

JSI Newsletter

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

Autumn 2023.10.20

Vol. 32 No. 1

特集「ワクチン研究開発拠点」



日本免疫学会 次期理事長選挙の お知らせ

次期(2025年1月1日から2026年12月31日までの2年間)日本免疫学会理事長の選挙についてお知らせいたします。9月7日の理事会において理事長候補者3名が推薦されましたので、ここに各候補者の略歴ならびに抱負を掲載いたします。次期理事長は、この候補者3名の中から日本免疫学会会員の投票によって決定いたしますので、奮って選挙への参加をお願いいたします。同封の投票用紙に候補者1名の名前を記入して、同封の封筒を用いて投函してください。

(切手は不要です。11月15日消印有効)

選挙管理委員会

濱崎洋子、植松 智、渋谷和子

理化学研究所生命医科学研究センター 副センター長
粘膜システム研究チーム チームリーダー



大野博司

1983年 千葉大学医学部卒業
1991年 千葉大学大学院医学研究科修了
1991年 千葉大学医学部助手
1994年 米国 NIH 訪問研究員
1997年 千葉大学医学部助教授
1999年 金沢大学癌研究所教授
2004年 理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターチームリーダー
2013年 理化学研究所統合生命医科学研究センターグループディレクター
2018年 理化学研究所生命医科学研究センターチームリーダー
2022年 理化学研究所生命医科学研究センター副センター長

日本免疫学会
1999年～ 評議員
2012年～ 倫理・利益相反委員会委員(2022年～ 同委員長)
2017年～2020年、2023年～ 理事

日本免疫学会の次期理事長候補としてご推薦いただき光栄に存じます。私は医学部卒業後臨床経験を経て大学院に進学し、本学会に入会致しました。当時は分子生物学が普及すると共にPCRやノックアウトマウス技術も確立されました。免疫学も、刺激と応答から細胞内・個体内のブラックボックスを予測する時代から、遺伝子・分子の言葉で語られる時代へと急速に発展を遂げました。この間、多くの諸先輩方が切磋琢磨されることで、サイトカインに関する研究を中心に世界をリードする研究成果が次々と挙げられ、学会も大きく発展しました。今世紀に入ると、マイクロアレイによる遺伝子発現解析や、プロテオーム、メタボロームなど、様々な階層の網羅的解析、それらを統合したマルチオミクス、トランスオミクス解析、また次世代シーケンサーによる腸内細菌叢のメタゲノム解析が大きく進展しました。さらには1細胞RNAseqに代表される1細胞解析、空間オミクス解析、そしてこれらビッグデータ・メタデータを扱う数理・システム生物学へと時代はめまぐるしく変遷しています。

この間日本は失われた30年に直面し、基礎科学研究費も低水準となっており、それを反映して本邦の論文数も低迷しています。また未曾有の少子高齢化から、基礎研究を目指す若手研究者も減少し、さらに女性の社会進出に対する努力にもかかわらず我が国の要職における女性の割合は研究界を含め依然として低レベルです。これらの諸問題は本学会にもそのまま当てはまるものであります。さらに、これまでのマウスを中心とした免疫学からヒト免疫学への比重を高める必要もあります。日本免疫学会は一昨年50周年を迎えましたが、次の50年に向けて更なる発展を成し遂げるために、以下のような取り組みを行います。

- ①ヒト免疫学や数理・システム生物学の発展に資する臨床系・異分野との連携・融合：その取り組みの1つとして、私が学術集会長を務める第53回(2024年)は日本消化器免疫学会と合同で行います。
- ②国際プレゼンスの強化：各国の免疫学会との連携のさらなる強化を通じ、若手のプロモーション図ります。第53回では、国際粘膜免疫学会(SMI)との連携も予定しています。
- ③女性の参画の強化：免疫学会になかった男女共同参画を数年前に理事会に提唱しましたが、それをさらに発展させるべく努力します。これらを通じ、微力ながら日本免疫学会の発展に多少とも貢献することができれば幸いに存じます。

筑波大学医学医療系 教授
同革新的創薬開発研究センター長



渋谷 彰

1981年 北海道大学医学部卒業
1981年 三井記念病院、筑波大学附属病院、東京都立墨東病院医員
1989年 筑波大学臨床医学系(血液内科) 講師
1993年 DNAX 分子細胞生物学研究所研究員
1996年 岡山大学医学部講師
1998年 筑波大学基礎医学系助教授
2001年 理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センターチームディレクター(兼任)(～2004年)
2003年 筑波大学基礎医学系(改組にて医学医療系) 教授(～現在)
2007年 筑波大学基礎医学系長
2014年 筑波大学生命領域学際研究(TARA) センター教授(兼任)
2018年 TNAX Biopharma 株式会社(創業) 取締役最高科学責任者(CSO)(～現在)
2019年 筑波大学革新的創薬開発研究センター長(～現在)

日本免疫学会：第50回日本免疫学会学術集会長(2021年)、理事(2014年～2017年、2021年～現在)、評議員(2003年～現在)、広報委員会(2007-08)、あり方検討委員会(2011-12)、学術委員会(2015-16)、賞等選考委員会(2015-16)

この度、理事会において次期理事長候補の1人としてご推薦頂きました。大変光栄に存じます。私は大学卒業後12年間、臨床医として過ごした後に、米国のDNAX分子細胞生物学研究所で免疫学研究をスタートしました。その後30年間、私の免疫学研究は日本免疫学会と共にありました。一昨年、本学会は創立50年を迎えました。社会を取り巻く状況は大きく変化していますが、本学会は学術研究の本質を見失うことなく、常に最新の研究成果を世界に発信し、次の時代の社会からの要請と期待に応えていく必要があります。そのために、私は以下に示すような日本免疫学会を目指します。

1. 会員に身近で役に立つ学会に：言うまでもなく、学会は会員のための組織です。しかし、会員からは年に一回の学術集会で発表できる資格があること以外に、特に会員としてのメリットはないとの声も聞こえてきます。会員に学会をもっと身近に感じてもらい、日常的に研究活動を支援してもらえるような学会を作りたいと思います。それには、年に一回の学術集会以外にも、大学院生も含めた若手研究者や様々な背景を持つ研究者とシニア研究者が気軽に交流し、議論できる機会を増やすことも一つの方策です。学会に年会費を払ってもお釣りがくるくらいに、それぞれの会員がそれぞれの立場で、会員であることのメリットを実感できるように、理事会を先頭に、強いリーダーシップを発揮して具体策を実行して参ります。
2. 国際的に存在感のある学会に：近年の我が国の研究力の地盤低下は、若手研究者人口の減少、大学等における研究環境(研究時間、研究費)の劣化などによるとされています。日本免疫学会としては、若手研究者を増やすこと、そして若手研究者への支援策を拡充することが喫緊の課題です。そのために、企業との協力関係をより強固に築き、財務基盤を強化する必要があります。また、IUISや各国の免疫学会との連携を緊密にしながら、積極的に若手研究者の国際的武者修行を支援する国際交流の促進も必須です。
3. 次代のライフサイエンス研究を先導する学会に：免疫学研究は、50年以上前から分子生物学をいち早く取り入れ、ライフサイエンスを先導してきました。時代は、明らかに次のステージに移っています。システム・情報科学、AIなどの導入は、複雑系高次生命統合機構である免疫システム、とりわけヒト免疫学研究に必須です。学際融合研究を推進し、次代のライフサイエンス研究を先導する学会にしていきたいです。

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 拠点長
大阪大学大学院医学系研究科 教授



竹田 潔

1992年 大阪大学医学部卒業
1998年 大阪大学大学院医学系研究科修了
1998年 兵庫医科大学学生化学講座 助手
1999年 大阪大学微生物病研究所 助手
2003年 九州大学生体防御医学研究所 教授
2007年 大阪大学大学院医学系研究科 教授(～現在)
2007年 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 教授(～現在)
2019年 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 拠点長(～現在)

日本免疫学会関連：第7回日本免疫学会賞(2004年) 評議員(2005年～)、理事(2015年～2018年、2019年～2020年、2021年～) 総務委員会委員長(2019年～2020年)、国際交流委員会委員長(2019年～2022年)、学術委員会委員長(2021年～2022年)、岸本忠三・若手研究者育成事業推進委員会委員長(2022年～) 他の委員会委員：賞等選考委員会委員、教育推進委員会委員、出版委員会委員、研究構想推進委員会 FIMSA councilor(2018年～)、FIMSA treasurer(2019年～)
--

この度は日本免疫学会次期理事長候補者としてご推薦をいただき、大変光栄に存じます。若輩ではありますが日本免疫学会に対する私なりの考えを述べたいと思います。

免疫の現象論を紐解く学問として始まった日本免疫学は、1980年代にサイトカイン遺伝子を次々とクローニングし、免疫現象の分子実態を解明しました。1990年代には遺伝子欠損マウスの作成技術を駆使し、免疫分子の個体レベルでの機能を明らかにし、世界的な研究者を輩出しました。このような世界的な研究者にあこがれ、私は免疫学研究の世界に飛び込みました。先達の背中を追いつつ私が携わっている免疫学は、これから実際の免疫疾患を克服するために、臨床医学、情報科学分野などとの連携を密にして、ヒトの免疫システムを理解していく必要があります。

このような免疫学の動向を捉え、日本免疫学会が持続的に国際的に発展するためには、新たなことに挑戦することが重要です。そして挑戦は、以下の3点に尽きるものと思われます。

- 1) 他学会との連携：これまでも日本アレルギー学会や日本消化器免疫学会との共催シンポジウムを開催してきていますが、臨床系の学会との共催を含めた深い連携関係を構築し、ヒトの疾患病態の理解に基づいた免疫学研究をリードしていくことが必要です。
- 2) 次世代育成：若手研究者が活動しやすい環境を構築することが極めて重要と考えています。「きぼう」プロジェクトを担当していますが、採択者はまさに「希望」にあふれた才能豊かな若手です。将来有望な若手研究者が、思い切りその実力を発揮できる環境を作ることが必要です。
- 3) 国際化：近年、若手の海外留学数が減少しています。FIMSAで活動していると、アジアにはhungry精神に満ちた活力のある若手研究者が多くいます。一方、日本のプレゼンスが国際的に低下してきていることは明白です。これらを打破し、世界的に活躍する研究者を育てていく環境づくりのためにも、学会の国際化が必要です。

この3課題を日本免疫学会ならではの方策で実現していくためには、現在の理事長、執行部の先生方と継続的な改革を行っていくことが肝要です。2019年から2年間総務委員長を務めていた際に執行部会議を次期理事長も参加し定期的にオンライン会議を利用して行うようにすることができました。このような取り組みを定着させて、理事長が交代しても持続的に明確な長期的な目標を持って改革を行っていくことが重要で



第52回 日本免疫学会学術集会へのお誘い

千葉大学
第52回日本免疫学会学術集会 会長
中山 俊憲

第52回日本免疫学会学術集会会長を務めさせていただきます。千葉大学の中山俊憲です。2024年1月17(水)-19日(金)の3日間にわたり、千葉幕張メッセにて、「国際舞台への発信最前線、Pioneering Approaches for the Global Scientific Community」をスローガンに学術集会を開催させていただきます。コロナ禍で途切れがちになった国際交流を再度活性化させ、研究者同士が密につながることで、日本の免疫学研究がさらなる発展を遂げる契機となることを目指しております。将来の日本の免疫学を担う若手や中堅の研究者は、一流の研究者達が国境を越えて形成するコミュニティーに入ることが重要です。免疫学研究は常に違った研究領域や革新的なテクノロジーを取り入れることで進化してきました。シングルセル解析やAIなどの手法を積極的にとり入れた研究から新たな発見が生まれています。また、次世代治療法の研究開発においても国際共同研究が不可欠であり、その一翼を担うことも本学術集会の役割と認識しております。

