



Autumn 2018/10/19
日本免疫学会会報

The Japanese Society for Immunology Newsletter

本庶 佑先生
ノーベル生理学・医学賞受賞
おめでとうございます



特集+とくいわざ 大規模ゲノム解析



CONTENTS

学術集会へのお誘い	山本 一彦	P2
特集+とくいわざ「大規模ゲノム解析」	岡田 随象 鎌谷 洋一郎 小川 誠司 藤尾 圭志 服部 正平	
Tadamitsu Kishimoto International Travel Award 受賞者		P5
きぼうプロジェクト受賞者		
学会報告	伊川 友活 宮島 倫生	P6
若手のひろば	榛葉 旭恒 姜 秀辰	P7
海外だより	加藤 博己	P8
新しい研究室をひらくにあたって	大谷 直子 遠藤 裕介 宗 孝紀	
第20回 免疫サマースクール2018 in 指宿 報告記	原 博満 庄司 日和 船津 謙	P10
免疫ふしげ未来2018 開催報告	渡会 浩志	P12
免疫学発見物語	長澤 丘司	P13
Information 編集後記		P15

第47回 日本免疫学会 学術集会へのお誘い

理化学研究所
生命医科学研究センター

山本一彦



2018年12月10日～12日、福岡・国際会議場における第47回日本免疫学会学術集会の会長を務めさせていただく、理化学研究所の山本です。大野(理研)、田中(産業医大)、藤尾(東大)の副会長とともに、より良い学術集会になるよう、鋭意努力を致しております。

申し上げるまでもありませんが、免疫学は生物学の重要な領域であるとともに、医学、歯学、薬学、獣医学などにおいて疾病の基礎医学と臨床医学に關係する幅広い学問です。生体の恒常性維持になくてはならない免疫システムは、それだけの閉じたシステムではなく、腸内環境など内因的、外因的な要素、神経系など他のシステムとのコミュニケーションを通じて大きく開いたシステムであることが分かりつつあります。これらを大きく俯瞰して、各分野内のお互いの情報交換や分野間での情報交換、さらに他の領域の進歩を取り入れながら、学問全体を進展させるとともに、参加される学会員の一人ひとりが飛躍していくことが、学術集会の原点であろうと思います。

九州とは言え12月の福岡は寒いです。コートを着て外を歩くことなしにすべての会場を移動できるよう、多少手狭でも、コンパクト化を図ってみま

した。「おしくらまんじゅう」の熱気を含めて、免疫学の議論が盛り上がるこことを期待しています。そして、シンポジウム、ワークショップ、ポスターセッションと終日免疫学と向き合った後は、ふと息を抜いて開催地をエンジョイし、お互いにフランクな情報交換することも、また楽しいひと時であろうと思います。そんなことをお手伝いする意味で、昨年復活した会員懇親会を今回も企画することに致しました。博多だけでなく九州各地の名物も取りそろえようと考えております。ご期待ください。

また、今年は、日本消化器免疫学会の先生方のご協力で、共同シンポジウムを企画致しました。免疫学会の事前登録をしていただければ、その登録証で、12月9日にアクロス福岡での日本消化器免疫学会の午前・午後の二つのシンポジウムに参加でき、そして12月10日の国際会議場での本学会では、午前、午後と二つのシンポジウムが、「消化管、バリア、腸内細菌と免疫学」のトピックスで行われます。この領域の醍醐味を十分に堪能することができますので、是非ご期待いただけたら幸いです。

ワークショップとポスターへの投稿演題数は昨年より若干増加しました。皆様の多数のご参加をお待ちしております。

特集+とくいわざ ～大規模ゲノム解析～

遺伝統計学による 免疫疾患の病態解明

皆さんは、遺伝統計学という学門をご存じでしょうか。遺伝統計学は、遺伝情報と形質情報の関わりを、統計学の観点から評価する学問分野です。古くはメンデルによる遺伝の法則の発見まで遡る学門ですが、次世代シーケンサーの登場に象徴されるゲノム配列解読技術の発達に伴い、近年では大規模ゲノム・エピゲノムデータを対象とした生命情報科学としての側面も見いだされています。多くのヒト免疫疾患において、遺伝的背景が発症に関わっており、大規模疾患ゲノム解析を通じて、数多くの疾患感受性遺伝子が同定されています。

私達は、遺伝統計学を通じて、疾患ゲノム情報から免疫疾患の病態解明にどこまで迫れるか、をテーマに研究活動を行っています。最近、大規模疾患ゲノム解析結果を多彩な細胞組織由来のオミクス情報を分野横断的に統合することで、疾患の組織特異性を明らかにすることが可能になってきました。例えば、欧米人集団の肥満においては中枢神経系の関与が大きい一方、日本人集団の肥満においてはCD19⁺ B細胞の関与が認められること(Akiyama et al. *Nat Genet* 2017)、制御性T細胞の関与が強いヒト免疫疾患としてバセドウ病が挙げられること(Kanai et al. *Nat Genet* 2018)、などです(図参照)。疾患ゲノム情報を活用して、新たなゲノム創薬へつなげる可能性も見いだされています(Okada et al. *Nature* 2014, Rainer et al. *Nat Genet* 2018)。疾患同士のつながりを俯瞰することも可能で、関節リウマチについては統合失調症と、CD4 T細胞を介した遺伝的背景の負の相関があるようです(Lee et al. *Int J Epidemiol* 2015)。

研究活動を続ける上で重要なのは、免疫学のプロフェッショナルの先生方から頂くアドバイスだと感じております。情報解析技術はあくまでツー

大阪大学大学院
医学系研究科
遺伝統計学

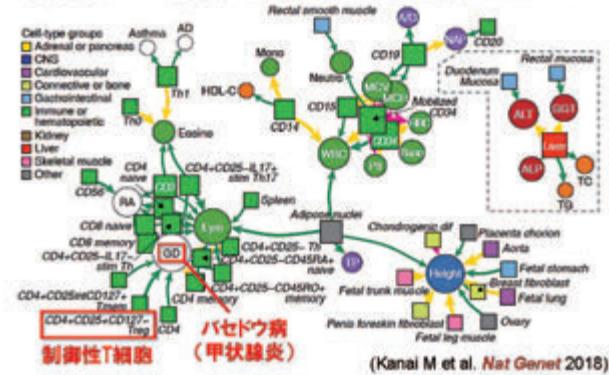
岡田 随象



ルであり、大事なのは、ツールを駆使してどのような学問的な課題に取り組むか、という点にあります。また、細分化された(ように素人目には感じられる)免疫細胞のサブセットについては、私の知識では解釈が及ばないことが多い、解析結果を携えて免疫学の先生方の研究室にお邪魔させて頂くことも多く有り、大変感謝しております。解析結果はなるべく一般公開するように努めていますので、先生方のご研究に何かしらお役に立てれば幸いです。

私たちの研究活動はコンピューターを相手にしたドライの研究が主体です。実際にモデル生物や免疫細胞を目で見る機会はないわけですが、だからこそ、免疫学の新しい発見に寄与できることがあるのではと思い、これからも頑張っていこうと思います。

横断的オミクス解析に基づく疾患と細胞組織のネットワーク



バイオバンクレベル GWASが 切り開く多因子 疾患遺伝子研究の新局面

京都大学大学院医学研究科

京都大学・マギル大学

ゲノム医学国際連携専攻

理化学研究所生命医科学研究センター

統計解析研究チーム

鎌谷 洋一郎



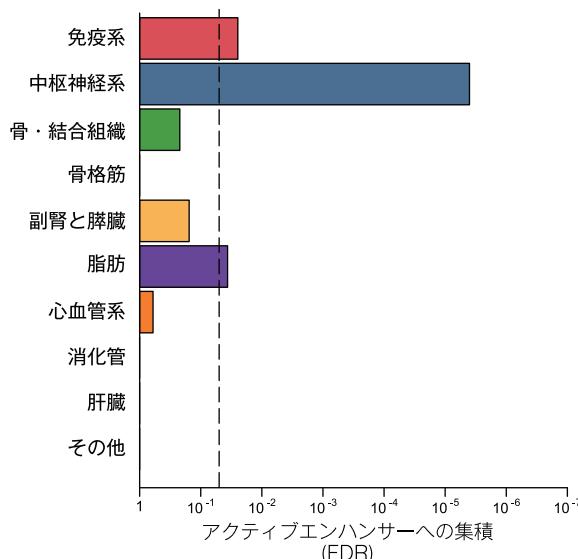
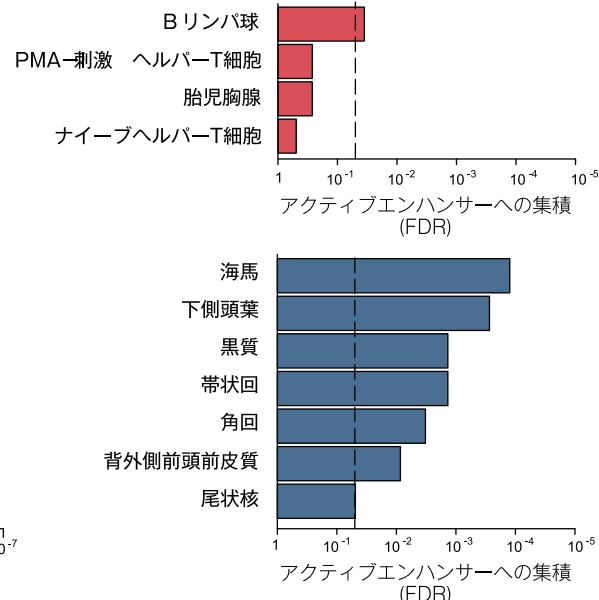
家系図を見るとメンデルの法則に従う発症様式を示している疾患がありますが、これらは一遺伝子に起きた強力な変異により発症し、単一遺伝子疾患などと呼ばれます。一方、単一遺伝子疾患でなくても、ほとんどの疾患は血縁関係が近いと共に発症しやすい傾向があります。このような疾患には2型糖尿病、心筋梗塞、気管支喘息、アルツハイマー病、多くの癌、関節リウマチなどが含まれ、これらを遺伝学の文脈では複雑性疾患（多因子疾患）と呼んでいます。20世紀初頭に、複雑性疾患は非常に多数の弱い遺伝因子と環境因子が作用して発症する、と提唱されました（ポリジェニック・モデル）。

