

JSI Newsletter

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

Spring 2023.04.20
Vol.31 No.2

特集「老化と免疫」



新理事長挨拶

大阪大学免疫学フロンティア研究センター / 理化学研究所生命医科学研究センター

黒崎 知博



2023年1月1日より、前理事長、小安重夫先生の後を受けて日本免疫学会理事長を拝命いたしました。総務委員長の山崎晶先生、副委員長、安友康二先生、財務委員長の岡田峰陽先生、副委員長、渋谷和子先生と一緒に、これから2年間にわたり執行部として日本免疫学会の運営に携わせていただきます。

2021年は日本免疫学会のネクスト50年の始まりの年でした。また、暗示的と感じておりますが、2020、2021年は、2019年に発生したCOVID-19の猛威に見舞われた年でした。今から考えてみますと、COVID-19は私たちに多くのことを教えてくれているように思います。先ずポジティブな面では、だれが、こんなに素早い効果的ワクチンの開発を予測したでしょうか？やはり、免疫学・ワクチン学は急速に進歩していることをあらためて示しましたし、これらの学問の重要性を再認識させてくれたと思います。一方、日本免疫学会として、COVID-19対策に十分貢献できたのか、又、COVID-19を奇貨として、今後の日本における免疫学の発展につなげられたのか、という大きな反

省点があると思っております。後者に関しては、既に小安前理事長のもと理事会で議論されていますし、それらを具現化していくことが、私の任期における大切な責務の一つと感じております。

私は、次期理事長選挙抱負を述べる際に3つのポイント 1、関連学会との連携。2、国際化、3、若手育成・エンカレッジメントと3つの点を述べさせてもらいましたし、この3つの点の重要性は多少のニュアンスの違いはあるにせよ、会員の方々の共通認識であると思います。2年という限られた年限ではありますが、これらの課題をひとつひとつ会員の皆様と一緒に解決していく所存です。

過去50年、日本免疫学会会員の研究者らが作った輝かしい活動・成果に心からの敬意を払い、今後とも免疫学研究者が輝き続けるための研究環境作り学会としてチャレンジをし、日本の免疫学の発展に微力ではありますが鋭意努力してまいります。引き続き何卒よろしくお願い申し上げます。

学術集会報告

第51回学術集会、シン免疫学

—対コロナ・ポストコロナの科学・熊本—を開催して

慶應義塾大学医学部 微生物学免疫学教室

吉村 昭彦



本学術集会は、2022年12月7-9日に、榑木俊聡先生（東京医科歯科大学 難治疾患研究所）と慶應義塾関係の天谷、金井、竹内、福永、河上先生の6名の副会長のご協力のもと、熊本城ホールにて開催いたしました。はじめに、本学術集会を無事に開催でき、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に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。

本大会は標題の「対コロナ・ポストコロナの科学」にありますように「COVID-19による学術の閉塞状況からの脱却」と「新しい免疫学の未来を模索する議論」の二つの目標を掲げました。オンライン開催も補完的に組み合わせたハイブリッドでしたが現地開催を基本とし、何よりも対面で双方向性の議論と情報交換、および人脈形成を進められる集會を目指しました。その結果、登録参加者数1952名（うちオンライン参加は300名程度）を数え、どの会場でも活発な議論が行われました。特にワークショップやポスターセッションはコロナ前の熱気に包まれ、会員の皆さんがいかに直接の対話を望まれていたか再認識しました。また海外招待者は40名程度でしたが、航空券高騰の中でも半数が熊本まで足を運んでくれたことは大きな喜びでした。今回ワークショップの数を

増やし、また従来のベストプレゼンテーション賞に加えてベストポスター賞を設けました。審査いただいた座長の皆様にはご負担をおかけしましたが、「オーラルに選ぶべきだったポスターもあった」との声もいただき、ポスターの議論を活性化の一助として非常によかったと思います。

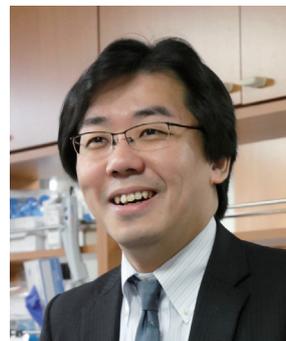
また今年は懇親会の代わりに「未来の免疫学」と題するイブニングセミナーを企画しました。免疫外領域からその道の専門家をお招きして、我々素人にもわかりやすいようにお話いただき次の免疫学を探る参考にしてもらおうというものです。夜遅い時間にも関わらず多くの会員に参集していただきました。また初めての試みでしたが、「免疫学の未来」と題した若手研究者によるフォーラム（座談会）にも120名が参加し、若手を取り巻く問題について議論がなされました。今回、若手からのポトムアップを期待して、昨年と同様に国際シンポジウム企画を公募し計6枠が若手主体のシンポジウムとなりました。今後もぜひ若手が躍動できる学術集会にしていだければと思います。大会長の報告と御礼、ベストポスター賞、若手フォーラム報告書を集會HPに掲載いたしました(<https://www2.aeplan.co.jp/jsi2022/>)。ご覧いただけましたら幸いです。