国際社会におけるJSIのプレゼンス向上や新たな国際共同研

究交流の活性化を目指し、免疫学の将来を担う近隣諸国の若手研究者の育成と彼らの将来的な共同研究の環境促進を目的に、竹田潔教授のご尽力の下、免疫学会開催の直前に、同会場にて、The Federation of Immunological Societies of Asia-Oceania (FIMSA) Advanced Training Course が開催されます(1月15-16日)。同時に、幕張メッセそばのクロス・ウェーブ幕張では竹内 理教授のご尽力で、第5回日中韓免疫シンポジウムも開催されます。海外からの若手研究者が数多く参加し、高いレベルの研究発表の場とすることで日本の免疫学の底力を見せられないか、と考えています。

シンポジウムは最近特に注目されている分野を中心に、魅力的な海外招聘者と、ハイレベルなサイエンスを満喫していただけるよう、プログラム委員会の先生方にご尽力いただきました。

成田空港・羽田空港からのアクセスも良好な日本の玄関口である千葉幕張メッセの会場で、大いにサイエンスをエンジョイできる学会を計画しておりますので、多数の演題のご応募と、皆様のご参加を心よりお待ちしております。

学会報告

第9回がん代謝研究会 in 松山



愛媛大学大学院医学系研究科 免疫学講座
実行委員長 山下 政克

2023年5月31日(水)～6月1日(木)の2日間、愛媛県松山市の愛媛県民文化会館サブホールにて第9回がん代謝研究会 in 松山がオンラインで開催されました。本研究会は、メタボローム解析の急激な進歩により代謝と細胞機能が密接に関係していることが明らかになり始めた2013年に開催された「がん代謝シンポジウム2013」が高い評価を受けたことから、それを引き継ぐ形で発足したもので、アカデミアだけでなく企業からの参加者が多いのが特徴の一つとなっています。今回の研究会は、がん免疫と代謝をトピックスとして、特別講演、シンポジウム、ランチョン・スイーツセミナー、ポスター発表が行われました。参加者は、2日間で約150名でしたが、様々な分野の研究者や企業の方により、熱い議論が繰り広げられました。また、初日の夜には、4年振りに参加者を絞った懇親会が開催され、活発な意見交換が行われました。

特別講演では、今年、日本学士院賞を受賞された兵庫県立大学特任教授(九州大学名誉教授)の藤木幸夫先生に「ペロオキシソーム研究によるオルガネラ病概念の確立」という演題名で、ペロオキシソーム研究の基礎から最新のトピックス、今後の課題まで、分かりやすく講演いただきました。シンポジウムは、「がん代謝」、「がん免疫」、「エピゲノムと代謝」、「細胞老化と代謝」、「免疫と代謝」、「診断・創薬開発」、「代謝生物学」、「ミトコンドリアとオートファジー」の8セッションに分かれ、26人の新進気鋭の研究者による講演が行われました。また、若手

研究者を中心としたポスターセッションでは、33名の発表者の中から2名が若手研究者優秀ポスター賞として選出されました。優秀ポスター賞を受賞された方々には、次年度の本研究会のシンポジウムで研究をご発表いただくことになっています。

シンポジウムのセッション構成から分かるように、普段は接点が少ない異分野の研究者が、「代謝」をキーワードに一堂に介し、熱く議論するのがこの研究会の特徴です。各々の専門分野の所属学会が縦糸とするなら、この研究会は横糸となって異分野の研究者交流を推進し、代謝研究を活性化することが第一の目的となっています。来年度の第10回がん代謝研究会は、2024年8月1日(木)～2日(金)に、大分県別府市で開催される予定です。免疫学会の皆さん、来年は真夏の別府で地獄めぐりをしながら、熱く代謝研究について議論してみませんか?免疫学会の皆様のご参加を心よりお待ちしております。難解な代謝研究は、もしかしたら新たな研究無間地獄の始まりかもしれませんが、...

最後になりましたが、ランチョン・スイーツセミナーや企業展示にご協力くださいました、Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社、株式会社ヤクルト本社、PHC 株式会社、ヒューマン・メタボローム・テクノロジー株式会社をはじめ、ご協賛いただきました多くの企業に厚く御礼申し上げます。

特集 ワクチン研究開発拠点



研究者にとっての理想郷； UTOPIA を目指して

東京大学医科学研究所 ウイルス感染部門
東京大学国際高等研究所 新世代感染症センター
河岡 義裕

東京大学 国際高等研究所 新世代感染症センター (The University of Tokyo Pandemic preparedness, Infection and Advanced research center ; UTOPIA) は、2022年10月に日本医療研究開発機構 (AMED) 内に設置された先進的研究開発戦略センター (SCARDA) が担う「ワクチン開発のための世界トップレベル開発拠点の形成事業」(本事業) のフラッグシップ拠点に採択され創設された。本事業では、『感染症やそのパンデミックから人々を守る』を Vision とし、達成に向けた Mission は『科学の融合、産官学の有機的連携により、ワクチン等の最先端の研究開発拠点形成を実現する—アカデミア・臨床・産業界の切れ目のない協働体制を構築—』を掲げている。

UTOPIA には感染症・免疫の研究者だけでなく、構造物生物学・蛋白質工学・AI・社会科学など様々な分野の世界トップレベル研究者が参画し、融合・連携して研究する体制を構築している。加えて、豊富な臨床試験の経験もあり、基礎研究から臨床試験まで一貫通貫でアカデミア発の先進的なワクチン開発を行うための体制も整っている。このような大規模な研究連携は日本でも稀であり、SCARDA やシナジー拠点、サポート機関と有機的に連携するため、プロジェクトマネジメントシステムを導入し、感染症やワクチン等の最先端の研究開発拠点形成を実現し、人々の健康と安全を守るた



めに、未来を切り拓く研究を推進している。UTOPIA の Vision の実現には、若手研究者の斬新で柔軟なアイデアに基づく研究が必要不可欠であり、次世代を担う研究者の育成も重要な使命である。その一環として学内の若手研究者を対象に2023年度 UTOPIA 若手研究助成金の助成事業を実施した。この助成金では、東京大学に雇用されている若手研究者を対象とし、現在申請者が携わっている研究とは離れた「新規のアイデア・アプローチ・概念の導出」を目指した野心的な研究課題の設定を求め、さらに感染症・免疫・ワクチン以外の異分野、文系からの応募も可能とした。今後は SCARDA 主導により、本助成金システムを拠点事業に関わっていない研究機関の若手研究者も含めて全国規模での展開を検討しており、全国の若手研究者からの応募を期待したい。

本事業を遂行し、世界トップレベルの感染症・ワクチン基盤研究の革新的成果を創出、基礎から開発・臨床における若手人材などを持続的に輩出、さらに、多岐にわたるモダリティによるワクチンを実用化し、国産ワクチンが安全性・有効性の高い日本ブランドとして世界、特にアジア・新興国で貢献することを目指している。



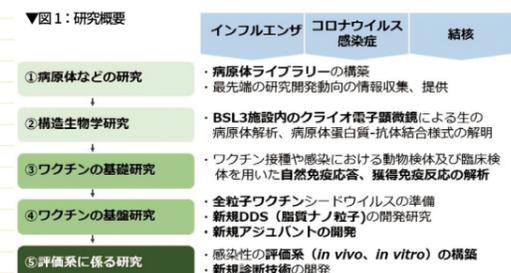
北海道大学ワクチン研究開発拠点 (Hokkaido University, Institute for Vaccine Research and Development: HU-IVReD) について

北海道大学ワクチン研究開発拠点
澤 洋文

北海道大学ワクチン研究開発拠点 (Institute for Vaccine Research and Development: IVReD) は、日本医療研究開発機構 (AMED) の「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」において、フラッグシップ拠点である東京大学の下、大阪大学、千葉大学、長崎大学とともにシナジー拠点として採択されました。これらの拠点は AMED 内の先進的研究開発戦略センター (SCARDA) の下で、国産ワクチン等の実現に向け相互に連携して、平時から出口を見据えた基礎・開発研究を推進しております。

IVReD は令和4年10月に本学の運営組織である創成研究機構に設置され、ワクチン開発に資する基礎研究を推進するとともに、学内外の関係機関との協力・連携によって得られた成果を導出し、社会実装する体制を構築します。平時においては、ヒトに感染症を引き起こす可能性のある微生物のライブラリーを整備するとともに、ワクチン開発に資する基礎研究を推進し、得られた成果を社会に実装する「先回り戦略」を実施します。具体的には、ヒト、野生動物、家畜、節足動物等からヒトに感染症を引き起こす可能性のある微生物を分離・同定し、病原体ライブラリーに収蔵するとともに、病原性、伝播性を解析することによって、ワクチン開発対象候補の選択を行います。さらに、ワクチンシードウイルスの準備、パンデミックモデルワクチンの試製と前臨床試験など、国産ワクチンを速やかに提供できる体制構築を推進します。

IVReD は産業界との連携として、デンカ株式会社から池田博士が副拠点長



に就任、さらに塩野義製薬株式会社から佐藤博士、株式会社エヌビー健康研究所から高山博士が研究開発分担者として参画しております。また、臨床との連携は、北大病院臨床研究開発センター長の佐藤博士が副拠点長、医学研究院 呼吸器内科の今野博士が研究開発分担者として参加しております。また、IVReD は同一キャンパス内の北海道大学病院、医学研究院、遺伝子病制御研究所、薬学研究院、獣医学研究院、人獣共通感染症国際共同研究所等の多様な部局等と連携し、また国内では国立感染症研究所の治療薬・ワクチン開発研究センター、インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センターおよびハンセン病研究センター、医薬基盤研究所 霊長類医学研究センター、新潟大学医歯学総合研究科と共同研究を進めております。また、研究開発分担者等の国内外の幅広い人的ネットワークを活用しオーストラリアのメルボルン大学、アイルランド国立大学ダブリン校、サウジアラビアのアブドラ王立科学技術大学、英国のオックスフォード大学、米国のテキサス A & M 大学、ザンビア大学と国際共同研究を実施しております。

IVReD では、これまで国際社会でパンデミックを起こしてきた呼吸器疾患であるインフルエンザ、コロナウイルス感染症、結核を主な対象疾患とし、それに加えて公衆衛生上重要な人獣共通感染症を対象として、図1に示す研究を推進しております。

ワクチン研究開発拠点



千葉大学未来粘膜ワクチン研究開発 シナジー拠点 (cSIMVa)： 有効で安全・安心な粘膜ワクチン開発を目指す

千葉大学未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点 (cSIMVa)
千葉大学未来医療教育研究機構

清野 宏

近年の COVID-19 のパンデミックに象徴されるように、注射型ワクチンは感染症の重症化を防ぐ上で大きな役割を果たしているが、病原体そのものの侵入を予防出来ずにいる。このような課題を克服するためには、飲む、吸うという、自然に近く痛みや恐怖も少ない生理的行為によって粘膜免疫機構を活性化させ、病原体に対する特異免疫応答を粘膜面（感染予防）と全身（重症化予防）に誘導できる安全・安心な粘膜ワクチンの開発が囑望されている。本シナジー拠点 cSIMVa のビジョンは「安心で体に優しい粘膜ワクチンが命と生活を守る」、そして、ミッションは「痛みと不安がない粘膜ワクチンの創出」である。cSIMVa は、病原体の侵入門戸である呼吸器、消化器、泌尿生殖器などの粘膜面での強固な特異免疫応答と体内にも特異的防御免疫誘導できる安全・安心な粘膜ワクチン（例、経口・経鼻ワクチン）の研究開発を目指している。経鼻・経口ワクチンは、注射型ワクチンでは誘導が難しい分泌型 IgA 抗体を病原体侵入門戸である粘膜面に惹起し、さらに注射型と同様に血清中 IgG 抗体も誘導できるので、感染阻止と重症化回避の両面が期待され真の意味での予防ワクチンになりえる。また、粘膜ワクチンは将来的に自己接種も可能になる要素を有しており、注射型ワクチンで必要となる接種者などの医療資源に対する負担も軽く、大規模なワクチン接種体制を迅速に