複雑性疾患の遺伝的研究は単一遺伝子疾患と共に始まっており、HLAなどの関連は知られていましたが、21世紀に入って連鎖不平衡という遺伝学的性質を利用したゲノムワイド関連解析（GWAS）を行うことができるようになってから本格的な解明が始まりました。GWASのサンプルサイズは、2002年の日本からの初報告では94人でしたが、次第に数千人、数万人と増加し、そして現在はUK Biobank（UKBB）やバイオバンク・ジャパン（BBJ）などのバイオバンクにより数十万人規模のGWASが行われています。なぜこの人数が必要かといえば、「弱い遺伝因子」を同定するには人数を増やさないと、統計的なノイズとの区別がつきづらいからです。この人数レベルになってきたことにより、例えば我々も参加した心房細動の国際共同研究では97箇所の感受性座位の同定に至っています¹

し、肥満の指標であるBMIに関する我々のGWASでは200近い感受性遺伝子座²、さらに58の量的形質GWASでは合計して1400箇所を超える感受性座位を明らかにしています³。すなわち、ポリジェニックモデルは実証されたのです。

複雑性疾患の遺伝因子のリスク効果が弱いということは、遺伝因子の生物学的な役割を見出すのに困難があるという意味でもあります。しかし多数の感受性座位がわかつたことにより、我々遺伝統計学者は点で見ることではなく分布で見ることにより生物学的解釈を行うという手段を取り始めています。例えば我々のBMI GWASでは、感受性座位が中枢神経系、免疫系、脂肪組織の活性型エンハンサー領域に統計学的に有意に集積していることがわかりました。免疫系細胞の中では特にCD19⁺細胞のエンハンサーにのみ集中しており、体重調節における遺伝因子の影響はBリンパ球を介して働いている可能性を示唆します。このようなGWASの組織・細胞型特異性の中には、褐色細胞⁴や血管内皮細胞⁵において、GWASバリエントのエンハンサー効果に与える影響の実験的確認に至ったものも出現してきています。

また、バイオバンクレベルに達したデータを用いて、複雑性疾患の発症リスクを単一遺伝子疾患と同じレベルで予測できるようになったとの報告も出てきています⁶。いよいよ臨床応用に向けての議論が始まるとかもしれません。

a**b**

1. Roselli, C. et al. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nat. Genet.* 1 (2018). doi:10.1038/s41588-018-0133-9

2. Akiyama, M. et al. Genome-wide association study identifies 112 new loci for body mass index in the Japanese population. *Nat. Genet.* 49, 1458–1467 (2017).

3. Kanai, M. et al. Genetic analysis of quantitative traits in the Japanese population links cell types to complex human diseases. *Nat. Genet.* 50, 390–400 (2018).

4. Claussnitzer, M. et al. FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. *N. Engl. J. Med.* 373, 895–907 (2015).

5. Gupta, R. M. et al. A Genetic Variant Associated with Five Vascular Diseases Is a Distal Regulator of Endothelin-1 Gene Expression. *Cell* 170, 522–533.e15 (2017).

6. Khera, A. V. et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat. Genet.* 1 (2018). doi:10.1038/s41588-018-0183-z

～大規模ゲノム解析～

3'-UTRを介したPD-L1遺伝子発現調節とがん免疫回避

京都大学大学院医学系研究科
腫瘍生物学講座



小川 誠司

近年、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、あるいは抗CTLA4抗体といったチェックポイント阻害抗体によって、しばしば顕著な臨床効果を認めることができたことから、ヒトのがんの発症において、抗腫瘍免疫からの回避が決定的な役割を担うことが明らかとなっている。しかし、一体どのようなメカニズムによって、免疫からの回避が誘導されるのか、とくにチェックポイント阻害抗体に反応するような腫瘍で、なぜ、免疫監視が十分に機能しなくなっているのかについては、未だ不明な点が多い。今回、我々は、PD-L1遺伝子の3'-UTRがPD-L1発現調節に大きく寄与しており、がん細胞に生じた遺伝子再構成によって、3'-UTRが失われる結果、PD-L1が過剰発現することによって、がんの免疫監視からの回避が生ずることを見いだした。

成人T細胞性白血病(ATL)は、HTLV-1の感染によって生ずる極めて悪性度の高い末梢T細胞性腫瘍である。今回、49例のATL症例についてATL細胞のクローニング選択に関わる体細胞異常、とくに通常のエクソン領域の解析では解析の難しいゲノムの構造異常を、次世代シーケンサを用いた全ゲノムシーケンス解析によって解析したところ、興味深いことに、13例(約25%)の症例において、PD-L1遺伝子の3'-UTRに切断点の集積する構造異常が見いだされた。構造異常の様式としては、ゲノムの重複、欠失、逆位、あるいは転座など、様々な異常が認められたが、これらの転座においては、共通してPD-L1 3'-UTRの欠失が生ずること、また、腫瘍含量の少ない1例を除いて全例で、PD-L1の顕著な発現上昇が生じていることが明らかとなった。切断点の位置によって予測されるORFのC末端領域は異なるものの、全例で膜貫通領域は保たれており、実際、これら3'-UTRの異常を有するATL細胞において、PD-L1蛋白の細胞膜上での過剰発現が生じていることが確認される。また、CRISPR/CAS9による遺伝子編集により、PD-L1遺伝子の3'-UTRを破壊した細胞では、正常な3'-UTRを欠失したPD-L1転写産物の過剰発現が誘導されること、さらに、正常および変異アレルの両者を有するATL細胞を用いた検討により、3'-UTRを欠落したPD-L1転写産物が安定に存在することから、3'-UTR領域がPD-L1の発現を負に制御していることが示唆された。このことは、同様のメカニズムによるPD-L1の過剰発現とこれによる免疫監視からの回避が、他の腫瘍においても認められることが示唆されるが、実際、他の悪性リンパ腫を含む、様々ながん種PD-L1 3'-UTRの欠失を生ずる同様の構造異常が、低頻度ながら、12種類のがん種を含む32例(0.3%)の試料で確認された。特に、悪性リンパ腫では、病型により異なるが、8%から30%という高い頻度で異常が認められる。今回の研究結果は、3'-UTRがPD-L1の発現調節に重要な役割を担っているとともに、その構造異常によってPD-L1の過剰発現を介した免疫回避が生じていることを示唆するもので、チェックポイント阻害抗体の有効性を予測する新たなバイオマーカーとしての可能性に興味が持たれる。

遺伝子多型や遺伝子発現からヒト免疫に迫れるのか

東京大学大学院医学系研究科
内科学専攻アレルギー・リウマチ学

藤尾 圭志



私はリウマチ膠原病を専門とする内科医です。先日外来に10年來通院中の若いSLEの女性が安定していると判断して、ステロイドをほんの少し減量したところ、血小板が大幅に減少するということがありました。患者さんに、また薬剤を增量して治療を途中からやり直すことになるとご説明すると、大変がっかりされていました。このような免疫抑制剤減量時の増悪は、日常診療の中では時々経験しますが、そのたびに内心忸怩たるものがあります。何とか免疫抑制剤減量の安全性評価や予後の予測に使える信頼できるマーカーが欲しい、という思いは多くのヒト免疫疾患の診療医に共通するものだと思われます。ヒト免疫疾患の発症には遺伝素因と環境要因が関与すると言われています。遺伝素因の解析では、これまで1塩基多型を用いたゲノムワイド解析(GWAS)が大きな成果を挙げています。ヒト免疫疾患のGWASにより、これまで数百の疾患感受性多型及び疾患感受性遺伝子が同定され、どの免疫経路が重要なのかを考える大きな手掛かりとなっています。しかしながら近年、頻度が高いが影響の少ないcommon variantと呼ばれる遺伝子多型だけでは、疾患の予後予測は難しいことが分かってきました。そこで頻度は低いが影響の大きいrare variantと呼ばれる遺伝子多型や、遺伝子発現の情報の重要性が指摘されています。この領域の研究のために、世界的にはヒトの各臓器の遺伝子多型と遺伝子発現の関係をデータベース化したGTExなどの、ビッグデータの構築が進行しています。私の所属する東京大学アレルギー・リウマチ内科でも、自己免疫疾患の患者さんの免疫担当細胞の遺伝子多型と遺伝子発現の関係をデータベース化したImmunextの構築を進めています。それらを用いた研究室のメンバーの精力的な研究により、ヒト免疫疾患の新規のシグナル経路を同定したり、免疫細胞の機能に重要なスーパーエンハンサーに、免疫疾患のリスクが集積していることなどを見出しています。またAMEDの未診断疾患イニシアチブ(IRUD)に参加し、特定の免疫疾患の診断に至らない症例については、全エキソーム解析によるrare variantの同定と責任遺伝子の探索を行っています。免疫疾患におけるrare variantの頻度は高くはありませんが、もし同定された場合には分子の機能とヒト疾患における位置づけが明らかとなるため、研究上も診療上も重要なアプローチです。このような解析からヒト免疫疾患の臨床で使えるような情報が得られるかどうかはまだ分かりませんが、一つ一つヒト免疫機構を解明することで、臨床につながることが期待されます。

