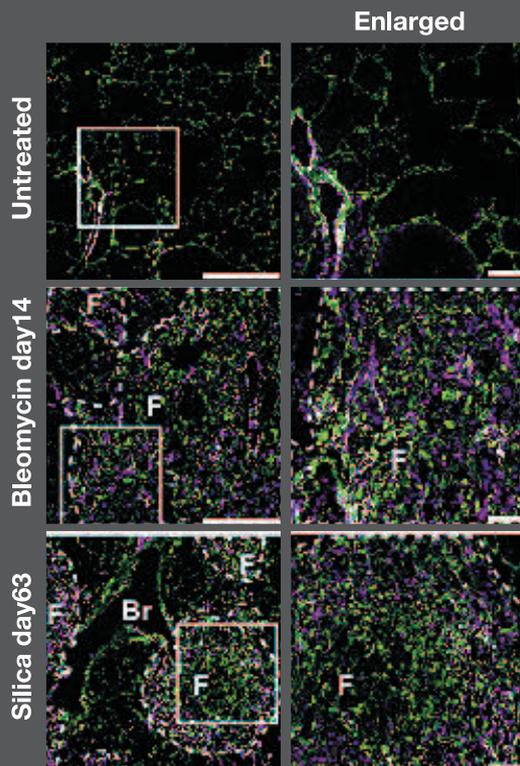


Autumn 2015/10/20

日本免疫学会会報

The Japanese Society for Immunology Newsletter



G α
F: fibrotic lesions Br: bronchioli

特集 「エピジェネティクスと免疫」

うちのとくいわざ「肺の免疫(マウスモデルとして)」

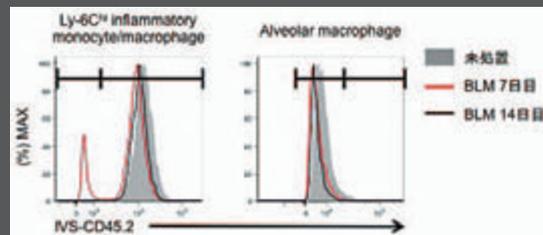
学術集会へのお誘い

Tadamitsu Kishimoto International Travel Awardを受賞して

免疫学発見物語

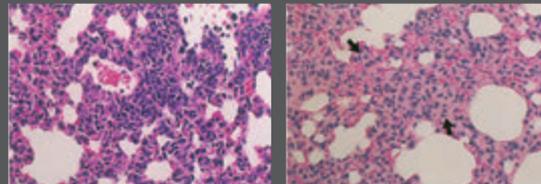
第17回免疫サマースクール in 淡路島

／「免疫ふしぎ未来2015」開催報告



IL-2+IL-18(1ug)
Day4

IL-2+IL-18(0.1ug)
Day36



学術集会へのお誘い

小安 重夫

P3

特集「エピジェネティクスと免疫」

山下 政克／大倉 永也／長谷 耕二／山川 奈津子 幸谷 愛／小野寺 淳／佐藤 莊

P4

うちのとくいわざ「肺の免疫（マウスモデルとして）」

平原 潔 中山 俊憲／津久井 達哉 七野 成之 上羽 悟史 松島 綱治／今井 由美子／星野 友昭

P10

学会報告

竹田 和由／柏倉 淳一

P14

Tadamitsu Kishimoto International Travel Award を受賞して

井上 毅／James Badger Wing／小松 紀子／近藤 泰介／松田 剛典／宮井 智浩／若松 英

P15

新しい研究室を開くにあたって

戸村 道夫／山崎 小百合／齊藤 達哉／門脇 則光／椛島 健治／華山 力成／横須賀 忠

P18

海外だより

佐野 晃之／篠原 眞理／森川 洋匡／鈴木 拓児

P22

若手のひろば

前田 優香／小林 哲郎／三野 享史

P24

免疫学発見物語

谷口 維紹

P27

第17回免疫サマースクール in 淡路島

石井 健／平川 真弓／須田 万勢／仁科 隆史

P28

「免疫ふしぎ未来 2015」開催報告

秋葉 久弥

P30

インフォメーション**編集後記**

P31

学術集会への お誘い



第44回日本免疫学会学術集会長
国立研究開発法人 理化学研究所

小安 重夫

来る11月18日より20日までの3日間、札幌のコンベンションセンターで第44回日本免疫学会学術集会を開催します。今回は11年ぶりに札幌での開催となります。久方ぶりの北の大地での学術集会ですので、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、実行委員会一同決意も新たに鋭意準備を進めております。

免疫学は分子細胞生物学的な解析技術を取り入れることで急速な発展を遂げ、生命科学の基礎的分野として最先端を走るとともに、疾患制御を目指す臨床医学の重要分野としても発展してきました。学術集会は、免疫学の新しい研究成果を皆で共有することができる重要な場だと思います。

30年以上も前、私が最初に学術集会に参加したときのことで、講演の途中からマイクの前には行列ができ、発表が終わるや否や激しい議論が開始されるのを見て、大変衝撃を受けました。そのエネルギーが日本の免疫学を世界をリードするレベルに押し上げたと思っています。今回の学術集会でもそのような活気のある議論が戦わされることを期待しています。そのためにも、ポスターを前に皆でとことん議論をする、科学を中心にした学術集会にしたいと思います。私は、学術集会で一番大切なものは皆さんが持ち寄るデータであり、学術集会の最も重要なイベントは、会員の皆さんによる独創性あふれる成果発表と討議が行われるポスターセッションとワークショップだと考えます。特にポスター発表における、若い研究者の皆さんの生のデータに基づく談論風発こそが、学術集会の要と考えます。本当に聞きたいことが聞け、言いたいことが言える開放的なポスター発表になることを心から希望しています。問題点を提起し、より深く核心に迫る討論が活発になるようなポスター発表を期待しています。ポスターセッションを中心にするという観点から、ポスターセッションの時間には他の行事は一切入れていません。

今回の学術集会も口頭発表は全て英語で行うという方針を踏襲させていただきました。これは科学の世界が英語中心の世界であることを考えると、今後も日本の免疫学が世界をリードしていくためには欠かせないことだと思います。はじめは大変な思いをして発表し、質問に答えなければなりません、このような体験を積むことで国際学会でもいろいろな議論についていけるようになる

と思います。とはいえ、英語だけではなかなか深い議論もできないという反論ももっともです。それを解消するためにもポスターセッションで深い議論をしていただきたいと思います。

ポスターセッションを盛り上げることを目指し、今回はワークショップの座長の先生方に、自分の担当するワークショップの全てのポスターを回っていただくようお願いしました。もちろん議論が盛り上がっているポスターに無理に割り込むことまでお願いしているわけではありませんが、全てのポスターを回っていただき、ポスターの発表者と議論を戦わせていただきたいと思います。ワークショップでの議論の後には皆でポスター会場へ移動して、議論を戦わせてもらいます。ポスター会場では、最初の20分は自由にポスターを見て頂きますが、次の1時間は奇数番号の方にはポスターの前に陣取って頂き、そこを座長が順番に周り議論の火付け役をしてもらいます。次の20分はまた自由にポスターを見て頂き、その次の1時間は偶数番号のポスターで同様な議論をして頂きます。自分の番が終わったからと言ってポスターをはがすようなことはせず、最後まで議論に参加して下さい。自分のデータを語る時、年季の入った研究者も初めて参加する学生も、同じようにワクワクすることと思います。皆が同じように座長や他の参加者を相手に議論を戦わすことをぜひとも楽しんで下さい。札幌コンベンションセンターではポスター会場も同じ建物の中にあり、移動も簡単にできます。また、ポスターセッションの後には飲み物と軽食を用意してさらに議論を続けていただけるような工夫もしました。ワークショップの口頭発表の短い時間ではできない、深い議論をしていただきたいと思います。

世界で初めて観察しているかもしれない現象が自分の目の前に現れる時、研究者の心はときめきます。目の前のデータが自然の謎の何を我々に語ってくれているのか、それをじっくり解き明かしていくのが科学の醍醐味ではないでしょうか。真実が目の前に現れる、その瞬間に立ち合いたい、それが科学者の研究意欲をかき立てる大きな動機です。そして、そんな興奮を繰り返す味わたくして研究を続けている人は多いと思います。若い参加者の中にも既にそのような思いをして、科学にはまった人もいるでしょうし、他人の発表からそのようなときめきを感じる人もいます。私もこの学術集会で色々な発表に出会えることを期待しています。

エピジェネティックコードと免疫 ～Overview～



愛媛大学大学院
医学系研究科免疫学講座
山下 政克

エピジェネティクス(epigenetics)とは、「DNAの塩基配列を伴わずに、遺伝子発現を調節する仕組みに基づいた遺伝学」、つまり、ゲノムに書かれた遺伝子情報を変更することなく遺伝子発現を制御する現象の総称です。多細胞生物は、この仕組みにより同一の遺伝情報から機能の異なった様々な細胞を作りだすことが可能となります。エピジェネティクスの概念は、1942年に、発生生物学のConrad Waddington博士により初めて提唱されました。エピジェネティクスは、後天的を意味する“エピ”と遺伝学“ジネティクス”からなる造語であり、ジネティクスがDNAの塩基配列に基づいた、いわゆるメンデル型の遺伝であるのに対し、エピジェネティクスは非メンデル型の遺伝を担うものです。

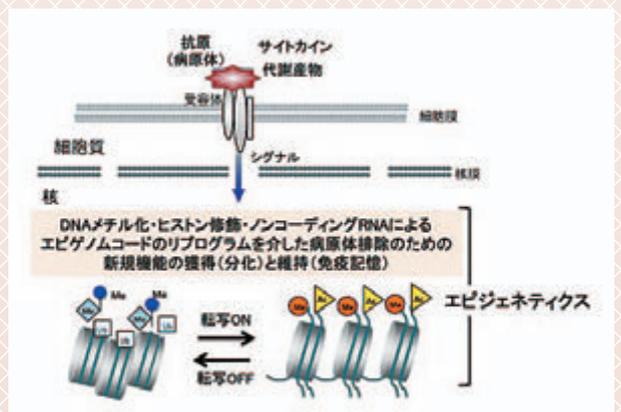
ヒストンを中心としたタンパク質とDNAの複合体のことをクロマチンといい、エピジェネティクスの機構は、ヒストンの翻訳後修飾(アセチル化、メチル化、ユビキチン化、リン酸化など)、DNAのメチル化、ノンコーディングRNAによるクロマチンの修飾によって担われ、修飾されたゲノムはエピゲノム(epigenome)と呼ばれます。また、クロマチンに修飾を導入する酵素をライター(writer)、消去する酵素をイレーサー(eraser)、修飾を読み取るタンパク質をリーダー(reader)、そして転写制御に関わるクロマチンの修飾状態のことをエピジェネティックコード(epigenetic code)と呼んでいます。特定の細胞に備わっているエピゲノムは、細胞を取り巻く環境が変化しなければそのまま子孫細胞に受け継がれますが、環境が変化するとその環境に適合した異なったタイプのエピゲノムに変化し、エピジェネティックコードが新たなプログラムに書き換えられます。このエピジェネティックコードのリプログラミングが、細胞の分化を誘導すると考えられています。以前は、クロマチン修飾の中でもヒストン及びDNAのメチル化修飾は能動的には脱メチル化されず、安定な修飾であると考えられていましたが、しかしながら、2005年以降に次々とヒストン・DNA脱メチル化酵素が同定され、予想以上にエピゲノムはダイナミックに変化しうることが分かってきました。つまり、細胞の形質は安定的なものではなく、きっかけがあれば変化しうるものであるということが示された訳です。

また、疾患発症の要因としてエピジェノタイプの重要性が目まぐるしく注目を集めています。特に、自己免疫疾患やアレルギーなどを含む多因子性疾患の発症は、遺伝的要因と環境要因の相互作用で発症する可能性が高いことから、これらの疾患研究においてジネティクス研究に加えエピジェネティクス研究が重要な役割を担ってくると考えられています。近年の超高速シーケンサーの開発により、ゲノム解析やエピゲノム解析の手法とスピードが飛躍的な進歩を遂げ、短時間でゲノムワイドな解析を行なうことが可能と

なってきました。そのため最近では、ゲノムとエピゲノムの統合解析をゲノムワイドに行なうことで、自己疾患の原因を明らかにする新たな試みも開始されています。

免疫システムは、病原体の侵入などの環境変化に応じてその機能をダイナミックに変化させ、生体防御反応を行なっています。この機能変化の過程には、当然のことながらエピゲノム変化が関与しています。さらに、免疫記憶は転写記憶の一種として捉えることが可能なことから、免疫システムとエピジェネティクスは密接に関係していることが分かります。免疫エピジェネティクス研究の一番の特色は、誘導のメカニズムを解析できることにあります。免疫におけるエピジェネティクス研究は、当初、リンパ球の分化を中心に行なわれました。リンパ球では、抗原受容体を介したシグナルがエピゲノム変化誘導の最初のステップとなることは明白です。抗原受容体からのシグナルで活性化したリンパ球は、サイトカインや代謝産物の影響を受けながら新たなエピジェネティックコードを作りだし、抗原排除に必要な新規機能を獲得します。また、最近ではリンパ球だけでなく自然免疫系の細胞の機能の獲得においてもエピゲノム変化が重要であることも報告されています。

本特集では、エピジェネティックコードの形成・維持に関わる3つの要素、DNAメチル化(大倉先生の頁)、ヒストン修飾(小野寺先生、佐藤先生の頁)、ノンコーディングRNA(幸谷先生の頁)を介した免疫システムの制御に加え、腸内細菌という環境要因による免疫系のエピゲノム制御(長谷先生の頁)について取り上げました。本特集が、エピジェネティクスの解析手法や視点を取り入れるきっかけとなり、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下さいました、ニュースレター編集委員の方々に心より感謝申し上げます。



DNAメチル化とT細胞分化



大阪大学最先端医療イノベーションセンター・
基礎腫瘍免疫学共同研究講座

大倉 永也

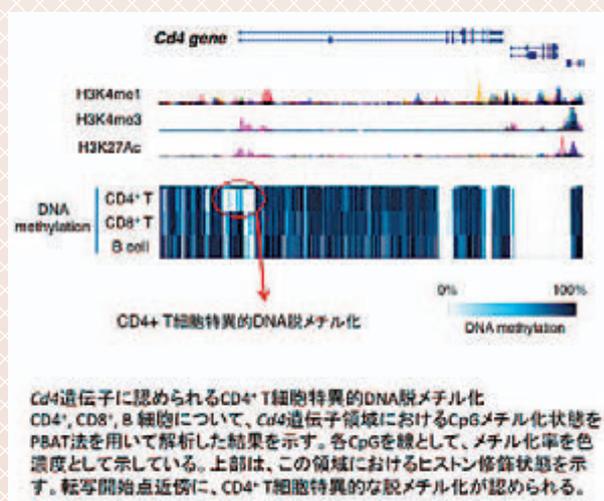
生体を構成する細胞は、一部の遺伝子再編成を除き、同一のゲノムを有しているが、個々の細胞はエピジェネティックな転写制御により、多様な機能を発揮することができる。この変化にはDNAのメチル化、ヒストンテールの化学修飾、クロマチンモデリング、microRNA等が含まれる。この中でも特にDNAメチル化は、ヒストン修飾などの他の変化に比べ安定であり、次の世代のゲノムに正確に伝播されるという特徴をもつ。この特性から、DNAメチル化は、遺伝形質や細胞分化を司る重要な要素となっており、レトロトランスポゾンの不活性化やX染色体の不活性化、ゲノムインプリンティング等にも役立っている。

T細胞におけるDNAメチル化の重要な役割の1つは細胞特異的な遺伝子発現の成立、すなわち細胞系譜の固定にある。いったんCD4⁺T細胞へと最終分化を迎えた細胞は、原則CD8⁺T細胞など他の細胞系譜へと遷移していくことはない。これは、DNAメチル化により他の系譜への分化誘導に必要な因子の発現をブロックし、他の系譜へと移行する可能性を排除したためと考えられる。また逆に、特定のゲノム領域を脱メチル化して新たな形質の獲得を推し進める。実際*Cd4*や*Cd8*遺伝子領域のDNAメチル化パターンを調べてみると、CD4⁺T細胞では*Cd4*遺伝子内部のごく狭い領域にDNA脱メチル化が認められる。またCD8⁺T細胞では*Cd8*遺伝子内部の限られた領域に脱メチル化が認められ、これらの変化は他の細胞系譜ではほとんど認められない。制御性T細胞(Treg)ではさらに特徴的で、Treg分化を司る主要転写因子である*Foxp3*遺伝子内部にTreg特異的な脱メチル化が認められる。この脱メチル化は、胸腺におけるTreg発生の初期段階においてすでに認められ、*Foxp3*発現そのものに依存せず進行することから、Treg分化誘導のドライビングフォースとして働いていると考えられる。一方、末梢で誘導されるTh1やTh17細胞においても、それぞれ特異的な脱メチル化領域が見いだされる。その多くは、細胞系譜に特徴的なIL-17やRORγt等の遺伝子近隣に集中しているが、これらの脱メチル化が発現にリンクして受動的に脱メチル化したものか、発生分化のトリガーとして働いているかは今のところわかっていない。

DNAメチル化のもう1つの重要な点は、安定形質として次世代に伝播されながらも、不可逆反応ではないことである。DNAをメチル化する酵素は古くから知られていたが、脱メチル化に関わる酵素は長らく不明であった。しかし最近、脱メチル化に関わる酵素とその経路の一端が明らかになり、DNAメチル化修飾は、可逆反応であり、最終分化を迎えた細胞内においてもDNAメチル化パターンを書き換えることが解ってきた。しかし、この可逆性は、

どのゲノム領域にも起こりうる訳ではなく、細胞系譜に固定された安定な領域と、発現変化にともない容易に変化する領域とが共存している。この安定性をもたらす要因についてはいまのところまだ解っていないが、T細胞系譜の安定性はこの安定維持されるDNAメチル化パターンの成立と深く関わっている。例えば、Tregを例にとると、ある環境下では一部のTregは*Foxp3*の発現を失い、エフェクターT細胞になると報告されている。またTh1、Th17条件下に長時間Tregが曝されると、免疫抑制活性が失われ、炎症性サイトカインを産生するようになる。しかしTregの軌跡を追跡可能なレポーターマウスを用いると、これらのTregの可塑性はTreg特異的な脱メチル化を保持していない細胞の動態であることがわかる。Treg抑制能を安定して有することと、Treg特異的な脱メチル化を有することはよく相関しており、Treg分化成立は安定形質として維持される特異的なDNAメチル化パターンの成立にあると考えられる。

血球系細胞は長らくCD分類に基づいて、細胞の分化、発生、可塑性が語られてきた。しかし数種類の細胞表面タンパク質の存在でどれほど正確に細胞分化を規定できるだろうか？さらには、細胞分化を規定するタンパク質が、環境刺激等により一過性に発現した場合、構成発現と区別できるだろうか？現在、DNAメチル解析技術は急速に進歩し、全ゲノムを対象とした1塩基精度のメチル解析も可能となってきている。T細胞系譜の成立および可塑性は、今後、DNAメチル化の観点で踏まえ統合的に解析していく必要があるだろう。



腸内共生系による 免疫機能のエピゲノム制御

慶應義塾大学
薬学部
長谷 耕二



免疫系の成立や維持においてエピジェネティクス制御が必須な役割を果たすことが明らかになりつつある。免疫担当細胞を初めとする宿主のエピゲノム状態はサイトカインや外部環境因子の影響を受けて変化することが予想されるが、その実態については不明な点も多い。哺乳類は出生直後に生涯で最も劇的な環境変化に曝される。すなわち、新生児は、様々な環境微生物に暴露されるとともに、消化管からの栄養摂取を開始する。その結果、消化管に取り込まれた微生物の一部は主に大腸管腔に終の棲家を見出す。腸内細菌の定着は、生理的炎症 (physiological inflammation) を引き起こすことで、宿主免疫システムの成熟に一役買っている。すなわち、腸管関連リンパ組織を成熟させ、IgA産生を促し、 T_H17 細胞の分化を誘導する。一方で腸内細菌に対する過剰な免疫応答は大腸における慢性炎症の発症原因となる。こうした病理的な炎症を防ぐため、大腸には免疫抑制機能を有する制御性T (Treg) 細胞が誘導され、結果的に大腸における $CD4^+$ T細胞の約1/3を占めるようになる。