整える事が可能になる。

cSIMVa では、ヒト検体、ヒト細胞共培養システムやヒト呼吸器・消化器オルガノイド技術等を利用したヒト粘膜免疫の理解や、病原性免疫記憶、生体防御免疫記憶、訓練免疫等の免疫誘導の場と記憶免疫の理解に基づいた粘膜ワクチン研究開発を推進している。cSIMVa は、拠点長のリーダーシップのもと、千葉大学と UC San Diego を中心とし 17 名の基礎系及び臨床系の研究開発分担者から構成されている。それぞれの研究開発分担者は、知識基盤、技術基盤、技術統合からなる統合的循環型三層戦略的研究体制の下で、ボトムアップによるシーズ発掘から実装化までのシームレスな出口戦略を推進している（図）。粘膜ワクチンとして具体的には、「呼吸器感染症をターゲットにしたカチオン化ナノゲル経鼻ワクチン」、「腸管感染症の予防を目指す経口ワクチン（トローチ・舌下・口腔内噴霧型など）」の開発を中心に推進し、基礎・臨床研究者・附属病院・企業との強力な国内外産学連携による国際的研究開発体制により、社会とともに歩む有効で安全・安心な粘膜ワクチンの実用化による社会貢献を目指している。日本免疫学会と会員の皆様のご支援とご協力よろしくお願いたします。



長崎大学ワクチン研究開発拠点 (VRDC) の概要

長崎大学感染症研究出島特区ワクチン研究開発拠点
森田 公一

長崎大学では 5 つの部局（熱帯医学研究所、高度感染症研究センター、熱帯医学・グローバルヘルス研究科、医歯薬学総合研究科、大学院）がそれぞれ特色のある感染症研究を推進しています。しかし COVID-19 パンデミック対応への反省から、これまで学内に分散していた感染症研究資源を統合的に運用し迅速に横断的研究開発を推進するため、令和 4 年 4 月に「感染症研究出島特区」(DIDA) を新設しました。そして、この出島特区から申請した「ワクチン研究開発拠点」事業が令和 4 年 8 月、「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」でのシナジー拠点に採択されました。

本拠点の特徴は、アフリカ・アジアに設置した常設の海外研究施設、エボラウイルスなどを取り扱う BSL-4 施設とその患者が入院できる一種感染症病床を有していること、また熱帯病・感染症研究に特化した大学院博士課程プログラムを開講していることです。この特徴を生かし、本拠点事業では、デング熱、エボラ出血熱、マラリアなどの熱帯性感染症と高病原性感染症に重点を置いた研究開発を推進し、加えて AI を活用した次世代ワクチン設計技術開発を推進しています。図に記載した 9 名の PI の下で各研究グループが、1) エボラ出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、デング熱、COVID-19 などの熱帯病・新興感染症に対する mRNA ワクチンを含む各種ワクチンの開発を推進し、拠点が特許を有



する新規モダリティの実用化研究を進め、2) 世界の感染症情報の収集・発信と病原体サンプルの収集を日常的に実施して感染症有事に即応できる体制を構築し、3) NEC Oncolmmunity 社との連携により、AI を活用した次世代のワクチン開発技術を研究しています。PI には本学研究者に加えて感染症研究に実績のある民間企業や英国ロンドン大学衛生熱帯医学大学院の研究者が参画しています。

本事業には塩野義製薬株式会社、日本電気株式会社 (NEC)、KM バイオロジクス株式会社が参画しフラッグシップ拠点、シナジー拠点、サポート機関や他のアカデミア機関からの研究者との共同で研究を推進しています。加えて、DIDA では令和 5 年度から「流動研究員制度」を設け他大学の研究者がその大学に在籍しながら本学の費用で長期間、長崎大学や関連施設に滞在して研究出来る環境を整えました。国内外の多くの学外研究者の参加をお待ちしています。



大阪大学ワクチン開発拠点 CAMaD

大阪大学ワクチン開発拠点 先端モダリティ・
ドラッグデリバリーシステム研究センター (CAMaD)

審良 静男

大阪大学ワクチン開発拠点は、令和 3 年に閣議決定された「ワクチン開発・生産体制強化戦略」を踏まえ、日本医療研究開発機構 (AMED) に設置された先進的研究開発戦略センター (SCARDA) による「ワクチン開発のための世界トップレベルの研究開発拠点の形成事業」のシナジー拠点として採択された。将来パンデミックを起こす可能性の高い病原体等に対して有効で安全なワクチンを迅速に開発し、社会実装できるシームレスな研究体制を構築する。平時には、ウイルスなどの病原体が病気を引き起こすメカニズムや病原体に対するヒト免疫応答を解明することを目的として研究を展開し、緊急時には、平時に得られた知見をもとに mRNA やペプチドなど多様なモダリティから最適なワクチン開発を迅速に進める。大阪大学吹田キャンパスには、微生物病研究所、免疫学フロンティア研究センター (IFReC)、阪大微生物病研究会 BIKEN 財団、感染症総合教育研究拠点 (CiDER)、医学系研究科、医学部附属病院未来医療開発部が集積しており、極めて密接な連携を図りながら、基礎から臨床までの感染症研究を展開している。本学では、こうした実績のある感染症関連組織の中から、ワクチン開発に直結した研究者、さらに学外のアカデミアや企業から有能な人材を集結させることによって、令和 4 年 10 月に大阪大学ワクチン開発拠点「先端モダリティ・DDS 研究センター (CAMaD)」を発足させた。本拠点では、研究開発目標として、1) 安全性が高く副反応の低い mRNA ワクチンの開発、2) 感染防御効果と重症化予防効果の持続性に優れたワクチンの開発、3) 多様な重点感染症への対応基盤・多様なプロトタイプワクチンの構築、の 3 つを掲げており、これらの



▲図 1

チーム [平時]	ミッション [平時]	ミッション [緊急時]
ウイルス解析	●ウイルスの生態解明、多様なワクチンモダリティの開発研究	
エビトープ	●中和抗体エビトープの効率的な特定	【ワクチン機能的なチーム】 ●ワクチン機能的な抗原及びそのエビトープの特定
免疫・病原体相互作用	●ウイルス分子と宿主分子との相互作用を解明し、中和抗体誘導に最適なワクチン抗原設計	
ゲノム解析	●感染感受性因子及びワクチン感受性因子の特定	【mRNA ワクチン開発チーム】 ●プロトタイプワクチンで取得した遺伝情報と新たに特定したウイルスの抗原情報を入れ込んだ mRNA ワクチン開発
mRNA	●mRNA ワクチンの技術開発	【ワクチン応用チーム】 ●平時にプロトタイプワクチンで取得した情報に基づく追加の詳細臨床試験、その検証データ等による治療
DDS/Adjuvant	●DDS及びadjuvantの開発	
ワクチン評価	●動物モデルでのワクチン効果及び副反応の評価	
臨床	●ヒトでのワクチンの評価 (臨床研究)	

▲図 2

研究開発目標を達成するために、基礎研究、臨床現場、そして産業界がダイレクトに連携した運営体制を構築している（図 1）。平時においては、8 つの研究開発チームを設置し、研究を推進する（図 2）。以上、大阪大学ワクチン開発拠点では、重点感染症等を引き起こす RNA ウイルスの生態の理解（ウイルスの性状解析、ゲノム解析等）、生態防御システムの解明（病原体に対する免疫応答機構の解明、免疫記憶の維持機構の解明、免疫応答の個人差の原因究明）、新規ワクチンの基礎研究・DDS 研究といった、大阪大学の強みを活かした開発研究を推進する。またフラッグシップ拠点や他のシナジー拠点、ならびにサポート機関との連携のもと、円滑なワクチン開発研究が進められる体制を構築し、「社会の状況に応じた最適なワクチンを開発し、社会へ供給する礎」を築く。



Jumana, KHALIL 氏 (東京理科大学)

IMMUNOLOGY 2023 AAI Annual Meeting

鎌谷 智紀 氏 (北海道大学)

The American Transplant Congress

川尻 昭寿 氏 (東北大学)

IMMUNOLOGY 2023 AAI Annual Meeting

小島 祥太郎 氏 (千葉大学)

European Congress of Rheumatology (eular 2023)

佐々木 文之 氏 (日本医科大学)

Keystone Symposia: Innate Immunity: From Innate Sensing to Adaptive Responses

城 憲秀 氏 (京都大学)

IMMUNOLOGY 2023 AAI Annual Meeting

白井 太一朗 氏 (大阪大学)

Keystone Symposia: B Cell Biology in the Context of Infectious Diseases, Autoimmunity and B Cell Cancers

田山 舜一 氏 (東北大学)

IMMUNOLOGY 2023 AAI Annual Meeting

角田 樹也 氏 (東京理科大学)

AACR Annual Meeting 2023

※五十音順

以下の URL より研究発表報告書をご覧いただけます。
<https://www.jsi-men-eki.org/scientist/tkita/winner/>

追悼 笹月健彦先生

笹月先生を偲んで

大阪大学免疫学フロンティア研究センター

岸本 忠三

1970年代前半、同じ頃、彼はStanfordのMcDevittのところ、私はJohn Hopkinsの石坂先生のところ留学していました。

私が何かの折に西海岸に立ち寄った時にお会いし、それ以来、交友が続いています。

我々が特に親しく友達になった元になっているのは、私の恩師、山村雄一先生です。山村先生は、笹月君が九州大学医学部に入学した時、医学部の生化学の教授でした。彼は、入学式後のオリエンテーションで山村先生に会い、すっかり山村先生のとりこになり、連日、山村先生の研究室に顔を出し、研究を手伝い、そこから彼の基礎医学の研究者としての人生がスタートしました。

その後、山村先生は、大阪大学の内科に移られ、その翌年、私はそこに入局しました。

笹月君も山村先生から、大阪大学へ来ないかという誘いを受けたということですが、彼は遺伝学に興味を持ち、東京医科歯科大学の遺伝学教室に入りました。

それ以来、私と笹月君は、山村先生を仲立ちとして親しい友人関係を続けてきました。

私より1年若い笹月君に先立たれ何かしらさみしい気持ちを禁じえません。

笹月健彦先生 追悼

京都大学大学院医学研究科附属 がん免疫総合研究センター

本庶 佑

笹月先生と初めてお会いしたのはいつだったか、はっきりと覚えておりません。東京医科歯科大学在籍中だったか、九州大学在籍中だったか、たぶん前者でしょう。私が米国留学から帰国後まもなく、東京医科歯科大学の生化学教室の塚田先生に招かれて講演をした記憶があります。

しかし、笹月先生との交流で印象が深いのはなんといっても福岡でしょう。自称博多の夜の帝王として、多くのバーを梯子しての豪快な飲みっぷりには感服いたしました。先生は豪放磊落の中に繊細な気配りをされ、多くの交流をしていただきました。米国での日米合同がん研究免疫部会にご一緒したことも忘れられません。京都においていただき、祇園で飲んだことも楽しい思い出です。

こんな話をすると笹月先生とは酒を飲んでばかりいたようですが、もちろん笹月先生の研究に対する姿勢、特にHuman Immunologyをしっかりやりたいという思いはスタンフォード大学のポストドクの頃から一貫しておられました。そして、その努力はHLAを使った感染防御抗体反応のリスクと相関という形でみごとに結果を出されました。私たちは先生の後を追って、今、ようやくHuman Immunologyの入り口に達し、その複雑さと個体差の大きさに愕然としているところです。先生の切り開かれた道を一步一步、歩いていきたいと思えます。



