

Vol. 29 No. 1

複雑な開発のプロセスをシンプルかつ迅速に進める
イノベーションが希求されている

学術集会へのお誘い

学会より会員の皆さまへ

東京大学医科学研究所
清野 宏



会員の皆様におかれましては、今般の新型コロナウイルス SARS-CoV-2 感染拡大による緊急事態宣言の発出、外出自粛など、これまでの生活や研究活動が大きく制限された経験も含めた新しい日常生活など、大変苦慮されていることとお察し申し上げます。一方で、今まで実現に至らなかった在宅勤務、時差通勤、Web 会議、さらには AI や最先端の Humanized Robot による遠隔操作型研究ラボラトリーなどを駆使した研究・開発推進システムの立ち上げをはじめとして、新しい未来型社会を創造・創出する機会になっています。その観点からは、毎年開催している学術集会についても、社会が IT 化していく中でマンネリ化を防ぎ、その開催形態、プログラム、発表形式（口頭・ポスター）、企業展示、学術交流などについても会員の皆様と一緒に未来志向の学術集会開催を検討する良い機会と言えます。さらに、本学会もポスト新型コロナ時代に向けて、多種多様な病原体に対する排除機構の解明と理解はもとより、共存に向けた免疫機構の制御や進化を考える時を迎えたのかもしれない。

今年の第 49 回学術集会では、本学会の国際的プレゼンスをさらに向上すべく、各国免疫学会との正式な MOU 締結の下に、テーマに沿った国際共催シンポジウム、FIMSA との連携プログラムなどの新しい取り組みの実施に向けて、千葉大学 中山俊憲教授のリーダーシップの下に着々と準備を進めて参りました。その中で、SARS-CoV-2 による COVID-19 が全世界で共通の重大課題となり、その感染・病態の理解に向けて免疫学の貢献が益々期待される状況になり、第 49 回学術集会はその点から内容の検討も必要となっておりまいた。SARS-CoV-2 感染も少しずつ収束に向かっているかのようにも見えますが、大都市での新規感染者数の増加など今後の予測（第 2 波・3 波、変異など）が大変難しい社会状況の中で、会員の方々をはじめ国内外からの参加者の皆様、招聘演者の方々の安全・安心が重要であり、

それを最優先に開催形式を考えなければいけない状況になりました。

そこで、第 49 回学術集会は、通常形式の開催ではなく、グローバルな医学的・社会的課題である COVID-19 に最先端の免疫学の視点から「COVID-19 に対する現在と今後における免疫学研究の貢献」、「SARS-CoV-2 との共存に向けた免疫システムの理解と解明」などに結び付く先導的研究の紹介と議論の場として、またそれを国内外に発信する機会として捉え、テーマを絞った一日集中講演形式で Web 配信をする新しい形式で開催することを理事会で決定しました。学術委員会（東京医科歯科大学 榑木俊聡委員長）を中心に、学会をあげて準備を進めており、プログラムの内容も固まり近々に皆様にアナウンスいたします。また、日本免疫学会は今年の第 49 回学術集会を、未来型学術集会創造への最初のステップとしても捉え、会員の皆様と一緒に今後の新しい学術集会形式について検討を開始する機会と位置づけております。開催に関する新しい情報につきましては、ホームページにて随時更新してまいります。

なお、中山学術集会長のもと、千葉大学関係者（中島裕史副会長、本橋新一郎副会長、平原潔事務局長）ほか実行委員会の皆さまのご尽力で進めて参りました免疫学全体をカバーする学術集会については、第 52 回日本免疫学会学術集会として 3 年後の 2023 年 12 月に幕張メッセで開催予定です。

今後とも皆様方のご理解とご協力を心よりお願い申し上げますとともに、会員一丸となって免疫学の視点から一日も早い新型コロナウイルス感染拡大収束に向けて貢献していきましょう。

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) と サイトカインストーム

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構（量研／QST）

平野 俊夫



昨年12月に中国で発症した新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染症 (COVID-19) はパンデミックとなり世界は混乱の最中にある。これは人類の歴史の大きな転換点に生じた単なる1つの現象と考えられる¹。そんなある日、免疫学会からニュースレターへの原稿依頼を受けた。やはり古巣からのお誘いはありがたく、嬉しく思う。思えば、34年前の1986年に8年の苦難の歳月を乗り越えてインターロイキン6 (IL-6) を発見し、その構造を決めるという幸運を経験した²。その後、IL-6 が自己免疫疾患や様々な慢性炎症性疾患、あるいはがんの発症に深く関与していることを明らかにしてきた³⁻⁵。この間、中外製薬が阪大と共同してIL-6 受容体に対する抗体医薬の開発に成功し関節リウマチなどの治療に使用されるようになった⁶⁻⁷。また、CART 治療における致死

なサイトカインストームに IL-6 受容体抗体が有効であることが示された⁸。そして、COVID-19 にみられる急性呼吸促迫症候群 (ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome) は、サイトカインストームによると考えられている⁹⁻¹¹。実際、COVID-19 でも IL-6 受容体抗体の有効性が示唆されている¹²⁻¹⁴。また、デキサメタゾンが重症 COVID-19 に対して有効であるという報告もある¹⁵。現時点では、サイトカインストームがどのような機序で生じるのかは明らかではない。SAR-CoV-2 感染により自然免疫系を介した NF-κB の活性化や、T 細胞の活性化が誘導される。これに加えてレニン・アンジオテンシ系の活性化が誘導される。これらの協調により STAT3 と NF-κB 活性化が亢進することにより、IL-6 アンプが持続的に活性化されて大量の炎症性サイトカインやケモカイン

などが産生されサイトカインストームに至ると考えられる¹⁰。実際に、高血圧症治療薬である AngII-AT1R 阻害剤が COVID-19 重症化を低減することが報告されている¹⁶⁻¹⁸。

感染しても約 80% は無症状か軽症で経過するが、約 5% は致死的な ARDS を発症する。サイトカインストームに対する有効な治療方法が確立されれば、COVID-19 による致死率は激減すると考えられる。また将来の新興感染症におけるサイトカインストームにも有効である可能性がある。21世紀は環境破壊などにより野生動物と人間社会が接近し様々な新興感染症流行が起こることが予想され¹、感染症学や免疫学の重要性は高まる。日本免疫学会の若手研究者の活躍を大いに期待したい。そう強く願う 2020 年特別の夏である。

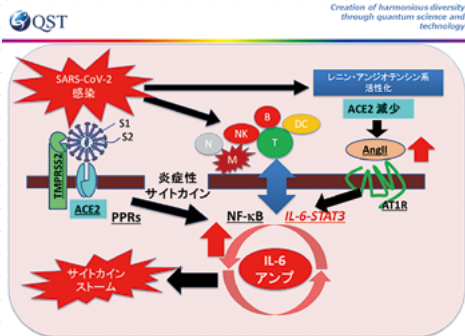


図1：サイトカインストーム機序仮説

SARS-CoV-2 感染により自然免疫が活性化され、炎症性サイトカインの産生がおこる。肺胞マクロファージやNK細胞が活性化されるとともに、好中球が感染局所に集積する。適応免疫系のT細胞なども集積する。一方、ウイルス感染によりAngIIのペプチダーゼであるACE2の減少と、肺の損傷によるレニン・アンジオテンシ系の活性化によりAngII濃度が上昇する。その結果AngIIタイプ1受容体(AT1R)シグナルが高まり、TNFαや可溶性IL-6受容体αが細胞膜から放出され、NF-κBやSTAT3活性が高まる。STAT3とNF-κBの相乗作用(IL-6増幅回路：IL-6アンプ)により炎症性サイトカインの産生が増強される。さらに、感染局所に集積するT細胞などの免疫系細胞由来サイトカインとIL-6アンプとの相互作用によりIL-6アンプがさらに増強される。IL-6アンプの制御が不能になるとIL-6アンプの暴走、すなわちサイトカインストームが生じる^{5,10}。

1 http://tosho-hirano.sakura.ne.jp/Hirano/xin_xingkoronavirus_gan_ran_zheng_COVID-19.html

2 Hirano, T. *et al.* Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* 324, 73-76. doi:10.1038/324073a0 (1986).

3 Hirano, T. Interleukin 6 and its receptor: ten years later. *Int Rev Immunol* 16, 249-284. doi:10.3109/08830189809042997 (1998).

4 Hirano, T. Interleukin 6 in autoimmune and inflammatory diseases: a personal memoir. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 86, 717-730. doi:10.2183/pjab.86.717 (2010).

5 Murakami, M., Kamimura, D. & Hirano, T. Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. *Immunology* 50, 812-831. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.027 (2019).

