

JSI Newsletter Vol.24 No.2

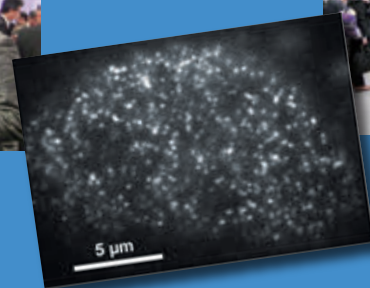
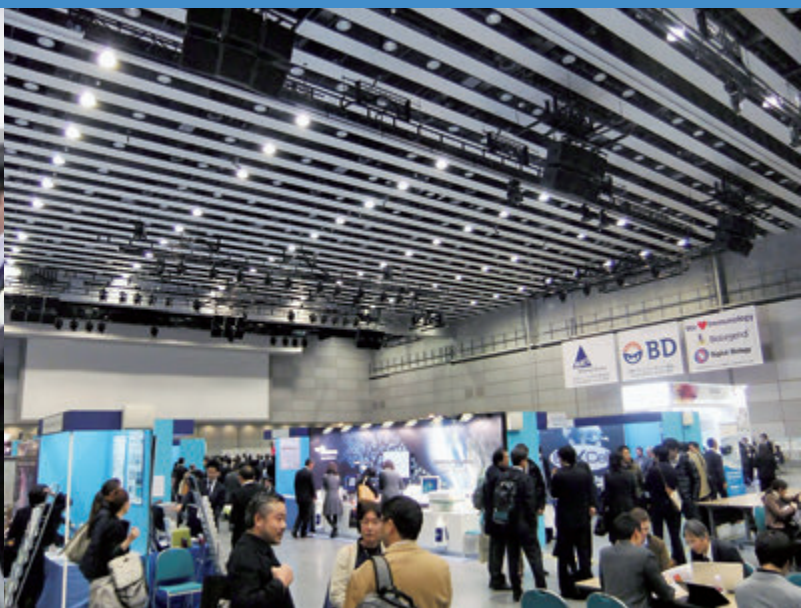
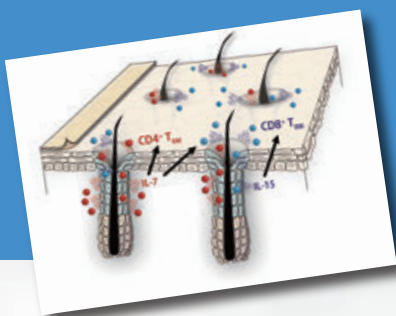
Spring 2016/04/11 日本免疫学会会報
The Japanese Society for Immunology Newsletter

JSI

特集

「マクロファージ」

日本免疫学会学術集会
日本免疫学会学会賞・奨励賞／ヒト免疫研究賞／女性免疫研究者賞
Ursula and Fritz Melchers Travel Award
Tadamitsu Kishimoto Internatinal Travel Award
うちのとくいわざ「1細胞解析」
Dr. William E. Paul 追悼寄稿



学術集会報告

第44回 日本免疫学会学術集会を振り返って



学術集会長
理化学研究所
小安 重夫

第44回学術集会を平成27年11月18日から20日にかけて札幌の札幌コンベンションセンターにおいて開催させていただきました。久しぶりの北海道での開催でしたが、皆さまのご協力もあり、盛会のうちに終了することができました。活発な議論に参加していただいた会員の皆さま、ワークショップやシンポジウムのオーガナイザーや座長をして下さった皆さまにこの場をお借りして御礼申し上げます。

学術集会の第一の目的は、免疫学研究の成果を会員が持ち寄り議論をすることです。今回は登録演題数が730強と昨年より増加し、活発な議論が行われたことに大きな感銘を受けました。議論を活発に行うという点では、ポスターセッションが重要だと考え、今回はポスターセッションの時間を長くしました。また、座長の先生方にはご自分が受け持った演題のポスターを回っていただきました。学生会員にとっては著名な先生方が自分のポスターに来て下さるということで張り合いがあったようです。座長の先生方には通常よりも多くのお仕事をお願いしてしまいましたが、快くお引き受けいただき、活発に議論していただいたことに心から御礼申し上げます。

今回会場とした札幌コンベンションセンターでは講演会場とポスター会場が近く、簡単に行き来できたことは良かったと思っております。特に、寒い日にコートを着て外へ出ることなく全ての会場を回れたのは会員の皆さまにとって楽だったのではないのでしょうか。そのせいか、今回はどの会場も人がいっぱい、活気が感じられました。シンポジウムに関しては慶應義塾大学の吉村教授にプログラム委員長をお願いし、若手のプログラム委員と一緒に素晴らしいプログラムを作っていただきました。事後のアンケートでも多くの方から良かったというコメントをいただいております。ランチョンセミナーやクリニカルセミナーに関しては、副会長をお引き受けいただいた慶應義塾大学の天谷教授、竹内教授、東京大

学の山本教授のご尽力によって充実したプログラムを作っていただきました。同じく副会長をお願いした理化学研究所の大野先生と事務をお願いした理化学研究所の山口さんには学会事務局との連絡や調整でお世話になりました。開催にご尽力いただいた皆さまにも、この場を借りて御礼申し上げます。

学会の英語化に関しては、これまでも多くの議論がなされてきました。英語化によってワークショップでの議論がやや停滞しているというご意見もありました。しかし、実際にワークショップの現場を見ておきますと、以前よりも活発に議論がなされていたように思いました。もちろん、議論が進まず、座長の機転で日本語が導入されたところもありましたが、それはそれで良かったと思います。全面英語化によって演題数が減ったといわれておりましたが、今回上昇に転じたことは、ある程度英語化が受け入れられてきたということかも知れません。今回のワークショップを見た限りでは、全体に、特に若手の英語力は相当上がってきたと思えました。これは海外から来られた複数のシンポジストからも聞きました。発表に関しては練習することで上達しますが、ディスカッションは経験によって上達します。繰り返しこのような場を設けることが全体の底上げに繋がると思っていますので、今後も皆さまのご理解とご協力を期待しております。

前回の学術集会では、湊会長がそれまでの幕張と神戸の交互開催という学会場の固定化から、京都へ会場を移されて開催されました。今回は思い切って北海道での開催としました。実は、雪を心配しておりましたが、会期中は穏やかな天気恵まれほっとしました。次の週、札幌にかなりの雪が降ったと聞き、胸を撫で下ろしました。来年は今回と反対方向へ向かい、坂口会長が沖縄で第45回学術集会を開催されます。来年はまた違った気候と雰囲気の中で活発な議論がなされることを期待しております。

第44回 学術集会プログラムを振り返って



慶應義塾大学医学部
吉村 昭彦

札幌で行われた第44回学術集会のプログラム委員長としてプログラムの策定に関わったものとして一言感想、反省点を述べさせていただきます。

参加者のアンケートを見ましても、シンポジウムに関しては概ね満足いただいているようです。取り上げるトピックスは「代わり映えない」というご意見もありましたが、小安大会長の専門分野である『innate lymphoid cell』や今話題の『腸管免疫』と『腫瘍免疫』をはじめ、現在の重要項目をカバーするように気を配ったつもりです。また今回は各セッションのオーガナイザーに「特に海外演者については、いつも日本に来ているような、いわゆる「大御所」の講演ではなくできるだけ若手を選択して欲しい」という要請をいたしました。これは最近の集会の傾向でもありますが、やはり新鮮な情報を提供してもらおうと同時に、彼らに日本免疫学会のレベルを知ってもらい、また日本側はできるだけ気軽に学会員との交流を深めてもらってそれぞれの分野を活性化したいという思いがあります。実際にそれはある程度成功したのではないかと思います。もちろんひとえにコーディネーターの座長およびプログラム委員会のメンバーのご尽力の賜物です。

オーバービュートークも皆様ほぼ満足していただけたようです。演者には日本語か英語かご自身で選んで頂いたのですが、ほぼすべて日本語だったことも好評の理由と思われる。通常2日目はスケジュールの都合でオーバービュートークを入れられないことが多いのですが、そこを8時からの開始にして無理を承知で入れ込みました。朝早くてどうだろうかと心配しましたがどの日も非常に盛況であったと思います。また演者もオーバービュートークの意義をよくご理解いただけており、そのあとに続くシンポジウムをより理解しやすいものにしてもらえたと思います。会場がホテルが密集している地域からやや離れているので会場までの足が大変だったと思います(雪が降らなかったことは幸運でした)。そこで簡単ではありますが朝食代わりに菓子パンとコーヒーを用意しました。これも好評だったと思います。

ワークショップは思い切って時間を短くしました。これは小安大会長の『討論を活発にし、ポスター発表を充実させたい』というたっの希望で、ポスターの討論時間を長くとったためです。さらにポスターでは「ディスカッサー制度」を取り入れ、ワークショップの座長にディスカッサーとして、ご自身のご担当枠の発表者全員のパスターをみて討論していただくことにしました。ワークショップ

(口演)は発表数が減りましたが、かえってよい演題が選択されて密度が濃くなったのではないかと思います。相変わらず英語でのディスカッションには滞る場面もありましたが、今年は座長や会場からの質問者もだんだん心得てきたのか日本語に切り替えて質疑をされる場面が増えたように思います。英語も大事ですが『なによりも活発な討論を!』という小安大会長の願いが実現したのではないのでしょうか。実際にアンケートでは「ワークショップ座長の進行、議論の盛り上げかた」の項目は昨年よりもかなり点数があがっています。

ポスター会場ではミキサーとして軽食とアルコールも用意されました。これもポスター会場に足を運んでもらい、議論を活性化するのに大いに役にたったと思います。しかし会員アンケートの結果ではポスターは『まあまあ』の3点の評価が多く、会員からはまだまだ改善の余地があることを指摘されました。座長とディスカッサーを別にするなどの工夫が必要かもしれません。演題の選別や当日の運営で、ただでさえ大変な座長にはディスカッサーとしてもさらに大きな負担をおかけすることになりました。昨年よりベストプレゼンテーションの候補者選びも加わっています。座長の負担軽減をはかり、かつ討論を活発化させる方策を考える必要があるのではないかと思います。

会場に関しては今回、札幌コンベンションセンターという初めての会場でしたが、ひとつの会場ですべての口演とポスターが出来たのは非常に好評だったようです。シンポジウムやワークショップの途中で抜けて別の会場の口演を聴くことも比較的スムーズではなかったかと思えます。もちろん本来そのようなことがないようにプログラムを組むのが私たちの仕事なのですが、やってみてその難しさがわかりました。例えばどうしても自己免疫疾患と制御性T細胞のセッションが同時並行するなどやむを得ない場合が多々ありました。いままで『なんでこのセッションとこのセッションが同時にあるんだ!』と毒ついていましたが、プログラム委員になってはじめてこれまでの不明を恥じました。今回は移動がやや楽だったことでどうかご容赦いただきたい。

最後になりましたが、日本免疫学会の更なる発展を祈念すると共に、多大なるご協力を賜りました先生方、なによりも札幌まで足を運んで活発に議論していただいた会員の皆様に心より御礼申し上げます。

第44回 日本免疫学会総会 学術集会に参加して



(左) 稲葉カヨ先生 (右) 著者。講演者交流会にて。

Howard Hughes Medical Institute, Department of Immunobiology,
Yale University School of Medicine

岩崎 明子

今回札幌コンベンションセンターにて開催された第44回日本免疫学会総会学術集会は、私にとって3回目に参加させて頂く日本免疫学会総会学術集会になります。実は2004年に札幌で行われた第34回日本免疫学会総会学術集会の感想文も書かせていただいた経験もあり、あれからもう11年も経ったんだと驚いております。11年前に書いた文章を振り返ると、変わったことと全くそうでないことが明白になります。

11年前と変わらなかったことは、やはり、世界の先頭に行く日本免疫学会の充実した学術集会とあいまった、素晴らしい日本人特有のホスピタリティでしょう。主催者の心のこもった学会運営だけではなく、レセプション、講演者交流会を通じて、思いやりが感じられました。講演者交流会では、食道楽な私はやはり北海道産のカニを食べられたのが感動でした。カニの甲羅から蟹味噌を掬いだし食べておられた小安重夫先生を見つけて、数限られたカニの甲羅を自分でも頂く勇気が出たのです。食べ物はさておきこの交流会でいつもお世話になっている先生方や、久しぶりにお会いした人々と楽しく交流を持てたのが一番楽しい思い出となっています。

今回の学会で以前と変わったと気がついたことは、まず、講演者に若手の教授が多くなったこと。どの会場のプログラムを見ても、必ず若手研究学者が数人発表をされています。私が講演したセッションも例外なく、本田賢也先生が座長として選ばれた講演者は、大半が40代、しかも女性が二人も含まれていました。(さすが本田先生!)これは、免疫学会が、次の世代を養う姿勢を見せているもので、とても心強い印象を受けました。その反面、今回の学会は、気のせいかもしれませんが、学生や、大学院生が少なかったように感じます。そしてまた、11年前と比べると、女性の演者が増えたような気がします。私はアメリカで、キーストンシンポジウムのオーガナイザーとして、また、アメリカ免疫学会(AAI)の委員会を通じて何度か学会のプログラム計画のお手伝いをした経験があります。そのなかで、一人でも女性の講演者を推薦しようと声を上げる委員がいれば、プログラムが大いに変わっていきます。50%までにも満たなくても10%を、20%に、20%を30%に徐々にでも女性の演者が増えていくといいと思います。そうするには、男性でも、女性でも、プログラム委員の一人一人が、男女平等な

学会を目指すことが大切だと思います。そうすることによって、発表を聞いている若い女性科学者達は、自分でも出来るんだという勇気と確信をもてるようになります。

しかし現実にはそう簡単にはいきません。残念なことに演者に相応しい優れた女性の研究者の数が男性よりも少ないことは否定できません。この問題はアメリカも同じです - 教授レベルになると生物医学一般で見ても女性の比率が20%ほどにしかなりません。この問題を解決するためにはまず、若い学生や大学院生、さらにポストドクと助教授の女性の比率の向上が必要です。これに関連して、私のヒーロー、稲葉カヨ先生との対話で、最近彼女が京大の副学長になられ、男女共同参画・国際・広報担当としてますます女性教職員の就労環境の改善と整備にも取り組んでおられるお話を聞いたのは貴重なひとときでした(写真)。

歴史的に免疫分野において日本人の貢献は国際的にも広く認知されています。これからも益々素晴らしい研究が続けられていくことは、今回の学会で間違いのないものと感じました。先十年後、二十年後の日本免疫学会集会で、さらに新しい根本的な発見を表す日本人の研究発表を聞けることを楽しみにしております。

最後に、私事になりますが、この11年で自分の人生で変わったことは、研究内容が広がったことその他、二人の子供の母親になったこと、助教授から教授になったことなどが挙げられます。子供達をアメリカに置いて夫(Ruslan Medzhitov)とともに学会に参加をするのはほとんどないことで、子供達が心配でなるべく出張期間を短くしようとすると、結局札幌にいる時間が60時間ほどのハードスケジュールになってしまいました。それでも、1分でも1秒でも楽しもうと決意し、充実した学会となりました。学会の組織委員会をはじめ関係者の方々には大変お世話になり、末尾ながら感謝致します。

ベストプレゼンテーション賞受賞者

- Ari Itoh-Nakadai Tohoku University
Bach2 represses myeloid programs to promote lymphoid progenitor development under both the steady state and infection
- Shunsuke Kawamura Tokyo Medical and Dental University
Identification of cMoP and bona fide GMP in human umbilical cord blood
- Tomoyoshi Yamano Ludwig-Maximilians-Universität
Intrathymic licensing of immigrating peripheral B cells for T cell tolerance induction
- Shuhei Sakakibara Osaka University
Antigen-specific maturation of anti-nuclear antibodies in systemic lupus erythematosus
- Junpei Suzuki Ehime University
A tumor suppressor Menin controls CD8 T cell senescence by regulating energy metabolism
- Yotaro Katayama The University of Tokyo
Statistical analysis shows non-randomness of V/J gene selection in human TCR
- Yusuke Endo Chiba University
Obesity drives Th17 cell differentiation by inducing the lipid metabolic kinase, ACC1
- Hiroyuki Yoshitomi Kyoto University
Human CXCL13-producing CD4 T cells preferentially differentiate under IL-2-limited environment
- Yohko Kitagawa Osaka University
Establishment of regulatory T cell-specific super-enhancers
- Norihito Hayatsu RIKEN-IMS
Foxp3 changes its partners and genomic binding regions in regulatory T cells in response to IL-4 stimulation
- Takaharu Sasaki RIKEN-IMS
Involvement of Natural Helper cells, a member of group 2 ILCs (ILC2) in the induction of obesity
- Takashi Ebihara Washington University
Identification of progenitor cells specific to ILC1s and ILC3s in adult intestine
- Daisuke Kurotaki Yokohama City University
Transcription factor IRF8 governs the enhancer landscape dynamics in mononuclear phagocyte development
- Mari Tenno RIKEN-IMS
Unique role of Cbfb2 variant in Langerhans cell development
- Youngae Lee Osaka University
p62/Sqstm1 plays a specific role for CD8+ T cell activation in antigen presenting cells following IFN- γ -induced disruption of the Toxoplasma gondii parasitophorous vacuoles
- Daisuke Morita Kyoto University
Discovery of lipopeptide Ag-presenting molecules: its molecular identity and X-ray crystallographic structure
- Szander Simmons Osaka University
Spinster-homologue-2 (Spns2) controls S1P-driven lymphocyte egress from lymphoid organs
- Toshihiko Kobayashi National Center for Global Health & Medicine
The histidine transporter SLC15A4 regulates allergic responses by tuning the endo/lysosomal condition of mast cells
- Masamichi Isobe Juntendo University
The novel role of LMIR7/CLM-3 in mast cell- and IgE-dependent anaphylaxis
- Shoko Akasaki Hyogo College of Medicine
Murine allergic rhinitis and nasal Th2 activation are mediated via TSLP- and IL-33-signaling pathways
- Toshinobu Kuroishi Tohoku University
CXCL4 is a novel nickel binding protein and augments nickel allergy at elicitation phase
- Toru Atsumi Hokkaido University
Inflammation amplifier regulatory molecule NSZ1 controls NF- κ B specific chromatin accessibility via alternative splicing of a DNA methyltransferase
- Naoki Matsumoto Hokkaido University
Involvement of a novel α 9 integrin ligand, XCL1/Lymphotactin in autoimmune diseases
- Yu Adachi National Institute of Infectious Diseases
Distinct germinal center selection at local sites shapes memory B cell response to viral escape
- Shogo Takatsuka Tokyo University of Science
A role of IL-9 receptor on B cells in the T-dependent immune responses
- Ryota Sato The University of Tokyo
The role of mTOR in TLR3 responses to Herpes Simplex Virus infection
- Takuya Yamamoto National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition
CD150 costimulation enhances SHIV-specific T_H cell responses in non-human primate models
- Shoko Kitada Osaka University
Batf2 regulates Th17 responses by suppression of IL-23 production during Trypanosoma cruzi infection
- Michelle Sue Jann Lee Osaka University
Malaria-induced bone disorder triggered by chronic inflammation in the bone
- Shinya Hatanou Kyushu University
Analysis of a novel subset of IFN- γ -producing DN2a $\gamma\delta$ T cells in the periphery of mice
- Gamage Sanath Udayanga Kankanam University of Tsukuba
CD300a on mast cells and dendritic cells control the pathogenesis of experimental sepsis
- Natsuko Tanimura The University of Tokyo
MD-1 negatively regulates B cell-related inflammation
- Ryo Narita Kyoto University
A Novel Function of Human Pumlilio Proteins in Cytoplasmic Sensing of Viral Infection
- Eiji Miyauchi RIKEN-IMS
The role of the gut microbiota in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis
- Ryu Okumura Osaka University
Lypd8 maintains gut homeostasis through separation of flagellated bacteria and colonic epithelia
- Hisato Iriki Keio University
Establishment of thymus transplant model to analyze peripheral T cell tolerance against pemphigus autoantigen, desmoglein 3
- Takumi Maruhashi Tokushima University
The strength of inhibition by LAG-3 depends on properties of APCs
- Matteo Maurizio Guerrini The University of Tokyo
RANKL on T cells is essential for inflammation in the CNS during EAE
- Mitsuhiro Akiyama Keio University
Activated increased number of T follicular helper subset 2 correlates with increased levels of IgG4, IL-4 and plasmablasts in IgG4-related disease
- Yuichi Maeda Osaka University
Rheumatoid arthritis patients-derived gut microbiota induce Th17-mediated arthritis in SKG mice
- Asuka Inoue University of Tsukuba
TIARP regulates CXCL2/CXCR2 mediated neutrophil migration via the inhibition of IL-6
- Toshihiko Komai The University of Tokyo
Regulatory roles of TGF- β 3 in lupus pathogenesis
- Ryosuke Hiwa Kyoto University
Myeloperoxidase/HLA class II complexes are targets for autoantibodies in ANCA-associated vasculitis
- Shingo Eikawa Okayama University
Metformin administration stimulates glycolysis of effector memory CD8TIL in tumor microenvironment
- Taiki Moriya Osaka Ohtani University
Tumor cell death accelerated migration of tumor infiltrating dendritic cells into draining lymph nodes
- Kosuke Fujimoto Osaka University
The ulcerative colitis-associated gene RNF186 regulates gut homeostasis
- Yasuyuki Saito Kobe University / University Hospital Zurich
Development of a human hemato-lymphoid system in human cytokine knock-in Rag2 $^{-/-}$ Il2rg $^{-/-}$ mice engrafted with peripheral blood mobilized CD34+ cells



第44回 日本免疫学会に 参加して



Howard Hughes Medical Institute, Rheumatology
Division, Department of Medicine,
Washington University in St. Louis

海老原 敬

現在、NK細胞研究で高名なWayne Yokoyama博士の研究室 (WashU in St. Louis)で、NK細胞・自然リンパ球の研究をしています。北海道大学は、私の母校ですので、非常にノスタルジックな思いを抱いて、札幌での免疫学会に参加しました。千歳空港に着いたときは、頭の中で“ニューシネマパラダイス”の音楽が流れていました。学会会場も勝手知ったる札幌コンベンションセンターでした。この会場は、ちょっと交通の便が悪いのですが、ススキノにも近いので、もちろん、ススキノのど真ん中にホテルを手配しました。会場に向かうのに地下鉄を使用しましたが、どうも周囲からジロジロ見られるなあ。降りてから気づいたのですが、昔はなかった、女性専用車両なるものにいたことに気づきました。すっかり、ノスタルジックな気分も吹き飛んでしまいました。免疫学会も、もちろん、昔とは同じではありません。大きなところでは、午後のワークショップも英語になったことと、昔はかなり分厚くてとても持ち運びたくなかった抄録集が携帯可能まで薄くなったことでしょうか。研究をしている限り、共通言語である英語とは離れることができないので、私としてはワークショップの英語化はいいことであるように思えます。それと関連してか、参加者が減ってきているということも耳にしました。免疫学会運営に携わっていらっしゃる先生方のご心労を感じました。また、昔は知らなかったことですが、ワークショップの口頭発表の時間が普通の国際学会と比べて、少なく感じました。とはいえ、某Invited speakerの先生もおっしゃっていましたが、短くても、まとまった発表が多かったようにも思いました。午前中のシンポジウムも知的好奇心が刺激される発表が多く、ポスター発表も座長の先生方による誘導で、活発な質疑応答が行われていました。そして、夜は札幌3大グルメ(お寿司、ラーメン、スープカレー 注:個人的見解)も堪能しました。以上、おそらく、普通の参加者以上に、第44回免疫学会を満喫しました。



