

JSI Newsletter

The Japanese Society
for Immunology Newsletter
日本免疫学会会報

Spring 2022.04.20
Vol.30 No.2

特集「代謝・栄養と免疫」・「COVID-19」



第50回 学術集会「祈りと科学」—奈良—



第50回 学術集会「祈りと科学」—奈良—を開催して

筑波大学医学医療系、革新的創薬開発研究センター

渋谷 彰



本学術集会は、2021年12月8-10日に、久保允人（東京理科大）、椛島健治（京大）、藤尾圭志（東大）、松本功（筑波大）の4名の副会長のご協力のもと、奈良公園にある春日野国際フォーラム蕨で開催いたしました。はじめに、本学術集會を無事に開催でき、また盛況のうちに終えられたことに、ご参加、ご協力を頂いた全ての方々から心から感謝申し上げます。とりわけ、多くの企業から多大な協賛を頂きました。この場をお借りして、深甚の謝意を申し上げます。

最も幸運だったことは、新型コロナのパンデミック第5波と第6波の間の、今から振り返れば「黄金の3ヶ月」のタイミングにあたったことです。感染状況が見通せない中で、現地参加の可能性をギリギリまで求めて、Webとの両睨みで準備していましたが、2年ぶりに現地に多くの参加者をお迎えすることができました。久しぶりに直接顔を合わせられることが、どれだけうれしいことか、やはりこれが学術集會の本来のあり方だと再認識できました。一方で、入国制限により海外参加者が来日できなかったものの、ハイブリッドシステムにより、リアルタイムで発表や議論に参加して頂くこともできました。参加者数は、通常年とほぼ同じでほぼ1,600名に登りました。さらに、会期から1か月間、ほぼ全てのセッションをオンデマンド配信し、ページビュー数延べ19,127回、ページ別訪問者数延べ8,437人を数えました（会期中）

ページビュー数延べ96,864回、ページ別訪問者数延べ29,437人）。学術集會の新しいカタチを示すことができたのではないかと思います。

今回の学術集會では、日本免疫学会創設50周年記念シンポジウム「日本免疫学会—これまでの50年、これからの50年—」を開催しました。これまで本学会の成果と伝統を引き継ぎ、発展させることが、我々後進に課せられた責務であるとの決意を新たにいたしました。まずは、次代を担う若手研究者を応援し、抜擢することです。このため、公募型の国際シンポジウムの企画、ポスターセッションで200名を超えるシニア研究者（ありがとうございました！）にディスカッサーをお願いしたことなど、新しい試みもいくつか行いました。

50年を経て、再スタートする第51回学術集會は熊本で開催される予定です。是非また、お目にかかりましょう！



日本免疫学会賞

第24回日本免疫学会賞を受賞して

東京大学大学院薬学系研究科 免疫・微生物学教室

堀 昌平



この度は、栄誉ある日本免疫学会賞を賜り誠に光栄に存じます。ご推薦いただいた坂口志文先生、これまでご指導・ご支援頂いた多くの先生方、ともに研究してきた過去と現在の研究室メンバーに心から感謝申し上げます。

私は、1998年にポルトガルに留学したことを機に免疫の研究を始めました。Antonio Coutinho先生、Jocelyne Demengeot先生のもとで、制御性T細胞（Treg）が感染症にともなう致死的な炎症を阻止する一方で病原体排除を抑制し得ること、Tregによる自己免疫抑制には抗原特異性が重要であることを明らかにしました。幸運にも、留学中に坂口志文先生に出会い、2001年に京都大学の坂口研に移りました。そしてTregの“マスター転写因子”Foxp3を発見し、運命が変わりました。2004年には、谷口克先生のサポートのもとで、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターで独立した研究室を持つチャンスに恵まれました。そして、Foxp3を基盤にTregによる免疫制御機構の研究に取り組み、変化する組織環境、炎症環境においてTregが如何にTregであり続けながらも環境に適応して機能するのかという、Tregの“系列安定性”と“適応性”の問題に焦点を当てて研究を進めました。“系列安定性”に関して

は、Tregは安定な細胞系列であること、その系列安定性はFoxp3発現のエピジェネティックな記憶によることを示しました。“適応性”に関しては、Foxp3変異マウスの解析を通して、Tregの“適応性”制御機構の一端として転写因子BATFの役割を明らかにしました。

2016年には母校である東京大学大学院薬学系研究科に異動しました。そもそも私がTregの研究を始めたのは、「自己・非自己の識別」という生物学・免疫学における中心的な問いを解き明かすことを志したためでした。この問いは、Tregの抗原特異性とTregによって制御される側の抗原特異性の問題を抜きにしては解決することができません。T細胞受容体を介した自己認識とFoxp3を介したTreg制御機構がどのように協同し、リンパ球クローン間の相互作用を通して免疫学的「自己」を規定しているのか明らかにすべく、優秀なスタッフと学生とともに研究を展開できればと決意を新たにしております。そして、この問いを解くことを通して、Tregによる生体制御機構を抗原特異的に操作して様々な疾患を特異的に治療する新たな方法論を確立できればと考えております。今後とも皆様のご指導・ご鞭撻をお願い申し上げます。

ヒト免疫研究賞

第8回ヒト免疫研究賞を受賞して

東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野

森尾 友宏



これまでになく「ヒト免疫学」に注目が集まるこの時期に、栄えあるヒト免疫研究賞を受賞し、光栄に存じております。小児科医である私がこの賞をいただいたことも嬉しく思っています。

多くの小児疾患の病態は、成人よりも明快かつシンプルです。小児では数多くの感染症に罹患し、一部のこどもは重症化し、また一部のこどもは感染症に引き続き他の疾患を発症します。その背景にあるのは、免疫であり、ゲノムです。小児科医になったころは、検体を得ることが難しく、行える実験が限られ、小児での研究は難しいと思っていた時期が長く続きました。しかし、現在では1細胞解析、マルチオミックス解析、iPS細胞、モデル動物作成などで、様々な疾患へのアプローチが可能になっています。

研修医時代には診断や治療に難渋する症例に数多く出会いました。正確な診断が行えず、病態がわからず、良い治療法もありませんでした。血球貪食症候群から肝不全に至った小児、重症ウイルス性脳炎となった小児、白血病と免疫不全症の家系、難治性の多彩な自己免疫疾患を呈する小児、など今振り返れば、それぞれに○ ○遺伝子異常症と診断が思いつきます。これらは Inborn errors of immunity (IEI) の範疇に属する疾患だったと思います。

少子化と言われる中で、小児期を経ず成人に至るヒトはいません。これからは疾患研究において小児期での研究が益々重要になると思われます。ともすれば、疾患遺伝子を同定し、その因果関係を証明し、免疫学的特性を明らかにするところまでで終わりがちな IEI 研究ですが、私たちは分子病態を深掘りし、またデータサイエンスを駆使して、より幅広く展開できる生命現象を明らかにしたいと考えています。そのためには、基礎免疫学者、基礎生物学者（科学者）、データサイエンティストなどとの連携が益々重要になってきます。COVID-19 の重症化、抵抗性、合併症も免疫やゲノムなどの観点から明らかにしていく努力が行われていますが、ワクチンに対する高反応・低反応、重篤な副反応も、同様の視点から解明していく必要があると強く感じているところです。

日本免疫学会には長くお世話になっています。1990年の第20回学術集会（会長奥村康先生）で座長を務めたことは大変励みになりました（この年多くの若手が座長になりました）。学術集会で、恩師の矢田純一先生が基礎研究者と議論を戦わせていた姿も忘れることができません。幅広い領域を巻き込む力のあるこの学会の益々の発展を祈念致します。

女性免疫研究者賞

第8回日本免疫学会女性免疫研究者賞を受賞して

筑波大学医学医療系

渋谷 和子



この度の受賞に際し、ご推薦いただきました稲葉カヨ先生、理事長の小安重夫先生をはじめ、今までご指導いただいた藤田禎三先生、Anne O'Garra 博士、中山睿一先生、中内啓光先生、住田孝之先生、渋谷彰先生に心から感謝申し上げます。また一緒に研究をしてきてくれたラボメンバーの皆様、本当にありがとうございました。

小さい頃から病院通いが多かったせいか、私はいつの間にか自分も病気の人の役に立ちたいと思うようになり、内科医になりました。研修医時代は大変やりがいを感じて診療に勤しみましたが、しだいに医療の手の及ばない見えない力、患者さん御自身のもつ生命力や抵抗力といったものの存在を強く意識するようになりました。今振り返りますと、これが免疫学に興味をもつきっかけだったように思います。

研修後、大学院に入り、種々の細胞が相互に作用しながら複雑に絡み合う免疫システムに魅せられました。大学院卒業後は、米国の DNAX 分子細胞生物学研究所で Anne O'Garra 博士のもと Th1/Th2 の分化メカニズムの研究を行いました。当時の DNAX 研究所は Mosmann 博士と Coffman 博士が Th1/Th2 細胞を発見してからまもない頃で、研究所全体に大変活気があり、情熱的にサイエンスを語る

Anne の指導のもと、夢中で実験をしました。今でも思い出せば胸がワクワクするような楽しい毎日でした。帰国後は、Th1/Th2 分化を免疫受容体の観点から解析し、サイトカイン非依存性の分化経路を見出しました。その後、歳を重ねるごとに、病気の人の役に立ちたいという子供の頃からの思いがだんだん大きくなり、現在は T 細胞による病態形成のメカニズムやその制御法について研究を続けております。

振り返ると、子育てと研究の両立に悩んだ時期もありました。そんな時、藤田先生が細々とでも継続していくことが大切だと励ましてくださいました。そのお言葉のおかげで、今も研究を続けられており、先生には心より感謝しております。アメリカでは、生き生きと研究をするたくさんのお母さんとも出会い、私の意識も変わり、肩の力が抜けて、両方を楽しめるようになりました。もちろん、こうして仕事を続けてこられたのも、夫をはじめ家族の支えがあればこそでした。これからは、お世話になった皆様への恩返しの気持ちも込めて、私も若い女性研究者のキャリアの継続に少しでも力になればと思います。

研究奨励賞



第 16 回日本免疫学会研究奨励賞を受賞して

大阪大学大学院医学系研究科 免疫制御学 奥村 龍

この度は第 16 回日本免疫学会研究奨励賞受賞を賜り、大変光栄に存じます。本受賞にあたり、日々ご指導いただいている竹田潔先生、一緒に研究を行ってくださっている研究室の皆様、共同研究でお世話になっております先生方にこの場を借りて深く御礼申し上げます。

私は小児科臨床の現場から、免疫学基礎研究の道に進み、竹田先生のご指導の下でこれまで約 10 年間腸管上皮バリアの研究を行ってきました。ご存知の通り、腸管では夥しい数の微生物が共生していますが、その共生メカニズムにはまだ多くの謎が残されており、そのメカニズムの包括的理解には免疫細胞や微生物の機能解析にとどまらず、腸管腔内の環境を化学、物理学的な視点で解析する必要がありますと実感しています。これからも、分野にとらわれず様々な先生方との出会いを大切に、後世に残る仕事をしたいと考えておりますので、引き続きご指導、ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。



第 16 回日本免疫学会研究奨励賞を受賞して

東京大学大学院医学系研究科免疫学 高場 啓之

この度は日本免疫学会研究奨励賞を賜り大変光栄に存じます。この場をお借りして、日頃よりご教示を下される高柳広教授や免疫学教室員、共同研究者の方々、そして、坂野仁先生に感謝申し上げます。私は獲得免疫システムの基本原理に興味をもちております。胸腺髄質上皮細胞 (mTEC) は、T 細胞の選択のために、われわれの持つおよそ 2 万の遺伝子を自己抗原として異所性に発現させていますが、その分子機構はよくわかっていません。私は本受賞の研究テーマである、mTEC で選択的に発現している転写因子に着目して、自己抗原遺伝子の発現機構の一端を明らかにしてきました。当研究は、日本免疫学会での発表からさまざまなフィードバックを頂けたことで、より良い論文としてまとめることが出来たと思います。更なる免疫学の発展に寄与出来るような研究を目指して行きたいと思っておりますので、今後ともご指導ご鞭撻のほど宜しくお願い申し上げます。