6 Nishimoto, N. *et al.* Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 106, 2627-2632. doi:10.1182/blood-2004-12-4602 (2005).

7 Maini, R. *et al.* Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis & Rheumatism* 54, 2817-2829 (2006).

8 Neelapu, S. S. *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 15, 47-62. doi:10.1038/nrclinonc.2017.148 (2018).

9 McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A. & Bridgewood, C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev* 19, 102537. doi:10.1016/j.autrev.2020.102537 (2020).

10 Hirano, T. & Murakami, M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunology* 52, 731-733. doi:10.1016/j.immuni.2020.04.003 (2020).

11 Mahmudpour, M., Roozbeh, J., Keshavarz, M., Farrokhi, S. & Nabipour, I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine* 133, 155151. doi:10.1016/j.cyt.2020.155151 (2020).

12 Xu, X. *et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117, 10970-10975. doi:10.1073/pnas.2005615117 (2020).

13 Luo, P. *et al.* Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. doi:10.1002/jmv.25801 (2020).

14 Alattar, R. *et al.* Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *J Med Virol*. doi:10.1002/jmv.25964 (2020).

15 Group, R. C. *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa2021436 (2020).

16 Meng, J. *et al.* Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect* 9, 757-760. doi:10.1080/22221751.2020.1746200 (2020).

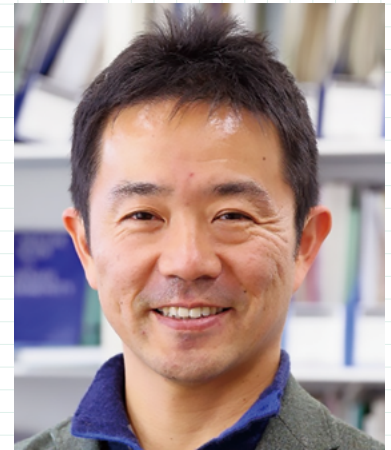
17 Zhang, P. *et al.* Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res* 126, 1671-1681. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317134 (2020).

18 Matsuzawa, Y. *et al.* Renin-Angiotensin System Inhibitors and Severity of Coronavirus Disease-2019 in Kanagawa, Japan: A Retrospective Cohort Study. *Hypertension Research*. In press (2020).

COVID-19における ワクチン開発研究の新展開

東京大学医科学研究所 ワクチン科学分野 教授
医薬基盤健康栄養研究所 モックアップワクチンプロジェクト 招へいリーダー
大阪大学免疫学フロンティア研究センター 招へい教授

石井 健



ワクチンは史上最も成功した医療イノベーションの一つといえる。病原体を弱毒化、不活化することで製剤化されたワクチンは、企業が鶏卵や細胞培養で製造、臨床試験し、承認申請を経て実用化、普及する。その後ワクチン行政が定期接種化などを進め、国民の公衆衛生や予防医学の一翼を担うことになる。抗体の存在、ウイルスの同定、鶏卵や細胞培養、遺伝子組み換えでのワクチン製造など、多くのノーベル賞を生んだ当時の先端技術の結晶ともいえる。

一方で、HPVワクチン、ロタウイルスワクチン、帯状疱疹ワクチンなど、近年のワクチン開発研究は、異分野の最新技術を取り込む形でさらに長期化、巨大化している。その開発には約15-20年の歳月、\$1billion(1000億円)以上の予算、世界各国合計10万人以上の被検者が必要とされ、以前からの経験的なワクチン開発とは比較にならないほど、大きな、科学技術の集合体、と化している(図)。どちらかというと航空機産業の開発に近いといえよう。

しかし、何十年かけてもマラリアやHIVに対する有効なワクチンとはできず、成功したワクチンも以前とは比較にならないくらい高価になってきた。ワクチン開発はこのままでいいのであろうか? 開発に要する時間、予算、人材のコストはそのままワクチン開発の時間、値段に反映されることを鑑みると、この複雑な開発のプロセスをシンプルかつ迅速に進めるイノベーションが希求されているといえる。たとえば、抗原のプラットフォーム、デリバリーシステム、アジュヴァント、この3つの要素を一つ一つ用意して、シンプルな組み合わせにすることでワクチン開発はもっとシンプルにできる。この要素を一つ一つ「モジュール化」することでワクチンの破壊的イノベーションを起こ

せる、その破壊的イノベーションがまさに起きようとしている矢先に、新型コロナウイルスのパンデミックは起きた。

現在、世界中で巨費が投じられ、一刻を争う形でワクチン開発が行われているが、未だ多くの問題を孕んでおり、ワクチンは効くのか、副作用はあるのか、といった予測は困難といわれている。2020年上半期30,000報以上のCOVID-19関連の論文が発表されたが、くしくも7月7日号のNatureでは、いまだその30,000報の論文をもってしてもだれも解明できていない4つの謎を提示している(Nature 583, 178-179 (2020))。

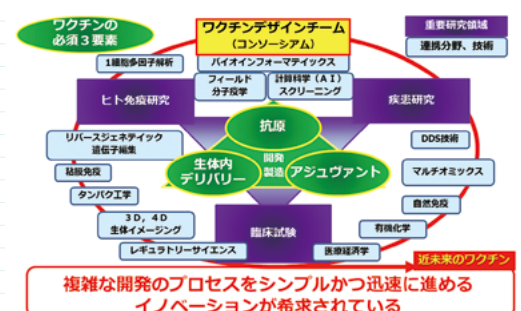
そのうち3つはまさにワクチンの課題であり、1. Why do people respond so differently? (なぜ個々人の反応がこうも違うのか?) 2. What's the nature of immunity and how long does it last? (どのような免疫反応が、どのくらい続くのか?) 3. How well will a vaccine work? (ワクチンはどのくらい効果があるのか?) (ちなみに4番目は "What is the origin of the virus?") と、まさに新型コロナウイルスに対するワクチン開発はこれらの謎を、謎としたまま、ワープスピードでつき進んでしまっている。

ポストコロナ時代のワクチン開発研究はいかにあるべきか? 私は、その解決の鍵はヒト免疫の多様性の理解と、それに応じた、もう少し賢いワクチン設計と考えている。やみくもに抗原を選ぶのではなく、病原体-宿主相互作用の研究から、生体防御や免疫回避の方向の研究から、病原体の「アキレス腱」をみつけ、それを射る「矢」となる免疫応答を見出し、それを再現できる新しいワクチンデザインが必要では、と考えている。詳細は長くなるので省略するが、その鍵はヒト免疫の多様性の真の理解とちょっと賢いワクチン設計、そして高

い安全性の担保を確実にする実地臨床とラボの一体化運営にあると考える。

現在、SARS-CoV2に対するワクチン開発が急速に進められ、免疫原性や中和活性の臨床成績が一流雑誌に毎週のように報告されている。それらの多くがSpike(S)糖タンパク質を抗原とするワクチンであり、DNA、RNAなどの非ウイルスベクター、各種ウイルスベクター、VLPを含むタンパク、ペプチドなどを抗原のプラットフォームにし、各種アジュヴァントやデリバリーシステムをもちいたワクチンが世界で数百、臨床試験の後半(第2, 3相)に入っているものでも3桁に届く勢いである(2020年8月時点)。この詳細をここで記載するのは無理があるが、この中でいくつかは有効性と安全性のハードルを乗り越え、承認され、普及し、最終的にはCOVID-19はVPD, Vaccine Preventable Diseasesの一つに数えられるようになることを期待したい。日本からもいくつも有望な候補が出てきており、有効で安全なワクチンとして来年の今頃にはいいニュースが聞こえてくることを祈るばかりである。急がば遅れ。

現代(近未来)のワクチン開発研究は、科学技術の集合体



新型コロナ：獲得免疫は味方か敵か

京都大学 ウイルス・再生医学研究所

河本 宏



一般に免疫を持っている人は感染しないか、しても軽く済むが、新型コロナに関しては、逆のケースがあるのではと考えている。

子供では重症化例が少ないことが知られている。子供は風邪ウイルスであるコロナによく罹るので免疫が強いという説があり、子供の方がよく中和抗体を有しているという報告もある。また、子供はナイーブT細胞が多いので有利とも説明できる。

しかし、一般に子供は免疫記憶が少ないから生体防御は脆弱だ。小中学生は大人より記憶力は良いが、すぐには社会で通用しないのと似ている。実際、子供の方がよく風邪をひく。だとすると、逆に「子供は免疫が弱いから発症しない」という可能性が浮上する。実は新型コロナは自然免疫だけで対処できる弱いウイルスなのでは？そして、歳を取るほど発症／重症化が増えるのは、獲得免疫がなまじ働くからでは？例えばデング熱は、2回目の感染時