今夏、福岡で免疫サマースクールが開かれましたが、いつもなら当然ここに笹月君がいたのと思うと寂寥の感つよく、一日で福岡を後にしました。

またいつの日か、むこうで、友人として会えることを期待しています。



この写真は2015年7月21日から7月24日までの日程で淡路島夢舞台国際会議場で開催された免疫サマースクールの講師として、ご一緒した時の写真です。このサマースクールは日本免疫学会が主催し、学生さんや若手研究者・臨床医と泊まり込みで免疫学について学び語り合うことを目的とし、今も毎年開催されています。この時、笹月先生は「HLAによる免疫応答と疾病の制御」について研究者志望の若い方々にお話をされました。私は「定説を破る - 何ができるのかではなく、何が知りたいのか - 」と題し、研究者としての心構えのようなことを話させていただきました。その夕食のあとだったでしょうか。笹月先生をはじめ、高津先生、長田先生、梶島先生とテーブルを囲み、いずれも論客が集まったので、わいわいがやがやと色々な楽しい話をしたことを鮮明に覚えております。また、このような機会があれば願っておりましたが、先生があまりにも早く逝かれ、誠に残念です。またいずれ、お会いできる日を楽しみにしています。

恩師・笹月健彦先生を偲んで

令和健康科学大学 / 熊本大学

西村 泰治

笹月健彦先生には、2023年2月1日に御享年82歳にて御逝去なさいました。ここに謹んで、御冥福をお祈り申し上げますとともに、門下生を代表して追悼の辞を捧げさせていただきます。私は笹月先生が37歳の若さで東京医科歯科大学の教授に就任された翌年の1978年に、九州大学大学院の博士課程学生として国内留学し、研究指導を受けて以来45年に渡って笹月先生より御指導を賜りました。

私は1976年に九州大学医学部を卒業し、腎臓内科医をめざすべく腎臓移植に強い興味を持ちました。その当時に九大の先輩である笹月先生は、Stanford大学のH. McDevitt研究室より帰国されて教授に就任され、彼からマウスのMHCクラスII遺伝子の多型が抗原に対する免疫応答性のマウス系統差を生むことを学び、俄然MHC-IIの多型に好奇心が湧きました。そこで当時ヒトのMHC (HLA) クラスII分子と想定されていた、HLA-D抗原の多型と免疫応答や疾患感受性の個体差との関係についてまとめ学位を頂きました。その後、笹月先生は九州大学生体防御医学研究所の教授に就任され、私は同研究所で助手と助教授を経て、熊本大学で免疫識別学分野の教授として独立した後も、御指導を賜りました。

笹月先生の主な研究業績を以下に掲げます。大学院生の時代には、ハプトグロビン多型の意義について解明されました。その後、HLAによる免疫応答の遺伝的制御の解明、ならびに免疫系の構築におけるMHCの役割の解明により国際的な成果をあげられました。さらに非血縁者間の造

恩師—笹月健彦先生の思い出

九州大学 生体防御医学研究所

福井 宣規

令和5年2月1日に、笹月先生が御逝去されました。享年82歳でした。私自身、その数ヶ月前には先生と普通に会話を楽しんだこともあり、当初この情報を素直に信じることができませんでした。しかしながら、通夜の席でお会いしたのは、紛れもなく私の恩師の、そして私の大好きだった笹月先生であり、この瞬間多くの思い出が走馬灯のように、私の頭の中を駆け巡ったのです。

私が初めて笹月先生とお会いしたのは、医学部の学生の頃です。今ではそのようなことは少なくなったのかもしれませんが、当時は、臨床教室の先生が学生を勧誘するために飲み連れに行くということが良く行われていました。御多分にもれず、私も某内科の医局長の先生に、中洲ヘサシで飲み連れに行っていた時に偶然お会いしたのが笹月先生でした。先生からは、「こんなことばかりしているから九大の学生はダメなんだ」と散々小言を言われましたが、(ご自身も中洲で遊んでいるという事実は別にして)仰られることの一つ一つの的を得ており、お話しもとてもお上手で、正直惹かれました。そこで、もともと大学院に進学することを考えていた私は、笹月先生の下で研究生活をスタートさせました。

笹月先生のライフワークは、「ヒト免疫応答の遺伝的制御」です。先生は、破傷風トキソイドで定量的に免疫された人類集団の免疫応答性に著し



▲東京医科歯科大学時代(1979年)の笹月研究室 橋山荘にて
3列目の右上が笹月先生(39歳)で最前列の左が私(27歳)

血幹細胞移植に際し、HLAクラスIのDNAレベルでのマッチングが重要であることを世界に先駆けて証明され、New York Times紙でも報道されました。また、自己免疫疾患と相関を示すHLA対立遺伝子の同定を通じて、ヒト疾病の病因解明に顕著な功績を上げられました。

1991年には、第11回国際組織適合性ワークショップと学術集会を主催され、国内では1995年度に日本免疫学会の理事長を、また第25回学術集会の大会長を務められ学会の国際化推進に貢献されました。その他にも国際免疫学連合や日本癌学会、日本アレルギー学会ほかで要職に就かれました。さらに大型研究費の研究代表者として、免疫学の発展を牽引されるとともに若手研究者の育成に大きく貢献されました。また国立国際医療センターの研究所所長ならびに総長を経て、九州大学高等研究院の特別主幹教授に就任されました。さらにJapan prizeの審査委員長を務められ、紫綬褒章、瑞宝重光章ほかを受勲され、2019年には日本学士院会員に御就任されました。門下生を代表して笹月先生の御業績とリーダーシップのみならず、研究者間の国際的な信頼関係の構築にも長けたお人柄を讃え、心より御冥福を、お祈り申し上げます。さようなら笹月健彦先生!!



い個人差が存在し、これがHLAクラスII領域の遺伝子により支配されていることを世界に先駆けて明らかにされました。また、溶連菌抗原等の外来抗原やアロ抗原に対する免疫応答の系を用いて、免疫応答を負に制御するT細胞の存在を示唆すると共に、HLAクラスII遺伝子の中で、免疫応答を負に制御するHLA-DQが、正に制御するHLA-DRに対して上位(エピスタティック)に免疫応答を制御している可能性を提唱されました。昨今、ヒトで免疫応答を解析することの重要性が喧伝されていますが、40年以上も前に、計画免疫が可能なワクチンに注目し、ヒト免疫応答の遺伝的制御機構に挑戦したのは正直驚きであり、今なら最先端のオミクス技術と組み合わせることで、さらに多くの重要な知見が得られたでしょう。

笹月先生がお亡くなりになってから、早いものでもう半年が過ぎてしまいました。笹月先生は野球がお好きで、廊下ですれ違ふとよく「ホームランは打った?」と尋ねていらっしゃいました。先生のお声を聞くことは叶いませんが、先生に教えて頂いたことを糧に、私も研究所も精進したいと思います。笹月先生、これまで本当にありがとうございました。



「二刀流」に挑戦！

東京医科歯科大学大学院 歯医学総合研究科 病態代謝解析学 大石 由美子
mail: oishi.yumiko@tmd.ac.jp

この度、2023年7月1日付で、東京医科歯科大学 歯医学総合研究科 病態代謝解析学(生化学第二講座に相当)教授を拝命いたしました。多大なるご支援ならびにご指導をいただきました日本免疫学会の諸先生方に心より感謝いたしますとともに、謹んでご挨拶申し上げます。

私は、1998年に群馬大学医学部医学科を卒業、内科・循環器内科医として広く臨床を経験した後、東京大学大学院博士課程(指導教官:永井良三先生)に進学。以後一貫して研究に従事してまいりました。2009年から2013年までカリフォルニア大学サンディエゴ校(Dr. Glass研究室)に留学、マクロファージを対象とした研究に取り組み、マクロファージが自然免疫応答を引き起こすのみならず、発生・個体恒常性、慢性炎症をはじめとした病態も制御することに強い興味をもちました。帰国後は、東京医科歯科大学難治疾患研究所で新しく教室を立ち上げる機会をいただき、以来、「マクロファージの機能的多様性が細胞代謝と連携して調節されるメカニズム」と「マクロファージ機能の変調による病態」を主たるテーマとして研究を進めています。2018年から5年間は、日本医科大学で生化学教室の主任教授として、教育と研究に従事しました。その間、学生さんと

のコミュニケーションを大切にまいりました。

免疫学領域は、従前より日本の研究者が世界を先導してきた輝かしい歴史と伝統があります。本領域研究をさらに発展させることは、私たちの世代に課せられた重要な使命だと思います。そこで私は、医学部の基礎に在籍する教員として、臨床の視点をもった免疫学者を育てることを目標に、精進したいと思います。専門医制度や働き方改革の影響を受けて、大学院へ進学し基礎研究を行う若手医師は近年、著しく減少しています。しかし、診療の現場で疑問に思った病態を基礎医学の立場から解き明かしたり、臨床医として培った経験と知識を研究にも活かしたりすることができれば、研究と臨床の双方に抜群の効果が得られると思います。流行の「二刀流」に挑戦する意欲溢れる若手の方々を積極的にリクルートし、本領域を盛り上げてまいります。

甚だ微力ではございますが、日本の免疫研究のさらなる発展に、力を尽くす所存です。ご指導・ご鞭撻を賜りますよう、どうぞよろしく願いいたします。



細胞を薬として使う

慶應義塾大学医学部 先端医学研究所 がん免疫研究部門 籠谷 勇紀
mail: ykagoya@keio.jp

細胞を薬として使う「細胞療法」が今、注目されています。細胞は私たちの身体を構成する最小単位で、それ自身が遺伝子情報を持ち、様々なタンパク質を作りエネルギーを生み出す生き物であるため、“living drug”などとも呼ばれます。細胞療法の概念自体は古くから確立されていて、例えば血液細胞の成分を補充する輸血、白血病などの血液のがんに対する骨髄移植などです。しかし、近年になり登場した免疫細胞療法は、身体の外で細胞を人工的に加工することで薬として使えるように改良を施すという点が特徴で、特にキメラ抗原受容体(CAR)導入T細胞療法が、これまでに治療が難しかった血液がんに対して高い奏効率を示し、治療戦略のパラダイム変革をもたらしつつあります。

私は2023年1月より、慶應義塾大学医学部・先端医学研究所で、上述のCAR-T細胞療法をはじめ、治療に用いる細胞加工技術の開発研究を進めております。細胞療法が既存の治療薬と最も異なる特徴は、身体の中を循環しながら病変、例えばがん組織を発見するや自ら増殖を行い、理論的にはターゲットが消滅するまで効果を及ぼし続けることです。特にT細胞は免疫細胞の中でも寿命が長く、治療成功例では、身体に輸注したCAR-T細胞が10年にも渡って存続することが確認されています。

免疫細胞療法は、がん以外の病気に対しても射程を広げつつあります。例えば全身性エリテマトーデスなどの自己免疫性疾患において、B細胞を攻撃できるCAR-T細胞により有効な治療効果が得られています。免疫システムは、元々継続的に身体を監視し、その恒常性を維持するという役割を持ちますので、その点では慢性的に進行する疾患に対して広く応用性を持つことは理に合っているわけです。さらに言えば、免疫系の監視システムの本領は病気が顕在化してくることを未然に防ぐ、すなわち予防という局面で発揮されるべきで、感染症に対するワクチンがその最たる成功例です。がんについても、免疫監視を潜り抜けた帰結として発症してくることは様々な研究で証明されており、この監視能力を例えば高リスクの方を対象に人工的に高めるような、予防的免疫療法を確立することが最終ゴールではないかと考えています。