第 16 回日本免疫学会研究奨励賞を受賞して

慶應義塾大学医学部 内科学 (消化器) 三上 洋平

この度は、栄え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。推薦下さいました吉村昭彦先生、選考委員の先生方、ならびに、大学院入学時からご指導くださいました金井隆典先生はじめ消化器内科の先生方には心より御礼申し上げます。

私は、大学生の時、免疫学に興味を持って免疫学教室の門を叩き、幸運にも小安重夫先生、松田達志先生から免疫学の面白さを教えていただくとともに、その後の研究生活の礎を築いていただき、心から感謝しております。博士課程では、日比紀文先生、金井隆典先生から、腸管免疫の研究をゼロからご指導いただきました。このことが、本受賞テーマである新規炎症性腸疾患の病態解析研究に繋がりましたこと、本当に感謝しております。新規治療につながるような免疫学、粘膜免疫学の基盤研究を展開していく所存でございますので、免疫学会の先生方におかれましては、何卒よろしく、ご指導ご鞭撻の程お願い申し上げます。



第 16 回日本免疫学会研究奨励賞を受賞して

京都大学大学院医学研究科医学専攻分子生体統御学講座生化学分野 三野 享史

この度は、第 16 回日本免疫学会研究奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。ご推薦頂きました竹内理先生、選考委員の先生方、これまでご指導頂いた審良静男先生、並びに研究室の皆様や共同研究者の先生方に心より御礼申し上げます。

受賞テーマである炎症における RNA 制御に関する研究は、2010 年 4 月に大阪大学 IFReC の審良先生の研究室で始めた仕事でした。当時、免疫システムにおける RNA 制御機構に関しては、ほとんど解明されていませんでしたが、その中で、異常な mRNA を分解する品質管理機構に類似した機構で炎症性サイトカイン mRNA の遷延化が防がれているという新たな RNA 分解機構を発見する事が出来ました。今後も RNA 制御機構の解明を通して、複雑な免疫制御の理解、並びに自己免疫疾患の治療に少しでも貢献できるような研究を続けていきたいと思っております。今後ともご指導ご鞭撻の程、宜しくお願い申し上げます。



第 16 回日本免疫学会研究奨励賞を受賞して

大阪大学大学院医学系研究科生体防御学 本村 泰隆

この度は第 16 回日本免疫学会研究奨励賞を賜り大変光栄に存じます。選考委員の先生方、ご推薦頂きました茂呂和世先生、学生時代にご指導頂いた久保允人先生に心から御礼申し上げます。これまで一貫して従事してきた IL-4/IL-13 を中心としたアレルギー研究に対し、本賞を受賞できたことを大変うれしく思うとともに、先輩方や研究室メンバーそしていつも応援してくれる家族の支えがあったからこそ受賞できたこと痛感しております。この場をお借りして心より感謝申し上げます。

アレルギー病態を理解するため IL-4/IL-13 の研究を行ってきた中で、現在、これらのサイトカインに対する生物学的製剤が臨床応用され、脚光を浴びている事実をみると、基礎研究が医学の進歩に繋がっていることを実感します。自身の研究も将来医学に貢献できるように日々精進していく所存ですので、この後ともご指導、ご鞭撻のほど何卒宜しくお願い申し上げます。

海外からの参加記

若手研究者企画 国際シンポジウムを終えて

Department of Internal Medicine,
University of Michigan Medical School

北本 祥



昨年、奈良で開催された50周年記念の日本免疫学会学術集会において、若手免疫学研究者の育成を目指す新たな試み「若手研究者企画国際シンポジウム」の一つを担当させていただきました。

私自身、オーガナイザー兼座長という形での学会参加が初めてでしたので、今回の企画を通して招待講演者の先生方の選定作業やシンポジウムの運営を経験できたことは、今後研究を続けていく上で貴重な財産となりました。このような機会を与えていただきました渋谷彰先生をはじめ学会運営委員の先生方、並びに共同座長としての参加をご快諾いただき、準備段階から学会当日に至るまで、様々な面でサポートいただいた大阪市立大学の太谷直子先生には、この場を借りて深く御礼申し上げます。

シンポジウム当日は、各講演者やスタッフのご協力のおかげで、トラブルも無く、時間通り進行ができました。発表直後には多くのご質問を頂戴し活発なディスカッションを通して、企画課題である「臓器連関から紐解く生体恒常性の維持と破綻」という重要な免疫学のテーマに関しての理解を深めることができたと思います。学会期間中から終了後しばらくの間は、個人的にも質問や感想など多くのお声がけやご連絡をいただき、研究分野

や国内海外を問わず多くの方にご興味をもっていただけたことが分かりました。さらに、将来の共同研究にもつながる可能性のある良縁をいただく良い機会にもなりました。本研究者企画シンポジウムは今年も継続されるので、若手研究者の先生方には、是非このような貴重な機会を積極的にご活用していただき、後の50年を担う免疫学を共に創っていただければと思います。

本学術集会では、運営の先生方によって作成された素晴らしいアジェンダと最先端を走る優秀な諸先生方のご発表に加え、コロナ禍への感染対策として新たに現地参加とオンライン参加というハイブリッド形式やオンデマンド視聴の導入により、従来の形式に比べ多くの研究者にご参加いただけたことが、コロナ禍にあつて第50回大会の大きな成功に繋がったのではないかと思います。今後のAfter/With コロナ時代を象徴する国を越えたリアルとバーチャルの融合の一端を経験できたという意味でも、とても意義のある学会参加となりました。

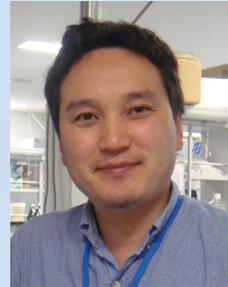
末筆ではございますが、本ニュースレターへの寄稿の機会を与えてくださった鈴木一博先生をはじめ、編集の先生方に御礼申し上げます。

学会報告

第41回阿蘇シンポジウム

九州大学 生体防御医学研究所

澤 新一郎



阿蘇シンポジウムは、血液・免疫・感染症研究を紹介、議論する場として、1977年に九州地区の研究者を中心に発足した研究会です。研究室を離れ、阿蘇の雄大な自然の中で最先端のサイエンスに触れることができる阿蘇シンポジウムは演者、聴衆の両者にとって毎回好評であり、若き学生や研修医を啓蒙し続けて来ました。

第41回阿蘇シンポジウムは、柳雄介先生(長崎大学)、押海裕之先生(熊本大学)、中嶋健介先生(長崎大学)が当番世話人となり、「感染症への新しいアプローチ」というテーマで、2021年8月21日(土)に熊本城ホール発のWEB形式で行われました。全国から500名を超える参加申し込みがあり、中高生の参加も100名を超えました。COVID-19で感染症に対する関心が高まっていることに加え、オンラインの手軽さが要因と考えられます。

山本雅裕先生(阪大)は、トキソプラズマ原虫を例に、宿主細胞の自律的免疫系と細胞内寄生性病原体の相互作用を、朝長啓造先生(京大)は、RNAゲノムをもつボルナウイルスが宿主のゲノムに内在化し、機能性因子として進化してきたことを、林哲也先生(九大)は、次世代シーケンサによるゲノム解析によって明らかになった腸管出血性大腸菌の進化・多様性を、木村宏先生(名大)は、T/NK細胞腫瘍において高率に認められるEBウイルスゲノムの欠失が発癌に果たす役割を、赤池孝章先生(東北大)は、超硫黄分子が細菌からヒトまで普遍的に産生され、重要な生理機能を果たしていることを、それぞれご自身の発見に基づいてお話しされました。鈴木忠樹先生(感染研)は、感染症研究における病理学の役

割を、重症熱性血小板減少症候群のご研究を例に説明されました。また、COVID-19に関して、笠原敬先生(奈良県立医大)は、臨床の立場からパンデミックに立ち向かう心構えや医療体制のあり方を、西村秀一先生(仙台医療センター)は、長年にわたるエアロゾル感染のご研究に基づいた感染対策を、橋口隆生先生(京大)は、SARS-CoV-2のスパイク(S)蛋白質を用いた構造解析、阻害剤・ワクチン・抗体医薬開発、免疫応答解析をお話しされました。また、石井健先生(東大)は、様々なイノベーションによる最新のワクチン開発研究を、押海裕之先生(熊本大)は、細胞外小胞内microRNAとワクチンによる免疫応答の関係を解説されました。さらに、高田礼人先生(北大)は、エボラウイルスの感染機構と自然宿主同定の試みを、中嶋健介先生(長大)は、現在本格稼働に向けて整備が進められている長崎大学BSL-4施設の概要をお話しされました。

このように、本シンポジウムでは注目される新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に限らず、感染症を広い観点から捉えることができる大変有意義なシンポジウムとなりました。

第42回は本年7月22-23日の日程で「PandemicからPrecision Medicineへの展開」のテーマのもと、WEBとオンサイトのハイブリッド形式にて開催される予定です。日本免疫学会会員の先生方も以下のURLからご参加いただけますと幸いです。

<https://www.kaketsuken.org/aso-symposium.html>

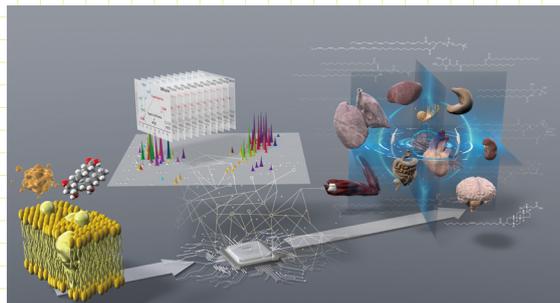


脂質クオリティによる 炎症・免疫の制御

慶應義塾大学薬学部・薬学研究科 代謝生理化学講座
理化学研究所生命医科学研究センター メタボローム研究チーム

有田 誠

脂質は細胞膜を構成し、エネルギー源、シグナル分子など多彩な役割を担う生体分子です。脂質の特性は、「単独の分子が生理活性を有するもの」と「分子集合体として場の制御にかかわるもの」に分けることができ、その構造多様性(リポクオリティ)や分子情報が生体内でどのように認識・利用されているのかを分子レベルで理解することが重要です。また、脂質代謝異常が多くの疾患の背景因子であり、また脂質分子の中には生理活性分子が多く含まれていることから、新たな創薬シーズの発見や、早期診断・治療などの医学応用につながる可能性があります。私たちは、生命の脂質多様性を網羅的に捉える最先端のリポドミクス計測技術確立し、生体内で脂質多様性やその局在を創り出し、調節・認識するしくみの解明、およびその破綻による疾患解明を目指す研究を精力的に進めてきました¹。例えば、炎症性疾患の制御において適切な脂肪酸代謝バランスが重要であることを示し、EPA や DHA など ω 3 脂肪酸が生体内で活性代謝物に変換され、抗炎症作用や組織保護作用を発揮することを見出してきました。また、腸内細菌が生成する脂肪酸代謝物が、宿主受容体に直接作用して抗炎症作用や耐糖能改善効果を示すことなど、腸内細菌叢と宿主との共生関係に介在するリポクオリティ研究を推進しています。



機能性代謝物の網羅的解析(メタボロミクス)は、感染症・共生菌・免疫システムなどにおける生物・細胞間相互作用、免疫系細胞内の脂質代謝変容による増殖・分化の制御(イムノメタボリズム)、個体としての恒常性を維持する上での臓器連関システムなどに介在する情報伝達様式を分子レベルで解明する上で重要な基盤技術です。とくに、先入観に囚われず網羅的な未知分子同定を志向したノンターゲット解析技術の革新から、生命現象や病態と関連する代謝物群や代謝ネットワークが見いだされることが期待されます。目下、生命の脂質多様性および分布・局在・脂質修飾を総体として捉える「リポドームアトラス」を創出し、特定の脂質が作り出す局所環境が多細胞システムの動態や機能に及ぼす影響の解明・可視化の実現に向けた研究を展開しています²。今後さらに多くの疾患・バイオロジーの理解につながる脂質分子や代謝ネットワークが見いだされ、炎症・免疫をはじめ幅広い生命科学分野に大きなインパクトを与えることが期待されます。