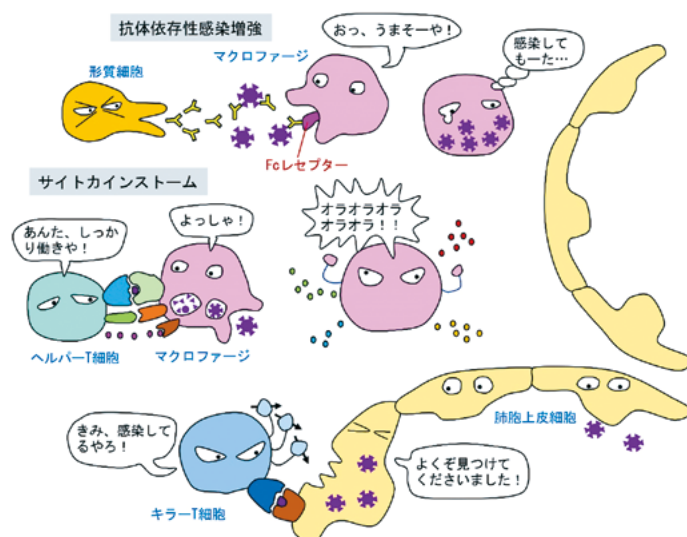
に重症になるという。はしかも成人が感染すると重症化するとされる。コロナの重症化にも「子供の喧嘩に親が出る」的な要素があるのかもしれない。

重症化はサイトカインストームという免疫の暴走によるとよく語られる。しかしそれは最終局面の描写にすぎない。暴走に至る契機が重要だ。その文脈では、抗体は時に増悪方向に働く事が知られている。抗体依存性感染増強という、抗体を介して貪食しようとするマクロファージに感染する現象だ(図上段)。一方、T細胞免疫は治す方向に働くとは一般には理解されている。しかし、サイトカインストームには、ヘルパーT細胞とマクロファージの相互作用が関与している(図中段)はずだから、味方とは限らない。未感染者で特異的ヘルパーT細胞が検出されたという報告があるが、この交叉反応性T細胞が常に味方かどうかは、前向き研究による解明を要する。肺炎が突然悪化

するという経過からは、自己免疫疾患的な要素も疑われる。

抗体やヘルパーが不穏な動きをしかねない中で、頼りになりそうなのはキラーT細胞だ(図下段)。キラーT細胞は感染細胞を殺すのでそれによって組織が損傷を受けるという懸念は出るかもしれない。しかし、感染細胞はどの道死ぬのだから、死ぬ運命の細胞を早めに殺すだけの事だ。無駄に組織を傷める事はなからうと考えている。

手前味噌になるが、上記の考察から、ES/iPS細胞から再生した特異的キラーT細胞を用いる治療法の開発を、AMEDの支援によって進めている。「全面戦争を仕掛けるのではなく、ゴルゴ13を送り込む」戦略だ。藤田医科大学病院での臨床試験を計画している。知る限りでは世界で唯一の試みであり、ワクチンや抗体療法とは違った新規のモダリティと言える。



学会報告

第119回 日本皮膚科学会総会

高橋 勇人・天谷 雅行

慶應義塾大学医学部 皮膚科



第119回日本皮膚科学会総会を2020年6月4日～7日の4日間の日程で開催させていただきました。本学会は新型コロナウイルス感染症の拡大をうけ、学会史上初の完全WEB開催の学会でしたが、約5900人のご参加をいただきました。

本学会テーマは、「人をつなぐ」ことがいかに大切か、そして、「つながる」ことで人はどれだけ強くなるかを感じており、「つなぐ」としました(図1)。WEB開催により、日本全国、異なる場所にいる会員の方々を新しい形で「つなぐ」ことができたのは、想定外でした。

2020年1月に入り国内でも新型コロナウイルス感染症の発生・拡大を認め、現地開催とWEB開催を合わせたハイブリッド開催も途中検討しましたが、4月7日には7都道府県の緊急事態宣言が発令され、現実的に首都圏から京都への移動が困難となり、4月14日に予定通りの会期日程にて完全WEB開催とすることが理事会にて決定されました。

本学会では、講演に参加することで専門医の資格更新に必要な単位の取得が可能であり、学会の重要な役割となっています。13会場に分かれて開催される50余りのセッションがプログラム通り開催され、参加者が希望する講演に参加し、単位を取得できる形が必要でした。Live配信はプレナリー・レクチャー等12セッションとし、教育講演等多くのセッションは事前に講演動画を登録していただくこととしました。ビデオファイルを初めて作成された方々もおられる中、計画をしていた講演の8割を超える講演者の皆様に事前ファイルの登録をしていただき、講演者の皆様のご協力があったからこそ可能でした。また、一般口演111題、一般ポスター415題、英語一般口演38題、英語ポスター75題のデジタルデータを事前登録いただきました。

プレナリーセッションではチャット機能を用いて、ライブでの質疑応答を可能にしました。オンデマンド型の動画配信と異なり、参加者と演者が双方向で繋がるのが可能となり、まさに学会場にいるかのごとくセッションが盛り上がりました。会頭講演、特別招聘シンポジウムなどは、現地開催ではあり得ない2000名を超える聴講がありました。企業セ

ミナー・企業展示も、急なweb開催のお願いにもかかわらず多くの企業の方のご協力のもと、ほぼ予定どおり開催いただきました。一方で、国際化を目指す皮膚科学会には多数の海外演者が参加予定でしたが、時差の問題等がありライブセッションとして参加いただくことができませんでした。やはり、現地開催にて直接Face-to-Faceで触れあうことでしか得られない交流はできませんでした。今回は、手探りの中、可能な限り予定されていたプログラムを完全WEBの形でどう実現するかを検討した上での開催でしたが、今後のより良い形で学会の開催に向けて多くの課題も明らかになり、貴重な経験をさせていただきました。

COVID-19の収束にはまだまだ時間がかかりそうです。ポストコロナに向けて学術集会のあり方、国際交流のあり方を免疫学会において考える上で、私たちの経験が少しでもお役に立てばと思います。



▲図1

第119回日本皮膚科学会総会ポスター

＝ 2020 前期 ＝ Tadamitsu Kishimoto International Travel Award

受賞者

TEKGUC MURAT 氏 (大阪大学免疫学フロンティア研究センター)

Immunology 2020 (104th Annual Meeting) 開催中止

青木 寛泰氏 (東京大学)

AACR Annual Meeting 2020 開催中止

大貫 公義氏 (慶応義塾大学)

Immunity in Early Life: From the Maternal to the Microbial Environment 開催中止

雑賀 あずさ氏 (医薬基盤・健康・栄養研究所)

Immunology 2020 (104th Annual Meeting) 開催中止

筋野 智久氏 (慶応義塾大学医学部附属病院)

Immunology 2020 (104th Annual Meeting) 開催中止

田山 舜一氏 (東北大学)

Immunology 2020 (104th Annual Meeting) 開催中止

八代 拓也氏 (東京理科大学)

Immunology 2020 (104th Annual Meeting) 開催中止

※五十音順

2021年度 Tadamitsu Kishimoto International Travel Award (前期分) 公募規定

趣旨

日本免疫学会では、名誉会員である岸本忠三先生のご支援を受け、将来国際舞台で活躍する免疫学研究者の育成を推進するため、Tadamitsu Kishimoto International Travel Award を設立した。本 Travel Award は、岸本忠三若手研究者育成事業の一環として行うものである。本事業により、日本免疫学会の若手会員が海外で開催される国際会議で研究発表を行うだけでなく、国際会議前後における渡航先での研究機関訪問等、国際的研究活動を活発に行うことを期待する。

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 (発表年度までの年会費の未納が無いこと)
2. 研究発表暦年の4月1日現在、満40歳以下の者
3. 本人が中心に行った免疫に関する研究の成果を海外で開催される一流の国際会議 (アメリカ免疫学会議、ヨーロッパ免疫学会議、キーストン・シンポジウム、ゴードンカンファレンス、コールドスプリングハーバー会議等) で発表する者 (予定も含む)
 - ・日本国内で行った研究内容を発表する者
 - ・過去3年度内に、本 Travel Award を受賞 (賞金を受領) していない者
4. 同一ラボから応募出来るのは、1件のみとする。

応募方法

以下の書類を添えて日本免疫学会事務局に申請する。(PDFに変換後電子メールで送付)