日本免疫学会には免疫をキーワードに様々な研究領域の研究者が参加しており、学術集会ではいつも有意義な議論を行うことができます。これらを糧に、良い研究成果を世界に発信できるよう一層精進する所存です。今後とも何卒よろしく願い申し上げます。



思い描く研究者になるための挑戦

九州大学生体防御医学研究所 高深度オミクスサイエンスセンター 分子神経免疫学分野 増田 隆博
mail: takahiro.masuda@bioreg.kyushu-u.ac.jp

2023年1月より、九州大学生体防御医学研究所高深度オミクスサイエンスセンターで分子神経免疫学分野の教授に着任いたしました。この場をお借りしまして、これまで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。

私は、2006年に九州大学薬学部を卒業後、同大学院薬学府において学位を取得し、2015年まで長きに渡り井上和秀先生および津田誠先生のもとで、神経障害性疼痛発症における脊髄ミクログリアの役割に関する研究に没頭しました。当時「ミクログリアを標的とした鎮痛薬を作るんだ!」という大きな目標をもって様々な角度から研究を進めていましたが、次第にミクログリアという細胞そのものに惹かれていきました。2015年に渡独し、最先端のミクログリア研究を進めるフライブルク大学のMarco Prinz教授のラボに加わり、1細胞解析技術等を用いたミクログリアの多様性解析や新規細胞機能操作ツールの開発に取り組みました。また、ちょっとした興味から、ミクログリアとはタイプの違う脳内マクロファージ(脳境界マクロファージ)の研究にも着手し、その細胞機能に強い興味を持つようになりました。約5年を過ごしたフライブルクでは、自身の研究

レベルの向上はもちろんのこと、様々な研究分野で活躍している研究者との繋がりもでき、私の研究人生にとって非常に有意義な時間であったと確信しています。

2020年に帰国してからは、九州大学大学院薬学研究院(津田誠研究室)で脳内マクロファージ研究を継続し、特に中枢神経系疾患時におけるミクログリアの多様性獲得メカニズムや脳境界マクロファージの発生学的な特性の解明に注力しました。そして本年1月より、九州大学生体防御医学研究所において研究室を主宰するチャンスを頂き、これまで継続してきたミクログリア・脳境界マクロファージ研究を基軸として、「脳がどのようにして形成され、維持され、悪くなる(病気になる)のか」という課題の解明に向け、日々研究に取り組んでいます。少人数ではありますがスタッフにも恵まれ、幸先よりスタートがきれてました。今後は、より多くの先生方と共同研究等を進めながら、免疫学の発展に少しでも貢献できるよう精進する所存です。今後とも、ご指導ご鞭撻を賜りますよう何卒よろしく願い申し上げます。



感染症ワクチン開発を目指して

国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター 第四室 森山 彩野
mail: sayamrym@niid.go.jp

2023年4月より国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター 第四室の室長に着任いたしました。この場をお借りして、これまでご指導いただいた先生方や日本免疫学会の皆様にご挨拶申し上げます。

私は東京大学薬学部在籍中に生体異物学教室にて入村達郎先生と伝田香里先生にご指導いただき、C型レクチンによるマクロファージや樹状細胞の機能制御を対象として免疫研究を開始しました。その後、修士2年の時に参加した免疫サマースクールで大阪大学免疫学フロンティア研究センター・理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター(現 生命医科学研究センター)の黒崎知博先生と出会い、B細胞研究への熱い思いに感化され、黒崎先生と岡田峰陽先生のご指導を受けながら、胚中心応答や免疫記憶の制御機構について研究を行いました。学部生からポストドクまでの間に、3つの素晴らしい研究室で細胞培養やマウス実験、遺伝子組換え実験、フローサイトメトリーからライブイメージングまで非常に多くの経験を積ませていただいたこと、優秀な先輩・後輩・同僚たちと切磋琢磨しながら楽しく研究できたこと、また国内外の学会に参加して多くの研究者と交流の機会を持たせていただいたことなど、いま研究を続ける上でとても大きな財産になっています。その後2015年から米国コーネル大学の

David Artis博士の元で感染モデルを使った自然リンパ球研究の機会をいただきました。国際色豊かな同僚たちにも恵まれ、研究の進め方や生活とのバランスの取り方など、学びの多い日々を過ごしました。

2019年からは国立感染症研究所で感染症に対する液性免疫について研究を行っています。私の所属する治療薬・ワクチン開発研究センターは免疫研究を行う部署と治療薬研究を行う部署で構成されており、高橋宜聖センター長の下、研究所内外の様々な研究グループと共同研究しながら、感染症のワクチン開発に繋がる免疫研究を行ってきました。室長に着任した第四室はワクチンの評価に関する液性免疫研究を主に担当しており、新型コロナウイルスなど様々なウイルスの感染やワクチン接種で誘導されるB細胞や抗体の機能解析を行っています。今後も引き続き感染研という環境を生かし、室長として新興・再興感染症に対するワクチン開発に繋がる免疫研究を精力的に行い、微力ながら免疫研究の発展に貢献できればと考えています。今後ともご指導ご鞭撻を賜れますよう、よろしくお願い申し上げます。



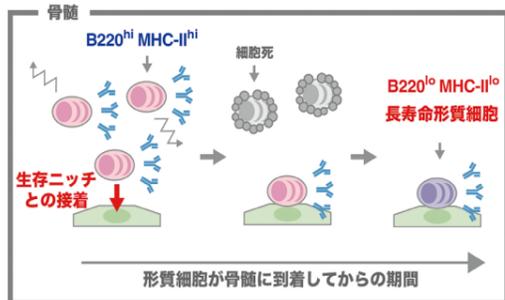
「Progressive differentiation toward the long-lived plasma cell compartment in the bone marrow」

長寿命形質細胞の判別法と骨髄における成熟機構の発見

doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20221717>

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

小池 拓矢



ワクチン接種は細菌やウイルスの感染予防に利用される手法である。しかし、生涯に渡り感染防御の効果が維持されるワクチンがある一方で、1年未満しか効果がないワクチンも存在する。短期間しか効果のないワクチンを、終生免疫を付与するワクチンに改善することは世界中で望まれている。ワクチンによる感染防御に重要な中和抗体はB細胞から分化した形質細胞により産生される。免疫応答により誘導された形質細胞の大部分は数日以内に死滅するが、一部が骨髄に移動して長期に生存すると考えられている。血中抗体の半減期が数日から数週間であることを考えると、長寿命形質細胞をいかに効率よく誘導できるかがワクチンの成否を握る。

既存の研究では、骨髄に存在する形質細胞の数を測定し、それらを長寿命形質細胞の数と見なしていた。しかし、免疫応答は数ヶ月続くため、その骨髄形質細胞が解析直前に形成された形質細胞か、または長期生存した形質細胞か、を判別することは困難である。この問題を解決するために、我々は新規の形質細胞系統追跡マウスを作製した。このマウスでは、薬剤の投与時に形質細胞が不可逆的に蛍光標識されるが、投与後新規に形成された形質細胞は標識されない。このため、形質細胞が標識後何日

生存していたかを判別することができる。

この形質細胞系統追跡マウスを用いて、モデル抗原の免疫で誘導された形質細胞を標識し、経時的に解析した。標識された抗原特異的骨髄形質細胞は2週間で1割程度まで減少するが、その後は数が減ることなく、長期に渡って生存した。また、骨髄形質細胞はこの過程でB220^{hi} MHC-II^{hi} からB220^{lo} MHC-II^{lo}へと表現型が変化した。このことから、骨髄に流入した形質細胞の一部のみが長寿命形質細胞へと成熟すること、長寿命形質細胞をB220^{lo} MHC-II^{lo} 形質細胞として識別できることが示唆された。さらに、我々は骨髄のライブイメージングにより、骨髄に流入直後の形質細胞は動いているが、全ての長寿命形質細胞は静止していることを明らかにした。このことから、骨髄環境に強く生着する能力を獲得することが、形質細胞の長寿化に重要であることが示唆された。

本研究により、長寿命形質細胞の表面マーカーが明確となり、骨髄において短寿命形質細胞が長寿命形質細胞へと成熟することも明らかとなった。これらの研究成果は今後の長寿命形質細胞研究の基盤となるものであり、長期に継続するワクチン開発に貢献することが期待される。



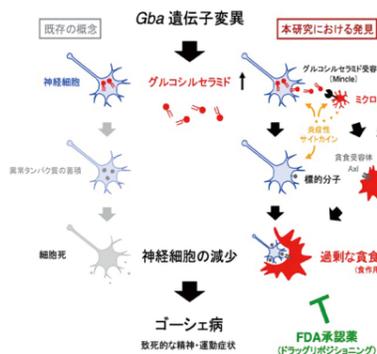
「Direct activation of microglia by β -glucosylceramide causes phagocytosis of neurons that exacerbates Gaucher disease」

β -グルコシルセラミドによって直接活性化されたミクログリアが神経細胞を異常貪食し、ゴーシェ病を悪化させる

doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.01.008>

大阪大学微生物病研究所 分子免疫制御分野

清水 隆



自然免疫受容体は病原体を迅速に認識するだけでなく、外部・内部ストレスに起因する自己の異常も監視し、生体恒常性維持に寄与している。しかしながら、過剰なストレスが生じた際に生体に及ぼす影響についての全貌は明らかになっていない。例えばライソゾーム機能障害による糖・蛋白・脂質の蓄積は、過剰な細胞内ストレスを引き起こす。このような疾患の中で、ゴーシェ病(GD)はGBA遺伝子変異により β -グルコシルセラミド(β -GlcCer)が蓄積し致死的な中枢神経障害が生じるが、その詳細な分子メカニズムは不明であった。近年、 β -GlcCerがC型レクチン受容体Mincleによって認識されることが示され、自然免疫受容体がGD病態に寄与している可能性が示唆された。

これを明らかにするために、神経特異的GDマウス(*Gba*^{flax/flax} × Nestin-Cre)を樹立し、これとMincle欠損マウスを交配させた。その結果、運動麻痺症状や早期死亡などのGD患者に類似した表現型が改善することが分かった。Mincleは脳細胞の中でミクログリアに高発現しており、これを特異的に欠損させることでGD症状が改善したことから、Mincleを発現

したミクログリアが神経症状の責任細胞であることが確かめられた。GDマウスの運動野でミクログリアは強く活性化しており、これが β -GlcCer蓄積と一致していることが質量分析イメージングにより示された。実際に*In vitro*において β -GlcCerはMincle依存性にミクログリアの活性化を誘導したことから、脳に蓄積した β -GlcCerがMincleを介してミクログリアの活性化を誘導している可能性が示唆された。活性化ミクログリアはTNFを産生することで神経細胞に貪食シグナルであるphosphatidylserine(PS)の露出を促し、これを生きたまま貪食してしまうことで神経細胞の減少を引き起こし、神経症状を増悪させていることが分かった。同様の病態がGD患者の脳組織でも観察され、FDA承認薬でこの経路をブロックすることで神経症状が改善した。

以上のことから、GDにはミクログリアを中心とした炎症病態が存在し、これを標的としたドラッグリポジショニングによる迅速な臨床応用の可能性が示唆された。



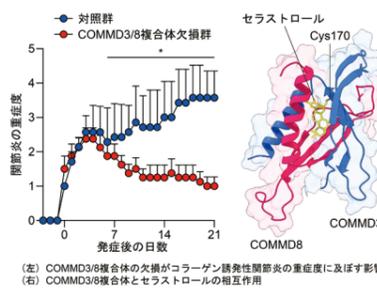
「Celastrol suppresses humoral immune responses and autoimmunity by targeting the COMMD3/8 complex」