1. <https://sites.google.com/site/lipoqualityjpn/>
2. <https://www.jst.go.jp/erato/arita/>



脂質代謝による phase-specific な T 細胞機能の調節

公益財団法人かずさ DNA 研究所 先端研究開発部 オミックス医科学研究室

遠藤 裕介

近年、免疫システムは生体内の代謝変化の影響を強く受けることが明らかとなっている。肥満などの代謝異常とマクロファージの機能変化についてはよく知られているが、同様に T 細胞も代謝変化を強く受ける免疫細胞の一つであることがわかってきた。また、T 細胞は分化段階により、細胞内の代謝状態を劇的に変化させ、自身の機能を能動的に調節することが明らかとなっている。我々含めイムノメタボリズム領域の研究者は、こうした代謝を調節することで免疫細胞の分化・機能・寿命をコントロールし、がんやアレルギーなどの疾患を改善できるのではないかと考えている。

我々は、数ある代謝経路の中でも脂肪酸代謝に着目し、(1) T 細胞の早期活性化、(2) エフェクター細胞機能分化、および (3) 免疫記憶の形成といった異なるステップにおける脂肪酸代謝の重要性を見出している。

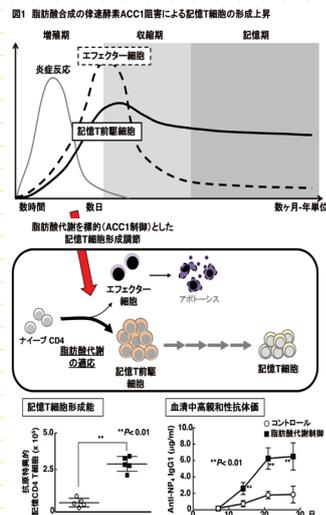
(1) T 細胞の抗原刺激依存的なクローナル増殖に脂肪酸合成だけでなく環境からの脂肪酸の取り込みが活性化 T 細胞のメタボリックリプログラミングに必須である。T 細胞の活性化にはパルミチン酸などの飽和脂肪酸やオレイン酸など一部の一価不飽和脂肪酸 (MUFA) が使用され、多価不飽和脂肪酸などは基本的に好まれない、脂肪酸種の選り好みがあることがわかった。

(2) 自己免疫疾患誘導能の高い Th17 細胞やアレルギー疾患を引き起こす病原性 Th2 細胞 (Tpath2) など、一部の炎症性 Th 細胞では De

novo 脂肪酸合成に強く依存してその機能が誘導される。また、MUFA 代謝を抑制することで抗ウイルス活性の非常に高い T 細胞が誘導される。

(3) 多くの脂肪酸代謝物は、ナイーブ→エフェクターの段階で上昇し、エフェクター→記憶 T 細胞で再度減少する。脂肪酸合成の阻害剤もしくは遺伝子欠損マウスを用いて、人為的に脂肪酸合成を抑制したエフェクター細胞群は、より効率よく記憶 T 細胞へと分化する。また、記憶 T 細胞形成の増加に伴い、より効率よく寄生虫を排除する。また、シングルセル RNA 解析を用いた結果より、エフェクター細胞集団の中で、脂肪酸合成酵素の発現レベルが高い細胞集団と低い細胞集団に二分され、脂肪酸合成の低い細胞集団が記憶 T 細胞へと分化するポテンシャルの高い記憶 T 前駆細胞であることが示された (図)。

今後は、T 細胞を含む免疫細胞の脂質代謝の制御(代謝酵素のコントロール)と生体環境からの脂質代謝物の取り込みを有機的に捉え、どの脂質代謝物、どの代謝経路を制御すれば疾患治療へと応用できるのか、疾患ごとの代謝物・免疫細胞のリンクについて研究を進め、「脂質代謝で免疫システムを制御する」ことを目指して精力的に研究活動を行なっていきたい。





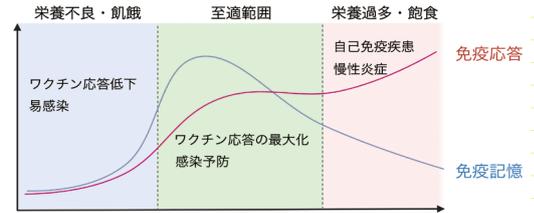
食事介入による免疫応答制御

1, 国立国際医療研究センター研究所消化器疾患研究部
2, 慶應義塾大学薬学部生化学講座

永井 基慈^{1,2} 長谷 耕二²

近年、免疫細胞の分化や機能制御に細胞内代謝が深く関わっていることが明らかとなっている。例えば、炎症誘導に働く M1 マクロファージと、炎症の収束に働く M2 マクロファージではその細胞内代謝が大きく異なる。前者はその代謝を解糖系に大きく依存している一方で、後者は主に酸化的リン酸化と脂肪酸酸化からエネルギーを得ている。M1 マクロファージの解糖系を阻害すると炎症性サイトカインの産生が減弱することから、この代謝変化は細胞の機能維持に必須であることがわかる。同様に、活性化したリンパ球細胞内でもその代謝が解糖系へと切り替わる。解糖系は酸化的リン酸化に比べ ATP 産生効率は著しく低下する一方、ATP を素早く産生することが可能である。加えて、核酸や脂質、アミノ酸などのバイオマスの供給を担うことで、活性化した免疫細胞の急速な増殖や盛んなサイトカイン合成を支えている。

自己免疫疾患や代謝疾患における慢性炎症の原因となる炎症性の免疫細胞の多くはエネルギー要求性の高い細胞集団である。加えて、これらの代謝リプログラミングを制御する因子には細胞外の栄養状態のセンサーとして働く mTOR や AMPK シグナルなどが深く関わる。そのため、絶食やカロリー制限といった食事介入は、炎症の抑制にも効果があること



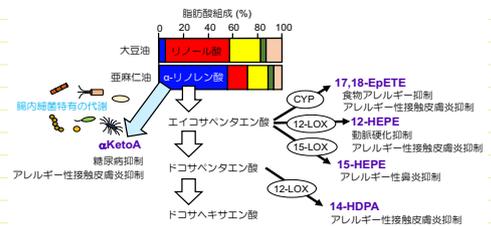
が予想される。実際に、食事介入によって、自己免疫疾患や慢性炎症が改善しうることがヒトおよび実験動物を対象とした複数の研究から示されている。さらに、適切な食事介入は免疫記憶の向上にも寄与する可能性がある。例えば、50%のカロリー制限を施したマウスでは、自由摂食のマウスと比べ、インフルエンザウイルスに対する2次感染時における排除能力が向上する。これはメモリー CD8⁺ T 細胞では、mTOR シグナルが抑制されることがその機能を維持する上で重要であるためと考えられる。一方、過度の低栄養状態ではワクチンで得られる効果が低く、感染症に罹患しやすくなることが疫学研究から示されている。我々のグループでもマウスに36時間の絶食を施すことで、パイエル板において mTOR 依存性の高い胚中心 B 細胞がアポトーシスを起こすことを見出している。その結果、経口ワクチンの連続投与によるブースター効果が減弱する。すなわち、宿主の栄養状態には至適な範囲が存在し、これを逸脱すると免疫応答に異常をきたすことが示唆される。今後さらに研究を重ねることで、食事介入により免疫応答を人為的に制御し、既存の免疫アレルギー疾患治療やワクチンの効果を高めることが可能となるだろう。



必須栄養素による免疫システムの維持と制御

1, 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所ワクチン・アジュバント研究センター ワクチンマテリアルプロジェクト&ヘルス・メディカル連携研究センター 腸内環境システムプロジェクト
2, 明治大学農学部
3, 神戸大学大学院 医学研究科
4, 東京大学医科学研究所 国際結核ワクチン開発研究センター
5, 早稲田大学 ナノ・ライフ創研機構

長竹 貴広^{1,2} 國澤 純^{1,3,4,5}



低栄養による免疫機能の低下は易感染状態につながるように、免疫機能の維持に栄養が果たす役割は大きい。特に、体内で合成できない必須栄養素は重要である。私たちは、食物や腸内細菌に着目し、ビタミンや油の免疫機能について研究している。例えば、エネルギー代謝に関わるビタミン B 群は、「免疫メタボリズム」として注目されている免疫細胞のエネルギー代謝と密接に関連している。実際に、糖質代謝に関わるビタミン B1 を欠乏した餌でマウスを飼育すると、リンパ球やリンパ組織における支持細胞のエネルギー代謝が不全となり、パイエル板や胸腺など様々なリンパ組織の縮小が観察され、著しい免疫機能不全に陥る。

このように1種類の栄養素が欠乏するだけでも、重大な免疫機能障害が引き起こされるが、栄養素の「量」だけでなく、「質」が重要な場合もある。その一例が油である。食用油などに含まれる脂肪酸のうち、オメガ3脂肪酸とオメガ6脂肪酸は必須脂肪酸と呼ばれ、体内で合成できないため、食物の影響を強く受ける。古くから炎症やアレルギーとの関連が知られており、一般にも広く注目されている食材であるが、近年のメタボローム解析の発展により、各脂肪酸から作られる実効分子や責任受容体など詳細な解析が可能となってきている。私たちも、オメガ3脂肪酸であるα-リノレン酸が豊富な亜麻仁油を含む特殊飼料を用いた

解析から、食物アレルギーやアレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、動脈硬化など様々な疾患モデルにおけるオメガ3脂肪酸の改善効果を見出した(図)。さらに、オメガ3脂肪酸から作られる17,18-エポキシエイコサテトラエン酸(17,18-EpETE)、15-ヒドロキシエイコサペンタエン酸(15-HEPE)、12-ヒドロキシエイコサペンタエン酸(12-HEPE)、14-ヒドロキシドコサペンタエン酸(14-HDPA)などを実効代謝物として同定し、それぞれ異なる受容体や細胞を標的にしていることを明らかにした。さらに最近では、体内で作られる代謝物だけではなく、腸内細菌などの微生物から作られる有用代謝物を同定している。例えば、α-リノレン酸を基質に腸内細菌が産生するα keto Aは、哺乳類が作ることが出来ない代謝物であるが、腸管で産生されると体内に吸収され、マクロファージに作用することで抗炎症作用を発揮し、アレルギー性皮膚炎や糖尿病を改善する。

腸内細菌は免疫制御において重要な因子として注目されているが、今回紹介したビタミンや油の代謝や産生にも関与している。今後、栄養の免疫効果を「栄養-腸内細菌-代謝」という観点から明らかにすることで、個々の特性に応じた最適な免疫環境を提供する層別化/個別化栄養の実現が期待される。

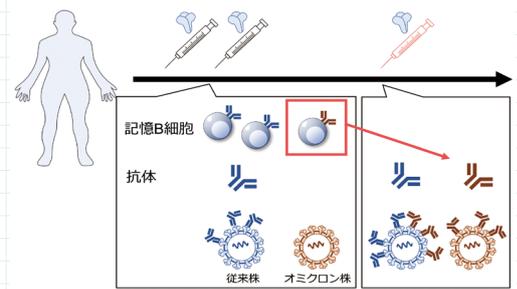


オミクロン株から見た 液性免疫の変異適応力

国立感染症研究所
治療薬・ワクチン開発研究センター センター長
高橋 宜聖

新型コロナウイルスのオミクロン変異株は、中和抗体の主要なエピトープであるレセプター結合部位に多数の変異を有し、これまで発生した変異株の中では最も強力な抗体逃避能を持つ。ただし、このオミクロン株に対しても液性免疫は全くの無力という訳でなく、一定の適応力を持つことが最近分かってきた。

