

# JSI

Spring 2018/4/20  
日本免疫学会会報

The Japanese Society for Immunology Newsletter

## 特集 「がん免疫」



## CONTENTS

学術集会報告	鳥山 一	p2
第20回日本免疫学会賞	高岡 晃教	
第4回 日本免疫学会ヒト免疫研究賞	木下 タロウ	p3
第4回 日本免疫学会女性免疫研究者賞	Cevayir COBAN	
日本免疫学会研究奨励賞を受賞して	市山 健司 笹井 美和 佐藤 尚子 鍋倉 宰 平安 恒幸	p4
海外からの参加記	上野 英樹	p5
学会報告	向田 直史	
〈特集〉「がん免疫」	保仙 直毅 藤井 眞一郎 茶本 健司 清野 研一郎	p6
海外だより	角木 基彦	p9
新しい研究室を開くにあたって	秋山 泰身 小林 弘一	p10
若手のひろば	宮島 倫生 齋藤 史路 平安 恒幸	p11
免疫学発見物語	松島 綱治	p13
第20回免疫サマースクール2018	原 博満	p14
免疫ふしぎ未来2018	渡会 浩志	
Information 編集後記		p15



学術集会長  
東京医科歯科大学

### 烏山 一

第46回学術集会を、2017年12月12日～14日の3日間、仙台国際センターにおいて開催させていただきました。近年、学術集会への参加者数が目に見えて減ってきていることが学会の抱える課題のひとつとなっていました。おかげさまで今回の学術集会では、この3年間の中で最多となる1,699名の一般参加者を迎えることができ、胸を撫で下ろしております。あらためまして、学会員の皆様方、そして理事、評議員、学術委員会、プログラム委員会の方々には深く御礼申し上げます。

シンポジウムでは、いわゆる大御所が居並ぶというのではなく、なるべく若手の研究者を登用するようにオーガナイザーをお願いいたしました。計22名の海外招待演者にも参加いただき、各フィールドの最新トピックスについて活発な議論がなされ、アンケート調査結果でも高評価をいただきました。ワークショップにおいても、以前よりも英語での討論が充実してきた印象を受けました。ただワークショップの英語化に関しては、アンケート結果を拝見すると、もう少し議論を進める必要であると思われる。

今回、私にとっては土地勘の無い仙台での開催ということ当初かなりの不安がありましたが、東北大をはじめとする仙台在住の先生方の絶大なご支援・ご協力を得て、盛況のうちに無事終了することができました。会場となった仙台国際センターは、新設された地下鉄のおかげで仙台駅からのアクセスも良く、改装された展示会場とともに各シンポジウム・ワークショップ会場がコンパクトにまとまっており、参加者からも好意的な感想を多数いただきました。一方、学会の財政状況の抜本的改善策のひとつとして学術集会経費についても今回から削減が強く求められ、学術集会プログラム・抄録の件など学会員の皆様にご不便をおかけしましたことを心よりお詫び申し上げます。今回の学術集会全体をみますと、外部資金調達促進による収入増加とともに経費見直しによる支出削減によって健全な学術集会運営を達成することができました。私の達での願いであった会員懇親会もひさびさに開催することができ、多くの会員の方々にご参集いただきました。ご支援いただきました各種財団や賛助企業の皆様方、奔走していただいた副会長の渡邊守先生、森尾友宏先生、上阪等先生、樗木俊聡先生をはじめとする実行委員の方々、そして学術集会準備室ならびに学会事務局の方々に感謝申し上げます。

### - Frontline defense の おもしろさ -

日本免疫学会賞の受賞に際しまして



北海道大学  
遺伝子病制御研究所 分子生体防御分野

### 高岡 晃教

地下鉄の駅の階段を上がると、真っ白に雪化粧された仙台青葉山公園内美しい木々の姿が目飛び込み、とても印象的であったことが思い出されます。平成29年12月、烏山一先生が会長の第46回日本免疫学会学術集会の中で「微生物感染に対する自然免疫応答の分子基盤に関する研究」につきまして本賞をいただきました。今回でちょうど20回目となる伝統ある日本免疫学会賞を頂き、大変嬉しく思います。一方で、身の引き締まる思いも感じております。1996年、私は当時東京大学医学部免疫学講座のIFN- $\beta$ 及びIL-2共に世界に先駆けてクローニングされた谷口維紹教授の研究室で研究する機会をいただき、特にIFNsのシグナル伝達機構や産生機構を中心とした研究が、私の免疫学研究のスタートとなりました。当時、パターン認識受容体の同定にはじまる自然免疫研究が急速に展開し、代表的な自然免疫サイトカインの1つとしてIFNsが大きく注目されました。ウイルス感染によるI型IFN遺伝子発現にIRF転写因子が重要であることが示されておりましたが、ウイルス感染とIRF転写因子の活性化とつなぐ仕組みについては不明でありました。両イベントをつなぐものとして、このパターン認識受容体によるウイルス認識というプロセスがあてはまりました。IRFsはI型IFNsの産生のみならず、炎症性サイトカイン誘導に関与していることもわかり、自然免疫系のパターン認識受容体下流で、NF- $\kappa$ Bと並ぶ、重要な転写因子として位置付けられました。私は幸いにもこういった一連の研究に従事する機会をいただきました。2007年現職である北大へ異動し、自然免疫サイトカイン応答を誘導する分子機構について、特に微生物認識及び下流のシグナル経路という観点から研究を推進させました。最近では、DNAウイルスであるB型肝炎ウイルス(HBV)に対する自然免疫センサーとして、細胞質RNAセンサーであるRIG-Iが機能するのみならず、HBVに対する直接的な抗ウイルス因子としても機能する2つの役割を担っていることを見出しました。また、ダイオキシン類に対する化合物センサーとして知られている芳香族炭化水素受容体(AHR)が内因性に活性化され、構成的にウイルス感染時のIFN応答を負に制御することを見出しました。現在、これらの自然免疫シグナルの制御機構が特に肝臓においてその重要性が共通して見出されつつあり、肝臓におけるウイルス感染の際の自然免疫応答に着目し、治療応用を目指した取り組みを進めています。微生物感染に対する防御機構としての自然免疫応答は、それを専門職とする免疫細胞を中心に多くの研究がなされてきましたが、いわゆる感染初期の最前線において免疫細胞以外の細胞が発動させる固有の感染防御プロセス“frontline defense”での面白い仕組みを探求し、ユニークな発見ができればと考えております。また一方で、免疫学の面白さをより若い世代にimprintするため、幼稚園/保育園児を対象とした「まるんジャー」の活動や「こども研究所」のプログラムも継続させ、社会への活動もユニークなものを展開させたいと考えております。

謝辞：本受賞にあたりまして、理事長の坂口志文先生はじめ、選考委員の先生方、ご推薦いただいた熊ノ郷 淳先生、また、札幌医大で研究の基礎をご指導いただいた谷内昭先生・今井浩三先生・日野田祐治先生をはじめとする多数の先生や、遺伝子病制御研究所でご指導いただいた上出利光先生方に深く感謝申し上げます。さらに、東大および北大において多くの先輩にご指導いただき、また同僚や後輩、共同研究者の皆さんのお陰で、今回の賞をいただくことになりましたことを御礼申し上げます。そして、最後になりましたが、このように私が免疫学研究の道を進む貴重な機会をつくらせていただき、多方面において今もご指導いただいている谷口維紹先生には心より深く感謝申し上げます。

## - 発作性夜間 ヘモグロビン尿症の 発症メカニズムの 説明 -



大阪大学  
微生物病研究所 数本難病解明寄附研究部門

木下 タロウ

長年取り組んできた発作性夜間ヘモグロビン尿症 (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH)の発症メカニズム研究に対して第4回日本免疫学会ヒト免疫研究賞をいただき喜びに耐えません。関係の先生方に心からお礼申し上げます。補体がどのようにして病原菌を破壊し、自己細胞を破壊しないのはどうしてかと言うことに興味を持ち大学院以来研究を続けてきました。自己補体で赤血球が破壊されるPNHという病気は、この問題にアプローチする最短の道を示していると考え、その分子病態研究に特に注力しました。案に違わずこの病気は多くのことを教えてくれました。PNHは、(1)成長後あるときに補体に弱い異常赤血球の集団が出現して発症すること、(2)感染などに伴って活性化した補体で異常赤血球が破壊され重度の溶血性貧血をきたすこと、(3)そしていったん発症すると20年30年にもわたって持続することなどその特異な特徴が知られていました。1992年に私たちは、後天性に起こるGPIアンカーの生合成異常が自己細胞を守る補体制御因子の欠損を起こし、補体に弱い赤血球ができることをまず示すことができました。すなわち、PNH患者さんの血液細胞には、CD59とDAFの2つのGPIアンカー型補体制御因子を発現できない異常集団が存在し、特に異常赤血球が補体の作用で簡単に溶血すること、異常の本体は造血幹細胞に存在することを示しました。つぎに、GPIアンカーの生合成に必須なPIGA遺伝子をクローニングすることに成功し、PNHの異常細胞ではPIGA遺伝子に体細胞突然変異が起こってGPIアンカー生合成欠損が起きていること、PIGAがX染色体遺伝子であるために、男女ともに一つの体細胞変異によってGPIアンカー生合成が欠損することを示しました。その後各国のPNH症例が調べられほぼ例外なくPIGAの体細胞変異により、GPIアンカー欠損が起きていることが示されました。私たちはその後10年以上をかけた20個以上必要なGPI生合成遺伝子群のほぼ全てをクローニングすることができ、それらが全部常染色体にあることがわかりました。常染色体遺伝子では両アレルに変異が起きないとGPI欠損にならないので、實際上PNHの原因にならないことの原理が理解できました。私は、PNHの研究を通じて補体とGPIアンカーに出会い、基礎医学研究の醍醐味を味わうことができたことと幸運に感謝しています。

## - Immunology of host- *Plasmodium* parasite interactions-



Laboratory of Malaria Immunology  
Immunology Frontier Research Center (IFReC),  
Osaka University

Cevayir COBAN

Although it is eradicated in most countries, malaria, unfortunately, is still the disease for poor affecting about 100 countries in the world. In my lab, we have focused on the host-*Plasmodium* interactions aiming at the understanding of how these parasites manipulate the immune system and cause acute and/or chronic complications. It is because, once the complications develop, there is a difficulty to intervene the disease with only drug therapy. We have aimed at in our research to develop adjunct host-mediated therapies to anti-malarials based on novel findings we have developed in our research.