1. 所定の申請用紙 … 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. 日本免疫学会名誉会員、功労会員及び評議員の推薦状 (形式自由) … 1部
4. 発表形式の証明できるもの (採択通知等) … 1部 (未定の場合は、その旨を申請用紙に記載する)

応募締切日

会議の開催月により、年2回の受付を行う。

審査区分	会議等開催月	申請書受付期間 (期間中事務局必着)	採否通知
前期	4月～9月	11月1日～2月28日	3月下旬
後期	10月～3月	5月1日～8月31日	9月下旬

選考方法

1. 賞等選考委員会において選考し、理事会において決定する。
2. 対象人数は予算の範囲内とする。

顕彰等

1. 日本免疫学会総会等で顕彰する。
2. 賞金は、研究助成金 (委任経理金に準ずる) とする。
3. 送金については、開催時期を勘案した上で、指定口座に入金する。

区分	渡航先等	金額 (万円)
I	南北アメリカ、ヨーロッパ、オセアニア、アフリカ	30
II	東南アジア、中東、インド、東アジア (タイ、フィリピン、中国)	20
III	韓国、台湾	10
IV	Web 開催 (Virtual Conference)	2

報告の義務

1. 発表に際して、口頭発表の場合は口頭からスライドにて、また、ポスター発表の場合はポスターに、Tadamitsu Kishimoto International Travel Award の支援を受けた発表である旨、表明する。
記入例：
"Our presentation is supported in part by the Tadamitsu Kishimoto International Travel Award."
2. 研究発表報告書及び使途報告書について：
国際会議終了後3ヶ月以内に、研究発表を行った国際会議の概要と使途内訳について所定用紙にて日本免疫学会宛報告する。国際会議の前後に他機関を訪問した場合については、併せてその概要を記載すること。なお、後日日本免疫学会ニュースレター等に掲載する原稿をお願いすることがある。



ベルリンから米子へ

鳥取大学医学部生命科学科免疫学分野 常世田 好司

mail : tokoyoda@tottori-u.ac.jp

2020年4月より鳥取県米子市にあります鳥取大学医学部生命科学科免疫学分野にて研究室を立ち上げる機会を頂きました。この場をお借りして、これまでご指導頂いた諸先生方に深謝すると共に、ご挨拶させていただきます。

新型コロナウイルスの影響もあり、就任時の鳥取大学は混乱している状況で、何が通常時のことで、何が緊急時のことなのか、よくわからないまま、事務作業と立ち上げ作業を日々行っておりました。鳥取大学での最初の仕事は、当時感染者が爆発的に増えていたヨーロッパから来たこともあり、自身のPCR検査でした。今思えば、なかなか貴重な経験だったと思いますが、就任とコロナ禍の時期がぴったり重なってしまったことは出来れば避けられたところでした。当研究室は、初代が阪口薫雄先生、二代目が林真一先生の下、30

年近く続いております。また医学部の中の生命科学研究者育成のための学科であり、モチベーションの高い学生が多く在籍しています。研修医制度が変わってからは、医学科からの基礎医学研究者が減少しているように感じており、医学部生命科学科から免疫学研究者を多く輩出できればと思っております。

私は東京理科大学にて中山俊憲先生や久保允人先生、大阪大学にて山元弘先生や辻川和丈先生のご指導の下、修士、博士課程を修了しました。その後、大阪府立母子保健総合医療センター、京都大学で長澤丘司先生（現大阪大学）の研究室でポスドク・助手として働かせて頂きました。その際に骨髄プラズマ細胞の局在を解析したことがきっかけで、免疫記憶の世界に入っていくことになりました。その後、ドイツ・リウマチ研究所の Andreas

Radbruch 先生、千葉大学の中山俊憲先生の研究室にて、記憶ヘルパーT細胞形成における分子機構を研究し、2012年に再びドイツ・リウマチ研究所へ戻りグループリーダーとして7年半研究を続け、今年4月に鳥取大学へ異動することになりました。関東6年、関西6年、ドイツ12年という研究環境で得られた経験を、今後免疫学の発展に生かしていきたいと思っております。

現在、免疫記憶の形成や維持、再活性化の研究を続けながら、感染や自己免疫疾患の際に良くも悪くも働く免疫記憶をコントロールできないかと考えており、免疫記憶だけを誘導するワクチンの開発や自己免疫疾患の完治を目指しております。今後ともご指導ご鞭撻を宜しくお願い致します。



CAR-T 細胞療法の基礎と臨床

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 保仙 直毅

mail : hnaoki@bldn.med.osaka-u.ac.jp

令和2年1月1日付で大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学教室教授を拝命いたしました。この場をお借りして、今までお世話になりました免疫学会会員の皆様方に改めて御礼を申し上げます。

私は平成6年大阪大学医学部を卒業し、当時岸本忠三先生が主宰しておられた第三内科の門を叩きました。私は血液内科グループに所属し、血液内科医として修練していく中で、現在の治療法ではどうしても治せない血液がん患者は多く存在することを思い知らされ、“なぜ治らないのか、どうすれば治るようになるのか”を研究したいと思うようになりました。

そこで、平成15年よりスタンフォードの Irving Weissman 研究室に留学しました。Weissman 研究室は幹細胞研究の世界的中心であり、当時は“がん幹細胞”の研究に力を入れ始めた

時期でした。そこで私は白血病幹細胞特異的抗原の同定をテーマに本格的に研究を始めました。そして、世界中から集まった極めて優秀なポスドクたちと毎日 discussion を重ねる中で、サイエンスの楽しさを知りました。その後平成19年に大阪大学に戻ってからは、医師として physician scientist にしかできない研究をすべきであると考え、血液がん患者の検体を用いてがん特異的細胞表面抗原を同定し、それを標的とした抗体療法、CAR-T細胞療法を開発することに集中して参りました。そして最近、多発性骨髄腫においてインテグリンβ7が恒常的に活性型構造を取っていることを発見し、それを特異的に認識する抗体を元にして作製したCAR-T細胞が高い抗腫瘍効果を有することを示しました。現在治験の準備が進められております。今後は、CAR-T細胞の

開発とそのトランスレーショナルリサーチとともに、CAR-T細胞の臨床における問題を解決するためのリバーストランスレーショナルリサーチも推進していきたいと思っております。

皆様ご存知の通り、大阪大学には世界の免疫学を牽引しておられる著名な先生方が沢山おられます。そのような恵まれた環境の中で日々最新の免疫学の進歩に触れながら、CAR-T細胞研究・臨床を行えることは大変幸せなことです。今後は、免疫学、特にがん免疫学の発展、後進の育成にも微力ながら尽力していきたいと思っております。日本免疫学会会員の皆様方におかれましては、今後とも御指導御鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。



静岡から新しいチャレンジ

静岡県立大学薬学部 免疫微生物学分野 梅本 英司

mail : eumemoto@u-shizuoka-ken.ac.jp

令和2年4月より今井康之先生の後任として静岡県立大学薬学部・免疫微生物学の教授を拝命いたしました。この場をお借りして、これまでお世話になりました免疫学会の諸先生方にお礼申し上げるとともに、謹んでご挨拶申し上げます。

私は京都大学理学部(後に生命科学研究科)稲葉カヨ先生より免疫学の基礎をご指導いただきました。当時、理学部で免疫を学べる研究室は限られていましたが、早い段階で免疫の不思議に出会うことができたのは恵まれていたと感じています。修士号の取得後、大阪大学医学系研究科、宮坂昌之先生のご指導の下、リンパ節の高内皮細静脈に発現する接着分子の機能を解析して2006年に博士号を取得しました。その後もしばらく宮坂研究室でお世話になりましたが、当時、研究室ではリ

ンパ球動態を制御するリゾリン脂質(リゾホスファチジン酸)の機能解析に力を注いでいました。リンパ節におけるリンパ球移動にはケモカインだけではなく、ストローマ細胞が産生する代謝分子が重要という知見は自分にとって新鮮であり、その後の興味の方向性が形作られたと考えています。宮坂先生のご退職にあわせて、幸運にも大阪大学医学系研究科・竹田潔先生に准教授として採用して頂きました。腸内細菌が産生する代謝分子に着目した解析を行うなかで、腸内細菌由来の代謝分子である乳酸やピルビン酸が特定のG蛋白質共役型受容体に結合することで小腸マクロファージの機能を制御するという知見に居合わせることができました。竹田先生にはサイエンスに対する真摯で厳しい姿勢、明確な答えを出すための実験系構築、中心(エッセンス)から

