

JSI Newsletter

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

Autumn 2024.10.20
Vol.33 No.1

特集「皮膚バリアと免疫」





第53回 日本免疫学会学術集会へのお誘い

国立研究開発法人理化学研究所
第53回日本免疫学会学術集会 会長
大野 博司

第53回日本免疫学会学術集会を2024年12月3-5日の3日間、長崎駅直結の国際会議場「長崎出島メッセ」で開催致します。江戸時代には日本唯一の公式玄関口として重要であった出島の名を冠する会場は、まさに国際化を推進する日本免疫学会の学術集会に相応しいと考えます。

我が国は今、これまで人類が経験したことのない超高齢化社会を迎え、死因の第一位であるがんや、2050年までにがんを抜いて世界の死因第一位になるとWHOが警鐘を鳴らす感染症、増え続ける糖尿病や心血管疾患の原因ともなる慢性炎症、国民病ともいわれるアレルギーのみならず、100を超える多くの難病にも免疫異常が関与しており、免疫学研究の重要性は論を待ちません。さらに腸内細菌叢に代表される環境因子も免疫制御や疾患の発症に大きく影響します。医学生物学研究は仮説検証型研究から、1細胞解析を含む各種オミクスデータや複雑な細菌叢メタゲノムデータなどのビッグデータ・メタデータを扱う数理・システム生物学に基づくデータ駆動型研究が主流となりつつあります。さらに、マウスを主体とするモデル生物から、ヒト免疫学の重要性がクローズアップされて

います。これからは、神経系、内分泌系、消化器系など他の高次系、さらには腸内細菌叢などの環境因子の時系列データの統合による、免疫老化を含む多臓器連関、ヒトとモデル生物のデータの融合による統合的なデータ駆動型研究をめざす必要があります。

そこで第53回は「臨床との融合により更なる高みへ～From fusion with clinical practice to push immunology to a next step～」というテーマの元、日本消化器免疫学会（会期は12月5-6日）との合同開催と致します。臨床系の研究者が多く集う日本消化器免疫学会との合同により、ヒト免疫学に向けたディスカッションがより深まることを期待します。そこで今回は、どちらの学会で参加登録しても、両学会の全日程(12月3-6日)の全てのセッションに参加可能、ということに致しました。

国際化の視点では、従来のドイツ、韓国、オーストラリア・ニュージーランド、フランスの免疫学会との連携に加え、国際粘膜免疫学会(Society for Mucosal Immunology)との合同シンポジウムも企画しておりますので、是非、多くの皆様のご参加をお待ち致しております。

学会報告

Cold Spring Harbor Laboratory Meetingに参加して

Lymphocyte Biology Section, Laboratory of Immune System Biology
National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health

一瀬 大志



2024年4月16日より5日間にかけて、ニューヨークのCold Spring Harbor Laboratory (CSHL)で開催された“Gene Expression and Signaling in the Immune System meeting”に参加しました。

本学会は二年に一度のペースで開催され、近年では免疫学全般を扱った会と、システム免疫学に焦点を当てた会が交互に開催されており、今回は前者のテーマでの開催となりました。主なセッショントピックはシグナル伝達、遺伝子発現制御、細胞分化、細胞間コミュニケーション、宿主-マイクロバイオーム相互作用、神経免疫、組織-免疫コミュニケーションと多岐に渡り、会の名称とは裏腹に末梢の免疫を扱うセッションが全体の半分を占めていました。今回のオーガナイザーはJon Kagan (Boston Children's Hospital), Richard Locksley (UCSF) Ellen Rothenberg (CalTech), Alexander Rudensky (MSKCC)の4名。参加人数は150名程度と非常に小規模な会でありながら、各分野の著名な研究者たちが数多く参加し、熱い議論が繰り広げられるのが特徴です。日本からも招待演者の理研の谷内一郎先生を含む数名が参加されていました。最も印象に残ったことは、非常にフレンドリーな会だったことです。CSHLの

5日間、朝食から夜のポスターセッションまで多種多様な研究者と密に交流する機会があり、他の学会にはない「参加者の連帯感」のようなものすら感じられました。筆者は光栄ながら現ラボ (Ronald Germain Lab, NIH) で開発中の新しい3Dイメージング技術と迷走神経に付随する新規リンパ組織の発見について発表する機会をいただき(投稿準備中)、休憩時間に入っても質問が絶えないほど好評をいただきました。将来PIを目指すポスドクとしての立場からも、海外の研究者コミュニティを知り、それに加わるということは自身の研究レベルの維持、アップデートに不可欠と感じます。次回の会は2026年、システム免疫学に焦点を当てたプログラムが組まれる予定です。アメリカ東海岸は日本からは遠いですが、若手研究者の本会への積極的な参加を推奨します。

末筆ではありますが本稿執筆の機会を与えてくださった柴川健先生をはじめ、編集委員の先生方に厚く御礼申し上げます。

特集 皮膚バリアと免疫



角層の神秘

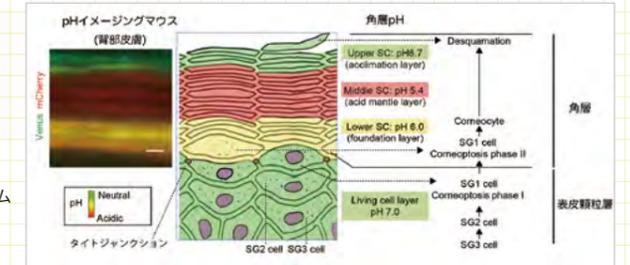
慶應義塾大学医学部皮膚科
理化学研究所 生命医科学研究センター皮膚恒常性チーム

天谷 雅行

皮膚バリア障害とアトピー性皮膚炎をはじめとする皮膚炎症性疾患の関係が言われて久しい。物理的な皮膚バリアとして、タイトジャンクションと角層が存在するが、死んだ角化細胞(表皮細胞)が堆積して構成される角層は、どのようにしてその恒常性(たとえば一定の厚さ)を保っているのか未だに不明である。角層のことをきちんと理解できなければ、角層バリアのメカニズムも、バリア障害の影響も、その後起こる免疫反応も正しく理解することはできない。

我々は、10年以上前から、角層の神秘に魅了されている。表皮細胞は、基底層で分裂し、分化して有棘層を形成し、最終分化段階の入ると顆粒層を形成する(図)。顆粒層は3層からなり、タイトジャンクションは2層目(SG2細胞)上部に形成され、細胞間の水の豊富な環境(タイトジャンクションより内側)と水の乏しい環境(外側)の境界となっている。タイトジャンクションがつけ替えられ、上層に押し出される(SG1細胞)と、Corneoptosis(コルネオトシス)という特異的な細胞死を起こし、核、ミトコンドリア等を消失させ、その死細胞体を角層形成に利用する。

従来まで、角層の表面のpHは弱酸性と言われていたため、角層内のpHの変化は、生きている表皮細胞から角層表面まで、中性から弱酸性に徐々に



▲図角層内pH三層構造の概略図 (Fukuda et al, Nat Commun 2024 より一部改変)

直線上に変化すると考えられていた。ところが、Corneoptosisの過程で、SG1細胞は弱酸性化(pH6.0)することが観察された。角層内のpH変化を詳細にintravitalにイメージングをするマウスを作成し観察したところ、今までの常識が覆された。角層は、内側から外側に向かい、弱酸性(pH6.0)-酸性(pH5.4)-中性(pH6.7)と三段階に変化をして、三層構造をしていることが明らかにされた(図)。

通常状態で中性を示した角層上層は、環境に応じてpHを変化させる順応機能を有していた(Acclimation layer)。酸性を示した角層中層は、黄色ブドウ球菌の侵入を防御する役割も果たしていた(Acid Mantle layer)。さらに、この三層構造は、角質細胞を剥離するタンパク質分解酵素を角層上層でのみ活性化させ、角層の厚みを一定に保つのに適した構造であることも判明した。死んだ角化細胞が堆積しているのみと思われた角層は、生きている細胞が利用するエネルギーを使わずに、見事にその恒常性を維持するしくみを有していた。

角層pHによる巧妙なしかけは、角層の持つ恒常性機構の一部に過ぎない。皮膚細菌叢との相互作用、異なる外界湿度に対する順応機能、セラミドをはじめとする脂質の制御機構など、解けていない疑問はつきない。死してさらに進化する角層への神秘はさらに深まるばかりである。

iSALT 発見から 10 年

京都大学医学研究科 皮膚科

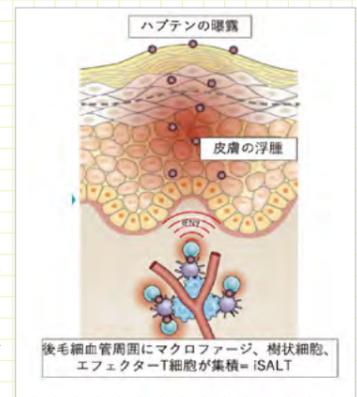
椋島 健治



皮膚は、多様な外的刺激にさらされる中で、生体を保護するために複雑な免疫応答を誘導する臓器です。これらの免疫応答は通常、所属リンパ節で行われますが、進化的観点から見ると、鳥類以前の動物はリンパ節を持たないことより、バリア臓器自体が獲得免疫応答を誘導する能力を有している可能性が示唆されています。