We take advantage of mouse malaria models for the understanding of immunopathology caused by systemic infection and investigate how innate and adaptive immune cells respond to *Plasmodium* parasites (1, 2, 3). Our recent studies have additionally improved our understanding on how *Plasmodium* parasites cause cerebral malaria, a deadly complication of malaria disease. We found by using cutting edge technologies such as 11.7 T MRI and multi-photon live imaging that olfactory bulb is a weak spot for parasite-mediated events (i.e. astrocyte activation, CD8+ T cell accumulation, chemokine storm involving CXCR3, CCL21, CCL19 and CCR7), that blood-brain-barrier is disrupted from this specific tissue environment (4). Novel intervention of multiple chemokine cascades has improved survival of host in experimental cerebral malaria model. Similarly, bone tissue is another organ affected from parasites, but “silently and chronically”, that continuous accumulation of *Plasmodium* parasites and their products such as hemozoin in the bone tissue cause chronic bone loss (5). We showed a novel usage of an old drug, Vitamin D3 analog, to improve bone health during and after malaria infection. Therefore, understanding anatomy, tissue specificity and detailed immune responses in these specific environments may help to develop better intervention modalities (drugs and/or vaccines) for the diseases such as malaria (6).

Lastly, I am greatly honored to receive 2017 Japanese Society of Immunology (JSI) the 4<sup>th</sup> Women Immunologist Award. I would like to express my sincerest gratitude to the JSI committee and the community for the recognition of my studies. I specially thank Prof. Dennis Klinman, Prof. Nirbhay Kumar, Prof. Shizuo Akira and Prof. Toshihiro Horii for their continuous support and guidance throughout my scientific endeavors.

References: 1. *J. Exp. Med.* 201(1):19-25, 2005. 2. *Cell Host Microbe.* 7(1):50-61, 2010. 3. *Cell Host Microbe.* 12(5):705-16, 2012. 4. *Cell Host Microbe.* 15(5):551-63, 2014. 5. *Science Immunology*, 2:2(12) 2017. 6. *Nature Rev. Immunology*, 10.1038/nri.2017.138, 2018.

## 「日本免疫学会研究奨励賞」を受賞して

この度は第12回日本免疫学会研究奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。ご推薦くださいました坂口志文先生、免疫学会選考委員の先生方に心から御礼申し上げます。目標の一つであった本賞を頂いたのも、大学院時代から免疫学初心者であった私に辛抱強く付き合い、ご指導くださいました吉村昭彦先生をはじめとした諸先生方、また互いに切磋琢磨して研究に励んだ研究室の同僚たち、そして私を心身ともに支えてくれた家族のおかげに他なりません。この場を借りて深く感謝いたします。

受賞テーマであるTh17細胞は、私が研究を始めた当初はその存在が世に報告された直後のまさに群雄割拠の時代で非常に競

この度は第12回日本免疫学会研究奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。本賞に御推薦頂きました審良静男教授、並びに日本免疫学会の選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。また、これまでご指導下さいました瀬谷司先生、岩崎明子先生、並びに現在共に研究を進めております山本雅裕先生に深く感謝致します。

受賞テーマである細胞内小胞輸送を介した病原体排除機構に関する研究は、留学中と現在進めております研究内容が結果的にどちらも細胞内小胞輸送に関連しており、細胞内小胞輸送との縁を深く感じております。しかし、細胞内小胞輸送に限らず病原体排除のメカニズムを総合的に理解し、自己と非自己(病原体)の

この度は名誉ある日本免疫学会研究奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。そして選考委員の先生方、本賞に推薦して下さいました大野博司先生、清野宏先生とこれまでの研究遂行に際しご協力頂いた研究室のメンバーや共同研究者の先生方には心より感謝申し上げます。また、本賞受賞の研究内容である3型自然リンパ球発見に際し、ご指導頂いたパスツール研究所James Di Santo先生にも厚く御礼申し上げます。

博士課程時代に清野宏先生の所で培った粘膜免疫学を基礎とし、新たに粘膜面におけるNK細胞の役割について研究を進める中で3型自然リンパ球の発見に繋がりました。時には挫けそうにもなりま

この度は免疫学会研究奨励賞を賜り光栄に存じます。選考委員の先生と推薦頂きました渋谷彰教授に感謝致します。この栄誉に恥じる様な事の無き様、少しでも免疫学の発展に貢献出来る様、一層努めて参ります。

記憶NK細胞分化の論文(Nature 2009;457:557.)に衝撃を受け、UCSFのLewis Lanier研究室の門を叩き、受賞対象の記憶NK細胞の研究に従事しました。NK受容体・サイトカイン・MHCの役割等、多方面から記憶NK細胞分化に迫った成果を評価して頂いたのだと思います。未だワクチンが開発出来ないウイルス感染症が存在します。がん特異的記憶免疫細胞分化による免疫療法は夢物語に思われます。しかし、ウイルス感染やがんに特化するNK細胞の記憶細胞分化

この度は、名誉ある日本免疫学会研究奨励賞を賜り誠に光栄に存じます。本賞に御推薦いただきました荒瀬尚先生、選考委員の先生方には心より御礼申し上げます。また、荒瀬研究室の皆様には、これまでサポートしていただき深く感謝申し上げます。

受賞テーマである免疫レセプター-LILR/KIRは、海外と比べると日本ではあまり研究されておりませんが、その著しい多様性に興味を持ち、大学院生時代は、徳永勝士先生、屋部登志雄先生のご指導のもと、LILR/KIRのゲノム解析を行ってまいりました。その後、ゲノム解析から機能解析へ発展させたいと思い、荒瀬尚先生に師事しました。私を快く受け入れてご指導いただきました先生方

大阪大学  
免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学

市山 健司



争の激しい分野でしたが、多くの助力を得て幸運にも新たな知見を世界に発信することができました。今後も、少しでも免疫学の発展に貢献できるよう日々精進していく所存ですので、日本免疫学会の先生方には変わらぬご指導のほど、よろしくお願い申し上げます。

大阪大学微生物病研究所  
感染病態分野

笹井 美和



識別機構を明確にすることにより、生命の謎の解明に少しでも貢献することが出来ればと思っております。免疫学会の先生方には今後ともご指導ご鞭撻の程、よろしくお願い申し上げます。

理化学研究所統合生命医科学研究センター  
粘膜システム研究グループ

佐藤 尚子



すが、諸先生方の背中を追いながら今後ともヒト疾患解明に繋がる研究を続けていきたいと思っております。本賞受賞にも奢ること無く弛まぬ精進を続けていく所存ですので、日本免疫学会の先生方におかれましては今後ともご指導ご鞭撻の程、宜しく申し上げます。

筑波大学  
生命領域学際研究センター

鍋倉 宰



の中に、現状を打破するヒントがあるかもしれないという可能性は、NK細胞研究者にとって十二分に魅力的です。

末筆ながら、私を支えてくれた家族は勿論、諸先生や同僚にこの場を借りて感謝します。今後とも御指導宜しく御願申し上げます。

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター  
免疫化学研究室  
現所属：金沢大学 先進予防医学研究センター  
免疫・マイクロバイーム部門

平安 恒幸



には厚く御礼申し上げます。今後は、免疫レセプターの多様性から健康・疾患の理解を目指していきたいと思っております。今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

# 海外からの参加記



## - 第5回 国際サイトカイン・ インターフェロン 学会(ICIS)を 振り返って -



向田 直史

金沢大学がん進展制御研究所・  
分子生体応答研究分野

2017年10月29日から11月2日にかけて、第5回ICISが、松島綱治・組織委員会会長のもと、日本インターフェロン・サイトカイン学会、マクロファージ分子細胞研究会との共催にて、金沢で開催されました。1993年に岸本忠三先生が会長として、前身の国際サイトカイン学会を開催されてから、およそ四半世紀ぶりに日本にて開催されたことになります。

開催準備は2015年4月に始まり、2015年10月の第3回ICISにおいて正式に開催が決定したため、短期間で本学会を準備しなければなりません。"Looking beyond the horizon of integrated cytokine research"のモットーのもと、従来のサイトカイン研究を超えた幅広い分野をカバーする斬新なプログラム案を、プログラム委員会が中心となって策定しました。しかし、2016年10月の第4回ICISにおいて、ICIS理事会からシンポジストなどに女性研究者の数が少ないことを指摘され、ICIS会長の谷口維紹教授のアドバイスをうけながら、プログラム委員長の吉村昭彦教授の献身的な努力の末、女性シンポジストを増やすなどし、4つのシンポジウム、15のワークショップ、9つのLunch-time seminar、6つのEvening seminarからなるプログラムを最終的には構成いたしました。

地方都市での開催のため、海外からの参加者が多くないのではないかとICIS理事会からは危惧されました。しかし、プログラムの斬新性と、学会本体からのTravel Awardならびに組織委員会・名誉会長である岸本忠三先生のご厚意による若手研究者対象(約60名に補助)による旅費のサポートも相まって、500近い一般演題が寄せられ、最終的には海外からの約450名を含む850名を超える研究者が参加し、組織委員会の事務局長としては安堵いたしました。

ポスター会場での討議が夜遅くに設定せざるを得なく、ポスター発表がどうなるのか心配していました。しかし、多くの研究者が夜遅くまで、提供したワイン片手に熱心に討議している姿を見るとともに、学会に参加した多くの研究者、特に若手の研究者から、講演内容が大変勉強になったという声を聞き、学会運営に関わった全員が胸をなでおろしているところです。