常在細菌叢のメタゲノム シークエンス



早稲田大学
理工学術院

服部 正平

人体には約1,000種、数百兆個(10^{14})の常在菌が生息し、口腔、大腸、皮膚など様々な部位に、それぞれ固有の細菌叢を形成している。今日、これら菌叢研究には、次世代シークエンサー(NGS)による構成菌種の全ゲノム情報の収集と、それらを情報学的に解析するメタゲノム解析が開発されている。

現行のメタゲノム解析のほとんどは、Illumina社のシークエンサーを用いたショートリード(リード長=～300bp)による解析が一般的である。リードのアセンブリによるコンティグ作成、遺伝子同定、公的ゲノムデータベース(db)や遺伝子・機能dbへの相同検索等により、菌種や遺伝子・機能解析が行われる。

しかしながら、ショートリードによるメタゲノム解析には改良すべき点がいくつかある。菌叢にはリボソームRNA遺伝子オペロンや水平伝播遺伝子群(genomic islands)、ファージ配列等の類似度がきわめて高い領域・配列(反復配列)が菌内・菌間に高頻度に散在しており、これらの相同配列は様々な結果・データの正確さや網羅性に影響を及ぼす。とくに、遺伝子の水平伝播は菌株レベルでの機能付与に関わり、菌の増減のみならず、これらの正確な把握は菌叢の生態と生理作用の解明に重要である。このショートリードの宿命的な限界は個別ゲノム解析でも同様である。

上記の問題点を克服・改良する技術がいくつか考案されている。一つは、サンプル間で存在量が同調するコンティグを集約(ビニング)し、1つの仮想菌ゲノムを構築する技術である。この技術では配列情報自体は変わらないが、未知菌を含む染色体ゲノム構築に有用である。もう一つは、10kb程度のロングリードによるシークエンスである。このロングリードでは上述した様々な反復配列を超えたリード長であることがポイントで、これにより反復配列を克服した正確なアセンブリと長いコンティグの形成が可能となる。ロングリードシークエンスはPacBio社のシークエンサー(10kb以上のリードの取得)や10X Genomics社のChromiumを用いることで実行可能である。10X Genomicsでは、例えば10kb程度のDNA断片ごとのバーコード化ショートリードの個別アセンブリから反復配列の影響を最小限にしたコンティグ(合成ロングコンティグ)を作成できる。筆者らによるPacBioを用いたロングリードによるメタゲノム解析の試行では、ショートリードの数十倍のN50コンティグ長の形成、ほぼ完全な染色体ゲノム(～3Mb)の再構築等が確認されている。これらコンティグには複数コピーのリボソーム遺伝子オペロンが正確にアセンブリされている。

以上のように、ロングリードはショートリードにおける宿命的な問題点をかなり克服できる。一方で、1回の稼働で得られるデータ量はショートリードよりも少なく、網羅性とそれに伴うコスト高という問題が残る。しかし、菌叢の正確な全体像の把握と理解には、ロングリードによるメタゲノム解析の技術確立は必須と考えられる。

ショートリードメタゲノム解析の利点と問題点

利点:高いスループット(網羅性)、少ない菌叢DNA／問題点:短いリード長とコンティグ長
→断片化遺伝子、不十分な隣接遺伝子情報
→水平伝播遺伝子群等の相同配列の不十分なアノテーション
→不十分な染色体ゲノムの再構築

ロングリードメタゲノム解析の利点と問題点

利点:相同配列を超えた長いリード長／問題点:低いスループット(網羅性)、コスト、大量の菌叢DNA
→正確なアセンブリと長いコンティグ長の取得
→完全長遺伝子と隣接する遺伝子群の情報取得
→各種相同配列の正確なアノテーション
→高精度な染色体ゲノムの再構築
→プラスミドの正確な同定

平成30年度前期 Tadamitsu Kishimoto International Travel Award 受賞者

東京大学医科学研究所
感染・免疫部門 ウイルス感染分野
Negative Strand Virus 2018

植木 紘史

国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 免疫研究部
FOCIS 2018 (The Federation of Clinical Immunology Societies)

木村 公俊

東京大学医科学研究所
感染遺伝学分野
TOLL 2018

柴田 琢磨

東京医科歯科大学
医歯学総合研究科細菌感染制御学
7th International Conference on Osteoimmunology

西井 直人

東京医科歯科大学
医歯学総合研究科 分子免疫学分野
15th International Symposium on Dendritic Cells

室 龍之介

東京大学 免疫学
8th International Gamma Delta T-Cell Conference

山 岐 大智

京都大学ウイルス・再生医科学研究所
ウイルス感染研究部門 感染防御分野
Cold Spring Harbor Laboratory Retroviruses

詳細は以下

http://www.jsi-men-eki.org/scientist/award_tkita2.htm

平成30年度 きぼうプロジェクト受賞者 免疫学博士課程学生支援(五十音順)

宇佐美 克紀 氏

東北大学 「授乳期特有の乳腺での免疫発達を促す粘膜免疫ダイナミクスの解明」

小久保 幸太 氏

千葉大学 「糖質過剰摂取による喘息誘発のメカニズム解明」

杉原 英俊 氏

東京大学 「新規免疫回避機構を獲得した老化細胞による筋ジストロフィー病態悪化機序の解明」

柘植 彩花 氏

名古屋大学 「制御性T細胞の生存特性シグナルを標的としたがん免疫治療の開発」

引地 侑希 氏

横浜市立大学 「ILC2の2型サイトカイン産生における転写後発現制御機構の解明」

Cold Spring Harbor Laboratory Meetingに参加して

東京理科大学
生命医科学研究所
免疫生物学研究部門
伊川 友活



4月24～28日に米国ニューヨークにおいて開催されたCold Spring Harbor Laboratory (CSHL) Meeting, Gene Expression & Signaling In the Immune Systemに参加しました。この会議はCSHLにおいて2年に1回開催され、参加者は200人程度ですが世界中から一流の研究者が集まります。分野は多岐にわたり、「免疫系における遺伝子発現とシグナル伝達」をキーワードに免疫細胞の発生・分化や多様性獲得機構、抗原受容体からのシグナル伝達、粘膜免疫、代謝など幅広い分野の発表がなされ、朝から晩まで濃密な議論が行われます。

この会議の特徴はなんといっても研究者どうしの垣根が低く、大学院生から大御所の先生までいつでも対等に議論できるところです。服装もみんなカジュアルなので偉い先生とも気軽に話すことができます。私がこの会議に最初に参加したのは2006年でしたが、このアットホームな雰囲気が気に入り、それ以来毎回欠かさず参加しています。今回は念願であった口頭発表をすることもできました。もちろん会議のレベルは高く、最新のホットトピックがオンパレードで、まさに「免疫研究の最前線のフルコ

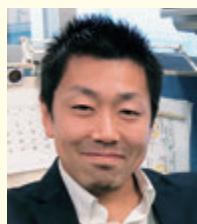
ス」を頂いているような感覚になります。今回の会議でもHi-CやシングルセルRNA-seqなど最新のテクニックを用いた研究や新しいlong noncoding RNAの同定、イメージング技術を用いた免疫細胞間の相互作用などが発表されました。

このような素晴らしい会議であるにもかかわらず、毎回寂しく思うのは、日本人の参加者が数人と少ないことです。しかもほとんどがほぼ毎回参加されている方々で、新しい研究者、特に若いポスドクや大学院生の方がほとんど参加していないのです。日本でも様々な国際学会が行われるようになりましたが、海外で行われる国際学会は全く趣が違います。いわばアウェイでの学会となりますので英語のスピードは容赦ないですし、自分からコミュニティーに「割って入る」度胸も必要です。しかし得るものも多く、私も毎回すごく刺激を受けて帰ります。この寄稿を読んで、一人でも多くの免疫学会の会員の方々がこの会議に参加されることを願います。

次回のCSHL meetingは2020年の4月に行われる予定です。皆さん、是非そこでお会いしましょう!

RIKEN IMS-JSI 国際シンポジウム 2018に 参加して

RIKEN
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



6月7、8日の2日間にわたり理研生命医科学研究センター(IMS)と免疫学会(JSI)との共催で行われたRIKEN IMS-JSI 国際シンポジウムに参加させていただきました。本年度は「Checkpoint in medical science and its technology」と題して東京大学、伊藤国際学術研究センター内の伊藤謝恩ホールにて、大学、研究機関、企業、病院などから合計334名の方々が参加されて盛大に開催されました。本年度は、① Functional aspects of immunology, ② Functional genomic of lymphocytes: Next generation technologies, ③ Systems biology: Immunology and environmental interactions, ④ Cancer immunology/Immunotherapyという4つに分かれてセッションが行われ、基礎免疫学から近年注目を浴びている腫瘍免疫学まで幅広い最先端のトピックを学ぶことができました。

特に今年度は例年と比較して、single cell genomicsやtranscriptome、proteomeといった次世代技術や、イメージング質量分析法のような最先端の技術に関するトピックが多くかったと思います。一方で、神経系や筋肉系といった免疫系を超える生理システムをトピックとした講演もありました。これらのセッションで演者の先生から若手の学生まで多くの方が最先端技術の原理や免疫学を超えた生物学の本質などについて活発に質疑をする姿を見て、今後の免疫学は次世代技術と

ともに還元主義的な方向へのさらなる発展を続ける一方で、免疫系が他の生理システムとどのように相互作用して個体を形成しているのかという全体主義的な理解を目指す方向への発展も進むのではないか、といったことも考えながら参加しておりました。

懇親会ではオペラ歌手を招いたミニ演奏会もあり、セッションとは異なる碎けた雰囲気で話すことができました。国際色豊かな参加者同士、特に若手の研究者達が会話をする姿を見て国際交流の場としても大変有用であると感じました。