免疫学会賞を受賞して



慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室
理化学研究所 統合生命医科学研究センター(IMS) 消化管恒常性研究チーム

本田 賢也

この度は、名誉ある日本免疫学会賞を賜り誠に光栄に存じます。まず今回、そしてこれまでに、本賞に推薦して下さった恩師である谷口維紹先生、西川伸一先生、慶應義塾において親身になってご指導下さっている天谷雅行先生、吉村昭彦先生に感謝申し上げます。私の研究は多くの幸運な出会いに支えられてきましたが、中でも京大・阪大・理研においてご指導賜りました千葉勉先生、(故)横田義史先生、竹田潔先生、小安重夫先生には、この場を借りて心より御礼申し上げます。そしてなにより、阪大・東大・理研を異動する間、継続したハードワークによって新しいデータを次々と持ってきてくれると同時に、つらかった時期を精神的に支えてくれた新幸二さん、田之上大さん、永野勇治さんをはじめとする研究室の仲間、また私たちの研究に親身になってご助力下さった沢山の共同研究者に感謝したいと思います。

現在の微生物学・免疫学において求められている重要課題の一つは、我々が日常的に接しながら、互いに恒常性を保ちつつ一生涯共存している「常在」微生物との相互作用の理解です。消化管管腔には数百種と言われる常在細菌が存在し、上皮や免疫細胞と恒常的に相互作用しています。消化管常在菌叢の構成異常は様々な疾患と強い相関があることが示唆されていますが、その詳細なメカニズムは十分に明らかになっていません。私たちは、この複雑な細菌叢の宿主への影響を理解するため、特定の腸内細菌だけを持つ動物を作成する技術(ノトバイオ技術)と共に、ほとんどの嫌気性菌を培養出来る技術を梅崎良則博士を中心とするヤクルト中央研究所の皆さんに教えて頂き、さらに次世代シーケンサーによる腸内細菌の包括的な解析(マイクロバイーム解析)を、東京大学(現・早稲田大学)・服部正平先生との共同研究によって出来るようになりました。これらを組み合わせた統合的なアプローチにより、個々の構成細菌による宿主への影響を明確に解析することが出来るようになりました。特にノトバイオは本当に優れた研究システムで、殆ど1vs0のコントラストで結果を得ることが出来ます。これらの方法を用いてこれまでに、免疫恒常性維持に必須の細胞であるTヘルパー17(Th17)細胞と制御性T(Treg)細胞を、それぞれ特異的に誘導する腸内細菌種を同定することが出来ました。まずTh17細胞を誘導するマウスに常在する細菌種としてセグメント細菌を同定する事が出来ましたが、これは竹田潔先生のコネクションによって、当時から共同研究を開始

していた梅崎良則博士が、偶然にもセグメント細菌をライフワークとして研究しておられ、その細菌がTh17細胞誘導であったという経緯があります。はじめはこの発見の重要性を、自分たちも十分に理解できていませんでした。しかし、同じ文脈で独立して研究を行っていたニューヨーク大学・Dan Littman博士らと、それも偶然にデータを見せ合う機会があり、彼らも同じ結論に至っていたことを知り、そこではじめてその重要性を理解すると同時に、腸内細菌に関する研究分野が目の前に大きく展開した気がしました。その後同様の実験系で、Treg細胞誘導菌として、マウスに常在するクロストリジア46菌株とヒトに常在するクロストリジア17菌株を同定できました。さらに現在では、Th1細胞を誘導する細菌種や、CD8 T細胞の機能に影響を与える細菌種も同定しつつあります。これら一連の研究結果から、複雑な腸内細菌叢と腸管の免疫システムの間で成立するバランスがヒトの身体の恒常性を保つ中核を成しており、このバランスが崩れることが自己免疫疾患など様々な疾患と関連しているというコンセプトを提唱するに至りました。今後、こうした研究をさらに包括的に推進することで、免疫学の根幹に関わる中心的課題に新しい展開をもたらしたいと考えています。

腸内細菌の研究は今後、自己免疫・アレルギー疾患に対する新しいプロバイオティクスの開発や創薬、さらには代謝疾患やがんに対する新しい戦略に基づいた医療を創出する可能性を秘めています。私たちが同定単離した菌株も、Live biotherapeutic productとして応用展開出来る可能性が高いと考えています。実際、米国製薬会社との共同研究により、Treg細胞誘導性ヒト由来クロストリジア17菌株を炎症性腸疾患治療に応用する試みも進んでいます。国内外の共同研究者の協力を得ながら、こうした研究をさらに推進し、常在微生物をキーワードとした新しい学術領域の確立に努めたいと考えています。

免疫学会賞の名に恥じない様、質の高い研究の実践と、後進の育成に専心努力して参る所存です。今後どうぞご指導・ご鞭撻を賜ります様お願い致します。

ヒト免疫学研究の 隆盛を祈念して



熊本大学 大学院生命科学研究部
免疫識別学分野

西村 泰治

この度は、「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」に関する研究成果により、ヒト免疫研究賞を受賞させて頂きましたことに、心より厚くお礼を申し上げます。また私の恩師で永年に渡り研究を御支援くださり、今回の応募に際して御推薦を賜りました、笹月健彦先生に深謝申し上げます。

私は九州大学医学部を卒業し内科臨床研修を経た後に、1978年より九州大学の大学院生として、笹月先生がご主催の東京医歯大学・難研の人類遺伝学部門に国内留学しました。そこで主に溶連菌抗原に対するヒトT細胞応答の個体差と、そのHLA多型による制御に関する成果で学位を取得しました。その後、九州大学生体防御医学研究所の遺伝学部門へ異動し、上記の研究をさらに発展させました。1985～1988年にはDana-Farber Cancer Instituteに留学し、Burakoff博士の研究室でStrominger博士らとの共同研究により、CD5分子のヒトT細胞応答における役割について研究しました。帰国後は九大生医研でHLA-DQがT細胞への抗原提示機能を有し、HLA-DRとは異なる機能を有する可能性を示しました。また多様な自己免疫疾患への感受性と相関する、HLAクラスII対立遺伝子をDNAレベルで同定しました。

熊本大学に赴任後は、インスリン自己免疫症候群ほかの多様な自己免疫疾患について、疾患感受性HLAクラスII分子により提示される、自己抗原ペプチドを多数同定しました。またヒトCD4⁺T細胞クローンが認識可能な抗原ペプチドと免疫応答の多様性を解析しました。その後は腫瘍免疫に転向し、cDNA microarray解析を利用して発見した新規腫瘍関連抗原のCTLとTh1細胞エピートープを同定し、これらを癌患者に免疫する医師主導臨床研究に発展させ、臨床効果を得ることに成功しました。

ヒト免疫学研究には制約が多く困難を伴いますが、これからはマウスとは異なるヒトに特有の免疫現象の探求と、その成果の臨床医学への応用が可能となる重要な局面を迎えております。さらにTranslational Researchとしての介入臨床研究による、ヒトのin vivo免疫応答の解析が可能となりました。ヒト免疫学の基礎研究とその成果の臨床医学への応用研究が、今後ますます発展することを祈念いたします。

女性免疫研究者の さらなる活躍を 願って



東京医科歯科大学 分子免疫学分野

東 みゆき

このたび、「共刺激分子の機能解析と免疫制御法開発」に関する研究で、第2回日本免疫学会女性研究者賞を賜り、誠に光栄に存じます。本賞にご推薦戴きました第1回女性免疫研究者賞受賞者であります稲葉カヨ先生、理事長の審良静男先生をはじめ、選考委員の先生方に心から感謝いたします。また、これまでご指導いただいた先生方、共同研究をしていただいた多くの研究者の皆様、研究室のメンバーに感謝しつつ、これからも免疫学の発展のために尽くしたいと思っています。今後ご指導くださいますようお願いいたします。

私の免疫への関心と研究者への憧れは中高生の時代に遡ります。自らの体にもともと備わっている力を利用して病気を治したいというのが、当初の想いでした。免疫研究者はどの学部出身ですかという私の突然の電話に、学部は様々ですと研究者の多様性を教えてくれた阪大微研の人の返答に元氣を得て、何でもありの受験を経て歯学部に入りました。私が大学を卒業した頃は、「免疫学」を標榜している研究室は、まだほとんどありませんでした。当時の医科歯科大では、小児科と口腔外科が免疫研究を行っているという情報を得て、癌免疫の研究をやりたいと願って大学院は口腔外科学を専攻しました。その後、13年間臨床教室に所属することになりますが、この間の臨床経験は私にとって大きな糧となっています。大学院時代は、順天堂大学免疫研究室奥村康先生の下で、免疫学や実験医学の基礎を学びつつ、口腔外科ではIL-2活性化キラー細胞(LAK)の基礎研究と臨床応用研究に没頭しました。しかしながら、期待はずれの臨床効果に落胆しながら、抗原特異的なT細胞機能を増強させるにはどうすればよいかという次の課題をもって、NK細胞の研究をしていたLewis Lanier博士(現UCSF教授)のもとに留学しました。そこで、出会うべくして出会ったのが共刺激分子でした。CD28-B7共刺激によりT細胞が短時間で強いキラー活性を獲得できることを実験で確認したときの感動は今でも忘れません。その後、CD86の発見を経て30年余り共刺激分子研究を継続し、一連の基礎研究が臨床応用への展開に大いに役立ったことは研究者としての喜びと次へのパワーになっています。

最後に、若手女性研究者皆さんへ。継続することが何よりの力です。十分な能力はすでにあるのですから。あとは、研究を継続してください。



研究奨励賞



千葉大学真菌医学研究センター
感染免疫分野
微生物・免疫制御学プロジェクト

東京大学 医科学研究所国際粘膜ワクチン開発研究センター
粘膜共生学分野

後藤 義幸

この度は、第10回日本免疫学会研究奨励賞を賜り大変光栄に存じます。選考委員の先生方ならびにご推薦いただきました清野宏先生に深く感謝申し上げます。このような身に余る賞をいただきましたのも、切磋琢磨してまいりました研究室の同僚やこれまで師事した3人の先生方のおかげであると感じております。

私の研究者人生は、学部生時代に東北大学加齢医学研究所の高井俊行先生の研究室の門を叩いた事から始まりました。高井先生には自己免疫疾患や骨髄移植モデルを通じて免疫学研究の基礎とともに、研究者を志す上で最も重要な(と私は思っている)要素である研究活動の楽しさと生命科学の面白さを教えていただきました。博士課程では東京大学医科学研究所の清野宏教授に師事し、腸管上皮細胞の糖鎖(α 1,2-フコース)が腸内細菌と3型自然リンパ球(ILC3)の協調的な作用によって誘導されることを見出しました。また清野教授からは物事を大局的な見地からとらえ、一見関係がなさそうな点と点を結びつけて新たな道を切り開く術を教えてくださいました。博士研究員時代には、米国コロンビア大学メディカルセンターのIvaylo Ivo Ivanov先生の下で、腸内細菌依存的に誘導される腸管Th17細胞は樹状細胞の抗原提示によって誘導される一方、ILC3の抗原提示によって負に制御されることを見出しました。年齢が近いIvanov先生とは常日頃から実験および研究の短期・中期・長期計画を議論し、激しい競争を勝ち抜く術や、物事の本質をとらえてオリジナル性の高い研究を展開する重要性を学びました。

3人の先生方はそれぞれの研究分野の第一人者ですが、興味深いことに研究者としてのタイプ、物事の考え方は3者3様であり、そのような独自の研究スタイルを構築することの重要性を私は肌で感じてまいりました。2015年より私は千葉大学真菌医学研究センターと東京大学医科学研究所において新しく研究室を立ち上げましたが、それぞれの先生方から学んだことを基に、新たな研究スタイルを作り上げてまいりたいと思います。今後は、宿主と腸内微生物との共生機構や宿主免疫細胞と腸内微生物による感染防御・病態制御機構の解明を目指しております。これからも、微力ながら免疫学研究に貢献できるように取り組んでまいりますので、ご指導ご鞭撻の程、何卒宜しくお願ひ申し上げます。



東京大学大学院 医学系研究科
免疫学教室

小松 紀子

この度は日本免疫学会研究奨励賞を賜り、身に余る光栄に存じます。まずご選考頂いた先生方ならびにご推薦頂いた高柳広先生に厚く御礼申し上げます。

私は発症機構の理解により疾患治療へ繋げたいという思いから免疫学を志し、東京大学大学院 修士課程では入村達郎先生から自由な発想で研究を楽しむ事、東伸昭先生からは寸時を惜しんで研究する事の大切さを学びました。博士課程では自己免疫疾患の根幹の担うメカニズムを追求したいと考え、理化学研究所の堀昌平先生のもとで制御性T細胞の研究を開始しました。研究にあたり千葉大学の中山俊憲先生の研究室に籍を置かせて頂きましたことを大変有難く思っております。堀先生は純粋にサイエンスと向き合い根幹となる課題に論理的に取り組む研究姿勢をお持ちで、ご指導を仰げたのは非常に幸運であり大変感謝しております。良き同僚にも恵まれ研究がひたすら楽しく、部活で鍛えた有り余る体力に任せて日夜実験に没頭しておりましたが、堀先生からもっと頭を使うようにと御叱りを頂いたことは今でも肝に銘じております。理研時代にシドニア先生との共同研究を通して研究の感動を共有する素晴らしさを体感し、また多くの優秀な研究者と知り合えたことは研究人生において貴重な財産となりました。

その後Foxp3陽性細胞の分化可塑性の病理学的意義を自己免疫疾患において明らかにしたいと考え、関節リウマチに興味があった私は高柳先生の研究室の門戸をたたきました。骨のイロハも知らなかった私に先生方は骨研究の実験手法を一から教えて下さり大変感謝しております。本質的な命題をいち早く捉え最短の手法で明らかにしストーリー性のある論文に纏める高柳先生の研究手腕を間近に拝見できたことは貴重な経験となりました。

関節炎の悪玉細胞がFoxp3陽性細胞から分化転換することを見出しましたが、自己免疫における意義や分化転換の場の理解、治療法の開発など解決すべき問題は残されています。これまでの研究でお世話になった先生方や研究室のメンバーに感謝するとともに、本受賞は今後への激励と受け止め、多くの人々に感動や幸福を与えられるような研究を展開していければと考えております。免疫学会の先生方には今後ともご指導ご鞭撻の程どうぞ宜しくお願い申し上げます。

第10回免疫学会研究奨励賞を受賞して



徳島大学 疾患プロテオゲノム研究センター
遺伝子実験施設／生命システム形成分野

高田 健介

このたびは、日本免疫学会研究奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。ご推薦下さいました高濱洋介先生、選考委員の先生方に深く感謝申し上げます。

大学院時代に自己免疫疾患モデルマウスの解析を行ったことをきっかけに免疫学に足を踏み入れ、その後ポスドクとしてミネソタ大学免疫学センターのStephen Jameson先生のもとで細胞免疫学のいろはを学びました。留学当時、末梢CD8⁺T細胞が自己ペプチド-MHC複合体を恒常的に認識することによる生存や機能への影響について研究していましたが、この課題をある程度突き詰めたところで、やはり、胸腺での分化段階(特に正の選択)で認識される自己について理解を深める必要があると強く感じるようになりました。そんな矢先、Kyoto T Cell Conference (KTCC)で徳島大学の高濱洋介先生にお目にかかり、幸運にもその後、高濱先生の研究室でT細胞の正の選択を研究する機会をいただきました。

胸腺では、自己ペプチド-MHC複合体に対して適度な親和性をもつ抗原受容体を発現した幼若T細胞のみが正の選択を受け分化成熟します。正の選択は、1970年代後半の発見以来、生体にとって有用な抗原受容体レパトアを選別し、T細胞の抗原認識特異性を決定する機構として理解されてきました。このたび受賞対象となった「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」では、正の選択を誘導するペプチドの生化学的特性の一端に加え、正の選択がT細胞のレパトアのみならず、個々のT細胞の機能を規定することで獲得免疫系の形成に寄与するという、正の選択の新たな役割を示すことができました。研究者としての修行の大事な時期に、正の選択という免疫学の基本概念に新たな考え方を提示するような仕事に携われたことは、今後の自分の研究スタイルにも影響を与え得る大きな収穫であったと思います。また、本研究を通して、高濱先生をはじめ、多くの先生方、ラボの同僚、学生の皆さんのお力添えをいただけたことは、人生の宝です。この場をお借りして心よりお礼申し上げます。今後ともご指導、ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。



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

この度は第10回免疫学会研究奨励賞受賞という栄誉にązかり、大変うれしく光栄に思っております。大学院生の頃からご指導いただき、今回この賞に推薦して下さいました中山俊憲教授に心より感謝しております。

私は、新潟大学医学部卒業後、同大学第二内科で3年間臨床に携わりました。その後、大学院進学と同時に千葉大学の中山研の門を叩き、基礎医学の道に足を踏み入れました。それから早くも10年が過ぎ、時間の流れの速さを感慨深く感じております。当時の中山研は、山下政克先生(愛媛大学)、長谷川明洋先生(山口大学)、木村元子先生(千葉大学)がスタッフとして活躍され、Th2細胞に関連する研究が大変精力的に進められていました。私もその研究の一端に参画させて頂き、様々な実験の手ほどきを受けました。さらに、当時日本国内では難しい実験であったマウス気道過敏性の新しい測定法を学ぶため、National Jewish Health(米国 Denver)のErwin W. Gelfand博士の元へ行く機会をいただきました。同僚の岩村千秋先生(現 米国国立衛生研究所)とともにアメリカに渡りましたが、何もかもが新鮮で当時の私は目から鱗の状態でした。日本でセットアップし、同実験の再現がとれるようになった頃にはすっかり基礎研究の魅力の虜になっていました。

学位取得後、呼吸器内科医として臨床生活へ戻ったものの基礎研究への思いは断ち難く、中山教授のご紹介で米国国立衛生研究所のJohn J. O'Shea博士の元へ留学させて頂きました。常に有り余るユーモアセンスを持ち、厳しさと暖かさで見守ってくれたO'Shea博士からは、科学者として決して諦めない粘り強い姿勢を教わりました。さらに、O'Sheaラボのスタッフである菅野由香先生からは、科学へひたむきに取り組む純粋さを学ぶことができました。

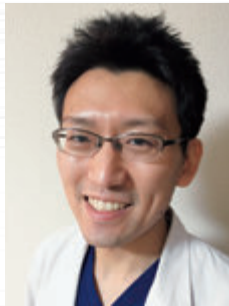
アメリカから帰国後は、千葉大学で若い大学院生と共に日々研究に励んでおります。今後は、呼吸器(上下気道)における免疫応答の包括的理解、さらには臨床に少しでも役に立つ研究を目指し、成果を挙げていきたいと張り切っております。また、一臨床医であった私がここまで来ることが出来たのは、多くの先生や同僚の方々、更には家族の協力のおかげであったと日々感謝しております。

免疫学会の諸先生方には、今後とも、ご指導、ご鞭撻のほど何卒宜しくお願い致します。

第44回免疫学会 学術集会に参加して

大阪大学大学院医学系研究科
呼吸器・免疫アレルギー内科学
免疫制御学

藤本 康介



北海道で開催された第44回日本免疫学会学術集会に参加し、口頭発表およびポスター発表(きぼうプロジェクト採択者としての発表含む)する機会を頂きました。

私は元々医学研究者を夢見て医学部を志しました。当時は再生医学に強い興味があったのですが、医学部の基礎配属のときに何気なく審良研究室の門を叩いたことがきっかけで免疫学を始めました。指導教官であった植松智先生(現千葉大)には学部生でありながら手厚く指導して頂きました。当時は毎晩遅くまで実験とディスカッション(+たわいもない話)を繰り返す日々でしたが、心の底から楽しかった記憶しかありません。夜遅く帰宅するのが面倒になってしまい、研究室の椅子を並べて寝ていたことも今となっては良い思い出です。卒業後は医師として市中病院に勤務していましたが、熊ノ郷淳先生の呼吸器・免疫アレルギー内科学への異動を機に免疫内科医になることを決め、現在に至ります。審良研究室で腸管免疫学に従事していたこともあり、博士過程に入ってから熊ノ郷先生の御好意もあって、竹田潔先生の研究室で引き続き腸管免疫学を続けています。私の中で学部生時代からのスーパースターであった熊ノ郷先生と竹田先生がメンターという恵まれた環境で研究に没頭できることを感謝しております。

今回もシンポジウム、ワークショップ共に非常に充実した内容で、様々な分野から刺激を受けることができました。特にシンポジウムに関しては毎回どれに参加するか悩み、いろんなセッションをはしごしています。また、ランチョンセミナーでは人気のあるセッションは競争が激しく、どの分野が今熱いのか知ることができません。口頭発表は英語なのでどれ程自分の研究に興味を持って質問して頂けるか非常に心配でしたが、竹田先生のアドバイスと練習の成果もあって、幸い多くの方に質問して頂きました。またポスターセッションでも様々な視点からアドバイスを頂き、普段考えていなかったようなことに気づかされるのも学会の醍醐味だと感じています。今回から始まったきぼうプロジェクトのポスター発表でも、評価委員の先生方を含め貴重な御意見を頂き、今後の研究の糧にしたいと思っています。

最後になりますが、今回執筆の機会を与えて頂きました編集委員の先生方に厚く御礼申し上げます。

第44回日本免疫学会 学術集会参加記

千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学教室

遠藤 裕介



今回、札幌で開催されました第44回日本免疫学会に参加しました。免疫学会へはこれまでに何度か参加させて頂いているのですが、発表するのは実に4年ぶりとなるためほどよい緊張感をもって学会に臨むことができました。

私は現在中山俊憲教授の下、記憶T細胞に焦点をあて研究を行っておりますが、元々のバックグラウンドは化学にあります。今回の発表内容も脂肪酸代謝によるTh17細胞分化制御という、「免疫学」と「代謝学」を融合させたテーマであり、私個人としても強い思い入れがありました。また、私が発表させて頂いたセッションのタイトルも「Helper T cells –Transcription factor network and metabolism–」という新たなトピックである免疫代謝学をいち早く取り入れており大変感銘を受けました。これらのせいもあってか皆が関心をもって私の発表を聴いてくれるかどうか不安と期待が入り交じった少し奇妙な感覚(プレゼンテーションハイ?)で発表の場に立ちました。大変有り難いことに、発表後およびポスターセッションにおいてもたくさんの先生方が興味を持って聴いて下さり、濃密な議論を交わすことが出来ました。異なるバックグラウンドを持った多くのアカデミックおよび企業研究者の方々から、興味深く有意義な質問・ご意見を賜ることは何物にも代え難い刺激的な経験となります。私たち基礎の研究者は、普段どうしても研究室にこもりがちになるため、他分野の先生方から意見を頂ける機会は大変貴重で研究に深みと広がりを持たせるのに必要不可欠な要素だと再確認することができました。