COVID-19 回復者を対象とした液性免疫の解析から、抗体の親和性成熟は従来株に親和性の高い中和抗体を誘導するばかりでなく、抗原性が変化したベータ株への抗体交差性も向上させることが確認されている (Moriyama et al., Immunity, 54:1841-1852.e4. 2021 など)。ただし、国内で免疫を獲得した人の大部分は RNA ワクチンの2回接種によるものである。このため RNA ワクチン接種によりどのような液性免疫が獲得されたのか、2022年2月時点で収束が見通せないオミクロン株に対する交差中和活性に焦点を当てて解析を行った。まず、RNA ワクチン2回接種者では、血中抗体のベータ株への交差性が経時的に向上することが確認できたものの、オミクロン株に対しては検出限界以下のレベルであった。一方、限られた解析数であるもののメモリーB細胞の



抗体レパトアを解析したところ、中和活性を示す抗体のうち、約30%の抗体がオミクロン中和活性を保持していた。この結果から、オミクロン株の抗原性変化にも対応可能な交差中和抗体はメモリーB細胞に一定量保存されていることが確認できた (Kotaki et al., Sci. Immunol., Feb 3:eabn8590. 2022)。

メモリーB細胞に交差中和抗体が保存されているのであれば、メモリーB細胞を再活性化することによりオミクロン交差中和抗体が血中に供給されることが予想される。実際、我々を含む複数のグループから、ワクチンの追加接種やデルタ株でのブレークスルー感染後にオミクロン株に対する交差中和抗体が誘導される例が次々と確認されている。メモリーB細胞が交差中和抗体を保存するという現象は、将来発生する変異株の事前準備につながるため、変異適応戦略の1つと考えることもできる。今後の変異株対策に役立てるためにも、このメモリーB細胞の変異適応力の更なる理解が必要である。



次々に出現する SARS-CoV-2 変異株の性状解析

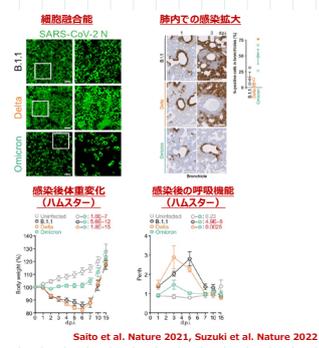
北海道大学大学院
医学研究院 病原微生物学教室
福原 崇介

SARS-CoV-2の感染拡大に伴い様々な変異株が出現したが、その変異は増殖性や病原性、治療感受性に大きく影響することから、変異の意義を解明する研究は極めて重要である。東京大学の佐藤佳先生を中心として形成されたG2P-Japanコンソーシアムはその変異の意義を世界レベルの速度と精度で解明することを目指して立ち上げられ、筆者もその目的に強く同意し、2021年の春より正式に参画した。

2021年初頭にインドで急増した後に、デルタ株は世界中に広がった。我々はその性状を明らかにするために、コンソーシアム内で仕事を分担しながら最速で仕事をする事を目指した。5月に着手し、in vitroをメインに6月中にプレプリントに初投稿を行い、7月にNatureに投稿し、数回のリバイスの後、11月に正式に受理された。実験に着手して初投稿までを2ヶ月以内で行えたのは、まさにコンソーシアムの強みが発揮できたと考えられる。デルタ株のスパイクタンパク質の細胞融合活性は、従来株や他の変異株に比べて顕著に高く、その活性は、スパイクタンパク質のP681R変異によって担われていることも同時に明らかにした。さらに、ハムスター感染モデルでは、デルタ株が、従来株に比べて病原性が高く、さらに人工合成したP681R変異を持つウイルスを感染させたところ、P681R変異の挿入によって、病原性が高まる事が明らかになった。これらの結果から、デルタ株に含まれるP681R変異が高い細胞融合能を



G2P (Genotype to Phenotype)-Japan Consortium
次々に現れる変異の解析をリアルタイムに行う異分野融合チームであり、緊急時には必要な研究を最速な専門家迅速に解析する。



介して、病原性に関与していることが示唆された。

本邦ではデルタ株の猛威がワクチン接種によって落ち着きつつある中、11月下旬に南アフリカでオミクロン株が出現し、12月中旬には世界中に広がり、WHOもすぐにVOCに認定した。我々は12月上旬に臨床分離株を入手した。コンソーシアムメンバーで仕事を分担し、in vitroおよびin vivoでの解析を行い、12月下旬にはプレプリントの公開とNatureへの投稿を行い、1月下旬に正式に受理された。デルタ株での経験が生き、より効率的に各研究者が仕事を推進した結果と考えられる。数理モデリング解析により、オミクロン株のヒト集団内における増殖速度は、デルタ株に比べて2~5倍高いことを明らかにし、in vitroでオミクロン株のスパイクタンパク質の細胞融合活性は、従来株やデルタ株に比べて顕著に低いことを示した。In vivoでは従来株に比べてオミクロン株は病原性が低いことを明らかにした。これらの結果から、オミクロン株は感染性を上げ、病原性を下げる方向に進化したことが示唆された。

新たな変異の性状解析を継続するとともに、今後は、そのメカニズム解析も推進する予定である。



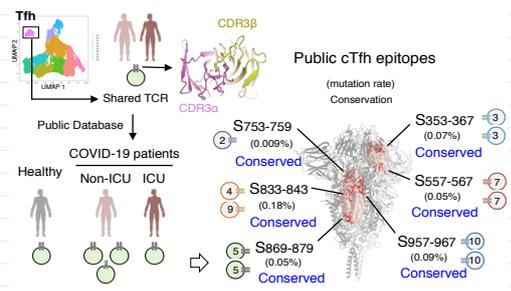
Investigation of epitopes of SARS-CoV-2-specific T cells that expanded in mild COVID-19 patients

Dept. of Molecular Immunology, Immunology Frontier Research Center, Osaka University

Xiuyuan Lu, Sho Yamasaki

Since its emergence, SARS-CoV-2 has infected over 400 million people and led to almost 6 million deaths globally. Human body has adaptive immunity as a fundamental and effective component in controlling SARS-CoV-2 infection. In this process, follicular helper T (Tfh) cells are a subset of CD4⁺ T cells that mediate the production of protective antibodies; however, the characters and preferring epitopes of circulating Tfh (cTfh) clonotypes that responsive to SARS-CoV-2 antigens were in obscure.

In this study, using single-cell TCR- and RNA- sequencing technology, we analyzed the T cells in convalescent COVID-19 patient PBMCs that were activated by SARS-CoV-2 antigens (Lu et al., J. Exp. Med.218: e20211327, 2021). Combination of the information from single-cell analysis and public TCR databases allowed us to identify the TCRs of public cTfh clonotypes that were significantly expanded in patients who had mild symptoms. We determined 6 SARS-CoV-2 spike (S) epitopes that recognized by these public cTfh clonotypes, and all of the 6 epitopes are conserved across emerging variants, including Omicron



strain.

We crystalized the first SARS-CoV-2-recognizing TCR, and showed its high prevalence in multiethnic population. The epitope of this cTfh clonotype, S₈₆₄₋₈₈₂, was presented by multiple HLAs and activated T cells in most healthy donors, suggesting that this S region is a universal T cell epitope useful for booster antigen. SARS-CoV-2-specific public cTfh clonotypes also cross-reacted with specific commensal bacteria, which may contribute to their publicity.

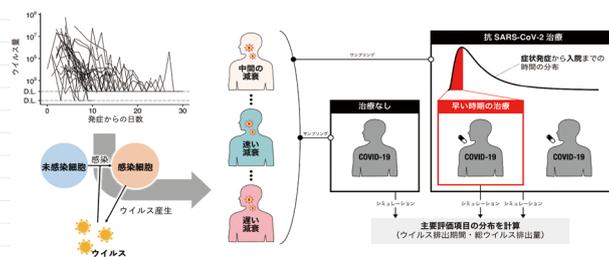
Conserved SARS-CoV-2 epitopes identified in our study could be useful for the development of the SARS-CoV-2 vaccines. Furthermore, the current study shows that a combination of single-cell and bulk TCR-seq, global TCR databases, and the TCR reconstitution/epitope determination platform is an efficient workflow to identify beneficial (or disadvantageous) clonotypes and epitopes for protective immunity. This methodology could provide a novel tool for future outbreaks of other infectious diseases and even non-infectious diseases.



SARS-CoV-2 感染動態を考慮した臨床試験デザイン

名古屋大学大学院理学研究科理学専攻・異分野融合生物学研究室 (iLab)

岩波翔也 岩見真吾



重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) による新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の感染拡大が続いている。SARS-CoV-2 に対するワクチンが開発され、接種が広がったものの、感染拡大を制御するには至らず、また、ブレイクスルー感染や再感染など新たな問題が出てきた。感染者からのさらなる感染を防ぐために、ウイルス量を減らし、ウイルス排出期間を短縮する抗ウイルス薬の開発が求められている。しかし、これまでに行われた臨床試験の中には、一貫した結果が得られないケースが多く見られた。この望ましくない結果の一部は試験のデザインに起因する可能性がある。そこで、特にランダム化比較試験のサンプルサイズに焦点を当て、数理モデルによる解析から抗ウイルス薬の臨床試験がどのように設計されるべきかを検討した (Iwanami et al. PLOS Medicine 2021)。

まず、COVID-19 の流行初期に報告された 30 人の患者の体内でのウイルス量の時間変化を、数理モデルを用いて解析した。数理モデルで計算される各患者の 1 日ごとのウイルス量をもとにしたクラスタリングによって、30 人の患者は 3 つのグループに分かれることを見出した。興味深いことに、それぞれのグループでは感染細胞が死亡する速さに違いがあった。これは、COVID-19 の患者のウイルス排出動態が不均一であるこ

とに相当した。それぞれのグループに対して、ウイルス複製を阻害すると仮定した抗ウイルス薬治療のシミュレーションをおこなった結果、治療の開始時期と患者固有のウイルス量変化の特徴により、ウイルス排出期間を指標とした治療効果が見えにくくなる場合があることがわかった。

次に、数理モデルのパラメータの分布から COVID-19 の患者集団のウイルス量の時間変化を仮想的に生成し、ランダム化比較試験を模倣したシミュレーションを行った。治療開始時期が治療効果に影響を与えることから、症状発症からの日数に応じた被験者の選択基準を複数仮定した。99% の複製阻害効果を持つと仮定した抗ウイルス薬について、治療効果の評価項目としてウイルス排出期間 (発症から検出限界になるまでの期間) を用いると、選択基準を置かず全員を組み入れた場合には 10,000 人を超える被験者の参加が必要であるのに対し、発症から 1 日以内の患者のみを参加させることができれば必要な被験者数を 500 人程度に抑えることができることを示した。

この研究で得られた知見は、国内外の臨床試験の計画に一部取り入れられている。また、数理モデルによるウイルス量の時間変化の理解により、治療法の確立のみならず、変異株の特徴づけや、それに基づいた感染対策の根拠の提案を目指した研究を進めている。



新たな挑戦

大阪大学感染症総合教育研究拠点 感染症・生体防御研究部門 生体応答学チーム 伊勢 渉
mail : wise@ifrec.osaka-u.ac.jp

2021年10月より大阪大学感染症総合教育研究拠点 (CiDER)、感染症・生体防御研究部門生体応答学チームの教授に着任致しました。これまでご指導頂いた多くの先生方、日本免疫学会の皆様、そして家族に心より感謝致します。