最後に、石川県・金沢市を始め、本学会の開催に当たり支援していただきました関係各位に感謝申し上げます。



## - 第46回 日本免疫学会 学術総会に 参加して -



上野 英樹

Department of Microbiology  
Global Health and Emerging Pathogens Institute  
Icahn School of Medicine at Mount Sinai

昨年仙台で開催された日本免疫学会総会にシンポジウムの演者として参加しました。私の参加したシンポジウムは大会3日目、しかも朝8時スタートというハンディキャップにも関わらず大勢の方がお越し下さり、ディスカッションも総じて活発だったと思います。楽しいシンポジウムを企画された久保先生と北村先生に改めて感謝いたします。

私は今回、総会の全ての口頭発表と質疑応答が英語になった事を初めて知りました。また学会場ではスーツ姿がほとんどであったことがとても印象的でした。10年ほど前の免疫学会といえば、ぼさぼさの髪にサンダル履き、フロア最前列で胡坐をかいて講演にかじりつく強者も複数おられたのですが、全体的に整然とした学会場には隔世の感がありました。しかし、以前のワイルドな学会に比べると、全体的に若い人たちが若干大人しすぎる様に感じました。以前ラテンアメリカ免疫学会に参加する機会があったのですが、口頭、ポスター発表を問わず会場が常に熱気にあふれ、"自分の仕事を聞いてくれ!"という演者の積極的な姿勢が全身にあふれていたのがとても印象的でした。日本免疫学会総会は世界に誇ることのできる非常に高レベルの学会であるのは間違いありません。その実際のデータを血と汗と涙を流しながら創造している若者たちは、もっと自信と積極性を持って良いと思います。英語での質疑応答が定着すれば次第に変わっていくのかもしれませんが、若い人たちによる学会の活性化、英語の定着化は、今後学会参加者を近隣アジア諸国のみならず世界に広げていく上での非常に大切な原動力になるのではないかと思います。

最後に、私のラボを少し紹介したいと思います。私のラボでは正常ヒト、患者由来のプライマリー細胞を用いた、基礎的なヒト免疫学、さらには病態の理解、新しい治療法の確立に向けた直接的なトランスレーショナル・リサーチを行っています。近年の技術革新に伴い、ヒト免疫学は少量の臨床サンプルからsingle cellレベルでの解析が可能な新時代に突入しました。この度私は、湊長博先生の後任として京都大学医学部免疫細胞生物学教室の教授に内定致しました。当面はマウントサイナイとの併任になりますが、京大では先進的なヒト免疫学を展開していきたいと思っています。日本免疫学会を少しでも活気づけられるよう微力ながら貢献できればと思います。学会の皆様方、今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

## Overview

大阪大学大学院  
医学系研究科呼吸器免疫内科

保仙 直毅



### がん免疫療法

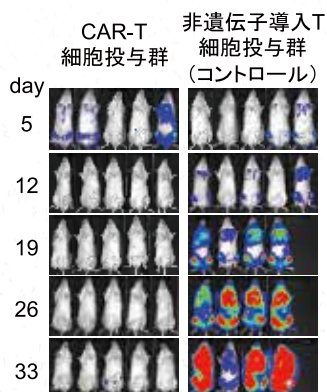
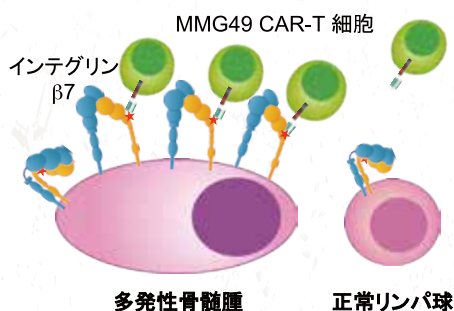
近年、“チェックポイント抗体療法”と“キメラ抗原受容体(CAR) T細胞”という二つの明らかな有効性を示す治療が開発され、“がん免疫療法”は一気にがん治療の表舞台に飛び出した。がんの特異的な変異タンパク由来のペプチド(ネオアンチゲンペプチド)は、本来自己の体内には存在しない“非自己”である。したがって、それを認識しうる細胞傷害性T細胞(CTL)は、negative selectionを受けずに体内に残存しており、がん細胞を攻撃しうる。しかし、PD-1やCTLA-4といったチェックポイント分子から入るシグナルがCTLに強いブレーキをかけているため、がんは発症してしまう。そこで、それらの抑制性レセプターに対する中和抗体(チェックポイント抗体)を用いれば、がん特異的CTLを再活性化し、がんを排除することができる。チェックポイント抗体療法は、遺伝子変異の多いメラノーマ、肺がん、腎がんなどに特に有効である。一方、遺伝子変異が少なく免疫原性の低いがんに対しては、がん免疫のアクセルを強化する方法が必要で、それを実現したのがCAR T細胞療法である。がん細胞が発現する細胞表面抗原を認識するモノクローナル抗体由来のscFVをCD3 $\zeta$ および共刺激分子(CD28、41BBなど)と融合させて作製したCARを患者のT細胞に導入して得られるCAR T細胞はHLA非依存的にがん細胞表面抗原を認識して活性化されがん細胞を傷害する。Bリンパ性白血病に対するCD19を標的としたCAR T細胞の臨床効果は驚異的なものであり、今後他のがん種への応用が期待される。このように、現在非常に注目を浴びているがん免疫療法であるが、実際のところはまだほんの始まりに過ぎないと考えられる。上述の二つの治療は、主として、T細胞がどのようにして標的抗原を認識して活性化されるのかという免疫学の基礎的知見の臨床への応用である。これらに関する基盤的な発見は1980年代までに多くがなされ、それが実際に臨床に応用されるには20-30年が必要であった。がん免疫反応を構成する要素はもっと多彩であり、樹状細胞によるがん抗原提示、T細胞の腫瘍局所への集積のメカニズム、腫瘍局所における制御性T細胞や抑制性マクロファージによる免疫抑制メカニズム、さらには獲得免疫だけでなく自然免疫についての基礎的知見が、今後次々と臨床に応用されていくものと予想される。

### 多発性骨髄腫に対する新規CAR T細胞療法の開発

多発性骨髄腫は形質細胞が腫瘍化した血液がん、治療の進歩は著しいものの、未だに治療は困難であり、CAR T細胞療法は治療を目指した治療として極めて有望である。CAR T細胞療法開発のためには標的となる骨髄腫細胞特異的細胞表面抗原が必要であるが、骨髄腫細胞特異的遺伝子の探索はすでにマイクロアレイ等の網羅的方法を用いて徹底的に行われ、新規治療標的の同定は極めて困難と考えられた。しかし、我々は、タンパクの翻訳後に起こる変化、例えば立体構造変化や糖鎖修飾などにより形成される骨髄腫特異的抗原が存在するのではないかと考え、骨髄腫細胞に特異的に結合するモノクローナル抗体を単離し、その後それが認識する抗原を詳細に解析するというストラテジーを取ることにした。まず、骨髄腫細胞に結合するモノクローナル抗体を10,000クローン以上作製し、その中から、骨髄腫細胞には結合するが正常血液細胞には結合しない抗体として、MMG49を同定した。次に、発現クローニングによりMMG49が結合するタンパク質がインテグリン $\beta$ 7であることを明らかにした。不思議なことに、正常血液細胞にもインテグリン $\beta$ 7タンパクは発現しているにもかかわらず、MMG49は正常血液細胞には結合しなかった。そこで、より詳細に解析したところ、1) MMG49は活性型立体構造をとったインテグリン $\beta$ 7のみに結合する、2) 正常血液細胞ではほとんどのインテグリン $\beta$ 7は不活性型構造で存在するのに対し、骨髄腫細胞では多くのインテグリン $\beta$ 7が恒常的に活性化型構造の状態にある、ということを見出した。また、インテグリン $\beta$ 7は血液細胞以外では発現がなく、活性化インテグリン $\beta$ 7を標的としても非血液臓器への副作用は予想されない。そこで、MMG49の抗原認識部位を持つCAR-T細胞を作製したところ、MMG49由来CAR-T細胞は正常細胞を傷害せずに、骨髄腫細胞のみを特異的に排除した。これらの結果は、活性型インテグリン $\beta$ 7を標的としたMMG49 CAR-T細胞療法が骨髄腫に対する有望な新規免疫療法であることを示しているのみならず、タンパク質自体ががんの特異的でなくても、その立体構造にがん特異的なものがあれば、その“がん特異的立体構造”を標的とした免疫療法が可能であることを示している。今後、他の多くのがん種においても同様な新規標的抗原が同定されることが期待される。