ぶれない鋭い論理展開など実に多くのことを学ばせて頂きました。また、これら恩師の他、たくさんの方に多大な助けを頂いてきました。

今後、これまでの研究を発展させ、代謝分子に反応するG蛋白質共役型受容体の免疫系における役割や粘膜組織における自然免疫系細胞の機能解析などを軸とし、環境を意識した免疫学の研究を展開していきたいと考えています。静岡県立大学は緑豊かな小高い丘に位置し、腰を据えて研究を行うには適した環境です。ここから自分なりの新しいサイエンスを発信できるよう研究、人材育成に全力を注いでいく所存です。免疫学会の諸先生方におかれましては今後ともご指導、ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。



浜松医大皮膚科をよろしくお願いいたします

浜松医科大学皮膚科学講座 本田 哲也

mail : hontetsu@hama-med.ac.jp

2020年4月1日付で浜松医科大学皮膚科学講座の教授を拝命いたしました、本田哲也と申します。まずは、これまでご指導・支えていただいたすべての方に、また日本免疫学会の先生方に、心よりお礼申し上げます。

私は2000年に京都大学医学部を卒業し、同大学の皮膚科学講座へ入局、その後大学院にて研究を開始いたしました(京都大学大学院医学研究科神経細胞薬理学講座・成宮周先生)。当時、大学院に進学した理由に特に確固としたものがあつたわけではなく、研究というものがどんなものなのか、一度経験してみよう、というくらいの気持ちでしたが、研究生生活を開始してすぐに、臨床とはまた違った魅力・楽しさを強く感じ、以後一貫して皮膚免疫の研究を継続しています。

大学院では、プロスタグランジンを中心とし

た脂質メディエーターによる、炎症・免疫制御機構について研究を、大学院卒業後は梶島健治先生(現・京都大学大学院医学研究科皮膚科学講座教授)の研究室にて皮膚免疫研究を継続し、2010年からは2年間、NIHに留学し(NIAID, Ronald N Germain 先生)、生体イメージングを用いた皮膚T細胞の活性化制御機構について研究を行いました。帰国後は再び京都大学に戻り、創薬医学融合ラボ、皮膚科学講座を経て、この度浜松医科大学に異動いたしました。

浜松は地方都市ではありますが、歴史的にも創意工夫の姿勢を重視し、様々な創造を行ってきた、とても先進的風土をもつ地域です。実際、ヤマハ、スズキなど、日本を代表するメーカーが数多く存在します。浜松医科大学皮膚科学講座も、けっして大講座ではあ

りませんが、臨床面・研究面ともに、特に皮膚免疫の領域において様々な新知見を世界に発信してきた講座です。重要な免疫臓器の一つである皮膚には、未だ原因不明な疾患、効果的治療の見つからない疾患が多数存在します。浜松という新天地に来て、自分の未熟さ・御指導頂いた先生方の偉大さを改めて痛感する毎日ではありますが、これまでのご指導を元に、また浜松の風土にあやかり、臨床の教室ならではのオリジナルな皮膚免疫研究を少しでも展開し、何か一つでも医療に貢献できる成果をだしていきたいと思っています。免疫学会の先生方には今後大変お世話になるかと思いますが、引き続きご指導・ご鞭撻のほど、どうぞよろしくお願い申し上げます。



アメリカ ミシガン州での研究室運営

鎌田信彦

Associate Professor
University of Michigan Medical School
Department of Internal Medicine
Division of Gastroenterology



私が期待と不安を胸にミシガン大学のある米国ミシガン州アナーバーの地に降り立って早いものでもう12年目になりました。私は2009年4月からミシガン大学病理学で、自然免疫の世界的権威であるGabriel Nunez先生の研究室でポスドクとして勤務し、その後2013年7月より、同大学の消化器内科でPrincipal Investigator (PI)として独立した研究室を運営しています。早いものでPIとして丸7年経ちました。今年無事にテニュアも獲得でき、ようやく研究面でも資金面でも少し落ち着いて来たような気がしています。独立当初は大学が用意してくれたスタートアップ資金もあり割と心にゆとりがありましたが、大型研究費の獲得やテニュア審査へのプレッシャーは想像以上で、2年目3年目と時間が経つに従い、目減りするスタートアップ資金を見ては神経をすり減らしていました。また、研究は景気や政治によって大きく影響を受けるので、渡米後のサブプライムローン問題、大統領選挙、新型コロナなど様々な要因で研究費の予算や採択率が変わり、その都度気を揉んでいます。今もコロナ禍の真只中で、研究費の使用にも制限が出たりしています。3月からはラボは一時閉鎖で実験動物も70%削減が求められるなどラボ開設以来の非常事態でしたが（これはどのラボでもでしょうが）、夏前からは少しずつ規制も緩められ、以前の研究活動を取り戻している最中です。

私の研究室では常在細菌叢と宿主の相互作用が消化管疾患、特に炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease; IBD) に与える影響について研究を行なっています。IBD、腸管免疫研究との出会いは、この疾患の臨床・基礎研究の第一人者である慶應大学消化器内科の日比紀文教授（当時）の教室で勉強させてもらったことがきっかけです。ポスドク時代は前述のNunez先生の研究室で消化管感染症に研究領域を少しだけシフトさせま

したが、PIとなりまたIBDに戻って来ました。現在はIBDの病態に寄与する細菌の同定や、それらが炎症を引き起こすメカニズム、また、乱れた腸内細菌叢の正常化の方法などについて研究を行なっています。細菌同士の競合メカニズム、常在細菌との宿主の共生システム、消化管と他臓器の細菌学的・免疫学的ネットワークシステムは非常に複雑ですが面白く、腸管免疫の研究を始めて20年経ちますが、今だに魅了され続けています。

ミシガン大学は生徒数4万人を超える総合大学で、アナーバーキャンパスにも医学部だけでなく、工学部や歯学部、薬学部などもあり、学部を跨いだ共同研究も盛んです。私の研究室でも歯学部や薬学部との共同で、口腸相関や腸内細菌を制御する薬剤の研究を行なっています。医学部内での交流も盛んで、他のラボとの共同研究ミーティングも多いです。若手PIはラボスタッフも少ないことが多いので、シニアPIのラボとの交流はPI自身やラボのポスドク・学生の教育の場として重要です。シニアPIは皆面倒見がよく、私も本当に助けてもらっています。他ラボとの積極的な交流は人脈を広げるという意味でも若手PIには本当に重要なことだと思います。

7年経ち、PIとしてのラボマネジメントは独立当初よりは少しマシになったと思いますが、まだまだ勉強の日々です。私も恩師である日比・Nunez両先生がそうであったように、スタッフが思い切り研究に邁進できる環境づくりをPIの一番重要な仕事として頑張っていきたいと思います。この分野に興味がある方、ポスドク随時募集しているので是非一緒に働きましょう！連絡してください。



写真1: オフィスから見る秋のアナーバーキャンパスの風景



写真2: ミシガン大アメフトチーム監督のJim Harbaughと筆者
ミシガンスタジアム内で撮影

若手のひろは



「Bacteria-induced group 2 innate lymphoid cells in the stomach provide immune protection through induction of IgA」

細菌感染から防御的に働く胃の ILC2

doi: 10.1016/j.immuni.2020.03.002

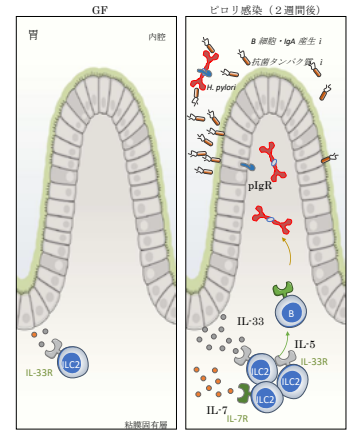
理化学研究所生命医科学研究センター粘膜システム研究チーム

佐藤 尚子

我々の腸管には小腸と大腸をあわせて 1000 兆個以上の常在菌が存在しているが、近年は粘膜組織に存在する細菌叢と免疫担当細胞によるユニークな応答が注目されている。実際に、小腸において特定の菌による Th17 や Treg の誘導が報告されるなど、共生細菌と T 細胞との関係性が明らかになってきた。この様に、特定の細菌により誘導される細胞として注目されてきた T 細胞であるが、一方、自然リンパ球 (Innate lymphoid cells; ILCs) と共生細菌の関係性について、これまで不明な点が多かった。ILCs は現在、その転写因子とサイトカイン産生能により大きく 1~3 型の 3 つのグループに分類されている。最近では各 ILC サブセットと疾患発症・制御との関連性も明らかとなり、様々な臓器での役割が注目されている。しかしながら、胃における ILCs の役割につい