1980年にStreileinらは、皮膚において局所的に獲得免疫を誘導できる「皮膚関連リンパ組織(skin-associated lymphoid tissue; SALT)」という概念を提唱しました。この概念の実在は、2014年になってようやく明らかにされました。具体的には、ハプテンなどの外来抗原刺激によって真皮の後毛細血管周囲に多様な免疫細胞が集積し、効率的な獲得免疫応答の場が形成されることが確認されました(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240383/>)。このSALTは定常状態では存在せず、外的刺激に応じて誘導されるため、誘導型SALT(inducible SALT)、すなわちiSALTと我々は命名しました。同様の組織構築は他の臓器でも確認されており、肺ではiBALTと呼ばれています。

一方、メラノーマなどの腫瘍周辺には濾胞を伴う免疫細胞の集積が観察され、これはTertiary Lymphoid Structures (TLS)と呼ばれています。TLSの存在は免疫チェックポイント阻害薬の効果を予測する因子となることが示されて



おり、また、抗PD-1抗体も皮膚局所、すなわちTLSに存在するエフェクターCD8 T細胞の活性化を誘導することが明らかになっています。今後、SALTとTLSの相違点などを解明していくことが求められています。

さらに、尋常性天疱瘡などの自己免疫性水疱症において、皮膚局所で自己抗体を産生する形質細胞の存在が示唆されています。しかし、皮膚で産生される自己抗体が皮膚症状の形成にどの程度関与しているかは依然として不明です。一方で、慢性の炎症性皮膚疾患や梅毒などの感染症において、iSALTの形成と共に皮膚局所にナイーブT細胞やB細胞が出現することが確認されています。これらのナイーブT細胞やB細胞が皮膚内(iSALT内)で抗原提示を受けてプライミングされたり形質細胞へと分化して抗体を産生するかどうかなど、多くの未解明な問題が残されています。

これまでの免疫治療は主に経口投与や注射剤によるものでしたが、今後は全身的な免疫制御だけでなく、局所の免疫制御が、副作用の少ない治療法の開発に繋がると期待されています。そのためには、各臓器内での免疫応答を正確に理解することが不可欠です。

追悼 谷口克先生

谷口克先生が主宰された千葉大学の免疫学講座に博士課程の学生として参加したのは1986年でした。それ以来、谷口先生とは、私のメンターとして、上司として、あるいは、共同研究者として、40年近く交流し多くの議論をして参りました。私が、谷口研究室で過ごした時期は、谷口先生が多田富雄先生とともに取り組まれてきた「サプレッサーT細胞」という概念から「NKT細胞」という実体へと、緩慢に移行していた時期だったと思います。NKT細胞のリガンドの同定とその抗腫瘍効果についての論文を発表されたのが1997年になりますので、10年以上にわたって「サプレッサーT細胞ハイブリドームで発現するT細胞受容体」という頼りない懐中電灯の灯りだけを頼りに闇夜の中に道を探しているような感覚でした。ようやく1995年頃に、キリンビールの研究所で肥塚先生が抽出された糖脂質がNKT細胞のリガンドではないかという最初のデータを大学院生だった河野鉄さんと牧野康彦さんが研究室の打ち合わせで示し、その後の2年間にそのモデルを支持するデータが続々と出てきた時には、私ですら長い闇夜が明けののを感じました。このブレイクスルーに谷口先生が感じられた解放感は私の比ではなかったと思います。その後も、谷口先生は、NKT細胞の持つ抗腫瘍活性を臨床応用するというチャレンジを中山俊憲先生や本橋新



Open to the world: we owe so much to the innovative spirit of Masaru Taniguchi

Professor and President Emeritus, La Jolla Institute for Immunology

Mitchell Kronenberg

We mourn the passing of Dr. Masaru Taniguchi, for his friendship and numerous contributions to immunology. He is best known internationally for work on invariant natural killer T (iNKT) cells. Striking features of iNKT cells include expression of an invariant T cell antigen receptor α chain, recognition of glycolipid antigens presented by CD1d, and rapid responses that activate many cell types and stimulate immune memory. Dr. Taniguchi made seminal contributions to each of these key areas.

When Dr. Taniguchi's group analyzed the TCR α chains from a group of putative suppressor hybridomas, 13 had the same $V\alpha 14-J\alpha 281$ (*Trav10-Traj18*) rearrangement. Using an RNase protection assay, they made the surprising observation that this rearrangement was found at high frequency in spleen and thymus of unprimed mice, and even in germ-free mice, implying self-reactivity. These observations were later confirmed when iNKT cells could be tracked using tetramers. Working with the Pharmaceutical Research Laboratory of Kirin Brewery, they showed iNKT cells recognize the glycosphingolipid α -galactosyl ceramide (α GalCer) presented by CD1d, and that iNKT cells were responsible for the anti-tumor effects of this compound. This led to multiple clinical trials of iNKT cells and/or α GalCer, including Dr. Taniguchi's use of induced pluripotent stem cells to provide iNKT cells for off-the-shelf immunotherapy.

Dr. Taniguchi's groundbreaking findings showed creativity and insight, although they were not always aligned with orthodoxy. Despite this, he



情熱と意志

理化学研究所生命医学研究センター

古関 明彦

一郎先生たちと共に、また、NKT細胞の発生メカニズムの基礎研究を渡会浩志先生たちと共に、亡くなる前日に至ってもNKT細胞研究に前向きな情熱を持っていらっしゃいました。

ご自分の研究の一方で、谷口先生は千葉大学医学部、および、理研・免疫アレルギー科学総合研究センター (RCAI) の運営にも多くの情熱を注がれました。そこでは、素晴らしいリーダーシップを発揮して、合理的な運営をされていました。中でも、谷口先生の視線は絶えず未来を作っていく次世代人材に向けられ、どのように若い人材に機会を与えるかを思ひ、組織の枠にとらわれずいろいろな施策を打ち出していらっしゃったと思います。その枠組みの中で鍛えられたと感じるのは私だけではないと思います。

何であれ、谷口先生の絶えず前を向いた意志は過去のものとなりました。ですが、その意志の刻印は少なくとも私の中には残っているように感じます。おそらく私以外にも、そう思う方はいらっしゃると思います。谷口先生から手渡された幾ばくでも次の世代に手渡すことができればと思う次第です。

was a trailblazer and it was always a pleasure to discuss results amicably with him. Investigators working on T cells reactive to CD1 or MR1 have formed an interactive community for many years, and we appreciate the fifth workshop in our series (2009), led by Dr. Taniguchi in Kamakura. He is deeply missed by the community of iNKT (CD1 and MR1) cell biologists. Among many testimonials, Professor Jim McCluskey (Melbourne University) wrote, "He was a wonderful colleague, deep and thoughtful as well as gentle and respectful. I always felt I was in the presence of a sage and gifted scientist".

Dr. Taniguchi served as the first Director of the RIKEN Center for Allergy and Immunology (RIKEN RCAI), from 2001-2012. The late Dr. Kimi Ishizaka was instrumental in setting up this RIKEN center, as well as the La Jolla Institute for Immunology. Therefore, it is perhaps natural that our two organizations had workshops and friendly interactions over many years. As a leader, aside from the outstanding science he fostered, Dr. Taniguchi promoted a forward-looking, international perspective. This perspective is exemplified by their summer schools, international Scientific Advisory Board, the appointment of faculty from Europe and the USA, and the encouragement of female scientists. I know this well, as my spouse Dr. Hilde Cheroutre was a part-time RIKEN faculty member for over a decade. Dr. Taniguchi emphasized this perspective in a 2021 interview in *International Immunology*, "I have some words of advice for young scientists: please go abroad as much as possible". Finally, Masaru Taniguchi was my personal friend who not only performed outstanding research, but who I admire as a leader who always made others feel respected and valued.