来年度も同時期に同場所で開催される予定とのことです。海外の一連の研究者の話を無料で聞けるシンポジウムですので、ぜひ一度参加してみてください。

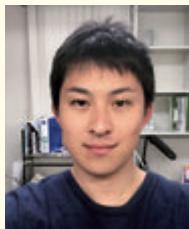


Glucocorticoids drive diurnal oscillations in T cell distribution and responses by inducing interleukin-7 receptor and CXCR4

ステロイドが調節するT細胞免疫の昼夜サイクル

京都大学ウイルス・再生医学研究所
ウイルス感染研究部門
免疫制御分野

榛葉 旭恒

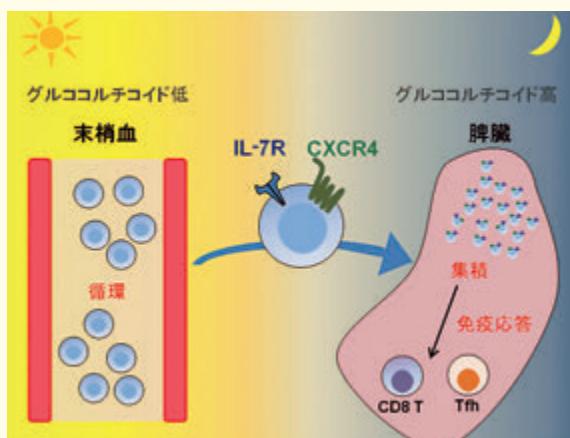


ホルモンは免疫系を含む様々な生命活動の日内変動を調節しています。不規則な生活習慣やストレスなどによるホルモンバランスの乱れが免疫応答能の減退または異常な活性化を引き起こすことが知られていますが、その詳細な分子メカニズムは未だ不明な点が多く残されています。

ステロイドホルモンであるグルココルチコイドは、抗炎症および免疫抑制作用がよく知られていますが、一方でT細胞の生存を促進するインターロイキン7受容体(IL-7R)の発現を誘導する働きも報告されており、免疫系に対して正および負の両側面の作用を併せもつ、ユニークなホルモンであると考えられます。今回私たちは、日内変動する内在性グルココルチコイドが、T細胞の恒常性維持と免疫応答の日内変動を制御するメカニズムの一端を明らかにしました。

マウスにおいてグルココルチコイドの血中濃度が夜高く昼低いという日内変動を示すため、一日の時間変化におけるT細胞の動態を解析しました。その結果、グルココルチコイドによって、T細胞のIL-7Rおよびケモカイン受容体CXCR4の発現量が夜間高く昼間低いという日内変動が制御されていることがわかりました。また、これらの受容体発現量の日内変動によって、T細胞が昼間に末梢血中に多く夜間にはリンパ節や脾臓などの二次リンパ組織に多く集まるという、体内循環の日内変動が制御されることがわかりました。さらに昼夜の免疫応答能を比較した結果、T細胞が夜間に二次リンパ組織に多く集まることにより、活性化T細胞がより高頻度に誘導され、細菌感染応答やB細胞による抗体産生がより強く引き起こされました。以上から、内在性のグルココルチコイドがT細胞の循環・応答の日内変動を制御することで、獲得免疫系を助ける働きをもつことが明らかになりました。(図)

今回の知見により、グルココルチコイドが免疫抑制作用を示すだけでなく、規則的な生活習慣によるグルココルチコイドの分泌サイクルが、T細胞免疫の日内変動を制御することで効率的な免疫応答を制御することが明らかになりました。逆に不規則な生活習慣によって免疫力が減弱し、細菌やウイルスの感染リスクが上昇する可能性を示唆します。また今後は、乱れた生活習慣やストレスによるホルモン分泌の異常が与える免疫系の日内変動への影響と、アレルギーや自己免疫疾患の発症の関与について、さらなる解析につながると期待されます。



Semaphorin 6D reverse signaling controls macrophage lipid metabolism and anti-inflammatory polarization.

セマフォリン分子は脂質代謝の制御により炎症を抑制する

大阪大学
免疫学フロンティア研究センター・
免疫機能統御学

姜秀辰

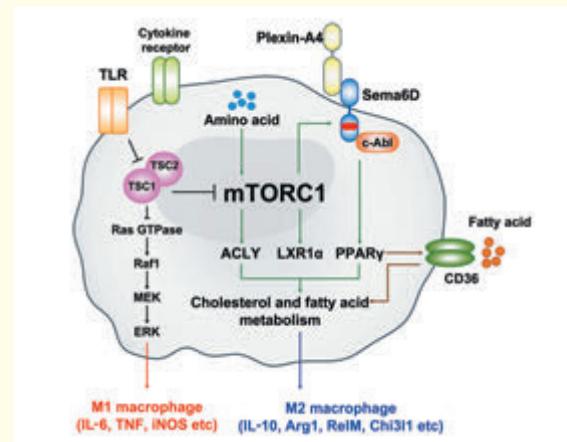


細胞内代謝変化が免疫細胞の分化および活性化において重要な役割を果たすことが近年明らかとなりつつあり、「免疫代謝(Immunometabolism)」として注目を集めている。特に免疫細胞においては、炎症性(M1)及び抑制性(M2)マクロファージへの分化にはmTORシグナルを介した適切な細胞内代謝の活性化が必要であるが、その詳細な機構は解明されていなかった。

私たちは、これまでに、免疫と代謝に関する研究において、細胞内で生成されたアミノ酸によりmTORを介してM2マクロファージが活性化されることを見出した。その後、栄養・代謝センターであるmTORの下流シグナルを解析するため、マイクロアレイ解析を行なった結果、神経ガイダンス因子と言われているセマフォリン6D(Sema6D)を発見した。Sema6D欠損下では、マクロファージで脂質代謝の鍵分子であるPPAR γ の発現が低下しており、組織の恒常性の維持や抗炎症に関わるM2マクロファージの分化が顕著に抑制された。さらに、細胞外フラックスアナライザーを用い脂肪酸 β 酸化を評価した結果、Sema6D欠損M2マクロファージにおいて β 酸化の低下を認めた。次に、体内でのM2マクロファージによる抗炎症作用の獲得におけるSema6Dの関与を検討した。野生型のマウスで、体内的マクロファージをSema6D欠損型に置き換えた後に、Dextran Sodium Sulfate(DSS)腸炎を誘導すると、腸炎が発症した。それに対して、Sema6D欠損マウスのマクロファージを野生型マクロファージで置き換えたマウスでは、DSS腸炎に対する感受性が抑制されることが分かった。

次に、M2マクロファージ分化におけるSema6Dの下流シグナルの解析を行なった結果、神経伝達分子であるPlexin-A4の存在下で、チロシンキナーゼであるc-AblとSema6D細胞内領域との相互作用がPPAR γ の発現に必須であることが明らかとなった。

以上の解析により、mTORシグナルを受けた神経ガイダンス因子Sema6Dは、M2マクロファージ分化を誘導し炎症を抑えるのだが、その機序としてPPAR γ を介して代謝を制御していることが分かった。すなわち、神経と代謝、代謝と免疫、免疫と神経が相互に連関していることが分子レベルで直接証明された。さらに本研究成果により、慢性炎症病態における代謝制御の重要性も示された。



海外だより



ボン大学医学部分子医学
Institute for
Molecular Medicine,
University Clinic Bonn

加藤 博己



ボンのドイツ料理店にて右から筆者、
藤田尚志教授、ベートーベン

ドイツにて

私は、今年の4月からドイツのボン大学で基礎医学系の研究室を立ち上げています。研究略歴ですが、大阪大学の審良静男教授のもと RIG-I受容体による抗ウイルス応答に関する研究で学位を取得し、マサチューセッツ医科大学のProf. Craig Melloのもとで2年半ポスドクとしては乳類におけるRNAiの研究を行いました。その後京都大学ウイルス再生研究所の藤田尚志教授のもとで7年半、准教授として主に RIG-I受容体と自己免疫疾患の関わりについて研究してきました。大学院時代に共同研究で知り合ったProf. Gunther Hartmannおよびアメリカ留学中に知り合ったProf. Eicke Latzの2人からボン大学へ来ないかとお誘いの声をかけて頂き、さらに藤田先生の推薦のおかげで現在に至ります。特にProf. Hartmannとの共同研究の機会をえて下さった審良先生、竹田先生、竹内先生や当時の審良研メンバーの方々、藤田研メンバーの方々、さきがけ慢性炎症の先生方には大変感謝しております。

フランクフルト空港からICEで30分ほどの距離にあるボンは、もと西ドイツの首都という言葉のイメージとは少し違い、ライン川沿いのこじんまりした住みやすい町です。特にベートーベンの生家があることやグミHARIBOの発祥地として知られています。ボン大学の病院地区のBMZ研究棟にて、300平米ほどの広いオープンスペースを頂きました。現在メンバーは、藤田研から一緒に来てくれているポスドク研究員の塚本君、ボンで知り合ったドイツ語書類申請担当ラボマネージャー、秘書、技官および修士の学生各1名と私の計6名です。

ようやく発注システムを含めた大学事務とのやり取りが把握できてきて、安全キャビネットや遠心機など必要最低限の機械が揃い始めている段階です。セットアップの研究費やcore facilityは比較的恵まれており、ラボ内の環境が整い次第本格的に研究を始動できそうです。研究面だけでなく生活のセットアップのサポートも手厚く、一緒に来てくれた家族も安心できる環境です。ゆっくりと自分の新たな研究ターゲットを模索しながら、しばらくは自己免疫疾患モデルマウスやウイルス感染マウスの解析を続けていくと考えています。またドイツに居ることを活かし、免疫研究を行う学生・研究員のドイツ留学をサポートしたり先生方をセミナーへお招きしたりするなど、日独の交流を通して少しでも免疫学会へ貢献できればと考えています。