セラストールはCOMMD3/8複合体を標的として液性免疫応答および自己免疫を抑制する

doi: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adc9324>

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫応答動態学研究室

白井 太一朗



(左) COMMD3/8複合体の欠損がコラーゲン誘発性関節炎の重症度に及ぼす影響 (右) COMMD3/8複合体とセラストールの相互作用

私たちの研究室では、走化性因子受容体の細胞内領域に会合する分子として、copper metabolism MURR1 domain-containing (COMMD) 3とCOMMD8からなるタンパク複合体(COMMD3/8複合体)を同定した。これまでの研究から、COMMD3/8複合体は走化性因子受容体のシグナル伝達を正に制御し、B細胞の遊走と液性免疫応答の誘導に重要な役割を果たすことが分かった。しかし、COMMD3/8複合体と免疫疾患との関わりは不明であった。今回、私たちはCOMMD3/8複合体が自己免疫疾患の病態悪化に関与し、その治療標的になり得ることを明らかにした。

まず私たちは、B細胞依存的な関節リウマチモデルであるコラーゲン誘発性関節炎マウスを用いて、COMMD3/8複合体の自己免疫疾患の病態への関与を検討した。関節炎の発症と同時にCOMMD3/8複合体を欠損させたところ、コラーゲンに対する液性免疫応答が減弱するとともに、関節炎の進行が抑制された。これにより、COMMD3/8複合体が自己免疫疾患の治療標的になる可能性が示唆されたことから、COMMD3/8複合体を阻害する化合物のスクリーニングを実施し、セラストールという化合物を同定した。セラストールは、抗炎症性の生薬ライコウトウの主

要な薬効成分だが、その薬理作用のメカニズムは十分に解明されていなかった。セラストールはB細胞の遊走を阻害し、セラストールをコラーゲン誘発性関節炎マウスに投与することによって、COMMD3/8複合体を欠損させた場合と同様に関節炎の進行が抑えられた。質量分析等を用いた検討から、セラストールはCOMMD3の170番目のシステインと共有結合を形成することで、COMMD3/8複合体を解離させて機能を阻害することが分かった。そこで、このシステインをアラニンに置換したマウスを作製し、セラストールの作用を評価したところ、液性免疫応答に対するセラストールの抑制作用は消失し、コラーゲン誘発性関節炎においてもセラストールの病態改善作用が消失した。これらのことから、セラストールはCOMMD3/8複合体を標的として自己免疫疾患の病態を改善することが明らかとなった。

本研究は、COMMD3/8複合体が自己免疫疾患の治療標的になり得ることを示すものであり、COMMD3/8複合体を標的とした自己免疫疾患の新たな治療薬の開発につながることが期待される。



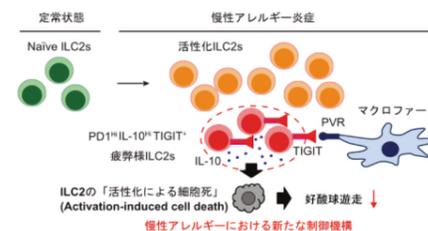
「TIGIT mediates activation-induced cell death of ILC2s during chronic airway allergy」

TIGITを介した2型自然リンパ球の「活性化による細胞死」は慢性気道アレルギー炎症を制御する

doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20222005>

秋田大学大学院医学研究科 微生物学講座

山田 俊樹



2型自然リンパ球(ILC2)は、2型サイトカインを産生する組織常在性の細胞であり、アレルギーや蠕虫感染症などの2型炎症反応の病態に寄与する。ILC2は慢性アレルギー炎症の進展により細胞数が増加する傾向にあり、試験管内培養でも活性化を維持したままライン化するため、ILC2は細胞死に対する抵抗性が高く、活性化で細胞死が誘導されることは想定されていなかった。しかし、生体内ではスペースが限られているため、慢性炎症で活性化したILC2が細胞死を起こすと予想されるが、これまで過剰に活性化したILC2が除去される現象は確認されていなかった。一方、我々は、慢性気道アレルギーにおいて、高度に活性化したILC2が抑制性受容体のT-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (TIGIT)を発現し、「疲弊様」の機能低下を示すことを以前報告した(Miyamoto, Nat Commun 2019)。そこで、本研究では、TIGIT発現細胞系譜解析マウスを作製し、慢性気道アレルギーにおけるTIGIT陽性ILC2の生理的意義を解明した。

このマウスを用いて、1)慢性アレルギーにおいてTIGIT陽性ILC2は安定的に誘導されること、2)TIGIT陽性ILC2はIL-10を高産生する高度に活性化した細胞であり、クロマチンアクセスの低下によりILC2シグネチャー遺伝子の転写が減少して基本的な細胞機能が低下していること、3)結果として、TIGIT陽性ILC2は前アポトーシス状態であり、速やかに生体から除去される細胞であること、4)マクロファージのCD155がTIGIT陽性ILC2の細胞死を促進すること、が明らかになった。このような活性化によるILC2細胞死は今まで報告がなく、ILC2のActivation-induced cell death (AICD)と名付けた。TIGIT陽性ILC2は、非常に短時間で細胞死が誘導されるため数が少ないが、TIGITの遺伝子欠損やTIGIT阻害抗体の投与は、活性化ILC2の生存を促進し、慢性アレルギー性炎症を悪化させた。以上より、ILC2のAICDは慢性アレルギー炎症を抑制する新しいメカニズムであることが明らかになった。



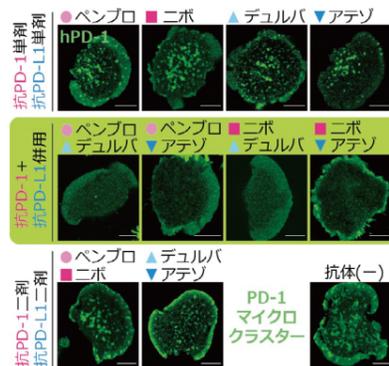
「Evaluation of therapeutic PD-1 antibodies by an advanced single-molecule imaging system detecting human PD-1 microclusters」

ヒト PD-1 マイクロクラスターを可視化し PD-1 治療抗体を評価する先進的 1 分子イメージング技術

doi:https://doi.org/10.1038/s41467-023-38512-7

東京医科大学 免疫学分野

横須賀 忠



日本で認可されている免疫チェックポイント分子阻害剤 (ICB) PD-1 抗体には、抗 PD-1 抗体 2 種類と抗 PD-L1 抗体 3 種類とがある。癌種、進行度、前治療効果による使い分けはあるが、投与量も含めて選択には科学的根拠が乏しい。熊本大学呼吸器外科からの大学院生西航君が、分子イメージングを用いた治療抗体 Head to head の PD-1 阻害効果を比較検討した。

抗原提示細胞を模倣した平面脂質二重膜 (SLB) に T 細胞が接着すると、TCR は MHC ペプチドとの結合を機に凝集し『TCR マイクロクラスター』を形成する。PD-1 も PD-L1/2 結合依存的に TCR マイクロクラスターに凝集し、フォスファターゼ SHP2 をリクルートする抑制性シグナルを形成する。まずマウスの実験系を全てヒトに最適化した。ヒト PD-1 もヒト PD-L1/2 結合依存的に凝集し、マウスより若干長い 1 分程度 SHP2 をリクルートし TCR/CD3 および下流の分子を脱リン酸化した。ICB の添加により、PD-1 マイクロクラスターは解離し、同時にサイトカイン産生や細胞傷害活性などの T 細胞機能は回復した。一方、それぞれの ICB が機能す

る濃度には差があり、PD-1 解離に必要な半数効果濃度 EC50 は、抗 PD-1 抗体 (nivolumab > pembrolizumab) > 抗 PD-L1 抗体 (durvalumab = atezolizumab) の順で高く、 10^{-2} の開きがあり、機能的評価も同様であった。

臨床的には抗 CTLA-4 抗体 ipilimumab と nivolumab との併用療法も始まり、より奏効率も高い。ICB の 2 剤を EC₂₀ ~ EC₅₀ の濃度で添加し、PD-1 マイクロクラスターの観察および T 細胞機能評価を行った。抗 PD-1 抗体あるいは抗 PD-L1 抗体同士の併用よりも、抗 PD-1 抗体 + 抗 PD-L1 抗体の異なる標的の抗体の組合せの方が圧倒的に有効であることを、PD-1 マイクロクラスターの解離 (図) と生理学的な疲弊回復で確認した。

ICB は、ADCC 活性の有無などアイソフォームや構造的デザインの違いで生体内での動態が影響され、単純な受容体 - リガンド結合の阻害効果だけでは評価できない。一方、Biacore では測定不可能な受容体の cis の会合も解析できることから、本システムはより生体反応に即した in vitro 機能評価系として、新たな生物製剤開発への応用が期待される。

海外からの便り

英国ケンブリッジより - 出産・就活・研究の体験記

Rahul Roychoudhuri Lab, Division of Immunology, Department of Pathology, University of Cambridge

金丸 由美



ケンブリッジは、1209 年に設立されたケンブリッジ大学を中心に栄えた学問の街である。街を歩けばニュートンの林檎の木や DNA 二重螺旋構造の発見地など、科学の偉業を身近に感じられる。世界有数の研究機関や大手製薬会社も集まり、ロンドンから電車で 1 時間とアクセスもよく、住みやすく研究に理想的な街だ。自然が多く育児にも最適である。

私の研究留学の経緯は少々特殊だった。夫の留学先がケンブリッジに決定したため、私も同地で留学するラボを探し始めた。しかし丁度その時期に妊娠、さらに COVID-19 の影響による先行き不透明な状況もあり、一切の「就活」を中断した。そして 2020 年 10 月、日本での職を辞し、夫と 4 ヶ月の娘と共に渡英した。渡英 3 ヶ月後に娘を保育園に預ける事ができ、確保した時間を活用して「就活」を再開。フェローシップの申請とラボ探しに奔走した。4 件の面接を受けた中で、Treg 細胞に関する深い知識と熱い思い、そして豊富なアイデアがある現在のボスに出会えたことは幸運だった。学振 RRA にも採択され、晴れて研究を再開できたのは渡英から 13 ヶ月後であった。再開直後はマウスに IV する手が震えるなど実践的な面でのブランクを感じることはあったが、それも束の間で、無事に研究ライフを取り戻すことができた。

ボスである Rahul は私と同世代の若手 PI で、私の意見や進捗を尊重しながらも、重要なポイントでサポートしてくれる。同年代の子供がいるので

ワーキングママへの理解も深い。ラボメンバーはポストクから学生まで様々だが、ポジションに関係なく率直な意見交換が盛んだ。忖度なく何でも言い合える環境は研究を進める上で非常に重要だと再認識した。ケンブリッジには大学や研究所の垣根を越えた Cambridge Immunology Network という 100 以上の免疫ラボで構成された組織があり、他のラボや研究者との距離が近いのも魅力の 1 つだ。

ヨーロッパにはのんびりとしたイメージがあるが、それは事実だ。朝はゆっくり始まり週末のラボには誰もいない。しかし実際には非常に高い生産性がある。大切な実験の際には努力とリソースを集中的に投入し、限られた時間で最大の成果を出すよう努力しているのだ。彼らの働き方から学ぶことは実に多い。もう一点強調したいのは、英国では大学や学会、研究だけでなく、様々な場面で女性リーダーが多く活躍していることだ。女性が活躍しやすい環境や空気感のような外的要因は間違いなくあるが、それ以前にその人自身から湧き出る内的なもの - 情熱や強さも多いに影響していると感じた。留学したからこそ得られた貴重な気づきの 1 つである。

帰国後は留学中の経験を最大限に活用し、日本の研究力の底上げに貢献したい。本記事が若手研究者、特に研究留学を志す女性研究者の目に留まり多少なりとも参考と励みになれば幸いである。