自己紹介も兼ねて、私の研究歴を振り返ってみます。私は免疫学の priming を東京大学農学部で受けました。卒論研究から学位取得まで、上野川修一先生のご指導のもと、食品タンパク質が誘導する免疫応答について研究を行いました。農学系特有の牧歌的な雰囲気の中で、自分の頭でじっくり考えることの重要性を学んだように思います。学位取得後すぐに助手に採用して頂いたのですが、最先端の免疫学研究の場に身を置いてみたいという気持ちを抑えられず、職を辞してアメリカに渡りました。Washington University in St. Louis の Ken Murphy 博士の研究室に6年半在籍し、免疫寛容、そして転写因子によるT/B細胞機能の制御に関する研究を行いました。Kenをはじめ、Paul Allen、Emil Unanue、Robert Schreiberら、錚々たる免疫学者と気軽にディスカッションできる環境に恵まれながらも、数年は泣かず飛ばずの低空飛行でした。Big

picture を忘れず、risk をとることを恐れるな、という Ken の言葉に励まされながらなんとか壁を乗り越えられたことは、研究者として生きていくうえで自信につながったように思います。まるでジェットコースターのような Murphy Lab での日々を経た後、大阪大学免疫学フロンティア研究センター (IFReC) の黒崎知博教授の研究室に参加させて頂きました。IFReC の緊張感ある雰囲気は、アメリカばけした自分の背筋を正すのに十分なものでした。黒崎先生には、疑問・仮説を検証するために最適なアプローチは何か、そこに一切の妥協は許さない研究の厳しさと美しさを教えて頂きました。

さて、私が所属する大阪大学 CiDER は COVID-19 を契機に次のパンデミックに備えた研究を展開するために設立された新たな研究拠点です。私自身、この度の COVID-19 の克服に全く貢献することができず不甲斐ない思いをしました。これまで行ってきた液性免疫の制御に関する研究を発展させながら、次のパンデミック制圧に貢献できるよう新たな研究にも挑戦したいと思っております。ご指導ご鞭撻を賜りますよう、何卒よろしくお願い致します。



臨床から得られるヒントを大切に

神戸大学 大学院医学研究科 内科系講座 皮膚科学分野 久保 亮治
mail : akiharu@med.kobe-u.ac.jp

この度、令和4年8月1日付で、神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野教授に着任致しました。これまでお世話になりました免疫学会会員の皆様方に、この場をお借りして篤く御礼申し上げます。

私はこれまで、京都大学大学院医学研究科分子細胞情報学の故・月田承一郎先生のご指導のもとで細胞生物学について、そして慶應義塾大学医学部皮膚科の天谷雅行先生のご指導のもとで皮膚科学と免疫学について学んできました。およそ基礎医学に10年、皮膚の臨床と基礎研究に15年取り組んできました。「重層上皮の細胞生物学をやるんだ」という月田先生から出された宿題に、月田研で学んだ形態学と分子生物学を融合させる研究手法を用いて取り組んできました。私たちの身体の表面を覆う重層上皮細胞シートである表皮が、タイトジャンクションバリアの恒常性を維持したまま細胞をターンオーバーさせるメカニズム、その時に鍵となる1つ1つの細胞の立体形状(扁平ケルビン14面体)、炎症により漏洩するタイトジャンクションバリア、そしてタイトジャンクションバリアの外側まで樹状突起を延長してバリア外から抗原を取得するランゲルハンス細胞、これらの上皮と免疫とが協調する精緻なメカニズムを見出してきました。

一方、臨床においては様々な先天性疾患の患者さんたちとの出会いを通じて、新たな研究テーマを見出ししてきました。多くの先天性皮膚疾患の表現型形成に炎症と免疫が関係しており、その中にはまだまだ病態メカニズムが明らかになっていない疾患があり、未知の炎症メカニズムが潜んでいます。10年前に先天性疾患の解析を始めた頃は、いわゆる典型的な遺伝性疾患を扱っていましたが、その後徐々に、発生過程や生まれた後に生じた遺伝学的変化により発症するモザイク疾患を研究対象とするようになっていきます。遺伝学的に異なる細胞が1つの個体内に存在するとき生じる反応を、細胞生物学、発生学、そして免疫学という複数の視点から解析していこうとしています。さらに、見出した病態メカニズムに基づく新しい創薬研究にもチャレンジしていきたいと思っています。

4月からは神戸大学の最初の大学院生が研究室に加わります。新しいメンバーと共に新しいチャレンジをしていきたいと思っています。免疫学会の諸先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。



熊本から、ユニークな免疫学研究を目指して

熊本大学国際先端医学研究機構 免疫ゲノム構造学研究室 黒滝 大翼
mail: kurotakid@kumamoto-u.ac.jp

2021年4月1日付で、熊本大学国際先端医学研究機構で独立准教授として免疫ゲノム構造学研究室を立ち上げました。この場をお借りして、ご指導を賜りました多くの先生方に心より御礼申し上げます。

私と免疫学の出会いは、2003年に北海道大学大学院医学研究科で同学遺伝子病制御研究所教授の上出利光先生の教室に所属したことがきっかけでした。上出先生の教室では、毎週 Abul Abbas 先生らの『Cellular and Molecular Immunology』の原文の輪読会を行っており、数年かけて2周目を終えた頃には免疫学の面白さに心を奪われていました。また私は脾臓マクロファージ亜集団の研究を行っていました。多様なマクロファージがどのように形成されるのか理解するために論文を読み実験を進める中で、マクロファージの魅力に取りつかれました。上出先生の教室には大学院6年間と博士研究員として2年間所属し、免疫学の面白さと研究者として生きるための考え方を叩き込んで頂いたことが生涯の財産です。

2010年に神戸で開催された国際免疫学会に参加しました。その際に、横浜市立大学医学部免疫学教授の田村智彦先生が脾臓マクロファージの分化機構について発表されており、熱く議論しました。それが縁となり、

2011年から横浜市立大学の助教(その後、2016年から講師)として、単球や樹状細胞分化の分子メカニズムについて研究を進めました。田村先生の教室では次世代シーケンス(NGS)解析をいち早く導入されていました。私はNGS解析について完全に素人でしたが、恵まれた環境で技術を学ぶことができました。また2018年から2019年にかけて半年間、米国NIHに長期出張し、クロマチン高次構造解析法 Hi-C を覚えました。横浜市立大学には2021年3月まで在籍し、独立するうえで必要な解析技術や自分の研究スタイルを未熟ながらも理解することができました。

現在、私たちはクロマチン高次構造の免疫学的機能について研究を進めています。これまでの研究から細胞分化においてクロマチン高次構造に大きな変化が生じることがわかっています。しかし、これらの変化が遺伝子発現制御の原因なのかについては不明な点が多く残っています。私たちの研究室では樹状細胞やマクロファージの分化や機能におけるクロマチン高次構造の役割を明らかにし、クロマチン高次構造の制御を狙った新たな免疫疾患治療法開発につなげていきたいと考えております。今後ともご指導のほどよろしくお願い申し上げます。

海外からの便り

ケルン大学 /CECAD, Manolis Pasparakis lab より

Institute for Genetics, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), University of Cologne, Cologne, Germany

永田 雅大

2018年10月より University of Cologne, CECAD の Manolis Pasparakis lab にポスドクとして在籍しています。

私は、幸運にも最初の2年間は日本学術振興会の海外特別研究員として、その後の2年間はフンボルト財団からの Humboldt Research Fellowship によって留学の機会を頂くことができました。フンボルト財団の Fellowship はドイツに来る外国人研究者をサポートする制度であり、研究員がドイツ語の語学学校に通う費用も負担して頂けます。ドイツの研究室にとっても業績になるので、双方にとってメリットのある制度になります。

Manolis lab では、細胞死の詳細な誘導機構と、細胞死による炎症惹起機構の解明が main question になります。私は博士課程の際に、死細胞より放出される C 型レクチン受容体の内因性リガンドについて研究していたことから、どのような細胞死がこのリガンド放出に関わっているのか、また、細胞死の違いによって免疫応答に違いはあるのか、等の疑問を多く抱き、ポスドク先として細胞死分野を選択するに至りました。

Manolis lab の大きな特徴として、in vivo 解析に強いことが挙げられます。この研究室は膨大な mouse line を有しており、自分のアイデアを in vivo で確認する為の充実した環境が整っています。しかし、ドイツではマ

ウス実験を行うためのライセンスが厳しい為、開始できるまでに時間がかかるという問題点もあります。研究者は、先を見通した計画を立てることと、ライセンス取得の為に、なぜそのマウス実験が必要なのかを論理的な文章にすることが求められます。もちろん、Bossである Manolis に対しても自分のアイデアがどれだけやる価値のあることなのか、背景から説明することが求められ、これはこれで良いトレーニングになっています。

Manolis との Discussion ではいつも多くの刺激を受けています。特に Manolis が強調するのが、what is known? what is unknown? what is your question? what experiment is needed for this question? という段階を踏んで実験を考えさせることです。当たり前のことのように思えますが、これが実はできていないことが多いです。コロナが流行してしまっからは、密を避けるルールの為に教授室において Discussion できなくなってしまい非常に残念な思いですが、この研究室でもっと色々な刺激を得て成長できるよう、恵まれた環境の中これからも精進していく所存です。

最後に、留学のきっかけを与えてくださった山崎晶先生、中野裕康先生に深く感謝申し上げます。また、本ニュースレター寄稿の機会を与えてくださった鈴木一博先生をはじめ、編集の先生方に御礼申し上げます。



▲上から2列目右から1番目が筆者、上から1列目右から1番目が Prof. Pasparakis Manolis

南仏マルセイユ, Bernard & Marie Malissen 研究室より

Aix-Marseille University, Centre d'Immunologie de Marseille Luminy,
Bernard and Marie Malissen laboratory

森 大輝



▲ Bernard Malissen 博士：前列右から三番目、筆者：右端

2017年5月よりフランス・マルセイユにある Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML) の Bernard Malissen 博士のもとでポスドクとして T 細胞活性化機構を解明する研究に従事しています。

マルセイユは地中海に面した南仏の港町であり、「治安の悪い街」というイメージ持っている方もいると思います。私も留学以前は多少安全面の不安がありました。実際に住んでみると、自然も豊かで気候も穏やかで、港町らしく気さくで優しい方が多いとても住みやすい街です。夏は特に曇一つない晴天が続くバカンス客で賑わいます。幸運にもこの5年ほどは大きな事件に出会うこともなく多くの人に助けられながら南仏での生活と研究を楽しんでいます。

Bernard Malissen 博士は、T 細胞の活性化機構を明らかにするためにこれまでに古典的な分子生物学的手法や最新のオミクス解析など様々な手法を上手に取り入れた研究を行ってきました。研究室では毎週金曜日にテーマごとのミーティングがあり、常々活発な discussion を行いながら研究を進めています。とりわけ、Bernard は Science の話をする時にとても楽しそうに話すのが印象的であり、私が彼の元でポスドクを行いたいと希

望した理由の一つでもあります。特に時々話して下さる、昔 Bernard が実験していた時（筆者が生まれる前の時代）の手法や思い出などは刺激的であるとともに非常に勉強になり、毎週の discussion を楽しみにしながら研究を進めています。

私が所属している CIML では、自然免疫から獲得免疫など免疫学の様々な分野の研究者が所属しており、時々行われる金曜日の happy hour や休憩中のコーヒブレイクなどでよく discussion をしていたり、多くの人が楽しんで研究を行っています。最近では新たな group leader の選考などもあり、徐々に若手の PI も増えてきて世代交代が始まってきている印象で、私も近いうちに彼らに追いつくことを目標に日々精進していきたいと思っています。

末筆ながら学生時代にご指導いただき、留学のきっかけを与えてくださいました山崎晶先生、留学に先立ち Travel Award を介して Malissen 博士の研究室を訪れる機会を与えてくださいました岸本忠三先生、また本稿執筆の機会を与えてくださいました伊藤美菜子先生をはじめ編集委員の先生方に深く御礼申し上げます。

黒い森の裾野で獲得免疫の起源に迫る

Department of Developmental Immunology,
Max Planck Institute of Immunobiology and Epigenetics