谷口克先生を偲んで

千葉大学大学院医学研究院 免疫細胞医学

本橋 新一郎

谷口先生が2024年4月8日にご逝去されてから、早くも4か月が過ぎました。この度、谷口先生の追悼文を執筆するにあたり、今春発行されたJSI Newsletterに掲載された谷口先生の寄稿「中山俊憲千葉大学学長を偲んで」を改めて読み返しております。私のもう一人の師であった中山先生のご逝去を悼むその記事を、谷口先生はお亡くなりになる一週間前に病室で私に見せて下さいました。その際、体調が相当にすぐれない中で、がん免疫療法の実用化に関して2時間以上も議論を続け、議論を止めようとしていない谷口先生に、最後の最後まで最前線の研究者であり続けるという強い意志と凄みを感じずにはいられませんでした。

私が谷口先生に初めてお会いしたのは、1998年春のことでした。千葉大学肺外科での臨床研修を終え、博士課程での研究をどうするか悩んでいた時期でした。肺外科には、谷口門下の先生が複数おられたこともあり、谷口先生にご相談に伺いました。その際、NKT細胞の活性化によって悪性黒色腫の肝転移が見事に抑制されたマクロの写真を見せられ、「どうや、これのがん治療と一緒にやらんか」と語りかけて下さったことをよく覚えています。当時の免疫発生学は、世界に先駆けてNKT細胞のリガンドを同定するとともに、NKT細胞の強力な抗腫瘍効果を次々と報告していました。そのような恵まれた環境に博士課程一年目の秋から参加させて頂き、NKT細胞を用いた世界初の臨床研究開始に向けて準備を進めることにな

谷口克先生の思い出に添えて

理化学研究所名誉研究員・千葉大学名誉教授

齊藤 隆

令和6年4月8日に谷口 克 先生がご逝去されました。いつも新しいことを押し進め、挑戦されるお元気な姿ばかりを見てきましたので、今も信じがたい想いです。

谷口先生とお会いしたのは、まだ私が東工大理学部化学の修士学生の時でした。東大医科研で谷口先生のセミナーがあり、免疫学に大変興味を持っていたため参加させていただきました。マウス系統を駆使して免疫応答の遺伝子支配の話をするのを本当に興味深く拝聴しました。会場での質問時間だけでは足りず、目黒駅前の喫茶店に入って長々とお話をうかがったのを昨日のこのように思い出します。一介の修士の学生に丁寧に情熱を持って接して頂き、なんと素晴らしい出会いかと感激しました。それが大きなきっかけとなり、2年後私は千葉大学医学部(当初多田富雄教授、引き続き谷口克教授)で免疫学を目指す、初の non-MD 大学院生となりました。その1977年は、折しも谷口先生がオーストラリア Jack Miller の研究室での留学から戻られた年で、私にとっては運命的な再会でした。すぐに谷口先生と二人で未だ新技術だったハイブリドーム創りを毎日続けることとなり、抗原特異的な免疫制御分子の同定の仕事を開始しました。後に、このハイブリドームの多くが $V\alpha 14$ を持つことがわかり、NKT細胞の発見へと繋がる研究となりました。谷口先生の強い信念に基づき、引きの強さと共に、研究への強い探究心を感じます。この免疫制御を司るNKT細胞の研究は谷口先生のライフワークとなりました。40年にもわたる基礎研究からNKT細胞によるがん免疫療法での臨床応用へと発展されている最中でのご逝去となりました。



りました。その際に谷口先生が繰り返し言われたことは、現在では法整備が進み当然のことと認識されている、臨床研究実施計画書や細胞製造も含めた実施体制の整備を、今後の免疫細胞療法の臨床試験の模範となるように徹底することでした。

私が谷口先生から直接薫陶を受けたのは、1998年10月から2004年3月までの5年半です。谷口先生は2001年春から理研の免疫・アレルギー科学総合研究センターのセンター長も兼務され、その立ち上げに尽力されていました。そのため、実際に濃厚な指導を受けられたのは、理研を兼任される前の2年半だけでした。しかしその後の私が、NKT細胞とがん治療をライフワークに基礎・臨床研究を継続できているのは、鉄は熱いうちに打てとばかりに当時の私を強力にご指導下さった谷口先生のお陰です。谷口先生、どうかNKT細胞の実用化に向けた我々の努力を見守ってください。先生のご冥福を心よりお祈り申し上げます。



研究に対しての谷口先生は、大変厳しい一方で、先進的・進歩的な発想法と取り組みはとても魅力的でした。時として学生の個人的な要件などは無視して無理を要求する強権的な面もありましたが、サイエンスの上では素直で、素晴らしい結果やアイデアには素朴に接する姿に感銘を受けました。

谷口先生は古いものに拘らず新たな改革を目指す方で、当時のまだ封建的・権威的な医学部の中では、画期的・進歩的な存在でした。医学部の組織改革を進めて、大学院重点化に結実されました。理研でも研究組織の発展に大きく貢献され、外国人学生のためのサマーコースや若手研究者のプロモーションの制度化など、常に新しい発展的な施策に挑戦し、実現してこられました。

谷口先生と私は丁度10歳違いで、戦前と戦後を分けています。谷口先生が千葉大学教授になられた10年後に、私も最初の non-MD の教授に就任させて頂き、日本免疫学会の大会長や理事長も谷口先生の10数年後に担当しました。常に谷口先生を目指しフォローする自分がありましたが、多くの場合はやはり足元にも及ばないと思いながら歩んできたように思います。理研免疫・アレルギー総合科学センターの設立や移動も含めて、結局47年もの長きにわたりご一緒させて頂き、お世話になりました。

谷口先生と共に過ごした千葉大学と理化学研究所での半世紀ほどの日々を思い起こし、これまでお世話になったこと、先生の免疫学・医学への多大な貢献に改めて感謝し、心より哀悼申し上げます。



新たな研究融合を目指して

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 免疫制御学分野 小松 紀子
mail: komatsu.ire@tmd.ac.jp

2024年4月1日付で東京医科歯科大学 難治疾患研究所 免疫制御学分野 教授に着任いたしました。これまで多大なるご指導ならびにご支援をいただいた日本免疫学会の諸先生方に心より御礼申し上げますとともに、この場をお借りしてご挨拶させていただきます。

私は東京大学薬学部を卒業し、入村達郎先生、直属の東伸昭先生の丁寧なご指導の下、東京大学大学院薬学系研究科修士課程を修了しました。自己免疫疾患の病態解明を志し、博士課程では、理化学研究所にてラボを立ち上げて間もない堀昌平先生のもと、学生第一号として手厚いご指導を頂き、制御性T細胞に関する研究を行いました。その際千葉大学の中山俊憲先生の研究室に籍を置かせて頂けることとなりご挨拶に伺った際、ぜひ頑張ってくださいと笑顔でお声がけいただけ、石に齧りついてでも成果を出す、と心に誓ったことを憶えております。理化学研究所ではラボを越えて多くの先生方へ大変お世話になり、学生同士でも切磋琢磨できたことは大切な財産です。基礎科学特別研究員を経て、当時東京医科歯科大学に所属されていた高柳広先生のラボに参画し、関節リウマチの病態解明の研究に従事

しました。東京大学ヘラボが移転した期間を含め長きに亘り、高柳先生には大変お世話になりました。大変優秀なラボメンバーにも恵まれ、研究者の楽園のような環境で研究させて頂けたことは本当に幸せなことであったと心より感謝いたします。

東京医科歯科大学では、素晴らしい研究を展開されている諸先生方から勉強させていただくとともに、薬学魂を大切に、新しい免疫-非免疫連関の解明にもとづく難治疾患の病態理解と治療法の開発に向け、精進していく所存でございます。後進の若手研究者の育成や、臨床との繋がりも大切に、多くの人々と感動を共有できるような研究を展開出来ればと考えております。

このニュースレターが発行される頃には東京工業大学との統合により東京科学大学として大きく組織改編される見込みです。環境の変化や新たな研究融合を楽しみつつ、研究と教育、そして日本免疫学会の発展に微力ながら貢献できればと考えております。今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願ひ申し上げます。



ぱわー！

東京理科大学 生命医科学研究所 分子病態学部門 新田 剛
mail: nittatakeshi@rs.tus.ac.jp

2024年4月1日付で東京理科大学 生命医科学研究所 分子病態学部門の教授を拝命いたしました。生命研はかつて多田富雄先生が所長を務められ、現在でも多くの免疫学研究者が先進的な研究を進めている研究所です。私は久保允人先生の研究室を引き継ぎ、新しい研究環境の立ち上げを鋭意進めております。

私は2002年に東京医科歯科大学で学位を取得し、徳島大学ゲノム機能研究センター(当時)の高濱洋介先生の研究室でポスドクとして胸腺T細胞分化の研究を開始しました。徳島で9年の修行の後、国立国際医療研究センターの鈴木春巳先生の研究室で室長として3年、その後東京大学大学院医学系研究科 高柳広先生のもとで准教授として10年働き、研究者としての専門性やキャラが異なる複数のボスを経験してきました。この間、一貫して胸腺におけるT細胞の発生と選択に関する基礎研究に取り組めたことは幸運でした。所属したそれぞれの大学や研究機関で、優秀な学生、大学院生、研究員や共同研究者に恵まれたおかげで、研究成果を発表し続けることができました。あらためて感謝申し上げます。胸腺研究のトレンドはこの二十数年の間に、TCRシグナルや細胞死の制御機構から胸腺上皮細胞の