この4ヶ月半の間に、すでに藤田先生をはじめ、山口大学の安達先生、和歌山県立医科大学の改正先生、京都大学の廣田先生、昭和大学の桑田先生など多くの先生方にセミナーおよび激励のためボン大学へ訪問頂いております。ありがとうございます。兵庫医大的松下先生、横浜市立大の河龍先生、京大の岡部先生、志村先生、上堀先生、木檜先生、京産大の川根先生、慶應の新先生、IMSの吉田先生、今年度中のセミナーをどうぞ宜しくお願い致します。

新しい
研究室を
ひらくにあたって

リサーチマインドを 大切に

大阪市立大学大学院

医学研究科・病態生理学

大谷 直子



2017年4月1日付で大阪市立大学大学院医学研究科・病態生理学・教授に着任いたしました。着任にあたり、これまでお世話になった諸先生方、ラボメンバー、そして家族に心より感謝申し上げます。東京理科大学理工学部応用生物科学科から大阪市立大学に異動後、約1年が経過し、大阪で本格始動となりました。

私は京都府立医科大学・医学部医学科を卒業し、消化器内科を中心とした内科研修を終了後、博士課程に進学し、以降、基礎医学研究に従事してきました。私が医学生だったころは、分子生物学がまさに開花しようとしていた時代であり、様々な分子の変化が疾患を引き起こすことにたいへん興味を抱き、私は臨床医としてではなく基礎医学の研究者としての道を歩み始めました。腫瘍生物学を専門とし、学位を取得した後、イギリス・マン彻スター大学の Paterson Institute for Cancer Research(現:Cancer Research UK, Manchester Institute)という、がん専門病院の研究所に留学しました。そこで約5年間、細胞老化というがん抑制機構の解明を目指した研究に従事し、研究成果をインパクトある雑誌に発表できたことで、研究者としての喜びと手ごたえを感じることができました。帰国後は個体レベルでの研究を行う必要性を感じ、マウスを用いた生体内分子のイメージングに挑戦し、生体における細胞老化をモニターできるツールを開発しました。このマウスを用いて、腸肝循環による腸内細菌代謝物の持続的な暴露によって、肝がんの微小環境における細胞老化が誘発されることを見出しました。さらに細胞老化を起こした細胞から分泌される因子と周囲のがん微小環境に存在する免疫細胞とのクロストークを調べる必要性に迫られ、これが免疫学分野研究に踏み込む契機となりました。東京理科大学で研究室を担当することになった際に、免疫学を専門とするスタッフに恵まれたことで、肝がん微小環境における免疫細胞の関与を詳細まで検討することができ、これまで上皮細胞や線維芽細胞しか扱ってこなかった自分に、免疫細胞という自分にとっては新しくとても魅力的な世界が広がっています。医学研究科では疾患の背景にある分子の変化を見据えたりサーチマインドを持つ臨床医や若手研究者を育てていきたいと思っています。今後ともご指導ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願ひ申し上げます。

ohtani.naoko@med.osaka-cu.ac.jp

代謝で免疫を制御することを目指して ～イムノメタボリズム研究への挑戦～

かずさDNA研究所
オミックス医科学研究室
遠藤 裕介



2018年4月より、かずさDNA研究所オミックス医科学研究室・千葉大学大学院医学研究院オミクス治療学（クロスマポイメント）にて、新たに研究室を立ち上げる機会をいただきました遠藤と申します。この場をお借りして免疫学会の諸先生方にご挨拶申し上げます。現在、着任からちょうど4ヶ月が経ち、日々苦闘しながらセットアップを進めているところになりますが、ともに研究室の立ち上げを行ってくれている個性豊かな仲間はかけがえのない存在であると改めて実感し、感謝しております。

私は2005年慶應義塾大学を卒業後、千葉大学 免疫発生学教室の中山俊憲教授に師事しまして、病原性Th2細胞の研究を経て2011年に博士号を取得しました。学位取得後はかねてより熱望しておりましたイムノメタボリズム研究に挑戦する機会を頂きましたが、なかなか突破口を見出すことができず右往左往しておりました。そのような状況下、本来の中山研とは毛色の異なる研究内容に対して全面的にサポートしてくださった中山先生には本当に感謝しております。その甲斐もありまして2015年以降からT細胞分化の運命決定を担う脂質代謝酵素ACC1の重要性を示すことができました。中山研では免疫学のイロハはもちろんですが、研究スタイルの確立、さらには“Conceptual Advance”へ挑戦する楽しさと厳しさを学ばせて頂きました。

かずさDNA研究所では田畠哲之所長、小原収副所長をはじめ、多くのスタッフから多大なるご支援を頂きまして、申し分のない研究環境でスタートを切ることができました。長年研究所が培ってきたゲノミクスに加えメタボロミクス・プロテオミクス等のオミックス手法を最大限に活用し、これまでとは異なる視点でイムノメタボリズム研究を解き明かし、かずさの地から発信していく所存です。免疫と代謝のクロストークについては未解明で面白い課題が多く残されておりますので、「代謝で免疫を制御する」ことを目指し、これからも研究室の仲間とともに“Conceptual Advance”へ挑戦していきたいと思います。また現在、私たちの研究室に参加してくれる方を募集中ですので、興味を持たれた方は是非ご連絡下さい。

最後になりますが、このようなご挨拶の機会を頂きました編集委員の先生方に厚く御礼を申し上げます。どうか今後とも一層のご指導ご鞭撻を賜りますよう何卒宜しくお願ひ申し上げます。

endo@kazusa.or.jp

<http://www.kazusa.or.jp/laboratories/advanced-department/omics-lab/>

TNF関連分子の炎症と 免疫における新規機能の 解明を目指して

富山大学大学院医学薬学研究部
(薬学)分子細胞機能学研究室

宗 孝紀



2017年10月より富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)分子細胞機能学研究室の教授を拝命致しました。この場をお借りしまして、これまで真摯にご指導頂きました諸先生ならびにお世話になりました日本免疫学会会員の皆様に厚く感謝と御礼を申し上げますとともに、ご挨拶させて頂きます。

私は、1993年に九州大学薬学部を卒業後、井本泰治教授、植田正教授のご指導のもと、大学院およびその後の助手の期間を通してリゾームを題材にしてタンパク質科学と免疫化学の研究を行いました。ニワトリやマウスのリゾームの変異体や化学修飾体に対して免疫応答がどのように起こるかを調べることで、自己と非自己の抗原認識の不思議とその面白さに魅了されました。免疫学を志す研究者として、海外で生活することに憧れ、そのたっての望みが叶い、2002年から米国カリフォルニア州、La Jolla Institute for Allergy and Immunologyの Michael Croft 教授の研究室で博士研究員として研究できる機会を与えて頂きました。TNF受容体スーパーファミリーの構成分子OX40によるT細胞の免疫制御に関する研究を行いました。このOX40受容体がどのようなシグナル反応を基にT細胞機能を調節し、これが疾患にどのように結びつくかについての理解を深めることができました。国際的な研究環境の中で過ごした9年間の米国生活では、研究の進め方だけでなく、異なる背景をもつ人々と協調し、助け合って生活することの大切さ、身を以って学びました。その後OX40の研究が縁となり、2011年から東北大学大学院医学系研究科の石井直人教授の研究室に職位を得ることで帰国致しました。米国での研究を日本で発展させることを快諾し、サポートして頂きましたCroft先生ならびに石井先生、また研究に協力して頂きました諸先生、大学院生に大変感謝しています。

富山大学は、「くすり」の文化が根付く街富山にあり、緑豊かな富山平野の中心に位置します。高津聖志先生は、富山県薬事総合研究開発センターの所長を務められています。立山連峰と富山湾深海の高低差は一万三千尺あり、機会があれば是非ここで獲れる「きっと」との魚を堪能しにお越しください。今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

第20回 免疫サマースクール 2018 in 指宿 報告記

免疫維新 ～台風なんてぶつとばせ！～

記念すべき第20回目の免疫サマースクールは、「免疫維新～知のマグマを解き放て！～」と銘打って、砂蒸し風呂で有名な温泉保養地、鹿児島県指宿市で平成30年8月20～23日に開催しました。今年は全国各地から93名の若者が集いました。いよいよスクール開催が迫った時、日本列島の南の海上には台風19号、20号が発生し、連なって九州に接近していました。

初日は初学者向けのイントロダクトリーコースとなっており、4名の講師の先生に免疫学の基礎について講義を行っていただきました。その後のウェルカムパーティーではべこべこのお腹を鹿児島の美味しい料理で満たしました。パーティーでは、スクール生全員に自己紹介をしていただきました。その後はホテルの温泉に入ったり、場所を移してのフリーディスカッションであったりと、早速講師の先生と夜遅くまで話が弾んだようです。しかし、台風19号は明日午後に鹿児島に上陸するとの予報で、もう腹を括るしかない状況となっていました。

台風の動向に神経を尖らせつつ、二日目がスタートしました。二日目からはレギュラーコースの講義が始まります。レギュラーコースでは、各講師の先生の研究内容やご自身のご経歴、歴史的発見にまつわる逸話や研究哲学など、まさに免疫サマースクールの醍醐味とも言える様々な貴重なお話を聞くことができます。この日は、風光明媚な観光地として有名な長崎鼻と砂蒸し温泉「砂楽」へ遠足に向かう予定でした。しかし、台風接近により砂蒸し温泉は営業中止との連絡があり、長崎鼻も波が荒く危険であると判断し、残念ながら遠足は断念しました。しかし、なんとか外での昼食だけは実施しました。昼食会場は「素麺流し」の発祥地である唐船峠。ドーナツ状の水路を素麺が高速で流れる「回転式素麺流し(回し?)器」を講師の先生とともに囲み、楽しく素麺を食しました。昼食が終わる頃には風も強くなり、早々にホテルに帰還しました。この日は午後の講義の後にポスター発表会を行いました。17題の発表があり、メガホン片手に発表者

