生支援

対象者 対象学年次については学会HPで確認のこと
募集期間 平成26年9月1日(月)～平成26年10月15日(水) (本学会必着)
支給期間 平成27年4月1日～平成30年3月31日までの3年間(最大5名)
奨学金支給額 一人当たり年間300万円

免疫学若手研究者自立支援

対象者 現在海外留学中の若手研究者に、帰国後も独立した研究を行う機会を提供し、研究者としてのキャリアアップを支援します
募集期間 平成26年9月1日(月)～平成26年12月25日(木) (本学会必着)
採用予定数 年俸制研究員として、3名を上限に採用
採用期間 着任から3年間(給与、雇用にかかる諸費用と研究費を合わせ、年間1,500万円を受け入れ研究機関を通して支援)

詳しくは、HPをご覧ください
<http://www.jsi-men-eki.org/>

申請書類送付先 〒101-0061 東京都千代田区三崎町3-6-2 原島三崎町ビル 2F
特定非営利活動法人 日本免疫学会 事務局
電話 (03)3511-9795(ダイヤルイン) e-mail: men-eki@s3.dion.ne.jp
月曜～金曜日(祝日を除く。) 9:30～12:00及び13:00～17:30



JSI ニュースレター編集委員

- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| 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 遺伝子病制御研究所 | 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 統合生命医科学研究センター |
| 山崎 晶 九州大学 生体防御医学研究所 | 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/>