生成機構や抗原提示機構へと移り変わり、研究の手法や考え方もまた大きく変化してきました。しかしながら現在でもなお、T細胞の正の選択や自己・非自己の識別を生み出すしくみの核心部分は解明されていません。残された重要な課題に挑戦する基礎研究が必要とされています。

このたび東京理科大学に自分の研究室を構え、胸腺の基礎研究に集中できる理想的な環境を得ることができました。頼れる仲間や可能性に満ちた若者たちと一緒に実験室を駆け回る楽しい毎日です。また昨年、はじめての著書「コウモリはウイルスを抱いて空を翔ぶ - 生き物たちのネオ免疫学」を出版し、進化生物学的な視点から免疫系の本質と面白さを語る科学コミュニケーション活動にも力を注ぎました。十年続けた筋トレで体重を8kg増やし、体脂肪率10%を維持しています。これまでに蓄えた気力、体力、経験を活かし、免疫系のなりたちを明らかにするための面白い研究を、力強く進めてゆく所存です。

今後とも容赦なくご指導、ご鞭撻くださいませ。よろしくお願ひ申し上げます。



病気を「見る」研究者に

鹿児島大学 医歯学総合研究科 皮膚科学教室 江川 形平
mail: gyohei@kufm.kagoshima-u.ac.jp

2024年4月より鹿児島大学医歯学総合研究科皮膚科学教室教授に着任しました。この場をお借りしてこれまでご指導を賜りました多くの先生方に感謝を申し上げます。

私は皮膚科医で、病気を見るのが専門です。見るというのは字の通りで、皮膚科は「目で見える」病気を扱う診療科です。皮疹を見て、病理像はどのようにしているのか、どのようなメカニズムで病気が成り立っているのかを想像して診療に当たります。私が大学院を卒業した2008年頃、ちょうど2光子励起顕微鏡が巷に登場し、生体イメージング研究が盛んに行われた時代でした。当時京大に戻ってこられたばかりの梶島健治先生(現・京都大学皮膚科教授)のもとで、岡田峰陽先生(現・理化学研究所)のご指導を受けながら「皮膚の免疫応答を可視化する」というその後のライフワークとなる研究を開始しました。研究といっても新しく手に入った「目」を使って、皮膚の中で起こっている生命現象を観察するという、研究としてはとてもベーシックなものです。しかし、まだ誰も見たことのない生命現象を世界ではじめて観察し、その現象がなぜ起こるのかメカニズムを想像し、

それを検証するという作業はとても楽しいものでした。皮膚の中で動き回る免疫細胞を目の当たりにし、細胞の種類ごとにそれぞれ性格が違ふことを知り、皮膚の病気をより深く「見る」ことができるようになりました。楽しんで研究を続けるうちに多くの興味深い研究テーマにも出会い、優秀な後輩にも恵まれ、オーストラリアへの留学の機会にも恵まれ、さらに教室を主宰し次世代の臨床家、研究者を育てる機会を得られましたことは望外の喜びです。

着任した鹿児島大学では研究環境も研究に携わる人員も大きく変わりますが、皮膚科学、免疫学に対する興味は尽きず、これから少しずつ若手の先生に研究の楽しさ、基礎研究者としての経験が臨床医としての深みにもつながることを伝えていきたいと思ひます。微力ではありますがこれからも新しい研究結果を発信し免疫学、皮膚科学の発展に貢献できるよう、努力していく所存です。今後ともご指導、ご鞭撻のほどよろしくお願ひ申し上げます。



横浜市立大学に赴任しました

横浜市立大学医学部 微生物学 浅野 謙一
mail: asano.ken.vq@yokohama-cu.ac.jp

長年勤務しておりました東京薬科大学生命科学部を退職し、横浜市立大学医学部 微生物学教室に異動しました。教育、研究だけでなく、いざパンデミック発生時には地域の感染症行政にも大きな責任を負う講座ですが、これまでに培った免疫学の知見を活かし、この重要な任務に全力で取り組む所存です。

免疫系とはつまるところ自己とそれ以外を区別して、非自己を排除する生体防御システムです。ただ、掘り下げれば掘り下げるほど、自己と非自己の境界はあいまいで、免疫系が自分自身を非自己と誤って攻撃したり、反対に非自己であるはずの病原体を自己として受け入れたりする不完全性に、ますます惹きつけられていきました。私は、免疫系、特に自然免疫細胞による自己と非自己の識別にゆるみが生じる仕組みを理解して、それを治療に応用したいと基礎研究を続けています。

横浜市立大学微生物学教室は、前任の梁明秀先生を中心に、国立感染症研究所の先生方と密接に連携しながら、レトロウイルスと宿主の相互作用についてユニークな感染症研究を継続してきました。これまで私が専門としてきた宿主側の免疫学と、当研究室が蓄積してきたウイルス学、細胞生物学、ワクチン開発の知識と技術を融合的に活用

することで、エイズを含む難治性潜伏感染症や自己免疫疾患の克服に向けた未解決課題に挑戦してまいります。新しい環境での再スタートに、ともすれば不安で押しつぶされそうになりますが、臨床と基礎が同じ敷地内に隣接している横浜市立大学医学部で、治療応用を見据えた基礎研究を開始できることに大きなやりがいを感じています。

大学院や理化学研究所時代にお世話になった先生や先輩、同じ釜の飯を食んだ友人達には、職場が分かれてからも変わらぬお心配りをいただき、心より感謝しています。医学部出身者に限定せず広く優秀な学生とスタッフを迎え入れ、基礎医学研究および後進の指導に努力してまいりますので、免疫学会の皆さまには、ご指導ご支援賜りますようお願いいたします。



知的探究心とチャレンジを胸に

金沢大学 がん進展制御研究所 免疫環境ダイナミクス研究分野
岡本 一男
mail: okamoto@staff.kanazawa-u.ac.jp

この度 2024 年 4 月 1 日付で、金沢大学がん進展制御研究所 免疫環境ダイナミクス研究分野の教授に就任致しました。これまでご指導賜りました多くの先生方、日本免疫学会の皆様にご心より感謝申し上げます。

私は京都大学理学部在籍時より、京都大学ウイルス研究所の米原伸先生の研究室に所属し、そのまま大学院生命科学科に進学し、HTLV-I 感染 T 細胞の Fas アポトーシス抵抗性獲得機構に関する研究に携わりました。学位取得後、進路を非常に悩んだのですが、自身の持つ免疫学の知識や技術を活かせる分野に進んでみようかと思い、当時東京医科歯科大学に独立したばかりの若き教授であった高柳先生の研究室の門を叩きました。免疫学は細胞社会学の側面を擁しますが、骨代謝学もまた然りであり、骨という特異な環境での多細胞間相互作用を深掘りすることで、目新しい細胞社会が見れるのではないかと感じたのが骨免疫学に対する最初の印象でした。今でこそ高柳研は大所帯ですが当時はまだ人も少なく、高柳先生からのハイレベルな要求と厳しい指導を直に受けながら、ラボのスピードに齟齬付いていくことが必死だったことを覚えています。2012 年に高柳先生が東京大学大学院医学系研究

科 免疫学の教授にご着任されるとともに私も助教として異動し、その後、骨免疫学寄付講座 特任准教授を経て、気づけば 17 年もの間、高柳先生にお世話になり続けました。Th17 細胞の分化機構、Th17 細胞の中樞神経組織浸潤機構、 γ c ファミリーサイカインの T 細胞シグナル制御といった T 細胞性免疫のほか、炎症性骨形成やがん骨転移の病態誘導機構など新たな骨免疫学的経路にも取り組んでまいりました。多臓器連関の要素を持つ骨免疫学ならではの経験を活かし、現在免疫系を軸とした異種細胞間ネットワークを切り口に、がん・炎症病態に潜む組織微小環境を解明することで、疾患の予防・治療に向けた医療技術開発に繋げていくことを目指しています。免疫だけでなく、骨を扱う研究も強みとしておりますため、骨・骨髄を侵す腫瘍の微小環境に着目したがん研究にも取り組んでおります。

自然科学に対する知的的好奇心と、独立したからこそ果敢な挑戦を大事にして、国内外に発信できるような質の高いサイエンスを築き上げ、医学・医療に貢献できるよう一層精進して参りたく存じます。今後ともご指導ご鞭撻の程何卒よろしくお願い申し上げます。