森本 亮



2017年4月より Thomas Boehm 研究室にて獲得免疫の起源と進化に関する研究を進めております。フライブルクはドイツの南西、黒い森の裾野に位置する（ドイツの中では）日差しの明るい大学都市でフランス、スイスとの国境も近く国際色豊かな街です。ゴシック様式の大聖堂を擁する美しい旧市街を中心に大きすぎず小さすぎず、研究に没頭できる環境です。研究所では世界中から集まった科学者が英語で活発に意見を交換していますが、日々の生活で楽しみを増やすにはドイツ語の習得が近道です。

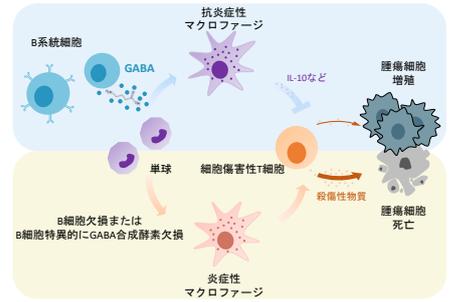
東京大学の清水孝雄先生の下で脂質生化学を専攻した大学院生時代から多様性の調節について興味を持っており、ポスドクとして渡独してからは 1) 獲得免疫における予測的抗原受容体のランダムな再構成の進化的起源、2) 受容体レパトアを制御し自己免疫を防ぐ胸腺微小環境の進化、を二つの軸として研究しています。古典的なモデル生物も使いますが、ヤツメウナギという耳慣れない動物を題材にしているので紹介したいと思います。脊椎動物には我々哺乳類を含む有顎類の他にヤツメウナギとヌタウナギを含む無顎類という小規模な姉妹群が存在します。これらふたつの群は脊椎動物の誕生から程ない約5億年も前に分岐したのですが、無顎類

にはイムノグロブリンではなくロイシンリッチリピートを分子基盤とする独自の獲得免疫が存在します。B 細胞、T 細胞にあたるリンパ球系統も確認されており、胸腺に相当する器官の存在も示唆されています。分子は違えど、獲得免疫の“基本的な設計図”が共通していることに注目しています。非モデル生物を扱うのはインフラが整備されていない未舗装路を行くような日々ですが、国際的かつ学際的な研究チームに助けられています。パンデミックの影響はドイツでも少なからずあるものの、チームワークで柔軟に工夫してサイエンスを進められているのは幸いです。特殊な状況に対して文化や個人で様々な反応があるのを目の当たりにし、日々研究の外でも多様性に触れることで、対話と相互理解の重要性を一層感じます。基礎的な内容をとことん追求する環境を整備してくださっている上司の Thomas と協力的なメンバー達には感謝の念が絶えません。

本記事をご覧になられた方で私の仕事やドイツ留学に興味を持たれた方がいらっしゃいましたら気軽にご連絡ください。執筆の機会をいただいた千葉大学の木村元子先生はじめ、編集に関わる皆様にご心より御礼申し上げます。



B cell-derived GABA elicits IL-10+ macrophages limiting anti-tumor immunity
B 細胞由来の GABA は IL-10 陽性マクロファージ誘導により抗腫瘍免疫を抑制する
 doi : <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04082-1>
 理化学研究所生命医科学研究センター 粘膜免疫研究チーム
章白浩



多様な免疫細胞のサブタイプは、その機能に見合う代謝経路を持つことが知られているが、免疫細胞ごとの代謝経路の特徴はまだはっきりと解明されていません。近年、可溶性の低分子代謝物は、細胞内の生化学的なプロセスに不可欠な中間体であるだけでなく、生理的な活性を持ち細胞のシグナル伝達やエピジェネティックな制御などにも影響を与えることが明らかになってきた。しかし、その分子メカニズムにはまだ不明な点が多く残されている。今回われわれは、B 細胞の代謝経路の特徴を見出し、その代謝産物を介した免疫細胞間の機能制御に着目し、抗腫瘍免疫反応に及ぼす影響について研究してきた。

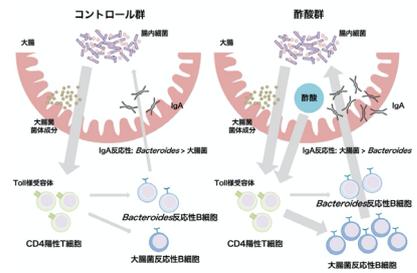
まず、フットパッド接種モデルを導入し、野生型マウス、T 細胞あるいは B 細胞欠損マウスについて、接種リンパ節と非接種リンパ節のメタボローム解析を行った。その結果、接種後の野生型マウスと免疫細胞欠損マウスを比較したところ、B 細胞が欠損すると「ガンマ-アミノ酪酸 (GABA)」が著しく減少し、GABA は B 細胞の特徴的な代謝産物の一つであることを示した。また、グルタミン同位体 (^{13}C -グルタミン) トレーサー法を用いて、培養プレート内で刺激した生体 B 細胞およびその培養液の上澄みを

解析し、ヒトおよびマウスの B 細胞がグルタミンから GABA を細胞内で合成し、細胞外に分泌することが分かった。B 細胞欠損マウスに GABA を徐々に放出できるベレットを投与し、マウス大腸がん MC38 の成長が促進され、腫瘍関連マクロファージが抗炎症性表現型に変わったから、そのメカニズムを詳細に調べた。ヒトまたはマウスの単球を GABA 存在下にてマクロファージへ分化させ、IL-10 で刺激すると、そのマクロファージの IL-10 発現が上がり、抗炎症表現型が全体的に増強され、T 細胞の殺傷能力をより抑制できることが分かった。最後に、B 細胞特異的に GABA 合成酵素 (GAD67) を欠損したマウスを作製し、腫瘍接種モデルにおいて、GAD67 欠損マウスでは、腫瘍サイズが著しく抑制され、腫瘍浸潤 CD 8 陽性細胞の殺傷能力が増強されることが明らかになった。

本研究により、B 細胞由来の GABA は単球から抗炎症性マクロファージへの分化を誘導することで、抗腫瘍免疫反応を抑制することが示され、GABA または類似の代謝産物を制御し、腫瘍、自己免疫疾患や感染症時の免疫応答制御を可能にする医薬品の開発につながることを期待される。



Acetate differentially regulates IgA reactivity to commensal bacteria
腸内細菌代謝物酢酸による免疫グロブリン A・細菌相互作用の制御
 doi : <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03727-5>
 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
竹内 直志



(<https://www.yokohama.riken.jp/ies/deposit.html> より転載)

腸内細菌は私達ヒトの健康維持に不可欠であることが近年明らかになってきている。しかしその一方で、40 兆にも及ぶ細菌を適切に制御することは共生関係を維持する上で重要な問題であり、実際に消化管では大規模な免疫システムが発達している。その重要な免疫機能の一つが免疫グロブリン A (IgA) であり、腸内細菌の定着、侵入、増殖を制御することが知られている。しかし、同じ細菌種であっても宿主の病態により IgA と結合するか、もしくはしないかの差異が認められる点も明らかになり (Palm et al., Cell 2014, Kau et al., Sci Transl Med 2015)、この IgA の細菌反応性がどのように制御されているかは不明であった。

腸内細菌は様々な化合物を産生・代謝することで、宿主の免疫・生理機能に影響を与えているものと考えられている。特に短鎖脂肪酸と言われる一般に炭素数 6 以下の直鎖状脂肪酸は腸内細菌の主要な代謝物であり、腸管免疫機構との関連が強く示されている。そこで本研究では短鎖脂肪酸を下部消化管で濃度を高めるように設計された短鎖脂肪酸付加セルロースを使用し、マウス腸管での免疫細胞の変化を観察した。そ

の結果、酢酸セルロース投与時に大腸の IgA 産生が顕著に増加することを新規に見出した。更に、酢酸セルロース摂餌マウスでは IgA 結合性の Enterobacteriales 目が増加していることがわかった。細菌特異的 ELISA でも同様に Enterobacteriales 目の大腸菌に反応する IgA が増加していたため、酢酸が IgA の特性を変化させることで細菌への反応性が変化した可能性を考えた。同仮説を検証するため、大腸菌単独定着マウスを用いた実験や無菌マウスへの大腸菌死菌投与実験を行い、酢酸が腸内細菌依存的に IgA の産生を制御することが明らかとなった。

本研究では更に、酢酸により誘導される IgA が機能的に粘液細菌叢を制御する点、また、その機序として酢酸が大腸菌由来菌体成分 (LPS など) により刺激された CD4 陽性 T 細胞の機能を高め、T 細胞依存的 IgA 産生を増加させることで、大腸菌反応性の IgA を増加させる点を明らかにした。本研究結果は腸管内の代謝物や菌体成分が免疫細胞に感知されることで IgA レパートリーを変化させ、結果として腸管恒常性の維持に寄与するという新しい概念の一例を提示している。

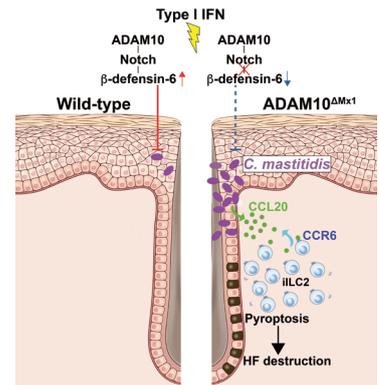


Disruption of the endopeptidase ADAM10-Notch signaling axis leads to skin dysbiosis and innate lymphoid cell-mediated hair follicle destruction
ADAM10-Notch シグナリングが担う毛嚢細菌叢の恒常性の維持とその破綻による炎症性瘢痕性脱毛

doi : <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.09.001>

浜松医科大学医学部皮膚科講座
 National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disease,
 National Institutes of Health

坂本 慶子



皮膚は常在細菌叢と免疫細胞が攻防を繰り返す生体最外層の免疫バリアである。特に毛嚢は免疫細胞、細菌叢および幹細胞が交差するニッチであり、宿主と微生物の共存を可能にするメカニズムが存在することが予想される。また、この共生関係は定常状態だけでなく、炎症時にも維持されなければならない。膜通過型蛋白分解酵素である ADAM10 は毛嚢の発生に必要であり、細菌毒素の受容体として宿主免疫に貢献することから、毛嚢細菌叢の制御に関わっていることを予想した。ウイルス感染では I 型インターフェロン (IFN) が宿主免疫を活性化させる一方で、全身性エリテマトーデスや脱毛症などの自己免疫疾患を誘発することが知られている。本論文では、ウイルス免疫発動時の組織恒常性の制御メカニズムを明らかにするために、I 型 IFN 反応性の毛嚢上部の細胞から ADAM10 を誘導欠失させたマウスモデルを中心に解析した。

その結果、1) I 型 IFN 反応性の毛嚢上部角化細胞は ADAM10-Notch シグナリングを介して抗菌ペプチドの β -defensin-6 を産生し、毛嚢細菌叢を制御していること、2) これらの細胞から ADAM10 を欠失させたところ、毛嚢細菌叢がコリネバクテリウム属に支配されること、3) その結果、自然リンパ球である ILC2 が炎症を惹起し、毛嚢の細胞死が誘導されること、4) 最終的には幹細胞領域であるバルジが失われることにより、不可逆性の脱毛が起きること、を示した。宿主と微生物の共生には ADAM10-Notch シグナリングが重要であり、これらが阻害されることにより、その共生関係が破綻し、幹細胞維持に支障をきたすことを明らかにした。これらの知見は慢性炎症下における組織の恒常性を維持するために重要なメカニズムであると考えている。



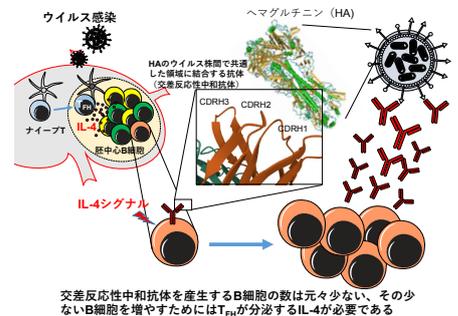
Influenza virus infection expands the breadth of antibody responses through IL-4 signalling in B cells