近年の免疫学会ではほぼ「完全英語化」で行われております。個人的には、単純に英語プレゼンテーションという観点からすると海外で発表するよりもたまたまになることが多いのではないかと感じております。というのも、ネイティブスピーカーの発表はなんとか理解はできるものの、自分の発表に応用できるような英語表現の習得に至らない場合が多いと感じます(私の英語力が低いのもありますが…)。免疫学会においても英語が堪能な日本人の先生方は多くいらっしゃいますし、日本人視点での英語発表ですので私にとって大変参考になる表現がたくさんあります。このように私のような英語が苦手な研究者にとって「完全英語化」は自身の英語スキルアップの点からもとても良い流れであると実感しました。

最後に、今回ニュースレター執筆の機会を与えてくださった編集委員の先生方に厚く御礼申し上げます。



Travel Award

Ursula and Fritz Melchers Travel Awardを受賞して

京都大学大学院医学研究科
臨床免疫学
大阪大学免疫学フロンティアセンター
免疫化学研究室
大阪大学微生物病研究所
免疫化学分野

日和 良介



この度は、Ursula and Fritz Melchers Travel Awardに選出して頂き、大変光栄に存じます。Melchers博士ご夫妻、選考委員の先生方、推薦頂いた荒瀬尚先生に心より感謝申し上げます。

私は、ミスフォールド蛋白質とHLAクラスIIの複合体の自己免疫疾患における役割について研究しています。この度の免疫学会では、MPO/HLAクラスII複合体が顕微鏡的多発血管炎における自己抗体の標的である、というテーマで発表いたしました。今回、我々は顕微鏡的多発血管炎の自己抗体の標的であるMPOが、疾患感受性のHLA-DRアリルによって蛋白質全長のままで細胞表面へ輸送されることを示しました。また、このMPO/HLA-DR複合体に自己抗体が結合し、HLA-DRアリルによってその結合能が異なることや、HLA-DRと結合したMPOのエピトープが変化することを報告しました。

ワークショップおよびポスターセッションでは、英語でのディスカッションにはまだまだ訓練が必要と感じましたが、多くの先生方から貴重なご意見、ご質問を頂き、大変参考になりました。Melchers博士ご夫妻とディスカッションする機会も頂き、自分の研究内容を要約して伝えることの難しさを感じ、とても有意義な経験となりました。

今回頂いた本賞を励みとし、今後も研究に邁進していきたいと思えます。

Ursula and Fritz Melchers Travel Awardを受賞して

筑波大学
免疫学研究室

金丸 和正



この度はUrsula and Fritz Melchers Travel Awardに選出して頂き、大変光栄に存じます。Melchers博士ご夫妻、並びに選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。また、本賞に推薦して頂いた渋谷彰先生、共に研究に励んでいる研究室の皆様にも心より感謝申し上げます。

私は筑波大学大学院在学中に、マスト細胞の活性化を制御する新規受容体を探索する過程でTie2に着目しました。マウス生体内でTie2はマスト細胞前駆細胞に発現し、同細胞の組織移行機構の一部である、VCAM-1への接着を制御することを示しました。マスト細胞前駆細胞の組織移行機構には未だ不明な点が多く、この仕組みを解明することは炎症組織でマスト細胞増殖を伴うアレルギー疾患の治療に繋がるのが期待できます。

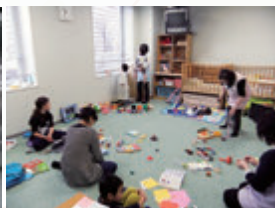
この度の学術集会では上記内容を口頭発表させて頂き、多くの議論を行う機会を得ました。私の参加したマスト細胞のセッションでは多くの興味深い発表があり、大変勉強になりました。また北海道での開催ということで美味しい食事も堪能することができました。この経験を糧に、今後も研究をより発展させるよう邁進していく所存です。このような賞を頂き誠にありがとうございました。



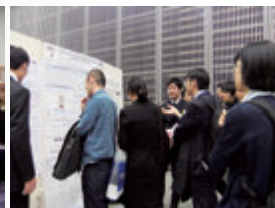
日本免疫学会学術集会でのひとコマ



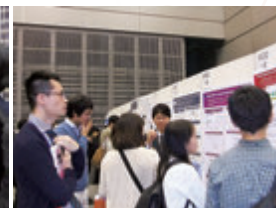
エントランス



今回も託児所を設けました



ポスター前での熱心な
ディスカッション



白熱した議論があちこちで
見られました



先生方、お疲れさまでした！

(上瀧)



Travel Award

第44回日本免疫学会 に参加して

東京大学大学院 医学系研究科
慶應義塾大学大学院
薬学系研究科
生化学講座 (協定研究生)

中村 有孝



この度はUrsula and Fritz Melchers Travel Awardに選出いただき、大変光栄に存じます。Melchers博士御夫妻ならびに選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。また、本賞にご推薦いただきました長谷耕二先生をはじめ、日頃よりご指導ご助力下さる先生方に感謝申し上げます。

私は腸管特殊上皮M細胞に関する研究をしています。M細胞は腸管管腔から抗原を積極的に取り込み、粘膜面における分泌型IgA抗体の誘導に重要な役割を果たしています。一方で、感染症に対するM細胞の生物学的重要性やその抗原取り込みが粘膜の細胞性免疫機構に与える影響についてはほとんど明らかにされていません。そこで、私はM細胞による抗原取り込みがどのように粘膜感染防御へ貢献するかに着目しました。本学術大会では、成熟M細胞を欠損するトランスジェニックマウスに*Citrobacter rodentium*を感染させると、野生型マウスに比べて重篤な大腸炎を呈するという結果を発表しました。さらに、このM細胞欠損マウスでは感染時においてTh17細胞をはじめとした細胞性免疫誘導が弱くなっていることから、M細胞による抗原取り込みは抗原特異的な細胞性免疫の発動にも重要と考えられます。

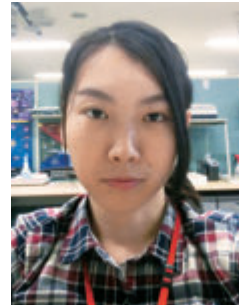
本学術大会では、ワークショップ、ポスターセッション共に今後の研究の参考となる多くのご意見を頂き、大変有意義な成果を得る事ができました。

今回の受賞を励みとし、今後ともより一層研究に取り組んでいきたいと思っております。

第44回日本免疫学会 学術集会の参加報告

理化学研究所
統合生命医科学研究センター
炎症制御研究チーム
(横浜市立大学大学院生命医科学研究科)

小野 瑠美子



この度は、Ursula and Fritz Melchers Travel Awardに選出して頂き、ありがとうございました。このような賞を賜り、誠に光栄に存じます。Melchers博士ご夫妻、並びに審査委員の先生方に心より御礼申し上げます。

私は大学院在学中にLIMタンパクファミリーに属するPDLIM1が免疫機構においてどのように働くかについて研究しておりました。この度の免疫学会では、PDLIM1が樹状細胞において炎症反応を負に制御する働きがあることについて発表いたしました。私にとって今回の学術集会は3年ぶりの発表となり、特に英語での口頭発表は初めての経験でした。ワークショップやポスターセッションでは、多くの先生方から貴重なご意見やご質問をいただくことが出来ました。しかしながら、Melchers博士ご夫妻との昼食会やワークショップの質疑応答では、多少緊張していたこともあったか、相手の質問の意図を汲みとって自分の考えを英語で表すことの難しさを改めて実感しました。今回本賞を受賞したことは自分にとって大きな自信になったので、これを励みに今後の研究活動に邁進していきたいと思っております。

最後になりましたが、日頃よりご指導を頂き、また本賞にご推薦いただきました田中貴志先生をはじめとする研究チーム並びに研究センターの皆様方に心より感謝申し上げます。

Ursula and Fritz Melchers Travel Awardを受賞して

生体防御医学研究所感染ネットワーク研究センター分子免疫学分野

鳥越 祥太



この度は、Ursula and Fritz Melchers Travel Awardに選出して頂き、大変光栄に存じます。Melchers博士ご夫妻、ならびに選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。また、本賞に推薦して頂いた山崎晶先生をはじめ、日頃よりご指導を頂いております研究室の先生方に心より感謝申し上げます。

現在、抑制性C型レクチン受容体による結核菌の認識に関して研究を行っております。今回の免疫学会では、ヒトのホモログ受容体が結核菌の水溶性成分を認識していることと、結核菌がこの受容体を介して抑制性のシグナルを伝えているという結果を報告させて頂きました。これらの結果より、その受容体が結核菌の病原性に関連している可能性があると考えております。

今回の免疫学会の発表を通じて、自分の行っている研究をたくさんの方に発信し、意見交換をする楽しさとその有意義さを感じました。また幸いなことに、想像以上のご質問やご助言を頂戴し、興味を持って聞いて頂けていることが非常に嬉しかったです。一方で、本学会で初めての発表ということもあり、様々な点でまだまだ未熟であると感じることは多々ありました。しかしながら、そのことは逆に自身の課題を見つけることができた好機であり、非常に貴重な経験になったと考えております。今回頂いた賞を励みとし、興味深い成果を求めて、今後ともより一層研究に邁進していく所存でございます。



学会報告

Tadamitsu Kishimoto International Travel Award受賞者

・平成27年度前期

- 松川 敏大 北海道大学
IMMUNOLOGY 2015 AAI Annual Meeting
- 目黒 和行 千葉大学
2015 Annual Congress of the European League against Rheumatism
- 亀倉 隆太 札幌医科大学
IMMUNOLOGY 2015 AAI Annual Meeting
- 澤田 雄宇 京都大学
IMMUNOLOGY 2015 AAI Annual Meeting
- 石川 優樹 京都大学大学院医学研究科
2015 Annual Congress of the European League against Rheumatism
- 神岡 真理子 東京大学医学科学研究所
International Congress of Mucosal Immunology 2015
- 下川 周子 理化学研究所・IMS
International Congress of Mucosal Immunology 2015
- 飯塚 麻菜 筑波大学
The 13th International Symposium on Sjögren's Syndrome
- 崔 広為 京都大学ウイルス研究所
6th Congress of the Federation of Immunological Societies of Asia Oceania
- 伊藤 美菜子 慶応義塾大学
BRAIN 2015
- 近藤 雄太 東京医科歯科大学
IMMUNOLOGY 2015 AAI Annual Meeting
- 木庭 乾 東京大学
IMMUNOLOGY 2015 AAI Annual Meeting
- 一瀬 大志 京都大学再生医学科学研究所
International Society for Stem Cell Research
- 永田 雅大 九州大学生体防御医学研究所
FASEB 2015 Science Research Conference (Signal Transduction in the Immune System)

・平成27年度後期

- 柏木 一公 慶応義塾大学
Third Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society 2015
- 前田 卓也 京都大学再生医学科学研究所
CRI-CIMT-EATI-AACR The Inaugural International Cancer Immunotherapy Conference
- 花澤 麻美 実験動物中央研究所
5th International Workshop on Humanized Mice (IWHM5)
- 今西 貴之 理化学研究所・IMS
TOLL2015 Conference
- 成田 亮 京都大学ウイルス研究所
Third Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society 2015
- 金丸 和正 筑波大学
The 55th Midwinter Conference of Immunologists at Asilomar
- 北川 瑤子 大阪大学免疫学フロンティア研究センター
Keystone symposia: Chromatin and Epigenetic
- 高橋 広行 筑波大学
The 2015 American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting
- 佐藤 精一 北海道大学遺伝子病制御研究所
2015 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses
- 唐 策 東京理科大学
Third Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society 2015
- 谷口 智憲 慶応義塾大学
SITC's 30th Anniversary Annual Meeting
- 津久井 達哉 東京大学
Keystone Symposia, Fibrosis: From Basic Mechanisms to Targeted Therapies (Q3)

第14回国際ランゲルハンスワークショップを終えて

京都大学医学研究科 皮膚科学

梶島 健治



平成27年11月5日(木)～8日(日)、京都市国際交流会館において、「第14回国際ランゲルハンス細胞ワークショップ」が開催されました。京都大学稲葉カヨ副学長と山梨大学島田眞路学長の2名が会長、山梨大学医学部皮膚科の川村龍吉先生と私が事務局長を務めました。

本会は、1989年にノルウェイのオスロで第1回目が開催され、その後は2年毎に開催されています。2003年に東京大学の玉置邦彦先生が品川で開催されてから、アジアでは2回目の開催となりました。

この学会は、1868年に当時ベルリン大学の医学生であったPaul Langerhans氏により発見された皮膚に存在するランゲルハンス細胞に主に焦点が当てられています。しかしながら、皮膚樹状細胞の発生・分化、皮膚の自然・獲得免疫、皮膚の免疫寛容・ホメオスタシス、皮膚の臨床免疫など、ランゲルハンス細胞に留まらず皮膚免疫全体を網羅しています。

また、京都国際交流会館という蹴上の近くでの開催(宝ヶ池の国際会館とは異なります)であったため、近くに南禅寺や哲学の道などがあり、紅葉の季節とも相俟って、学会の合間に散策するにも好評でした。

招待講演、セミナー、65演題のポスター発表など充実した内容で構成され、世界各国から集まった200名近くの研究者により活気ある議論が交わされました。また、メラノーマに対する抗PD-1療法を始め、皮膚を対象にして基礎・臨床免疫・アレルギー学が進展する潮流にあります。皮膚は、生体内でもっともアクセスしやすい臓器ですので、今後益々注目される免疫臓器となるに違いありません。

さらに、例年よりも多くの参加者がありました。その多くはアジアからでした。サイエンスの国際化が急速に進んでいることを改めて感じます。国際会議は、近年中国をはじめとする(日本以外の)アジアでの開催が増えてきています。隣国で開催される国際学会に参加すると地元の学生が多く参加して活発に質疑応答している姿をよく目にします。一方、日本人は果たしてどうか?少し残念な気分です。国際学会を開催するにはプログラムの作成や財政面の確保など多大な労力が必要です。免疫学における日本のpresenceの低下はある程度やむを得ないかもしれませんが、ここは踏ん張りどころでしょう。国際的信頼やpresenceを失うのは簡単ですが、得るのはとても大変です。そのようなことを本学会を準備しながら感じました。

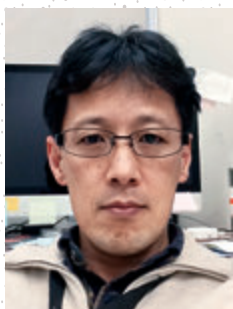




FASEB Summer Research Conference

ワシントン大学医学部
病理学免疫学分野

栄川 健



昨年8月に米国のBig Sky Resortで行われた、FASEB SRCのMolecular Mechanisms of Immune Cell Development and Functionに参加してきました。

FASEBは毎夏、複数の免疫学に関連する領域の学術集会を開いています。今回参加したこのミーティングはイエローストーン国立公園の近くで4日間にわたって行われました。参加者は120人程度で小規模なものです。その分、大御所から大学院生までが午前と夕方、夜のセッション、午後の自由時間、毎晩のセッション後のバーで飲み会を通じて存分に交流することができます。タイトルからわかるように免疫学関連の多岐にわたる分野がカバーされました。今回はDavid BaltimoreがKeynote Speakerでした。40年前にノーベル賞を受賞し現在77歳の彼ですが、現在でも第一線のPIとしてNIHグラントをとってラボを運営しており、NGSを使ったLPS応答の遺伝子制御に関する最新のデータを発表し会場からの様々な質問にも真剣に答えている姿には感銘を受けました。その他、造血幹細胞や様々な前駆細胞集団、T細胞、B細胞、樹状細胞、ILCといった細胞を中心にした演題、DNA修復やImmuno-metabolismなどの現象論を中心とした演題、さらにはがん免疫、ウイルス感染など個体レベルでの細胞間の相互作用、Single cell biologyなどの最新テクニックなど、40以上のトークが発表されました。その多くは未発表データで、中には互いに競合するような研究があったり相容れないデータ解釈が出てくることも少なくありませんが、それについて聴衆の前で堂々と行われるディスカッションでは自分にはない視点での意見が多く見受けられ収穫になることが多かったです。このテーマのミーティングに参加するのは4回目ですが、日本から参加される方はごく少数です。分野の先端を走るサイエンティストから同年代のポスドク、大学院生と存分に交流しネットワークを作るには絶好の機会ですので、今回この寄稿がより多くの免疫学会の会員の方々がFASEB参加なさる契機になればと思っています。最後になりましたが今回の寄稿に際してご協力いただいたオーガナイザーのS. Smale, B. Kee, C. Murre及びFASEB事務局のK. Hagyにお礼を申し上げます。



courtesy of Vivid Visions Photography, LLC/FASEB

International Congress of Mucosal Immunology 2015に参加して

東京大学医科学研究所
炎症免疫学分野

神岡 真理子



昨年7月にドイツ ベルリンにおいて開催された、International Congress of Mucosal Immunology(国際粘膜免疫学会、ICMI)に参加しました。国際粘膜免疫学会は、全身の様々な粘膜面における免疫システムについて議論する国際学会であり、粘膜というキーワードを軸に、様々な分野から研究者が集まります。今年のICMIはEstablishing Equilibrium at Mucosal Surfacesというテーマでの開催で、基礎医学から臨床医学、大学から企業など様々な所属の研究者が参加しました。またICMIでは大学院生が多く参加しており、自分と同世代の研究者と交流できたことは非常に良い刺激となりました。

今回は、Epithelial Cells in Innate ImmunityというセッションにおいてCritical role of commensal flora-dependent type 3 innate lymphoid cells (ILC3) for the induction and regulation of Paneth cellsという演題名で口頭発表を行う機会をいただきました。5日間の学会日程の中で、私の発表は4日目。今回の学会が私自身にとって初めての国際学会参加だったこともあり、緊張し通しのベルリン滞在になるだろうと、当初は非常に気が重く感じられました。しかしICMI2015では、私の研究対象のパネート細胞を含む腸管上皮細胞についての発表が多く、日ごろの疑問点の解消や新知見を得ることもでき、緊張もほぐれ非常に有意義な時間を過ごすことができました。また、世界の著名な研究者の講演が連日行われ、特に腸管上皮幹細胞についての見識を深めることができたことも大きな収穫になりました。口頭発表では普段の研究生活にはない達成感を得ることができ、今後の研究遂行の新たなモチベーションになりました。会場の内外で質問を受け、様々な専門分野の視点から意見を聞くことができたことも、良い経験となりました。

今回の学会はTadamitsu Kishimoto International Travel Awardのご支援により参加させていただきました。このような機会を与えていただきました岸本忠三先生および選考委員の先生方、ご推薦いただいた清野宏先生に厚く御礼申し上げます。また、今回ニュースレターの執筆の機会を与えてくださった編集委員の先生方に厚く御礼申し上げます。



会場のMaritim Hotel

マクロファージ研究の進歩



東京医科歯科大学
難治疾患研究所生体防御学分野
榑木 俊聡

1892年、“自然免疫の父”Ilya Metchnikoffは、ヒトデの幼生やミジンコなど無脊椎動物において異物を食べて消化する細胞(貪食細胞)を発見し、さらにヒト白血球中にも同様の細胞が存在することを見出し、それらをマクロファージと名付けた。以来120余年、マクロファージの機能は異物排除や感染防御といった古典的な免疫学の枠を超え、組織形成や創傷治癒・再生などの組織恒常性維持、さらにはがん組織形成やメタボリックシンドロームなど疾患病態構築への積極的関与を含め、広範な生命現象に及ぶことが明らかになりつつある。驚くべきことに、これらマクロファージ機能の多くはMetchnikoffが当時から予測していた。慧眼である。1968年、Ralph van Furth, Zanvil A. Cohnにより単核球系貪食細胞システム(Mononuclear phagocyte system, MPS)が提唱され、単球とマクロファージをまとめて単核球系貪食細胞と命名、すべての組織マクロファージの起源は骨髄単球であるとされた。さらに1973年、Ralph M. Steinman, Zanvil A. Cohnによってマウス脾臓で樹状細胞が同定されたことに伴い、同細胞も単核球系貪食細胞に分類されて今日に至っている。

本特集が組まれた背景には、近年、マクロファージ関連研究が長足の進歩を遂げたことがある。第一に、従来、生後骨髄が起源であると考えられてきた組織マクロファージの大部分が、実は胎生期(卵黄嚢あるいは胎児肝)に由来することがfate-tracingの系で示されたことであろう。非炎症状態(定常状態)においては、表皮ランゲルハンス細胞、脳ミクログリア、肝クッパー細胞、脾臓・腎臓・肺や脾臓など大部分の組織マクロファージが胎生期由来であり、かつ自己複製能を有し長寿命であることも報告された。脳ミクログリアはその典型で、生涯にわたってほぼ100%胎生期由来のもので維持される。一方、限られた組織、例えば、腸のマクロファージは生後骨髄単球由来のものに置き換わるが、胎生期由来マクロファージと比べ短寿命である。機能的にも、胎生期由来マクロファージは非炎症状態における組織恒常性の維持を担い、一方、骨髄単球を起源とするマクロファージはさまざまな炎症性疾患の誘導や腫瘍関連マクロファージ(Tumor-associated macrophage, TAM)としてがん組織の構築・進展に積極的に関与する。第二に、組織マクロファージは常在組織に特有な微小環境によってエピジェネティック制御を受ける。TGF-beta、IL-10などのサイトカインによる機能抑制、レチノイン酸の腹腔マクロファージに対する影響、サーファクタントの肺胞マクロファージへの作用などが良い例である。第三に、機能の異なるマクロファージ亜集

団の同定である。M1/M2以外にもCD169陽性マクロファージのユニークな機能が報告されている。今回の特集では、マクロファージ研究を進めている比較的若手&気鋭の日本人研究者に、ご自身の成果と関連分野の現状に関して執筆をお願いした。エポックメイキング的発見が相次いでいる本分野の進捗の詳細と息吹を、各執筆者の熱のある文章から感じて頂けたら幸いである。

今年6月4-5日、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を開催することになった。本特集と関連の深い「単核球貪食細胞と恒常性維持・疾患」をメインテーマにプログラムを企画した。エポックメイキング的発見の当事者を含む海外10名、国内12名招聘した(添付ポスター参照)。ランチョンセミナーでは、フローサイトメーターを用いた新技術に関する話題を提供する。シニア研究者だけでなく、大学院生や若手研究者さらには製薬企業関係者を含む多くの方々のご参加を心よりお待ちしております。

学会HPアドレス:

<http://www.tmd.ac.jp/mri/bre/mmcb2016top.html>



マクロファージの発生・分化



東京医科歯科大学・難治疾患研究所

川村 俊輔、小内 伸幸、樗木 俊聡

マウス初期造血は胎生7.25日目(E7.25)に内胚葉由来卵黄囊の血島で生じる。マクロファージ(MΦ)の分化起源は、E9頃の卵黄囊EMP(erythroid-myeloid progenitor)に由来し、分化したMΦは各組織へと移行する。また、卵黄囊由来EMPは血流を介して胎児肝に移動し、E10より胎児肝EMPからも卵黄囊EMPと重複してMΦの供給が始まる。これら一連の造血は一次(原始)造血とよばれ、同過程で産生されるMΦは自己増殖能が高いことを特徴とする。続いてE10.5より、卵黄囊EMP非依存的にAGM(aorta-gonado-mesonephron)領域の造血内皮細胞から造血幹細胞(HSC: hematopoietic stem cell)が発生する。ここで生じたHSCはその後胎児肝へ移動し、生後に骨髄や脾臓へと移動・生着して成体期の造血を担う。これが、二次造血である。マウス胎児内で二次造血が始まると胎生単球由来のMΦが各組織へ供給され始め、マウスの各組織では一次造血と二次造血由来のMΦが混在するようになる。また、成体になると血液細胞の供給は二次造血のみに置換されるため、成体期定常状態における組織常在性MΦは胎生期の一次・二次造血に由来するのか、それとも成体期二次造血における骨髄由来単球に由来するのかが長らく議論されてきた。

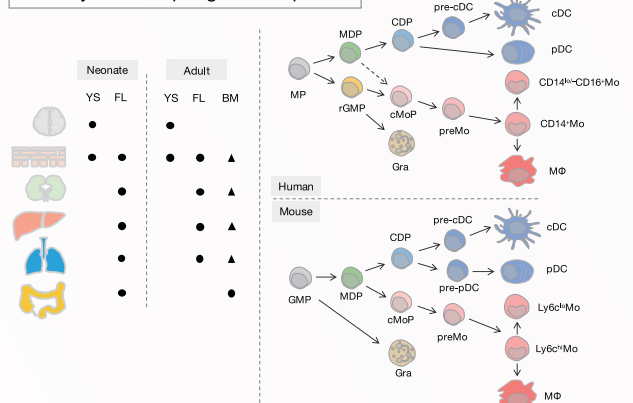
近年、Runx1、Csf1r、Tie2、CX3CR1、Flt3そしてc-Kitなどのレポーターマウス、遺伝子欠損マウスを用いて成体期定常状態における組織常在性MΦの起源を辿る検討が数多く報告された。その結果、肝臓、真皮、腎臓、肺などの常在性MΦの多くは胎生期の一次・二次造血由来MΦに由来し成体期骨髄単球由来のMΦは少数であること、脳ミクログリアは卵黄囊EMPのみに由来すること、生理的炎症状態にある腸管MΦの多くは成体期骨髄由来単球に起源を持つことが明らかになってきた。また、それらの報告と並行し、炎症時には骨髄由来単球の組織浸潤が促進され、浸潤した単球は宿主防御反応や炎症性疾患との関連が深い単球由来MΦやDCに分化することも数多く報告された。これらの結果は生理的条件下と炎症条件下ではMΦの起源が異なることを示唆している。

成体期における単球は骨髄中のHCSより発生し、前駆細胞を経由する段階的な分化を経て供給される。近年、マウスにおいてLy6c^{hi}単球とLy6c^{lo}単球双方を生み出す共通単球前駆細胞(cMoP)が同定された。マウスcMoPはDCと単球を供給する前駆細胞である単球-DC前駆細胞(MDP)から由来することが証明されている。一方、ヒトではミエロイド系細胞の前駆細胞として

共通ミエロイド前駆細胞(CMP)、赤芽球系前駆細胞(MEP)、そして顆粒球/単球前駆細胞(GMP)が同定されてきた。そして昨年、ヒトMDPが同定され、この発見によって単球への分化能をもつヒトcMoPの存在が示唆された。

我々は、ヒトcMoPを同定するために単球-MΦに発現するマーカーXとマーカーYに着目し(論文投稿中のため分子名は省略)、これらマーカーを用いるとヒト臍帯血または骨髄中のGMPが四分画に分かれることを見出した。各分画をセルソーターにて分取して、ミエロイド系細胞分化に最適化した培養系を用いて分化能を確かめると、分画X^{hi}Y^{hi}は全ての単球サブセットに、分画X^{hi}Y^{int}は単球サブセットと顆粒球に分化し、樹状細胞へは分化しなかった。さらにリンパ球への分化能を調べると、分画X^{hi}Y^{hi}とX^{hi}Y^{int}はリンパ球への分化能を完全に欠落する一方で、他の分画は明らかにリンパ球への分化能を有していた。これらの結果から、我々は分画X^{hi}Y^{hi}を全てのヒト単球サブセットを産生するヒトcMoPと定義し、分画X^{hi}Y^{int}を樹状細胞への分化能を持たず単球と顆粒球に分化する真のGMP、すなわちrGMP(revised GMP)と定義した。また、ヒトサイトカインを静注した超重症免疫不全マウスにcMoPとrGMPを移植すると、骨髄において、それぞれ単球のみ、単球/顆粒球に分化し、他系列の細胞へは分化しなかった。さらに興味深いことにex vivoの実験結果から、ヒトcMoPはrGMPより供給されることが示されたため、ヒトとマウスにおける単球の分化過程が異なることが示唆された。ヒトcMoPは、単球を経て、炎症性腸疾患における炎症惹起MΦや破骨細胞、腫瘍組織で腫瘍随伴MΦ(TAM)に分化するため、ヒトcMoPを標的とした新規治療法の開発が期待される。

Monocyte/Macrophage development



マクロファージと組織微小環境



Yale University School of Medicine,
Department of Immunobiology

岡部 泰賢

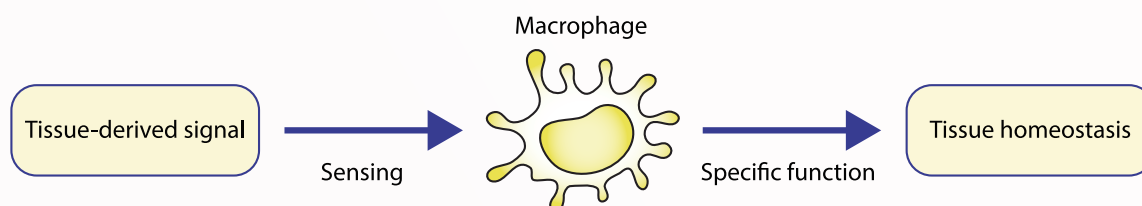
マクロファージは19世紀後半、Ilya Metchnikoffにより生体各所に存在する食作用を示す細胞として見出された。Metchnikoffはマクロファージの病原体に対する感染防御としての役割に加えて、定常状態における個体の恒常性維持(Metchnikoffはこれをharmonyと呼んだ)の役割についても示唆していた。近年、マクロファージが免疫系のみならず組織発生、傷害修復、エネルギー代謝、血管新生などの広範囲な生命現象に関わることが明らかにされ、まさにMetchnikoffが提唱した生体恒常性におけるマクロファージの作用があらためて注目されている。

マクロファージは、炎症刺激により骨髄の単球から誘導される滲出マクロファージと、生体各所に常在する組織マクロファージに大別される。組織マクロファージは局在する生体部位に応じて固有の機能や形態を呈し、各組織の正常な働きを支える。例えば、肺泡マクロファージによるサーファクタントタンパクの除去、マイクログリア(脳マクロファージ)による神経シナプスの剪定、骨リモデリング過程における破骨細胞(骨マクロファージ)の骨吸収などが組織マクロファージの機能として挙げられる。これら組織マクロファージの発生や機能に異常が生じると肺胞蛋白症、神経変性疾患、大理石骨病といった疾患を引き起こすことが示すように、組織マクロファージは恒常性を維持するうえで必須の役割を担う。

この組織マクロファージの表現型多様性は古くから知られる現象とともに、マクロファージの組織環境への適応を反映したものだと考えられてきた。近年、マクロファージの細胞生物学研究が急速に発展したことにより、その多様性機構が分子レベルで解明されつつある。その背景には、セルソーターを用いてマウスから単離した組織マクロファージに対してマイクロアレイやRNA-seq、ChIP-seqなどのゲノムワイドな解析を行うアプローチにより、マクロファージが組織に特異的な遺伝子発現パターンを示す事実が明らかになったことがある。また、それら組織特異的な遺伝子発現を司るマスター転写因子が数々と同定されている。例えば、破骨細胞のNFATc1、腹腔マクロファージのGATA6、脾臓の赤髄マクロファージや骨髄マクロファージのSpi-Cといった転写因子

は各々の組織マクロファージで特異的に発現し、組織固有のマクロファージの分化(differentiation)もしくは分極化(polarization)を誘導することが報告されている。そして、これら転写因子の発現を誘導する組織中のシグナルについてもその実体が明らかになってきている。骨組織においては骨芽細胞から産生されるTNFスーパーファミリーのメンバーRANK-Lが破骨細胞にNFATc1を誘導することが報告されている。私達は、「大網」と呼ばれる腹腔内の脂肪組織から局所的に産生されるレチノイン酸が腹腔マクロファージにGATA6の発現を誘導することを見出している。一方、赤血球に含まれるヘムは赤髄マクロファージや骨髄マクロファージにおいてSpi-Cの発現を誘導する。これらの組織以外においてもここ数年で急速に組織マクロファージの転写制御や組織機能が明らかにされており、今後も本領域に関する理解が大きく進展していくことが予想される。

これら研究成果は、組織環境中に存在する固有のシグナルがマクロファージに独自の分化や分極化を誘導する結果、組織マクロファージの多様な表現型が樹立されることを示している(図)。高等生物の組織は様々な要素が複雑に絡み合うことで独自の組織微小環境が構成される。組織マクロファージはこれらの組織要素から発生するシグナル(液性因子、生理代謝産物、pH、浸透圧、細胞外マトリックスの組成、死細胞や感染の有無など)を受け取ることで不可逆的もしくは可逆的な性質変化を誘導し、各組織環境に適応した表現型を獲得すると考えられる(Nature Immunology, 17, 9-17, 2016)。一方、マクロファージの表現型変化は、定常状態における組織恒常性の維持のみならず、疾患との関連性という観点からも重要である。最近の研究によりマクロファージは自己免疫疾患、アレルギー、メタボリックシンドローム、癌などの様々な疾患に関与することが明らかにされており、これら病的環境下におけるマクロファージの表現型変化と病態形成との関連性が明らかになることで、新たな治療法の開発に繋がるのが今後期待される。



マクロファージと メタボリックシンドローム

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科
分子内分泌代謝学分野 AMED-CREST

小川 佳宏



自然免疫の主要な担い手であるマクロファージが、過栄養や運動不足により発症するメタボリックシンドロームや生活習慣病に大きく関与することが明らかにされつつある。メタボリックシンドロームの概念は、内臓脂肪型肥満を背景として糖脂質代謝障害や血圧上昇が並行して進展し、動脈硬化症を中心として糖尿病、高血圧症、非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis (NASH))、心筋梗塞などの生活習慣病を発症するという流れを指摘したものである。健康な状態の脂肪組織では、脂肪分解により放出される飽和脂肪酸が病原体センサーであるToll-like receptor 4 (TLR4)を介して間質に存在するマクロファージを活性化し、これにより誘導されたTNF α などの炎症性サイトカインは脂肪細胞において脂肪分解・炎症を誘導し、脂肪組織局所の恒常性が維持されている(生理的炎症)。しかしながら、肥満の脂肪組織では、脂肪細胞が肥大化するとインスリン抵抗性により脂肪分解が促進され、上述の脂肪細胞とマクロファージのパラクリン調節機構が増幅されて悪循環をもたらすと考えることができる(病的炎症)。

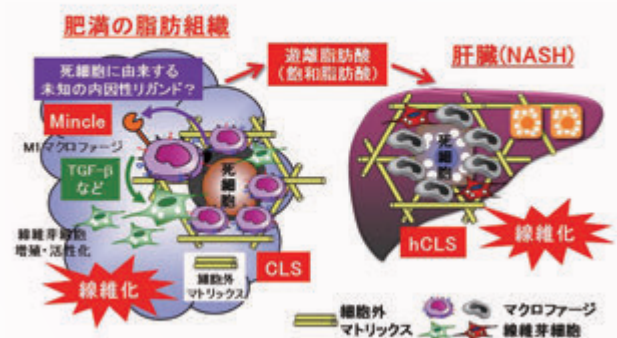
興味深いことに、肥満の脂肪組織では過剰に脂肪を蓄積した脂肪細胞が細胞死に陥り、これをマクロファージが取り囲んで処理するユニークな組織像(crown-like structures (CLS): 王冠様構造)が認められる。CLSを構成するマクロファージでは結核菌の病原体センサーであるmacrophage-inducible C-type lectin (Mincle)が誘導されるが、これが細胞死に陥った脂肪細胞に由来する未知の細胞構成成分により活性化されると、CLSが起点となって炎症の慢性化や線維化が誘導される可能性がある(図1)。炎症や線維化の増悪により脂肪組織に溜め切れずに溢れ出た遊離脂肪酸は、肝臓や骨格筋などの非脂肪組織に運ばれて異所性脂肪として蓄積し、糖尿代謝障害や脂肪肝などの代謝障害を発症する(脂肪毒性)。

アルコール多飲歴がないにもかかわらず発症する非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD))は、異所性脂肪蓄積により発症する代表的な慢性炎症性疾患であるが、内臓脂肪型肥満、糖尿病、脂質異常症、インスリン抵抗性などと関連するため、メタボリックシンドロームの肝臓における表現型と考えられている。NAFLDのうち肝実質細胞の壊死や炎症所見を伴う進行性の病態であるNASHは、高い頻度で肝硬変から肝臓癌を発症するため治療介入が必要である。従来、特殊な飼料や薬剤により誘導した肝線維化モデルが多数報告されているが、ヒトNASHの病態とは明らかに異なっており、どのようにしてメタボリックシンドロームから脂肪肝を経てNASHの炎症所見や線維化を発症するのか不明な点が多い。我々は最近、メラノコ

ルチン4型受容体を欠損するマウスを用いて、ヒトNASHの病態に酷似した疾患モデルマウス(NASHマウス)の開発に成功した。NASHマウスあるいはNASH患者の肝臓では、過剰な脂肪蓄積により変性した肝実質細胞をマクロファージが取り囲んで貪食・処理する組織学的特徴が認められ(hepatic CLS (hCLS))、これが慢性炎症と線維化の起点になって脂肪肝からNASHに進展することが明らかになってきた。

肥満の脂肪組織とNASHの肝臓に共通して認められるCLSとhCLSは、脂肪の過剰蓄積により細胞死に陥った実質細胞がマクロファージにより貪食・処理される細胞間相互作用の場となり、これが起点となって組織の修復反応として炎症の慢性化・線維化がもたらされ、臓器の機能不全に至ると考えられる(図1)。内外のストレスにより障害された細胞に由来する細胞構成成分は、病原体センサーであるTLR4やMincleを活性化し、炎症反応の開始・慢性化をもたらすが、これは内因性リガンドにより活性化された病原体センサーが誘導する「自然炎症」の概念に合致するものである。生体防御反応機構である免疫機能や組織の修復反応を担う炎症反応は生体・細胞のエネルギー代謝に大きく左右されるため、近年、免疫代謝学(Immunometabolism)という概念が提唱されている。免疫代謝学においてマクロファージは免疫・炎症反応とエネルギー代謝をリンクする鍵となる細胞であるといえる。

図1. 脂肪組織における慢性炎症とメタボリックシンドロームの概念



【参考文献】

- T.Suganami&Y. Ogawa, *J.Leukoc. Biol.* 88: 33-39, 2010.
M. Itoh et al. *Am. J. Pathol.* 179: 2454-2463, 2011.
M.Itoh et al. *PLoS ONE* 8: e2163, 2013.
M.Tanaka et al. *Nat. Commun.* 5: e4982, 2014.

マクロファージサブタイプについて

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



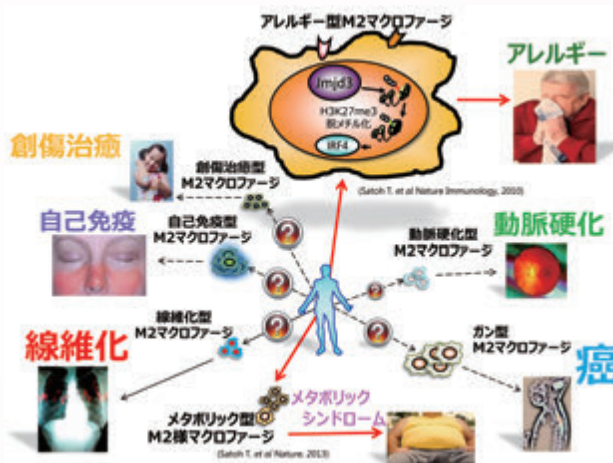
今回、「M1/M2マクロファージ」というテーマで執筆の機会を頂きました。私達のグループはこれまでに、M2マクロファージに関わる研究を2つ行っております。Chitinを介したアレルギー応答の際にJmjd3がIRF4の発現を制御するH3K27Me3という、いわば遺伝子発現のロックを解除し、その結果IRF4の発現量が上がって誘導型M2マクロファージが活性化し、免疫応答に寄与するという研究でした。またその後、Trib1^{-/-}マウスが脂肪萎縮症を示すというphenotypeを示すことを見つけ、脂肪の様な抹消組織のホメオスタシスにも組織常在型M2マクロファージが関与しており、それらの細胞はTrib1という分子がC/EBP α の発現量を調節することによって分化の制御をしているという研究について報告させて頂きました。更に、脂肪の様な抹消組織のホメオスタシスに異常をきたすTrib1^{-/-}マウスにchitinを投与してもM2マクロファージは活性化され、またそれとは逆に、chitinを介したアレルギー応答に異常を示すJmjd3^{-/-}マウスはTrib1^{-/-}マウスが示すような代謝疾患の異常を示しませんでした。M2マクロファージという考えが出てきた当初、「骨髄細胞を*in vitro*でM-CSFを用いて培養して得られたマクロファージをIL-4で刺激することでえられるマクロファージ」と定義されており、M2マクロファージの種類も1種類しかないと考えられていましたが、私達の結果からM2マクロファージは実は複数種類存在しており、分化の段階で全く異なる分子によって制御される異なる細胞同士であることが明らかになりました。

またさらに近年の研究から、非常に様々なマクロファージサブタイプやその研究が報告されています。例えば、リンパ節に常在しているCD169を発現しているマクロファージは癌の死細胞を貪食して、癌抗原をCD8T⁺細胞に抗原提示するという非常に面白い研究や、腹腔内の常在マクロファージは大網から産生されるレチノイン酸がマクロファージ内でGata6を誘導し、その結果このマクロファージが腹腔内のB-1細胞を介した抗体の産生を制御している研究、C型レクチンMCL発現細胞は結核菌を認識し、アジュバント効果にもつながる研究、アトピー性皮膚炎の際にinflammatory monocyteが顆粒球によって産生されるIL-4の影響をうけてM2型の形質を獲得するという研究、その他にも細胞だけでも、inflammatory monocyteやTAMに加え、patrolling monocyte、MoDC、MDSC、reservoir monocyte、更にはCD301b⁺dermal DC等々、非常に多くの研究が報告されています。これらの事からも、約10年前まではマクロファージはそれほど種類が存在していないと思われていたことを考えると、大きく進んだ分野の一つだと思います。

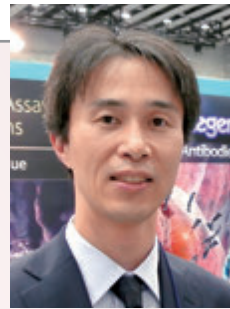
しかし、研究が進んで多くの新しいマクロファージサブタイプが

報告されるにつれて、問題点も1つ出てきている様にも思っています。それは新規のマクロファージが沢山発見されている一方で、実はその中には重複している同じ細胞同士があるかもしれないということです。例えば、ある疾患には〇〇M2マクロファージが関与していると報告された一方で、他のグループが同じかもしれない細胞を△△M2が関与していると報告することがあります。論文のデータを比較して見ていると〇〇M2と△△M2とが同じ細胞か異なるものかの判断が非常に難しく悩みます。しかし、今後研究が進んで、それぞれの細胞について必須の転写因子、複数の表面抗原、形態等が分かってくればこれらの問題も少しずつ整理されていくと思っています。

このような問題が出てくることや、新規サブタイプとその役割の面白さから考えると、M1/M2マクロファージの研究分野はここ数年で非常に進んだ分野の1つで、まだまだ面白い現象が隠れている発展途上の分野だと思います。10年前は、マクロファージとは病原体を排除するためのだけの脇役で、種類も1種類しかないと考えられていました。しかし近年の様々な研究から、哺乳類の体の中には少なくとも2種類以上のマクロファージが存在していることは明らかだと思っています。私のチームは、現在はその考えを展開し、疾患には疾患ごとの“疾患特異的マクロファージサブタイプ”が存在していると考えています。アレルギー応答、代謝リックシンドローム、癌の転移や浸潤、動脈硬化、創傷治癒、線維症等、各々の疾患に関わる、病態ごとの異なる各マクロファージサブタイプの分化や活性化、そしてどの様にして対応する疾患に影響を与えているかという作用機序に着目して研究を進めることが、様々な病態を克服するための戦略的な創薬の鍵になると考えています。



CD169 陽性の亜集団： 血管・リンパ周囲の 常在マクロファージ



東京薬科大学生命科学部 免疫制御学研究室
浅野 謙一、田中 正人

長い間マクロファージは、感染性異物に対し攻撃的な性質を有する細胞と考えられてきました。近年ではむしろ発生や創傷治癒など恒常性維持における役割に注目が集まっています。組織マクロファージは好中球やリンパ球と異なり、それが局在する臓器毎に形質の異なる多様な亜集団で構成されます。最近まで、個別の亜集団を特徴づける分子基盤；signature サイトカインや分化誘導因子、はほとんど分かっていませんでした。2000年にMillsらの提唱したM1・M2分類は*in vitro*で誘導したマクロファージの理解に大きく貢献しました。しかしその後の研究で、M1・M2の枠内で捉えることが困難な亜集団(腫瘍関連マクロファージやCD169マクロファージ)の存在が明らかになり、分類の再考が求められています。本稿ではCD169分子を発現する亜集団について紹介します。

もともとCD169(別名シアロアヘジン)は、リンパ組織(脾臓・リンパ節・骨髄)の常在マクロファージに発現する表面分子として報告されました。それらの亜集団の「マーカー」としての利用が先行する一方、生体内での特異的リガンドは同定されず、詳しい機能も十分には分かっていません。マウスのCD169遺伝子を欠損させても定常状態における大きな異常は生じません。最近、CD169がエクソソーム取り込みに関与すること、レトロウィルス感染を促進すること、が相次いで報告されましたが、本来の機能を明らかにするためには今後さらなる研究が必要でしょう。