浅海 祥平 (理化学研究所・IMS)
International Human Microbiome Consortium Congress

立松 恵 (秋田大学)
5th International Conference on Innate Lymphoid Cells

井野 創 (日本医科大学)
The 43rd Annual Meeting of the American Society for Reproductive Immunology (ASRI 2024)

福井 卓磨 (九州大学)
5th International Conference on Innate Lymphoid Cells

川畑 日南 (大阪大学)
5th International Conference on Innate Lymphoid Cells

李 静 (東北大学)
IMMUNOLOGY 2024 AAI Annual Meeting

杉山 ひなた (慶應義塾大学)
21st International Congress of Mucosal Immunology (ICMI2024)

※五十音順
以下の URL より研究発表報告書をご覧ください。
<https://www.jsi-men-eki.org/scientist/tkita/winner/>

海外からの便り

米国メイヨークリニックより

Department of Medicine/Immunology, Mayo Clinic College of Medicine and Science

佐藤 有紀



▲誕生日お祝いの写真。写真中央やや右で冠をかぶっているのが Dr. Goronzy、その左が Dr. Weyand。筆者は左から 3 番目。

米国ミネソタ州ロチェスターの Mayo Clinic に留学しております佐藤有紀と申します。ロチェスターは清潔で治安が良く、自然豊かで物価も安く大変気に入っており、あっという間に 3 年が経過しました。私はこれまで免疫老化の観点から高齢者腎臓病の研究に取り組み、産学連携 PJ で創薬に携わったことを契機にヒトでの知見を得るための方法論を実践を通して学ぶ必要性を感じ、それに取り組む環境の整った Dr. Cornelia Weyand/Dr. Jorg Goronzy 夫婦の joint lab に留学を決めました。両先生はドイツ人で Goronzy 先生は純粋に加齢に伴う免疫系の変化を、Weyand 先生は免疫老化が加速した自己免疫疾患を題材にヒトサンプルを用いて研究に取り組んでこられた先生です。両ラボは同じフロアで隣接しており週 1 回合同ミーティングが行われ、様々な交流を通じて synergy を生み出すスタイルとなっております。またご自身が膠原病内科医ということもあり、臨床や治療までの展開を見据えた研究が行われております。

日常的にヒトサンプルを用いた実験が可能で、ばらつきが大きさをゆえに解釈に困ることも多く、腎臓で出会った免疫現象以外無知であった自分にはわからないことだらけで渡米当初は思うように研究が進まずスト

レスの多い時期でした。しかし同時にこの期間は自分がこれまで多くの人に支えられていたことを実感する時期でもありました。その後徐々に環境に慣れ、ラボの仲間にも恵まれ、互いの専門性を生かすことで効率的に研究が進むことも実感することができました。Dr. Weyand には研究者として生きていく上で、自らの問いを大事にすること、限られた研究者人生の中でそれを追求するための時間と環境を積極的にプロテクトすることの重要性を教わりました。

また米国での異なる文化背景を持つ研究者たちとの交流や日常生活を通じて、研究にとどまらず、人生そのものに対する視野が広がりました。日本の素晴らしさを再認識する一方で、異なる文化や考えを持つ同僚や PI の生き方から学ぶことは多く、双方の良いところを融合させて今後も研究を続けていきたいと思っております。

最後に、これまでご指導ご支援頂きました柳田素子先生、河本宏先生、濱崎洋子先生をはじめとする諸先生方、そして日々私を支えてくれる家族、執筆の機会をくださった濱崎洋子先生および編集の先生方に心より感謝申し上げます。

米国ボストンより - 形質細胞腫瘍のヒト免疫学研究 -

Harvard Medical School, Dana-Farber Cancer Institute, Department of Medical Oncology

小西 義延

2021 年、私はマサチューセッツ州ボストンにあるハーバード大学医学部ダナ・ファーマーがん研究所の Ghobrial 研究室に加わりました。当研究室は骨髄の治療不能な形質細胞腫瘍である多発性骨髄腫 (MM) を研究しています。特に、MM の前駆段階である意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症 (MGUS) やくすぶり型多発性骨髄腫 (SMM) から MM への病期進行メカニズムの解明に力を入れています。従来の研究が腫瘍細胞に着目していたのに対し、当研究室は骨髄免疫微小環境における免疫細胞の役割に特に着目しています。

2018 年、京都で開催された第 9 回日本血液学会国際シンポジウムで Irene Ghobrial 博士の講演を聴き、強い関心を抱きました。血液悪性腫瘍への進行を防ぐため、前駆状態の患者の免疫システムを研究ターゲットにするという彼女の着眼点に大きな感銘を受け、研究チームの一員になることを決意しました。Irene の活動は、病態機序の解明にとどまらず、臨床現場での意思決定時に医師・患者双方のために役立つ新規リスク分類やバイオマーカーの探索、さらには新規治療法開発や臨床試験の実施など、多岐にわたります。

私はかねてより、橋渡し研究がより活発なアメリカでの研究に憧れてい

ました。実際に経験してみると、アメリカの研究環境は、活発な議論、学術的な協力、バイオテクノロジー業界や製薬業界といった産業界とのコミュニケーションが豊富で、非常にダイナミックです。また、研究室のメンバーや共同研究者の国籍が多様のため、世界中の研究者とのネットワークを築くことができます。文化面での学びも多いです。このネットワークは、私の研究キャリアを通して貴重な資産になると確信しています。

結びに、アメリカでの研究に専念できる環境を支えてくれる家族に深く感謝します。留学前にご指導ご支援を賜った高折晃史先生、松田道行先生、濱崎洋子先生をはじめとする諸先生方、現在の研究活動を可能にくださった Irene Ghobrial 博士とラボの全メンバー、そして本稿の執筆機会を与えてくださった濱崎洋子先生に心より御礼申し上げます。



▲ Ghobrial 研究室での食事会。緑の水玉のドレスを着ている女性が PI の Irene です (右 3 番目)。私は左列の真ん中にいます (左 8 番目)。

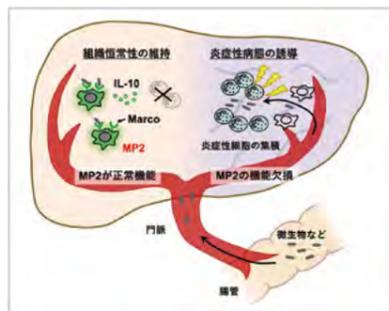


「Periportal macrophages protect against commensal-driven liver inflammation」

肝内の門脈近傍マクロファージは腸内細菌の侵入による炎症から臓器を守る

doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07372-6>

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 免疫細胞生物学 宮本 佑



肝臓は、エネルギー源の合成・貯蓄、有害物質の解毒、体内の異物の排除など多くの重要な生理機能を果たしている。これらの機能が破綻すると、全身で重大な健康障害が生じる。肝臓は、門脈と呼ばれる血管を介して腸管と直結しているため、腸で吸収された栄養素だけでなく、腸内微生物など外来異物が流入してくる危険に晒されている。通常の肝臓では、このような炎症誘導性の異物に対して免疫系が過度に反応することなく適切に処理しているが、その実態は詳しく解明されていなかった。

今回の研究ではまず、肝臓の生体イメージングによる免疫細胞の動態解析と組織内の位置情報を保持した1細胞遺伝子発現解析により、肝内免疫機能の時空間制御について調べた。その結果、門脈近傍、すなわち腸からの入口付近では免疫応答が抑制されていることを明らかにした。さらに、この領域にはスカベンジャー受容体 Marco と抗炎症性サイトカイン IL-10 を高発現する特殊なマクロファージ (“MP2” クッパー細胞と呼称) が局在していることを明らかにした。Marco 陽性 MP2 クッパー細胞は、他のクッパー細胞 (“MP1” クッパー細胞) よりも高い異物貪食能力を示した。Marco 欠損により貪食能力が低下したことから、Marco は異物の貪食消

化に寄与していることが示唆された。さらに、Marco 欠損したクッパー細胞では有意な IL-10 の発現低下がみられ、Marco は IL-10 産生を介した免疫制御にも関与することが示唆された。そこで、野生型および Marco 欠損マウスにデキストラン硫酸ナトリウム水を与えて腸内異物の肝臓への移入を誘導したところ、Marco 欠損の肝内では野生型よりも激しい炎症、肝障害、組織線維化がみられた。以上のことから、Marco+ IL-10+ MP2 クッパー細胞は腸管から入ってくる異物を貪食消化しながら周辺で生じる炎症反応を適切に制御することで肝臓を保護していることが明らかになった。

難治性肝疾患である代謝異常性脂肪肝炎や原発性硬化性胆管炎はともに腸内異物の移入が病態発症・進行のリスク要因とされているが、これらの病態を抱えたヒト肝臓を解析すると、MP2 クッパー細胞が著減していることが明らかになった。野生型および Marco 欠損マウスに病態モデルを誘導したところ、MP2 が機能しない Marco 欠損で野生型よりも強い炎症が生じ病態の悪化を確認した。将来的に、MP2 クッパー細胞を強化する(増やす)ことが可能になればこれらの疾患の新規予防・治療法の開発につながる可能性がある。