T_{FH} による IL-4 シグナルに依存する抗ウイルス交差反応性中和抗体産生

doi : <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24090-z>

理化学研究所生命医学研究センター サイトカイン制御研究チーム

宮内 浩典



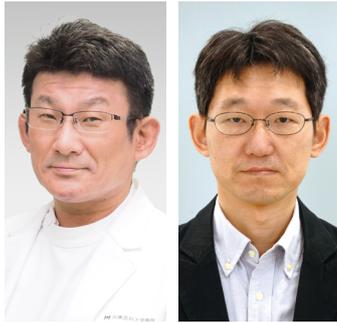
インフルエンザウイルスワクチンは、インフルエンザウイルス感染に対する最も有効な防御手段として広く受け入れられています。しかし、現在一般に使用されている不活化ウイルスを元にしたワクチンは、実際のウイルス感染よりも、変異したインフルエンザウイルスに対する防御効果が弱いことが知られています。このことは、不活化されたウイルスと実際のウイルス感染では、誘導される抗ウイルス抗体の種類が異なっていることを示しています。我々はウイルス感染特異的に誘導される抗体反応を調べることで、変異したウイルスにも対抗できる抗体反応メカニズムの解明に挑んでいます。

ルチニンタンパク質の中で、ウイルス株間で構造が保存されている領域をエピトープとすることが明らかとなりました。つぎに、交差反応性中和抗体の産生メカニズムについて調べるため、感染マウスのリンパ節のヘルパー T 細胞に着目して研究を進めました。その結果、リンパ節の胚中心に存在する濾胞性ヘルパー T 細胞 (T_{FH}) が交差反応性中和抗体の産生に重要であることが明らかとなりました。さらに我々は T_{FH} から分泌されるサイトカインであるインターロイキン 4 (IL-4) が、ヘマグルチニンの保存された構造を認識する B 細胞の増殖を促すことによって、交差反応性中和抗体を誘導することを発見しました (図)。

あるインフルエンザウイルス株に対して誘導された抗体が、他のインフルエンザウイルス株の感染を阻止する場合、そのような抗体は交差反応性中和抗体と呼ばれます。我々は、マウスにインフルエンザウイルスを感染させ、誘導された交差反応性中和抗体の性質と産生メカニズムについて解析を行いました (Miyachi K and Kubo M et al. 2021 Nature Communications)。感染マウスから得られた交差反応性中和抗体のエピトープを解析した結果、それらの多くがインフルエンザウイルスのヘマグ

ルチニンタンパク質の中で、ウイルス株間で構造が保存されている領域をエピトープとすることが明らかとなりました。つぎに、交差反応性中和抗体の産生メカニズムについて調べるため、感染マウスのリンパ節のヘルパー T 細胞に着目して研究を進めました。その結果、リンパ節の胚中心に存在する濾胞性ヘルパー T 細胞 (T_{FH}) が交差反応性中和抗体の産生に重要であることが明らかとなりました。さらに我々は T_{FH} から分泌されるサイトカインであるインターロイキン 4 (IL-4) が、ヘマグルチニンの保存された構造を認識する B 細胞の増殖を促すことによって、交差反応性中和抗体を誘導することを発見しました (図)。

これらの我々の研究成果は、T_{FH} 機能の強化と IL-4 シグナルの活性化によって交差反応性中和抗体応答を増強できることを示しており、インフルエンザウイルス感染のみならず、変異を繰り返す新型コロナウイルスなどに対抗するためのユニバーサルワクチン開発の基礎となりうるものです。



Heterozygous missense variant of the proteasome subunit β -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency

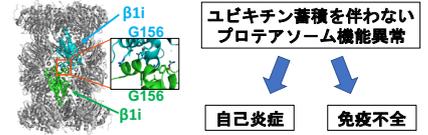
免疫不全を伴うプロテアソーム関連自己炎症性症候群の発見

doi : <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27085-y>

1. 兵庫医科大学皮膚科学, 2. 和歌山県立医科大学皮膚科
3. 岡山理科大学獣医学部獣医学科獣医免疫学
4. 和歌山県立医科大学学生体調節機構研究部

金澤伸雄^{1,2} 邊見弘明^{3,4}

免疫不全を伴う自己炎症性疾患の発見
Proteasome-associated autoinflammatory syndrome with immunodeficiency (PRAAS-ID)



自己炎症性疾患は、自然免疫の制御異常を主因とする炎症性疾患群の総称である。中條・西村症候群は、発見者の東北帝国大学皮膚泌尿器科中條敦先生と和歌山医大皮膚科西村長應先生の名前を冠する遺伝性自己炎症性疾患であり、凍瘡様皮疹とやせを特徴とし、*PSMB8* Gly201Val 変異のホモ接合によるプロテアソーム機能障害を原因とする。その他の変異による世界各地の症例と合わせ、プロテアソーム関連自己炎症性症候群 (PRAAS) と総称される。

プロテアソームは、ユビキチン化された不要・不良な蛋白質を分解する分子複合体で、免疫プロテアソームは CD8 T 細胞への抗原提示に、胸腺プロテアソームは T 細胞の正の選択に働くなど、自然免疫と獲得免疫をつなぐ役割も担う。PRAAS は、プロテアソーム機能障害により、ユビキチン化蛋白質の蓄積や I 型 IFN 異常症などをきたすが、適切な動物モデルがなく、その病態はほとんど分かっていない。

今回、中條・西村症候群と似た炎症症状を新生児期に生じるが、脂肪萎縮がなく重症肺高血圧や獲得免疫不全を伴う、独立した 2 症例についてエキソーム解析を行い、患児に特異的かつ共通に、誘導型プロテアソーム

ムサブユニット β 1i をコードする *PSMB9* に Gly156Asp 変異のヘテロ接合を見出した。本変異は 2 つのハーブプロテアソームの会合面に存在し(図)、推測された通り、患者由来細胞では β 1i の成熟障害とともに完全型プロテアソームの形成が障害されていたが、PRAAS と異なり、26S プロテアソームの蛋白質分解活性は保たれ、ユビキチン化蛋白質の蓄積も認めなかった。

さらに、本変異をマウスに導入したところ、ヘテロ変異マウスにおいて、プロテアソーム障害、血中抗体価の低下を含む獲得免疫不全など、患児と同様の所見が再現された。

このように、変異の同定と患者検体や変異導入マウスを用いた解析により、ユビキチン蓄積を伴わないプロテアソーム機能異常による、免疫不全を伴う PRAAS (PRAAS-ID) という新たな疾患概念を提唱するに至った。興味深いことに、変異導入マウスで認められた免疫異常は既存のプロテアソーム関連遺伝子欠損マウスでは認められない。本変異のさらなる解析により、プロテアソームによる新たな制御機構が明らかになり、プロテアソーム異常による免疫病態や炎症病態の解明が進むことが期待される。

学会活動

日本免疫学会 50 周年記念 「写真で見る日本免疫学会 50 年」



写真で見る日本免疫学会 50 年
http://files.jsi-men-eki.org/outline/memory/21meneki_50th.pdf

歴代会長・理事長インタビュー
<https://www.jsi-men-eki.org/50th-anniversary/>

免疫ふしぎ未来 2022

開催日：2022 年 7 月 31 日 (日)
時間：10:00 - 17:00
形式：オンライン (見逃し配信あり)・ハイブリッド
オンライン：日本科学未来館 7F
<https://www.miraikan.jst.go.jp/>
オンライン：ONLINE GAKKAI (8 月 31 日までアーカイブも予定)
実行委員長：田原聡子 (筑波大学)

免疫サマースクール 2022 in 大阪

会期：2022 年 8 月 22 日 (月) ~ 8 月 25 日 (木)
会場：大阪大学 豊中キャンパス
大阪大学会館 1F アセンブリー・ホール
オンライン開催： <https://ss2022.jimdosite.com/>
オーガナイザー代表：茂呂和世 (大阪大学)

日本免疫学会 第23回 免疫サマースクール2022 in 大阪

再集結・再躍動
若き血をたぎらせる!!

2022年8月22日(月)~25日(木)
大阪大学会館アセンブリーホール
オンライン開催

サマースクール講師
審良 静男、石井 健、上野 英樹、岡田 峰雄、花島 健治、河本 宏、木村 元子、國澤 純、久保 允人、小林 隆志、小安 慶夫、樋口 志文、津 新一郎、津谷 彰、鈴木 一博、高岡 晃教、竹田 潔、馬場 義裕、福永 興也、茂呂 和世、安友 康二、山崎 高、山本 雅樹、吉村 昭彦

免疫サマースクール2022事務局
代表：茂呂 和世
大阪大学大学院医学系研究科生体免疫学教室
〒565-0871 大阪府枚田山田15-2
TEL: 06-6379-4821
E-mail: ss2022@jimdosite.com
©日本免疫学会と大阪大学の長で開催します

対象 免疫学に興味のある学生、大学院生、ホスト、臨床医、企業の若手研究者など
参加費 学生 (5,000円) 一般 (学生会員 20,000円 / 非学生会員 30,000円) (会員登録が必須です)
募集人数 100名程度
申し込み 2022年5月頃予定

オンライン：日本免疫学会教育委員会
代表：藤田 武志、栗田 博昭、馬場 義裕、茂呂 和世、山内 俊弘、藤原 昌

免疫学

～次の50年に向けて～

免疫学会の次の50年へ 向けて思うこと



日本免疫学会理事長
理化学研究所
小安 重夫

1971年に第1回日本免疫学会総会・学術集会在開催されてから半世紀が経ちました。日本免疫学会は免疫化学研究会と免疫生物学研究会が前身となって設立されましたが、その当時の抄録を見ると、マウスを用いた研究成果だけでなく、昆虫の免疫(自然免疫!)、イモリの免疫、ニワトリの免疫などの研究成果が報告されています。胸腺やファブリシウス囊の研究も頻繁に出てきます。今読んで免疫現象の不思議さと面白さが伝わってきます。

免疫学の発展における日本人研究者の貢献が大変に大きいことは良く知られます。18世紀終わりに免疫学という学問を開拓した北里柴三郎博士に始まり、IgEを発見した石坂公成・照子博士ご夫妻、抗原受容体の再構成分子機構を解明した利根川進博士など、免疫学の一里塚を建てた日本人研究者はたくさんおられます。また、分子生物学的手法の発展と共に訪れた、1980年代のサイトカイン遺伝子のクローニング時代には多くの日本人研究者が世界を相手に、新しいサイトカインやその受容体の情報を発信しました。

私が免疫学に出会ったのはサイトカイン遺伝子のクローニングが始まる少し前でした。以前も書いたことがありますが、理学部を出たあとに東京都臨床医学総合研究所でリンパ球をモデルとして細胞周期の研究を始めたのが免疫学との出会いでした。免疫学を目指していたわけではないのですが、リンパ球を使うのだから免疫学を勉強しなくてはと考えて日本免疫学会の学術集會に参加したのが始まりです。初めての学術集會は驚きの連続でした。何しろ、みなさん、講演が始まるやいなやマイクの前に列を作り、講演後には意味不明の言葉を駆使しながら口角泡を飛ばして議論をするのです。本当に驚きました。学会の議論についていけるようになるまで2年はかかりました。でも、慣れると免疫学の面白さにハマり、それ以来40年にわたって免疫学の世界でわくわくする研究に携わらせてもらっています。様々な免疫現象を面白いと感じたこと、そしてその仕組みが分かることで現れるその先の世界にわくわくする、そんなことから研究に取り組んできたような気がします。現在の若手の免疫学者やこれから免疫学の世界に入ってこうとする若い方々にもそのわくわく感をぜひ味わって欲しいと思いますし、また伝えたいと思います。伝えることが上の世代の使命だと思います。

40年も免疫学の世界にいるのですが、少し上の世代に世界に対して多くの重要な発信をした先輩方がたくさんおられるので、自分はいつまでも半人前のような気がしていました。私の同世代にも同じような感覚を持つ人はいるだろうと思います。でもその一方で、色々と考えてみると、自分が40年間免疫学の世界にいるのは、先輩方の存在が大きかったと感じています。自分が若い頃に日本から多くの重要な発信がなされたという事実、そしてそのような先輩免疫学者との議論から大きな刺激を受けたこと、などが大きかったと思います。私たちの世代が次の世代に同じように刺激を与えられているかどうか、常に問い続けなければならぬと感じています。