鹿児島大学 大学院
医歯学総合研究科免疫学分野
免疫サマースクール 2018 in 指宿
オーガナイザー代表

原 博満



一人ずつから研究内容を簡単に説明していただいた後、自由討論を行いました。その後、夕食を挟んで行った恒例の企画、「免疫学者を囲むタベ」では、スクール生6、7人で一人の先生を囲み、普段考えている研究や進路の悩みを相談しました。講師の先生方には一人一人の質問に対して丁寧かつ真摯にお答えいただき、スクール生皆感激しておりました。この頃には既に外は暴風雨となっておりましたが、それもいつしか忘れるほどの熱気で、この日も夜更けまで語り合いました。

三日目の朝、まだ強い風が吹いているものの、空気は澄んで錦江湾が綺麗に見渡せました。しかし、鹿児島一指宿間を結ぶJR枕崎線は運休。空路状況も不安定で、この日に到着・出発を予定する先生方の足が心配されました。この日は朝から晩までみっちりと講義が入っており、さすがに居眠りする生徒ちらほら。夜のフェアウェルパーティーでは、錦江湾が一望できる屋外テラスでBBQを予定していましたが、こちらも早々に中止を決め、屋内での立食パーティーとなりました。パーティーではいくつかの余興が行われました。まずは薩摩琵琶保存会の先生による演奏に酔いしれ、続いて、徳之島出身のスクール生、三島さんによる琉球舞踊が披露されました。その後、三島さんの振り付け指導の下、全員でエイサーを踊って大いに盛り上がったところで、河本先生、大野先生によるバンド「ネガティブセレクション」のサプライズ演奏が行われ、会場の熱気は最高潮に達しました。こうして楽しく最後の夜は更けていきました。

最終日、台風19号は既に鹿児島を通過していましたが、続<20号が夕方にも関西方面に上陸する予報でした。このように終始悪天候に悩まされ、キャンセルした企画が多くありました。幸いにも講義に関しては一つのキャンセルもなく予定通りに行うことが出来ました。これもひとえに講師の先生の教育への情熱とご厚意によるものであり、只々頭が下がるのみです。また、お世話になったホテル、学会事務局、スクールアシスタントや運営スタッフの皆様にもこの場を借りて深く感謝申し上げます。



フィロソフィーに触れる

弘前大学
農学生命科学部
分子生命科学科

庄司 日和



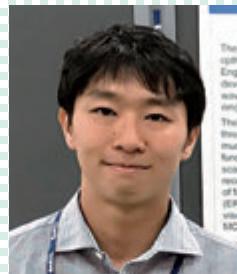
今回のサマースクールに参加させて頂き最も印象に残っていることは、講師の先生方やスクール生の皆様方の研究内容だけでなく、経験に基づいた多種多様なフィロソフィーに触れられたことです。四日間で計22講もの最先端の講義を受け、講義後には偉大な先生方と膝を突き合わせて談判するという、あまりに贅沢な経験をさせて頂きました。私は学部2年生ということもあり、他のスクール生に比べ知識も経験も少なく、スクール開始前は先生方やスクール生の方々と「上手くお話が出来るだろうか」「相手にして頂けるだろうか」と不安に思っていました。しかしながら実際には、先生方は気さくな方ばかりで、どんな些細な疑問にも丁寧に対応して下さり、「新しい世代を育てよう」という強かな情熱を感じました。会話の中の言葉ひとつにつき、先生方の研究人生に裏打ちされた深みがあり、「何を研究するかよりも、どのように研究するかが大切である」ということを改めて考える機会を頂けました。多方面の背景を持つスクール生の皆様方との会話の中でも、その方ならではのフィロソフィーを感じ取ることができ、多角的な視野を持つことの重要性、独創性を磨くことの必要性など研究者に不可欠な多くのことを学びました。「もっとお話をしたい、もっと知りたい」と、時間が過ぎるのが本当に惜しいサマースクールでした。更には、僭越ながら今回のTravelBursaryに採択して頂けました。気持ち一つで遠方から飛び込んだサマースクールでこのような援助をして頂ける運びとなり、大変有難く思っております。今回の学びを自らの糧とし、貪欲に研究に取り組んでいく所存です。最後になりましたが、サマースクール開始前から準備をして頂き、期間中台風にも見舞われ対応にお忙しいなか、スクール生の為の環境を整えて下さった原先生をはじめとした委員会の皆様、研究の合間を縫って講義をして下さった講師の先生方、ご協賛頂きました企業の皆様方並びにSAの皆様方、そして私のような若輩者とお話しして下さったスクール生の皆様方に、この場をお借り致しまして厚く御礼申し上げます。



南国の暑さに負けない 熱い4日間

鹿児島大学病院
臨床研修センター

船津 謙



現在私は初期臨床研修1年目、免疫学初学者という立場で2018年のサマースクールに参加させていただきました。僕の好きな文学者、中原中也の日記で以下のような言葉があります。

——読んだらわかる教科書を、中学校というところは一年もかかって教える『名言 中原中也』より

中学校教育に関してはさておき免疫サマースクール2018は僕にとって、一人でわかるには数年以上かかる内容を、歴戦・一流の講師陣がこの短期間にわかるように教え、疑問に答えていただける機会でした。僕自身免疫学の教科書をかじった程度の知識しかないうえに、研修医としても5ヶ月の臨床経験しかなく、正直自分がサマースクールでどこまで成長でき、どこまで能動的に参加し楽しめるか非常に不安でした。そんな不安を吹き飛ばすように、全てのレクチャーにおいて各講師の先生方が、免疫学や自身の研究の歴史・流れにそって、非常にかみ砕いて説明し、最終的に僕たちが最先端の部分まで理解できるよう導いてくださいました。またレクチャー後、スクール生から湧いてくるどんな質問にも丁寧に見解を述べていただき真摯な姿勢は非常に印象的でした。また先生方にはレクチャー以外の時間も免疫学についてはもちろん、研究者としてのキャリアについて、人生について、個人的な趣味についても気さくに話していただき、偉大ではあるものの非常に親身な存在として接していただき、素敵な時間を過ごせました。また、様々なバックグラウンドを持つ、とても精力的大きな夢を持った同年代のスクール生と濃密な時間を共にすることができ、いつもの学校・研究室・職場といった環境では受けられない刺激を多く受けることができました。免疫学という分野で一生懸命走り続ける限りまたどこかで再会できると思うので、その時恥ずかしくないよう頑張ろうと強く思いました。

オーガナイザーの原先生をはじめ、運営に携わった方々、台風で交通が乱れる中遠い地まで来ていたいたい講師陣の先生方、この度は本当に素晴らしい機会をえていただきありがとうございます。実りの多い夏を過ごせましたこと、非常に感謝しております。



めん えき **免疫** **ふしぎ未来** **2018**

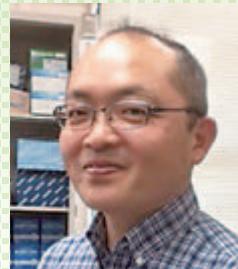
開催報告

免疫ふしぎ未来2018

実行委員長

東京大学医科学研究所
幹細胞セロミクス分野

渡会 浩志



今年も8/5(日)に日本免疫学会のアウトリーチ活動のひとつとして、「免疫ふしぎ未来2018」を東京お台場の日本科学未来館にて開催いたしました。2007年から始まった本活動は、「研究者と一般市民」とが対話を通じて免疫についてその不思議さや素晴らしさを知り、さらにその未来と一緒に考えていくことを趣旨に2011年を除く毎年行われてきており、今回で11回目です。リピーターや新しく興味を持って来場するどなたにも十分楽しんでいただけるよう、「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、実行委員・アドバイザー40名、協力員93名の体制で、昨年を1,000人以上も上回る過去最高の2,851名の来場者をお迎えし、盛況のうちに無事終えることができました。これもひとえにこれまで本活動を支援して来られた先生方や学会事務局、そして今回実行委員・アドバイザーとして準備されてきた先生方、当日ボランティアとして参画いただいた学会員の皆さまのご尽力の賜物です。この場をお借りして篤く御礼申し上げます。

継続性を持つ「免疫ふしぎ未来」では、これまでのノウハウを引き継ぎ効率よく運営してまいりましたが、諸経費の値上げや海外からの来場者の急増などの問題に直面しています。その一方で学会として開催当日だけに終わらせるのではなく、幅広くアウトリーチ活動のひとつとして活用したいとの意向があります。昨年の活動内容の報告書を参考に、実行委員会でこれらの点を議論し、新しい担当やパネルの設置、アトラクション等を立ち上げ、時代に沿った形でしなやかに対応していくことにしました。

広報では、昨年同様文部科学省後援のもと、首都圏の小中学校・高校・大学・研究所等へのチラシを送付しました。また、日本免疫学会や日本科学未来館のホームページを通じて一般の方々へ広く告知した他、「実験医学」(羊土社)や「子供の科学」(誠文堂新光社)でも告知し、大手新聞各社の科学部に取材依頼文を送付し掲載いただきました。サンケイリビング新聞社から紹介記事の掲載依頼が来ました。昨今ではSNSによる情報拡散も欠かせません。これまでのFacebook、Twitter、YouTubeの他、試験的にInstagramの配信を開始しました。

ショートトークでは、免疫研究の最前線としてTregの他、新学術領域から「ダイイングコード」と「ネオセルフ」を、その他のトピックとして今年は「寄生虫」と「腸管免疫」を取り上げましたが、一般の方にも身近に感じていただけた模様で質疑もとても活発でした。アンケートではわかりやすかった・役に立った・勉強になったといった意見が多数寄せられています。