てはこれまで報告がなく、その局在や機能についても不明なままであった。

そこで、まず胃に着目し ILC サブセットを解析したところ、ILC1 や ILC3 がほとんど存在せず、ILC2 が胃 ILCs のほとんどを占めていることが明らかとなった。これまでの先行研究により、ILC2 と細菌叢との関連性は低いと考えられていたが、無菌マウスを用いた解析により胃の ILC2 は共生細菌の影響を受けることも示された。また、細菌特異的に持つ 16s rRNA を指標としたメタゲノム解析により、腸管と比較して少ないながらもマウス胃にも共生細菌が存在することが明らかになり、さらにこの共生細菌の中でも Bacteroidetes 目 S24-7 科が ILC2 誘導に関与する結果も得られた。この様に、共生細菌の関与が示された胃 ILC2 であるが、病原性細菌であるヘリコバクター・ピロリ感染



によっても大きく増加し、IL-5 産生を介してピロリ菌特異的 IgA 分泌を誘導する事が分かった。一方、獲得免疫を司る T 細胞は早期防御には関与せず、むしろ感染後期に増加していた。これらの結果は、感染初期における T 細胞を介さない ILC2 による胃の早期防御メカニズムの存在を示している。

以上より、これまで報告された ILC2 の様々な役割に加えて、共生細菌によって誘導され IgA 産生増強に関与する胃 ILC2 について明らかにした。これは、胃の ILC2 が口腔・鼻腔より侵入した細菌に対して最初の防御システムとして働くと考えられ、本研究により将来的にはピロリ感染を起因とする胃がんや重篤な胃疾患の予防・治療に繋がることが期待できる。



肝臓 - 脳 - 腸管迷走神経反射による腸管制御性 T 細胞産生機構の解明

doi: 10.1038/s41586-020-2425-3

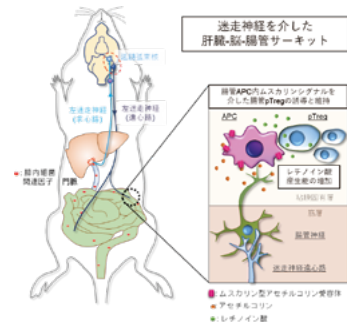
慶應義塾大学 医学部消化器内科

寺谷 俊昭

腸管内は 100 兆個を越す腸内細菌や食餌抗原など異物に絶えず晒されているが、腸管内の末梢性制御性 T 細胞 (pTreg) の働きにより過度の炎症応答が起きず、腸管恒常性が保たれる。腸管 pTreg の分化や維持には、IL-6 や TGF- β などのサイトカインに加え、腸内細菌とその代謝物が重視される。一方で、うつ病や過敏性腸症候群で炎症性腸疾患が好発することから、自律神経が腸管免疫に対して何らかの影響を及ぼすと推察されるが、神経系と pTreg の関係については明示されていなかった。そこで、本研究では動物モデルを用いて、腸管内における神経と pTreg の関係を精査した。

我々は、腸管粘膜固有層を走行する神経周辺には pTreg の分化・維持に関わる抗原提

示細胞 (APCs) が集積していることを確認した。腸管 APCs は、脾臓 APCs と異なりムスカリン型アセチルコリン受容体を強く発現しており、アセチルコリンの刺激により pTreg 分化誘導能が著しく亢進することが in vitro 解析で分かった。大腸炎モデルマウスにおいて、延髄孤束核、節状神経節および肝臓内神経で構成される迷走神経肝臓枝の求心路が病態進展に伴い活性化していた。そこで、迷走神経肝臓枝を外科的に遮断すると、腸管 pTreg が減少し、さらに大腸炎病態の増悪を認めた。一方で、迷走神経肝臓枝を遮断したマウスにムスカリン受容体アゴニストを投与すると、腸管の pTreg 数が回復し、腸炎増悪作用が無効化された。これらの結果より、「腸→肝臓→脳→腸相関による迷走神経反射」が腸管 pTreg



の分化・維持に重要であることが分かった。さらに、腸内細菌を抗生剤で除菌したマウスにおいては、迷走神経肝臓枝の遮断による腸管 pTreg の減少作用は減弱した。これらの結果は、迷走神経肝臓枝による腸管 pTreg 維持において腸内細菌の存在が必須であることを示している。

本研究では、肝臓が腸管情報を正確に集積・統合し、誤作動なく脳へ伝えるインフォメーションセンターとして機能し、脳から腸へのフィードバックが腸管での過剰な免疫活性を抑制することを証明した。本研究で示された「腸→肝臓→脳→腸相関による迷走神経反射」を制御することは、免疫難病とされる炎症性腸疾患の治療に繋がると考えられた。



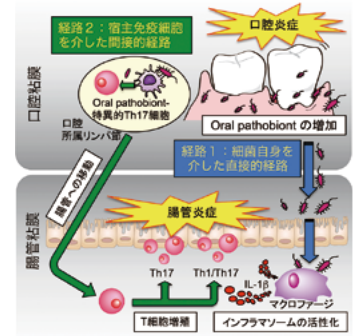
The Intermucosal Connection between the Mouth and Gut in Commensal Pathobiont-Driven Colitis

腸炎の病態形成における 口-腸粘膜免疫のクロストーク

doi: 10.1016/j.cell.2020.05.048

ミシガン大学 医学部 消化器内科

北本 祥



炎症性腸疾患(Inflammatory Bowel Diseases; IBD)は、慢性炎症を特徴とする原因不明の難治性の腸疾患であり、世界的に患者数が急増しており治療法の確立が急務となっている。これまでに、IBDの病態形成には「腸内細菌叢の乱れ」が深く関与することが明らかになっているが、未だその詳細は不明である。興味深いことに、最近、IBD患者の腸管粘膜に「口腔に由来する細菌群」が多く蓄積していることや、健康人に比べ歯周炎の罹患率が高く、口腔細菌叢が乱れていることが報告されている。そこで我々は「口腔炎症に伴って口腔病原細菌の腸管への供給が亢進し腸炎の病態形成に関与する」と仮説を立て、歯周炎と腸炎のマウスモデルを組み合わせることで歯周炎が腸炎増悪に

関与するかの検討を行った。

その結果、1) 対照群に比べ歯周炎を有するマウスでは顕著に腸炎の増悪が認められた。並行して2) 歯周炎に伴って *Klebsiella aerogenes* をはじめとする特定の口腔常在細菌群(以降、Oral pathobionts)が口腔内で爆発的に増加し、(非炎症腸管ではなく)炎症期の腸管に好んで定着することが判明した。更に、3) これら Oral pathobionts が無菌 IL10KO マウスの腸管に定着すると、腸管マクロファージのインフラマソーム活性化を介した IL-1 β を誘導、重篤な腸炎を引き起こすことが明らかとなった(図参照、経路1)。続いて、近年報告された口腔の T 細胞が腸管に到達し得るとの知見をもとに、歯周炎による口腔及び腸管免疫と

の関係を調べた。その結果、4) 歯周炎により Oral pathobiont に特異的な Th17 細胞(以降、口腔 Th17 細胞)が口腔所属リンパ節に誕生することが分かり、5) これら口腔 Th17 細胞は腸管へのホーミング分子を発現し実際に口腔から腸粘膜に移動することを確認した。加えて、6) 腸管に達した口腔 Th17 細胞は、前述の腸管に定着した Oral pathobiont を認識し、爆発的に増殖することで強い腸炎を引き起こすことが明らかとなった(図参照、経路2)。

本研究によって、これまで不明であった口腔-腸管粘膜を繋ぐ複雑な生体内ネットワークの一端が明らかとなった(Kitamoto *et al.* Cell, 2020)。今後、本知見をもとにした新たなコンセプトの IBD 治療法の開発が期待される。