50周年をお祝いしたばかりですが、次の半世紀も世界の最先端の研究成果を出し続ける日本免疫学会であって欲しいと願うのは私だけではないと思います。これからの日本免疫学会を背負っていくのは次世代の若手の免疫学者です。若手の免疫学者の皆さんには、自分が解きたい、わくわくする問題に存分に取り組んでいただきたいと思います。よく、重要な問題に取り組めといわれますが、最初から重要な問題はそうはありません。むしろ、自分が取り組んだ問題が重要な問題になる、それ位の思いで取り組むことが大事なのではないでしょうか。そのためには、若手の免疫研究者が世界を相手に夢を持ってじっくりと研究し発信できる環境が必要で、その環境作りが日本免疫学会や私たちの世代の免疫学者の使命です。じっくりと研究するという点から一つ例を挙げると、昨今のCOVID-19で話題になったワクチンを支える原理である免疫記憶の問題があります。記憶がどのように維持されるのか、終生免疫を獲得する病原体とほとんど記憶が獲得できない病原体の何が違うのか、あるいは宿主の反応の何が違うのか、はっきりとは分かりません。記憶を増強できればワクチンには福音ですし、逆に記憶を消去することができればアレルギーや自己免疫疾患に福音となりますが、今の知識では難しいのが現状です。一方で、記憶の研究は大変時間がかかります。短期に成果を要求する現在の風潮の中ではなかなか取り組みにくい課題の一つではないでしょうか。時間がかかっても解くべきだと思える問題に正面から取り組むことのできる環境を作ることが若手の免疫学者に必要なことだと思います。

次の50年も輝き続ける日本免疫学会のため、このような問題に同世代の免疫学者と共に取り組んでいきたいと考えています。

免疫学

～次の50年に向けて～

From the pandemic to the next decade in immunology

1. Department of Immunobiology, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA
2. Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, MD, USA

Akiko Iwasaki^{1,2}



The COVID-19 pandemic over the past 2 years has dramatically transformed the role of immunologists in our society. Before the pandemic, the general public has not heard (or cared) much about antibodies or T cells. Suddenly, the public turned to us for an explanation of how the immune system works to prevent infection and disease, how vaccines work, how long immunity lasts, and why we need booster vaccines. Many immunologists stepped up to this challenge and used our expert voices to educate and reassure the public. There has never been in our lifetime this much opportunity to communicate immunology to the masses, but also at the same time to bear the responsibility of communicating fact-based messages in a timely manner. Everything we say has consequences on public opinion and has the power to influence policies. Science communication has become an important aspect of being a scientist. Pandemic has opened the door to an opportunity to give back to society by engaging the public.

The pandemic also had a dramatic impact on my science. Before the pandemic, my lab worked on mucosal immune responses to viruses and vaccine strategies, mostly in mice. When the first case of COVID-19 was reported in the Yale New Haven Hospital, we quickly prepared to investigate the viral replication dynamics and host immune responses in patients. This was made possible by a large network of collaborators from medicine, public health, data science, and most importantly, the patients who willingly participated to benefit others. We learned in real-time how the immune system of patients with mild, moderate, and severe COVID-19 was responding and how comorbidities, age, and sex influenced these responses. We observed persistent viral load in patients who had severe and lethal COVID-19, accompanied by a delayed onset of antibody responses and enduring interferons and cytokines. Later, we studied how well vaccines and boosters induce antibody responses, and how variants of concern reduce their neutralization capacities. At the same time, we developed mouse models of COVID-19 and were able to determine the relative importance of B and T cells in resistance against infection and to determine the correlate of protection. We are developing novel vaccine strategies to elicit mucosal immunity within the nasal and respiratory mucosa called Prime and Spike. Such strategies are needed to block infection and transmission of the virus. Most recently, we are embarking on research to understand the disease pathogenesis of long

COVID, a debilitating and disabling condition that 10-30% of patients continue to suffer for months following SARS-CoV-2 infection.

The pandemic has also highlighted the importance of collaboration, open science, and team science. It is not about who gets the credit, but that we discover the fundamental insights important to human health, together. We must fundamentally shift our mindset from a "one-person show" to elevating the entire team together. The more diverse the team, the more creative we can be. Hierarchy is an impediment to free and creative thinking. We must involve patients as equal partners in our collective effort to understand the disease. Team science is not without problems, however. The existing criteria for evaluation of scientists in academia, such as the number and impact factors of first/last authorship papers, are at odds with the spirit of team science. This creates unnecessary tension and conflicts. The biomedical field should consider adopting the alphabetical order of authorship used in other fields like high energy physics. Managing large groups of individuals, each with their ego and agenda takes a lot of emotional intelligence, investment, patience, and willingness to compromise for the greater good.

Lastly, I am more enthusiastic and energized than ever about the field of immunology. What a time we live in! Many new innovative technologies are emerging, with which we can dig into the fundamental questions that are yet to be answered in immunology. Does the immune system survey for cancerous cells and if so, how? How do host intrinsic (age, sex) or extrinsic (environment, diet) factors impact immune responses? How do infections lead to chronic diseases, including autoimmunity, myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, and neurodegenerative diseases? How do we make vaccines and immunotherapies better? The immune system is at the core of not just host defense, but also in maintaining physiology and influencing even how we behave. Immunology has come a long way in the past few decades, with a detailed understanding of the cellular and molecular mechanisms of innate and adaptive immune functions. As a field, we can now leverage these fundamental understandings to better define its role in host physiology, metabolism, and disease state. For young scientists interested in the immune system, there is no better time to get involved. The field of immunology is ready for exploration - with so many areas of investigation that are ripe for discovery and application.

international immunology は、

学会員様からの投稿をお待ちしています

日本免疫学会創立50周年記念特集号

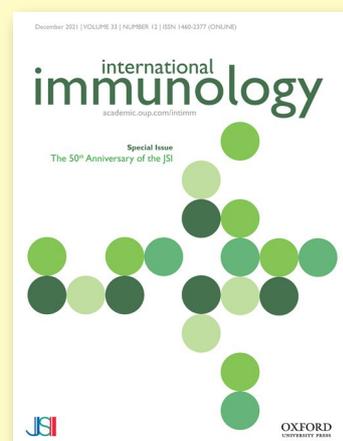
Special Issue: The 50th Anniversary of the JSI

1971年における第1回日本免疫学会総会・学術集会の開催から50年が経ちました。

International Immunologyでは、日本免疫学会創立50周年を記念し、歴代会長・理事長のインタビュー記事と免疫学の最先端研究のレビュー論文36編を集めた特集号「The 50th Anniversary of the JSI」(英文)を発売しました。50年の免疫学の歴史に残る先生方の生い立ち、ご自身の発見につながった研究に関するインタビュー記事と合わせて、最新研究レビュー論文を是非ご一読ください。

<https://academic.oup.com/intimm/issue/33/12>

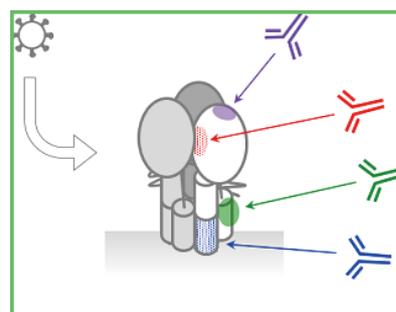
※学会員の皆様は、International Immunologyのコンテンツをすべて無料でご覧いただくことができます。



▶ Special Issue: COVID-19 and Immunity

2020年12月に「COVID-19 and Immunity」をテーマに、第49回日本免疫学会学術集会が開催されました。本特集号「COVID-19 and Immunity」では、大阪大学の宮坂 昌之先生や、岸本 忠三先生らによる学術集会での講演に関する5篇のレビュー論文を掲載しています。

<https://academic.oup.com/intimm/issue/33/10>



International Immunology 3つの魅力

1 インパクトファクター

International Immunologyの2020年のインパクトファクターは4.823。5年インパクトファクターは6.100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。

● 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

<https://academic.oup.com/intimm>

第51回 日本免疫学会学術集会について

会 期：2022年12月7日(水)・8日(木)・9(金)
会 場：熊本城ホール

演題登録：2022年6月1日(水)～7月14日(木)

事前参加登録： 早期参加登録 2022年6月1日(水)～11月1日(火)
後期参加登録 2022年11月17日(木)～12月6日(火)

URL：<https://www2.aeplan.co.jp/jsi2022/>

学術集会長： 吉村 昭彦(慶應義塾大学)
副 会 長： 榎木 俊聡(東京医科歯科大学)
天谷 雅行(慶應義塾大学)
金井 隆典(慶應義塾大学)
河上 裕(国際医療福祉大学)
竹内 勤(慶應義塾大学)
福永 興彦(慶應義塾大学)

第50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 <https://www2.aeplan.co.jp/jsi2021/award.html> および、第50回学術集会ホームページ <https://www2.aeplan.co.jp/jsi2021/award.html> にて、紹介しております。

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

受賞のお知らせ

- ☆ 2021年度ベルツ賞1等賞 荒瀬尚氏(大阪大学)
- ☆ 2021年度持田記念学術賞 大野博司氏(理化学研究所)
- ☆ 2021年度武田医学賞 松島綱治氏(東京理科大学)
- ☆ 2021年秋紫綬褒章 吉村昭彦氏(慶應義塾大学)
- ☆ 2022 ICIS-Pfizer Award for Excellence in Cytokine & Interferon Research 吉村昭彦氏(慶應義塾大学)

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。

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)ですので、本学会活動にご理解とご賛同をいただき、ご支援をいただければ幸いです。

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

日本免疫学会理事長 小安 重夫

from Editor

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
鈴木一博



今号より、岡田峰陽先生の後任として、編集長を担当いたします鈴木です。JSIニュースレターが会員の皆様にとって有意義な情報発信の場となるよう、編集委員の先生方、学会事務局の方々と共に尽力してまいりますので、よろしくお願いたします。

昨年、日本免疫学会は創立50周年を迎えました。それを記念して、今号では新コーナー「免疫学—次の50年に向けて—」を設け、小安重夫先生、岩崎明子先生に免疫学の未来を語っていただきました。パンデミックが宣言されて2年が経過した今も、新型コロナウイルスの感染は収束の目処が立っておりません。新型コロナウイルスに関する研究の最新情報を発信するのJSIニュースレターの大切な役割の一つと認識しておりますので、前号までに引き続き特集を組みました。一方、このコロナ禍にあっても免疫研究は着実に進展しています。そこで、新型コロナウイルスの他のトピックスに関する特集を再開し、今号では代謝・栄養と免疫の関連性を取り上げました。これらのコーナーを含め、今号も多くの先生方にご執筆いただきました。この場を借りて感謝申し上げます。

JSIニュースレター
編集委員

伊藤美菜子(九州大学生体防御医学研究所)
植松 智(大阪公立大学大学院医学研究科/東京大学医学研究所)
柴川 健(ワシントン大学医学部)
岡田峰陽(理化学研究所生命医学研究センター)
片貝智哉(新潟大学大学院医歯学総合研究科)
川上英良(理化学研究所/千葉大学大学院医学研究院)
木村元子(千葉大学大学院医学研究院)
佐藤 荘(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科)
澤新一郎(九州大学生体防御医学研究所/システム免疫学統合研究センター)

鈴木一博(大阪大学免疫学フロンティア研究センター/微生物病研究所)
清野研一郎(北海道大学遺伝子制御研究所)
竹内 理(京都大学大学院医学研究科)
常世田好司(鳥取大学医学部生命科学科)
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(浜松医科大学皮膚科学講座)
三宅幸子(順天堂大学大学院医学研究科)
山下政克(愛媛大学大学院医学研究科)