無菌マウスの腸管ではこうした免疫系の調整が起こらないため、腸管全体における T_H17 細胞や、大腸におけるTreg細胞は通常マウスに比べて非常に少ない。逆に無菌マウスにおける T_H2 細胞の存在比は高く、血液中のIgE濃度も高値を示す。これは細菌への曝露が少ない場合には T_H2 応答が優位になるという『衛生仮説』を支持する観察結果と言える。無菌マウスの免疫異常は、腸内細菌を人為的に定着させることで正常化するものとしえないものがある。例えば、成獣期の無菌マウスに、SPFマウス由来の腸内細菌叢全体、または、特定の腸内細菌種を投与すると T_H17 細胞やTreg細胞の増加が観察されるものの、IgE産生は抑制されない。IgE応答を抑制するには離乳直後までに完全な細菌叢を定着させる必要がある。ただし、離乳直後の無菌マウスに限られた種類の腸内細菌を定着させてもIgE応答は抑制されないことから、幼少期に豊富なバリエーションを有する腸内細菌が定着することで初めてIgE応答が抑制されると言える。その分子機構は不明であるが、幼少期においてひとたび T_H2 応答型のエピジェネティクス記憶が形成されてしまうと、終生その状態が維持されるのかもしれない。

腸内細菌は、宿主の消化酵素では分解できない食物繊維などを微生物発酵により分解し、二次代謝産物として多種多様な化合物を産生している。この腸内細菌叢が保有する遺伝子数は、ヒトが保有する全遺伝子の約400倍にもなり、そこには多くの代謝関連酵素やトランスポーターがコードされている。これらの豊富なゲノムを用い、代謝系で産生された短鎖脂肪酸が結腸上皮の主要な

エネルギー源となっている。このように、腸管腔内の腸内細菌叢は“外付けの臓器”ともいえる共生代謝系として機能し、宿主の生体恒常性の維持に必要な栄養素や調節因子を供給している。興味深いことに腸内代謝物の中にはエピゲノム修飾に影響を与える化合物が含まれている。1978年にCandidoらは短鎖脂肪酸の一つである酪酸が、培養細胞においてヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害作用を示すことを初めて示した。この作用は免疫担当細胞の最終分化における運命決定に影響を与えるかもしれない。実際にナイーブT細胞を酪酸で処理すると、*Foxp3*遺伝子制御領域のヒストンアセチル化が高まり、Treg細胞が誘導されるという現象を見出している。酪酸は健康人やSPFマウスの管腔内では10-20 mM程度存在しているが、その大部分が腸上皮によって資化されるため、大腸組織中の濃度は1mM程度まで減少する。しかしHDACに対する酪酸の IC_{50} は $100\mu M$ 以下であるため、組織中でも十分にHDAC阻害作用を発揮できると思われる。酪酸はGpr43やGpr109aのリガンド活性を有しており、樹状細胞やマクロファージではこれらの受容体を介してIL-10やレチノイン酸産生を促す。酪酸に比べると活性が弱いものの、腸内由来のプロピオン酸や吉草酸もHDAC阻害作用を有する。また妊娠中に腸内で産生される酢酸は、胎児の血液に移行し、 $TH2$ 応答を抑制することで、産仔のアレルギー性気道炎への感受性が低下する。その作用機序として酢酸によるHDAC9阻害作用が報告されているものの、更なる検証が必要である。しかしながら本知見は、腸内代謝物が腸管を超えて全身の免疫系に影響を与える可能性を示唆するものである。以上を総合すると、腸内細菌とその代謝物は免疫系を含めた宿主細胞のエピゲノム状態に影響を与える重要な環境因子であると言える。筆者等は、その詳細を明らかにすることで、未解決な免疫現象の解明に迫りたいと考えている(図1)。

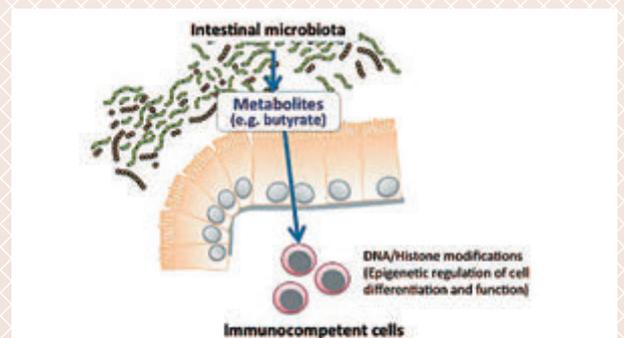


図1 腸内細菌代謝物による免疫担当細胞のエピゲノム制御

miRNAによる免疫細胞分化のエピゲノム制御



東海大学
総合医学研究所
造血腫瘍分野

山川 奈津子

東海大学総合医学研究所
造血腫瘍分野
JSTさきがけ

幸谷 愛



non-coding RNAとはタンパク質をコードしないRNAの総称である。このうちマイクロRNA (micro RNA; miRNA) はおよそ19-25塩基からなる小分子RNAで、Argonauteタンパク質などと複合体miRNA-Induced Silencing Complex(RISC)を形成し、標的となるメッセンジャーRNAの3'側非翻訳領域に存在する相補的な配列を認識することで、その翻訳を抑制する。miRNAは植物、ショウジョウバエ、マウスなど多くの生物種で同定されていて、代謝、アポトーシス、発生、細胞分化等、細胞の応答機構を包括的に制御する。

細胞運命、分化は転写因子が最も重要な決定因子と考えられてきた。しかし、近年、クロマチンの構造の変化、非コードRNAなどのエピジェネティックな制御や遺伝子転写後制御などが細胞運命決定へ関与することが報告され、より包括的な観点での細胞運命決定機構の解析が必要である。

従来、miRNAは細胞分化において、転写因子および転写関連因子の発現調節役として機能するとされてきた。(図1)

一例を示す。がん遺伝子として同定されたMybは真核生物に保存された転写因子であり、造血過程においては巨核球・赤芽球共通前駆細胞の運命決定やB細胞分化を制御していることが知られている。巨核球・赤芽球共通前駆細胞にMyb発現は認められるが、Mybが高発現すると赤芽球への分化が促進され、低発現下では巨核球へと運命決定されることが知られているⁱ。Mybはマウス、ラット、ヒトなどで保存されたmiR-150の標的遺伝子である。ヒトの巨核球・赤芽球共通前駆細胞にmiR-150を過剰発現すると、MYBの発現低下により巨核球分化が促進し、赤芽球分化が抑制される。またmiR-150過剰発現による巨核球分化促進は、MYBを共に遺伝子導入することによりキャンセルされるⁱⁱ。miR-150によるMYB発現抑制の効果はB細胞分化(B-1細胞、B-2細胞への調節)においても認められる。

しかしながら、我々は最近、この古典的な考えを覆す現象を見出した。

miRNAにB細胞運命決定において転写因子の欠損をレスキューする機能を持つことが明らかになったのだ。この現象は、細胞運命決定におけるmiRNAが細胞運命決定後の遺伝子発現制御以上の機能を持つ可能性を示す。

骨髄系とBリンパ系両方の形質を示すMLL関連急性白血病に対

して、Bリンパ系への分化誘導をmiRNAを用いて行う試みを行った。この研究過程で、miR-126が白血病細胞においてB細胞分化に必須とされる転写因子であるEBF1, E2A, Pax5独立的にB細胞を誘導することを見出した。更には上記の3つの転写因子の中でも特にB細胞分化初期に必須とされる転写因子、EBF1欠損によるB細胞分化凍結を、miR-126が部分的ではあるが、確かに解除しB細胞分化を誘導することを見出した。(Okuyama et al PNAS 2013) そこで、更に条件検討、解析をすすめたところ、B細胞発生段階、ProBにおいて高発現しているmiRNAであるmiR-195を導入すると、EBF1欠損造血前駆細胞に、B細胞系列決定表面マーカーであるCD19を誘導し、分子生物学的B細胞系列決定マーカーであるVDJリコンビネーションを完了させる機能を持つことを見出した。以上の結果はB細胞分化必須転写因子欠損による分化凍結を少なくとも系列決定において、miR-195がほぼ完全に解除することを示している。(図2)これらの結果は、転写因子が中心となって細胞分化が誘導されるとした考え方に、新たに非コードRNAの重要性を加えるとともに、転写因子の異常が発症の引き金となる白血病において、非コードRNAが新たな治療標的になり得ることを示している。

i) EMBO 2008 22 4478-98
ii) Dev. Cell 2008 14 843-53

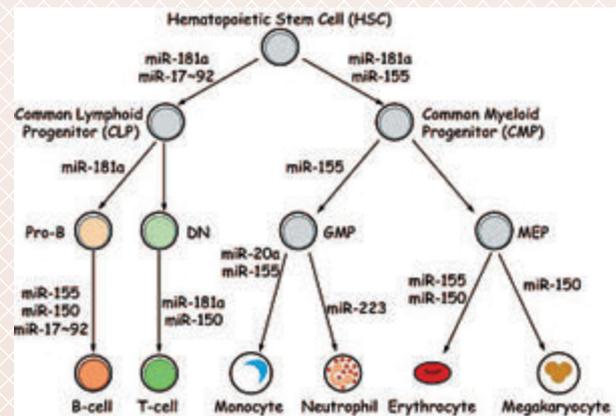


図1 造血細胞運命決定にmiRNAが関わる

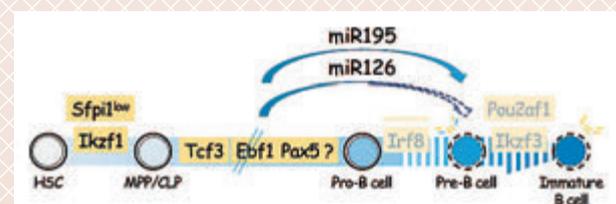


図2 miRNAsはB細胞運命決定において転写因子欠損をレスキューする

ポリコーム/トライソラックス分子による T細胞分化・機能の エピゲノム制御

千葉大学大学院
医学研究院免疫発生学
小野寺 淳



医学の発展に伴って数多くの疾患が細分化され定義されている。一部の単一遺伝子病を除き、多くの疾患の発症には遺伝的要因と環境的要因の両方が関係すると考えられており、両要因に關与するエピジェネティックという考え方が注目されている。その代表例として、DNAが巻き付いているヒストンタンパクの化学修飾、シトシン塩基にメチル基が付加されるDNAメチル化、non-coding RNAなどが挙げられる。

エピジェネティックな変化を誘導する因子の多くが、ヒストンを化学修飾する酵素やその複合体成分である。中でもヒストンにメチル基を付加する酵素群であるポリコーム(PcG)やトライソラックス(TrxG)複合体がよく研究されている。PcGやTrxG複合体はもともとショウジョウバエにおいて発見され、哺乳類では癌細胞や幹細胞での役割が多く報告されている。図1はPcGとTrxGの複合体の模式図を示したものであり、一般的にPcGとTrxG複合体は互いに拮抗して標的遺伝子座のオン・オフを調節していると考えられている。PcG複合体は転写抑制状態を維持する働きがあり、PRC1 (Polycomb Repressive complex 1)とPRC2という2種類の複合体に大別される。PRC2に含まれるEZH1/2がH3K27をメチル化する活性があり、PRC1に含まれるRing1A/BはH2AK119をユビキチン化する活性を持つ。哺乳類でPcG複合体の研究が盛んに行われているのはES細胞である。PcG複合体は各系統への分化を制御する転写因子をコードする遺伝子座に結合し、ES細胞が勝手に分化しないように抑制する役割を担う。

一方、TrxG複合体は転写活性化状態の維持に關与しており、MLL1-4 やSET1A/BのSETドメインがH3K4をメチル化する活性を持つ。腫瘍細胞における研究が盛んであり、染色体転座によって生じたMLL1(遺伝子名KMT2A)を含むキメラタンパク質は、白血病の原因となることが知られている。また、MLL1/2複合体に含まれるMenin(遺伝子名MEN1)の遺伝子変異は多発性内分泌腫瘍症1型の原因となる。PcGやTrxG複合体は基本的にどの組織でも恒常的に発現が見られ、大きな発現変動により機能が制御される場面は少ないだろうと考えられている。しかし、腫瘍細胞において過剰な発現上昇や低下が起こり、標的遺伝子の制御異常を生じる例は数多く報告されている。

周知の通り末梢ナイーブCD4 T細胞はAPCから抗原刺激を受け、周囲の環境に影響されて、Th1、Th2、Th17、iTregなどのサブセットに分化する。最近各ThサブセットにおけるEzh2の役割が相次いで報告され、その重要性が認識され始めている。我々は、Ezh2は主にThサブセット特異的な転写因子の制御を介してサイトカインの過剰産生を抑制すると報告した。また以前には、Ezh2

が直接サイトカインの遺伝子座に結合してその発現を抑制する機構も提唱されている。Ezh2はTregの制御にも関係しており、複数のグループからFoxp3タンパク質による抑制機構の共因子となる例が報告されている。さらに、Ezh2の欠損がNKT細胞の分化に影響することも報告された。これらの結果から、Ezh2などのPcG分子は他のサブセットへの分化を抑制することで細胞の形質を維持する機能を持つことが示唆される。

一方のTrxG分子は、分化時に獲得した形質を維持する働きがある。培養したTh2細胞をマウスに移入して記憶細胞を作製する実験系を用いると、MLL1を欠損した際に気道炎症の軽減が観察された。Meninの欠損マウスを用いても類似した結果が得られ、TrxG分子が免疫記憶に重要な役割を果たすことが示唆された。実はTrxG分子がThサブセット分化自身に重要な局面もあり、Menin欠損マウス由来のCD4 T細胞ではTh17細胞への分化能とIL-17Aの産生能が低下する。ヒトにおいては、TrxG分子はTh2細胞の分化および記憶の両方に重要である。一方のPcG分子は、生体内での記憶細胞の生存を制御し、免疫記憶を正常に保つのに貢献している。面白いことに、Meninの欠損では早期細胞老化などのPcG欠損と類似した現象が見られることから、これらの分子が単純な遺伝子のオン・オフだけでなく、染色体の安定性をも調節する可能性が示唆される。

ショウジョウバエやES細胞での研究で明らかになった性質が普遍的に免疫細胞にも当てはまるのか、あるいは免疫細胞特異的なPcG、TrxG複合体の機能があるのかについては大変興味深い内容であり、大いに議論の余地があるところである。近年の技術革新により確立された各種オミクス解析を利用しながら、PcG、TrxG複合体の研究が免疫学のさらなる発展につながることを期待したい。(参考文献) Onodera, A. et al. *Trends Mol Med.*, 21: 330-40, 2015.

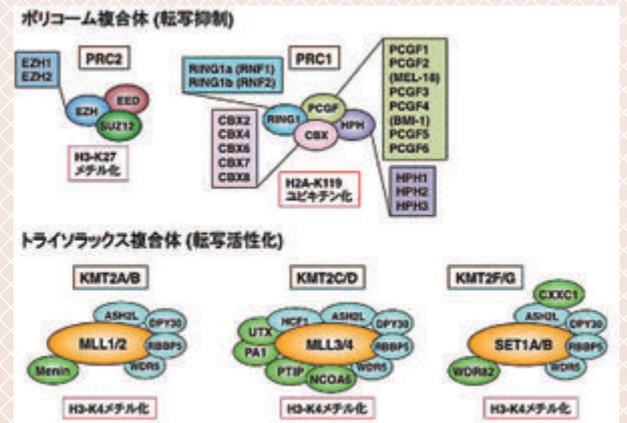


図1:ポリコーム(PcG)複合体とトライソラックス(TrxG)複合体
上段にPcG複合体の模式図を示す(Di Croce, 2013より改変引用)。大別して、PRC1、PRC2の2種類の複合体があり、これらは転写抑制状態を維持する働きがある。EZHはヒストンH3K27をメチル化する活性があり、RING1にはヒストンH2AK119をユビキチン化する活性がある。下段には、TrxG複合体の模式図を示す(Mohan, 2012より改変引用)。TrxG複合体は転写活性化状態の維持に關与する。MLL1-4およびSET1A/BにはヒストンH3K4に対するメチル化活性がある。

エピジェネティクスとマクロファージサブタイプ

大阪大学 微生物病研究所 自然免疫学研究分野
大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 自然免疫学

佐藤 荘



今から約70年前にエピジェネティクスという考え方が提唱された。このエピジェネティクスとは、遺伝子の周辺環境の変化による遺伝子発現の制御として考えられる。またこのメカニズムは個体の発生・分化のみならず、近年の研究や解析機器の発展とともに免疫応答にも必要不可欠な機構であることが明らかとなっている。

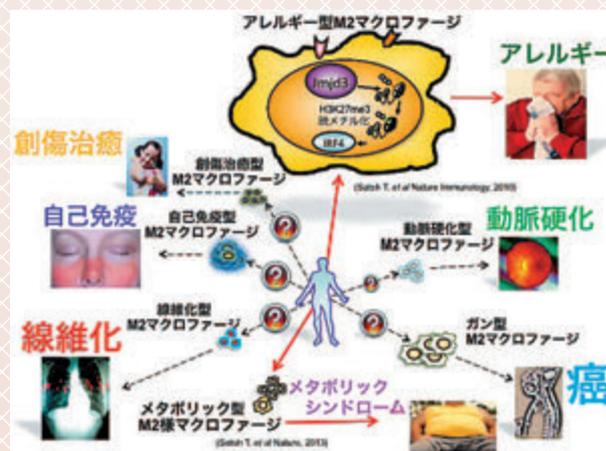
このエピジェネティックな遺伝子制御機構として、例えば、ヒストンH3K4やH3K36のメチル化は遺伝子発現を促進する一方で、H3K9の脱メチル化は遺伝子発現を抑制するという様な事が分かっており、更に修飾方法もメチル化以外にも、アセチル化、ユビキチン化やポリADPリボシル化等が知られている。H3K27のメチル化は遺伝子発現を抑制する役割を果たしている事がわかっており、Ezh2、Suz12、Eed等の遺伝子から構成されるPolycomb Repressive Complex-2 (PRC2) によって引き起こされる。これとは反対にH3K27me3の脱メチル化は遺伝子発現を促進する役割を果たしている。NatoliやShiらはこの役割を担う酵素であるJmjd3、及びそのファミリー分子であるUTX、UTYを同定し、そのエピジェネティックな遺伝子制御機構を報告した。その後、Natoliらは、通常のマクロファージ(このころはM1マクロファージとは区別していなかったが)の炎症応答について*ex vivo*でのJmjd3の解析を行って報告したが、実際の*in vivo*でのJmjd3の役割は未だ明らかとなっていないかった。

私達もマクロファージにおけるH3K27me3の脱メチル化酵素であるJmjd3の生体内での生理的機能と遺伝子発現制御機構のメカニズムについて研究を既に開始していた。Jmjd3^{-/-}マクロファージはTLRリガンド刺激に対する免疫応答や細胞内寄生菌の感染に対してもこのKOマウスは正常の応答を示すことから、Jmjd3はM1マクロファージの活性化や分化には関与していない事がわかっていった。一方で、Chitin/Chitosanといったアレルゲンへの曝露や蠕虫感染のようなM2マクロファージを活性化する経路が、Jmjd3^{-/-}マウスでは顕著に障害されていることを明らかにした。以上の事から、Jmjd3はM1マクロファージの分化・活性化には関係しておらず、M2マクロファージのpolarizationに関わる必須の分子であることを報告することができた。