インテグリン $\beta$ 7の活性化型“立体構造”が骨髄腫特異的な治療標的となる

活性化型インテグリン $\beta$ 7を標的としたCAR-T細胞の著明な抗腫瘍効果



# - 自然免疫と獲得免疫の両者を誘導する 新規がんワクチン「人工アジュバントベクター細胞」の開発

理化学研究所 統合生命医科学研究センター  
(IMS)免疫細胞治療研究チーム / 創薬・医療技術基盤プログラム

藤井 眞一郎

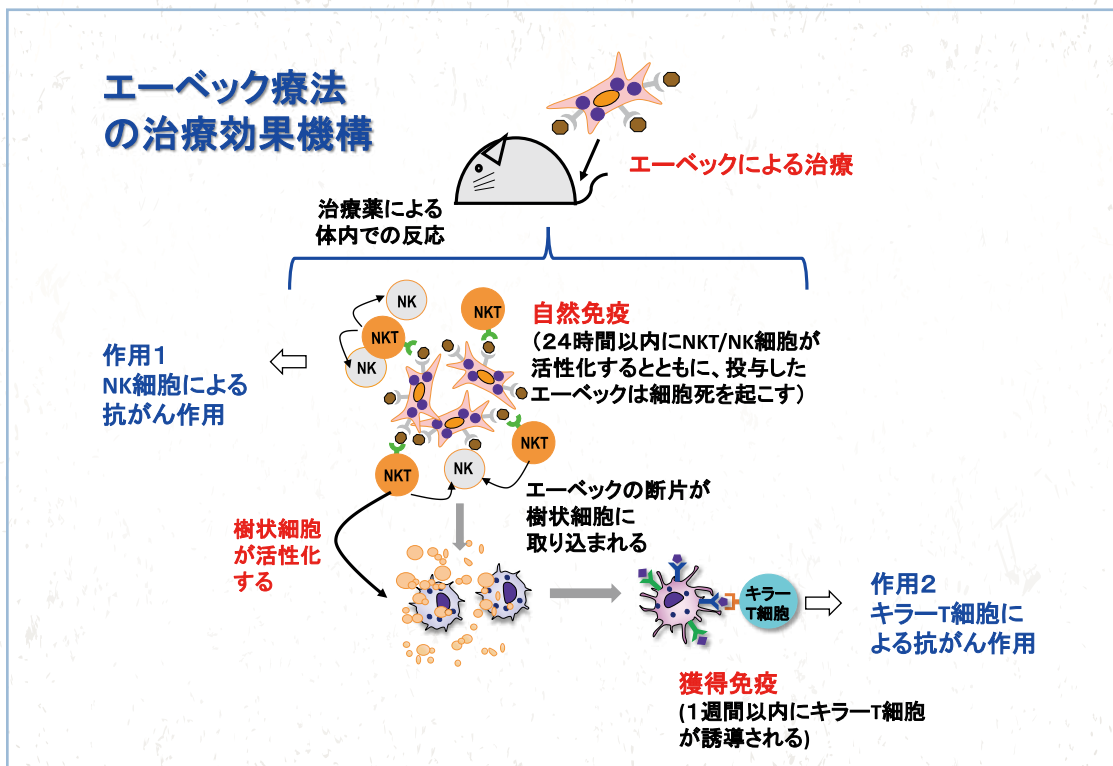


現在、免疫チェックポイント阻害薬や免疫細胞のエンジニアリング技術を用いたT細胞療法(TCR-T, CAR-Tなど)の臨床効果を実証され、がん免疫療法は大いに脚光を浴びている。一方で、現段階では全ての症例に有効である訳ではないため、更なる開発や複合療法の可能性を追求した研究が進められている。がんを免疫賦活により駆逐するためには、エフェクター細胞の数、機能、種類が鍵となる。がん細胞を免疫学的に見るとMHCの発現の有無があり、前者はキラーT細胞が、後者はNK細胞が主なエフェクター細胞であり、従って両者を賦活化することが理想的な免疫療法といえる。

我々のがん免疫に対するアプローチは免疫の司令塔である樹状細胞(以下DC)を中心に据えて、生体内のDCをコントロールすることで、自然免疫と獲得免疫のエフェクター細胞の効率的な誘導を目指している。生体内のDCの活性化、成熟化という点ではTLRアゴニストのみならず活性化NKT細胞が有効であることを検証してきた。そして、これを応用した人工アジュバントベクター細胞(artificial Adjuvant Vector Cells)(以下aAVC; エーベック)の開発を進めている。エーベックは、細胞表面上にCD1dとNKTリガンド( $\alpha$ -GalCer)の複合体を発現させ、細胞内に腫瘍抗原蛋白を含有した細胞ワクチン製剤である。その免疫応答は、エーベック投与後にリガンドにより誘導された活性化NKT細胞がエーベックを殺傷し細胞死を引き起こすことがキラーT細胞誘導のトリガーとなる。特に生体内のDCがこの死細胞に含まれるエーベック由来抗原を捕捉することで、その中に存在する腫瘍抗原をリンパ組織でT細胞に抗原提示し、キラーT細胞を誘導する。エーベック

の名前は抗原を生体内DCへ運ぶベクターとしての機能、生体内DCを成熟化するアジュバントとしての機能に由来する。すなわち死細胞を積極的にとりこむDCの特性を利用した生体内DCターゲティング療法である。更にエーベックのもたらす免疫効果には、自然免疫と獲得免疫の誘導のみならず、キラーT細胞を腫瘍内への効率良く遊走させることと長期メモリーT細胞を誘導するという2つの大きな特徴がある。エーベックワクチンシステムはプラットフォームで、抗原蛋白は変更可能であり、これまで種々の腫瘍モデルの他、インフルエンザウイルス感染モデルにおいてその有効性を実証している。

エーベックワクチンシステムは、基礎研究にとどまらず、上記エビデンスを臨床で応用するべく橋渡し研究として進めてきた。その為に我々は、東京大学橋渡し研究拠点と理化学研究所創薬・医療技術基盤プログラムの協力を得て、PMDAと6年間、延べ17回にわたる薬事戦略相談を重ねた。この治験相談も昨年ようやく終了し、現在「再発または治療抵抗性急性骨髄性白血病患者を対象としたWT1発現エーベック療法」のFirst in Humanとなる第I相試験を東京大学医科学研究所 血液腫瘍内科と共同研究で実施している。今後は、固形腫瘍を対象に、WT1以外の抗原を発現させたエーベックの開発を展開していきたいと考えている。



## - T細胞のエネルギー代謝とがん免疫

京都大学大学院医学研究科  
免疫ゲノム医学

茶本 健司



抗PD-1抗体を用いたがん免疫治療はがん治療分野に革命的な変化をもたらしたが、不応答性の患者もまだ多く存在する。不応答性の原因は多岐にわたるが、T細胞の代謝状態もPD-1阻害治療の感受性に大きく寄与する。近年の報告から、PD-1を阻害するとT細胞の機能回復と同時に最終分化が進み、アポトーシスに陥ることが明らかになってきた。この最終分化によるアポトーシスは不応答性の原因の一つと考えられる。我々は、T細胞のエネルギー代謝を制御することで、T細胞の分化・寿命を改善し、PD-1阻害による抗腫瘍免疫を増強できるのではないかと考えている。

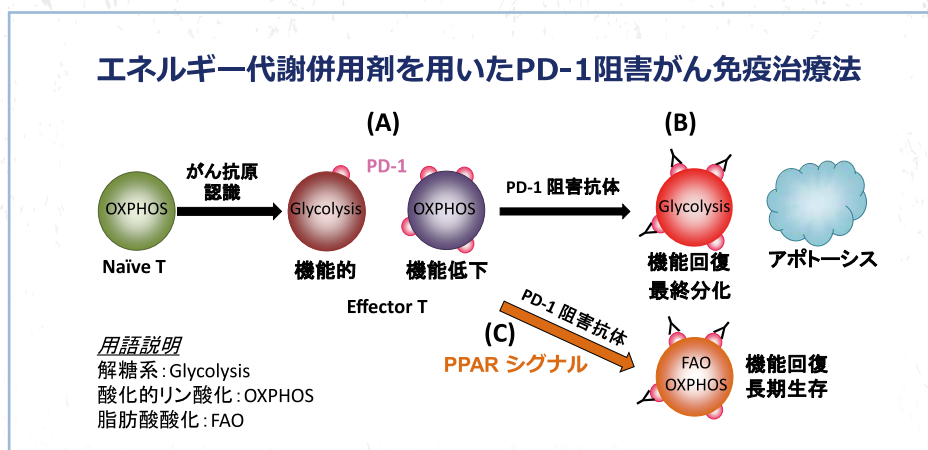
T細胞のエネルギー代謝を制御するにあたり、脂肪酸酸化と酸化的リン酸化を利用してエネルギー産生担うミトコンドリアに着目した。ミトコンドリア活性に関連する様々な低分子化合物をPD-1阻害抗体と併用し、動物モデルを用いたスクリーニングを行った。その結果、ミトコンドリアの合成や活性化に重要なPGC-1 $\alpha$ シグナルを介する薬剤がPD-1阻害効果を増強できる可能性を示した(Chamoto et al. PNAS, 2017)。PGC-1 $\alpha$ は幾つかの転写因子と複合体を形成し、ミトコンドリアの活性化を促進するが、その中でも我々はPGC-1 $\alpha$ /PPARシグナルに注目している。薬剤を用いてPGC-1 $\alpha$ /PPARシグナルを増強すると、T細胞内ミトコンドリアの脂肪酸酸化を亢進することができた。これによりアポトーシスが抑制され、エフェクターT細胞が長期生存できることを見出した。以下にそのコンセプトを示す(下図)。

A) 治療前: 静止期のnaïve T細胞は酸化的リン酸化によりエネルギー(ATP)を産生し生存を維持する。抗原認識に伴い代謝がシフトし、解糖系を中心に分化が進みエフェクター機能を発揮する。一方で、最終分化による自身のアポトーシス回避のためPD-1分子を発現する。PD-1シグナルは解糖系を抑制し、酸化的リン酸化を促進するためPD-1発現T細胞はアポトーシスから免れ、長期生存することが可能となる。長期生存の代償としてエフェクター機能が減弱し、がん細胞の増殖にとって有利な状態となる。

B) PD-1阻害抗体治療後: PD-1シグナルを阻害すると、再度T細胞の解糖系が促進し、がん細胞に対するeffector機能が回復する。しかし、最終分化が進み、アポトーシスを起こしてしまうため、生体内・腫瘍局所におけるeffector T細胞の数が減少する。

C) 併用治療時: PD-1阻害時にT細胞内のPPARシグナルを増強し、脂肪酸酸化を活性化するとT細胞の最終分化によるアポトーシスが回避される。その結果、effector機能を保ったままキラーT細胞が長期生存し、がんはよりよく排除される。

がんを攻撃するeffector T細胞は、そのほとんどが最終的に死ぬ運命にある。T細胞の分化や寿命は一部エネルギー代謝によって制御できることを示した。T細胞のミトコンドリア機能/脂質代謝制御による抗腫瘍免疫の増強は、PD-1阻害がん免疫治療の新たな方向性を示すものである。