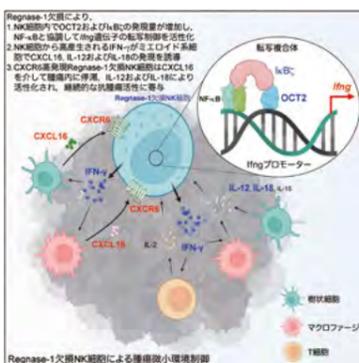
「Deletion of the mRNA endonuclease Regnase-1 promotes NK cell anti-tumor activity via OCT2-dependent transcription of *Ifng*」

NK 細胞における mRNA 分解酵素 Regnase-1 の欠損は OCT2 依存的 *Ifng* 転写制御を介して抗腫瘍免疫活性を賦活化する

doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.05.006>

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 自然免疫学 大塚製薬株式会社 大阪創薬研究センター 免疫研究部 自然免疫研究室

永瀆 康晴



ナチュラルキラー (NK) 細胞はバクテリアやウイルス等の異物のみならず、生体内の正常細胞が変異を起こし癌化した際にもこれらを非自己と認識し、排除する自然免疫系の細胞である。非自己の排除にはグランザイムやパーフォリン、インターフェロンガンマ (IFN- γ) 等の因子が重要になるが、IFN- γ は癌細胞の増殖を直接抑制するのみならず、他の免疫細胞を活性化することで腫瘍免疫制御において重要な役割を担う因子である。我々は過去の研究で RNA 分解酵素である Regnase-1 の欠損細胞では *Ifng* 遺伝子が発現上昇することを明らかにしたが、*Ifng* 遺伝子は直接 Regnase-1 の分解制御を受けないため、その発現制御メカニズムは不明だった。

今回の研究では NK 細胞特異的 Regnase-1 欠損マウスに癌細胞を移植して作製した担癌マウスの腫瘍組織と NK 細胞の複合的な解析から、Regnase-1 欠損 NK 細胞が獲得した *Ifng* 発現制御を中心とする抗腫瘍免疫活性メカニズムを同定した。Regnase-1 欠損 NK 細胞では、NK 細胞における機能が不明だった転写因子である OCT2 が高発現しており、IKB ζ や NF- κ B と転写複合体を形成することで協調して *Ifng* 遺伝子の転写活性

を上昇させることを明らかにした。

その結果として Regnase-1 欠損 NK 細胞から高産生される IFN- γ が腫瘍内の樹状細胞やマクロファージに作用し、ケモカインである CXCL16 や NK 細胞を活性化するサイトカインである IL-12 や IL-18 の発現を誘導していた。さらに Regnase-1 欠損 NK 細胞は本来成熟型 NK 細胞には発現しないケモカイン受容体である CXCR6 を高発現しており、リガンドである CXCL16 を介して活性化 NK 細胞の腫瘍内への浸潤や保持が促進されていた。

重要な点として OCT2 と CXCR6 をコードする遺伝子は共に Regnase-1 による分解制御を受けていたことから、Regnase-1 は野生型 NK 細胞において OCT2 および CXCR6 の発現を抑制することで、結果的に NK 細胞の抗腫瘍免疫活性を負に制御していることが示唆された。

したがって NK 細胞や T 細胞を標的として Regnase-1 の発現や機能を抑制する “loss-of-function” 戦略は、既存の免疫チェックポイント阻害剤とも併用可能な新たな治療法の開発に繋がることが期待される。

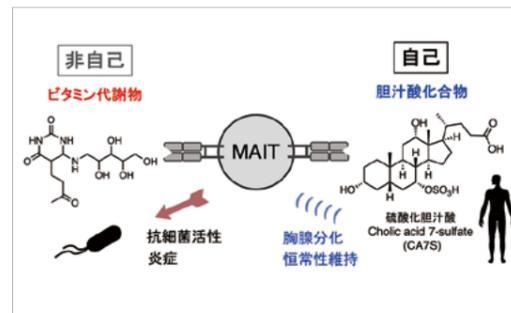


「Sulfated bile acid is a host-derived ligand for MAIT cells」

T 細胞抗原としての硫酸化胆汁酸の同定

doi: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.ade6924>

大阪大学 微生物病研究所 伊東 瑛美



一般に T 細胞は、「自己」を弱く認識しながら分化することで「非自己」を正確に識別している。自然免疫型 T 細胞サブセットのひとつである Mucosal associated invariant T (MAIT) 細胞は、病原菌に特徴的なりボフラビン代謝産物を認識し抗細菌活性を示すユニークな T 細胞である。しかしながら、その分化や特殊な組織局在を説明する自己由来の抗原は不明であった。

そこで我々は、抗原提示分子と MAIT 細胞受容体両方を発現させたレポーター細胞に、様々なカラムを組み合わせた 2 次元分離・分析系を連結させた新規抗原探索プラットフォームを樹立した。このシステムに腸内細菌由来の抗原を含むマウス腸管を適用したところ、MAIT 細胞を強く活性化させる画分に硫酸化胆汁酸 Cholic acid 7-sulfate (CA7S) の存在を示唆する分析ピークを得た。実際合成 CA7S は、抗原提示分子である MR1 発現上昇 (結合の指標) を促し、また MAIT 細胞抗原活性を示した。すなわち、CA7S を MAIT 細胞の初めての内因性抗原として同定した。

CA7S は、コール酸から硫酸転移酵素 Sulfotransferase 2a (Sult2a) によって生合成される。そこで、本酵素の 8 つのアイソフォーム Sult2a1-8

が存在するため、これらを全てを欠損する Sult2a 欠損マウスを樹立した。このマウスの胸腺 MAIT 細胞数は顕著に減少したことから CA7S が MAIT 細胞の分化を担う抗原であることが示された。CA7S はヒト MAIT 細胞にもまた機能する。ヒト末梢血中の MAIT 細胞を CA7S で刺激したところ、細菌抗原に対する応答とは対照的に増殖を誘導することなく生存延長を誘導した。実際 sc RNA seq 解析により、細菌抗原と自己抗原では異なる遺伝子発現が誘導されていた。CA7S は、細菌抗原で誘導される強い炎症性応答とは対照的に、恒常性維持や損傷治癒に関わる遺伝子群を誘導した。

硫酸化胆汁酸はこれまで、胆汁酸の排泄に関わる、いわば生体の「廃棄物」と考えられてきた。このような排泄体を免疫系の分化・維持に再利用する合理的な生体システムの存在が示唆された。本研究により、自己成分による末梢 T 細胞の組織局在の規定、免疫系による新たな組織修復応答システムなど、新たな自己認識の意義の解明が期待される。

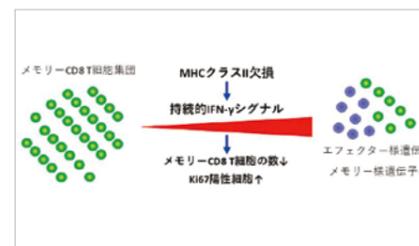


「Memory CD8 T cells are vulnerable to chronic interferon- γ signals but not to CD4 T cell deficiency in MHCII-deficient mice」

MHCII 欠損マウスにおけるメモリー CD8 T 細胞の弱体化は CD4 T 細胞欠損ではなく持続的 IFN- γ シグナルによる

doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48704-4>

東京大学大学院 薬学系研究科 免疫・微生物学教室 瀬戸口 留可



メモリー CD8 T 細胞は生体内に長期間維持され、ウイルスやがんから宿主を防御している。生体内での維持には、IL-7 と IL-15 に加え、CD4 T 細胞によるヘルプが必要であることが提唱されており、免疫学の教科書でも紹介されている。CD4 T 細胞ヘルプの必要性は、CD4 T 細胞を欠損する MHC クラス II (MHCII) 欠損マウスに、野生型マウスで分化させたメモリー CD8 T 細胞を移入するとその数が対照群と比べて減少する実験結果から提唱されたが、そのメカニズムは不明であった。

私は、当初この分子機構を明らかにするために、メモリー CD8 T 細胞を様々な CD4 T 細胞欠損マウスモデルに移入する実験を行った。その結果、メモリー細胞の減少は MHCII 欠損マウス以外のモデルでは観察されなかったことから、MHCII 欠損マウスにおけるメモリー T 細胞の恒常性破綻は CD4 T 細胞欠損以外の何らかの要因によると考えられた。この要因を解明するためにメモリー T 細胞の RNA-seq 解析を行った結果、MHCII 欠損マウスに移入したメモリー T 細胞では IFN シグナルが亢進し、細胞増殖も促進されていることがわかった。実際、MHCII 欠損マウスでは血漿