CD169マクロファージの特徴は、なんといっても解剖学的な局在の様式にあります。我々はこの細胞を「血管・リンパ周囲の常在マクロファージ」として捉えるべき亜集団だと考えています。

脾臓のCD169マクロファージは辺縁帯と呼ばれる血流豊富な領域に局在し、血流中のアポトーシス細胞を処理します。アポトーシス細胞を捕獲したCD169マクロファージは、IDO産生を介して死細胞抗原特異的T細胞を抑制します。この抑制機構は、定常状態における自己免疫寛容維持に重要です。

また末梢リンパ節では皮膜下洞・傍皮質洞と呼ばれるリンパの開放部に局在し、流入する死細胞や免疫複合体を捕獲します。我々は、リンパ節洞のCD169マクロファージが所属リンパ節に集積するがん死細胞を貪食し、抗原特異的なCD8T細胞活性化に寄与することを証明しました。他の研究グループからも、このマクロファージがウィルス抗原や免疫複合体を捕獲し隣接するB細胞に受け渡すこと、脂質抗原をiNKT細胞に提示することが報告されています。

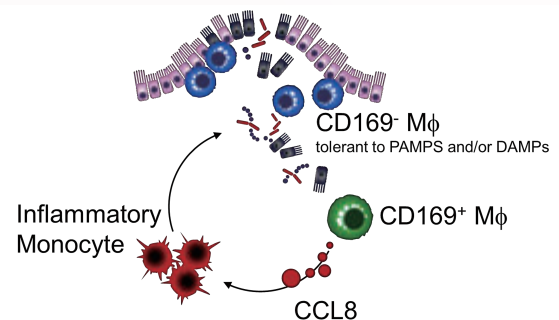
これらの研究結果はいずれも、CD169マクロファージが血流・リンパ流中の不溶性抗原を捕獲し、他の免疫細胞にその情報をリレーする能力を有することを示します。

最近、リンパ外臓器の一つ、消化管にもこのマクロファージが分

布することが分かりました。以前から、消化管のCX3CR1発現マクロファージがIL-10依存的に腸内細菌に対する寛容を維持することが知られていました。一方、腸内細菌の侵入に応答し炎症を惹起する亜集団の存在が想定されていたものの、そのような細胞は同定できていませんでした。我々はCD169マクロファージ非存在時にDSS誘導大腸炎の症状が軽減すること、好酸球や好中球など他の免疫細胞は同程度存在するにもかかわらず炎症性単球が減少することを発見しました。さらに腸炎誘導時にCD169マクロファージ選択的に産生されるサイトカインCCL8を同定しました。抗CCL8抗体はDSS腸炎を抑制することからCD169マクロファージとそれの産生するサイトカインが腸炎の治療標的として有望なことが証明されました。

CD169マクロファージは、粘膜微小環境において特徴的な局在を示します。CX3CR1陽性、CD169陰性のマクロファージが上皮直下に豊富なものに対し、CD169陽性の亜集団は管腔から離れた粘膜筋板側に偏在します。上皮バリアの破綻に伴い腸内細菌が粘膜の深部まで侵入すると、CD169マクロファージがこれを感じてCCL8を産生し、炎症性単球を動員します(図)。CD169陰性の亜集団は恒常的に上皮死細胞や腸内細菌に暴露され、これらの抗原に過剰に反応しないよう抑制されています。これに対しCD169陽性の亜集団は、粘膜深層に局在することで定常状態における上皮死細胞や腸内細菌とのコンタクトを避けていると考えられなければいけません。

ヒトとマウスのCD169は、アミノ酸配列で約70%の相同性を保っています。マクロファージのCD169陽性率が、大腸がん患者の5年生存率と正相関することや、ヒト動脈硬化巣に浸潤するマクロファージもCD169を発現することが報告されており、CD169マクロファージ研究の成果は、様々なヒト疾患の治療にも応用できると期待しています。



粘膜固有層には局在し、CD169分子の発現レベルの異なる少なくとも2種類のCX3CR1陽性マクロファージが混在する。上皮直下のCD169陰性マクロファージは腸内細菌に不応答なものに対し、粘膜深層に局在するCD169マクロファージは、腸内細菌の侵入を感じ、CCL8を産生し炎症性単球を動員する。

うちのどいわざ 1 細胞解析

Overview

1細胞解析について編集する機会をいただき、超高感度デジタルELISA計測、超解像計測、単一ヌクレオソーム計測といったユニークな1細胞解析・計測法を開発されている研究者の方々に執筆をお願いしました。本稿のDigital RNA Sequencingも含めたこれらの“わざ”の紹介が、皆様の研究の新たな展開に少しでも貢献できたら幸いです。

城口 克之



理化学研究所
統合生命医科学研究センター

城口 克之

Digital RNA Sequencing

◆はじめに

RNA分子の数を、ゲノムワイドかつ1分子の分解能で数える“わざ”、Digital RNA Sequencing(dRNA-Seq)を紹介する。

◆遺伝子の発現をゲノムワイドに解析するRNA Sequencing

次世代シーケンサの登場により新たな研究のアプローチが生まれ、遺伝子発現を網羅的・定量的に解析できるRNA Sequencingも開発された⁽¹⁾。一般的なRNA Sequencingでは、RNAを逆転写によりcDNAに変換して増幅し、増幅産物の配列を次世代シーケンサで同定することで、それぞれの遺伝子(など)の発現量を網羅的に定量する。新しい方法が開発されると、それを用いた様々な研究が行われると同時にその方法の問題点が指摘されることがよく起こるが、RNA Sequencingも同様である。主に増幅時のノイズやバイアスにより、特に低コピーRNAの定量性が低いことが指摘されてきた。これは、増幅産物の量が増幅前のRNA/cDNAの量に比例しているとしていた前提が、成り立ちにくい場合があることを示しているともいえる。

◆Digital RNA Sequencing —ゲノムワイドな1分子定量法—

Taipale博士とLinnarsson博士の共同研究グループと筆者らは、増幅産物をシーケンシしながらも、増幅時のノイズやバイアスに依存せずに増幅前のRNA/cDNAをゲノムワイドに定量する方法、dRNA-Seqを、それぞれ独立に同時期に開発した^(2,3)。本方法では、増幅前に、各RNA/cDNAに異なる分子バーコード(DNA配列)を付加する(図のカラー)。各RNA/cDNAに結合する分子バーコードが、高い確率で互いに異なる配列になるように、十分な種類の分子バーコードを用いる。増幅後にシーケンシし、RNA/cDNAの配列と同時に分子バーコードの配列も同定する。従来法では、RNA/cDNAの配列から増幅産物(図のグレー)の数を計数するが、dRNA-Seqでは、分子バーコードの種類数を計数する。同じ分子から増幅された増幅産物は同じ分子バーコードをもつため、1種類の分子バーコードの検出は、ノイズやバイアスに依存する増幅量にかかわらず、そのバーコードをもつ分子が増幅前に1分子存在したことを意味する。したがってこの計数法は、1分子の分解能で増幅前の絶対分子数を測定できるデジタル計測となる。本方法は、特別なハードウェアを必要としないこともあり、現在、世界でも広く用いられ始めている。実際の測定においては、高精度のデジタル計測であるが故に、用いる分子バーコードの種類、数、シーケンスの量やシーケンスエラーなどが結果に影響する。筆者らは実験と解析を重ねてこれらの影響を統合的に評価し、高精度のdRNA-Seqを実現している。

尚、分子バーコードによりどの増幅産物が同じ分子から増幅されたのかを同定できることを利用し、増幅エラーやシーケンシエラーを取り除いた高精度の変異検出も実現されている⁽⁴⁾。

◆Digital RNA Sequencingによる少数免疫細胞の遺伝子発現解析

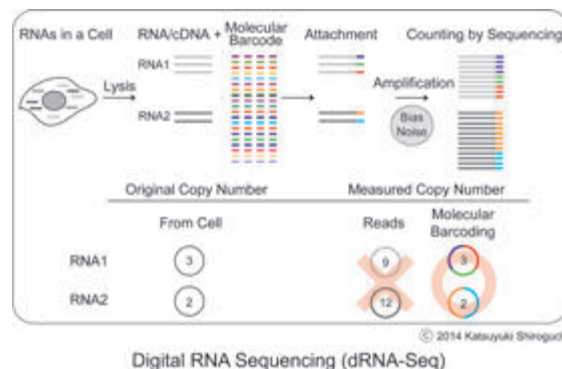
様々な細胞種がそれぞれの役割を果たしている免疫システムにおいて、研究の進展により、細胞種をより細かく分けることができるようになってきている。これは、得られる細胞数が少なくなることも意味し、必然的に解析に用いることができるRNAの絶対数も少なくなり、細胞集団における遺伝子発現解析がより困難になってきている。現在、筆者らは、低コピーRNAも高精度に定量することができるdRNA-Seqを用いて、1-100細胞での遺伝子発現解析を行っている。免疫に関連する細胞を対象にした共同研究をスタートしているが、我々の“わざ”に興味を持たれた方がいらしたら、お声掛けいただくと幸いです。

◆さいごに

dRNA-Seqでは、1本のチューブ内にあるたくさんの分子を、分子バーコードの付加という化学的手法を用いて1つ1つを区別し、1分子の分解能を得ながらもシステムワイドな計測を実現している。dRNA-Seqの開発には、筆者がGenomics分野の研究を始める以前に行っていた、1分子動態顕微鏡観察による分子モーター動作メカニズムの研究^(5,6)での経験が生かされている。1分子研究、生物物理学の魅力を教えてくださいました木下一彦氏、Genomics分野へ飛び込む機会を与えてくださったハーバード大学のProf. X. Sunney Xie、そして異分野融合にチャレンジする機会を与えてくださり、ご指導、ご協力もいただいている理化学研究所の旧免疫・アレルギー科学総合研究センターと現統合生命医科学研究センターの皆様へ深く感謝する。

(参考文献)

1. Mortazavi, A. et al. *Nat. Methods*, 5, 621-628 (2008).
2. Shiroguchi, K., Jia, T.Z., Sims, P.A., Xie, X.S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 1347-1352 (2012).
3. Kivioja, T. et al. *Nat. Methods* 9, 72-72 (2012).
4. Schmitt, M.W. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 14508-14513 (2012).
5. Shiroguchi, K., Kinoshita K.Jr, *Science* 316, 1208-1212 (2007).
6. Shiroguchi, K., Chin, H.F., Hannemann, D.E., Muneyuki, E., De La Cruz, E.M., Kinoshita K.Jr, *PLoS Biol.* 9: e1001031 (2011).



Digital RNA Sequencingの原理。十分に多くの種類の分子バーコード(カラー)を加え、それぞれのRNA/cDNAに異なる分子バーコードを付加する。増幅後、バーコードの種類数を計数する。増幅時のノイズやバイアスに依存しない測定結果を得ることができ、増幅前のRNA/cDNA分子の絶対数を計測できる。

超解像計測

大阪大学 産業科学研究所
新井由之 永井健治



光の回折限界

光は波の性質を持っているため、格子等のスリット状のものに当たると、そのスリットの間隔に応じて広がっていく。格子間隔が広いと、広がり角度は狭く、格子間隔が狭いと、より大きな角度で広がっていく。従って、大きな角度で広がっていく光を捉えることができれば、より細かい構造を見ることができる。例えば、高い開口数(NA)を持つ対物レンズは、光の取り込み角度が大きいため、高詳細な顕微鏡画像を取得できる。逆に言えば、対物レンズの開口数以上に細かい構造物は捉えることができない。光学系により見ることでできる解像力の限界は「回折限界」と呼ばれ、光の波長をレンズの開口数で割った簡単な式で表される(アッペの回折限界)。回折限界は光の物理学的性質に支配されており、超えることはできないとされてきた。

超解像法

1994年にドイツのStefan Hell博士が、誘導放出と呼ばれる現象を用いることで、回折限界を超えたイメージングが可能であることを示す理論的な論文を報告し、その後実際に回折限界を超えることに成功した[1]。その後、Hell博士が開発した方法(Reversible Saturable Optical Fluorescence Transition, RESOLFT)以外にも、様々な方法で回折限界を超えることが可能であることが示されてきた。例えば、1995年頃に蛍光分子の溶液中での1分子計測が国内外で開発されたが、その計測法のうちにFIONA (Fluorescence Imaging at One Nanometer Accuracy)と呼ばれる方法がある[2]。1分子の蛍光輝点は、光の回折限界の為に、250 nm程度の大きさでしか見えないが、ガウス分布でフィッティングすることで、その中心位置をナノメートルの精度で決めることができる。この方法を元に、画面上の輝点が充分区別できる程度に「確率的に」光らせ、その輝点の中心位置を記録し、再プロットすることにより、回折限界を超えた画像化が可能となる(1分子局在化法)[3,4]。この時使用される蛍光プローブは、蛍光性を確率的にスイッチングすることが可能な光スイッチング蛍光プローブと呼ばれ、今日の超解像計測ではなくてはならない存在となっている[5]。

これら超解像計測では、一般的に光源としてレーザーを用いることが多い。その理由として、数百W~数ギガW/cm²といった、高い光密度で光スイッチングプローブを照明する必要があるからである。100Wの水銀ランプ光源などによる計測がW/cm²のオーダーであることを考えると(これも十分に細胞にとって毒となりうる光密度であるが)、極めて高強度の光を照射していることになる。従って、細胞などを生きたまま超解像計測するためには、低い光密度でも充分計測可能な高性能蛍光プローブが必須である。

ポジティブ型光スイッチング蛍光タンパク質Kohinoor

最近、筆者らの研究グループでは、Kohinoorと呼ばれる光ス

スイッチング蛍光タンパク質の開発に成功した[6]。Kohinoorとは“Mountain of Light”と呼ばれるダイヤモンドの名前を表している。Kohinoorは、ポジティブ型の光スイッチング蛍光タンパク質である。ポジティブ型とは、観察光がそのまま蛍光性をオンにする性質を持っている。UVを照射するとオフになる。一方、反対にネガティブ型と呼ばれるプローブもある。これは、観察光を照射すると、蛍光を発すると共に蛍光性がオフに生る性質を持っている(UV光照射でオンになる)。

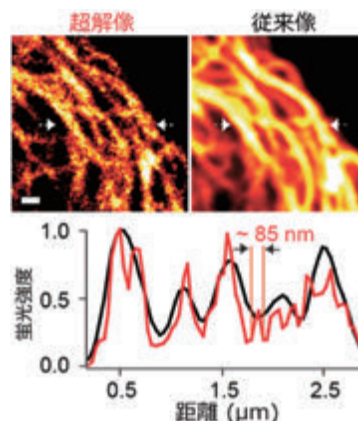
ネガティブ型では観察中に蛍光性がオフになってしまうため、充分な蛍光を得ようとして励起光強度を強くすると、すぐにオフになってしまう。一方で、ポジティブ型であれば、観察光を照射している間に蛍光性がどんどんオンになるため、少ない光強度でも充分な蛍光を観察することが出来る。我々は、大阪大学工学研究科藤田克昌准教授が構築したRESOLFT顕微鏡を用いることで、わずか0.004 J/cm² (単位時間あたり~10 W/cm²に相当)という、極めて低い光密度により超解像計測を行うことに成功した(図)。

超解像法が開発された当初は、細胞内の微細構造を観察する報告が多く、生物学的に新しい情報はほとんどなかった。私たちは、極微小領域における分子数計測や生理機能を超解像イメージングすることにこそ意味があると考えおり、そのためのプローブをKohinoor以外にも精力的に行っている。興味を持たれた方は研究室まで連絡して頂きたい。

(<http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/bse/>)

【参考文献】

- Hell SW, Wichmann J. Breaking the diffraction resolution limit by stimulated emission: stimulated-emission-depletion fluorescence microscopy. *Opt Lett*, 1994;19: 780-782. doi:10.1364/OL.19.000780
- Yildiz A, Forkey JN, McKinney S a, Ha T, Goldman YE, Selvin PR. Myosin V walks hand-over-hand: single fluorophore imaging with 1.5-nm localization. *Science*, 2003;300: 2061-5. doi:10.1126/science.1084398
- Betzig E, Patterson GH, Sougrat R, Lindwasser OW, Olenych S, Bonifacio JS, et al. Imaging intracellular fluorescent proteins at nanometer resolution. *Science*, 2006;313: 1642-1645. doi:10.1126/science.1127344
- Rust MJ, Bates M, Zhuang X. Sub-diffraction-limit imaging by stochastic optical reconstruction microscopy (STORM). *Nat Methods*. Nature Publishing Group; 2006;3: 793-796. doi:10.1038/NMETH929
- Uno S-N, Tiwari DK, Kamiya M, Arai Y, Nagai T, Urano Y. A guide to use photocontrollable fluorescent proteins and synthetic smart fluorophores for nanoscopy. *Microscopy*, 2015;64: 263-77. doi:10.1093/micro/dfv037
- Tiwari DK, Arai Y, Yamanaka M, Matsuda T, Agetsuma M, Nakano M, et al. A fast- and positively photoswitchable fluorescent protein for ultralow-laser-power RESOLFT nanoscopy. *Nat Methods*, 2015;12: 515-8. doi:10.1038/nmeth.3362



Kohinoorによる超解像計測例。上: KohinoorとVimentinを融合して発現させた細胞をRESOLFTおよび、従来光学系により観察した(上左および上右)。スケールバーは500 nm。下: 矢印で示したライン上の輝度値プロファイル。ピーク幅85 nmという、回折限界を超えた計測を示している。(文献6の図を改変)



デジタル ELISA

JST ImPACT 東京大学工学研究科
野地 博行

1. デジタルアッセイとは?

これまで、1分子計測といえば主に顕微鏡イメージングもしくはイオンチャンネル計測の分野の単語であった。しかし、近年PCRやELISAといったバイオアッセイに適応されるようになってきた。その背景には、微小かつ均一なリアクタを多数作成する技術の確立がある。PCRやELISAなどバイオアッセイの多くでは、定量したい分子そのものではなく、その分子を起点とする増幅反応によって増えた分子の信号を検出する。もし、起点となるターゲット分子を個々に微小リアクタに閉じ込めることができれば、そのなかで増幅反応を行うことで反応が起こっている(=1)か、起こっていない(=0)かで、ターゲット分子の有無が分かる。そして「1」のリアクタを数えることで分子数を定量できる。

2. 微小リアクタ

微小リアクタでの増幅反応を検出するためには、反応の増幅率とリアクタの体積が重要である。PCRは指数的増幅反応であるため、比較的大きなリアクタでも検出できる。そのため、すでに実用化されている。一方、ELISAは線形的な増幅である酵素反応であるため、その実現には直径数ミクロン、体積フェムトリットル単位のリアクタの技術を持たなければいけなかった。我々は、2005年にマイクロ加工したシリコンゴムで作成した微小リアクタを用いて酵素の1分子アッセイに成功した。これは、マイクロ加工技術を利用したデジタルアッセイとしては初めての成果であったが、機械的圧着を必要とするなど、実用化には不向きであった。2010年に、撥水性の基板の上にミクロン単位の親水性パターンを作成、この上にwater-in-oilドロプレットを安定に保持する技術を開発した。これによって簡便に1分子デジタル酵素アッセイが可能となった。

3. デジタルELISA

2012年、微小リアクタアレイを用いて1分子感度のサンドイッチ型ELISA反応を発表した。この実験では、共通のデバイスを用いて様々なELISAが可能となるように、デバイス上ではなく、マイクロビーズ上に捕捉抗体を固定化した。まず、通常試験管中でマイクロビーズ上にターゲット分子を結合させ、そこに酵素標識した標識抗体を反応させた。その後、このビーズを微小リアクタアレイに一つずつ封入した。ビーズの数に対してターゲット分子が少ない場合、ELISA複合体(捕捉抗体-ターゲット分子-標識抗体の複合体)は各ビーズ上に0個もしくは1個しか存在しない。そのため、標識抗体と結合している酵素(βガラクトシダーゼ)の蛍光アッセイ用基質もビーズと一緒に導入すると、ELISA複合体を封入したリアクタは強い蛍光を発する。1つのデバイス上には100万個のリアクタが形成されており、その半分以上(60%程度)にビーズが封入されている。全ビーズに対する蛍光を発するリアクタの割合を、最初のターゲット分子の濃度に対してプロットすると、理論通り10 aMからfMまで線形に応答した。この時の検出限界値をノイズからもとめると2 aMとなり、対照実験として行った通常ELISAの検出限

界値より100万倍優れた値であった。

4. デジタルアッセイはなぜ感度が高いのか?