## - がん微小環境におけるIL-34の働き

北海道大学遺伝子病制御研究所  
免疫生物分野

清野 研一郎



近年、がん組織(腫瘍)にはがん細胞以外の多くの細胞(腫瘍関連線維芽細胞(CAF)、血管、リンパ管、そして免疫細胞)が存在し、それらの相互作用によりがん組織に特徴的な細胞外基質、酸素分圧、代謝状態、そして免疫抑制状態を作り出し、腫瘍の性質(増殖、進展、転移など)を大きく左右することが明らかとなって

来た。これらの中ですでに臨床応用されているものとして、抗VEGF抗体や抗CTLA-4抗体、そして抗PD-1抗体があることはよく知られているところである。そのような中、私たちの研究室では、比較的最近になって発見されたサイトカイン、インターロイキン34(IL-34)ががん微小環境に存在し、免疫抑制状態だけでなく

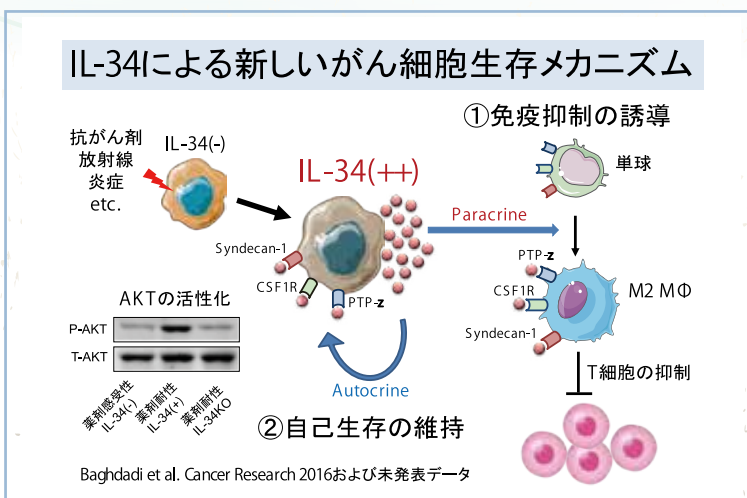


がん細胞自身の生存シグナルを制御していることを発見した (Baghdadi et al. Cancer Res 2016)。

IL-34は2008年に機能的screeningによって発見されたCSF-1Rに結合するサイトカインである (Lin et al. Science 2008) (現在は他にも複数のレセプターが存在すると言われていた)。まず我々は、薬剤耐性になったヒト肺がん細胞がIL-34を特徴的に高く発現するようになることを見出した。このIL-34は(十分予想されることであるが)M2マクロファージを誘導し、免疫抑制環境を作り出した。それだけでなく、薬剤耐性になった肺がん細胞は(驚いたことに)CSF-1Rを発現するようになり、autocrineにIL-34が作用し、AKTのリン酸化を介して自己の生存に寄与していることが判明した。実際IL-34をKOすると、マウス腫瘍モデルにおいて薬剤耐性が解除された。また、ヒト肺がん検体を検討した結果、stage I, IIと比較的初期の肺がん症例でも約25%でIL-34の高発現が認められた。IL-34の発現とM2マクロファージ浸潤には関連があり、両方を認める症例は他のグループに比し有意に

予後が悪かった (Baghdadi et al. Sci Rep 2018)。我々はがんにおけるIL-34発現に関してさらに検討を進め、卵巣がんにおいても薬剤耐性化に伴いIL-34の発現が上昇し予後の悪化と関係すること (Endo et al. submitted)、悪性黒色腫においてニボルマブ投与後転移をきたした症例においてIL-34の発現が顕著に上昇していること (Han et al. Inflammation and Regeneration, in press) などを見出している。これまでの解析から、我々は「IL-34はがんの悪性化・難治化に関与している」という仮説を立て、現在鋭意検討中である。これまでのところ、動物実験ならびに臨床検体を用いた解析から仮説を支持する知見が得られつつあり、IL-34をターゲットにした新規診断法・治療法の開発につながることを期待し検討を進めている。

近年発展が著しい免疫療法であるが、このような新しい分子の研究が進み、より効果の高い併用療法が見出されることが、今後10年間の大きな課題であると考えている。



## 海外だより

### - 「個体のシステム免疫学」の開拓を目指して アメリカ・ボストンから -

Massachusetts General Hospital / Broad Institute

角木 基彦



Chevrierラボのメンバー。右端がChevrier博士。左端が筆者。

「免疫現象をシステムとして捉えたい」恩師岩倉洋一郎先生が仰っていた言葉です。ビッグデータ生物学の波が起こりつつあるのをひしひしと感じていた私は、妻のボストン留学決定を機に、システム免疫学の分野に飛び込む決意をしました。研究室探しに苦戦していた私に、妻は当時の所属先であった東京大学医科学研究所へ、気鋭のシステム免疫学者であるNicolas Chevrier博士がセミナーに来ることを教えてくれました。直談判の結果、採用していただけることとなり、私はシステム免疫学者としての第一歩を踏み出すこととなったのです。ハーバード大学FAS Center for Systems BiologyのChevrier研究室は、常勤がボスとポスドク2人という小さなラボでしたが、システム免疫学の手法に熟達した博士と、マウスモデルの研究に長けた私は、網羅的遺伝子発現解析を個体レベルに応用することによる「免疫応答時の臓器間コミュニケーションの解明」というかなり挑戦的な課題に取り組み、ワクチン免疫時における新たな臓器間コミュニケーションを見出すことに成功し、「個体のシステム免疫学」という新たな分野の可能性を示すことができました。2017年秋、Chevrier博士はシカゴ大学に栄転され、私自身は妻とともにボストンに残り、MGH/Broad

InstituteのRamnik Xavier教授の元で、個体のシステム免疫学の手法をさらに発展させるべく、総勢100人近くの構成員とともに遺伝子(タンパク質)非依存的な臓器間コミュニケーションの研究を行っております。

ここボストンの研究室では、大型実験機器の共有や共同研究が盛んで、開放的な雰囲気の中で研究を迅速に推進できます。結果重視で、生活態度や風貌は全く意に介さないところも、自由の国ならではの感じます。冬の寒さと家賃の高さが堪えますが、安全で暮らしやすく、多くの著名な研究者たちが次から次へ発表する新しい研究の潮流を垣間見られる大変刺激的な場所です。このような恵まれた環境下で、二人のボスからは、「大局観をもって研究に臨むこと」と「挑戦的な課題に臆せず飛び込む勇気」を教えていただきました。今後も「個体のシステム免疫学」を切り拓けるように邁進してまいりたいと思っております。

最後に、留学を快諾してくださった岩倉先生および本執筆の機会を与えてくださった西城忍先生、編集の先生方にこの場を借りて御礼申し上げます。



# 新しい研究室を開くにあたって



理化学研究所・統合生命医科学研究センター・  
免疫恒常性研究チーム

秋山 泰身

## ご挨拶と今後の抱負 ～武田信玄公と私～

平成29年7月より、理化学研究所・統合生命医科学研究センター・免疫恒常性研究チームを担当させていただいております。これまでご指導いただきました東京大学医科学研究所 井上純一郎教授、早稲田大学先進理工学部生命医科学科 仙波憲太郎教授、熊本大学薬学部 大塚雅巳教授に深く御礼申し上げます。上記の先生方以外にも、大変多くの先生方からのご指導やご激励をいただきました、この場をお借りして御礼申し上げます。また理化学研究所・統合生命医科学研究センターの先生方、さらには免疫学会所属の先生方には、これからも大変お世話になることが多いかと思っております。ご指導ご鞭撻のほど、よろしく御願ひ申し上げます。

そして話は戦国時代に遡ります。今の山梨県、昔の甲斐の国に武田信玄という武将がおりました。武田信玄公は大層優れた武将であり、京の都に登って天下統一するとの野望を持っていましたが、残念なことに夢はかないませんでした。ご存知のように、織田信長、豊臣秀吉、徳川家康へと天下は回ります。武田信玄公が、なぜ天下を取れなかったか… 様々な考えがあると思いますが、著名な歴史小説家の1人は、彼が甲斐の国で生まれたからだ、と言っています。

甲斐の国は京から遠い。また北には上杉謙信、南には今川義元という強敵に挟まれ、京の都へ登るには、彼らをなんとかしなくてはいけない。つまり、武田信玄という武将そのものは大変優秀であったが、その当時の“環境”が彼を天下人にさせなかったのだ、と。

現在、私は胸腺機能に重要な環境を形成する上皮細胞の研究を行っています。今後も、免疫システムの恒常性維持や機能に必要な環境を制御する細胞に着目して研究を進めていきたい、と考えております。そして、それを行う上で、医科学研究所に続いて理化学研究所・統合生命医科学研究センターという、素晴らしい環境を与えていただいております。そうなりますと、あとはXXXX次となりますでしょうか…。なお、一緒に研究して下さる研究員、大学院生の方を募集しております。