続いて、このJmjd3によるM2マクロファージ分化メカニズムを迫るためにChIP-seq解析を行った。Jmjd3によって制御されていると報告されていた一部のHOX遺伝子群及びBmp2、そしてJmjd3^{-/-}マクロファージで発現量が顕著に落ちていたArg1等のM2マクロファージ特異的遺伝子のメチル化レベルは野生型とJmjd3^{-/-}との間に差異は認められなかったことから、これらの遺伝

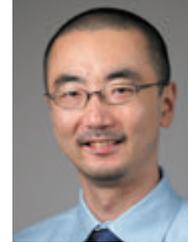
子の発現制御はJmjd3に直接的に制御されているのではないことが分かった。そこでJmjd3によって直接的に制御されている遺伝子を同定するために、プロモーター領域のメチル化レベルが、野生型で減少し、尚且つJmjd3^{-/-}ではメチル化されたままになっている遺伝子群に着目して、得られたゲノム情報を網羅的に解析を行った結果、Irf4のプロモーター領域のH3K27me3レベルに野生型/Jmjd3^{-/-}間で顕著に差異があることを見いだした。Irf4遺伝子の発現量はJmjd3^{-/-}マクロファージで顕著に低下しており、そのマクロファージにJmjd3脱メチル化酵素領域を発現させることによりIrf4の発現が回復することから、Irf4がJmjd3の直接の標的遺伝子であることが明らかとなった。以上の事から、Irf4がJmjd3により直接的にエピジェネティックな遺伝子制御を受けるターゲット遺伝子であり、この遺伝子がM2マクロファージ分化に必要な不可欠であることが明らかとなった。

本稿ではアレルギー応答に関わるM2マクロファージについて紹介したが、このM2マクロファージはこういったTh2応答の惹起だけでなく、癌の転移や浸潤、創傷治癒、動脈硬化、線維症にも関与していることが報告されている。また最近の研究から、体内には様々なマクロファージサブタイプが存在し、病態や疾患ごとに活性化していることが明らかとなりつつある。これからは癌や動脈硬化、創傷治癒、アレルギー応答そして線維症といった非常に多くの人が直面している病態と関わっている“疾患特異的マクロファージサブタイプ”の分化経路の同定や機能解析が、これらの疾患ごとの副作用の少ない治療法の開発につながると思われる。



今回の「うちのくわいわざ」では、“気道粘膜の研究におけるマウス病態モデル”と題し、呼吸器疾患マウスモデルを用いた研究を盛んにされている松島綱治先生の研究室、また、今井由美子先生、星野友昭先生、そして千葉大学の我々の研究室の得意とする実験手法について紹介しています。本特集を通じて、呼吸器粘膜における免疫応答や呼吸器疾患の研究がさらに進展することを願っています。 平原 潔、中山 俊憲

マウスにおけるアレルギー性 気道炎症(気管支喘息) モデルについて



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



千葉大学大学院
医学研究院
免疫発生学講座

中山 俊憲

気管支喘息とは;

気管支喘息は、種々の誘因によって引き起こされる下気道を中心とした慢性炎症を基盤の病態とする疾患である。気道周囲への炎症細胞浸潤が観察され、気道壁の肥厚、気管支腺の肥大増生といった気道リモデリングがおこった結果、非可逆的な気道の閉塞や気道過敏性(Airway Hyperresponsiveness; AHR)の亢進が誘導される。気管支喘息の病態形成には、様々な免疫細胞が関わっているが、ここでは主にCD4⁺T細胞が病態形成に深く関与している抗原誘発性マウス気道炎症モデルについて紹介する。

気道炎症誘導の実験プロトコル;

マウスにおける気道炎症の誘導は、アジュバントである水酸化アルミニウムゲルと抗原で感作したマウスに、抗原を吸入もしくは経鼻で再投与する系が広く用いられている。抗原として、卵白アルブミン抗原(Ovalbumin; OVA)の他に、ダニ抗原やアスペルギルス抗原、寄生虫抗原等が、それぞれの研究目的に応じて使い分けられる。ダニ抗原やアスペルギルス抗原は、アジュバントを併用せずに頻回の経鼻からの反復投与で気道炎症を誘導する系で用いられることが多い(Kerzner et al. *JACI* 2013)。一方、OVA特異的なCD4⁺T細胞受容体を有するトランスジェニックマウス(BALB/c系統; DO11.10 transgenic mice, C57BL/6系統; OT-II transgenic mice)が一般的に広く流通しており、OVA抗原を用いた気道炎症誘導がアレルギー性気道炎症の実験系として使用される頻度は多い。われわれは、OVA特異的なCD4⁺T細胞受容体を有するトランスジェニックマウス由来のhelper T (Th) 2細胞を養子移入し4週以上経過した後、宿主マウスへOVA抗原投与を行うことで記憶Th2細胞特異的な気道炎症を誘導する系を確立した(Nakayama and Yamashita et al. *Semin Immunol* 2009)。この系を用いて、われわれの研究室では、気道炎症の病態形成に関わるmemory-typeのpathogenic Th2細胞(Tpath2)を同定している(Endo et al. *Immunity* 2011, 2015)。

このように、気管支喘息をはじめとするアレルギー性気道炎症の発症には、CD4⁺T細胞の中でも特にTh2細胞が深く関与していることが明らかになっている。一方、近年の精力的な研究の結果、Th2細胞以外の様々なヘルパーT細胞サブセットが病態形成に関与していることが明らかになってきた(Hirahara et al. *JACI* 2013)。われわれの研究室においても、Th2細胞依存的なマウス気道炎症モデルの他に、好中球を有意に気道へ誘導するプロトコルを用いたTh17細胞の気管支喘息における役割について研究を

(参考文献)

1. Kerzner J, Speck AO, Szely N, Lombardi V, Khoo B, Geryak S, Lam J, Sorosh P, Van Snick J, Akbari O: Programmed cell death ligand 2 regulates TH9 differentiation and induction of chronic airway hyperactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 131(4): 1048-1057 (2013)
2. Nakayama T, and Yamashita M: Critical role of the Polycomb and Trithoxa complexes in the maintenance of CD4⁺T cell memory. *Semin Immunol*. 21(2): 78-83 (2009)
3. Endo Y, Iwanuma C, Kuwahara M, Suzuki K, Sugaya K, Tumes DJ, Tokoyoda K, Hosokawa H, Yamashita M, Nakayama T: Eomesodermin controls interleukin-5 production in memory T helper 2 cells through inhibition of activity of the transcription factor GATA3. *Immunity*. 35(5): 733-745 (2011)
4. Endo Y, Hirahara K, Iinuma T, Shinoda K, Tumes DJ, Asou KH, Matsuge N, Ohtsuka-Ninomiya K, Yamamoto H, Motohashi S, Oboki K, Nakae S, Saito H, Okamoto Y, and Nakayama T: The Interleukin-33-p38 kinase axis confers memory T helper-2 cell pathogenicity in the airway. *Immunity*. 42(2): 294-308 (2015)
5. Hirahara K, Poholek A, Vahedi G, Laurence A, Kanno Y, Milner JD, O'Shea JJ: Mechanisms underlying helper T-cell plasticity: Implications for immune-mediated disease. *J Allergy Clin Immunol*. 131(5): 1276-1287 (2013)
6. Watanabe Y, Ohtsuka A, Kanai U, Ichikawa T, Ohtsuka-Ninomiya K, Wada T, Kiuchi M, Iwamura C, Tumes DJ, Shinoda K, Yagi R, Motohashi S, Hirahara K, Nakayama T: Trithoxa complex component Meis1 controls differentiation and maintenance of T helper 17 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 111(35):12829-12834 (2014)

行っている(Watanabe et al. *PNAS* 2014)。

気道炎症の評価方法;

抗原投与によって誘導された気道炎症の程度の評価には、以下のような実験手法が用いられる。気管支肺胞洗浄液(BALF)中の炎症細胞の定量的評価は、サイトスピンおよびFACS等を用いて解析する。また、気管支・肺胞領域の炎症細胞浸潤については、ヘマトキシリン・エオジン染色(HE染色)、気道粘液産生に関しては、Periodic acid-Schiff染色(PAS染色)、炎症の結果誘導される肺の線維化は、Sirius Red染色により評価する。さらに、肺組織の免疫染色法と蛍光顕微鏡を組み合わせ、炎症肺における炎症浸潤細胞の詳細な解析が可能である。近年、ウイルス感染症等により肺に気管支随伴リンパ組織様組織(inducible bronchus-associated lymphoid tissue; iBALT)が誘導されることが明らかになっている。このような肺内の炎症による組織変化に対しては、免疫染色法は非常に有用な手法である(図1)。一方、気道過敏性(AHR)の評価は、マウス専用の人工呼吸器(flexiVent®; SCIREQ)接続下におけるメサコリンへの反応性を気道内圧の変化を指標に行う。

以上、マウスを用いた気道炎症モデルについて概説しました。マウスの気道炎症モデルを用いた研究を行ってみたいが、ちょっと敷居が高いという方がいらっしゃいましたら、是非当研究室まで御一報下さい(<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/meneki/index.html>)。

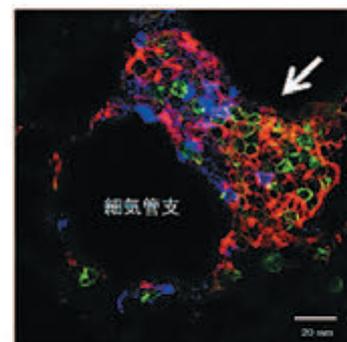


図1)

DO11.10トランスジェニックマウス由来のhelper T (Th) 2細胞を養子移入後、OVA経鼻投与を行い誘導した慢性気道炎症におけるiBALT像(矢印)。
青色: KJ1, 赤色: CD3e, 緑色: B220

肺線維症モデルにおける細胞動態の解析



東京大学・大学院医学系研究科・分子予防医学教室
津久井 達哉 / 七野 成之 / 上羽 悟史 / 松島 綱治

○はじめに: 肺線維症は、肺胞上皮や間質に過剰に蓄積した細胞外基質がガス交換を障害し、死に至る重篤な疾患です。ここでは、私たちが使用しているプレオマイシン(BLM)またはシリカで誘導する2つのマウス肺線維症モデルの概要と、肺浸潤細胞、組織構成細胞の分離・解析方法を紹介します。ご興味がある方は当方までご連絡ください。

○BLM誘導肺線維症モデル: 抗がん剤であるBLM(0.5-5 mg/Kg body weight)を50 μ Lの生理食塩水に溶解して経気道的に単回投与します¹。頻用されている肺線維症モデルであり、酸化ストレスによる上皮傷害を起点として、びまん性の肺線維化が進行します(図1)。低、中用量では投与後7-10日目をピークとする体重減少を認め、膠原線維の沈着は4週目まで続きます。その後寛解するとされていますが、6ヶ月後も線維化巣はそのままという報告もあります。高用量では致死적입니다、死因としては肺炎の側面が強いようです。

○シリカ誘導肺線維症モデル: 炭鉱の粉塵やPM2.5の構成物質の一つであるシリカ微細粒子(50-400 mg/kg平均粒径1 μ m)を滅菌・鉄除去後、使用直前に超音波破碎し、50 μ Lの生理食塩水に懸濁して単回経気道投与します²。粒子による物理的上皮傷害や、粒子を貪食したマクロファージによる炎症惹起を起点として、ヒトにおける慢性単純性珪肺に酷似した結節性肺線維症が慢性的に進行します(図1)。一方、体重減少は投与後3日目をピークとした一時的なものにとどまります。

○各肺線維症モデルにおける炎症細胞・組織細胞応答: 両モデルには炎症細胞浸潤、組織細胞の活性化、線維化応答などの経過に大きな違いがあります²。例えば、骨髄由来マクロファージ(M ϕ)、間質M ϕ 、CD11b⁺樹状細胞、好中球の細胞数は、BLMモデルでは一過性に増加した後、寛解期に向かって定常レベルへ収束するのに対し、慢性的シリカモデルでは高値が持続します。また、肺組織細胞(上皮細胞、内皮細胞、線維芽細胞)における増殖細胞やアポトーシス細胞の割合も、同様の経過をたどります。一方、CD4⁺、CD8⁺ γ δ T細胞、好酸球、NK細胞、肺胞M ϕ の細胞数については、線維症病態進行との相関を認めません。

○誤嚥による気管内投与(oropharyngeal aspiration): 60度程度に傾けた台の上部に糸を固定して輪を作り、麻酔したマウスを仰向けにして前歯を輪にかけて台に吊ります。リング型ピンセットでマウスの舌をつまみ、外に引っ張った状態で保持し、その状態で口に溶液を注ぐとマウスは溶液を誤嚥します。この操作を深すぎない麻酔深度で行うことで投与時の窒息死を予防できます。また、シリカ懸濁液は速やかに沈殿するため、投与直前に再度懸濁し、素早く誤嚥させるのも重要です。この方法で溶液が届くのは肺門部付近が中心ですが、比較的安定して肺線維症を起こすことができます。

○肺細胞懸濁液の調整: 肺の構成細胞をフローサイトメトリーなどで解析する時は、酵素消化によって細胞懸濁液を調製します。カミソリ等を用いて肺を約1mm角に細断した後、酵素消化液(0.1 ~ 0.2%コラゲナーゼ、0.1%ディスパーゼ、2 U/ml DNase、10 mM HEPES/RPMI1640)に懸濁し、37度で60分消化します。20分、40分、60分時にピペットやシリンジを用いて激しく懸濁し、消化を促すと、70 μ mストレイナーを通してほとんどdebrisが残らない程消化できます。酵素消化後は、洗浄(必要に応じて比重分離、磁気分離などで解析対象の細胞画分を濃縮)して細胞懸濁液を調製します。なお、酵素消化はしばしば表面抗原の検出を損なうので、対象抗原の酵素耐性は事前に検証する必要があります。

○フローサイトメトリーによる血球細胞・組織構成細胞の解析
肺の血球細胞の解析、特にmyeloid系細胞の細胞集団は、多様なcell lineage、分化段階を含んでおり、古典的なCD11b、CD11c、F4/80などの発現の強弱で細胞集団を同定することは困難です。我々は、Misharinらの報告した表面抗原の組み合わせに基づきmyeloid系細胞を解析しています³。なお、血流の豊富な肺の血球系細胞を解析するにあたり、実質・肺胞画分と血管内残存画分を区別する血管内染色は不可欠です(図2)⁴。また、炎症時には前駆細胞から成熟M ϕ 、樹状細胞などへ分化する中間的な免疫表現系の細胞集団も増加するので、形態解析も含めた慎重な同定が必要です。詳細な血球系および非血球系細胞サブセットの同定については、七野、津久井らの最近の報告を参照して頂ければ幸いです^{1,2}。

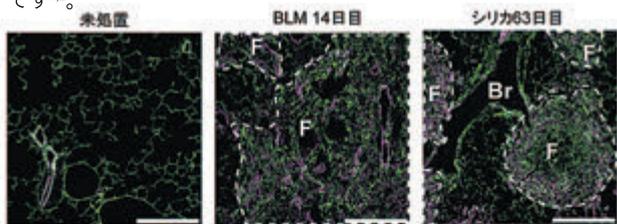


図1: BLMおよびシリカ誘導肺線維化肺における結節性肺芽細胞の分布
未処置または線維症を誘導したCol1a2-GFPレポーターマウスの免疫蛍光染色像

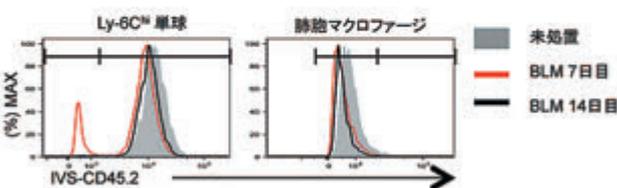


図2: 血管内染色法による組織浸潤白血球画分の同定
未処置またはBLM投与後7日目、14日目のマウスの血管内染色(IVS-CD45.2)。未処置およびBLM 14日目のLy-6C⁺単球は、多くがIVS-CD45.2陽性であり、血管内に分布すること、肺胞マクロファージはいずれの時点でもIVS-CD45.2陰性であることがわかる。

1) Tsukui et al. *Am J Pathol.* In press (2015)
2) Shichino et al. *Am J Pathol.* In press (2015)
3) Misharin et al. *Am J Respir Cell Mol Biol* 49(4): 503-510 (2013)
4) Anderson KG, et al. *Nat. Protoc.* 9(1): 209-225 (2014)

肺におけるウイルス・宿主相互作用の体系的解析

～染色体構造からマウス呼吸機能解析、創薬標的化合物探索まで～

最近H5N1やH7N9型の鳥インフルエンザ、SARSやMARSなどの重症呼吸器ウイルス感染症が社会問題になっています。これらのウイルス感染症が重症化すると、ICUで人工呼吸などの治療を受けることになりますが、残念ながら救命に繋がる有効な治療法がありません。このような現状を打破するためには、疫学的実態把握、流行予測、感染伝播機序、ウイルスゲノム情報に加え、ウイルス感染に対する生体のシステムとしての応答機構、それらと感染症の発症、重症化の関連に関する基盤情報が必須であると考えています。しかしながら、ウイルス自体の膨大な知見が蓄積されている一方、ウイルス・宿主相互作用、ヒトにおける重症病態の形成機構に関しては不明な点が多く残されています。そこで我々は、核内でウイルスゲノムの転写、複製を行うインフルエンザウイルスをモデルとして、肺でのウイルス・宿主相互作用と病原性の発現機構に関して体系的解析を進めています。その手法は、免疫学、ウイルス学、マウス遺伝学的手法をベースに、国内外の共同研究者と連携して、RNA研究、染色体研究、情報生物学、ケミカルバイオロジーの手法を取り入れたものです。“うちのくわいわざ”といえるようなものではありませんが、以下に紹介させていただきたいと思います。皆様の研究の参考になることがありましたら幸いです。

インフルエンザのウイルス・宿主相互作用に関しては、トランスクリプトーム、プロテオーム解析が既に行われていましたが、生体内化合物はほとんど注目されていませんでした。そこで我々は、脂肪酸代謝物のライブラリーを用いてウイルスの増殖に関するスクリーニングを行い、増殖を抑制する新規のn-3系脂肪酸代謝物を同定しました。これは、市販のライブラリーを用いて、ウイルスを感染させたヒト肺上皮 A549細胞にそれぞれの化合物を投与し、ウイルスタンパク質のmRNA発現量を指標に、96ウェルフォーマットでスクリーニングを行うものです。次にスクリーニングで増殖の抑制が見られた化合物に関して、重症インフルエンザモデルを用いて、化合物の*in vivo*での有効性を確認しました。このモデルでは、マウスを人工呼吸器に接続して呼吸機能を測定することができ、重症化したヒトがICUで人工呼吸を受ける状態を再現することが可能です(図1)。次いで、同代謝物がウイルスの増殖を抑えるメカニズムの手がかりを得るために、Ingenuity pathway analysis (IPA)を行いました。これはオミクスデータをもとにして生物学的な機能の解釈やパスウェイ解析を行うことができるソフトウェアです。この解析で同代謝物の投与によってRNA transportのパスウェイが変動しているという結果を得ました。そこでウイルスRNAの細胞内局在を



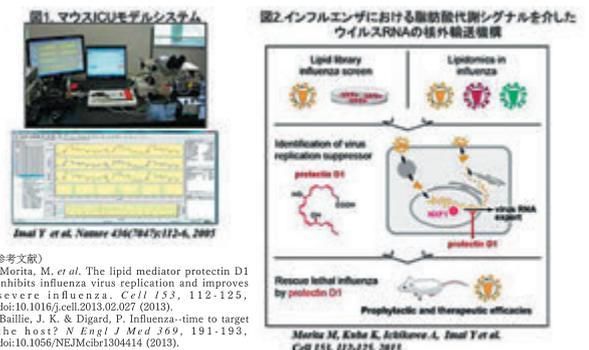
秋田大学大学院医学系研究科
情報制御学・実験治療学講座

今井 由美子

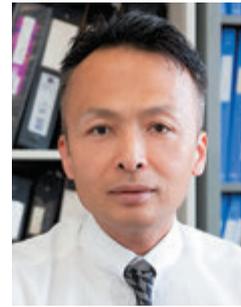
RNA-FISH法で解析したところ、同代謝物を投与すると、確かにウイルスRNAの核外輸送が抑えられることがわかりました。さらにRNAゲルシフトアッセイ、RNA免疫沈降(RIP)、RIP-seq等を通して、同代謝物はRNA輸送因子NXF1を介したRNAの核外輸送を抑えることによってウイルスの増殖を抑制していることを見出しました。さらに、同代謝物とノイラミニダーゼ阻害薬といった作用点の異なる2剤を併用すると、これまで救命が難しかった、感染から48時間以降に投与を開始しても、重症インフルエンザマウスの生存率を改善させることができました。これらの研究成果はCell誌に報告しましたが(図2)¹、その後NEJMに“*Influenza Time to Target the Host*”として紹介されました²。

最近さらに、ウイルス感染における宿主染色体高次構造のダイナミクスと病原性発現に焦点を当てた研究を進めています。近年、外的要因による染色体高次構造の変化とエピジェネティックな遺伝子制御の関係が注目されています。我々は、ヒストン修飾酵素の遺伝子欠損マウスや細胞を用いたウイルス感染系やウイルスポリメラーゼ活性測定系を用いて、全ゲノムレベルのタンパク質局在情報(ChIPseq)、転写情報(RNAseq)、染色体3次元構造情報(ChIA-PET)(東京大学白髭克彦博士との共同研究)等を獲得して、FISHや超高解像度顕微鏡で得られたデータと組み合わせて、ウイルス感染に伴った染色体構造の変化を解析しています。染色体高次構造の変化とウイルス感染病態の関係を明らかにすることによって、これを標的とした抗ウイルス薬の開発につながる事が期待されます。

このように、今ウイルス・宿主相互作用を標的とした感染症治療薬の開発といったビッグウェーブが到来しています。我々の研究成果が、未だ有効な治療法の無い、重症呼吸器ウイルス感染症に対する創薬に向けた基盤情報となることを目指しています。



(参考文献)
1 Morita, M. et al. The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza. *Cell* 153, 112-125, doi:10.1016/j.cell.2013.02.027 (2013).
2 Baillie, J. K. & Digard, P. Influenza-time to target the host? *N Engl J Med* 369, 191-193, doi:10.1056/NEJMebr1304414 (2013).