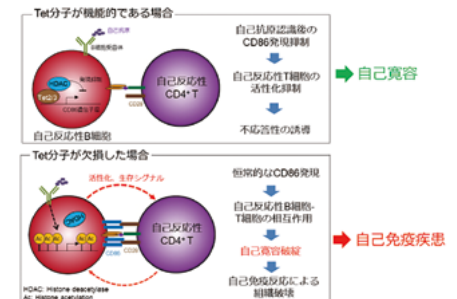


Ten-eleven translocation (Tet) による B 細胞自己寛容の制御

doi: 10.1038/s41590-020-0700-y

九州大学生体防御医学研究所免疫ゲノム生物学分野

田中 伸弥



自己寛容は、生体防御反応を支える免疫系の根幹である。B 細胞の末梢寛容は、T 細胞からの生存、活性化シグナルが供給されないことにより不応性が誘導されることで成立するが、その分子メカニズムは、ほとんど明らかになっていない。エピゲノム遺伝子制御は、環境要因によって影響を受けることが報告されており、ライフコースにおいて蓄積したエピゲノム制御の乱れが、自己免疫疾患の発症に関わっているとの指摘がなされている。このことは、自己寛容におけるエピゲノム制御の重要性を示唆している。従って、本件では B 細胞における自己寛容について、エピゲノム制御という観点から明らかにすることを試みた。エピゲノム修飾の中でも環境要因に影響を受けやすいと言われている DNA メチル化に着目し、特にゲノムワイド関連解析によって複数の自己免疫疾患のリスク遺伝子として報告されている DNA 脱メチル化酵素 Ten-eleven

translocation (Tet) の機能に焦点を当て解析を行った。Tet2、Tet3 分子の B 細胞特異的共欠損マウスを樹立したところ、これらマウスでは、自己抗体産生、非リンパ組織における細胞浸潤、さらには、腎臓における免疫複合体の沈着が生じ、全身性エリテマトーデス様の自己免疫疾患が引き起こされた。疾患発症には T-B 細胞間相互作用が必須であることが明らかとなり、網羅的遺伝子発現解析によって、Tet 分子欠損により副刺激分子 CD86 の過剰発現が認められた為、疾患発症前に抗 CD86 抗体を投与したところ、部分的ではあるが、疾患の抑制が認められた。末梢寛容モデルにおいて、自己抗原を認識した B 細胞は一時的に活性化するが、数日のうちに不活性化状態に陥り、生体内から排除される。しかし、Tet 分子を欠損することで、B 細胞上の CD86 発現は維持され、排除も遅延していた。以上のことから、Tet 分子欠損による恒常的な

CD86 発現が、自己反応性 T 細胞を活性化し、T-B 細胞間相互作用を介して、自己免疫応答が惹起される可能性が示唆された。造血系においては、脱メチル化酵素 Tet 分子は、遺伝子発現抑制に寄与するヒストン脱アセチル化酵素を集積させるアダプター分子としても報告されている。Tet 分子欠損によって CD86 遺伝子座における脱アセチル化酵素の集積が減少したことから、Tet 分子は、抑制的なクロマチン状態を形成することで CD86 発現を負に制御する可能性が示唆された。以上のことから、Tet 分子は、CD86 の恒常的発現を抑制し、自己反応性 T 細胞活性化によってもたらされる生存、活性化シグナルの供給を防ぐことで末梢寛容に寄与している可能性が考えられる。本研究成果は、エピゲノム制御破綻が、自己免疫疾患発症の直接的原因となること、また、B 細胞自己寛容におけるエピゲノム制御の重要性を示すものである。

免疫学との邂逅： 二つの免疫型プロテアソームの発見

公益財団法人 東京都医学総合研究所 理事長
田中 啓二



科学の世界では「セレンディピティ」に彩られて望外の成果に浴することが散見できる。私と免疫学との出会いも、その典型であった。1990 年前後から十余年、私はプロテアソームと名付けた巨大で複雑な細胞内タンパク質分解装置の構造解析に専念していた。プロテアソームは触媒粒子 (CP) と調節粒子 (RP) から構成された真核生物の ATP 依存性プロテアーゼ複合体であり、CP は α リングと β リング (各々 7 種の α と β のサブユニットから構成) が $\alpha_{1-7} \beta_{1-7} \beta_{1-7} \alpha_{1-7}$ の順で会合した分子量 75 万の円筒型粒子である。CP はカスパーゼ型 ($\beta 1$)、トリプシン型 ($\beta 2$)、キモトリプシン型 ($\beta 5$) の触媒活性を有している。一方、RP はユビキチン化基質をトラップした後、ATP のエネルギーを利用してタンパク質をアンフォールディングし、変性した基質を CP に押し込んで分解する作用を有している。

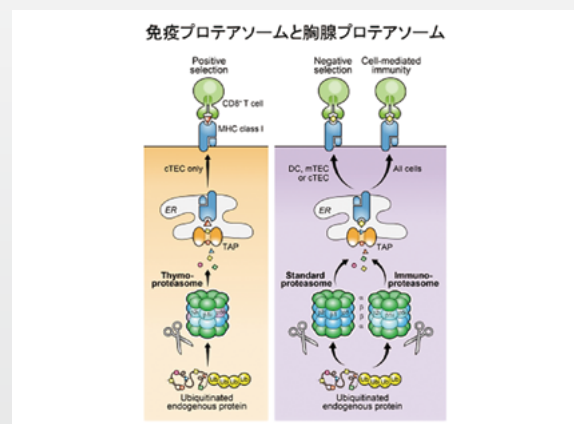
最初のセレンディピティは、1994 年の“免疫プロテアソーム”の発見であった。当時、プロテアソームのバイオロジーは殆ど不明であったが、この酵素が獲得 (細胞性) 免疫に関与するという驚くべき事実が判明した。細胞性免疫は、細胞内に侵入したウイルスやガン抗原のエピトープを MHC クラス I に結合させて細胞表面に提示すると、それを T 細胞レセプター (TCR) で識別した細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) が活性化され、非自己抗原 (病原体など) に汚染された細胞を破壊するシステムである。1994 年、プロテアソームが長い間不明であった内在性抗原のプロセッシング (MHC クラス I 結合ペプチドの生成) 酵素であることが明らかにされた。そして私たちは、偶然、プロテアソームの 3 種の触媒サブユニット $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 5$ が、インターフェロン γ によって誘導される各々と相同性の高いサブユニット $\beta 1i$ 、 $\beta 2i$ 、 $\beta 5i$ に置換したプロテアソームのアイソフォームを発見した。この亜型酵素は高いキモトリプシン様活性を有し MHC クラス I のペプチド収容溝に高い親和性をもつペプチドを効率的に産生することができることから、内在性抗原のプロセッシング反応を専門的に触媒する酵素であることが分かった。そこであらゆる細胞に普遍的に存在する“標準プロテアソーム”と区別して“免疫プロテアソーム”と名付けた (Science 1994 : 図右)。細胞性免疫の始動反応を触媒する免疫プロテアソームは免疫学の世界で脚光を浴び、同時に私のプロテアソーム研究が領域外の研究者たちから熱い視線を浴びるようになったのは、僥倖であった。

欧米を中心に活況を呈した免疫プロテアソーム研究が一時の興奮から覚めやや落ち着きを取り戻してきた頃、私の免疫学研究は新たなセレンディピティに遭遇した。2007 年の“胸腺プロテアソーム”の発見である。当時、私の研究室に所属していた村田茂穂研究員 (現東京大学薬学研究科教授) がプロテアソームの組織発現について Expressed Sequence Tag (EST) 情報を検索していたとき、偶然、胸腺にある特異的なプロテアソームサブユニットの遺伝子断片が集積していることを見出したことが発端であった。その遺伝子を単離して解析すると、 $\beta 5$ や $\beta 5i$ と高い相同性があったが、触媒部位の構造は大きく異なり、ユニークな機能を持っていることが示唆された。このサブユニットがヒトやマウスの胸腺皮質上皮細胞

(cTEC) に特異的に発現していることから $\beta 5t$ と名付け、この $\beta 5t$ が組み込まれた ($\beta 1i$ と $\beta 2i$ をパートナーとする) 新種のアイソフォームを“胸腺プロテアソーム”と命名した (Science 2007 : 図左)。

さて「自己と非自己の識別」を生体レベルで考えると、その原理はクローン選択説で予言された、個々に唯一の TCR をもった一兆個を超える多様な $CD4^+ / CD8^+$ T リンパ球のレパトア形成に集約できる。T 細胞のレパトア形成は胸腺で行われ、皮質における正の選択 (有用な T 細胞の生存) と髄質における負の選択 (自己と反応する有害な T 細胞の除去) という 2 段階の“教育”によって成し遂げられるとする仮説が、約 30 年前に登場し、T 細胞免疫学の世界を席卷した。その後、負の選択機構の研究は未曾有の発展を遂げたが、正の選択機構の研究は、その存在すら疑問視される状況が長く続き、停滞したままであった。しかし“胸腺プロテアソーム”の発見から、この亜型酵素が正の選択を担っていること、即ち $CD8^+$ T リンパ球のレパトア形成に必須であることが判明して以来、飛躍的に研究が進展し、正の選択説は完全復活した。その後、胸腺プロテアソームの研究は、村田茂穂博士や米国 NIH/NCI の高瀬洋介博士との生化学・遺伝学・免疫学を基軸にした共同研究により大きく進展したが、その詳細は割愛し、総説 (Murata, S., Takahama, Y., Kasahara, M., and Tanaka, K. The immunoproteasome and thymoproteasome: functions, evolution, and human disease. Nat. Immunol. 19, 923-931, 2018) に委ねたい。

なおこれらの免疫型プロテアソームの遺伝子は、進化的に適応免疫の獲得と呼応して遺伝子重複により誕生したと推定されている (笠原正典北海道大学教授との共同研究)。免疫の基本原理は、様々な異物 (= 非自己) を認識できる抗体や TCR 両者の遺伝子再構成による多様性機構と、非自己を特異的に認識して破壊するが自己には寛容な抗原の識別機構の獲得から構成されている。特に、後者の自己と非自己の識別機構の核心に迫る研究は、二つの免疫型 (免疫 / 胸腺) プロテアソームの発見によって飛躍的な進展を遂げた。



学会員様からの投稿をお待ちしています

Top Cited articles list

International Immunologyで最もよく引用されている最近の論文をご紹介します!