E-mail taishin.akiyama@riken.jp



北海道大学医学部免疫学教室  
テキサスA&M大学微生物免疫学

小林 弘一

## ～ボストン、テキサス、 そして札幌へ

アメリカ在住19年で、北海道大学医学部免疫学(元細菌学)の6代目教授として 着任することになりました。これが3回目ですが、日本の研究室は初めてです。私は千葉大医学部卒業後、内科研修を経て(第二内科、吉田尚、斎藤康教授)、1994年に徳久剛教授(現千葉大学学長)の元で免疫学の研究を始めました。当時の千葉大は、谷口克、斎藤隆、徳久剛先生の3教授の元、菅野、小関、大野、宮武、荒瀬、中野、幡野先生といった今から考えると錚々たる面々が若手として活躍中で、私達学生にも研究室の壁を超えて相談に乗って下さっていました。大学院修了後、イェール大学のRichard Flavell先生の研究室にて自然免疫の研究を行いました。まだTLRのリガンドもわからず、NLRの存在も知られてなかった頃です。幸い 共同研究者にも恵まれ、2004年に研究室をハーバードのダナファーバー癌研究所に持つことができました。ハーバードは教官へのプレッシャーが非常に強い反面、素晴らしい同僚がたくさんおり、とりわけ免疫学プログラムは学生にとっては天国のように思えます。ハーバードでは8年過ごし、自然免疫や、炎症性疾患の原因解明、特にクローン病の発症モデルの作成と遺伝学的機序などを明らかにしました。2012年には、テキサスA&M大学に移りました。テキサスA&Mはキャンパス内に大学の空港や10万人収容のスタジアムを有していたりとスケールが大きい大学で、大学財団資金は110億ドル(1位はハーバードの350億ドル)、研究予算年間10億ドルと研究面でもスケールの大きい大学です。教室の研究ですが、自然免疫に加え、MHC遺伝子の発現制御をメインテーマとしています。クラスIIの発現制御因子であるCIITAは1993年に同定されましたが、クラスIの発現制御因子(CITA=NLRC5)は私達が同定するまで長く未知でした。クラスIはCD8 T細胞の機能に必須のため、私たちの研究も広い分野に広がります。北大が私に声をかけて下さったのは、大学を国際化するためだと勝手に解釈させていただきました。無理やり兼任にしてもらい、授業の多くは英語で、さらには外国人講師にオンラインで授業をしてもらい、自分のテキサスA&M大学の姉妹研究室とオンライン合同ミーティングを行うなど勝手に改革を行っていますが、今後日本の医学部が国際的競争力を失わない様にするのは一筋縄ではいかないと危惧しております。免疫学会の先生方には今後多々ご指導願うことになるかと存じます。宜しく御願ひ致します。

E-mail kskobayashi@med.hokudai.ac.jp  
kobayashi@medicine.tamhsc.edu

# 「若手のひろば」

## 免疫活性化が情動行動に与える影響の解析

Metabolic shift induced by systemic T cell activation in PD-1-deficient mice perturbs brain monoamines and emotional behavior. *Nat Immunol.* 2017 Dec; 18(12):1342-1352



RIKEN  
統合生命医科学研究センター(IMS)  
粘膜免疫研究チーム

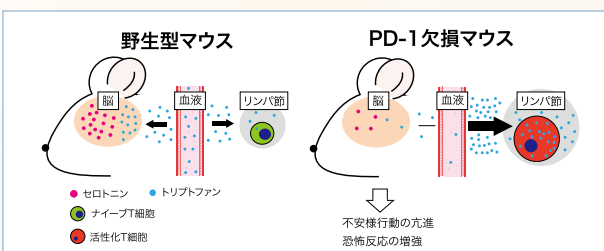
宮島 倫生

人間をはじめとする高等脊椎動物の体はさまざまな生理システムで構成されています。しかしながら個体を構成する生理システム間の相互作用については不明な点が多く残されています。本稿では近年明らかになった免疫システムによる脳神経システム制御機構の一端を紹介いたします。

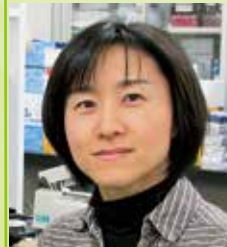
PD-1は主としてT細胞に発現する抑制性共受容体であり、PD-1欠損マウスではT細胞の恒常的な活性化が認められます。このPD-1欠損マウスを慢性的なT細胞活性化モデルとして利用し、免疫活性化が脳神経系に及ぼす影響を解析しました。

メタボローム解析により、PD-1欠損マウスではT細胞依存的に血中アミノ酸量が低下している一方で、リンパ節のアミノ酸量が増加していることが示されました。さらにPD-1欠損マウスのリンパ節ではT細胞の恒常的な増殖・活性化に加えて、活性化T細胞内へのアミノ酸取り込み量の増加が認められました。以上より、PD-1欠損マウスではリンパ節の活性化T細胞によるアミノ酸の細胞内への取り込み量の増加により血中アミノ酸量が低下することが示唆されました。アミノ酸はタンパク質合成やエネルギー産生に必要な一方で神経伝達物質の前駆体でもあります。そこで脳内アミノ酸濃度や神経伝達物質濃度を測定した結果、PD-1欠損マウスの脳ではチロシンおよびトリプトファン濃度の低下に加え、それらを前駆体とするドーパミンやセロトニンの濃度も低下していることが見出されました。セロトニンは不安や恐怖といった情動行動を制御する神経伝達物質であることからPD-1欠損マウスの不安様行動および恐怖反応を解析しました。オープンフィールド試験および高架式十字迷路試験の結果、PD-1欠損マウスでは不安様行動が亢進していることが示されました。一方で恐怖条件付け実験の結果、PD-1欠損マウスでは恐怖反応が増強していることも明らかになりました。以上の結果よりアミノ酸量変化を介した免疫系活性化に伴う情動行動の変化が示されました。

重篤な慢性感染などにより恒常的に強い免疫活性化が生じるのは個体にとっての異常事態です。正常な脳機能や行動を犠牲にしてまでも免疫系にアミノ酸のような栄養を集中させるのは、個体の生存・維持という観点からすれば当然のことなかもしれません。今後は免疫系の活性化に起因するメタボローム変化が精神疾患等の原因になりうるのかという点について明らかにしていきたいと考えています。



PD-1欠損マウスでは、リンパ節でのT細胞の恒常的な増殖・活性化によりアミノ酸のT細胞内への取り込み量が増加する。これにより血中のアミノ酸量の低下、さらにはセロトニンのようなアミノ酸を前駆体とする神経伝達物質の脳内濃度の低下が引き起こされて不安様行動の亢進や恐怖反応の増強へとつながる。



大阪大学微生物病研究所免疫化学分野  
現所属 金沢医科大学免疫学講座

齋藤 史路



大阪大学免疫学フロンティア研究センター  
免疫化学  
現所属 金沢大学先進予防医学研究センター  
免疫・マイクrobiオーム部門

平安 恒幸

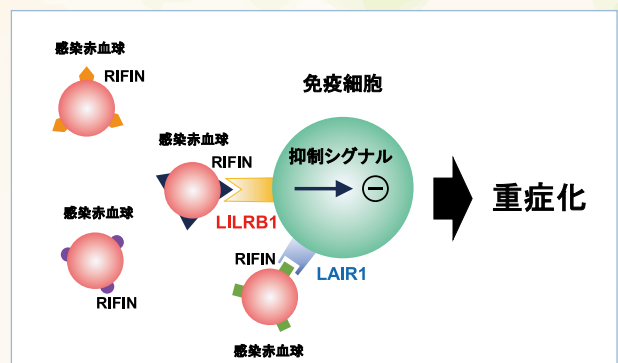
## 熱帯熱マラリア原虫の抑制化レセプターを利用したマラリア重症化メカニズム

Immune evasion of *Plasmodium falciparum* by RIFIN via inhibitory receptors *Nature* 552 (7683):101-105, 2017

マラリアは、未だ人類が克服できていない感染症の一つであり、重症化すると生命をも脅かす。マラリアの病態は、マラリア原虫が感染することで引き起こされるが、何度マラリア原虫に感染しても十分な獲得免疫が成立しない。したがって、マラリア原虫によるなんらかの免疫抑制機構が存在するのではないかと考えられるが、依然として不明な点が多い。そこで我々は、免疫抑制のキーとなる免疫抑制化レセプターに着目し、マラリア原虫の免疫抑制機構の解明に取り組んだ。

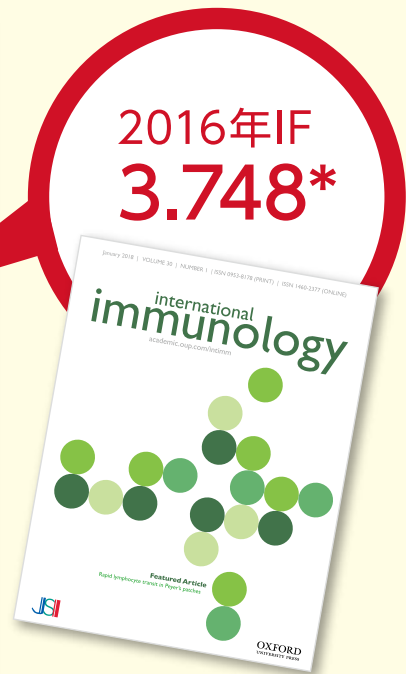
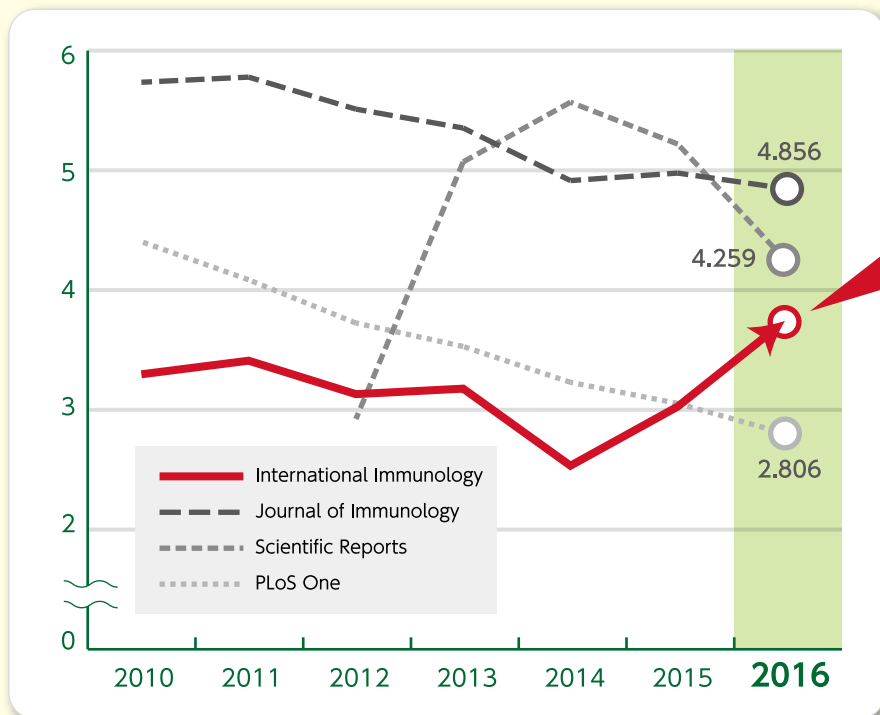
本研究で我々は、様々な抑制化レセプターと熱帯熱マラリア患者由来のマラリア原虫感染赤血球との相互作用を調べたところ、抑制化レセプターLILRB1がマラリア原虫感染赤血球に結合することを見出した。その後、質量分析法を行ったところ、マラリア原虫感染赤血球に発現するLILRB1のリガンドがRIFINであることがわかった。RIFINは150以上の遺伝子からなる多重遺伝子ファミリーであり、これほど多くのRIFINをもつ意味やその機能についてはほとんど判っていない。そこで、RIFINの機能を調べるために、様々なRIFINのトランスジェニックマラリア原虫を作成し解析したところ、LILRB1と結合するタイプと結合しないタイプのRIFINが存在することがわかった。また、LILRB1と結合するRIFINはB細胞におけるIgM産生量を著しく減少させ、NK細胞の活性化を抑制した。さらに、軽症マラリア患者に比べて重症マラリア患者の感染赤血球には有意にLILRB1のリガンドが発現していることが分かった。また、この研究の過程で、LILRB1だけでなく、抑制化レセプターLAIR1もLILRB1と結合しないタイプのRIFINに結合することが明らかとなった。