マウスモデルと患者検体を用いた呼吸機能の評価: bench-to-bedside

久留米大学 医学部 内科学講座
呼吸器・神経・膠原病内科部門(第一内科)久留米大学呼吸器病センター
Cancer and Inflammation Program, NCI-Frederick, NIH

星野 友昭

〔はじめに〕

当科では呼吸器疾患マウスモデルと患者検体を用いた呼吸機能の解析を行っている。加えて、多数の気管支喘息や進行期肺癌を含む呼吸器疾患の臨床治験が進行中である。この一連の“bench-to-bedside”が“うちのとくいわざ”かもしれない。多少の実験のこつを記載した。

〔気管支喘息マウスモデル〕

気管支喘息マウスモデルは、基本的にBalb/cマウスを用いる。鶏卵白アルブミン(OVA)10ugを水酸化アルミニウムと混和して腹腔内にday 0, 5に2回投与し感作する。Day18に生理食塩水に溶かした5%OVAを経気道的に暴露する。Day 19に気道過敏性や気道炎症を検査する。当科では、OVA(シグマ製grade V)は同一ロットを500g以上購入している。暴露はオムロン製のヒト用のネブライザーを用いて、自家製ボックス内で暴露している。

〔間質性肺炎マウスモデル〕

間質性肺炎は原因不明の肺の線維化を来す予後が悪い炎症性肺疾患である。抗がん剤ブレオマイシンを経気管的に投与するのが、古典的な間質性肺炎マウスモデルである。しかし、臨床では抗がん剤を経気管的に投与することはないので、当科ではブレオマイシン数mgをDay0から週一回、腹腔内投与し、Day28で病理学的解析を含め検討する。当科の岡元らが以前にリコンビナントIL-2とIL-18を連日投与すると致死性の間質性肺炎が起きることを報告している(Blood, 2002;99:1289-1298)(図1)。私見だが、ブレオマイシンによる間質性肺炎マウスモデルは、肺線維症(lung fibrosis)マウスモデルもしくは薬剤性肺障害(drug-induced lung injury)マウスモデルと呼ぶのが適当と思う。また、ブレオマイシンはロットの違いで肺の線維化誘導の程度が違うようである。

〔Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)マウスモデル〕

日本のほとんどのCOPD患者は喫煙が原因である。長期の喫煙により末梢気道の炎症と肺気腫が起きた結果、正常に復することがない気流閉塞が起きる。COPDマウスモデル作製の王道は、タバコの連日かつ6ヶ月以上の長期暴露である。ほとんどの研究施設では、タバコの長期暴露によるCOPDマウスモデル作製は無理と思われる。COPDの肺病変部の好中球は大量のエラスターゼを産生し、この結果肺胞の破壊が起きる。そこで、エラスターゼを経鼻もしくは経気道的にマウスに投与すると、肺気腫が誘導される。この方法は、マウスの個体差が少ない。当科では、マイクロプレイヤーを用いて、豚膵臓エラスターゼを経気道的に投与している。ところが、マイ

クロスプレイヤーを唯一作製販売しているPENN CENTURY社は近々事業を終了する予定である。いずれ、幻のCOPDマウスモデル作製法になる可能性が高い。また当科では、ヒトサーファクタント(SPC)プロモーターを用いて、恒常的にマウスの分泌型のIL-18を肺特異的に発現させることで、CD8陽性T細胞を中心とした肺の炎症を伴った肺気腫が誘導されるマウスを作製している。この肺特異的発現IL-18トランスジェニックマウスはヒトCOPD患者と同様に、加齢に伴い、体重減少、肺高血圧、筋肉の萎縮、骨粗鬆症、耐糖能異常を併存することを報告している(BBRC 445(3):597-601)(図2)。

〔マウスモデルにおける気道過敏性の評価法〕

気道過敏性は気道内腔の狭窄がより小さな刺激によって生ずることを意味する。喘息マウスモデルの気道過敏性の評価には非侵襲的と侵襲的の評価法がある。侵襲的評価法は全身麻酔下で気管挿管を行い、人工呼吸下でプレシチモグラフにマウスをセットし気道抵抗および動肺コンプライアンスをリアルタイムで測定する。初期値から200%になったアセチルコリンやメサコリンの刺激濃度(provocative concentration, PC200)を指標として気道過敏性を評価する。当院ではBuxco-FinePoint™RCシステム使用して、侵襲的評価法を採用している。

〔気管支喘息における呼吸機能の評価法〕

ヒトでは、1秒量(FEV1)の初期値が20%低下するアセチルコリンやメサコリンの刺激濃度(PC20)を指標にする。その他の疾患においても倫理委員会(IRB)の承認を得て、呼吸機能検査とIL-18を用いた評価を行っている。当科で樹立したモノクローナル抗体(抗ヒトIL-18受容体抗体、IL-18抗体等)を用いた、患者検体の免疫・病理学的解析が、一番の“うちのとくいわざ”かもしれない。

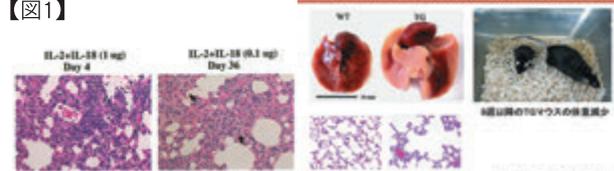
〔最後に〕

2011年より久留米大学第一内科を主宰しています。執筆の機会を与えて下さった植松先生、熊ノ郷先生に心から感謝しています！

【図2】

IL-18Tgマウスにおける肺気腫と全身の影響

【図1】



(参考文献) 呼吸器疾患研究の展望:基礎から臨床まで 編集 相澤久道 一ノ瀬正和(医学書院,2006年)

学会報告

ICCIM 2015 がん免疫療法への期待

本年7月9日～11日の3日間にわたり、東京大学本郷キャンパス内の伊藤国際学術センター伊藤謝恩ホールにて、第19回日本がん免疫学会(JACI)(大会会長:東京大学大学院医学系研究科 松島綱治)と第23回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム(MMCB)(当番幹事:順天堂大学大学院医学研究科 竹田和由)の合同で、がん免疫療法・マクロファージ国際会議2015(International Conference of Cancer Immunotherapy and Macrophages 2015: ICCIM 2015)(Chief Organizer:松島綱治、Program Chair:竹田和由・東京大学付属病院 垣見和宏)が開催されました。この合同シンポジウムでは、チェックポイント阻害剤の臨床での成功により、がん治療の“第四の矢”としてがん免疫療法に期待が集まる中、「免疫」と「がん」に主にフォーカスしました。

開催に先立ち、前日の8日には東京大学の安田講堂において、がん免疫療法に加え、分子標的薬の分野を代表する研究者もお招きし、「がん治療に大きなブレークスルーをもたらした日本発がん治療薬」と題して市民公開講座を開催しました。雨天の平日の午後にもかかわらず500名もの参加があり、新規のがん治療開発に対する社会からの期待を身をもって感じることとなりました。

順天堂大学大学院医学研究科
研究基盤センター 細胞機能研究室

竹田 和由



初日は日本語の一般演題発表が行われ、夕方の大阪大学 審良静夫先生のkeynote lectureによりICCIM 2015が本格的にキックオフされました。2日目はCancer Immunotherapy、3日目はマクロファージ、腸内細菌、exosome、細胞死に関して、世界のトップランナーにより最新の研究成果の発表がありました。ポスターセッションでは海外からのゲストも交えてのディスカッションが行われ、若手研究者にとって良い機会となったのであれば幸いです。650名を超える参加者を迎えることができ、準備と運営に携わった、寺島裕也先生(Secretary General)を初めとする松島研および垣見研のスタッフには、感謝の言葉しかありません。

第24回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウムは2016年6



月4日～5日の2日間東京で、第20回日本がん免疫学会総会は2016年7月27日～29日の3日間大阪で、開催予定です。

RIKEN IMS-JSI International Symposium on Immunology 2015 に参加して

理化学研究所
統合生命医科学研究センター
アレルギー研究チーム

柏倉 淳一



2015年6月18と19日に理研IMSと免疫学会との共催でRIKEN IMS-JSI International Symposium on Immunology 2015がパシフィコ横浜で開催されました。今回は節目の第10回目の開催であり、国内外20名の研究者が講演されました。今回も大学・企業・研究機関・政府機関さらには病院などから計366名の方々が参加されました。今年のシンポジウムのテーマは「Infection and Immunity」で、プログラムは4セッションに分かれていました。

私は運営委員会のメンバーの一人として参加しました。インフルエンザやデングウイルス、さらには世界を震撼させたエボラ出血熱などさまざまな感染症が近年問題視され、多くの研究者がどのように感染症から身を守るかについて日々研究しています。今回のシンポジウムは、この分野で最先端の研究を行い、臨床応用も視野に入れた研究を行なっている方々でした。また、最近のホットトピックである脂質代謝物質と病気の関連についても、その分野を代表される方々が講演され、非常に充実した2日間でした。

さて、シンポジウムを違う角度から覗いてみると、英語のみの講演だったにも関わらず、多くの大学院生が今回も参加されていました。僕が学生だった頃にはこのようなシンポジウムはあまりなく、当時のことを

思い返すと非常に羨ましいと思う反面、私が仮に大学院生時代にこのようなシンポジウムがあり参加した場合、積極的に関わっていただけるのだろうかと考えていました。このシンポジウムの良い点は若手研究者や学生が気軽にトップサイエンティストに質問や雑談ができることだと思います。学生の方々が臆することなく、免疫・感染症の分野で世界に名だたる研究者の方々と討論することは、今後の人材育成には必要不可欠であると思います。さらに、このシンポジウムにはサマースクールで来日しているさまざまな国の大学院生も参加しており、同年代の学生と知り合えることも、今後の研究生活を支える上で非常に有意義な経験だったのではないのでしょうか。

来年の6月16と17日にこのシンポジウムが開催される予定です。これだけ多くのトップサイエンティストの研究が無料で聴講できるシンポジウムはなかなかありません。多くの先生・学生の方々、是非ご参加ください。



Tadamitsu Kishimoto International Travel Awardを受賞して

Keystone Symposia 2015に参加して

この度はTadamitsu Kishimoto International Travel Awardに採択頂き誠にありがとうございました。私は2015年3月22日～27日にカナダのBanffで開催されたKeystone Symposia (The Golden Anniversary of B cell Discovery)に参加し、B細胞初期分化におけるmRNA分解酵素複合体の役割について研究成果の報告を行って参りました。

今年のB cell Keystone SymposiaはMax CooperとRobert GoodによるB細胞の発見 (Nature, 1965)から50周年を記念した会として開催され、Max Cooperご自身による基調講演から始まり、各セッションの始めにはそれぞれの研究分野の発展の歴史的経緯を振り返るような発表がなされ、大変貴重な経験ができました。シンポジウム全体の内容としてはB細胞の分化、成熟、活性化、及び臨床応用とB細胞研究全般を網羅する形にはなっていますが、中でも特にここ数年発展の目覚ましいB細胞活性化におけるT-B相互作用についての講演では各発表ごとに非常に白熱した議論が展開されました。また、1細胞における遺伝子発現や抗体レパトア解析など、解析技術の進歩と研究分野の進歩はカップルすることを強く印象付けられ、最先端の研究に頻繁に接し、新しい系や技術を一早く取り入れることの重要性を再認識させられました。

Specially Appointed Assistant Professor

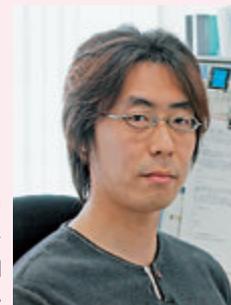
I would like to thank the Japanese Society for Immunology (JSI), and the Tadamitsu Kishimoto Foundation for their generosity in awarding me the Tadamitsu Kishimoto International Travel Award to allow me to travel to the Utah, USA to present my work at the keystone symposium: T-cells Regulation and effector function.

My work was selected for a poster presentation and during the poster session I was able to present my recently published work¹ titled "Regulatory T-cells control antigen-specific Tfh expansion and humoral immune responses via CTLA-4", to a large number of interested parties, many of whom gave good feedback and helpful comments. The poster session was well attended and highly interactive, and I had the opportunity to both explain my research to students and also interact with senior scientists within the field.

Aside from the poster session the conference itself was excellent with cutting edge work being presented, giving me several new ideas to improve my own research in Japan. In

大阪大学免疫学
フロンティア研究センター 分化制御

井上 毅



た。また、今回はKeystone Symposia (HIV Vaccines)との共催だった影響もあつたか、あるいは昨今のB細胞研究の潮流なのかもしれませんが、ヒトB細胞疾患やHIV、インフルエンザウイルスワクチン開発といった応用的分野に関する講演が非常に多くあり、相対的に初期分化などの基礎的分野の研究発表が少ない印象を受けました。しかしながらその中でもmiRNAなど、B細胞機能発現におけるmRNA制御の重要性に注目している研究者らと直接密なディスカッションをすることができ、多くの情報を収集できたことは大変有意義でした。

最後に、このような機会を与えていただいた岸本忠三先生、選考委員の先生方、またご推薦いただいた黒崎博先生に厚く御礼申し上げます。

Immunology Frontier
Research Center,
Osaka University

James Badger Wing



addition I was able to set up several international collaborations that I believe will be significantly beneficial to my future research in regulatory T-cell biology.

Overall I feel that attending this conference was highly beneficial and I am very grateful to have received the "Tadamitsu Kishimoto International Travel Award" that allowed me to attend this conference.

¹Regulatory T-cells control antigen-specific Tfh expansion and humoral immune responses via CTLA-4. Wing JB, Ise W, Kurosaki T, Sakaguchi S. *Immunity*. 2014 Dec 18;41(6):1013-25. doi: 10.1016/j.immuni.2014.12.006.

Tadamitsu Kishimoto International Travel Award

Keystone Symposia Autoimmune and Toleranceに参加して

東京大学大学院
医学系研究科
免疫学

小松 紀子



この度はTadamitsu Kishimoto International Travel Awardに選出して頂き、誠に有り難うございます。岸本忠三先生をはじめとする選考委員の先生方、そしてご推薦下さった松島綱治先生に心より御礼申し上げます。今回、私は2015年2月3日から7日かけて米国Keystoneで開催されたKeystone Symposia Autoimmune and Toleranceに参加してまいりました。関節リウマチや多発性硬化症をはじめとするさまざまな自己免疫疾患の発症機序や治療をテーマに第一線で活躍する基礎および臨床の研究者が一堂に会し、最新の研究成果をもとに活発な議論が行われました。

私はBreakthrough Innovations in Understanding Pathogenesis of Diseaseというワークショップにて、関節リウマチにおけるT細胞の分化可塑性の病態形成への寄与についての研究成果を口頭発表させて頂きました。かつて参加したKeystone Symposiaで得た着想をひとつの形として同じ地で発表する機会に恵まれたことに感謝する一方で、まだまだ道半ばであることを痛感し、さらなるモチベーションを得ることができたのは大きな収穫であったと感じております。また発表後、関節リウマチを含めさまざまな研究背

景をもつ参加者の方々とディスカッションできたことは研究を広く深く考えるきっかけとなりました。

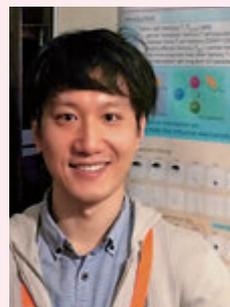
本学会では基礎の研究成果をいかに臨床へ繋げるかということや臨床データを基礎研究でどう説明できるかということなど基礎と臨床の双方向からの討論が活発に行われ、また多岐にわたる研究分野を網羅したプログラムが組まれており、自己免疫疾患を多角的に捉えることができ大変勉強になりました。さらに、国内外で活躍する同世代の基礎研究者や製薬企業の研究者の方々と知り合い意見交換することで、多種多様な研究スタイルを知るとともに自分自身の将来設計を考える上でも大変有意義な機会となりました。

Tadamitsu Kishimoto International Travel Awardのご支援により参加させて頂いた本学会で得られた貴重な経験を糧に、今後の研究の発展に向け一層精進してまいりたいと存じます。

KEYSTONE SYMPOSIA 2015 T cells: Regulation and Effector Function

慶應義塾大学 医学部
微生物学・免疫学教室

近藤 泰介



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2015年3月29日～4月3日の間、アメリカ合衆国ユタ州Snowbird Resortにて開催されたKEYSTONE SYMPOSIA T cells: Regulation and Effector Function (D3)に参加致しました。KEYSTONE SYMPOSIAの中でも本学会は胸腺におけるT細胞分化や感染免疫、ヘルパーT細胞のThサブセット分化等、T細胞に関する演題を中心に構成されていました。トピックがT細胞に絞られていたため、極めて専門性の高い議論が活発に行われ、最先端の知見に触れることができました。また本学会の講演は全て一つの会場にて行われたため4日間とも集中して聴講することができました。大変印象深かった講演はkeynote addressでのWendell LimによるChimeric antigen receptor (CAR) T cellに関する内容でした。人工的にReprogramを行ったT細胞の治療への応用は、今後のT細胞研究の1つとして大きく発展する可能性を強く感じました。

本学会にて私は“Generation of mouse CD4⁺ stem cell memory T cells by Notch signaling”という演題名にてポスター発表をさせて頂きました。ステムセルメモリーT細胞は他のメモリーT細胞

サブセットを供給する幹細胞様の特徴を持つ新規のメモリーT細胞として近年提唱されています。本研究ではin vitroの実験系を用いてNotchシグナルがステムセルメモリーT細胞を誘導できることを発表致しました。ポスター発表は2時間以上行うことができ、海外の研究者とじっくりディスカッションを行いました。多くの方々に私の発表に興味を持って頂き、今まで気付かなかった点へのご指摘や新しいアイデアを頂き、大変有意義な発表を行うことが出来ました。また免疫記憶に限らず、各疾患とT細胞の関連等、幅広いT細胞研究について見識を深めることが出来ました。