微小リアクタを用いて1分子検出できることが感度の高い最大の理由ではない。例えば1つしか微小リアクタを持たないデバイスでは、ターゲット分子の濃度が薄い場合、ターゲット分子を捕捉する確率が極めて低い。低濃度のターゲット分子を検出するためには多数のリアクタが必要となる。全リアクタのうち1個だけターゲット分子を捉える場合、そのときの必要なターゲット分子濃度は、体積V、アボガド数NA、リアクタ数nから以下ようになる。

$$\frac{1}{V \cdot N_A \cdot n}$$

このように、デジタルアッセイでは、リアクタ数が検出感度に重要である。

5. 現在のデジタルELISAの課題

現状のデジタルELISAにはまだ課題も多い。2012年の我々のデジタルELISA発表以降、様々な企業や研究室にこの技術を移転するための実験を行った。その際、直面した最大の問題は擬陽性シグナルである。マイクロビーズに対する非特異的な標識抗体の結合も1分子レベルで起こるため、真の信号との区別がつかない。そのため、通常のELISA同様に如何に標識抗体の非特異的吸着を抑えるかがポイントとなっている。正直に白状すると、新たにデジタルELISAを行うと最初の実験では感度はせいぜい10 fM程度にしかならない。疑似陽性シグナルを低減させる地道な努力を続けた場合にだけ超高感度計測が達成される。現在、この問題を別の角度から解決するために、異なる蛍光を発する複数の標識抗体を用いることで擬陽性との識別性を高めるマルチカラーデジタルELISAの開発を行っている。今後、より簡便な超高感度ELISAを実現したい。

紙面の関係上デジタルELISAの概略だけ紹介したが、くわしくは2016年4月から東京化学同人社「現代化学」で連載する「デジタルバイオアッセイ」を読んでいただけたらと思う。

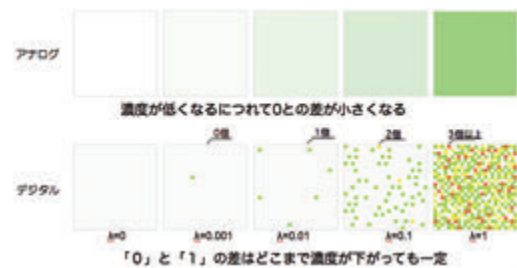


図1: 通常(アナログ)アッセイとデジタルアッセイの比較。
λは微小リアクタ1つあたりのターゲット分子の平均数。

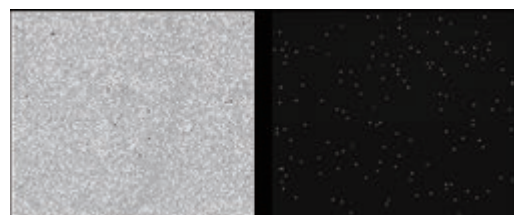
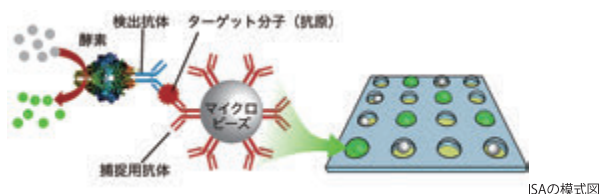
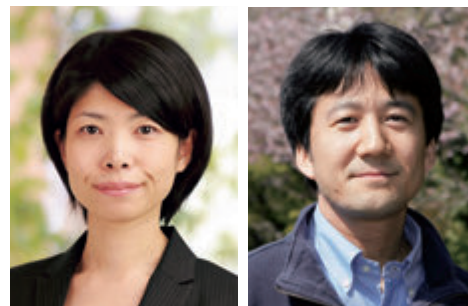


図3: デジタルELISAの実データ例。左は明視野像でトラップされたビーズが確認できる(黒い点)。右が蛍光像。明るい輝点がELISA複合体を封入したリアクタからの蛍光信号。

一分子計測で探る クロマチンダイナミクス

国立遺伝学研究所 構造遺伝学研究センター・総合研究大学院大学 遺伝学専攻

日比野 佳代 / 前島 一博



はじめに

遺伝情報の担い手であるゲノムDNAは、真核細胞では核内で3次的に折りたたまれ、クロマチンと呼ばれる構造を形成している。クロマチンは、負電荷を帯びたポリマーで、DNAがコアヒストンに巻きついたヌクレオソーム線維を構成単位としている。過去、クロマチンは遺伝情報の貯蔵媒体という静的で規則的なイメージが強かったが、近年、イメージングをはじめとする研究により、遺伝子転写、DNA修復、複製、組換えなどが活発におきている動的で柔軟な反応場として捉えなおされている¹。クロマチンは、強く折り畳まれて遺伝子発現が抑制されているヘテロクロマチン領域と比較的緩んでおり遺伝子の転写が活発なユークロマチン領域があることが知られている。クロマチンの凝集度合いはそのダイナミクスに反映される可能性があり、ダイナミクスを局所的にかつゲノムワイドにしらべることは、遺伝子の発現制御やクロマチンの機能制御を理解するうえで重要である。

筆者らは、生きた細胞内でクロマチンダイナミクスをゲノムワイドでしらべるため、ヌクレオソームの動きを一分子の解像度で追跡できる“細胞核内の一分子計測法”を開発してきた。この一分子計測法とコンピュータシミュレーションを組み合わせることで、クロマチンの局所的なゆらぎが、ゲノム情報が検索される際に大きな役割を果たすことが明らかになってきた。ここでその概略を紹介したい。

単一ヌクレオソームの超解像顕微鏡法による観察

コアヒストンの構成因子の一つH4と光活性化型緑色蛍光タンパク質PAGFPを融合させ、HeLa細胞に内在性のH4(細胞あたり3000万個)の5%以下の量(20万~80万個)を発現させた。PAGFPは、通常350~400nmの紫の光によって暗状態から活性化されるとGFPの光を発しないが、ごく少数のタンパク質は自発的に活性化する性質をもつ。我々は、この自発的に活性化したPAGFP-H4を斜光照明顕微鏡で観察した(図1A,B)。斜光照明法^{2,3}は、細胞内の限られた面を照らし出し、背景光を劇的に減らすことができる。斜光照明顕微鏡を用いて、自発的に活性化したPAGFP-H4を観察することで、一度に発光するH4を一細胞あたり数十~百個程度というごく限られた数に減らし、ヌクレオソーム一つ一つを区別してすることに成功した(図1C)⁴。我々は、自発的に活性化したヌクレオソームを光褪色するまで検出し、その後、画像処理により1分子由来の輝点の重心座標を検出した。この自発的な活性化と検出の過程を、全てのPAGFP-H4分子を測定するまで繰り返し、全ての画像の輝点の重心画像を重ね合わせると、顕微鏡システムの位置決定精度を見かけの空間分解能とする超解像顕微鏡(この場合はPALM)像を得ることができる。同一分子の輝点の重心座標を時間フレーム間でつなげると単一ヌクレオソームの運動軌跡となる(図1D)。運動軌跡から、ヌクレオソームの単位時間当たりの移動距離の分布(図2A)や平均二乗変位(MSD)(図2B)を算出することができる。これらの解析により、ヌクレオソームの空間分布とそのゆらぎをゲノムワイドで計測することが可能となった。

クロマチンダイナミクスと転写

興味深いことに、ヌクレオソームのゆらぎは、間期クロマチンでも分裂期染色体でも同じようにみられた(~50 nm/30 ms)。一方、ガラス表面に固定したGFPの見かけ上のゆらぎは $12.8 \pm 0.2 \text{ nm}/30 \text{ ms}$ であり、生細胞で観察したPAGFP-H4の動きに比べて非常に小さい。顕微鏡システムに起因する動きは、ヌクレオソームの動きと比較してごくわずかである。ヌクレオソームのゆらぎをさらに解析するため、PAGFP-H4のMSDを指数関数で近似すると $\text{MSD} = 0.022t^{0.36}$ という異常拡散モデルで説明できた(図2B)。これは、ヌクレオソームの運動はある領域内に制限されていることを示唆している。

ヌクレオソームのゆらぎは、生物学的にどんな意味をもつのであろうか?ヌクレオソームダイナミクスのモンテカルロシミュレーションは、このヌクレオソームのゆらぎが転写因子などのタンパク質の運動を促進していること(図2C)や^{3,4}、タンパク質—標的配列複合体のクロマチンドメイン表面への露出を促進していることを示唆している⁵。タンパク質の運動やDNA配列の露出が促進されるとクロマチンへのアクセシビリティが増大する。転写、DNA修復、複製、組換えなどといった多くの生物学的プロセスは「ゲノムDNAを検索するステップ」が必須である。たとえば転写制御の際、転写因子や転写複合体の標的配列への到達を、ヌクレオソームのゆらぎが助けている。また、クロマチンドメインの内部に入っていくことができないような巨大な転写装置も表面におしだされた標的配列なら結合することができる。ヌクレオソームのダイナミックな性質は、このような生物学的プロセスの原動力になっていると思われる。今後は、このような生物学的プロセスを一分子計測していく予定である。

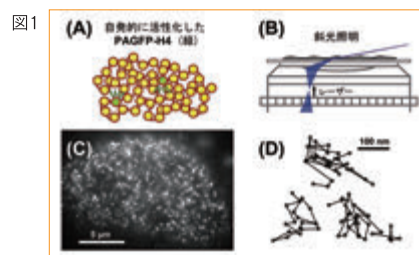


図1 A, B) 超解像顕微鏡法の概要。C) 単一ヌクレオソーム像とD) その運動軌跡。図1Aは文献1の図を一部修正し掲載。図1C, Dは文献3の図を一部掲載。

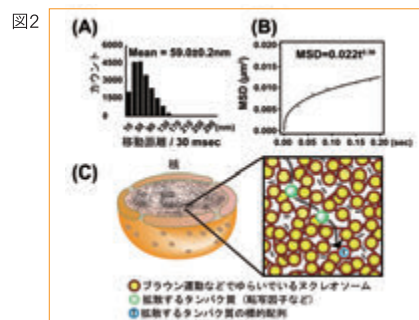


図2 A, B) ヌクレオソームの運動解析。C) ヌクレオソームのゆらぎがタンパク質の運動を促進する様子。図2は文献1の図を一部修正し掲載。

【参考文献】
1. Maeshima, K. et al., Current Opinion in Genetics and Development (2016) 37: 36-45
2. Tokunaga, M. et al., Nature Methods (2008) 5: 159-161
3. Nozaki, T. et al., Nucleus (2013) 4: 349-356
4. Hihara, S. et al., Cell Rep (2012) 2: 1645-1656
5. Maeshima, K. et al., J Physics: Condensed matter (2015) 7: 064116

毛嚢由来のサイトカインは皮膚在住型メモリーT細胞の恒常性及びリンパ腫を制御する

Adachi T, Kobayashi T, Sugihara E, Yamada T, Ikuta K, Pittaluga S, Saya H, Amagai M, Nagao K. Hair follicle-derived IL-7 and IL-15 mediate skin-resident memory T cell homeostasis and lymphoma. *Nature Medicine*. 21(11):1272-1279, 2015.



慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室 足立 剛也

皮膚には様々な白血球が存在し、微生物や外来物質に対する宿主防御を司る。特に、迅速かつ活発な免疫応答に寄与する皮膚のTリンパ球は在住型メモリーT細胞 (resident memory T cell: T_{RM}) と呼ばれ、その総数は血中の2倍にも及ぶ。速やかな免疫応答や、過剰な反応の抑制など、皮膚の免疫恒常性を保つためにはT_{RM}を制御する緻密なメカニズムが存在するはずであるが、その制御機構は十分に解明されていなかった。近年毛嚢が外的ストレスに反応してケモカインを産生し、皮膚樹状細胞の動員を制御する能動的な免疫能を有することが明らかにされた。毛嚢の上皮細胞はその部位によって異なる役割を担い、漏斗部、峽部の細胞が樹状細胞を動員するケモカインCCL2、CCL20を産生する一方、幹細胞のニッチであるバルジ部の細胞はランゲルハンス細胞表皮内エントリーを抑制するケモカインCCL8を産生する。樹状細胞だけでなく、皮膚白血球全般の恒常性制御においても毛嚢が中心的な役割を担うのではないかと考え、今回、皮膚T_{RM}の範疇で解析を進めた。

T細胞の定常状態での分布を解析するため、野生型マウスの皮膚の凍結切片、耳から作成した表皮シートを用いて免疫蛍光染色による観察を行ったところ、CD4⁺T細胞及びCD8⁺T細胞が毛嚢内及び周囲に観察された。これら皮膚T細胞は、フローサイトメーター解析により、CD44陽性、CD62L陰性、かつCD69、CD103陽性で示されるT_{RM}の表現型を有しており、皮膚T_{RM}と毛嚢との関連が示唆された。

T細胞の生存・活性化に特定のサイトカインが必須であることから、毛嚢がその供給源である可能性を考え、メモリーT細胞の誘導・維持に必須のサイトカインであるIL-7、IL-15に着目した。これらサイトカインの受容体発現を皮膚T_{RM}について確認したところ、IL-7受容体、IL-15受容体の両者を発現しており、皮膚におけるこれら受容体のシグナリングが示唆された。セルソーターを用いて分離した表皮細胞のサブセット毎に、リアルタイムPCRを用いてIL-7、IL-15のmRNA発現を解析した結果、毛嚢漏斗部、峽部の細胞が優位にIL-7、IL-15を発現しており、これは実際のT_{RM}の分布部位と一致していた。さらに、これら毛嚢由来のサイトカインの皮膚T_{RM}への影響を確認するため、毛嚢由来のサイトカインの存在/非存在下に皮膚の解析を行ったところ、IL-7がCD4⁺T_{RM}とCD8⁺T_{RM}の両者の表皮局在に、IL-15がCD8⁺T_{RM}のみの表皮局在に重要であることが明らかとなった。

これら皮膚のT細胞は宿主防御のみならず、様々な皮膚疾患にも関与している事が考えられる。特に皮膚T細胞リンパ腫 (CTCL) では、CD4⁺リンパ腫細胞が長期にわたり表皮に集積し (表皮向性)、それらはT_{RM}の表現型を示す事が報告されている。リンパ腫細胞の表皮向性が毛嚢由来のサイトカインに依存しているかを検討するため、CTCLの新規マウスモデルを作製した。腫瘍

抑制遺伝子 *Cdkn2a*^{-/-}マウス由来のCD4⁺T細胞に、レトロウイルスを用いてがん遺伝子 *Myc*を導入後、リンパ球欠損レシピエントマウスに養子移入し、3週間後に皮膚の解析を行った。毛嚢のIL-7を発現するレシピエント (*Rag2*^{-/-}マウス) は、皮膚に紅斑を呈し、組織学的には異型で大型の核を持つ *Myc*⁺CD4⁺T細胞が毛嚢・表皮内に多数浸潤し、CTCLに類似した像を呈した。一方、毛嚢のIL-7を欠失させたレシピエント (*Il7*^{fl/fl}*K5-Cre* × *Rag2*^{-/-}マウス) ではその症状及び病理組織学的所見がほぼ消失した。ヒトのCTCLでも、毛嚢がIL-7を強く発現しており、その周囲へIL-7受容体を発現したリンパ腫細胞が多数浸潤する像が観察された。これらの結果から、毛嚢由来のサイトカインがリンパ腫細胞の表皮向性においても重要な役割を担っていることが示唆された。

毛嚢由来のサイトカインは皮膚T細胞の恒常性およびリンパ腫を制御し、毛嚢による免疫制御の新たな側面が明らかとなった。今回の研究では、これら毛嚢由来のサイトカイン欠損下で、皮膚T細胞、皮膚リンパ腫細胞が細胞死を遂げるのか、他の部位に遊走してしまうのか、という臨床的にも重要な問題については検討されておらず、今後明らかにすべき課題と考えている。毛嚢によるT_{RM}恒常性の制御は、CTCLをはじめとしたT細胞が関与する皮膚疾患の病態理解の基盤となり、新規治療の開発戦略へ寄与すると期待している。

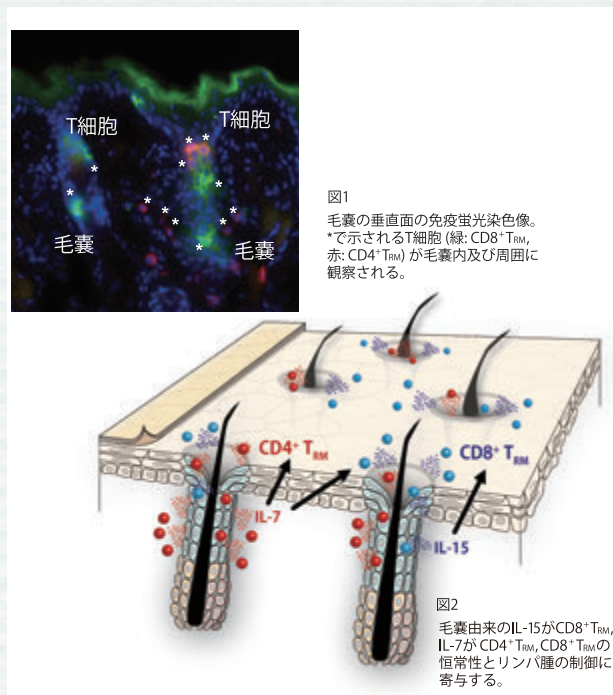
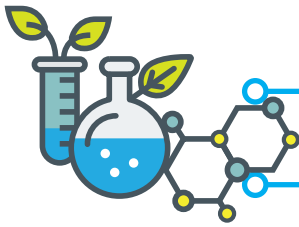


図1
毛嚢の垂直面の免疫蛍光染色像。
*で示されるT細胞 (緑: CD8⁺T_{RM},
赤: CD4⁺T_{RM}) が毛嚢内及び周囲に
観察される。

図2
毛嚢由来のIL-15がCD8⁺T_{RM},
IL-7がCD4⁺T_{RM}, CD8⁺T_{RM}の
恒常性とリンパ腫の制御に
寄与する。



新しい研究室を開くにあたって

National Institutes of Healthでの 研究室立ち上げ



Dermatology Branch, Center for Cancer Research
National Cancer Institute, National Institutes of Health

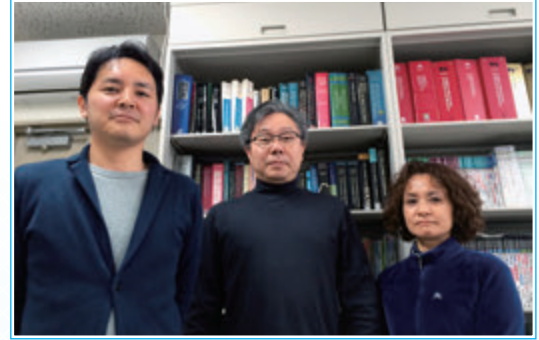
永尾 圭介

2014年7月よりNational Institutes of HealthのDermatology BranchにてEarl Stadtman Investigator (principle investigator)として着任しております。Dermatology BranchはNIH最大の機関である National Cancer Instituteの一部門ですが、Branch内の4つの研究室では、皮膚を中心とした免疫・微生物学、上皮生物学、発生・癌、遺伝子学など、幅広い研究を行っております。臨床研究に特化したNIH Clinical Centerには世界中から 難治・希少疾患が集まり、日々新しい疾患概念が発見されるばかりではなく、新規治療にも結びつけられております。NIH Clinical Centerと基礎研究部門の連携はNIHが 医学進歩に貢献する最大の強みであり、米国が国を挙げて真剣に取り組む意思が感じられます。

私はNIHで医師およびPIとして仕事をする貴重な機会をいただいておりますが、実はこの門戸は世界に開かれております。NIHでは世界中から若手PIをリクルートする努力をされており、私は2012年のStadtman Investigator Search (<http://irp.nih.gov/careers/trans-nih-scientific-recruitments/stadtman-tenure-track-investigators>) の免疫部門で選出されました。我こそはと思う方は是非URLをご覧ください。ポスドクの留学先としても大変恵まれた環境なので、これから留学を考える方もNIHを是非チェックしてください。

私はランゲルハンス細胞の機能・起源の研究から 免疫の世界に足を踏み入れました。皮膚は生体最外層のバリアであり、活発な免疫応答・制御の場でもあります。我々の研究室は皮膚に在住する免疫細胞がどのように皮膚とクロストークをしながらそのresidencyや免疫機能を発揮し、皮膚の恒常性に貢献しているのかを追求しております。また、physician scientistとして、観察した基礎免疫現象を適切な疾患概念にtranslateするのが使命だと感じております。今後も日本とのつながりを大切にしながら、医学進歩に貢献したいと考えております。

研究室のスタートにあたって



福井大学医学部生命情報医学講座
分子遺伝学領域

菅井 学

2015年3月1日より福井大学医学部生命情報医学講座分子遺伝学領域を主宰する機会を戴きました。これまで御世話になりました日本免疫学会の諸先生方にはこの場を借りて心より御礼申し上げます。

私は1990年に東北大学歯学部を卒業後、京都大学において歯科口腔外科医としての研鑽を積みました。1994年に京都大学医学部大学院に入学し、本庶佑教授のもと、近藤滋先生(現大阪大学)とともにクラススイッチ組換えの分子機構の解明を目指すプロジェクトに参加しました。クラススイッチは、スイッチ領域と呼ばれる繰り返し配列間で起こる組換え反応であることから、相同組換え反応の関与も想定され、その分子機構の理解には、スイッチ特異的因子の同定が必要でした。私たちは遺伝子引き算法を用いて、スイッチ誘導因子であるAIDのクローニングに成功しました。実際にクローニングしたのは村松正道先生(現金沢大学)ですが、難しいテーマであっても重要な課題に継続的に取り組むことの重要性を実感しました。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、クラススイッチ組換え制御の分子機構の研究をさらに進めてきました。IgEやIgAへのクラススイッチを制御するメカニズムや、クラススイッチ組換えにおけるAIDの役割を明らかにしました。

最近では、B細胞活性化に伴って分化してくる様々な細胞(短期生存形質細胞、長期生存形質細胞、IgM型記憶B細胞、クラススイッチ型記憶B細胞)への分化が生体内でどのように調節されているのかに興味を持って研究を進めております。まず、活性化B細胞の分化決定の初期変化を捕まえる事に挑戦しました。その結果、ミトコンドリア活性の高い細胞はクラススイッチ組換えを起こし、活性の低い細胞は形質細胞に分化する事を見いだしました。このとき、細胞内で機能しているシグナル分子の一つとしてヘムを見いだしました。今後は同様の視点からの研究を進展させ、活性化B細胞を様々な細胞系列に振り分けるしくみを明らかにし、生体内で起こっている免疫反応制御機構の理解に貢献したいと考えております。興味のある学生さんがいらっしゃいましたら、是非一度ご連絡下さい。

最後になりましたが、このようなご挨拶の機会を与えていただきました、山崎晶先生をはじめとする免疫学会の諸先生方に感謝致しますとともに、より一層のご指導とご鞭撻をお願い申し上げます。

ワクチンとがん免疫療法における免疫制御



熊本大学大学院
生命科学研究部免疫学分野

押海 裕之

2015年11月より熊本大学大学院生命科学研究部免疫学分野の教授を拝命致しました。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。

私は、1996年に大阪大学を卒業後、小川英之教授の指導の下で遺伝的組換えの研究を行い、2001年に学位を取得しました。その後、瀬谷司教授の下、大阪府立成人病センター研究所で免疫の研究を始めました。自然免疫の研究を始めた当時、微生物の構成成分を認識するToll様受容体の機能が次々と明らかとなり、自然免疫の研究が華やかな時期でありましたが、世界的な競争の中で、TLR3のアダプター分子であるTICAM-1や、TLR4のアダプター分子であるTICAM-2を単離同定しその機能を解明し論文として公表できたことは、私自身のその後の免疫学の研究において大きな励みとなりました。2006年からは北海道大学大学院医学研究科にて、引き続き瀬谷先生とともに自然免疫の研究を続け、C型肝炎ウイルスに対する自然免疫応答機構の研究等を行いました。また、2014年から2015年にかけて、北海道大学の人獣共通感染症リサーチセンターに異動し、喜田宏先生とともに季節性インフルエンザの全粒子ワクチンの研究開発にも携わりました。

ワクチンは感染症の予防に非常に有効である一方で、投与後の副反応の問題があります。最近では、子宮頸がんワクチンは、毎年数千人の女性の命を救うと期待されていますが、日本では副反応の疑いから十分には普及しておりません。季節性インフルエンザに対するワクチンにおいても副反応の問題があり、現在はHAワクチンのみが日本で使用され、より高い免疫力を誘導できる全粒子ワクチンは日本では使用されていません。このようなワクチン投与後の副反応には自己免疫疾患を含む強すぎる免疫応答が関与していると推測されておりますが、そのメカニズムは十分に解明されていません。また、がん免疫療法においても、一部の患者において強すぎる免疫応答が生じることなども報告されております。今後は、感染症に対するワクチンや、がん免疫療法の研究において、これらの課題に取り組みたいと考えています。

最後になりましたが、免疫学会の諸先生方には今後ともご指導ご鞭撻を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

16th International Congress of Immunology 第16回 国際免疫学会議 2016年8月21日(日)～8月26日(金)