パネル展示は、「免疫入門」、「免疫研究の最前線」、「日本の免疫学の歴史と研究活動」、「アトラクションの説明」、「腸内細菌(ヤクルト広報室)」の5本

立てとしました。また、免疫ふしぎ未来はアウトリーチ活動として重要な位置づけであることから、「免疫研究の最前線」は新学術領域研究の紹介にとどまらず、免疫に関連する内容についてAMEDなどからも幅広く募るきっかけとなつた年でした。ショートトークに関連したパネルも新調し、その説明を聞くことによって、より理解が深まつたようです。

観察・体験エリア(アトラクション)では、昨年と同様「標本作製・観察」、「iPS細胞」、「寄生虫」、「蛍光顕微鏡観察」、「インジェクション」、「3D模型」、「ダーツ」、「スタンブラー」、「紙芝居(ヤクルト広報室)」を実施した他、交代制であった「赤血球凝集反応」と「DNA抽出」をそれぞれ独立させ、人気のあった「生き物観察」を復活させました。自分で染色した細胞の標本とプリントをもらえる「標本作製・観察」は相変わらずの人気で、「iPS細胞」には当日NHKから取材がありました。

ここ2-3年で海外、特に中国からの来場者が急増しており、その対応が課題となっていました。今年は英語・中国語・日本語によるガイドツアーを独立したセクションとし、常時対応できる体制を取りました。海外からの留学生を中心とした英語・中国語に堪能な協力員による、各アトラクションを説明するツアーです。チラシや説明書きを事前に準備し、約150-200人(中国語)、約20人(英語)、約10人(日本人)をガイドしました。

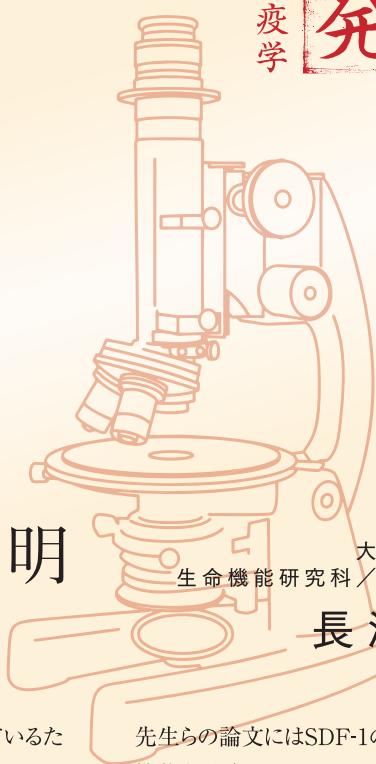
今年の来場者が昨年を大幅に上回った理由のひとつとして、体内細胞擬人化アニメ「はたらく細胞」が今年7月からテレビで放映されていることが挙げられるかもしれません。興味を持った多くの小中学生が来場し、はたらく免疫細胞などを実際に聞いて・見て・知って・触れるこことできるイベントとして、免疫ふしぎ未来はわかりやすい啓蒙になったかと思います。一般の方によりわかりやすく正しくその大切さを伝えるため、日本赤十字社のように将来的に「はたらく細胞」とコラボレーションを企画しても面白いかもしれません。

先にも述べましたが、諸費用の値上げによって財政的な負担が年々高まっていることから、イベント開催の競争的外部資金に今回初めて応募しました。採択可否の通知は未だですが、より充実した内容にするためにも、寄附金や外部資金の獲得が今後は必要となると思われます。最後になりましたが、本活動にご理解・ご支援をいただきました坂口志文理事長、久保允人科学コミュニケーション委員長ならびに学会員の皆さまに心より御礼申し上げるとともに、今後ともご支援・ご協力を賜りますようよろしくお願い申し上げます。



<実行委員会委員> 安達貴弘(東京医科歯科大)、伊川友活(東京理科大)、石渡賢治(慈恵医大)、井上信一(杏林大)、江島耕二(北里大)、蒲池史卓(大阪市立大)、金倫基(慶應大)、倉島洋介(千葉大)、後藤塚徹(東京理科大)、小嶋英文(獨協大)、小林俊彦(国立国際医療研究センター)、下川周子(国立感染症研究所)、鈴江一友(群馬大)、関谷高史(国立国際医療研究センター)、田中ゆり子(東邦大)、田之上大(慶應大)、田原聰子(筑波大)、為広紀正(国立医薬品食品衛生研)、中司寛子(慶應大)、新田剛(東京大)、二宮一茂(千葉大)、早川妙香(慶應大)、原田陽介(東京理科大)、福井竜太郎(東京大)、福山英路(理化学研究所)、松井毅(理化学研究所)、本村泰隆(理化学研究所)、茂呂和世(理化学研究所)、八木良二(千葉大)、山西吉典(東京医科歯科大)、横須賀忠(東京医科歯科大)、吉川宗一郎(東京医科歯科大)、若松英(東京医科大)、渡会浩志(東京大)<アドバイザー>秋葉久弥(順天堂大)、阿戸学(国立感染症研究所)、河本宏(京都大)、久保允人(東京理科大・理研)、鈴木春巳(国立国際医療研究センター)、反町典子(国立国際医療研究センター)(敬称略)

骨髓の造血微小環境の解明



免疫担当細胞を含む全ての血液細胞は骨髓で毎日造られているため、骨髓には特殊な微小環境が存在すると考えられてきたが、その理解は混沌としていた。私が大学生であった1980年代の教科書には、「骨髓の血管内皮細胞、脂肪細胞、線維芽細胞（ストローマ細胞）等の間葉系細胞が造血を支持・調節している。」と記載されていた。しかし、これらの間葉系細胞は広く全身に存在する細胞種であり、「なぜ骨髓だけが血液細胞を産生できるのか？」がとても気になった。それから約30年、(1)造血幹細胞の定着と維持、B細胞とpDCの産生に必須のサイトカイン（CXCL12）、(2)造血幹細胞と造血に必須の微小環境（ニッチ）を構成する細胞（CAR細胞）、(3)造血幹細胞・造血ニッチの形成と維持に必須の特異的転写因子（Foxc1, Ebf3）を発見し、この問題の最初の解答が得られたように思う。若手研究者の参考になればと、これらの経緯を振り返りたい。

1980年代、ホルモンとは異なり、局所で産生され働くサイトカインの遺伝子が次々に解明されたため、骨髓微小環境の混沌を明確にするために、サイトカインを足がかりにしようと考えた。造血の理解には造血幹細胞を研究するのが王道であったが、先を走る欧米の血液学者を追いかけるより、あえて免疫系のB細胞に注目することにした。当時、米国企業がプロB細胞の増殖因子IL-7を同定した直後で、主要な論文には、プロB細胞より未分化なプレプロB細胞の産生には接着分子が重要であろうと書かれていた。理由は、骨髓細胞をストローマ細胞株と共に培養すると、B前駆細胞が接着して増殖するが、その培養上清のみでは増殖しないからであった。しかし私は、薄い一層のストローマ細胞が產生し近傍に分布するサイトカインは、採取した培養上清の中で希釈されてしまうのでは？と考えた。そこで、IL-7を発現しないストローマ細胞株（PA6）のすぐ上に、細胞間の直接接着は遮断するが蛋白質を通過させるフィルターを置き、その上で骨髓細胞を培養してみた。その結果、フィルターの上では、IL-7のみで培養した時より、遙かに多くのB前駆細胞が増殖しており、PA6細胞はIL-7以外の増殖因子を分泌することが示唆され、この簡単な実験が私の研究の原点となった。そこで次に、この活性を指標に発現クローニングを行い、B前駆細胞増殖促進因子（PBSF）遺伝子を同定した。大変な労力であったが、新発見を夢見て乗り切った。ところが、論文を書いている最中に、田代、本庶先生らが同じ遺伝子をSDF-1として論文発表され、大いに落胆した。しかし、本庶

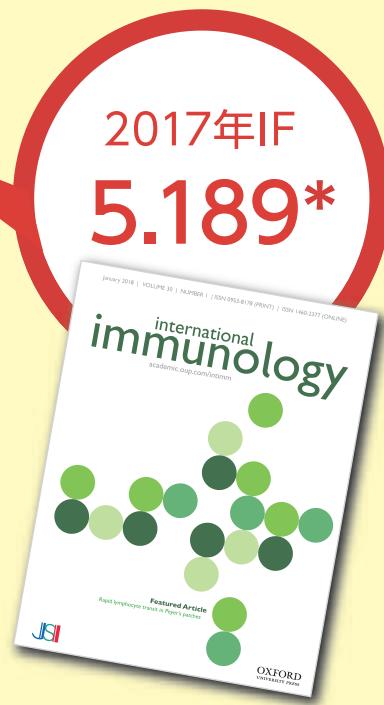
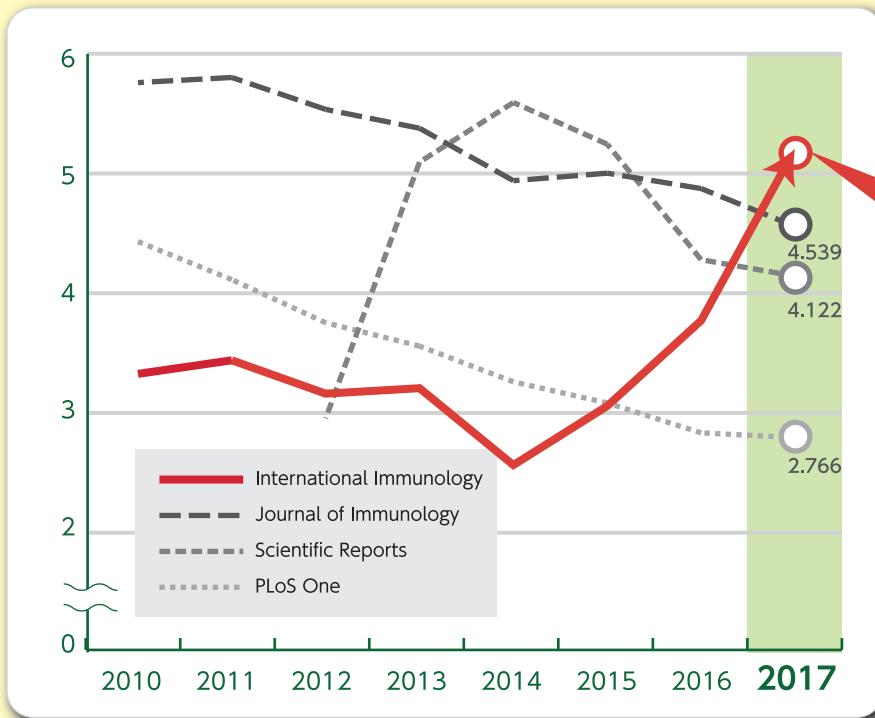
先生らの論文にはSDF-1の機能についての記載がなく、私はSDF-1の機能を示唆したことになった。そこで、直ちに遺伝子欠損マウスを作製し、SDF-1/PBSFがB細胞の産生に必須であることを証明した。更に、遺伝子欠損マウスの胎児骨髓の解析を契機に、SDF-1/PBSFは造血幹細胞の骨髓へのホーミングに必須であることを発見するに至った。