今回の経験を生かして、今後ますます研究に精進していくと決意致しました。また、このような機会を与えて下さいました岸本忠三先生および選考委員の先生方にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。

Tadamitsu Kishimoto International Travel Award

The 2015 Ageing Summitに参加して

この度は、名誉あるTadamitsu Kishimoto International Travel Award(平成26年度後期)を賜り、私は、今年2月10日から12日にイギリス、ロンドンで開催されたThe 2015 Ageing Summitならびに、今後、留学できればと考えている研究室(Fritz Lipmann Institute Leibniz Institute for Age Research, Jena, Germany)を訪問する事ができ、大変光栄に存じます。特に、海外の研究室訪問は、私の研究者としてのキャリアを考える上で老化研究の最前線を基礎老化研究に限らず、視野を広めて情報収集できた点において、大変貴重な経験となりました。この賞を受賞できました事は、日々ご指導を頂いております国立長寿医療研究センター研究所の丸山光生副所長(老化機構研究部・部長)、ならびに、ご推挙のお願いに寛大にもご快諾を頂きました和歌山県立医科大学先端医学研究所 生体調節機構研究部の改正恒康教授をはじめ、日々私の研究活動にご支援を頂いております、国立長寿医療研究センターの皆様のお陰だと、まずはこの場をお借りして深謝致します。

まず、The 2015 Ageing Summitでは、「免疫老化関連遺伝子であるZizimin2は脾臓辺縁帯B細胞の局在に関与する」という演題で口頭発表致しました。免疫学関係に特化した発表の場ではなかったので、

国立研究開発法人
国立長寿医療研究センター
研究所 老化機構研究部

松田 剛典



詳細なメカニズムについての質疑はありませんでしたでしたが、辺縁帯B細胞が関与する細菌感染時の重篤度を考察すべき等、より高齢者の抱える問題に直結する議論が活発に行われました。この国際会議では、老化という課題に関して、分子生物学、細胞生物学のみならず、社会学、看護学あるいは物理学や工学といった様々な分野を背景にもつ研究者の発表が行われ、普段は聴講する事のない事柄を勉強できました。特に、日本で実施されている研究の紹介(Okinawa centenarian studyを中心とした長寿者に多い遺伝子型の研究やIGF1を用いた聴覚障害の治療研究など)も多数あり、将来的に日本がこの分野で果たす役割は大きいと感じました。

また、上述した研究室訪問では、幹細胞を用いた老化研究の第一人者であるKarl Lenhard Rudolph教授との面談や彼の研究所での口頭発表を実施する機会も得られ、海外留学を躊躇する若手研究者も多いと耳にする近年、私には留学先としても素晴らしい環境であるという事を確認する事ができました。

今後も、本賞の名に恥じぬ様、免疫老化メカニズムの解明に向けて研究活動に邁進する所存です。

蛙、大海と己を知る — — Keystone symposiaに 参加して

「井の中の蛙 大海を知らず」という有名な故事がある。狭い世界観に閉じこもり、広い世界を知ることがない例えである。今回、純日本製の「蛙」の私はTadamitsu Kishimoto International Travel Awardにご支援頂いて2015年2月にアメリカ・コロラド州で行われたKeystone Symposia: Hematopoiesisに参加した。この会議では造血を中心テーマに、胎生期における造血細胞の発生、成体における造血幹細胞の維持および成熟細胞への分化、転写因子による細胞運命制御、造血幹細胞ニッチ、白血病、代謝・加齢・ストレスと造血系の関連といった、多角的な視点から活発な議論が繰り広げられた。我々はリンパ球分化に重要なEタンパクの転写活性を阻害するIdタンパクの誘導性過剰発現系を用い、前駆細胞からB細胞系列への分化を人為的に停止・再開できる細胞培養系を確立した。私は現在、この系を用いてB細胞への運命決定過程における転写制御ネットワークを解析しており、本学会ではポスター発表を行った。「造血」という共通項のもとに参加者全員が1つの会場に集い、熱い議論が交わされた6日間は、私にとって視野を大いに広げる貴重な経験となった。また、世界レベルの研究や臨床応用のスピード感、最新の解析技法を

大阪大学大学院 生命機能研究科
理化学研究所
統合生命医学研究センター
免疫細胞再生研究YCIラボ

宮井 智浩



貪欲に自らの研究に取り入れる柔軟さにも驚いた。普段の研究生活ではいささか意識すらしていなかった、世界中のライバル(同志)を知り、私は痛く刺激された。

さて、冒頭の話には続きがあるのを皆様はご存知であろうか。「井の中の蛙 大海を知らず されど天の深さを知る」というものである。後半部はオリジナルの中国故事ではなく日本人が加えたいが、出典は不明である。大洋を知る海亀からその広さを教わり驚嘆する蛙。しかし彼は亀が一生知ることはない、己の頭上にぽっかりと開く「空の青の深さ」を知っている。今回、造血研究の世界の広さを目の当たりにし、驚き、自分の小ささを知ったと同時に、井の中からこそ見えていた自分の価値観も捨てることなく大事に抱きながら今後も精進しようと思った。

最後に、このような素晴らしい機会を与えてくださった岸本忠三先生、推薦していただいた小安重夫先生、また日頃からこんなちっぽけな蛙に対して懇切に指導・助言を授けてくださる伊川友活先生に心より御礼申し上げます。

Tadamitsu Kishimoto International Travel Award

Keystone Symposia D3: T Cells: Regulation and Effector Function に参加して

この度は平成26年度Tadamitsu Kishimoto International Travel Award(後期分)に選出していただき、誠にありがとうございました。私は2015年3月29日から4月3日まで、アメリカ、ユタ州、snowbird resortで開催されたKeystone Symposia D3: T Cells: Regulation and Effector Functionに参加し、末梢由来制御性T細胞におけるCD28シグナルの役割についてポスター発表しました。本学会がT細胞に焦点を絞っていたこともあり、参加者のほとんどがT細胞の研究に携わっていました。そのため、多くの方からご意見をいただくことができ、今後の取り組み課題を整理することができました。

東京理科大学
生命医学研究所

若松 英



他の先生方の発表は論文としては未発表な部分も多く、最新の研究を直に触れることができ、非常に刺激的でした。また、留学先のボスであったDiane博士や同僚達とも意見交換ができ、有意義な時間を過ごすことができました。

最後に、このような機会を与えていただきました岸本先生および選考委員の先生方に厚く御礼申し上げます。今回の受賞を励みとし、また本学会中に得られた知見、人との繋がりを活かし、今後更に研究を発展させていきたいと思っております。

新しい研究室を
開くにあたって

カエデマウスと単細胞レベルの 遺伝子発現解明から

免疫学に東北大学薬学部に入学生出会いました。ミサイル療法を研究されていた橋本嘉幸先生のもと、今も活躍されている諸先輩がおられました。免疫学、なんか面白そうだなあ!、と免疫ゼミに入ってから、はや32年経ちました。東レで7年間、免疫抑制剤の開発に携わった後、大阪大学医学研究科腫瘍発生学教室(濱岡利之教授)にお世話になり、藤原大美先生にアカデミックな研究の基礎を指導して頂きました。徳島大学の高濱洋介先生には、蛍光タンパク質による*in vivo*イメージングに出会う機会を頂きました。

10年程前、理研RCAIの金川修身先生のもと、蛍光タンパク質で有名な理研和光の宮脇敦史先生と共同研究を始め、光で色が変わる蛍光タンパク質「カエデ」に出会いました。「カエデを発現しているマウスがあったら、色を変えて細胞をマークして、細胞の動きを身体の中で追いかけていたら面白いだろうなあ。」との思い付きから、「カエデマウスを用いた全身レベルの細胞動態評価系」を立ち上げました。今では世界中で使われていますが国内でもさらに多くの研究者に使って頂ければ嬉しい限りです。その後、東大の松島綱治先生、京都大学のAKプロジェクト、渡邊武先生にお世話になりました。現在は、「カエデマウスを用いた細胞の動態情報による細胞分画」と、「単

大阪大谷大学薬学部
免疫学講座

戸村 道夫



細胞の遺伝子発現解
析”を組み合わせ、免
疫細胞の臓器浸潤後

の分化と機能発現の時間変化、臓器間を移動した細胞の個数と性状解明、そして何をしているのかという視点から、細胞レベルのCartoon to real immunologyの実現に向けてアプローチしています。自分の経験と知識を出来る限り若者に伝えながら、一緒に新しい分野を育てていく所存です。

大阪大谷大学は、大阪府の南部、富田林市に位置し、東に葛城山と岩橋山を臨み、山の向こうは古都、飛鳥です。大学は2009年に創立100年を迎えた歴史ある大学ですが、薬学部は2006年に設置され6年生の薬学部ながら、研究に必要なマウス飼育設備、実験機器もほとんど揃っています。周りは自然が沢山残っていますが大阪、京都へもアクセス範囲です。

講義、実習に携わる中でもスタッフ、学生に助けられ、お陰様で研究室を立ち上げることが出来ました。諸先生に支えて頂き免疫学を続けて来られました。心から感謝致します。今後ともご支援ご鞭撻の程、よろしく願い致します。 michio.tomura@gmail.com

新しい研究室を 開くにあって

臨床へのフィードバックを 目指して

2014年12月1日付で、名古屋市立大学大学院医学研究科免疫学教室の教授を拝命致しました。これもお世話になりました先生方や周囲の皆様のお力添えによるものと心より感謝申し上げます。中でも約8年間お世話になりました米国ロックフェラー大Ralph Steinman教授(2011年ノーベル医学賞受賞)に御礼を直接お伝えする事ができずに本当に残念です。

私は1991年に東京医科歯科大学医学部を卒業後、皮膚科大学院(西岡清教授)を修了し、専門医取得後に、京大坂口志文教授の下、制御性T細胞の基礎研究を始めました。2001年に渡米し、Steinman研で制御性T細胞の抗原特異的増殖に樹状細胞が重要である事を見出しました。Steinman研では京大稲葉カヨ教授と共同研究をさせて頂きました。2009年に北大医学研究科免疫学瀬谷司教授の研究室に特任准教授として帰国させて頂きました。

名市大には、2012年4月より加齢・環境皮膚科学教室の准教授として温かく受け入れて頂きました。同教室の森田明理教授、教室員の皆様のお力添えで、今後も免疫学の教授として臨床を続け、研究の臨床へのフィードバックのしやすい 貴重な環境で仕事をさせて頂けます。

炎症の理解と 制御を目指して

平成27年4月より、徳島大学疾患酵素学研究センター・シグナル伝達と糖尿病研究部門を担当することになりました齊藤達哉と申します。ニュースレターにおいて当部門をご紹介いただけるとのこと、大変光栄に思います。この場をお借りして、これまでお世話になった免疫学会の諸先生方にお礼を申し上げるとともに、ご挨拶申し上げます。

私は、千葉大学薬学部を卒業後、北海道大学大学院理学研究科修士課程、続いて東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科博士課程に進学し、2005年に医学博士の学位を取得しました。免疫学に初めて触れたのは博士課程の時代であり、TNFファミリーやI型IFNに関連する細胞応答の研究に取り組みました。博士課程の研究をきっかけとして自然免疫に興味を持ったことから、日本学術振興会特別研究員PDとして大阪大学の審良静男先生の研究室に異動し、本格的に自然免疫の研究を始めました。その後、審良先生の研究室で助教、特任准教授、准教授を務め、現在に至ります。私の主な研究テーマは、自然免疫応答の可視化および自然免疫制御法の開発でした。審良先生の研究室には9年間お世話になりましたが、私の行っていた研究は必ずしもメインテーマに即しているとは言えないものでした。そ

名古屋市立大学大学院
医学研究科 免疫学

山崎 小百合



名市大の優秀な学生さんを指導する機会を頂きましたので、広い臨床の分野に関連する免疫学の重要性を一人でも多くの学生さんに教えたいと思います。将来、どの臨床科にすすんでも、常に患者様の事を考え、自分の研究を臨床へフィードバックを目指す”心“のある若手医師を育てます。さらに、日本の中心で便利な名古屋の地の利と、Steinman研在籍中のネットワークを生かし、国際交流、共同研究も進め、大学の国際化にも貢献して参ります。先日もSteinman教授の一番弟子のロックフェラー大Michel Nussenzweig教授に名市大で講演いただきました。

今後も樹状細胞と制御性T細胞の相互関係の研究を推進し、抗原特異的制御性T細胞による免疫治療が実現できるように頑張りたいと存じます。患者様のために貢献したい、という”心“のある学生さんや若手医師、研究員の皆様のご連絡をお待ちしております。免疫学会の諸先生方、今後どうぞよろしくご指導ご鞭撻の程、お願い申し上げます。

yamazas@med.nagoya-cu.ac.jp

徳島大学疾患酵素学研究センター
シグナル伝達と糖尿病研究部門

齊藤 達哉



のような研究を続けるわがままを許していただいた審良先生には、深謝しております。これまでの研究から、ミトコンドリアのようなオルガネラやオートファジーのような細胞内分解系が自然免疫の制御に極めて重要な役割を果たしており、その破綻が様々な疾患の発症につながる事が明らかになってきています。今後は、特に「自然免疫を介した炎症の制御」の観点から、疾患の発症機序解明や治療薬開発につながるような研究に取り組む所存です。

新天地の徳島大学は、免疫学のエキスパートを数多く擁しており、免疫学研究を積極的に推進しています。幸い、当部門も十分な実験機器が揃い、スタッフやポスドクを雇用できる状況にありますので、徳島発の免疫学研究に貢献できるように頑張っていきたいと思っています。私の研究にご興味を持たれた方がいらしたら、当部門までご連絡ください。一緒に研究を進めることが出来れば幸いです。多くの大学院生・若手研究者の参加を徳島でお待ちしております。

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

saitohatsuya@tokushima-u.ac.jp

<http://www.tokushima-u.ac.jp/ier/divisions/signal.html>

新しい研究室を 開くにあたって

免疫学の臨床への展開

2015年4月に香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科学教授に着任しました。この場をお借りして、日本免疫学会の先生方にご挨拶申し上げます。

私は1986年に京都大学医学部を卒業し、臨床研修の後、京都大学血液病態学の大学院に入学しました。その後半に医化学教室の本庶佑教授、鏑田武志助教授(現・東京医科歯科大学教授)のもとでB細胞の研究を始めたのが免疫学との出会いとなりました。その後、米国DNAX Research Instituteに留学し、Dr. Yong-Jun Liuのもとで、当時勃興しつつあった樹状細胞と出会ったことが、その後の方向性を決定づけました。帰国後、京都大学血液・腫瘍内科で血液疾患の診療を行うとともに、基礎と臨床の融合を目指して、ヒト樹状細胞の基礎研究とともに、樹状細胞を用いた白血病やメラノーマに対する細胞免疫療法の臨床試験を行ってきました。

このように、私の研究テーマは一貫してヒト免疫学、とりわけ樹状細胞と腫瘍免疫であり、今後もこの路線を推進したいと思います。特に、臨床の教室であることを武器とし、診療における問題点や不思議から研究テーマを見つけて臨床に役立つ成果を得るbedsideとbenchのinteractionを心がけます。折しも、がん免疫療法がブレイクし、今後がん治療の重要な柱になっていくことは間違いない状況です。こうし

香川大学医学部 内科学講座
血液・免疫・呼吸器内科学

門脇 則光

た中、これまで手がけてきた樹状細胞と自然免疫を活かしたがん免疫療法の開発を研究テーマの中心に据えるとともに、共同研究としてT細胞輸注療法も推進し、がん免疫療法に多面的にアプローチしていきます。

私の臨床での専門は血液内科ですが、当科には膠原病・リウマチ内科と呼吸器内科もあります。膠原病はまさに免疫疾患ですし、呼吸器内科も感染症、気管支喘息などの免疫関連疾患を中心に扱います。また、肺癌に免疫療法が効くことも示されています。すなわち、当科の3つの診療科は免疫学で有機的に統合することができます。特に、樹状細胞は免疫反応とトレランスの両方を誘導する全方位細胞で、3つの診療科すべてに応用できますので、これからもこの細胞を軸に研究を展開していきます。

四国には免疫学の優れた先生方が集まっておられます。こうした先生方とも交流し、香川大学のある讃岐の丘から新たな情報を発信していきたいと思っています。今後ともご指導のほど何卒よろしく願いいたします。 kado@med.kagawa-u.ac.jp <http://kagawa-ichinai.jp/>



新しい研究室を 開くにあたって

京都大学
医学研究科 皮膚科

梶島 健治

平成27年6月1日より、京都大学医学研究科皮膚科学教室の第7代教授を拝命しました。当教室は1899年(明治32年)、京都帝国大学医科大学の創設後まもなく設置され、これまで100年以上の歴史を有しております。

私は、平成8年に京都大学医学部を卒業後、横須賀米海軍病院、京大病院、米国ワシントン大学で研修医を行い、その後、京大薬理学教室(成宮周教授)で大学院、UCSF(Jason Cyster博士)でポスドクを行いました。その間、脂質メディエーターの生理的役割の解明や、免疫細胞の動態やホメオスタシスの機能について研究しました。帰国後は産業医大皮膚科(戸倉新樹教授)、京大創薬融合拠点(AKプロジェクト)を経て、京大皮膚科にて准教授を務めて参りました。その間は、生体イメージングを用いた皮膚免疫・アレルギーの役割の解明や創薬開発に従事して参りました。

基礎の研究室と異なり、大学病院の教室には、臨床、研究、教育という3つの大きな役割があります。私は、そのいずれもが連動していると考えております。情報に惑わされずに物事の本質を見極める力を養う教育を行うことが、臨床と教育の双方に肝要であります。また、サイエンスを経験することは、自身の揺るぎない専門領域を持つ臨床医



の育成につながると考えます。さらに、臨床をしっかりと実践することにより、皮膚疾患の病態解明や新規治療法の開発などを旨とする研究者としての側面を養成できます。臨床、研究、教育の3つを兼ね備える人材を育成することが診療科長としての使命と考えております。

京都大学は自由な学風と創造的な学問の世界を形成してきました。その伝統と精神は、皮膚科学教室にも息づいています。全教室員が自由に生き生きと医学に打ち込める環境をこれからも提供し続けたいと考えています。そして、基礎の研究室に劣らない本物のサイエンスができる臨床教室を築きたいと考えています。

「医学の発展に貢献する」という共通の目的に向かって京都の文化や自然の中で議論したり、時には赤提灯で酒を交わしたりしながら教室員と苦楽を共にしたいと思っています。

新しい研究室を 開くにあって

新たな知の発見を 目指して

2015年6月より金沢大学医学系免疫生体防御学分野を主宰する機会を頂きました。これまでお世話になりました諸先生方にはこの場をお借りして心より御礼申し上げます。

金沢大学医学部は150年前に開設された加賀藩の種痘所を起源としておりますが、これまで免疫学教室は設けられませんでした。免疫学が益々重要となる中、臨床の教授陣からの要望で新設されたと伺っております。その期待に応えられるよう、免疫学の研究に打ち込むとともに、次世代を担う医師・医学研究者の育成にも貢献してゆきたいと考えております。

私は大阪大学医学部在学中に岸本忠三先生や長田重一先生の講義に魅せられ、基礎医学研究を志すようになりました。卒業後、長田先生のもとでアポトーシスの研究に携わらせて頂き、マクロファージがアポトーシス細胞を認識し貪食する分子機構と、この過程の異常により死細胞から自己抗原が漏れ出てSLE様の自己免疫疾患が引き起こされることを示してまいりました。長田研は素晴らしい研究室で研究も順調であったため、そのまま在籍していればもっと業績をあげることができたかもしれません。しかし、若いうちに思い切って違うテーマや環境に飛び込んでみるのが自身の成長につながると考え、留学先で