以上の結果から、熱帯熱マラリア原虫のRIFINは宿主の様々な抑制化レセプターを利用するために遺伝子の数を増やして進化させ、マラリアを重症化させていることが明らかとなった。マラリアにはまだ有効なワクチンが存在していないため、本研究はマラリア原虫による免疫抑制機構を標的にした新たな治療薬や予防効果の高いワクチンの開発に貢献することが期待できる。



熱帯熱マラリア原虫のRIFINが様々な抑制化レセプターのリガンドとなり、マラリアを重症化させている。

# インパクトファクター上昇中!



2016年IF  
**3.748\***

**1 インパクトファクター上昇中!**

International Immunologyの2016年インパクトファクターは3.748\*で、あのJournal of Immunologyに迫る勢いです。

**2 短い査読期間**

2017年は査読日数が投稿から初回判定まで平均13.2日と、これまでで最も短くなりました。

**3 著者の費用負担がゼロ**

以前より投稿料・掲載料・オンライン版のカラー印刷は無料でしたが、2018年よりオンライン出版のみとなったためカラー印刷費用もなくなり、著者の費用負担がゼロになりました。

## ✍ エディターからひとこと

それぞれの研究分野で信じられているセントラルドグマがあり、オリジナルなものを投稿しても、「いいジャーナル」に通らないことがあると思います。それでも研究成果をパブリッシュしてクレジットを取っていかねばならない局面はありますので、ぜひそういった機会にInternational Immunologyを考えていただければと思います。

我々はサイエンティストがエディターを担当していますので、フェアかつオリジナリティを高く評価するスタンスにあります。トレンドにとらわれず、本当にいい仕事を世に出すお手伝いをできればと考えております。

(Associate Editor山崎晶、2017年International Immunologyランチョンセミナーより)

## ▶ セミナー動画無料公開中!

上記山崎先生の講演をはじめ、3名のAssociate EditorがInternational Immunologyの注目すべき論文を解説する「2017年International Immunologyランチョンセミナー」の動画をウェブサイト上で無料公開しています。ぜひご覧ください。

[https://academic.oup.com/intimm/pages/luncheon\\_seminar\\_2017](https://academic.oup.com/intimm/pages/luncheon_seminar_2017)



●International Immunology ウェブサイト：<https://academic.oup.com/intimm>  
 ●投稿に関するお問合せ：International Immunology 編集室（大阪大学 免疫学フロンティア研究センター内）[ii.editorialoffice@oup.com](mailto:ii.editorialoffice@oup.com)  
 \*2016 Journal Citation Reports® (Clarivate Analytics, 2017)

# ケモカインのプロトタイプ、IL 8 発見物語



東京大学大学院医学系研究科分子予防医学分野 松島 綱治

IL 8の発見には少し複雑な背景がある。1980年当初から、NIDR、NIHの研究者らによって活性化白血球の培養上澄中には好中球や単球などに対する遊走因子があることが報告されていた。しかし、免疫学者にとってその生物学的意義はまったく判らず、白血球遊走はin vitro artifactではないかと思われていた。私が、NIHに留学する直前、Joost J. Oppenheim(Joeと呼ぶ)の研究室からは皮膚角化細胞が産生するIL 1の部分精製物に好中球遊走活性があること、イタリアのAlbert MantovaniのグループからはTNFに好中球・単球遊走活性があることが報告された。しかし、私の精製したIL 1 alpha, IL 1 betaにそんな活性がないことが、白血球遊走因子を長らく研究していたEdward Leonard(Edと呼ぶ)に調べてもらうことによって判明した。もちろん、私は直ちに活性化白血球培養上澄中に存在する好中球遊走因子を精製しようとEdに提言したが、これは自分でやりたいと言って4-5年が無駄に経過した。そこに、熊本大学から吉村禎造君がEdの研究室に留学してきた。吉村君に好中球遊走因子に関わるEdとの経過を話し、共同でその本体を突き止めることを提案した。まず、私の精製IL 1、遺伝子組み換え型IL 1、TNFに報告されているような好中球遊走活性がないことを再確認し、私がもっていた大量の正常人血液を用いて、生化学的にその本体を同定する仕事に着手した(もちろん、このプロジェクトはEd、Joeに内緒のプロジェクトであった)。HPLCゲルろ過法で容易にIL 1/TNF活性と好中球遊走活性が分離できた。その後、3ヶ月ぐらいで4Lの培養上澄から100ugの見かけ上純粋な好中球遊走活性を有しIL 1/TNF活性を全く有さないたんぱく質が精製できそのアミノ酸配列もアミノ末端から42個決まった。しかし、4Lの培養上澄から100ugとはIL 1の精製の時の数十倍の収量であり、好中球遊走活性が見かけ上の精製物中1%の混入物による可能性を否定できなかった。世界で最初に物を言う難しさである。そこで、1)好中球遊走活性がmonoclonal antibodyで中和、もしくはmonoclonal antibodyを用いてaffinity purificationできるか、2) cDNA cloningを行い、そこから演繹される分子を化学的に全合成もしくは、遺伝子組み換え型蛋白を発現し活性を確認するかいずれかで、私たちが得たものが正しいことを証明し、その後論文発表することにした。結果的には、私たちはこれら全ての作業を速やかに完了し、1987年の12月のProc. Nat. Acad. Sci., USAに発表した。現在、一部にSandozと共同研究していたスイスのMarco Baggioliniらが私たちと同時に好中球遊走因子、IL 8を発見したとする人たちがいるがそれは間違いである。彼らは1987年10月ハワイ、カウアイ島で行われた国際学会、Leukocyte Biologyで吉村君が口頭発表し、私たちの好中球遊走因子の精製とその部分アミノ酸配列を観て(Sandozの研究者がなんとその座長をしていた)、スイスに帰国後慌てて精製、部分アミノ酸配列解析し私たちと同じものを追いかけていたことを確認した。NCIの私たち宛てに手紙で、共同研究の申し入れとcDNAの供給を

求める一方、速報誌BBRCに同じ12月好中球遊走因子の精製を発表した次第である。

## IL 8のcDNAクローニング

1980年代は分子生物学的技術、バイオテクノロジーの免疫学分野への導入が行われた。免疫反応・生体防御反応にかかわる様々な生理活性物質が精製されそれらの遺伝子クローニングがなされ始めた。私は、免疫学分野には生化学方面から入ったために研究の当初は微量生理活性物質の純化とそれを通じた構造決定に徹した。一方、いつか自分たちが新規な蛋白質を発見した時は、自分でcDNAクローニングを行おうと心に誓っていた。IL 8の精製とともに、その時が来た。他人に任せたことによるIL 1の遺伝子クローニングの敗北を教訓に、直ちにLPS刺激ヒト単球cDNAライブラリーの作成から、アミノ酸部分配列に基づくオリゴプローブを用いたライブラリースクリーニング、cDNA配列決定まで全て自分自身で行った。もちろん、この仕事にはこれらの技術を持っていた研究者、とりわけ森下和広(現宮崎大学教授)、小林芳郎(現東邦大学教授)らが手ほどきをしてくれた。さらに、遺伝子組み換え型蛋白の大腸菌での大量発現には大日本製薬の山田正明氏らに多大な協力をいただいた。私たちはNIHの2つの研究室との共同研究にてこの遺伝子組み換え型IL 8を用いて1年以内にNMRとX線結晶構造解析にてIL 8の3次元構造を明らかにした。歴史的にはNMRがX線結晶構造解析に先行した初めてのケースとなった。1988年の段階で既に構造解析を基礎として活性部位を予測し、それに基づく拮抗剤を作ろうという作業を行っていた。