SDF-1/PBSFはケモカインで、CXCL12という統一名称が与えられ、その生理的受容体がCXCR4であることを明らかにした頃、CXCL12を発現する細胞が気になった。当時、CXCR4が臓器特異的な血管形成に必須であることを発見したことで、発生生物学関連の特定領域研究に参加し、班会議でハエの気道だけが光る美しい画像を目にした。これを可能にした細胞特異的分子の遺伝子座へのLacZの挿入で蛍光蛋白質（GFP）を発現させる手法は、ハエで汎用されていた。そこでCXCL12遺伝子座にGFP遺伝子を挿入するマウスを作製したところ、骨髓でCXCL12を圧倒的に高発現し、長い突起を持った細胞が観察され、CAR細胞と命名した。造血幹細胞が接着し、その維持に必須の微小環境はニッチと呼ばれ、その実体は長年の謎であったが、2003年に骨表面に局在する骨芽細胞がニッチを構成する（骨内膜ニッチ）と報告され、定説となっていた。しかし、論文を精読しても骨内膜ニッチ説には直接証明がないため、CAR細胞の解析を進めた。その結果、CXCL12-CXCR4が造血幹細胞の維持に必須であること、造血幹細胞の大部分がCAR細胞の突起と接着していること、ジフテリア毒素受容体を用いた特異的除去でCAR細胞が造血幹・前駆細胞の維持に必須であることを明らかにし、CAR細胞が、造血幹細胞・造血ニッチを構成することを証明した。更に、特異的に発現し、形成・維持に必須の転写因子を2つ同定し、CAR細胞が独立した細胞系列であることが示された。Foxc1の同定には、欠損マウスが水頭症を発症するという1998年に聴いたセミナーでの強い印象が役立ち、私たちの研究は、期せずして、サイトカイン産生細胞を可視化して新しい細胞系列を同定した哺乳類で最初の例となった。最後に、私が発見できた要因は、重要なと思う問題に集中して取り組み続けたこと、証明を納得できない定説を信じなかったこと、免疫学以外の分野にも興味を持ったこと、そして、恩師岸本先生の御指導、共同研究者の頑張り、研究支援者に恵まれたことかと思う。先生方に深謝し、若手研究者には、長年の謎を解明するような発見を期待したい。



international
immunology

は、
学会員様からの投稿をお待ちしています



International Immunology 3つの魅力

1 インパクトファクターが5を超えました

International Immunologyの2017年インパクトファクターは5.189と、過去最高値となりました。

2 短い査読期間

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

3 著者の費用負担がゼロ

2018年よりオンライン出版のみとなりたため、著者の費用負担がゼロになりました。



Outstanding Merit Award

年に一度、 International Immunology掲載論文の中から最も優秀な論文をOutstanding Merit Awardとして表彰しています。受賞者には、日本免疫学会/オックスフォード大学出版局より、賞金20万円と賞状が贈られます。

2017年 International Immunology Outstanding Merit Awardとして、慶應大学の笠原秀範先生による論文、"Generation of allo-antigen-specific induced Treg stabilized by vitamin C treatment and its application for prevention of acute graft versus host disease model" が選ばれました。笠原先生、おめでとうございます！



●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

*2017 Journal Citation Reports® (Clarivate Analytics, 2018)

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日をもちまして、本認定特定非営利活動法人として認定されました。本認定期間におきましても、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ましては、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/>をご覧ください。

日本免疫学会 理事長 坂口 志文

第47回 日本免疫学会学術集会のお知らせ

会期：2018年12月10日(月)・11日(火)・12日(水)

会場：福岡国際会議場

詳細はホームページ <http://icongroup.co.jp/47immunology/> をご覧ください。

2019年度 日本免疫学会通常総会のお知らせ

日時：平成30年12月11日(火)13:30～

会場：福岡国際会議場 メインホール(ルームA)

日本免疫学会は特定非営利活動法人(NPO法人)であり、重要案件は総会で決定されます。総会の成立には、正会員+名誉会員+功労会員数の過半数の出席(委任状又は議決権行使書を含む)が必要です。しかし、従来の総会出席者数を鑑みますと相当の不足が見込まれます。ご出席出来ない方は必ず委任状又は議決権行使書をお送りくださいますようお願いいたします。

2018年 日本免疫学会賞・日本免疫学会ヒト免疫研究賞 ・日本免疫学会女性免疫研究者賞・日本免疫学会研究奨励賞

☆ 2018年 第21回 日本免疫学会賞

山崎 晶 氏 (大阪大学微生物病研究所 分子免疫制御分野)「免疫受容体による異物識別機構の研究」

☆ 2018年 第5回 日本免疫学会ヒト免疫研究賞

河上 裕 氏 (慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 細胞情報研究部門)「ヒトがん免疫病態解明によるがん免疫療法の開発」

☆ 2018年 第5回 日本免疫学会女性免疫研究者賞

反町 典子 氏 (国立国際医療センター研究所 分子炎症制御プロジェクト)「オルガネラホメオスタシスを機軸とした炎症制御機構の解明」

☆ 2018年 第13回 日本免疫学会研究奨励賞(五十音順)

姜 秀辰 氏 (大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫機能統御学)

「腸管免疫ホメオスタシス維持における神經・免疫・代謝連関の解明」

金谷 高史 氏 (理化学研究所・IMS 粘膜システム研究チーム)

「腸管免疫を発動するM細胞の分化機構に関する研究」

寺島 明日香 氏 (東京大学大学院医学系研究科 骨免疫学寄附講座)

「全身炎症疾患モデルマウスにおける骨髄環境の変容解明」

細川 裕之 氏 (カリフォルニア工科大学 生物学部門)

「転写因子によるT細胞分化および機能制御機構の解明」

王 静 氏 (Shanghai Immunology Institute)

「炎症応答における好中球の制御および動態の研究」



[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

猛暑、地震、大雨、台風と例年ない自然災害が続いた夏でした。被災された方々に心よりお見舞い申し上げます。今号では、これまで行ってきた「特集」と「うちのどくいわざ」を融合させたような形をとり、Systems Immunologyの一端として「大規模ゲノム解析」を紹介させてもらいました。ウェットとドライの融合として、今後さらに重要な領域だと思います。会員の皆様の今後のご研究の参考になれば幸いです。その他、長澤先生による「発見ものがたり」や新しく国内外で研究室を立ち上げられた先生からのご挨拶、ふしぎ未来、サマースクールの報告なども楽しんでいただけたかと思います。冒頭にもありますように12月10日からは山本会長のもと学術集会が開催されます。皆様と博多でお会い出来るのを楽しみにしております!!

(追記)入稿日の前日、本庶先生のノーベル生理学・医学賞受賞という本当にうれしいニュースが入りました!

学会員全員にとって大きな励みになります。おめでとうございます!!



平成31年度
日本免疫学会 岸本忠三・若手研究者育成事業
きぼうプロジェクト

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

●免疫学博士課程学生支援

対象者 対象学年次については学会HPで確認のこと
 募集期間 平成30年11月12日㈪～平成30年12月28日㈮(本学会必着)
 支給期間 平成31年4月1日～平成34年3月31日までの3年間(最大5名)
 支給金額 一人当たり年間300万円

●免疫学若手研究者自立支援

対象者 現在海外留学中の若手研究者に、帰国後に独立した研究を行う
機会を提供し、研究者としてのキャリアアップを支援します。
 募集期間 平成30年9月3日㈪～平成30年12月28日㈮(本学会必着)
 採用予定数 年俸制教員または研究員として、1年度につき若干名を採用
 採用期間 着任から3年間(給与、雇用にかかる諸費用と研究費を合わせ、
年間1,500万円を受け入れ研究機関を通して支援)

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

申請書類送付先 〒101-0024 東京都千代田区神田和泉町 1-4-2 KUMAKIビル 2F
 特定非営利活動法人 日本免疫学会 事務局
 電話 (03)5809-2019 (ダイヤルイン) e-mail: info@meneki.or.jp
 月曜～金曜日(祝日を除く。)9:30～12:00及び13:00～17:30

JSIニュースレター編集委員

国澤 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
岡田 峰陽	理化学研究所 統合生命医科学研究センター
竹内 理	京都大学 ウィルス研究所
西城 忍	千葉大学 真菌医学研究センター
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	大阪市立大学大学院 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 iPS細胞研究所
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
栄川 健	ワシントン大学 医学部
華山 力成	金沢大学 ナノ生命科学研究所
本田 哲也	京都大学大学院 医学研究科

編集アシスタント 上瀧 芙容

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/>