学会活動報告

第 24 回免疫サマースクール 2023 in 福岡開催報告

九州大学生体防御医学研究所 免疫ゲノム生物学分野
第 24 回免疫サマースクール 2023 in 福岡 オーガナイザー代表

馬場 義裕



免疫サマースクール 2023 は、8 月 21 日から 24 日まで、福岡アイランドシティフォーラムで開催されました。この会場は、博多湾に浮かぶ人工島に 3 年前に建設されたばかりの広々とした場所です。今年は、会議場に併設されたホテルで、3 年ぶりに泊まり込みスクールを復活させましたが、新型コロナウイルス感染症対策は段階的に緩和されてきたものの、安心して参加できるよう全室個室利用での開催でした。総参加者数は 141 名で、スクール生 101 名、講師 22 名、教育推進委員 5 名、学会事務局 2 名、スタッフ 11 名が、28 の企業・団体の協賛による支援を受けました。

初学者向けのイントロダクトリーコース、最新の研究を学ぶレギュラーコース、臨床医からみた基礎研究を紹介するクリニカルコース、そして新たな試みとして、免疫学における歴史的発見を学ぶ「発見物語」を用意しました。講義では、研究の最前線や教科書に掲載されるような発見、舞台裏エピソードなどが語られ、「レジェンドの方々とお話できて貴重な経験ができた」「研究者としてのキャリアを築いていくために大切なことを学べた」等、講師の先生の話に感銘を受けたという感想が多く寄せられました。免疫学に興味を持つ若者たちが熱心に講義に耳を傾け、講師の先生に果敢に質問し、身近な交流を通じて、研究の醍醐味を感じたのではないのでしょうか。



初日のウェルカムパーティーでは、自己紹介を通じてスクール生全員が交流し、博多の美味しい料理を楽しみました。2 日目のポスター発表では、フラッシュトークの後、熱心な議論が繰り広げられました。河合真悟さんと平沼亮祐さんが優秀ポスター賞に選ばれ、講師全員の直筆サイン入り賞状とサマースクールロゴ入り置き時計を授与されました。免疫学者を囲む会では、「先生と率直に語り合う機会など滅多にないので、大変有意義でした」などの感想が多く、大変な盛り上がりを見せました。3 日目の太宰府天満宮への遠足では、スクール生同士がグループを組み散策し、夜はフェアウェル BBQ パーティーで楽しいひとときを過ごしました。夜のフリーディスカッションは、より親睦を深める機会となりました。希望者のみでしたが、ほぼ全員が参加し、若者たちがこのような会を望んでいることを再確認しました。

「人をつなぎ、未来を紡ぐ」を合言葉に開催されたこのスクールで、多くの参加者が交流を通じ、新たな知識と繋がりを持って帰って来たことを祈ります。そして、未来を切り拓く一歩となれば幸いです。最後に、刺激的な講義をしてくださった講師の先生方、オーガナイザーの先生、協賛企業、そして本スクールを共に成功させたラボメンバーに心から感謝します。次のサマースクールは、横須賀忠先生(東京医科大学)がオーガナイザー代表として開催予定ですので、乞うご期待!

免疫ふしぎ未来開催報告

鳥取大学医学部生命科学科 免疫学分野
免疫ふしぎ未来 2023 実行委員長

常世田 好司



第 15 回免疫ふしぎ未来は、2023 年 7 月 30 日 (日) にハイブリッド形式で開催され、日本科学未来館に 1,050 名、オンラインに 122 名の方が参加されました。副委員長の若松英先生や倉島洋介先生をはじめ、実行委員・アドバイザー・講師・事務局 78 名、ボランティア 54 名の方々にご尽力いただきました。参加者の満足度は 96% となり、大成功であったと思っています。

本イベントでは、「しる! わかる! やってみる!」をキャッチフレーズに、12 名の講師による「ショートトーク」、10 種のアトラクションが楽しめる「わくわく免疫実験室」、パネルを紹介しながら多くの質問に答える「教えて、ハカセ!」の 3 本柱で活動しました。オンラインでも、多くの方が実験に参加したり、トークや質問コーナーに参加したりして楽しまれていました。さらに、会場では、スタンプラリーや穴埋めクイズ、キャラクタービンゴ大会を開催し、小さい子供たちが目を輝かせて喜んでいました。

昨年の形式を軸に、(1) トーク会場として未来館ホールを利用、(2) 新しい実験を導入、(3) 広報対象を拡大するなどの新しい試みを行いました。未来館ホールは随時約 60-100 名聴講しており、多様なテーマで繰り広げられるトークに、質疑応答を含めて大変盛り上がっていました。新しい実



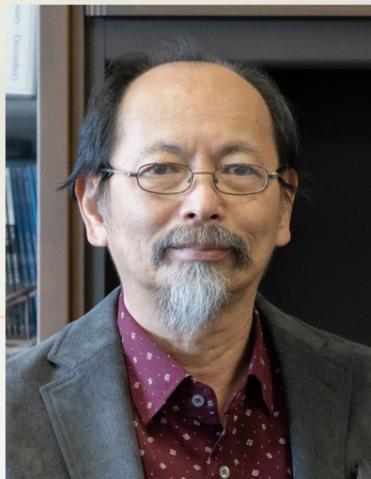
験としては、胸腺の形や場所を理解してもらうことを目的に、参加者にスライムで胸腺を作ってもらいました。すぐに整理券が売れきれ、大変人気が高いものでした。広報は新たに、関東の科学館 35 ヶ所にチラシを各々 30-300 枚送ったり、関東の高校生にダイレクトメールを送ったりするなど、新たな参加者の発掘を目指しました。その中で、科学館のチラシを見て参加した方は全参加者の 1 割を超えており、一定の効果があつたものと思われれます。また、スタッフの負担を減らすため、チラシデザインの外部委託や QR コードによる入退場システム、実験事前予約システムなどを導入しました。ボランティア精神で成り立つイベントでもありますので、スタッフの負担軽減は継続的に続けていくべきと感じています。

末筆ではございますが、ご支援だけでなくトークまでして頂きました学会理事長の黒崎知博先生、イベントを網羅的に指導して頂きました科学コミュニケーション委員長の久保允人先生、本イベントをサポートしていただいたスタッフの先生方や講師陣、学生の皆さん、株式会社ヤクルトや MSD 株式会社、株式会社キーンエンスの担当者様に、心より感謝申し上げます。今後とも免疫ふしぎ未来の発展にご支援を宜しく願い申し上げます。

免疫学

～次の50年に向けて～

抗原特異的な治療法の確立を目指して



京都大学医生物学研究所

河本 宏

結論から先に言うと、これからの50年間に、免疫が関与するあらゆる病気に対して、「抗原特異的な治療法」が次々と開発され、50年後にはそれらのほぼ全てが完成しているであろう。そして「50年前はそんな粗野な治療をしていたのか」と言われるようになるであろう。現時点では、抗原に「非特異的な」治療法が主体だからである。

非特異的に免疫を抑制したり活性化したりすると、必ず副作用が発生する。一方で、抗原特異的な治療では、病気の原因になっている細胞だけを除去するので、原理的には副作用は起こらない。理想の治療法であり、人類がいつまでもそういう治療法に到達できないとは考えられない。50年もあれば十分であろう。

1980年代の後半、私がまだ研修医だった頃、自己免疫疾患の治療はステロイド剤を中心とする免疫抑制剤が主流だった。80年代後半といえば、ようやく「MHC分子上に提示されたペプチドをT細胞レセプター(TCR)が認識する」という基本骨格が解明され、T細胞バイオロジーの幕開けの時代であった。その後40年近く経って、免疫学は驚くほどの発展を遂げた。

「にもかかわらず」、である。自己免疫疾患に対してはいまだに免疫を非特異的に抑制する治療法が主流だ。今世紀になって発展した抗サイトカイン療法はある種の病態には効果があるが、特定のサイトカインの活性を抑制するので、易感染性などの副作用は避けられない。アレルギー疾患に対しては抗原特異的な減感作療法も行われているが、適応例はごく限られている。感染症については、予防にはワクチンという抗原特異的な方法が行われてきたが、治療法としては抗原特異的な方法はほとんど行われていない。がんに対しては、最近免疫チェックポイント阻害剤やCAR-T細胞などが特定のがん種の特定の状況時には標準療法として使われ、大きな潮流になりつつある。しかしながら、免疫チェックポイント阻害剤は抗原非特異的に免疫を活性化するから、高率に自己免疫反応を誘発する。また、CAR-T細胞は抗体の特異性を利用してがん細胞を殺傷するが、がん抗原が細胞表面に出ているケースは稀で、例えばCD19-CAR-T細胞療法では、正常なB細胞も殺傷されている。

では、抗原特異的な治療法というのは、どういう形態を取るのだろうか。やはりここは免疫の力を借りるのが良いだろう。抗体を用いる方法もそれなりに発展するであろうが、筆者は、細胞医薬が主流になると考えている。細胞医薬とは、細胞を薬のように使う戦略である。免疫の本態は細胞集団であるので、いわば免疫そのものを直接操作する方法とも言える。単に正常な細胞を戻すのではなく、「目的の場所に行ける」「標的を発見できる」「機能(殺傷能、サイトカイン産生能など)を強化する」などのように、疾患に合わせてデザインされた細胞を用いる。

細胞医薬は、これまでの薬の開発の歴史を俯瞰すると、今後主流の一

つに発展する必然性が見えてくる。人類の歴史において「生薬」の時代が数千年続いていた。20世紀に入ってから有効成分が精製、さらに合成されるようになり、以後は低分子化合物が創薬の花形になった。一方、タンパク質は細胞に作らせる必要があるため、製薬会社の多くは創薬の主軸の一つになるとは考えていなかった。しかし、抗体やサイトカインは低分子化合物には難しい仕事をこなせるので、現在では多くの製薬会社の主力製品に抗体製剤が並ぶようになった。この文脈で言えば、次に細胞医薬が医薬品の主軸になると予想できる。細胞は移住能、増殖能など、タンパク質には無い特性を有している。実際、抗体の特異性を「自家」T細胞に付与したCAR-T細胞療法は、ある種の血液がんに着効を示し、2010年代に登場して以後、大手の製薬会社が次々と参入し始めている。

この流れに沿えば、次に汎用性と即納性が高い「他家」細胞を用いた細胞医薬の時代が来るのは確実と言える。自家T細胞を材料に用いる場合は、「細胞数に限りがある」「時間がかかる」「コストがかかる」「品質が不安定」などの課題が残されている。筆者らはこれらの課題を克服するために、「他家」のT細胞を用いる戦略の開発を進めている。ES細胞やiPS細胞のような多能性幹細胞を材料に使い、HLAを欠失させて拒絶されないようにした上で、TCRやCARの遺伝子を導入して、その後T細胞を作製する。T細胞は凍結保存が可能であるから、事前に準備しておいて即納型の細胞製剤として使える。また、大量生産によりコストを下げられ、さらに一定の品質を保証できる。

がんの場合は、既知のがん抗原に加えて、症例ごとに変異によって生じた抗原を同定し、それらに特異的なTCRを患者の腫瘍浸潤T細胞などから回収するなどして、他家TCR-T細胞療法を行う。感染症に対しては、あらかじめ特異的なTCR-T細胞を作製して凍結保存しておけば良い。頻度が高い順にHLA拘束性に合わせて10種類ほど用意しておけば、どの民族でも90%程度はカバーできると期待できる。自己免疫疾患に対しては、例えば重症筋無力症やバセドウ病のように、標的抗原が明確な疾患から始めるのがいいであろう。病因となっている自己抗体を産生している形質細胞を除去すれば良いし、また同じ抗原を認識しているヘルパーT細胞を除去すればいずれ病態は治まるはずである。多くの自己反応性細胞が跋扈する疾患でも、病態を駆動しているクローンは限られている可能性はある。また発症の契機となる標的抗原はおそらく一つあるいはごく少数であったはずなので、そのような時期を捉えて治療できるようにすれば効果が期待できるであろう。