オーストラリア・メルボルン参加者への Bursary(旅費の援助)について

日本免疫学会では、35歳以下(2015年10月1日現在)の会員の方で、第16回国際免疫学会議に参加する演題提出者(筆頭著者に限る)及びシンポジウム、ワークショップの演者あるいは座長として招待された者の中から20名以内に対して、各10万円の援助を行います。

希望者は、以下の3点を郵送(原本一式+コピー10部)にて、**2016年5月27日(金)必着**で日本免疫学会事務局宛お送りください。

- (1) 演題アブストラクト
- (2) 略歴【氏名、会員番号、生年月日、年齢(2015年10月1日現在)、現職、連絡先(e-mail address 含む)、大学卒からの学歴・職歴など、形式は問わない、A4用紙で1枚以内】
- (3) 過去5年以内の業績10編以内
なお、封筒の表紙に「第16回国際免疫学会議 Bursary 申請」と明記してください。

Novo Nordisk International Travel Bursary for the 16th International Congress of Immunology

Novo Nordiskから受けた寄附をもとに、Novo Nordisk International Travel Bursary for the 16th International Congress of Immunology(ICI) を下記のとおり公募いたします。詳しくは日本免疫学会ホームページをご覧ください。

趣 旨

このTravel Bursary は、日本免疫学会がNovo Nordiskから受けた寄附をもとに、日本免疫学会の若手会員(医療従事者を除く)が今年8月にオーストラリア・メルボルンで開催される第16回国際免疫学会議で研究発表を行う際の旅費・宿泊費・登録料等を補助(1件につき25万円)する。

申請者資格

対象者は以下の条件を満たす者とする。

- (1) 日本免疫学会会員
- (2) 研究発表暦年の10月1日現在、満40歳以下でM.D.等の医療従事者でない者
- (3) 第16回国際免疫学会議に参加する演題提出者(筆頭著者に限る)及び、シンポジウム、ワークショップの演者あるいは座長として招待された者
- (4) 日本国内で行った研究内容を発表する者
* 上記の第16回国際免疫学会議Bursaryと同時に申請することは可能です。下記の応募方法に従い、申請してください。ただし、重複して採択されることはありません。

応募方法

以下の書類(原本一式+コピー10部)を郵送にて、**2016年5月27日(金)必着**で日本免疫学会事務局宛 お送りください。

- (1) 学生証等身分を証明できるもの(1部)
- (2) 演題アブストラクトのコピー(演題受付番号・演題タイトル・発表者・本文等)1部
- (3) 略歴【氏名、会員番号、生年月日、年齢(2015年10月1日現在)、現職、連絡先(e-mail address 含む)、大学卒からの学歴・職歴など、形式は問わない、A4用紙で1枚以内】
- (4) 過去5年以内の業績10編以内
なお、封筒の表紙に「Novo Nordisk International Travel Bursary for the 16th ICI申請」と明記してください。

送付先

特定非営利活動法人 日本免疫学会事務局
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3-6-2

原島三崎町ビル 2F

TEL: 03-3511-9795 FAX: 03-3511-9788

e-mail: men-eki@s3.dion.ne.jp

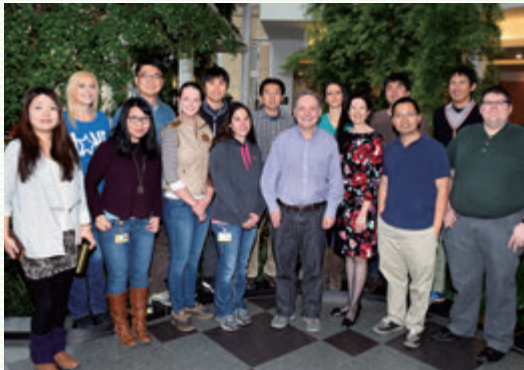
特定非営利活動法人日本免疫学会

理事長 審良 静男



海外だより

ミシガン大学 Gabriel Nunez研究室から



研究室のメンバー。
Gabriel Nunez博士(前列右から4番目)と筆者(後列左から3番目)

Department of Pathology,
University of Michigan Medical School

松本 真典

2015年7月より米国ミシガン大学のGabriel Nunez研究室へ留学しています。大学のあるミシガン州アナーバー市は人口約11万人の緑に囲まれた学園都市で、緯度は札幌とあまり変わらないので、冬は寒さが厳しいですが、夏は猛暑になることは少なくて過ごしやすい気候を有しています。アナーバーの住民の約7割がミシガン大学関係者であるということもあり、治安は非常に良く、一方で大都市ほど物価は高くないことから、私のように妻子連れでの留学をご検討されている方にはお薦めではないかと思えます。実際、全米ランキングでも、アナーバーは「住んでみたい街」の上位にランクされているそうです。

ボスのGabrielは細胞内パターン認識受容体研究の第一人者として知られ、現在、研究室にはポスドク11人とラボアシスタント2人が在籍しています。主なテーマはインフラマソームと腸管免疫に関する仕事ですが、研究室の特徴の一つは、免疫学や感染症学に関することであれば比較的自由に研究を進めることができることではないでしょうか。実際、私の場合は留学前に行っていたB細胞関連のバックグラウンドを活かしたプロジェクトを自ら発案し、研究を進めています。これら研究内容は、約4ヶ月毎に担当が回ってくるData presentationで問題点や解決策について活発なディスカッションが行われ、ブラッシュアップされていきます。このData presentation以外にも、Gabrielはいつでも気兼ねなく研究の相談に乗ってくれるので、ポスドクの多くが効率良く研究を遂行することができているのだと思います。常々、自分の意見は「強制」ではなく、「提案」だと言っているのは、ポスドクを一人前の研究者として考えているとともに、将来PIとして独立するために自ら考えて行動する能力を養う目的も含まれているのではと感じます。また、Gabrielはスペイン人特有の陽気で明るい性格の持ち主で、ジョークで周りの雰囲気を盛り上げようとしてくれます。「元気がなさそうだが大丈夫か?」や「家族はハッピーか?」と事あるごとに心配してくれるのも、慣れない土地で生活するポスドクとその家族にとってありがたいことです。このように幸せな環境で現在研究ができていることに感謝しつつ、留学中に少しでも大きな研究成果を見出すことができるように日々精進していきたいと思えます。

最後に、ニュースレターを執筆する機会を与えてくださいました山崎晶先生にこの場を借りて御礼申し上げます。

NIH/NIAID, Yasmine Belkaid Labより



ラボ集合写真、前列左から4人目がYasmine、2列目右から3人目が筆者

National Institutes of Health,
National Institute of Allergy and Infectious Diseases,
Laboratory of Parasitic Diseases, Mucosal Immunology Section

中島 沙恵子

私は、2015年4月より米国National Institutes of Health(NIH)のYasmine Belkaid博士の研究室にポスドクとして在籍しています。私は日本では皮膚科医として診療を行う一方で、皮膚免疫についての研究を行っていました。皮膚常在菌に興味を持ち、さらに研究を進めていきたいと思っていたところ、指導者である梶島健治先生に推薦していただき、現研究室への留学が実現しました。

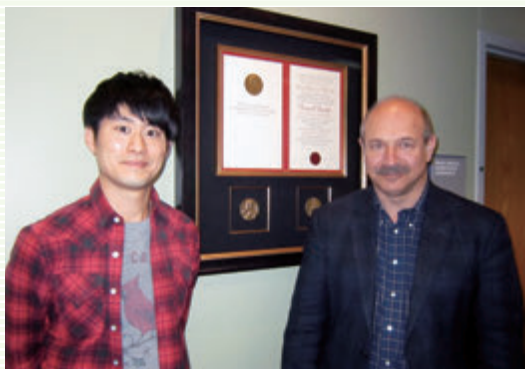
Belkaid研究室は、ボスであるYasmine、スタッフサイエンティスト、3人のテクニカルスタッフ、10人のポスドク、PhD student、MD studentの合計17人で構成されています。ポスドクの数が非常に多く、各人がスペシャリティを持っているのが大きな特徴だと思います。

当ラボの研究テーマは「腸管や皮膚などのバリア臓器を介した常在菌による宿主免疫制御機構の解明」です。メンバーは各自異なる複数のテーマを持ち、精力的に研究を進めています。ラボでは月に2-3回、1人のメンバーが最近数ヶ月の進捗を1時間程度かけて発表し、データや今後の方針について皆でディスカッションを行う他、各自が1-2週間に1回は生データを持って、ボスと研究内容について30分から1時間程度のディスカッションを行っています。それ以外にも、ラボ内では活発な議論やポスドク同士のコラボレーションが頻繁に行われています。このような活気ある研究室に身を置き、とても刺激的な毎日を過ごすことができています。

私は夫と4人の子供達と共に渡米しました。実際こちらに来るまでは生活や子供の学校・保育園のこと等、何かと不安が多かったですが、NIHには家族と共に留学している日本人研究者も沢山おられ、そういった方々を通じて情報を得ることができるので非常に心強いです。このような生活面での情報ネットワークの充実は、NIH留学の良い一面だと思います。また、NIH周辺の治安はアメリカ国内でも非常に良いエリアですので、家族で留学する方には特に安心だと思います。

留学して既に8ヶ月が経過しました。未だに研究でも私生活でも大変なことや、カルチャーショックを受けることがありますが、「留学して良かった」と思えることの方が多いです。今回の留学で得た貴重な経験を今後の臨床・研究活動に活かしていけるように、より一層精進したいと存じます。

米国テキサスにて変異 マウスと格闘する日々



ノーベル賞記念メダルの前にて(Beutler教授:右、筆者:左)

University of Texas Southwestern Medical Center,
Center for the Genetics of Host Defense

三澤 拓馬

2015年4月より、米国テキサス州にあるUT Southwestern Medical Center (Bruce Beutler lab)に留学しています。テキサスは、アメリカ国内で2番目に大きな州です(テキサスだけで、日本の約2倍の面積があるというから驚きです)。「友情」が州のモットーであり、陽気でフレンドリーな方々に囲まれて、とても楽しいアメリカンライフを過ごしています。

ボスであるBeutler教授は、Toll like receptor4を発見した功績により、2011年にノーベル医学・生理学賞を受賞しました。Beutler labでは、変異原である*N*-ethyl-*N*-nitrosourea(ENU)を用いてマウスのゲノム上にランダムな変異を誘導し、現れた表現系から原因遺伝子を探索するという順遺伝学的スクリーニングを行っています。毎週600匹前後の変異マウスが作成され、研究員が各々の興味に別れてスクリーニングを行います(私はTh2応答に関するスクリーニングを行っています)。マウス600匹/weekという異次元のスクリーニングノルマに、当初は「来る場所を間違えた…」と随分落ち込みました。しかしながら、8ヶ月が過ぎた今ではマウスの数にも随分と慣れ(感覚が麻痺してきたという方が正確かもしれませんが…)、「もしかしたらスクリーニングの過程で次のノーベル賞につながるような、とんでもない発見があるかもしれない!」と思える余裕も出てきました。

普段はとても温厚なBeutler教授ですが、研究には一切の妥協を許しません。ある日、一人の研究員(私ではありません)が『こんなにたくさんのマウスをスクリーニングしては、自分の実験をする時間がありません!』と不満をもらすと、Beutler教授は『じゃあ、休まなければいいじゃないか』と返答されました。ラボ一同が「ん?」という一瞬の間を経て、「それくらいハードワークをしなくては、ノーベル賞級の発見はできないよ」という教えなのだと言いきり捉え、スクリーニングに取り組もうと心に決めました。奇跡の変異マウスが見つかるまで、死ぬ気でスクリーニングを続ける所存です!

最後に、学生の頃からご指導頂いている審良先生を初めとする多くの先生方、そして今回寄稿の機会を与えて下さりましたニュースレター編集委員の先生方にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

Weill Cornell Medicine, Dr. Artisラボより



ラボメンバーで撮影。
筆者は右から4人目。ボスは残念ながら会議が長引いて参加できませんでした。

Laboratory of Dr. David Artis, Jill Roberts Institute for Research in
Inflammatory Bowel Disease, Weill Cornell Medicine

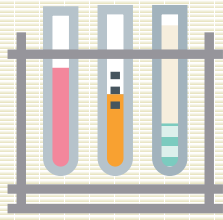
森山 彩野

Weill Cornell Medicine, Jill Roberts Institute for Research in Inflammatory Bowel Disease, Dr. David Artisラボに留学しておよそ1年になります。ラボの研究テーマは粘膜系を中心とした様々な臓器における炎症制御機構の解明で、私は炎症応答に関わる自然免疫細胞の制御機構を研究しています。留学を機に新たな分野・細胞に挑戦しており、当初は苦労しましたが何とか面白そうなテーマもみつきほっとしています。ラボには様々な技術・研究背景を持つポスドクが各国から集まり、皆で研究テーマやデータを話し合ったり、実験をサポートしあったり、コーヒーを飲んで一息ついたり、助け合って働いています。ボスのDavidは会議や出張で忙しい中もポスドク各自とのディスカッションを定期的に持ってきて、研究内容をまとめ上げることにとても協力的です。また、いつ会ってもとても明るく友好的で、この姿勢は留学中にぜひ身につけたいことのひとつです。

Artisラボのあるコーネル医科大学は、ニューヨークマンハッタンの上パーイースト地区に位置しています。通りを挟んでロックフェラー大学とメモリアルスローンケタリング癌センターと接しており、セミナーやリトリートの共同開催や研究協力が行われています。様々な講師を呼んで毎週行われるセミナーでは著名な先生方を見かけることも多く、とても勉強になります。また、免疫研究を行うラボの持ち回りセミナー、IBDセンター内で行われるセミナーもあり、実験の合間に積極的に参加して情報を得るようにしています。

生活面では、習慣の違いや街中で常に鳴り響くクラクション、道の汚さ、生活費の高さに当初驚きましたが、そのおかげで寛容性・生活力共に向上しました。マンハッタンは予想以上に治安も良く、美しい街並みや良く整備された公園、世界有数の美術館・ミュージカル・オペラといった文化的インフラの豊富さなど、魅力のたくさんある街です。また、様々な国の料理が気軽に楽しめることも魅力のひとつです。特に屋台で買う中東系料理のチキンオーバーライスはスパイスたっぷりです。特に病みつきになる味で、ラボメンバーにも人気が高いです。2年目以降はニューヨークらしい生活も少しずつ楽しみつつ、着実に研究成果をつみ重ねていきたいと思っています。

免疫学 発見 IL-5ものがたり



富山県薬事研究所
高津 聖志

1970年代初め、ヘルパーT(Th)細胞が産生する液性因子(Th細胞因子)がB細胞による抗体産生を増強することが報告された。SchimplらはTh細胞の機能を代替(replace)するTh細胞因子をTcell-replacing factor, TRFとして報告した(1972年)。

1980年代、Th細胞因子は1) B細胞に分裂を惹起するもの(B cell growth factor, BCGF)と分化を誘導するもの(B cell differentiation factor, BCDF)に分類され、2) BCGFはBCGF1とBCGFIIの2種類が報告された。B細胞に分化を誘導するTh細胞因子はTRF、BCDF、B細胞成熟因子などと呼ばれた。BCDFはIgM産生を促進するBCDF μ とIgG1へのクラススイッチを惹起するBCDF γ に更に分類された。

私は大阪大学大学院医学研究科腫瘍発生学部門(北川正保教授)に入学し、免疫学の研究に加わった(1969年)。研究室では濱岡利之先生(前大阪大学大学院医学研究科教授)を中心に抗体産生の研究が盛んであった。濱岡先生のご指導により「Th細胞とB細胞が同一分子上の異なる抗原決定基を認識すること」を論文報告し、学位を取得した。

大学院時代、1) Th細胞は細胞性免疫に必須のT細胞と同一亜集団なのか、2) 細胞性免疫を制御するT細胞因子がB細胞による抗体産生を増強するのか、3) 病原体に対する感染防御がたんぱく質に対する免疫応答と同じ様式で惹起されるか、に強い疑問を感じていた。北川教授から、ヒト型結核菌(Tbc)を抗原に用いることを助言され、1971年夏にTbcでマウスを免疫し、研究がスタートした。

Th細胞因子は養子免疫細胞移入法により見出した。DNP-OVAで免疫したマウスの脾細胞をX線照射マウスに移入し、DNP抗原で刺激し7日後に血清中の抗DNP IgG抗体を定量した。Tbcで免疫したマウスのリンパ球をPPDと培養した上清を同時に移入すると著明な抗DNP抗体が産生された。PPD刺激した正常マウスの脾細胞の上清は無効であった。このTh細胞因子を「抗ハプテン抗体産生増強因子」として報告したが(1974年)、CO₂インキュベーターや純系マウスを利用できない頃であり、何十回と再現性を確認した。当時は抗原特異的なTh細胞因子や抑制性T細胞因子の研究が最盛期であり、我々のTh細胞因子は注目されなかった。

大学院修了後、ジョンス・ホプキンス大学の石坂公成教授の研究室に留学する機会をえた。石坂研究室で岸本忠三先生がウサギのリンパ球を用いて、抗原非特異的なTh細胞因子がB細胞によるIgE抗体産生を促進することを発見していた。動物種は違うが、自分が行っていた実験結果と類似していることはすぐに分かった。

1976年8月米国留学から帰国、北川研究室に助手として任用され、Th細胞の機能解析やTh細胞因子の研究に従事した。試験管内培養法により、抗体産生を増強するTh細胞の性状を解析するとともに、Tbcでマウスを免疫しTh細胞因子の研究を再開した。富永明博士(現高知大学教授)の貢献が大きかった。我々のTh細胞因子もSchimplらのTRFと類似していたので、TRFと呼ぶことにした。その後、PPD応答性株化T細胞を樹立し、1) TRFを産生するTh細胞亜集団がユニークな性状を示すこと、2) B細胞にはTRFに応答する集団とTh細胞により活性化される集団が存在すること、3) B細胞のTRF応答性はX染色体遺伝子産物による制御を受けること、4) DBA/2HaマウスのB細胞はTRFに低応

答性を示すことを報告した。

TRFの単離を目指し、田中亀代治博士(大阪大学細胞工学センター教授)とTRFのみを産生するT細胞融合株(B151K12)を樹立した(1980年)。さらに、Vitetta博士らとTRFにのみ応答するマウス慢性B白血球細胞BCL1株を選別した。いずれもTRF同定のキーになる実験系であった。

1982年に熊本大学医学部に転任した。原田登之助手(前結核研究所)を筆頭に教室員全員でB151K12の培養上清(1トン以上)を集め、TRFの精製に着手した。精製B151-TRFはBCGFII活性を示したが既知のサイトカイン活性を示さなかった。精製B151-TRFで免疫したラットの脾細胞を用いて、B151-TRF活性を完全に中和する抗TRF単クローン抗体(NC17, TB13)を作出した。抗TRF抗体を結合したカラムを用いてアフィニティ精製したB151-TRFは還元アルキル化により分子量は半減し、生理活性を消失した。我々の抗TRF抗体は世界で最初の抗マウスTRF抗体であったが、その後ヒトIL-5とも反応しその活性を中和することも判明した。

マウスTRF(mTRF)をコードするcDNAクローニングは木梨達雄博士(現関西医科大学教授)、本原佑教授ら(京都大学)と行なった。木梨博士はCon A刺激2.19株化T細胞のcDNAライブラリーよりmRNAを調製しアフリカツメカエルの卵母細胞で翻訳させた。我々はその培養上清中のTRF活性を確認した。cDNAプールを用いて同様のスクリーニングを繰り返し、TRFをコードするcDNAクローン(pSP6K-mTRF23)が単離された。リコンビナントTRFはBCGFII活性やBCDF μ 活性を示すがIL-2、IL-4、IFN γ 活性は示さなかった。mTRFはB細胞のみならず好酸球やT細胞にも多彩な生理活性を示したので、TRFを5番目のインターロイキンIL-5と呼ぶことにした。ヒトIL-5 cDNAもmIL-5 cDNAをプローブに単離した。他の研究者によりIgA増強因子(IgA-EF)や好酸球コロニー刺激因子(Eo-CSF)のcDNAも単離されたが、そのコーディング領域の配列はmIL-5 cDNAのそれと同じであった。

IL-5 mRNAは記憶Th2細胞に強く発現し、ナイーブT細胞をCon Aで刺激しても発現は見られない。我々はマウスの肺臓、小腸等の細胞が構成的にIL-5を発現していることを見出した。IL-5ノックインマウスの解析から恒常的にIL-5を産生する細胞を明らかにした(2012年)。それはタイプ2自然リンパ球(ILC2)と呼ばれる集団に属し、IL-33刺激により多量のIL-5を産生する。IL-5は獲得免疫のみならず自然免疫にも深く関わっていることが確認できた。

抗IL-5結合分子(IL-5R α)抗体の作出、IL-5R α cDNAの単離、IL-5遺伝子導入マウスやIL-5R α 欠損マウスの作出も世界に先駆けて達成した。当初の予想に反し、ヒトIL-5の主たる標的細胞は好酸球であるらしい。ヒト型化抗ヒトIL-5抗体が喘息に対する抗体医薬として昨年FDAより認可された。ヒト型化抗ヒトIL-5 α 抗体を用いた第III相臨床試験も進行しているという。それらの抗体がアレルギー性疾患に有効であるか静かに見守りたい。IL-5ものがたりは今も進行中である。

IL-5の研究が実を結んだのは、恩師、共同研究者の熱意と精進、支援をして下さった国内外の友人、研究環境を整備し提供し準備して下さった多くの方の御蔭である。心よりお礼を申し上げます。

「免疫ふしぎ未来2016」 開催の概略



めん えき 免疫ふしぎ未来2016

入場無料

研究者と話そう！ 体験しよう！ 免疫学！

開催日 2016. 8/7 (日)

時間 10:00～17:00

会場 日本科学未来館7階

ショートトーク
「基礎研究から身近な話題まで」
免疫のふしぎをわかりやすく解説します

観察・体験エリア
iPS細胞や研究に役立つ生物を観察してみよう！
抗体による免疫反応を体験しよう！
免疫細胞のスライド標本を作って持ち帰ろう！

パネル展示エリア
「免疫学の入門」から「最先端研究」まで

紙芝居エリア
「腸内細菌と免疫のお話」

免疫ふしぎ未来 検索

- ◆感染症やがんと戦って私たちの体を守る一方で、自己免疫やアレルギーという病気の原因ともなってしまう免疫って不思議だと思いませんか？
- ◆免疫学者と楽しく語りながら、免疫の仕事みや免疫学が目指す未来を一緒に考えてみましょう。

後援 文部科学省
主催 特定非営利活動法人 日本免疫学会
Tel: 03-3511-9795 Fax: 03-3511-9788 <http://www.jsi-men-eki.org/>