金沢大学医学系
免疫生体防御学
華山 力成



は神経に研究分野を変え、ハーバード大学医学部のMichael E. Greenberg先生のもとで小児精神遅滞アンジェルマン症候群の発症機構を研究しました。大阪からボストン、京都、大阪、金沢と10年間で5つの研究機関を渡り歩くこととなりましたが、それぞれの地で様々な分野の素晴らしい研究者に出会う機会に恵まれ、「自分自身の独創性、そしてライフワークは何か？」を考える機会を与えて頂きました。しかし正直のところ、未だにそれが何かはなかなか見つけ出すことができず、試行錯誤する日々が続いております。幸いにも、前任地の大阪大学免疫学フロンティア研究センターでは、優れた研究環境のもとで多くの仲間と自由に研究させて頂き、幾つかの原石を拾い集める機会を頂きました。今後は金沢の地でそれらの原石を磨き上げ、その中から真に重要な現象を見つけ出すことができればと考えております。免疫学会の諸先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻を賜りますよう、宜しく御礼申し上げます。

hanayama@med.kanazawa-u.ac.jp
<http://immunology.w3.kanazawa-u.ac.jp>

良き教育者になるための 良い研究者を目指して

2013年4月1日付けにて東京医科大学免疫学分野主任教授を拝命致しました。誌面をお借りし、これまでご指導頂きました日本免疫学会の先生方に感謝致しますと共にご挨拶申し上げます。

私は1993年に千葉大学医学部を卒業後、同大学で呼吸器外科医としての臨床研鑽を積みました。同大学院入学を機に、高次機能研究所遺伝子制御学講座の斉藤隆教授のもと、大野博司先生、瀧伸介先生、荒瀬尚先生、山崎晶先生にご指導頂き、2004年からは、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターの研究員として基礎研究を続ける機会を得ました。同センターは世界の免疫学を牽引する国際研究拠点であり、国内外の一流の研究者の方々と協力的に仕事を進められる環境に身を置けたことは、研究者として成長する糧となり、またこれからも大きな財産であると感謝しております。

基礎研究を始めた当初、「免疫シナプス」の生みの親New York大学Skirball研究所Michael Dustin博士の研究室に訪問する機会を得、日本でそのシステムを構築するに至りました。偶然にもT細胞の活性化を制御するシグナルソーム「マイクロクラスター」を発見することができ、現在も「シグナルを可視化する」という独自の視点から免疫系の高次機能解明に取り組んでいます。

東京医科大学
免疫学分野
横須賀 忠



本校の免疫学は、1948年東京大学医学部血清学教授鈴木鑑先生の講義に始まり、1965年鈴木達男血清学元教授、1992年水口純一郎免疫学前教授へと引き継がれて来ました。日本医学専門学校(日本医科大学の前身)を同盟退学した学生450人が自らの手で作り上げた、という大学創立の歴史秘話があり、来年で創立100周年を迎えます。新宿副都心にある大学病院の建て替えなど記念事業に向けた取り組みで活気に湧いており、建学の精神「自主自学」の下、学生は自由な雰囲気の中で文武両道の学生生活を謳歌しています。健全な医学生教育を行うと同時に、イメージを通して生命科学の核心に迫れるようなサイエンスを、また臨床応用に繋がるイノベティブな研究を展開できるよう精神努力する所存です。最後になりましたが、ご報告させていただきました御礼と共に、日本免疫学会の諸先生からの、より一層のご指導ご鞭撻を心より御礼申し上げます。

yokosuka@tokyo-med.ac.jp
<http://www.tokyo-med.ac.jp/faculty/med/course/course18.html>

NYから



研究室メンバーとその家族(筆者は前列左から1番目。ボスは前列中央)

New York University School of Medicine,
Skirball Institute of Biomolecular Medicine

佐野 晃之

2012年4月から米国ニューヨーク大学 Dan Littman Labに留学しています。

Labの最大の特徴は、学生が少なく、多数のポストドクを抱える、プロフェッショナル集団であるということです。実際、学生は3人で、14人のポストドクと2人の技官で構成されています。また、自ら考えプロジェクトを決めるということにも大きな特徴だと言えます。1人が複数のテーマを持ち、多くのポストドクが、自ら発案し、ラボメンバーとの濃厚なDiscussionを経て、Danから「許可」が出たメインプロジェクトの他に、ラボメンバーとのコラボレーションや、比較的「堅い」テーマをサブテーマとして動かしています。ミーティングでは活発に議論が行われ、「ゴールは何か?」そこに行き着くまでの実験手法や結果の考察も非常に厳しく問われます。現在は、1) 腸管免疫、2) T細胞の発生、3) HIV を軸に研究が展開されています。

この留学だよりをご覧になられている方は、留学を希望されている、迷われている方であると考えられますので、僭越ながら、私の思う留学のメリットを紹介したいと思います。アメリカで研究を始めて最も印象的なことは、研究者間の交流が活発であることです。ラボ間の垣根が低く、様々なステージのPIやポストドクと気軽に議論できる雰囲気、環境にあります。特に研究分野ごとにラボが集まっており、そこで働くポストドク、若手やシニアPIと接することで、将来の自分のとるべきキャリアが、一つのInstituteを通して見えてきます。また試薬等も、輸入費用や仲介料等が不要なため、日本と比べると格安で、小さいサイズの抗体は100ドルから、遺伝子欠損マウスは、250ドルで購入できます。抗体は1-2日、マウスは1-2週間で搬入され、思っていた実験が気軽にテストできます。

日本人である以上、英語の問題や生活への不安は尽きません。しかし、積極的に英語を学ぼう、話そうとする姿勢は評価されますし、世界中で日本人研究者は活躍されており、助け合っています。2014年に日本医師会(JMSA)のもと、ニューヨーク州の各大学より一人ずつ有志が集まり、NYサイエンスフォーラムが開催され、150人を超える参加者が研究や将来などを議論し交流を深めました。日本の外で日本人と交流を深めるのも、留学の大きなメリットであると思います。

最後になりましたが、留学の機会を与えてくださった多数の先生方、並びに、ニュースレターの執筆の機会を与えてくださった先生方に御礼申し上げます。

Duke大学篠原研7年目を迎えて



添付写真—研究室のメンバー(著者は左から3番目)

Department of Immunology,
Duke University School of Medicine

篠原 眞理

この度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、光栄に存じます。早いものでDuke大学で研究室を立ち上げてから6年少し経ちます。その前はDana-Farber Cancer InstituteのHarvey Cantor教授の下で研究をしておりました。現在、篠原研では、自己免疫疾患(主にEAE)と感染症(主に真菌感染)における免疫機構の制御を自然免疫に焦点をおいて研究しています。

振り返れば、海外でPIになってからの新たな挑戦の一つに「書く」ことの難しさ、というものがありません。最初の急務はwell writtenなグラントを書くことだったように思います。私は英語のネイティブスピーカーではないので、その点での難しさもあります。文法的なことは間違いかどうか明確なので、白黒つけ易いでしょう。しかし、何をもちwell writtenと言えるのか。恥ずかしながら、そこからの出発だったかもしれません。現在も格闘中、そしてこれからも格闘することになると思いますが、役に立ったのは他人からの批評を受けることと「読み手の立場に立った書き方」というクラスをDukeで取ったことです。どうすれば岡目八目の心理状況に自分を置くことができるか、への挑戦かもしれません。先日、NIHのスタディーセクション(グラント審査会)に行ってきましたが、どう書くかで全く違ってくことを改めて痛感し、良い勉強になっています。私のラボでも、最近はメンバーが「自分ならこう書く」と反論(?)してきてくれるようになりました。嬉しい限りです。挑戦はこれだけではありませんでしたが、これからも頑張っていきたいと思います。

アメリカ生活も随分長くなってしまいました。しかし、例えば数年前、KTCCで免疫学会の先生方に大変お世話になり、今でもとても有難く思っております。また、アメリカの学会で日本からの先生方とお会いできたことも大切な経験です。とはいえアメリカに来る前は免疫の分野におりませんでしたので、まだまだ新参者です。これからは是非、日本の先生方との交流を深めていきたいと思っております。残念ながら、今までなかなか日本での学会には参加出来ていませんでした。首尾良くTenureが取れてもう少し自由がきくようになれば(笑)ぜひ日本免疫学会に参加させて頂きたいと存じます。今後ともご指導ご鞭撻どうぞよろしくお願い致します。

mari.shinohara@duke.edu

<http://immunology.duke.edu/faculty/details/0487349>

ストックホルム留学記



研究室のメンバー(筆者は左から2番目)

Unit of Computational Medicine
Center for Molecular Medicine
Department of Medicine, Karolinska Institutet

森川 洋匡

2014年9月よりスウェーデン、ストックホルムにあるカロリンスカ研究所Unit of Computational Medicine (Jesper Tegnér教授)というバイオインフォマティクスの研究室に留学しています。北欧最大の都市ではありますが、半分以上が運河と緑地帯で占められており自然に満ちています。緯度は高いのですが、メキシコ湾流の影響で穏やかな気候で比較的住みやすい都市です。社会保障が充実しており、特に妻子連れで留学した私は児童手当や両親手当に助けられています。瑞典語が公用語ではあるものの、英語が義務教育化されており、また移民が多いこともあり大学だけでなく、日々の生活の中でも英語が通じずに困ることはありません。

研究対象はヒトから得られる様々な疾患由来の細胞の遺伝子発現や、遺伝子変異、タンパク発現などの統合解析、Single cell analysis等の従来とは性質が異なるデータの解析などが含まれます。特に最近では The Cancer Genome Atlas等のオープンアクセスかつ有用なデータが利用できるため、それらを様々な方法で Genome wideに複合解析することによりすでにpublishされた論文とは違う解釈や発見ができることもしばしばあります。免疫学的内容を含む解釈をすることが多く、免疫好きな人は特に楽しめます。研究室のメンバーは秘書も含め25人ですが、研究員の大半は Bioinformatics, Physics, Mathematicsでの学位取得者で免疫等の実験系は数人しかいません。それゆえ、ミーティングはプログラミングと数式だらけのディスカッションが多く、私の趣味にも合っており非常に勉強になります。これらを理解することで、人間の脳では把握しきれないような大規模なデータを処理できると思うと夢が膨らみます。またこの分野の特徴として臨床や基礎の様々な分野との共同研究が多く、同じ疾患を免疫以外の多様な方面から議論できるのも長所かと思えます。渡瑞典中には家族共々異文化に触れつつ、仕事では将来も協力し合える多様な分野の友人と将来の医療に役立つ技術開発力を得ることができるよう取り組んでいきます。

最後に、大学院から留学、現在に至るまでお世話になっている坂口志文教授に深く御礼申し上げます。

マクロファージの病気の治療をめざして



研究室のメンバーとの写真(著者は後列左端)

Division of Pulmonary Biology,
Cincinnati Children's Hospital Medical Center,
University of Cincinnati

鈴木 拓児

私はオハイオ州の南西端に位置するシンシナティ市の Cincinnati Children's Hospital Medical Center(シンシナティ大学医学部と隣接)で働いております。当施設は全米でも屈指の小児病院であり、研究も盛んです。古くはDr. Albert Sabinによるポリオワクチンの開発が歴史に刻まれています。蛇足ですが、シンシナティにはアメリカ最初の野球チームであり、MLB最多安打(4256)記録をもつピート・ローズがかつて活躍したシンシナティレッズがありますが、現在では全米で日本人選手が所属したことのない唯一の球団となっています。

さて、私の所属するDivision of Pulmonary Biologyでは、サーファクタント蛋白のクローニングなどで有名なDr. Jeffrey Whitsettを中心に、約20のラボ(PI)で肺の発生から様々な疾患に対して幅広く呼吸器領域の研究が行われています。私はその中でDr. Bruce Trapnellのラボへ10年前に留学しました。Assistant Professorとなった今も彼とともに、肺マクロファージの機能不全によってサーファクタントが肺に貯留する「肺胞蛋白症」という稀少疾患の研究をしています。我々は幸いにも家族性の肺胞蛋白症患者に出会い、GM-CSF受容体 α 鎖あるいは β 鎖遺伝子の変異が原因であることを同定することができました(遺伝子肺胞蛋白症)。重症患者は全身麻酔下に肺を生理食塩水で洗浄するという全肺洗浄法が唯一の治療方法であり、有効な治療法の開発が望まれます。肺移植患者は再発し、骨髄移植を受けた患者さんは感染症で亡くなりました。我々はマウスモデルを用いて放射線照射などの骨髄破壊前処置をせずに、健常マクロファージを経気管的に一回だけ投与する肺マクロファージ移植(Pulmonary Macrophage Transplantation)の有効性を最近報告しました。私が大学院時代に御世話になりました松島綱治先生(東京大学)は、以前このニューズレターで「生命現象の根幹に関わる原理の解明、もしくはヒトのためになる臨床・応用研究をめざせ。」と若者への一言を述べられていますが、私も少しでもヒトのためになれるように努力していく所存です。

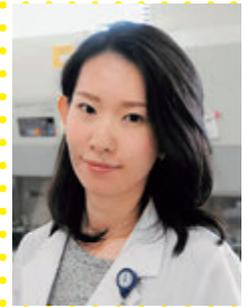
最後に、貴重な執筆の機会を頂きまして植松智先生をはじめ編集の先生方に感謝申し上げます。



制御性T細胞による自己(腫瘍)抗原特異的 CD8陽性T細胞の抑制機構の解明

Maeda Y, Nishikawa H, Sugiyama D, Ha D, Hamaguchi M, Saito T, Nishioka M, Wing JB, Adeegbe D, Katayama I, Sakaguchi S.
Detection of self-reactive CD8⁺ T cells with an anergic phenotype in healthy individuals.
Science. 2014 Dec 19;346(6216):1536-40.

国立研究開発法人
 国立がん研究センター研究所
 腫瘍免疫研究分野
 前田 優香



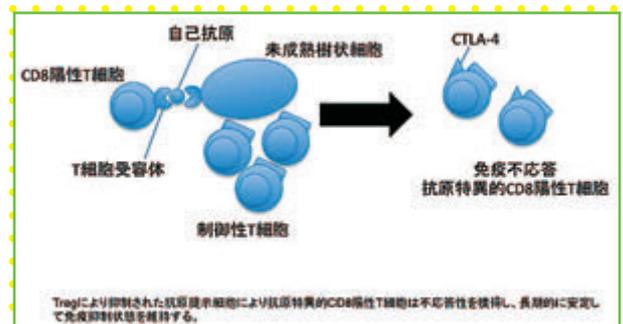
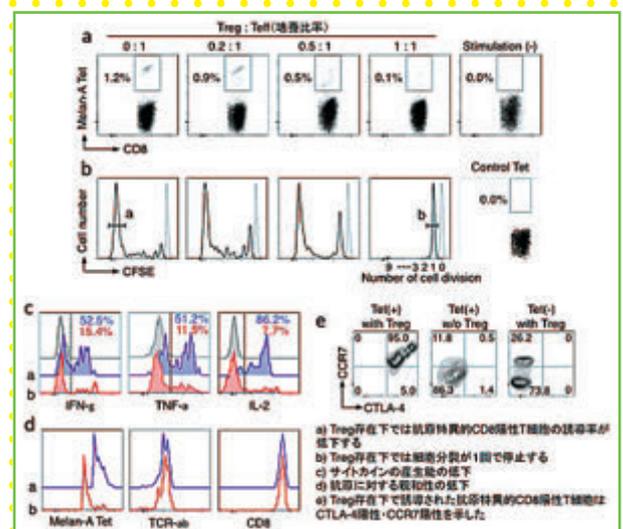
我々のからだの正常な免疫系は、体外から侵入した細菌やウイルスなどの病原微生物に対して、これらを非自己と認識し攻撃し駆逐する。しかしながら、自己抗原には反応を起こさず正常自己組織を傷害することはない。このような働きを自己免疫寛容 (immunological tolerance) と呼び、生体の恒常性を保つ重要な機能である。自己抗原に対する胸腺外での免疫寛容の維持に制御性T細胞(Regulatory T cell: Treg)が重要であるが、Tregがどのように免疫寛容の成立と維持に関係しているかは長年の謎であった。そこで、筆者らは健康人末梢血から自己(腫瘍)抗原特異的CD8⁺T細胞をTreg存在下・非存在下で誘導し、Tregがどのように自己(腫瘍)抗原特異的CD8⁺T細胞を抑制しているのか、また、抑制された細胞がどのような特徴を持つのかを検討することにより末梢性の免疫寛容におけるTregの重要性を明らかにしました。

Tregがメラノサイト関連自己抗原であるMelan-Aに特異的なCD8⁺T細胞を活性化の際にどのような影響を与えるのかを検討した。健康人末梢血(PBMC)からCD8⁺T細胞、CD4⁺Tregを分離し段階的なTeff:Treg比で培養しMelan-A特異的CD8⁺T細胞を誘導した。Treg存在下で誘導されたMelan-A特異的CD8⁺T細胞はTregの容量依存的に誘導効率が低下し、細胞分裂を1度で停止した。このTregにより抑制された細胞群は再度刺激を加えても細胞増殖・サイトカイン産生を行わず、安定的な免疫不応答状態に陥っていた。免疫不応答状態を示すMelan-A特異的CD8⁺T細胞の表面マーカーを詳細に検討したところ、naive細胞に特徴的なCCR7、活性化細胞に特徴的なCTLA-4を同時に発現するというユニークな表現型を有していた。また、同じ健康人ドナーから樹立した未成熟樹状細胞 (immature DC) を抗原提示細胞としてMelan-A特異的CD8⁺T細胞を誘導すると、Treg存在下で誘導された場合と同様の特徴を示した。成熟DCにCTLA-4免疫グロブリンを添加し、CD80/86の刺激をブロックした場合もCTLA-4免疫グロブリンの容量依存的に誘導効率・細胞分裂回数が低下し、CCR7⁺CTLA-4⁺を示した。以上から、Tregによる免疫抑制の分子機構として、抗原提示細胞の不活性化の重要性が示唆された。

そこで、実際に健康人末梢血中に免疫不応答状態で存在する自己(腫瘍)抗原特異的CD8⁺T細胞が存在するのかどうかを検討したところ、Melan-A特異的CD8⁺T細胞の存在が確認された。さらに、これらのMelan-A特異的CD8⁺T細胞はin vitroにおいてTreg存在下で誘導された細胞と同じくCCR7⁺CTLA-4⁺であり、自己抗原に対して免疫不応答状態であった。一方で、

Melan-Aに対する自己免疫寛容が崩壊している白斑症の患者サンプルでのMelan-A特異的CD8⁺T細胞はCCR7⁻CTLA-4⁻であり、免疫不応答状態を示しておらず自己抗原に対して活性化状態であった。健康人においてCCR7⁺CTLA-4⁺のT細胞は、特異的な自己抗原のみでなくポリクローナルな抗原の刺激に対しても免疫不応答状態であり、末梢性の免疫寛容の機構として重要であると考えられる。

筆者らの検討により、初めて免疫不応答状態のT細胞がCCR7⁺CTLA-4⁺により定義されることが明らかになった。この新たな知見をきっかけにさらに末梢性の自己免疫寛容の詳細が明らかになることが期待される。また、自己免疫病、移植免疫に対する新しい治療にも繋がると考えられる。さらに、多くのがん抗原が自己抗原であるため腫瘍免疫の観点から、がん抗原に対する効果的な抗腫瘍免疫応答の誘導や不応答性ががん抗原特異的CD8⁺T細胞をターゲットとした新たな治療戦略の開発に繋がる研究を進めていきたいと考えている。



Tregにより抑制された抗原提示細胞により抗原特異的CD8陽性T細胞は不応答性を獲得し、長期的に安定的な免疫不応答状態を維持する。

皮膚細菌叢の異常と黄色ブドウ球菌の定着がアトピー性皮膚炎を誘導する

Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K, Kawasaki H, Akiyama H, Kaplan DH, Kong HH, Amagai M, Nagao K. *Dysbiosis and Staphylococcus aureus Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis.* *Immunity*. 42(4):756-66, 2015.