疾患の治療という観点では、これまでの免疫学は準備運動中だったと言える。これからの50年間にこそ、その本領を発揮するべきだ。若い研究者の奮起に期待したい。

研究成果の実利的社会還元に向けて

今だからこそ苦境をチャンスに！持続可能な研究社会へ移行しましょう



東京大学医科学研究所

反町 典子

私が諸先輩に先んじてこのテーマを執筆してよいものか悩んだ末にお受けしました。機会をいただきましたことに深謝申し上げます。

日本の科学力・研究力の低下に危機感が持たれる今般、少子化、研究者の処遇問題とアカデミア忌避、研究コストの上昇と公的研究費の充当不足等々、厳しい現実があります。夢を持って学問の未来を語ることは重要ですが、研究者を取り巻く状況が大きく変化する中、課題に目をそむけ古き良き時代の延長線上で語る未来は画餅に帰すとの心情から、ここでは批判やお叱りを覚悟のうえで、将来への提案を書かせてください。以下は、従来の研究者の価値観や科学研究の構造から脱却し、「現況は持続可能な研究社会への移行を図るチャンス」と捉えている研究者たちからの提案でもあります。

世界に対して高い競争力を備えた持続可能な研究社会を構築するために、疾患に直結する生命現象を研究対象とする免疫研究者は、今だからこそ従来以上に役に立つ研究成果から実利的社会還元を果たし、経済界とアカデミアの間での研究資金循環システムを構築することが必要と考えます。無論、役に立つかわからない研究も重要で、逆説的ですが、そうした研究を切り捨てることなく持続可能にするためにも、研究者自身で経済的社会還元による研究資金循環を実現していく。それが叶わなければ、公的研究費配分の急増は近未来的に望めない中で研究の裾野は狭まり、世界と勝負することも困難になります。治療開発だけでなく、検査技術や解析技術、モデル動物、何でもよいのです。自分の研究とその延長線上に隠れている産業の種を見過ごすことなく掘り起こし、資金循環を産み出して拡大再生産を図っていく。これが可能になった時点で、研究者は面白いと思う研究を高い自由度をもって展開し、研究のすそ野の拡大を図ることができます。国立科学博物館のクラウドファンディングという選択肢が物語るように、国家予算への完全依存から脱却する動きはすでに始まっています。社会に資する種を持ち得る私たち免疫研究者は、率先して公的研究費への依存を減らし、完全でないまでも自給自足の覚悟を作ることが、日本の科学研究の行く末を左右すると言っても過言ではないと思っています。

これは一研究室規模では体力的に厳しいため施策が必要になります。“目利き”が産業性を有する種を掘り出したあと(目利きは研究者自身でもよいですし、TLOや企業、VCなど、あらゆる目線をできるだけ早い段階で借り、特に出口戦略において企業と目線合わせをしておくことは重要です)、その種が実を結ぶまでを、研究者個人が成し得る共同研究の枠よりもはるかに大規模に、複数アカデミアが連携して頭脳と技術で惜しみなく支援する。世界トップレベルの技術を持つアカデミア拠点が大学、分野、省庁の壁を越えて協力するプラットフォームが当たり前になれば、世界と競えるスピード感で研究を推進する体力と体制が確保できるはずで、そのプラットフォームの稼働初期予算が公的資金から充当されれば、その後は

資金の拡大再生産が継続していくことも大いに期待できます。そんなことは理想論で実現は不可能、と考える方も多いかもしれませんが、それであきらめるならば、研究力の低下を嘆きつつ傍観する状態が当面続くでしょう。アカデミアにこうした競争力をもたらすパーチャルコンゴロマリット化の実現には、研究者の個の業績に対する価値観や評価法の多様化、知財管理の方法などを大きく転換していく必要もあり大仕事ですが、私自身の企業導出が、まさにこれに近い研究体制で実現できたことから、決して画餅ではないとの想いがあります。起業の推奨や大学ファンドの運用も進む中ではありますが、より効率的に企業、研究室、研究者個人がWin-Win-Winの関係となる建付けは不可能ではありません。研究者が繋がることで大きな研究推進力と強靱な体力、そして資金循環を生み出し、持続可能な研究社会を実現する、さらにはこの仕組みの延長線上で緊急時に世界に勝てる強力な“オールジャパン”連携体制を達成すること、これが50年と言わず近未来に叶うのであれば、日本の科学研究は異次元で活性化すると期待します。

ツキディデスの時代からCOVID-19パンデミックを克服するまで、命の駆け引きを伴って発展してきた学問体系と分子基盤の蓄積があるからこそ、免疫研究者は日本の生命科学研究を取り巻く危機的状況を打開すべく構造的イノベーションを実現し、持続可能な研究社会の実現のための大きな牽引力を生み出すことができると信じ、批判や嘲笑を覚悟の上でこの原稿を書きました。

娘が研究者として踏み出そうとしている今、待ち受ける楽しさや苦難、矛盾や社会の壁に立ち向かう彼女の未来に持続可能な研究社会が実現し、その中で研究が楽しくて仕方がない仲間と出会い、切磋琢磨しながら謙虚に誠実に、真の意味で学問の夢を語れるようになってほしいと願います。それがすなわち将来の若手研究者や女性研究者の当たり前な幸福な姿となるように。

第52回日本免疫学会学術集会のお知らせ

会期：2024年1月17日(水)～19日(金)
会場：幕張メッセ

詳細はホームページ <https://www2.aeplan.co.jp/jsi2023/> をご覧ください。

同時期に以下の連動開催を予定しております

1月13日(土)～1月15日(月)：第5回日中韓免疫シンポジウム(クロス・ウェーブ幕張)

1月15日(月)～1月16日(火)：FIMSA Advanced Training Course 2023 in Chiba(幕張メッセ)

FIMSA Advanced Training Course 2023 in Chibaの詳細は、こちらのサイト https://www2.aeplan.co.jp/fimsa_ATC2023/ をご覧ください。

2024年度日本免疫学会通常総会のお知らせ

日時：2023年12月19日(火) 16:10～
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、委任状※又は議決権行使書※を必ずご提出ください。

※委任状及び議決権行使書は、11月下旬にメールにて開催案内とともに送付いたします。

2023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

2023年第26回日本免疫学会賞

岡崎 拓 氏(東京大学定量生命科学研究所 分子免疫学研究分野)「免疫チェックポイント分子による免疫制御機構の解明」

2023年第10回日本免疫学会ヒト免疫研究賞

藤尾圭志 氏(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)「自己免疫疾患の免疫細胞サブセットの解析による疾患関連経路の解明」

2023年第10回日本免疫学会女性免疫研究者賞

大谷直子 氏(大阪公立大学大学院医学研究科 分子生体医学講座 病態生理学)「細胞老化に伴う分泌現象関連因子による抗腫瘍免疫抑制機構の解明」

2023年第18回日本免疫学会研究奨励賞 (五十音順)

河本新平 氏(大阪大学微生物病研究所 遺伝子生物学分野)「IgAを介した宿主と腸内細菌叢の相互作用に関する研究」

章 白浩 氏(理化学研究所 粘膜免疫研究チーム)「B細胞由来のGABAはIL-10陽性マクロファージを誘導することにより抗腫瘍免疫を抑制する」

塚崎雅之 氏(東京大学大学院医学系研究科 骨免疫学寄附講座)「感染や自己免疫における組織破壊機構の解明」

森山彩野 氏(国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター 第四室)「感染症に対する生体防御の制御機構」

山組大智 氏(東京大学医学研究所 システムウイルス学分野)「RNAウイルスの病原性発現機構と宿主抗ウイルス応答の解析」

受賞のお知らせ

令和5年春の褒章 紫綬褒章 高津聖志 氏(東京大学、富山県事業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。

2016年度より、学協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 <https://www.jsi-men-eki.org/kifu/> をご覧ください。

日本免疫学会 理事長 黒崎知博

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



今号では、昨年発足した「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点」について特集し、フラッグシップ拠点とシナジー拠点の活動について各拠点長の先生方にご紹介いただきました。また、日本免疫学会に多大な貢献をされた笹月健彦先生を偲び、生前の笹月先生と特に深いご親交があられた岸本忠三先生、本庶佑先生、西村泰治先生、福井宣規先生にご寄稿いただきました。「免疫学～次の50年に向けて～」では、河本宏先生と反町典子先生にそれぞれの視点から革新的なご提言をいただきました。これらのコーナーを含め、今号ではいつもより多くの先生方にご寄稿いただいております。編集委員を代表して感謝申し上げます。

さて、私は今号で編集委員長としての務めを終えることとなります。この2年間、実のところ非常に楽しく編集作業を進めることができました。これも編集委員の先生方、学会事務局の織田様と外山様のご支援、ご多忙にもかかわらずご寄稿いただいた先生方のご協力のおかげと感じております。本当にありがとうございました。次号からは、京都大学の濱崎洋子先生を委員長とする新体制で編集作業を進めてまいります。今後ともJSI Newsletterをよろしくお願いたします。

JSIニューズレター 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(フシントン大学医学部)
海老原 敬(秋田大学大学院医学系研究科/感染統括制御・疫学・分子病態研究センター)
遠藤裕介(かずさDNA研究所)
片貝智哉(新潟大学大学院医学系総合研究科)
川上英良(理化学研究所/千葉大学大学院医学研究科)
木村元子(千葉大学大学院医学研究科)

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)
常世田好司(鳥取大学医学部生命科学科)
西川博嘉(名古屋大学大学院医学系研究科/国立がん研究センター)
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)

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

international immunology は、



学会員様からの投稿をお待ちしています

高被引用論文リスト

International Immunologyで、2021年から最近までの間で最も多く引用された論文の例をご紹介します!

- IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer
Toshio Hirano
- Near-infrared photoimmunotherapy of cancer: a new approach that kills cancer cells and enhances anti-cancer host immunity
Hisataka Kobayashi, Aki Furusawa, Adrian Rosenberg, Peter L Choyke
- Interleukin-17 family members in health and disease
Soo-Hyun Chung, Xiao-Qi Ye, Yoichiro Iwakura
- Immune metabolism in PD-1 blockade-based cancer immunotherapy
Alok Kumar, Kenji Chamoto
- Humoral and cellular immunity and the safety of COVID-19 vaccines: a summary of data published by 21 May 2021
Kun Xu, Lianpan Dai, George F Gao

2022年
インパクトファクター
4.4*
5年インパクトファクター
5.4*



High-Impact Collection

International Immunologyでは、現在、近年最も多く引用された論文や話題になった論文、最も多くダウンロードされた論文をコレクションにした特設ページ

「High Impact Articles」を公開しています(無料アクセス)。

注目度の高い論文を是非ご覧ください!

<https://academic.oup.com/intimm/pages/high-impact>



Read Now!

International Immunology 3つの魅力

- インパクトファクター
International Immunologyのインパクトファクターは4.4*、5年インパクトファクターは5.4*です。
- 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。
- 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、費用負担がなくなりました。

●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

*2022 Journal Impact Factor™ (Source Clarivate, 2023)

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



日本免疫学会 岸本忠三・若手研究者育成事業

JSI 2024年度

「きぼう」プロジェクト

日本免疫学会は免疫学研究的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(3年間支援、2年間支援)を行っています。
今年度も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▶ 2023年11月6日(月)～2023年12月22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(2024年4月1日～2027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(2024年4月1日～2026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