中の IFN- γ 濃度が上昇しており、IFN- γ の中和によりメモリー T 細胞の数が回復した。一方、野生型マウスに移入したメモリー CD8 T 細胞の数は、持続的 IFN- γ 投与あるいは恒常活性化型 STAT1 の発現によって減少した。さらに、MHCII 欠損による Ki67 陽性メモリー T 細胞の増加も IFN- γ 中和抗体投与により抑制された。この増殖期細胞の増加はメモリー細胞の数の増加にはつながらないことから、IFN- γ は盛んに分裂するが短命であるエフェクター細胞様の状態を誘導すると考えられた。実際、scRNA-seq 解析より、*Mki67* 発現メモリー細胞では MHCII 欠損によりエフェクター細胞様の遺伝子発現が亢進していた。また、MHCII 欠損マウスにおける IFN- γ の産生増加は主に大腸の CD8 T 細胞によることも明らかにした。

以上の結果から MHCII 欠損マウスにおけるメモリー CD8 T 細胞の恒常性破綻は CD4 T 細胞欠損ではなく持続的 IFN- γ シグナルによって誘導されることが示された。本研究は、炎症や持続感染によって誘導される IFN- γ により免疫記憶が弱体化する可能性を示唆している。



第 25 回免疫サマースクール 2024 in 湘南 開催報告

第 25 回免疫サマースクール 2024 in 湘南 オーガナイザー代表
東京医科大学 免疫学分野

横須賀 忠

2024 年 8 月 21-24 日、2017 年の開催地でもある湘南国際村センターにて、免疫サマースクール 2024 を開催いたしました。スクール生 88 名、講師・オーガナイザー 29 名、サポータースタッフ 6 名が、西に駿河湾と富士山、東に東京湾岸の巨大建造物群を望む葉山の高台で、免疫漬けの 4 日間を過ごしました。歴史的なインバウンド増加と円安の中、参加費増額や遠足中止などご迷惑をお掛けしましたが、あらためて復活したルームシェアで衣食住を共にする一体感、最終日 2:30 まで続いたフリートークなど、より強い研究者間の繋がりができたと思います。また、17 歳から 51 歳までの年齢差、高校生から大学院生の中軸の臨床医の先生、起業ベンチャーコンサル、数理モデルの大学教授まで、年齢も背景も隔たりなく交わされた免疫学談義からは、時代が求める多様性と、さまざまな学問を繋ぐ共通項へと昇華した免疫学の学際的可能性を感じました。

高澤郁夫さん、畑井俊哉さん、井口聖大さん、優秀ポスター賞おめでとうございます！初日、ウェルカムパーティーでの個人的で快活な自己紹介から始まり、2 日目、質の高いポスター発表と講師陣との踏み込んだ討議、実際の質問と英知に富んだ回答が飛び交った免疫学者を囲む会、3 日目朝、湘南の風が汗ばむランナー 21 名を癒やし、続く経験と努力に裏付けされた創造性、新規性、ユーモアに溢れたご講演、フェアウェルパーティーでは既に参加者全員が旧知の如くかのコミュニティーが出来上がっていました。ボクがつくべき書よりも、次の二通のメールから、参加されたみなさまが何を学んだのか想像していただけるかと思えます。



「僕を選考に通していただき、本当に嬉しかったです。特に岸本先生の発見物語はすごく面白く、IL-6 が最後 CART の免疫反応を抑えるところまで繋がっているのは本当に感動しました。来ていただき、本当にすごい話をさせていただいたのだとあらためて思います。」

「ほんと、幻のような時間だったようです。駅まで迎えに行ったのですが、『全く分からなかった、難しかったわ。』って言うかなと思ってたんですが、表情も良く、疲れた様子もなく、一言目は『すごかったわ!』でした。普段から色々話す子ではないのですが、車の中で、『やっぱり研究やわ、』とか何とか独り言を言って、鼻歌歌いながらお風呂入って、野球見て、勉強しやなど勉強して、今日は英語試験講座に出かけています。高校生 1 人入ることで、かなり余分な準備や配慮が必要だっただろうと、もう一度息子には話しました。受験勉強にちょっとだらけが出てきていた中、みなさんに目標を聞いて頂けて、『○○ってみんなに言ってきたから、やらなあかん!』と話し、またやる気が出たように見えます。左膝を痛めているので、マラソンは参加しないと話していたのに、ちゃっかり参加していたのを知り、色々なことが楽しかったのだらうと突っやりました。楽しそうに帰ってきたので、嬉しく、長々と書いてしまい申し訳ありません。」

最後に、刺激的なご講演をくださった講師の先生、オーガナイザーの先生、協賛企業のみなさま、そして裏方で支えてくれたラボメンバーに心から感謝します。次回は鳥取大学常世田好司先生が来子で開催予定です。乞うご期待！（尚、この文章は ChatGPT によって作成されたものではありません。）



「免疫ふしぎ未来 2024」開催報告

免疫ふしぎ未来 2024 実行委員長
獨協医科大学 研究連携・支援センター

小嶋 英史

第 16 回免疫ふしぎ未来は、2024 年 7 月 28 日（日）に日本科学未来館で開催、オンライン実験を 8 月 4 日（日）に実施しました。

日本科学未来館での事前及び当日参加登録は 1900 名を超え、開始 10 分前には 300 名を超える長蛇の列ができるほど大盛況でした。オンライン実験も 100 名の事前参加登録がありました。これも単に、本イベントにご協力くださった協力員の皆様、副委員長の若松 英先生、倉島洋介先生はじめ実行委員の先生方、学会事務局、そして株式会社ヤクルト、ピオリン社、株式会社キーエンスの各社のご参加、ご協力によるものです。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

今回は、開催日を未来館とオンライン実験を別日にし、これまで外注していたオンライン開催を自前で、二つの点で初の試みを行いました。未来館開催分オンラインも自前で運営できたのは経費の面でも非常に有意義でした。さらに「ショートトーク」のご講演を免疫学会 YouTube チャンネルに掲載し、イベント後に編集された動画を繰り返し誰もが視聴できるようにしたことも大きな変更点です。これにより、さらに免疫学会の活動を広く知ってもらえることが期待できます。今年は、北海道大学高岡晃教先生より、児童向け啓発劇「免疫戦隊まもるんジャー」の予告動画をご提供いただき、ショートトーク講演の合間に上映いたしました。来年、まもるんジャーがお台場に現れるのか、乞うご期待といったところでしょうか。

本イベントは上述した「ショートトーク」のほかに実験・観察を体験する「ワクワク免疫実験室（オンラインでも一部実施）」、質問コーナー「教えて！ハカセ!」、「パネル展示」、「クイズ・スタンプラリー」、「ビンゴ大会」など、楽しく学びになる企画を用意しました。参加した「小さなハカセ」の中から、一人でも多く、自然科学の博士になって活躍してほしいものです。

盛会であった反面、大勢の参加者への対応など次回以降の課題も出てきました。息の長いイベントとしていくには、これらの課題を解決し、成熟していくことが求められます。そのためには、今後も学会員の皆様のお力添えが必要になります。

末筆ではございますが、多大なご支援をいただいた黒崎知博理事長、久保允人科学コミュニケーション委員長、学会員の皆様に心より感謝申し上げますとともに、今後ともご支援ご協力を賜りますよう、重ねてお願い申し上げます。



私の免疫学



感動と共に

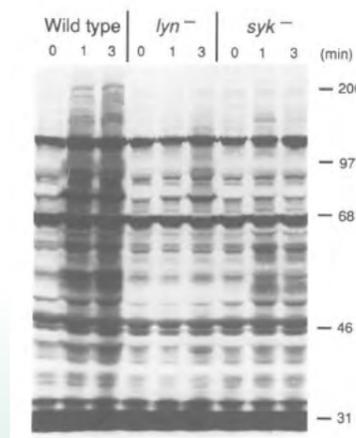
理化学研究所生命医科学研究センター
黒崎 知博

ひとつ前のニュースレター、私の免疫学に掲載された平野俊夫先生・吉村明彦先生の「苦節 8 年、夢にまで見た遺伝子を手に入れた瞬間である」「人の 3 倍は働いたというのは誇張ではない」という文言にあらためてお二人に敬意を表すと同時に、私たちの時代が、必死になって遺伝子のハンティング・機能同定を行った時代であり、日本の免疫学者が何とか努力して世界に伍していこうとした時であったと刻印されるにちがいないと確信した次第である。