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

免疫ふしぎ未来2016
実行委員長
国立感染症研究所
免疫部

河本 宏 阿戸 学

今年度の免疫ふしぎ未来2016は「研究者と話そう！体験しよう！免疫学！」というキャッチフレーズの元、夏休みの8月7日(日)に東京のお台場にある日本科学未来館で開催いたします。免疫学研究の成果をわかりやすく提供することを中心に、小さな子供から年配の方まで幅広い層の来場者に、じっくり楽しみながら免疫学を知っていただけるような様々な企画を提案します。パネル展示では、免疫学入門から最先端の成果発表まで紹介し、体験コーナーでは細胞標本作成や顕微鏡観察に加えて、3Dプリンターを用いた自家製の模型を含めて、実際に体験できる企画を数多く用意いたします。また、例年好評の腸内細菌に関する紙芝居エリア、夏休み自由研究エリアも設置いたします。ショートトークは基礎研究から身近な話題までをとりあげ、広い会場で時間を多めに取り、活発な質疑応答ができるようにいたします。来場者の増加に伴い、会場スペースの問題は悩みの種でしたが、今年は企画を一部整理することで、各企画でゆとりをもって交流できるように配慮しました。

今年の「免疫ふしぎ未来」の準備にあたっては、将来構想に基づく時間的、予算的制約のため、経験の豊富な少人数の委員で始動することになりました。しかし、本イベントの成功は、ボランティアの協力員として参加いただく学会員の活躍にかかっています。専門分野である免疫学をどのように一般の来場者に伝えればよいか、社会が免疫学研究に何を求めているかを知る貴重な機会ではないかと考え、奮っての参加をお願いする次第です。特に、若手免疫研究者の方々は、イベントへの参加を通して、免疫学の楽しさを再発見し人的コネクションを発展させつつ、新たな発想による本活動の活性化への貢献を期待しています。本イベントは、来場者と免疫学会の参加スタッフが、ともに参加して良かったと満足できることを目標にしています。ですから、一般来場者としての参加も大歓迎ですし、ご家族、知人の方へ本イベントを大いに広めていただくようお願いいたします。

<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)、安達貴弘(東京理科大)、新幸二(慶応大)、阿戸学(国立感染症研)、伊川友活(理研)、石渡賢治(慈恵医大)、井関将典(国際医療研究センター)、江島耕二(北里大)、大谷真志(東邦大)、久保允人(東京理科大)、鈴木春巳(国際医療研究センター)、田中ゆり子(東邦大)、田原聡子(筑波大)、新田剛(東京大)、原田陽介(東京理科大)、福井竜太郎(東京大)、本村泰隆(理研)、松井毅(理研)、茂呂和世(理研)、八木良二(千葉大)、若松英(東京理科大)、渡会浩志(東京大)。

<アドバイザー>

河本宏(京都大学)、後飯塚僚(東京理科大)、反町典子(国際医療研究センター)

日本免疫学会の代表的科学コミュニケーション活動として、2007年以降2010年を除いて、毎年東京お台場の科学未来館で展示・体験型イベント「免疫ふしぎ未来」を開催してきました。毎年8月の日曜日一日だけのイベントですが、文部科学省の後援のもと、首都圏の小中学校、高校への積極的な広報活動もあり、例年、免疫学会からの参加者は100人以上、一般の来場者は2000人以上が集まる大きなイベントとして成功しています。来場者アンケートでも、免疫学者と一般の方々が直接対話することにより、免疫学に対する理解を深められたと好評を博しており、継続的な開催と、さらなる内容の充実が期待されています。

今年は、理事会、科学コミュニケーション委員会で、免疫学会の科学コミュニケーション活動のあり方が議論され、2016年度に行う活動の公募を行い審査した結果、アウトリーチ活動に求められる継続性と、長年にわたる成熟した企画・運営経験をもとに、免疫学の成果を社会にわかりやすく還元できるイベントとして、各方面より高い評価を得ている「免疫ふしぎ未来」の継続が決定いたしました。新しい試みや他の地域における科学コミュニケーション活動と歩調を合わせて、免疫学会の今後の発展に貢献する所存です。引き続き学会員の皆様のご支援ご協力のほどをお願い申し上げます。

「免疫ふしぎ未来2016」ボランティア募集のお知らせ

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

開催日: 8月7日(日)

会場: 日本科学未来館(東京お台場)

お申し込み・問い合わせ / 原田陽介 yohsuke@rs.noda.tus.ac.jp

追悼 Dr. William E. Paul

In Memoriam – William E. Paul

—我が恩師Billを悼んで—



1995年3月帰国直前にBill、奥様のMarilynと私達夫婦でワシントンDCのレストランで会食をした時。



兵庫医科大学 免疫学講座
善本 知広

世界の免疫学を常にリードし、Interleukin-4 (IL-4)の発見者として高名なWilliam Erwin Paul博士が、2015年9月18日6時5分、急性骨髄性白血病のためニューヨークマンハッタンで、奥様のMarilynと家族に見守られながら安らかにご逝去されました。享年79歳でした。

Bill(親しみを込めていつもの様にBillと呼ばせて頂きます)への追悼文は彼の弟子である免疫学に名だたる諸先輩方によって既に、Nature、Nature Immunology、ImmunityとAAI Newsletter(米国免疫学会)に掲載されていることから、JSI会員の皆様にはBillの人柄をお伝えすると同時に、今回の急逝の経緯をご説明したいと思います。

Billはニューヨークのブルックリンに生まれ、1960年にニューヨーク州立SUNY Downstate Medical Schoolを卒業されました。2年間の内科レジデントの間に行ったアミロイドーシスの研究で、1963年Billは初めての論文をNature誌に発表するという研究デビューを果たしています。その後、Billの興味は免疫学に向けられ、1964年ニューヨーク大学のBenacerraf博士(1984年ノーベル生理学医学賞を受賞)の門下生の1人となりました。1968年にはBenacerraf博士と共にNIHのLaboratory of Immunology(LI)に移り、その2年後1970年Benacerraf博士のハーバード大学への移籍に伴い、Billはわずか34歳の若さでLIのChiefとなりました。その後45年間もの長きに渡り、Billは多くの免疫学者を世に送り出しました。この間の数々の物語は、彼が初版からeditorを務めたAnnual Review of Immunologyのvol.32に一昨年、"Endless Fascination"と題したBillの回想録に描かれています。回想録とはいえ、冒頭彼は執筆に対して"It's too early for that; I'm busy thinking about new experiments, not about summing up a life science"と述べています。彼の研究への情熱を強く感じる言葉です。

Billの免疫学における最も重要な功績は、1982年のIL-4(B cell stimulating factor-1:BSF-1)の発見と、その後一貫したIL-4の研究であることは皆様よくご存知のことだと思います。IL-4によるB細胞のIgEクラススイッチ、IL-4によるナイーブT細胞からTh2細胞への分化誘導、IL-4 receptorのシグナル伝達メカニズム等、IL-4の重要な生理作用のほぼ全てがBillと彼のポストドク達によって明らかにされました。IL-4が発見されたちょうどその頃、将来は免疫学へと決めていた医学部6年生の私は、NIHから若い免疫学者が兵庫医科大学第三内科学に赴任されるとの情報を聞き、卒業と同時に内科に入局しました。その方が私の恩師である中西憲司先生(兵庫医科大学学長)であり、中西先生を通じてBillとのお付き合いが始まり、彼が逝去されるまで30年続きました。

私は、1992年から2年半、Billのポストドクとして研究できる幸運を頂きました。着任早々Billから私に下されたミッションは、生体内でT細胞がTh2細胞に分化するのに必要なIL-4産生細胞を明らかにせよというものでした。今思えば奇跡としか言えない幸運に恵まれ、渡米1週間目にNIHで初めて行った実験が、後のNKT細胞がTh2細胞分化に必要なIL-4産生細胞であるという論文(JEM, 195:1994)のFigure 1Aになりました。2年半の留学でJEM, ScienceとPNASの3報を発表できた

のも、Billの暖かいサポートがあったお陰です。Billをご存知の方ならご理解できるかと思いますが、彼とディスカッションすると、暖かい話し振りで、たとえ研究が上手くいっていない場合でも精神的に力づけられる、そういう先生でした。また、彼の研究には、その根底にphilosophyがあります。1997年、IL-18の発見を基盤に兵庫医科大学に先端医学研究所が設立された時、Billに英語名をInstitute for Advanced Medical Sciences (IAMS)"と命名して頂き、現在IAMSの研究理念となっています以下の言葉を頂きました。

As to a phrase of celebration of the initiation of the Institute:
"Organizing scientists to reveal the secrets of nature for the good of man"

Bill一流のphilosophyを強く感じる研究理念です。

昨年2015年2月、久しぶりにNIHにBillを訪ねました。その時私と一緒に参加したJournal Clubで、Billは昔と変わらない鋭い質問を矢継ぎ早に浴びせていました。80歳近くになっても尚、研究者としての健在ぶりを見せつけられた場面でした。そのわずか3ヶ月後の5月初旬Billから、"Health Issue"と題したメールが私たちBill's familyに届きました。メールには、彼が急性骨髄性白血病と診断されたこと、骨髄移植のためニューヨークのMemorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)に行くことが記されていました。その後、奥様のMarilynが開設したCaringBridgeという患者と家族を結ぶウェブサイトにて毎週(多いときは週に3回)Billの病状経過がアップロードされ、それに対して毎回、全世界のBill's familyは励ましの言葉を送り続けました。しかし不幸にも、6月には肺にNon-Hodgkin's B cell lymphomaを併発。NIHで一旦rituximabによる抗体治療を受け、軽快後8月中旬再びMSKCCでの骨髄移植に備えて静養をしていた矢先、9月13日深夜、突然の呼吸苦を訴えICUに搬送されました。肺からの出血が原因でした(詳細は不明で、誰も知りません)。その前日まで、Marilynと一緒にニューヨークを散策する様子がウェブサイトに書かれていたため、全く予想もつかない急変でした。日本時間19日早朝、私は自分がNIHのBillのラボで実験している夢を見て、目が覚めました。直ぐにウェブサイトを見ると、2時間前にMarilynによるBillの死を伝える短い最後のメッセージが書かれていました。

"Bill worked so hard to overcome his diseases. He so wanted a transplant. He spent so much of his long and successful career doing research that made transplant possible. But for himself it was not to be. At 6:05 a.m. this morning he passed away. It was quiet and peaceful. He looked so good."

昨年2月私がBillを最後に訪ねた最後の日の夜、彼の運転でNIHキャンパスを車で移動している時、深々と雪が降り積もる中に1匹の雌鹿がこちらを向いてたずむのを二人で見つけました。Billが「50年近くNIHに居るけれど、このような光景を見たのは初めてだ」と、感慨深く話した彼の言葉が今も忘れられません。

Dr. William E. Paulを偲ぶ

千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学

八木 良二

私とWilliam Erwin Paul(Bill)との出会いは、2005年に彼が理化学研究所、現在の統合生命医科学研究センターの前身である免疫アレルギー科学総合研究センターのアドバイザー・カウンシルメンバーとして、研究所を訪問した時に遡ります。当時私は学位を取得した直後で留学することを熱望しておりました。留学先の候補として『Dr. Paul』が実際にどのような人物なのか知りたくて、彼が出席している会議室の前で話すチャンスを逃すまいと、彼を待ち構えていたことを今でも鮮明に覚えています。「存在感のある穏やかな紳士」というのが第一印象でした。その半年後、推薦状を書いて頂いた先生方のおかげで、私はBillラボのメンバーとして迎え入れてもらうことができました。

Billラボに加わって間もなくのことですが、私なりに一生懸命に考えた研究プランについて、Billから「これはRyoji(私)がやらなくても誰かが証明するよ。Ryojiでないとできない仕事をやった方がいいんじゃない?」と言われたことがあります。このとき私は、何かの呪縛から解かれたように気持ちが軽くなると同時に、サイエンスの楽しさと難しさを知ったように思います。またBillと一緒に研究することの本当の意味を理解した時でもありました。Billラボでのディスカッションでは上下関係はなく、ボスもポスドクもテクニシャンもみんなサイエンスの上では平等でした。もちろんBillの意見を聴くことは自分が成長できるチャンスであり、毎週のジャーナル・データ発表会が待ち遠

しくなるのはごく自然のことでした。Billとの個別のミーティングでは、私の研究の進捗だけでなく、他のプロジェクトの問題点、免疫学の歴史、最近のセミナー、ノーベル賞の裏話などに及ぶこともあり、今思えば夢のような時間でした。Billにポスドクたちをうまく束ねる秘策を聞いたことがあります。彼の答えは、「それがわかったら、俺にも教えてくれ」というものでした。しかし私はその答えを知っています。ラボのメンバーからの要求に自分のベストを尽くして応えるということです。BillはみんながいつもHAPPYになれるように彼のベストを尽くしていました。幸運にも私はその方法を肌で感じてきました。現在私は学生らと一緒に研究をしています。サイエンスの楽しさを伝えて、彼らのポテンシャルを100%引き出せるよう私なりに努力しています。また私が研究で行き詰まったときに考えるのもBillのことです。「Billだったらどのような意見をくれるだろうか?」そう考えることで、答えが導き出せることも多々あります。こうしてBillはいつでも今でも私のことを助けてくれています。

2015年の9月18日にBillの訃報を知りました。「行かないと一生後悔するんじゃない?」妻の一言に、私はすぐにNIHに向かいました。Billの家族、親戚、Billラボゆかりのメンバー、Billの友人など多くの人たちに見守られながら、Billは安らかな永い眠りにつきました。

Billと一緒に研究できたことは、私の大きな誇りです。また彼が私にくれた一言一言は、私の大切な宝物となっています。



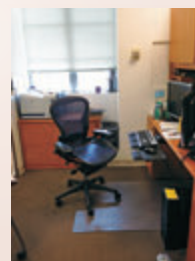
ImmunityというBillが晩年に執筆したものです。



私が帰国するときにBillからもらったFundamental IMMUNOLOGY (7th edition)



Billと私(Billのオフィスで)



今でもそこに座っていて、「Come in」と呼びかけてくる気がします。

第18回 免疫サマースクール2016 in 北海道



森と湖に囲まれた中で免疫学について語りませんか!!

毎年夏に、教育推進委員会が担当して『免疫サマースクール』を開催しております。今年で18回目になります。今回も日本の免疫学研究を先導されてこられた著名な免疫学者をはじめ、新進気鋭の若手研究者に至るまで幅広い講師陣によるセミナーを予定しており、免疫学研究の歴史から最先端のトピックスまで学ぶことができる貴重な機会です。また、本スクールは3泊4日の泊まり込みスタイルで、参加者同士の交流は元より、このような講師の先生方とも免疫学や研究について自由に懇談できる時間も設けているところが特徴であります。対象は、学部学生をはじめ、大学院生、若手研究者、臨床医などでありまして、本スクールが日本の免疫学研究の次世代の育成につながるプログラムの1つになれば幸いです。初めて免疫学を学ぶ方でも構いません(イントロダクトリーセッションもあります)。免疫学に興味がある方は是非、この免疫サマースクールに参加してください!

今年の開催場所は「北海道」です。2016年3月末に北海道に初めて新幹線が導入されますが(東京から4時間程度)、その最終駅「新函館北斗」が近くにある大沼国定公園の湖畔で駒ヶ岳の裾野に位置している『大沼国際セミナーハウス』で、とても自然豊かな場所です。ぜひ北海道のベストシーズンである初夏の時期に、森と湖に囲まれた中で免疫学について語りませんか!!

< 免疫サマースクール参加者限定で、「免疫サマーインターンシップ」の募集も行っています >

免疫サマースクールでは知識や情報を取得することが主体となりますが、それを基に、実際の免疫学研究に触れ、実体験していただくことを目的としています。国内外の多数の研究室にご協力を頂き、希望するラボに短期間滞在して免疫学研究を体験できるプログラムです。詳細および申し込みは、免疫サマースクールのホームページ(下記)をご参照ください。

< 2回目参加の方へ-----スクールアシスタント(SA)の募集も行っています >

免疫サマースクール2回目の参加を希望される方は、本スクールの一部をお手伝いしていただくSAという形で応募していただくことで、参加可能となります。

会期 / 2016年7月11日(月)~14日(木)

会場 / 大沼国際セミナーハウス
〒041-1354 北海道亀田郡七飯町大沼127-1
<http://onumaseminar.wix.com/home>

宿泊先 / 函館大沼国際プリンスホテル
〒041-1392 北海道亀田郡七飯町西大沼温泉
<http://www.princehotels.co.jp/hakodate/>

参加費 / 学生・院生 28,000円
(スクールアシスタントSAは2,000円割引)
一般(学生・院生以外) 39,000円

専用ホームページ / 免疫サマースクール2016に関する最新情報は下記URLにて順次お知らせします。

▼ 専用ホームページ:
<http://www.igm.hokudai.ac.jp/ss2016/>
▼ Facebook:
<https://www.facebook.com/ss2016hokkaido/>

参加申し込み / 申込み受付は専用ホームページ(<http://www.igm.hokudai.ac.jp/ss2016/>)にて2016年3月22日(火)~5月9日(月)の間を予定しています。

オーガナイザー / 日本免疫学会教育推進委員会メンバー:

石井 健(医薬基盤研/大阪大学)、反町 典子(国立国際医療研究センター)、高岡 晃教(北海道大、2016年オーガナイザー代表)、原 博満(鹿児島大)、安友 康二(徳島大)、山崎 晶(九州大)

お問い合わせ先 / 免疫サマースクール2016事務局 (オーガナイザー代表 高岡晃教:北海道大学 遺伝子病制御研究所 分子生体防御分野)
〒060-0815 北海道札幌市北区北15条西7丁目
TEL:011-706-5536 FAX:011-706-7541 Email: igm-sci@igm.hokudai.ac.jp

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、「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もいただけます。なお、平成28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カード手数料は無料(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45回 日本免疫学会学術集会のおしらせ

会期:2016年12月5日(月)・6日(火)・7日(水)

会場:沖縄コンベンションセンター、ラグナガーデンホテル

演題登録(オンライン登録のみ) 予定

事前参加登録(オンライン登録のみ) 予定

開始:2016年6月3日(金)正午

開始:2016年 6月3日(金)正午

締切:2016年7月1日(金)正午

締切:2016年11月4日(金)正午

実行委員会

会長	坂口 志文	(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)
副会長	黒崎 知博	(大阪大学免疫学フロンティア研究センター分化制御研究室)
副会長	熊ノ郷 淳	(大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学教室)
副会長	竹田 潔	(大阪大学大学院医学系研究科免疫制御学)
副会長	廣田 圭司	(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)

プログラム実行委員会

委員長	黒崎 知博	(大阪大学免疫学フロンティア研究センター分化制御研究室)
-----	-------	------------------------------

〈お問合せ〉 第45回日本免疫学会学術集会事務局 外山謙治

住所:〒101-0061 東京都千代田区三崎町3-6-2 原島三崎町ビル2F

電話:03-3511-9795 ファクシミリ:03-3511-9788 e-mail:conf-jsi@s4.dion.ne.jp

受賞のおしらせ

2015年度 武田医学賞 ・京都大学 大学院生命科学研究所生体応答学分野 稲葉 カヨ氏

平成27年度『さばう』プロジェクト

免疫学博士課程学生支援採択者(五十音順)

- ・久保木 恵理佳氏 (東京理科大学)「CD169マクロファージが制御する組織傷害及び修復の分子機構の解明」
- ・塩川 萌氏 (九州大学)「自己抗原と非自己抗原が誘導する異なったT細胞応答におけるErkの役割の解明」
- ・七野 成之氏 (東京大学)「慢性肺線維症における線維化の分子・細胞基盤の解明」
- ・松本 尚樹氏 (北海道大学)「 $\alpha 9$ インテグリンの新規リガンドXCL1/Lymphotactinの同定とその機能解析」
- ・三宅 健介氏 (東京医科歯科大学)「好塩基球と樹状細胞のトロゴサイトーシスによるTh2分化機構の解明」

平成27年度『さばう』プロジェクト

免疫学若手研究者自立支援採択者

・該当者なし



[編集後記]

From
the
Editor

この春号から編集長を務めることになりました山崎です。

本号では、巻頭に札幌での学術集会を振り返って、大会長小安先生とプログラム委員長吉村先生にご寄稿頂きました。翌週からの札幌の大雪のニュースを聞くにつけ、改めて多くの意味で大成功の大会だったように思います。「特集」では、最近特に再注目されている「マクロファージ」を取り上げ、橋本先生にゲストエディターをお願いしました。教科書が書き換わるような発見が相次いでいることが「これを読めばすぐわかる」内容になったのではないのでしょうか。「とくいわざ」は、多くの先生から要望が多かった「一細胞解析」です。とりわけ多様性に富む免疫細胞で力を発揮する手法であり、特に周辺領域のエキスパートからご寄稿頂いたので、読み応えのある内容になったのではないかと思います。32、33頁には、昨年9月に逝去された Dr. William Paul を偲んで追悼寄稿を掲載しました。いつも穏やかな口調で貴重なアドバイスを下さったことを思い出します。謹んでご冥福をお祈りします。これからも、できるだけ多くの学会員に楽しんで頂けるような誌面作りを目指していきますので、ご意見などあればいつでも事務局までお寄せ下さい。

九州大学 生体防御医学研究所

山崎 晶






理研-免疫学会共催 **第11回 国際免疫シンポジウム**

Immune homeostasis and diseases

開催日程：2016年6月16～17日
 開催場所：パシフィコ横浜 アネックスホール
 事前参加登録：3月10日～6月3日
参加料無料




Zhijian 'James' Chen (UT Southwestern Medical Ctr.)
 Riccardo Dalla-Favera (Columbia Univ.)
 Victor H. Engelhard (Univ. of Virginia)
 Florent Ginhoux (Singapore Immunology Network)
 Ivaylo Ivanov (Columbia Univ.)
 Bjoern Peters (La Jolla Insti. for Allergy & Immunology)
 Michel Sadelain (Memorial Sloan Kettering Cancer Ctr.)
 Feng Shao (National Inst. of Biological Sciences, Beijing)
 Charles Surh (Inst. For Basic Science)
 平野直人 (Princess Margaret Cancer Ctr.)
 藤井真一郎 (理化学研究所)
 金井隆典 (慶應義塾大学)
 河本宏 (京都大学)
 長田重一 (大阪大学)
 大倉永也 (大阪大学)
 大谷直子 (東京理科大学)
 田中正人 (東京薬科大学)
 その他

* 講演は全て英語で行われます。

事前登録・問合せ先 <http://www.ims.riken.jp/events/rcaisymp/2016/>

主催 国立研究開発法人理化学研究所(IMS)、日本免疫学会(JSI)

JSIニュースレター編集委員

- | | |
|--|---|
| <p>山崎 晶 九州大学 生体防御医学研究所
 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
 山下 政克 愛媛大学大学院 医学系研究科
 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
 竹内 理 京都大学 ウイルス研究所
 西城 忍 千葉大学 真菌医学研究センター</p> | <p>鈴木 一博 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター
 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
 椛島 健治 京都大学大学院 医学研究科
 田中 正人 東京薬科大学 生命科学部
 濱崎 洋子 京都大学大学院 医学研究科
 山本 雅裕 大阪大学免疫学フロンティアセンター 大阪大学微生物病研究所
 柴川 健 ワシントン大学医学部</p> |
|--|---|

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/>