Dermatology Branch,
NCI, NIH
小林 哲郎



アトピー性皮膚炎は乾燥肌と慢性的な痒みを伴う湿疹性皮膚炎で、患者の多くは血清高IgEを示し、気管支喘息やアレルギー性鼻炎、食物アレルギーなど他のアレルギー性疾患を発症しやすい体質(アトピー素因)を持つ。近年アトピー性皮膚炎の病態は、角層タンパクであるフィラグリンの減少などが起因となりバリア機能が破綻し、その結果抗原感作の機会が増加し過剰な免疫応答へと進展すると理解されつつある。一方、アトピー性皮膚炎の患者の皮膚からは黄色ブドウ球菌が頻繁に分離されることが古くから知られてきた。次世代シーケンサーを用いた皮膚マイクロバイーム解析によってもアトピー患者の皮膚では細菌叢の多様性が減少し、黄色ブドウ球菌の割合が顕著に増加していることが示され、皮膚細菌叢とアトピー性皮膚炎の関係性が改めて注目されている。しかしながらアトピー皮膚における黄色ブドウ球菌の定着とその病態に関する科学的エビデンスはこれまで乏しかった。

黄色ブドウ球菌がアトピー性皮膚炎の「原因」あるいは「結果」なのかという問題に答えるため、我々はアトピー様の症状を示すADAM17欠損マウスに注目した。ADAM17はTGF-alphaやTNF-alphaなどの細胞膜上のリガンドを切断する酵素であり、このADAM17を欠損した患者はアトピー様の皮膚炎と黄色ブドウ球菌感染を示すことが報告されている。興味深いことにADAM17を皮膚角化細胞で欠損させたAdam17^{fl/fl}Sox9-Creマウスは、掻爬行動、湿疹性皮膚炎、バリア機能の低下、高IgE、Th2、Th17サイトカインの上昇など人のアトピー性皮膚炎に極めて類似した症状を示した。さらにこのマウスの皮膚細菌叢を調べてみると、細菌叢の多様性が顕著に減少し、黄色ブドウ球菌とコリネバクテリウム属菌が著しく増え、細菌叢の異常(dysbiosis)が起きていることがわかった。

それでは細菌叢を正常化すると皮膚炎はどうなるのであろうか？ADAM17欠損マウスに抗生物質を経口投与したところ驚くべきことにバリア機能が改善し、IgEやTh2、Th17サイトカインは正常レベルに抑えられ、皮膚炎はほぼ消失した。皮膚マイクロバイームは抗生物質投与によって正常に戻った。また反対に、抗生物質投与を中止したマウスはdysbiosisと皮膚炎、強い掻痒を即座に示した。さらには、抗生物質投与を中止したマウスに黄色ブドウ球菌を接種すると皮膚炎がより強く誘導され、コリネバクテリウム属菌を接種するとTh2反応が促進されることがわかった。これらの結果から、皮膚dysbiosisがアトピー様湿疹発症の直接の原因になり、炎症の誘導においてそれぞれの細菌が異なる役割を担っている可能性が示された。

ADAM17の欠損がどのようにdysbiosisとそれに続く皮膚炎を誘

導するのかを調べるため、皮膚角化細胞でEGFレセプターを欠損したマウス(Egfr^{fl/fl}Sox9-Cre)を作成した。EGFRリガンドはADAM17の標的タンパクであることが知られている。EGFR欠損マウスはADAM17欠損マウスに類似した湿疹性皮膚炎、さらには黄色ブドウ球菌とコリネバクテリウム属菌の増殖に特徴付けられるdysbiosisを示した。この結果からADAM17マウスに起きる皮膚炎はEGFRシグナル経路の破綻に一部依存していることがわかった。黄色ブドウ球菌に対する免疫反応が誘導されるメカニズムを解明するため、我々はバリア機能異常を持つフィラグリン欠損マウス(Fig^{-/-})の皮膚に黄色ブドウ球菌を塗布した。フィラグリン欠損マウスの皮膚では黄色ブドウ球菌に対するTh17反応が有意に誘導された。また、皮膚樹状細胞の一つであるランゲルハンス細胞を欠損したフィラグリン欠損マウス(L-DTA Fig^{-/-})の皮膚ではこの反応が起こらないことがわかった。つまり、角層のバリア機能が破綻している環境では、黄色ブドウ球菌はランゲルハンス細胞を介してTh17反応を誘導していることが明らかとなった。

今回の論文はアトピー性皮膚炎の病態において長らく議論されてきた皮膚炎が先か、黄色ブドウ球菌が先かの問題に一つの回答を示した。黄色ブドウ球菌の増殖に特徴付けられるdysbiosisは湿疹に先行して起こり、アトピー性皮膚炎の原因になり得ることが明らかとなった。もっとも今回の論文で行った抗生物質投与は実験的な手法であり、多剤耐性菌の出現や正常細菌叢への影響を考えると、人の患者に直接応用できるものでは決してない。今後、dysbiosisを起こす根本的な原因の補正や細菌叢の正常化を目的とした基礎研究および臨床研究が必須であると思われる。

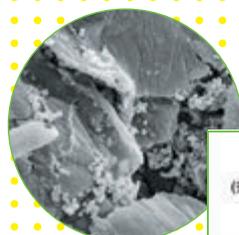


図1. ADAM17欠損マウスの皮膚で過剰増殖した黄色ブドウ球菌とコリネバクテリウム属菌

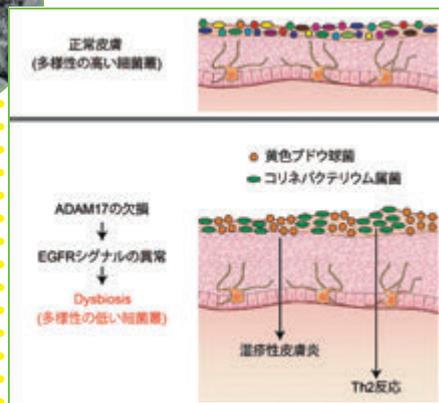


図2. ADAM17欠損はEGFRシグナルの異常を介してアトピー性湿疹を誘導する。



Regnase-1とRoquinは時空間的に異なるメカニズムで共通の炎症性mRNAを制御する

京都大学ウイルス研究所
生体応答学研究部門
感染防御研究分野

三野 享史



Takashi Mino, Yasuhiro Murakawa, Akira Fukao, Alexis Vandenberg, Hans-Hermann Wessels, Daisuke Ori, Takuya Uehata, Sarang Tartej, Shizuo Akira, Yutaka Suzuki, Carola G. Vinuesa, Uwe Ohler, Daron M. Standley, Markus Landthaler, Toshinobu Fujiwara, Osamu Takeuchi
Regnase-1 and Roquin regulate a common element in inflammatory mRNAs by spatiotemporally distinct mechanisms.
Cell 161, 1058-1073, 2015.

マクロファージなどの自然免疫細胞はToll様受容体(TLR)などを介して病原体感染を認識し、炎症性サイトカインを産生して炎症を惹起する。炎症は、病原体の排除に重要な免疫反応であるが、過剰あるいは慢性化した炎症は自己免疫をはじめ様々な炎症性疾患の原因となる。そのため、生理的条件下では炎症は厳密に制御されている。炎症性サイトカインの発現は転写および転写後調節により制御を受けているが、中でもRNAの安定性や翻訳を制御する転写後調節はサイトカイン産生を制御する重要なプロセスの一つである。これまで我々は、RNA分解酵素Regnase-1 (Reg1)を発見し、この分子がIL6を始めとした炎症性サイトカインmRNAを分解することでその産生調節に重要であることを報告した。また、他の研究グループによりRNA結合蛋白質Roquinも炎症性サイトカインmRNA分解や自己免疫疾患発症抑制に重要であることが報告されている。しかしながら、Reg1の標的mRNAの特異性や作用機構およびReg1とRoquinの制御メカニズムの関係性は分かっていなかった。今回我々は、2つの異なるRNA結合蛋白質Reg1とRoquinが時空間的に異なるメカニズムで共通の炎症に関連したmRNAを制御していることを解明した。

まずReg1と結合するmRNAの網羅的な解析を行い、Reg1は3'非翻訳領域(3' UTR)に存在するステムループ構造に結合すること、加えて、Reg1に結合するステムループ構造のループ部分はUAU/UGU配列を持つことが判明した。このステムループ構造はRoquinが認識するステムループ構造と類似しており、更なる網羅的解析によりReg1とRoquinはオーバーラップしたmRNAを分解することが分かった。

次に、Reg1とRoquinによるmRNA分解の作用機構について検討すると、RoquinはRNA分解に関わる酵素が豊富なストレス顆粒やprocessing bodies (PBs) に局在するのに対し、Reg1は粗面小胞体に多く存在し、蛋白質翻訳装置であるリボソームと共局在する事が判明した。このReg1とRoquinの細胞内局在の違いは機能する“空間/場”が異なることを示唆しており、実際にReg1は蛋白質翻訳が行われているmRNAを分解し、Roquinは翻訳されていないmRNAを分解していた。また、異常mRNAを蛋白質翻訳により検出して分解する品質管理システムとしてナンセンス変異依存mRNA分解(NMD)がよく知られているが、このNMDに重要なUPF1とReg1が相互作用すること、Reg1によるmRNA分解にUPF1が必須であることが分かった。この結果は、

Reg1による炎症関連mRNA分解のシステムと、異常mRNAを分解するシステムNMDの共通性を示している。サイトカインなどのmRNAは長時間存在すると過剰な炎症につながる事から、転写された段階で異常なmRNAと類似した機構で分解されるように運命づけられているのかもしれない。

次に、同じ標的mRNAに対して異なるメカニズムによりmRNA分解制御を行なっているReg1とRoquinが生物学的に異なる役割を担っているかどうかを検討した結果、Reg1とRoquinはそれぞれ時間的に異なる炎症の早期と後期において機能していることが分かった。

本研究では、Reg1とRoquinは共通のステムループ構造を認識するが時空間的に異なるRNA分解の制御因子として機能することにより、炎症を厳密に制御している事を解明した(図1)。転写はゲノムDNAが存在する核内のみで起こるのに対し、mRNAは細胞内の様々な場所に局在するため、それぞれの小器官などで異なる制御を受けていると考えられる。本研究は、同じステムループ構造(シスエレメント)が異なるRNA結合蛋白質により認識され、かつ時空間的に異なる制御を受けていることを示した新しい例であると考えている。mRNAにははっきりしたシスエレメントがあまり見つからないことを考えると、同じエレメントを使いまわすような時空間的制御は、もしかするとmRNAにおいて一般的な機構であるのかもしれない。今後、ヒト炎症性疾患におけるReg1とRoquinの機能を検討することで、これらの疾患の病態解明につながる事が期待される。

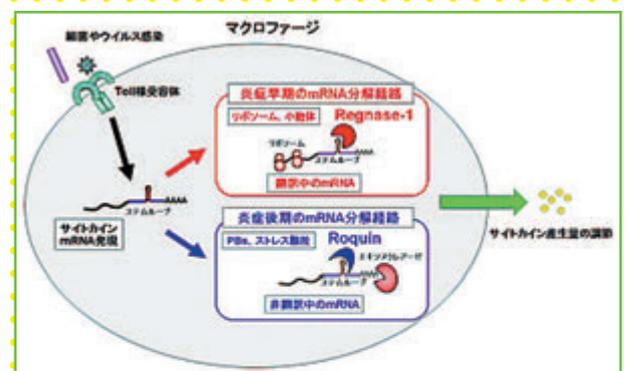


図1) Regnase-1とRoquinによるサイトカインmRNA分解機構モデル。Regnase-1とRoquinはmRNA 3' UTR中のステムループ構造を認識して共通の炎症性mRNAを標的としているが、それぞれ翻訳中および非翻訳中のmRNAを分解する。Regnase-1とRoquinはそれぞれ炎症の早期と後期においてより機能し、厳密なサイトカイン産生の制御に重要である。


 東京大学生産技術研究所・東京大学
 -マックスプランク統合炎症学センター

谷口 維紹

インターフェロンと仲間達;研究を通して学んだこと

Tristo è quel discepolo che non avanza il suo maestro
 (Leonardo da Vinci)

英訳すれば、“Sad is that disciple who does not surpass his master”となるだろう、このダビンチの言葉はイタリアからスイスに留学するとき、私の恩師がナポリ空港で下さった「饞別の言葉」である。スイスに留学した後、日本に帰国してから30年以上となった。しみじみと振り返って、研究を通して報われたこと、といえは世界中に(学問だけでなく多くを語り合える)友人が出来たこと、そして、研究で苦楽を共にした多くの仲間が私を追い越したこと、であろう。1979年夏ごろ、癌研究所においてヒト線維芽細胞由来のインターフェロン(IFN)遺伝子(c-DNA)を単離することに成功した。当時日本では未だヒト遺伝子組み換えの実験の規制が厳しく前例が無かったことから、国際競争の激しかった本研究の遂行にはハンディキャップがなかったとはいえないが、「遺伝子がとれば分子レベルでの研究が可能になる」という熱い思いで一杯であった。多くの方々に支援していただいたおかげであることは言うまでもないが、とにかく約4,000個のクローンのなかから目的の1クローンを見つけることが出来た。問題はこれを何処に最初に発表するか、であった。極めて激しい国際競争のなかで、癌件の方々のご意見をも仰ぎながら、国内誌に投稿するのがベスト、ということになった。おかげで、この論文はサイトカイン遺伝子の論文としては70年代唯一となり、私の発表論文のなかで最も思い出深いものとなった(Proc. Jpn. Acad., 55B, 464-469, 1979)。この研究は恩師であるC.Weissmannさんや旧友である長田重一さんらとの共同でのIFN- α 、IFN- β の比較によるサイトカインファミリーの発見(Nature, 285, 547-549, 1980)へと繋がり、今から言えばその後の爆発的な「サイトカイン分子生物学の時代」の幕開けでもあったと思うにつけ、感慨深い。また、組み替えIFN- β の量産を目指し、ハーバード大学、Mask Ptashneさんのラボに行き、芸術家など、いろいろな人たちとの交友を深めたことも印象深い。

その後、大阪大学細胞工学センターに招かれ、IFN遺伝子の発現調節機構の解析を目指した。そして、藤田尚志さん(現・京大教授)のもと、宮本昌明、原田久士さんといった大学院生が新しい転写因子のファミリーを発見し、IRFs (Interferon Regulatory Factors)と名付けられた。

この間、インターロイキンとして初めて遺伝子の解明を行なったIL-2のシグナル系の研究を軸とし、島山昌則さん(現・東大教授)や山田源さん(現・和医大教授)、宮崎忠昭さん(現・北大教授)、澁谷浩司さん(現・東京医歯大教授)、南康博さん(現・神戸大教授)らがサイトカインシグナル研究分野に貢献した。そして、東大医

学部に移ってから、IRFファミリーについて瀧紳介さん(現・信大教授)、小笠原康悦さん(現・東北大教授)、さらに高岡晃教さん(現・北大教授)、本田賢也さん(現・慶大教授)など多くの人たちによって免疫とがんにおける役割が解明された。また、IFNを基軸とした骨免疫学の分野を高柳広さん(現・東大教授)らが発展させた。

最近では、柳井秀元さん(特任准教授)を中心に自己由来分子群による免疫・炎症の制御などについて研究を続けている。現在のこのような研究の世界的潮流を見るにつけ、故・多田富雄翁の著書「免疫の意味論」が脳裏に浮かぶ。研究をはじめたころは、自分の仲間は兄弟のようであったが、今では親子の関係のように思える。研究者人生を歩むにつれ、「人を育てる」ことの重要性と責任を噛みしめている。むしろ、人を育てるためには優れた研究を進めねばならない。あのダビンチの言葉は、荀子の「出藍の誉れ」と同義であることを思うと、時空を越え、自分を追い越していく仲間を見守る思いは古今東西変わらないと感じる。そして、この人たちからも私が多くを学んだことも事実である;人生はお互いが高め合っこそ充実していくことを実感し、彼らに深く感謝したい。

IFNやIL-2が実際にがん治療など臨床応用されてきたことは周知のことであるが、最近になってIFN- β に新たな展開が見られている。がんの免疫療法で注目されているCAR T cell therapyではいろいろな改変版が出来ている。ごく最近のキメラ受容体を使ったケースではかなりの効果が示されたが、このケースでT細胞の遺伝子発現パターンを調べたところ、IRF7-IFN β 経路が活性化されるらしい。更に、この経路をRNA干渉で抑制すると効果は大きく低下するという(M.Sadelain; 19th International Fritz-Bender Foundation Symposium, 2015)。この経路の作用メカニズムは複雑であろうが、組み替えIFNを投与してがんを治療しようとしていた頃とは異なり、がんを認識したT細胞がIFNを局所的に放出することで抗がん作用が効率よく発揮される、とも理解できる。以前、「夢のがん特効薬」といわれて世界的な注目を浴びたIFNが今後新たな脚光を浴びるかも知れない。

免疫学を含め、学術の振興の意義は、人と自然の理解を広げ深め、知的存在感溢れる社会を先導する豊かな想像力を持った人材を育成し、社会の関心や付託に応えてゆくことにある。この学術を支え、発展させるべき大学はいま、学術行政や国際的潮流のなかで大きな転機を迎えている。今こそ、教育基本法や憲法で謳われている学問の自由や大学の自主性、といったキーワードを今一度しっかり「噛みしめてみる」ことが重要と思われる昨今である;何よりも次世代研究者のために。



17th 免疫サマースクール 2015

第17回 免疫サマースクール in 淡路島

オーガナイザー代表
(医薬基盤・健康・栄養研究所)
石井 健

免疫学に興味のある、もしくはどっぷりつまっている大学院生、ポスドクはもちろん、大学の学部生、企業研究者、研修医を含む臨床医など、国内外から多彩な若人を募り、そして受ける免疫学会は、レジェンドと呼ばれる大御所の先生から最近独立した若手PIまで、免疫学会のオールスターの講師陣が手弁当で講義をしてくださる、ユニークな集まりが免疫サマースクールです。

免疫学会教育推進委員会の委員がオーガナイザーをつとめるこの回は今年で17回を迎え、兵庫県淡路島の淡路夢舞台にて平成27年7月21日～24日の期間に開催しましたのでここに報告させていただきます。

免疫学は難しい、覚えることが多すぎるという意見が多い中、サマースクールでは数年前よりイントロダクトリーコースというセッションを初日に設けました。以前から学生に定評のある4人の先生にお願いし、免疫学の広い領域を上手にカバーしてご講義頂きました。時には笑いを誘うエピソードや漫画を駆使した講義は学生にとっても印象に残ったようです。

2日目より行われたレギュラーコースでも、免疫学会では決して聞けない内容をということで、講師の先生方にかなり無理を言ったのですが、ど素人むけのイントロや、なぜ研究をするようになって、その後どのようにして免疫学者になったかというエピソードをお願いしました。おかげさまで多くの先生が自身の昔の写真や、論文を例に出されながら発表してください、これも学生には非常に好評でした。

2日目の夕食後には、講師の先生1-2名とスクール生7-8名程度のグループを構成して、「研究者を囲む夕べ」と題して、スクール生の質問に講師の先生に答えて頂くという企画を今年も行いました。普段は聞くことが出来ない質問を講師の先生に直接尋ねることができるということで、スクール生からはとても好評でした。

学生参加型のイベントとして13題のポスター発表が初日の夜にありました。質疑応答は隣の発表が邪魔になるぐらい盛んに行われ、たっぷり1時間、その後のフリーディスカッションも使って多めに盛り上がったと思います。

今回初めての企画として、オーガナイザーと一日目の講師の先生にポスターの採点をしていただき、選ばれた発表者3人(東京理科大学 小池拓矢さん、慶応義塾大学 永井基慈さん、北海道大学 高島謙さん)に3日目にポスターアワードと銘打ってスクールのTシャツを賞品として渡しました。これもいいサプライズになったようで、今後のキャリアの足し(糧?)になればオーガナイザー冥利につきます。

事故、事件なく、無事に終わることが出来たことを報告させていただくとともに、この場をお借りして講師の先生方、スタッフ、関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