私はといえば、学生時代に Tonegawa による Ig 遺伝子の遺伝子再構成の話聞かされ、ちんぷんかんぷんで、例え研究者の道を進むにしても、免疫学だけは進まないだろうと思っていたので、人生は本当に奇なるものである。私にとって本当に幸運だったのは、京都大学沼先生の門下生にならせてもらったことである。入門してすぐ、沼先生から、「もう君、遺伝子単離の時代は終わるよ、遺伝子発現の時代になるから、その仕事をしなさい。」と言われた時には、「えーそんなことできるかなあー」と思った。当時助教だった三品昌美先生に指導してもらいながら遺伝子発現研究を行ったが、案の定、当時（1981 年）遺伝子を細胞内に戻して発現さすという研究を行っている人は世界中探しても少なく、ほぼほぼ 2 年間位ノーデータで、沼研の他のメンバーは華々しい成果を挙げていることもあり、劣等感にさいなまれたのを今でも時々思い出す。

やっと研究できるかなと自信らしきものを感じられるようになったのは 1989 年 Ravetch 教授のもとでのポストドク時代にまともな仕事をまともめあげることができてからである。又、Ravetch 教授は IgG レセプターの研究をされており、この時初めて免疫研究に触れるようになった。共同研究者、後輩には、研究で成功するのは、内的ファクターとしては「個人の能力・努力」だが、外的ファクターとしては、「いいメンター・共同研究者に恵まれる」ことが最も重要だよと言っている。その意味で私の場合、沼教授、Ravetch 教授に出会い、お二人が何を考えながら研究されていたのか、その息吹を感じられたことが一生の財産になっている。又、独立してからは多くの優秀な共同研究者・サポートスタッフに恵まれてきた。

1992 年に Lederle 研究所で小規模ながら PI にならせてもらい、研究を続けたが、2 つのことが重要だと思ってきた。「できるだけ深い理解につながるような研究を志向すること。そのためには、あまり研究対象を変えることは得策ではない。」「新しい事を見つけるには、従来の手法よりも一歩進んで工夫した実験・解析法を用いること。」である。このようなことに心掛けながら、B 細胞のシグナル研究で、Lyn をノックアウトした時の、今まで見たこともない殆どのリン酸化タンパクが消失したゲルをみて感動し、また、B 細胞免疫記憶の研究で、ほぼほぼ予想どおりの selection メカニズムで生成されたメモリー B 細胞の FACS データを見て感動したことは、「あの感動をもう一度」と未だに研究を続けていく大きなモチベーションとなっている。



▲ B 細胞ライン DT40 で、Lyn、Syk を欠損した細胞での BCR 刺激後の細胞内蛋白のチロシンリン酸化パターン

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、過去2年の間に最も多く引用された論文の例として、以下5篇をご紹介します！

- Osteopontin (OPN)/SPP1: from its biochemistry to biological functions in the innate immune system and the central nervous system (CNS)
Elliot Yi-Hsin Lin and others
- SARS-CoV-2 ORF8 is a viral cytokine regulating immune responses
Masako Kohyama and others
- Suppressive mechanisms of regulatory B cells in mice and humans
Yutaka Matsumura and others
- Immune responses related to the immunogenicity and reactogenicity of COVID-19 mRNA vaccines
Takayuki Matsumura and others
- Activation of nucleotide-binding oligomerization domain 2 by muramyl dipeptide negatively regulates Toll-like receptor 9-mediated colonic inflammation through the induction of deubiquitinating enzyme A expression
Yasuhiro Masuta and others



最新の高引用論文
特集ページをチェック！



International Immunology 3つの魅力

- 1 インパクトファクター**
2023年のインパクトファクターは4.8*。
5年インパクトファクターは5.0です。
- 2 短い査読期間**
初回の採否判定の平均日数は10日、投稿から受理までは最長16日**程度です。
- 3 著者の費用負担がゼロ**
オープンアクセス(OA)ではない通常出版を選んだ場合、投稿・掲載費用はかかりません。(JSI会員によるOA出版は、20%割引が適用されます。)

International Immunologyで あなたの研究を発表しませんか？

International Immunologyは、免疫学のあらゆる分野をカバーし、国内外の実験的・理論的な研究を掲載しています。右記のQRコードより著者のメリットや投稿規定をご確認の上、ぜひご投稿ください！

著者のメリットや
投稿規定をチェック！



- 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
- *2023 Journal Impact Factor™ (Source Clarivate, 2024)
** 著者による改訂期間を含まない日数です。

第53回日本免疫学会学術集会のお知らせ

会 期：2024年12月3日(火)～12月5日(木)
会 場：出島メッセ長崎(長崎市)
後 期 登 録：2024年11月11日(月)～2024年11月29日(金)正午
当 日 登 録：2024年12月3日(火)～2024年12月5日(木)
詳細はホームページ <https://www2.aeplan.co.jp/jsi2024/> をご覧ください。

学術集会長：大野博司(理化学研究所)
副 会 長：金井隆典(慶應義塾大学)、川上 純(長崎大学)、新藏礼子(東京大学)、長谷耕二(慶應義塾大学)
事 務 局 長：佐藤尚子(理化学研究所)

第53回日本免疫学会学術集会は、同じ会場で第61回日本消化器免疫学会と合同開催となります。
第61回日本消化器免疫学会 会期：2024年12月5日(木)～12月6日(金)

2025年度日本免疫学会通常総会のお知らせ

日 時：2024年12月16日(月) 14:00～
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。

2024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 2024年第27回日本免疫学会賞

鈴木一博(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)「リンパ球動態の新たな制御機構の解明」

2024年第11回日本免疫学会ヒト免疫研究賞

澁谷 彰(筑波大学医学系医療系 革新的創薬開発研究センター)「新しい免疫受容体の発見から炎症性疾患に対する創薬開発研究へ」

2024年第11回日本免疫学会女性免疫研究者賞

濱崎洋子(京都大学iPS細胞研究所)「胸腺上皮細胞の分化とT細胞老化に関する研究」

2024年第19回日本免疫学会研究奨励賞 (五十音順)

清水謙次(東京大学大学院 医学系研究科 定量生命科学研究所 分子免疫学分野)「免疫抑制受容体PD-1による遺伝子選択的・細胞選択的抑制機構の解明」

下川周子(国立感染症研究所 寄生動物部)「寄生虫による免疫抑制メカニズムの解明」

竹内直志(スタンフォード大学 医学部)「腸内細菌代謝機構と宿主免疫・慢性炎症に関する研究」

三宅健介(東京医科歯科大学 統合研究機構)「細胞トランスクリプトーム解析の活用による好塩基球の分化経路ならびに皮膚アレルギー制御機構の解明」

室 龍之介(東京大学 大学院医学系研究科 免疫学)「 $\gamma\delta$ T細胞の分化と選択におけるシグナル伝達の分子機構」

受賞のお知らせ

高峰記念第一三共賞 竹田 潔 氏、本田賢也 氏

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

詳細は、ホームページ <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

京都大学 iPS 細胞研究所 /
医学研究科
濱崎洋子



今号では、今年の学術集會会長である大野博司先生に日本消化器免疫学会との合同開催(長崎)についてご紹介いただきました。「皮膚バリアと免疫」の特集では、天谷雅行先生と嵯島健治先生に外来抗原暴露の最前線にある皮膚がもつ、巧妙な仕組みとその魅力を語っていただきました。また谷口克先生を偲び、特に深いご親交のあったMitchell Kronenberg先生、齊藤隆先生、古関明彦先生、本橋新一郎先生にご寄稿いただきました。「私の免疫学」では黒崎知博先生に、大学院生の頃のご苦勞や感動した瞬間なども含め、示唆に富むメッセージをいただきました。最近、多くの日本免疫学会員の先生方が新たに研究室を立ち上げられています。今号でも5名の先生方に抱負を語っていただきました。サマースクールや免疫ふしぎ未来の活気、海外で活躍中の先生方の奮闘記も、ぜひお楽しみください。お忙しい中ご寄稿下さったすべての皆様に、編集委員を代表し心より感謝申し上げます。

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)
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(東京科学大学大学院医学総合研究科免疫学)
澤新一郎(九州大学生体防御医学研究所/システム免疫学総合研究センター)
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1-4-2-2F
TEL: 03-5809-2019 FAX: 03-5809-2089 e-mail: info@meneki.or.jp

日本免疫学会 岸本忠三・若手研究者育成事業

JSI 2025年度

「きぼう」プロジェクト

日本免疫学会は免疫学研究所の将来を担う創造性に富んだ研究者を育成することを目的に、「岸本忠三・若手研究者育成事業」の一環として免疫学専攻の優秀な博士課程大学院生に向けた奨学金支援(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▶ 2024年11月5日 火 ~ 2024年12月20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(2025年4月1日~2028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(2025年4月1日~2027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1-4-2-2F 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:jsi-recept@meneki.or.jp 月曜~金曜日(祝日を除く) 9:30~12:00 及び 13:00~17:30