## ケモカイン発見の意義

局所炎症・免疫反応時に不可避に起こっている事象は、生体侵襲を受けた組織への特異的白血球サブセットの浸潤であり、この白血球浸潤無くして、炎症免疫反応は成立しない。別の言葉で言えば、安全な特異的白血球浸潤を制御する方法を提供できれば多くの疾患治療が従来の薬剤とは全く異なる方法で可能になる。歴史的には炎症・免疫反応時の最も基本である特異的白血球の組織浸潤機序は永く不明であったが、私達のケモカインの発見と細胞接着因子に関する仕事によりその謎が基本的に解けた、と言っても良い。ケモカインの発見により、概念的にも様々な炎症・免疫疾患研究が今までの固定病理標本を用いた静止画像研究から、細胞の動的移動・相互作用を見据えた動画的世界に変換した。ケモカインによる炎症・免疫反応のspatio-temporal control(時空間制御)の実態がリアルに実証される中で炎症(自然免疫)と獲得免疫が不可分なものとだれもが認めるようになった。さらに、ケモカイン受容体CXCR4、CCR5がHIV感染co-receptorであることが判明したことはAIDS研究に大きなインパクトを与えた。

## 第20回 免疫サマースクール 2018 in 指宿

# 「免疫維新～知のマグマを解き放て～」

教育推進委員会では、毎年夏に、次世代の免疫学を担う若手の育成を目的として『免疫サマースクール』を開催しており、今年で20回目を迎えます。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、免疫学の歴史から最先端のトピックまで学ぶことができます。本スクールは泊まり込みスタイルで行われ、参加者同士はもとより、講師の先生方とも膝を突き合わせて交流できる貴重な機会です。対象は、学部学生、大学院生、若手研究者、臨床医で、初学者の方にも対応したプログラムとなっております。免疫に興味がある、もっと深く学んでみたいという方は是非、この免疫サマースクールにご参加下さい。

今年のスクールは鹿児島県の温泉地として有名な指宿市で開催いたします。今年の夏、南国情緒溢れる大自然の中で心身をリフレッシュしつつ、免疫学やサイエンスの未来について熱く語り合いませんか？

## 第20回 免疫サマースクール 2018 in 指宿

会 期：平成30年8月20日(月)～23日(木)

会場・宿泊先：指宿ベイヒルズ (鹿児島県指宿市東方5000番地)

参加費：一般 42,000円 / 大学生・大学院生 32,000円

(スクールアシスタントは2,000円引き)

参加登録：3月中旬～5月初旬を予定 (詳細はホームページをご確認ください)。

最新情報は公式ホームページにてご確認ください!

<https://ss2018-jsi.jimdo.com/>

**スクールアシスタント(SA)募集：** サマースクールへの2回目の参加はSAとしてお手伝いいただける場合のみ可能です。参加登録時にSA希望としてご応募ください。

オーガナイザー：[日本免疫学会教育推進委員会メンバー]

安友 康二 (徳島大学)  
河合 太郎 (奈良先端科学技術大学院大学)  
反町 典子 (国際医療研究センター研究所)  
高岡 晃教 (北海道大学)  
原 博満 (鹿児島大学)  
山下 政克 (愛媛大学)

お問い合わせ先：

免疫サマースクール 2018 事務局  
オーガナイザー代表 原 博満  
鹿児島大学大学院 歯学部総合研究科 感染防御学講座 免疫学分野  
〒890-8544 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1  
TEL：099-275-5305  
Email：ss2018-office@umin.ac.jp



### 免疫サマーインターンシップ

サマースクール参加者限定で、国内外の免疫学ラボで実際の免疫学研究を体験することが出来ます。詳細は上記公式HPまで。

**めん えき**  
**免疫 ふしぎ未来 2018**

入場無料!

研究者と話そう!  
もっと知ろう!  
免疫学!!

開催日 2018.8/5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細胞を顕微鏡で観察してみよう  
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

感染症やガンと戦ってわたしたちの体を守ってくれる免疫。その一方で、自己免疫やアレルギーといった病気の原因にもなってしまうのはなぜ? 免疫ふしぎ未来、今年もやります。免疫学者と楽しく話をしながら、不思議な免疫のしくみ、もっと知ってみませんか?

主催 特定非営利活動法人 日本免疫学会  
Tel: 03-5809-2019 Fax: 03-5809-2089 <http://www.jsi-men-ek.org>

## めん えき 免疫 ふしぎ未来 2018 開催のご案内

日本免疫学会のアウトリーチ活動の一環として、「免疫ふしぎ未来2018」を8月5日(日)に日本科学未来館7階にて開催いたします。2007年に始まった本活動も今年で11回目を迎えます。今年は「研究者と話そう! もっと知ろう! 免疫学!!」をキャッチフレーズに、研究者と一般の方々が免疫についてより楽しく深く語り合う機会にしていきたいと思えます。実行委員会を通じて、新しい担当やアトラクションを設置し、時代に沿った盛り沢山の内容に作り上げていきたいと考えております。本活動について、ご理解・ご支援いただいている坂口志文・理事長、久保允人・科学コミュニケーション委員長並びに実行委員・アドバイザーの先生方にこの場をお借りして御礼申し上げますとともに、日本免疫学会会員の皆さまにおかれましては協力員ボランティアへの参加やお知り合いの方々への認知を通して、「免疫ふしぎ未来2018」へのご支援・ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

「免疫ふしぎ未来 2018」実行委員長 渡会浩志  
東京大学医科学研究所・幹細胞セロミクス分野

# Information

## ・第47回日本免疫学会学術集会について

会 期：2018年12月10日(月)・11日(火)・12日(水)

会 場：福岡国際会議場

演 題 登 録 予 定／6月8日(金)～7月13日(金)

事前参加登録予定／7月2日(月)～11月9日(金)

URL:<http://icongroup.co.jp/47immunology/>

### 実行委員会

会 長：山本 一彦 (理化学研究所)

副 会 長：大野 博司 (理化学研究所)

副 会 長：田中 良哉 (産業医科大学)

副 会 長：藤尾 圭志 (東京大学)

## ・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。

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。皆様のご協力のお蔭で、本学会は2016年11月7日をもって、本認定特定非営利活動法人として認定されましたが、本認定期間においても、より多くの方々(毎年100名以上)からの寄附があることが認定継続の要件となっております。

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手数料は無料(全額学会負担)**となりましたので、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 坂口 志文

## ・第46回日本免疫学会学術集会ベストプレゼンテーション賞

受賞者は、学会ホームページ <http://www.jsi-men-eki.org/scientist/info.htm> および、第46回学術集会ホームページ <http://www.icongroup.co.jp/immunology/> にて、紹介しております。

なお、本賞は、BioLegend様、Tomy Digital Biology様、Sanofi様によって支援されています。

## ・受賞のおしらせ

☆平成29年度 文化功労者 ・大阪大学 坂口 志文 氏



[ 編集後記 ]

From  
the  
Editor



国立研究開発法人  
医薬基盤・健康・栄養研究所

國澤 純

五輪でのメダルラッシュと例年にない大雪という「熱さ」と「寒さ」が話題となった冬を終え、気持ちの良い新緑の季節となりました。会員の皆様はいかがお過ごしでしょうか。今号より、山崎晶先生の後任として編集長を担当します國澤です。総勢15名の編集委員の先生と事務スタッフと共に、皆様楽しんでいただけるニュースレターの作成を進めていきたいと思っております。よろしく申し上げます。

今号は、昨年の学術集会で大会長を務められた烏山先生のご挨拶からのスタートでした。多くの方が仙台国際センターでの盛り上がり思い出されたのではないのでしょうか。また特集は、保仙先生のゲストエディターによる「がん免疫」です。すでに実用化が始まり、今後益々の発展が期待されます。その他、松島先生による「発見ものがたり」や免疫学会の各賞を受賞者からのお言葉、新しく研究室を立ち上げられた先生からのご挨拶など、皆様に「次は我こそ!」とっていただけるメッセージが盛り沢山になりました。次号もお楽しみに!!

RIKEN IMS-JSI 2018



理研-免疫学会共催 第13回 国際免疫シンポジウム

# Checkpoint in medical science and its technology

開催日程： 2018年6月7～8日

開催場所： 東京大学伊藤謝恩ホール

事前登録： 2018年3月1日～5月17日

参加料無料



- Taishin Akiyama (RIKEN IMS)
- Vassiliki A. Boussiotis (Harvard Medical School)
- Piero Carninci (RIKEN IMS)
- Stefano Casola (IFOM)
- Florent Ginhoux (A\*STAR)
- Hai Qi (Tsinghua University)
- Masahira Hattori (RIKEN IMS)
- Tasuku Honjo (Kyoto University)
- Maria A. Curotto De Lafaille (NYU)
- Valerie O'Donnell (Cardiff University)
- Toshihiko Ogura (Tohoku University)
- Hiroshi Ohno (RIKEN IMS)
- Mariko Okada (Osaka University)
- Takaharu Okada (RIKEN IMS)
- Nicole Soranzo (Wellcome Trust Sanger Institute)
- Heiichiro Udono (Okayama University)
- Roser Vento (Wellcome Trust Sanger Institute)
- Sho Yamasaki (Osaka University)

\*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/2018/>

主催 理化学研究所 生命医科学研究センター(IMS)、日本免疫学会 (JSI)

JSIニューズレター編集委員

國澤 純 医薬基盤・健康・栄養研究所	鈴木 一博 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター
山崎 晶 大阪大学微生物病研究所 九州大学生体防御医学研究所	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
清野 研一郎 北海道大学 遺伝子病制御研究所	本田 哲也 京都大学大学院 医学研究科
山下 政克 愛媛大学大学院 医学系研究科	田中 正人 東京薬科大学 生命科学部
村松 正道 金沢大学医薬保健学 総合研究域医学系	濱崎 洋子 京都大学大学院 医学研究科
岡田 峰陽 理化学研究所 統合生命医科学研究センター	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
竹内 理 京都大学 ウィルス研究所	柴川 健 ワシントン大学医学部
西城 忍 千葉大学 真菌医学研究センター	

編集アシスタント 上瀧 美容

日本免疫学会事務局

〒101-0024 東京都千代田区神田和泉町1-4-2 KUMAKIビル 2F TEL:03-5809-2019 FAX:03-5809-2089 <http://www.jsi-men-eki.org/>