会場外のスペースでの全員写真(となりの会場で開かれていた恐竜フィギュア展の死んだトリケラトプスが今年の特徴でしょうか。水色のTシャツが当研究室のスタッフになります。



4年越しの サマースクール

マックス・プランク免疫生物学
エビジェネティクス研究所
平川 真弓

4年前、私は修士1年で異なる分野の研究に携わり、その分野のことも十分に理解していなかったと思いますが、免疫学は面白そうだと思います、免疫サマースクールに応募しました。しかしながら参加者多数のため、参加はできませんでした。その後も免疫を学びたい気持ちが増してゆき、博士課程に進学してドイツの研究所で免疫学を専攻し、早2年が経ちました。また参加できないのではないかと不安に感じていたとき、参加可能な返事を頂いたときは本当に嬉しかったです。

念願叶ってやっと参加できたサマースクールのイントロダクトリーコースでは、非常に分かりやすい説明で、免疫学の大部分を網羅した講義がたくさんあり、先生ご自身の経験をふまえた面白いお話もたくさんありました。基礎研究に従事する私には、最新の医療応用に関する講義は新鮮でした。

学部生から博士課程の学生はもちろん、企業の方や医師、獣医師など様々な分野で研究をされている参加者が集まりました。

僭越ながら、ポスター発表のほうもさせていただきました。普段じっくりお話しできないような先生方からも貴重なご意見を頂いたので、今後の研究の糧にしたいと思います。ただ他の発表者のポスターの説明を聞かせて頂く時間があまりなかったのは、少し残念でした。

免疫研究者を囲む夕べでは、岸本先生を囲ませていただき、先生は研究が趣味のようなものとおっしゃっていたのがとても印象深かったです。

日本の研究者や学生のみなさんとお話する機会が殆どなかったので、この4日間、研究に関する話から、趣味の話などをする機会に恵まれ幸せなひとときを過ごしました。普段、お話しする機会が減多にない企業の研究者からも、興味深いお話とアドバイスをいただきました。

海外に出て研究をすることを推奨する先生もいらっしゃったので、新しい分野に文化や言語も環境が大きく違うドイツで博士課程進学を決定したことは大きな不安でしたが、勇気づけられました。まだまだ私の修行と挑戦は続きます。

4日間はずっと免疫づけ、最新の免疫研究を聞き、大勢の方々と交流する貴重な体験となりました。参加者全員とお話ができなかったと思いますが、将来、学会等でお会いできたらと思います。

最後にこの場をお借りして、暖かい雰囲気と刺激的で実りの多いサマースクールに参加できたことをオーガナイザーの皆様、先生方、そして参加者の皆様に心より感謝申し上げます。



サマースクールに 参加して



聖路加国際病院
Immuno-Rheumatology Center

須田 万勢

まずは研究経験のない臨床医の私を免疫サマースクールに参加させていただきありがとうございます。僥越ながら、お礼に代えてサマースクールの感想を書かせていただきます。

私は普段はアレルギー・リウマチ・膠原病疾患の臨床に従事しております。この分野はrare diseaseが多いため大規模臨床試験が行われにくく、従って治療の際にガイドラインだけでなく個々の医師が免疫学的バックグラウンドを考えて治療選択をすることが重要となります。膠原病を専門とするようになって二年、臨床のジャーナルはできるだけ目を通すようにしていましたが、基礎のジャーナルには手を出す余裕がなく、病態の理解は表層的なものにとどまっておりました。そんな折、2014年に免疫サマースクールに参加した先輩から、基礎免疫の最前線を学ぶことができ非常に有意義だったとの話をお聞きして、応募させていただいた次第です。

当科の部長より、参加は許可するが条件として、最前列の真ん中で講義を聞くこと、最低一つは質問に立つこと、と厳命され、観念してそれを実行に移しました。そのおかげが最後まで緊張感を持って、非常に多くのことを吸収させていただきました。スクールでは研究のフロンティアに立っている先生方が、目の覚めるような素晴らしい研究の内容を、専門知識のない私にも分かりやすくご教授いただきました。講義を聞きながら、大学時代に友人とJaneway's Immunobiologyを片手に勉強しながら免疫の精緻なメカニズムに感動したことを懐かしく思い出しました。細かい実験の手順については理解が不十分でしたが、研究に至るリサーチ・クエスチョンとそれに対する研究成果を知るだけでも私には十分勉強になりました。日本が世界の免疫学に対して行ってきた貢献の大きさと、現在の日本の免疫学のレベルの高さにただただ圧倒された四日間でした。中でも皮膚免疫や腸管免疫、自律神経と免疫、腫瘍免疫などは、若手の先生方が自ら道を切り開いて今まさに重大な発見が行われており、興奮を覚えました。医者になって七年間、研究は自分と遠い存在でしたが、今後は自分も臨床経験を活かして、基礎研究と臨床の間をつなぐような研究をしてみたいと思うようになりました。

最後になりましたが、素晴らしいご講演をいただいた講師の先生方、お忙しい中大変な労力を割いてスクールを準備してくださった実行委員の先生方、SAの方々、ともに楽しい時間を過ごした同室のお二人に心から感謝を申し上げます。また来年も私の後輩が参加した際にはよろしくご指導くださいませ。

夢への道標



東邦大学医学部
生化学講座

仁科 隆史

私にとって免疫サマースクールは、研究生活を変える素敵なターニングポイントになりました。

私が今回参加したきっかけは、大学院時の研究室の先輩で、今回事務局で運営に携われた医薬基盤・健康・栄養研究所の山本拓也先生から、「自分も参加するから今回の免疫サマースクールにぜひ応募しないか?」と誘っていただいたからです。難治疾患の治療に少しでも貢献できればと思いながら基礎研究を行ってきた私は、すべての疾患に関わると考えられる免疫学に関する知識と理解を深められるだけでなく、世界を牽引する研究を展開し、その成果を臨床に結びつけられている先生方のご講演を聞くことは、今後の私の研究の新しい支柱を得られる良い機会ではないかと考え、勇気を持って応募させていただきました。

実際参加したサマースクールは、免疫学の知識や理解を深められるだけでなく、現在も教科書のページを書き換え続けている講師陣の具体的な研究内容から研究のストラテジーまで膝をまじえながら直接伺えるまとない機会でした。普段の学会会場では聞けないような稚拙な質問から、大発見につながった経緯や、その過程でどのようなことを意識していたかなどを、講義の質疑応答の時間や「免疫学者を囲う夕べ」、飲み会から帰りのバスの中まで直接伺いすることができたのは自分にとっては何事にも代え難い貴重な経験となりました。また、免疫サマースクールに参加して良かったことは、強い意志を持ったスクール生と出会えたことです。参加されていたスクール生は大学生、大学院生、助教クラスの方や、製薬企業の研究や製造に携わっている方、臨床医の方まで非常に多岐にわたっていました。そして、このような高い目的意識を持ったスクール生の方々を知り合えたのも自分にとって大事な糧となりました。加えて、本スクールではポスター発表の機会も与えていただきました。私は現在、サイトカインの一つであるインターロイキン11の大腸癌における役割について解析を行っているのですが、実際の発表の場では、普段参加する学会では得られない非常に多くの先生がたやスクール生の方々より絶え間ない本質の突いた貴重なご指摘やご助言を頂くことが出来ました。この場を借りて心より感謝申し上げます。これから私は、今回の参加により得た経験や知識を糧に、山の中に入り丸太橋をかけるような研究もできるよう、日々精進して参りたいと思います。

また、最後にはなりませんが、このような非常に実りある会を企画・運営にご尽力くださいました石井健先生をはじめとしたオーガナイザーの先生方、サポーティングスタッフの皆様方、ならびに講師の先生方にこの場をかりて厚く御礼を申し上げます。本会のさらなるご発展を心よりお祈り申し上げます。

めん えき
免疫
ふしぎ未来
2015

「免疫ふしぎ未来2015」開催報告

免疫ふしぎ未来実行委員会委員長
 順天堂大学医学部免疫学
秋葉 久弥



日本免疫学会では、一般社会向けの科学コミュニケーション活動である「免疫ふしぎ未来」を平成19年から継続して開催しており、今回で8回目を迎える。今年も例年のように、8月9日(日)に東京お台場・日本科学未来館に於いて開催した。夏休みということもあり、お子様連れのご家族を中心にピーク時には500人/時を超える2,673人の来場者を迎え、大盛況のうちに無事終了することができた。これもひとえに、本活動に協力して下さった実行委員・アドバイザーの先生方および当日ボランティアとして参加して頂いた総勢155名の皆様の尽力であり、この場を借りて御礼申し上げます。

「免疫ふしぎ未来2015」を開催するにあたり、実行委員会では「研究者と話そう! 体験しよう! 免疫学!!」をキャッチフレーズに掲げ、ショートトーク、パネル展示、観察・体験アトラクションからなるイベントを企画した。

広報として、東京都内および近郊の2,000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、未来館公式HP、免疫学会HP、Facebook、Twitter等で全国規模の活動を行った。来場者のアンケート調査をみると、このイベントを知った理由の約30%が「学校配布のチラシやインターネットによるもの」であり、改めて積極的な広報活動の有効性が示された。開場前から並ばれる人の数も数十名になり、開場からわずか30分の来場者数が270人を超えるなど、本イベントが着実に一般の方々に浸透・定着してきていると感じられた。

ショートトークでは「病気と免疫の関わり」を中心に3部構成とし、①外敵からカラダを守る免疫、②免疫が働く最前線 - 腸、③免疫が働く最前線 - 皮膚を強調したご講演をして頂いた。以前から来場者より「トーク会場は常に人で溢れ、窮屈なので広くしてほしい」といった要望があったが、今年はこちらに応え、iPS細胞やインジェクション等でこれまで使用していたやや大きめの会場と場所を変えて座席数も増やした。講演開始直後から常時100人を超える方が聴講されていたが、空間に余裕があり非常に好評だった。また3部それぞれの合間に休憩時間を増やしたことにより「休憩時間にトークに関連したパネルで説明を受けたり、アトラクションに参加することが可能となり、トークとアトラクションおよびパネルの連携がとれて内容の理解が深まった」とのコメントを頂いた。

パネル展示は、従来の免疫の歴史、基礎、アトラクション補足パネル、免疫研究の最前線「メタボと免疫」、「放射線関連4枚」に加え、「アトピー性皮膚炎発症と黄色ブドウ球菌は関係するか?」、「がん免疫治療の最前線」、「敵なの?!味方なの?!もっと知ろう腸内細菌!」、「口腔の免疫」、「自己免疫疾患治療研究の最前線」を新設した。新学術領域研究として「ダイニングコード」を設置した。パネルを作製して下さった先生全員が参加して下さり、多くの来場者とコミュニケーションを取って頂き常に盛況だったのが印象的だったが、会場が若干狭くなったことと相まって、多くの人が窮屈な空間に長時間留まり疲労させてしまった感も否めない。それでも「今回見た中ではパネル展示の免疫研究の最前線が特に面白かったです」といったTwitterの感想も頂いた。

観察・体験アトラクションでは、昨年と同じiPS細胞、寄生虫(ダニを加えた)、赤血球凝集反応、紙芝居(ヤクルト広報室)、放射線、生き物(アフリカツメカエル、ヤツメウナギ他)、インジェクション、標本作製・観察、スタンプラリー、蛍光顕微鏡観察、3D模型、合計11の観察・体験コーナーを用意した。中でも標本作製・観察コーナーは大人気で、昨年は長蛇の列ができて「混

んでいるので諦めた」といった声もあったが、今年はプリンターを3台に増設するなど工夫の甲斐あって多くの方にスムーズに楽しんでもらうことが出来た。またパネルの内容や赤血球凝集反応を理解しやすくする画期的なツールとして、T細胞と抗原提示細胞による抗原特異的認識3D模型を復活、血液型を表す赤血球と抗体の特異的結合3D模型も新たに作製した。さらにガイドブックと夏休みの自由研究冊子を一冊にまとめ、より汎用性・利便性を高めた。

今年は87名の一般ボランティア協力が集まった。運営マニュアルを一新、役割毎に担当実行委員を配置して顔写真と仕事のポイント・注意点、詳細な会場図を明記したことで、協力員は戸惑うことなく、受付やチラシ配り・誘導、パネルやアトラクションの説明に積極的かつ円滑に参加・行動することが出来ていた。

来場者の44%に相当する1,179人から回収したアンケート調査は現在集計中であるが、コメント欄には「せつめいがわかりやすくおもしろかった」「じゅうけんきゅうにできてよかった」「ガイドして下さる方が多数おいで、人と人との交流を感じました」「若き研究者の背中を見て今の子供達の夢も広がるのだろうと嬉しくなりました」など、多くの好意的な感想を頂いた。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」に続き「今回のようなイベントをもっと増やしてほしい」が多く、「今年も楽しかったです」「来年もまたきたい」という感想からも、本活動が高い関心を持って受け入れられていると感じ取れた。

長年に渡るこのような活動によって、免疫学研究の重要性が一般社会に認知されつつあると実感するとともに、将来に向けて実験や観察といった研究の魅力を直に伝えることができる本活動は本当に素晴らしいと改めて感じる。今年は今これまで何度も本活動を支えてきてくれた若手研究者を積極的に実行委員に迎えた。継続かつ新鮮な企画という難題を超えていくパワーとして、これからも多くの若手研究者の積極的な参加を期待します。最後に、本活動を支えて下さった審良静男免疫学会理事長、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御礼を申し上げますとともに、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)>
 浅野謙一(東京薬科大)、安達貴弘(医科歯科大)、新幸二(理研)、阿戸学(感染研)、伊川友治(理研)、伊沢久未(東大医科研)、石渡賢治(慈恵医大)、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)、大野建州(医科歯科大)、小野寺大志(感染研)、蒲池史卓(東京理科大)、久保允人(東京理科大)、倉島洋介(東大医科研)、佐藤卓(医科歯科大)、佐藤毅史(東大医科研)、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(筑波大)、西山千春(東京理科大)、新田剛(東大)、原田陽介(東京理科大)、福井竜太郎(東大医科研)、松井毅(理研)、本村泰隆(理研)、茂呂和世(理研)、八木良二(千葉大)、山西吉典(医科歯科大)、横須賀忠(東京医大)、若松英(東京理科大)、渡会浩志(東大医科研)。
 <アドバイザー(敬称略)>
 秋山泰身(東大医科研)、河本宏(京大)、後飯塚僚(東京理科大)、中野裕康(東邦大)、善本隆之(東京医大)。

・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きました。

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、「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。また、学会ホームページより、クレジットカードによる寄附のお申込みいただけます。なお、**本年度より、学会会費と併せてご寄附をいただいた場合はクレジット手数料は無料(全額学会負担)**となりますので、本学会活動にご理解とご賛同をいただき、ご支援をいただければ幸いです。

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

日本免疫学会 理事長 審良 静男

・第44回日本免疫学会学術集会のおしらせ

会期：2015年11月18日(水)・19日(木)・20日(金) 会場：札幌コンベンションセンター(札幌市)

詳細はホームページ http://www.jsi-men-eki.org/jsi44/index_jp.html をご覧ください。

・平成28年度日本免疫学会通常総会のお知らせ

日時：平成27年11月19日(木)11:10～ 会場：札幌コンベンションセンター 特別会議場(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の皆様のご出席をお願いいたします。

・平成27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

☆ 2015年 第18回 日本免疫学会賞 ・本田 賢也 氏 (慶應義塾大学)「腸内細菌による免疫系制御機構の解明」

☆ 2015年 第2回 日本免疫学会ヒト免疫研究賞

・西村 泰治 氏 (熊本大学)「ヒトT細胞の抗原認識と免疫応答の解析:その疾患感受性解析と免疫療法開発への応用」

☆ 2015年 第2回 日本免疫学会女性免疫研究者賞 ・東 みゆき 氏 (東京医科歯科大学)「共刺激分子の機能解析と免疫制御法開発」

☆ 2015年 第10回 日本免疫学会研究奨励賞 (五十音順)

・後藤 義幸 氏 (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)「腸内細菌および3型自然リンパ球による腸管恒常性制御機構の解明」

・小松 紀子 氏 (東京大学大学院医学系研究科 免疫学)「Foxp3⁺T細胞の分化可塑性と自己免疫性関節炎における重要性の解明」

・高田 健介 氏 (徳島大学 疾患プロテオゲノム研究センター)「胸腺プロテアソームを介したCD8⁺T細胞の正の選択に関する研究」

・平原 潔 氏 (千葉大学大学院医学研究院免疫発生学教室(H3))「CD4⁺T細胞を介した免疫恒常性制御機構の解明」

・受賞のお知らせ

☆ 2015年ガードナー国際賞 ・大阪大学免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学分野 坂口 志文 氏

※お詫びと訂正/前号45号P10「第43回日本免疫学会学術集会 WS ベストプレゼンテーション賞」につきまして、小椋英樹先生のお名前が漏れておりました。

小椋先生、関係者の皆様に深くお詫び申し上げます。

訂正: OGURA Hideki Hokkaido University

ZFZ (zinc finger motif containing protein Z) promotes the inflammation amplifier by regulating NF- κ B DNA binding activity



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

深まりゆく秋を感じる頃になりましたが、皆様いかがお過ごしでしょうか。ニュースレター通巻46号をお届けします。今回の「特集」では、「エビジェネティクスと免疫」について愛媛大学の山下政克先生をゲストエディターに、「うちのとくいわざ」では「肺の免疫(マウスモデルとして)」に関して、千葉大学の中山俊憲先生、平原潔先生をゲストエディターに迎え、非常に充実した内容にして頂きました。「免疫学発見物語」では、東京大学の谷口維紹先生にインターフェロンの発見に関する記事をご依頼しましたところ、「発見物語」というどうしても自分の成果を誇示しがちになり、あまり好きではないので、研究仲間の大切さを伝えるということで、ご快諾頂きました。発見の経緯だけでなく、深い研究観、世界観を感じさせるメッセージです。

さて、2年間4号に渡って務めさせていただきました編集長の任を、本号をもちまして終えることになります。任期中、「分子生物学会のNLほど役に立つ情報が少ない」というご批判、「研究費獲得の問題をとりあげて」「(STAPの事件を受けて)研究倫理の問題は?」という要望、さらには「袋とじ企画は?」というご意見まで頂戴しました。その一方で、歴代の編集長、編集委員の先生のご努力で、ニュースレターは既に美しいフォーマットとなっており、多くの会員が毎号楽しみにされていることを目の当たりにしました。また、若手の広場や海外だよりなど、若い会員の方々が皆さん喜んで素晴らしい寄稿をしてくださったのは、編集長冥利に尽きることでした。編集会議で内容の適切さ、普遍性等を真剣に議論した結果として、過激な挑戦などは出来ませんでした。編集委員からの多角的な視点や、最先端研究情報等の提供があり、これまでの伝統を継承し、非常に質の高い内容の記事をご紹介することが出来ました。編集委員一丸となって作った4号のニュースレターは私の誇りであり、編集委員の皆様には心から御礼を申し上げます。また、割割、校正、デザインを全て担当されていた編集事務の上瀧芙蓉さん。本当にありがとうございました。子育て、大変でしょうが、引き続きニュースレターをお願いします!

次号からは、山崎晶編集長、國澤潤副編集長の強力体制となります。新たな展開を是非お楽しみに。

短い間でしたが、本当にありがとうございました。

JSI 平成28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27年9月1日(木)～平成27年10月15日(木)(本学会必着)
支給期間 平成28年4月1日～平成31年3月31日までの3年間(最大5名)
支給金額 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継続を支援します。
募集期間 平成27年9月1日(木)～平成27年12月25日(木)(本学会必着)
採用予定数 年俸制教員または研究員として、平成28年度は3名を上限として採用
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 ニュースター 編集委員

- | | |
|------------------------------|----------------------------|
| 植松 智 東京大学医科学研究所 千葉大学大学院医学研究院 | 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 | 花島 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・健康・栄養研究所 |
| 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 医歯薬学研究部 | 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/>