- **Clinical response to PD-1 blockade correlates with a sub-fraction of peripheral central memory CD4⁺ T cells in patients with malignant melanoma**

Yoshiko Takeuchi, Atsushi Tanemura, Yasuko Tada, Ichiro Katayama, Atsushi Kumanogoh, Hiroyoshi Nishikawa

- **How to master the host immune system? *Leishmania* parasites have the solutions!**

Matteo Rossi and Nicolas Fasel

- **Macrophages in inflammation, repair and regeneration**

Yumiko Oishi, Ichiro Manabe

- **Multipolarity of cytokine axes in the pathogenesis of atopic dermatitis in terms of age, race, species, disease stage and biomarkers**

Takashi Nomura, Tetsuya Honda, Kenji Kabashima

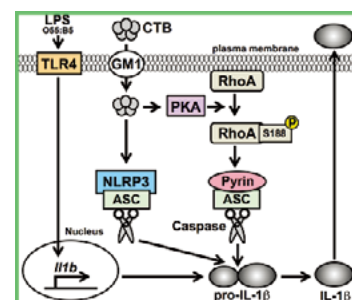
- **Metformin induces CD11b⁺-cell-mediated growth inhibition of an osteosarcoma: implications for metabolic reprogramming of myeloid cells and anti-tumor effects**

Takenori Uehara, Shingo Eikawa, Mikako Nishida, Yuki Kunisada, Aki Yoshida, Tomohiro Fujiwara, Toshiyuki Kunisada, Toshifumi Ozaki, Heiichiro Uono



Outstanding Merit Award

International Immunology では、毎年 Editor-in-Chiefが前年に出版された論文の中で、最も優れた論文を1篇選出し、Outstanding Merit Awardとして賞しています。今年の受賞論文には「Cholera toxin B induces interleukin-1 β production from resident peritoneal macrophages through the pyrin inflammasome as well as the NLRP3 inflammasome」が選出されました。是非ご一読ください。



International Immunology 3つの魅力

1 インパクトファクター

International Immunologyの2019年のインパクトファクターは3.519。5年インパクトファクターは4.537です。

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

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

日本免疫学会 岸本忠三・若手研究者育成事業

JSI 2021年度

「きぼう」プロジェクト

日本免疫学会は免疫学研究の将来を担う創造性に富んだ研究者を育成することを目的に、「岸本忠三・若手研究者育成事業」の一環として

免疫学専攻の優秀な博士課程大学院生に向けた奨学金支援を行ってきました。

2021年度からはこれまでの3年間支援(学振DC1相当)に加えて、

2年間支援(学振DC2相当)の枠を新たに設けることにより、

採用人数を倍増し以下の内容で募集します。

免疫学博士課程学生支援

募集期間▶ 2020年11月9日 月 ~ 2020年12月25日 金 (必着)

対象者/支給期間▶ 大学院博士課程在籍者(対象学年次の詳細については学会HPで確認のこと)

3年間支援▶ 博士課程修了までの3年間(2021年4月1日~2024年3月31日)を支援…約5名

2年間支援▶ 博士課程修了までの2年間(2021年4月1日~2024年3月31日)を支援…約6名

支給金額▶ 一人当たり年間300万円

詳しくは、HPをご覧ください

<https://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 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 特定非営利活動法人
日本免疫学会
Japanese Society for Immunology

第49回 日本免疫学会学術集会のお知らせ

会 期：2020年12月8日(火)
会 場：オンライン開催

詳細はホームページ <http://icongroup.co.jp/49immunology/> をご覧ください。

2021年度 日本免疫学会通常総会のお知らせ

日 時：2020年12月3日(木) 14:10～
会 場：オンライン開催

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。

2020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

<2020年 第23回 日本免疫学会賞>

竹内 理氏 京都大学大学院医学研究科 分子生体統御学講座化学分野

「自然免疫による病原体認識とその制御機構の解明」

長谷耕二氏 慶應義塾大学薬学部・薬学研究科 生化学

「粘膜免疫応答の制御機構の解明」

<2020年 第7回 日本免疫学会ヒト免疫研究賞>

金井隆典氏 慶應義塾大学医学部消化器内科

「腸内細菌による免疫・神経反射の臓器関係破綻によるヒト消化器免疫疾患の病態の解明」

<2020年 第7回 日本免疫学会女性免疫研究者賞>

三宅幸子氏 順天堂大学医学部免疫学講座

「インバリアントT細胞を介した炎症性疾患制御に関する研究」

<2020年 第15回 日本免疫学会研究奨励賞> (五十音順)

香山尚子氏 大阪大学 高等共創研究院

「自然免疫細胞によるT細胞活性制御を介した腸管恒常性維持機構の解明」

河野通仁氏 北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室

「自己免疫疾患におけるT細胞細胞内代謝の役割」

寺尾知可史氏 理化学研究所・IMS ゲノム解析応用研究チーム

「臨床応用を見据えた免疫疾患・形質のゲノム解析」

丸橋拓海氏 東京大学定量生命科学研究所 分子免疫学研究分野

「抑制性免疫補助受容体LAG-3による自己反応性ヘルパーT細胞制御機構の解明」

三上統久氏 レグセル株式会社

「安定で効率的な制御性T細胞の作製法開発」

受賞のお知らせ

ロベルト・コッホ賞：坂口志文氏(大阪大学)

Tang Prize (唐獎)：岸本忠三氏(大阪大学)

文部科学大臣表彰科学技術賞・研究部門：渋谷彰氏(筑波大学)、高津聖志氏(富山県薬事総合研究開発センター)

日本免疫学会へのご寄附のお願い

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。

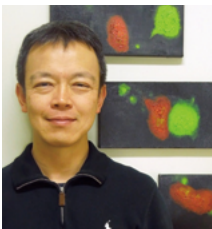
2016年度より、**学会会費と併せてご寄附をいただいた場合、クレジット手数料は無料(全額学会負担)**となりましたので、本学会活動にご理解とご賛同をいただき、ご支援をいただければ幸いです。

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

日本免疫学会 理事長 清野 宏

from Editor

理化学研究所
生命医科学研究センター
岡田峰陽



新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が社会に大きな打撃を与える中、免疫学会にとりまして、この問題に対する多角的な取り組みと、研究結果や専門的な提言の発信が重要であることは言を俟ちません。そこで今号では、COVID-19について特集を組みまして、3名の先生にご寄稿をお願い致しました。石井先生は、発症・重症化の予防のためのワクチン開発について、河本先生は、症状を決する免疫とウイルスのせめぎ合いについて、そして平野先生は、重症化の実体とそれに対する治療法開発について、それぞれ専門的な立場からご提言下さいました。また、その他のコーナーでも多くのご寄稿を頂くことが出来ました。特に「私の研究歴」では、田中啓二先生が、免疫型プロテオソームにまつわるセレンディビティについて語って下さいました。編集委員会を代表しまして、ご寄稿下さったすべての皆様に深く感謝申し上げます。

JSI ニュースレター
編集委員

岡田峰陽(理化学研究所生命医科学研究センター)
植松 智(大阪市立大学大学院医学研究科/東京大学医科学研究所)
柴川 健(ワシントン大学医学部)
清野研一郎(北海道大学遺伝子病制御研究所)
國澤 純(医薬基盤・健康・栄養研究所)
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)

竹内 理(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)
華山力成(金沢大学医学系/WPIナノ生命科学研究所)
濱崎洋子(京都大学iPS細胞研究所)
本田哲也(京都大学大学院医学研究科)
山下政政(愛媛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研究センター/微生物病研究所)

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 e-mail: info@meneki.or.jp