来年1月の第52回学術集会、幕張メッセで再び若い人たちの熱い議論を期待します！

日本免疫学会賞

第25回 日本免疫学会賞を受賞して

大阪大学大学院医学系研究科 免疫細胞生物学
石井 優



この度は荣誉ある日本免疫学会賞を受賞し大変光栄に思いますとともに、改めて身の引き締まる思いを感じております。今回ご推薦を頂きました熊ノ郷淳教授、並びにこれまでご指導を頂きました多くの先生方や、昼夜を問わず私と一緒に研究を行ってくださった現在・過去の全てのラボメンバーに深く感謝申し上げます。

自称“アマチュアカメラマン”であった私が、リンパ節のライブイメージングの映像に感動して米国 NIH (Ron Germain ラボ) に渡り、当時はまだ珍しかった生体多光子励起観察技術を習得して帰国した際に岸本忠三先生にご報告に行ったときのことでした。意気揚々と生体イメージングについて語る私に対して、「細胞がくるくる動くのを見て、遊んでるだけとちゃうか！」と一喝されたことを今でも記憶しています。イメージングはあくまでもツールの一つであり、それをどう使うかが研究者の腕の見せどころです。イメージングを使って何ができるのか？ それはイメージングがなければできなかったことなのか？ 論語に「鶏を割くに焉んぞ牛刀を用いん」という教えがありますが、生体イメージングという“牛刀”を使いながら、鶏肉を割くような不格好な研究をしていないか？ 常に自問自答をしながらこれまで研究を続けています。

関節炎などで骨を破壊する破骨細胞が、一体どうやって骨みたいな硬いものを壊すのか。単純な疑問ですが、私は骨の生体イメージングを立ち上げて、実際の骨破壊の場を見ることで解決しようと試みました。見てみると、破骨細胞は壊すべき場所を認識していることや、骨芽細胞と協調して骨破壊を行う様子も明らかになりました。またそもそも、炎症で骨を壊す破骨細胞は、骨の新陳代謝を担う正常の破骨細胞とは本質的に異なることも分かってきて、“悪い”破骨細胞だけを抑える新しい治療法も視野に入ってきました。

一方で、生体には“生体内で見ないと見つからない”細胞があります。マクロファージ系の細胞のように組織環境によって性質を変化させるものは組織をバラバラにするとその性質を失いますので、生体イメージングが威力を発揮します。私の研究室では最近、イメージングとシングルセル解析を組み合わせることで、肺や肝臓などで異常な炎症や線維化などの病態形成に関わる新規細胞種を発見してきています。今後これらの研究を着実に発展させて、新しい技術で免疫学に新しい流れを作っていきたいと考えております。引き続き日本免疫学会の諸先生方からのご指導・ご鞭撻をどうぞよろしくお願い致します。

ヒト免疫研究賞

第9回 ヒト免疫研究賞を受賞して

名古屋大学大学院医学系研究科 微生物・免疫学講座 分子細胞免疫学 / 国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野
西川 博嘉



この度は第9回ヒト免疫研究賞を賜りありがとうございます。この様な名誉ある賞を受賞できたことは、免疫学研究、とりわけヒト免疫研究を進めてきた研究者の一人として大変光栄なことで、厚く御礼申し上げます。

私は1995年に三重大学医学部を卒業し、珠玖洋教授が主宰されていた血液腫瘍内科に入学して医師としてがん治療に携わるようになりました。当時のがん治療では全身に広がったがんに対しては残念ながら十分な治療効果は得られないことを目の当たりにして、新たな治療開発の必要性を感じ、がん研究の道を志しました。珠玖教授から「あるがん細胞株を拒絶したマウスが同じ細胞株には抵抗性になる」という抗腫瘍免疫応答の抗原特異的記憶を証明した実験結果をご教示頂いて感銘を受け、発展途上ではありましたが、がん免疫の可能性を信じて腫瘍免疫学の道に進みました。

三重大学大学院に入学後はSEREX (SERological identification of antigens by Expression cloning) 法によるCD4陽性T細胞の抗原同定からがんに対する免疫応答を調節機構の解明を試みました。その中から、がんの微小環境に浸潤しているヘルパーT細胞と制御性T細胞は同じ高免疫原性自己抗原を認識していることを見出すことができました。特にがんの微小環境では制御性T細胞が優位に抗原刺激を受けて活性化し、抗腫瘍免疫応答を抑制していることをマウスモデルで示しました。2003年にMemorial Sloan Kettering Cancer Center(MSKCC)に留学し、Lloyd J. Old教授から、純系マウスモデルを中心とした従来の研究だけでは克服できないヒトにおけるがんの多様性を最初から意識した研究に挑戦するようにと指導を受け、ヒトに研究領域を展開しました。MSKCCの豊富な

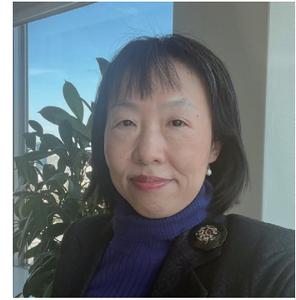
ヒト検体を用いてがん抗原特異的免疫応答が制御性T細胞に抑制されていることを証明することができました。これらのデータから制御性T細胞の調節が有効な抗腫瘍免疫応答を誘導する上で極めて重要であると考え、2010年から大阪大学免疫学フロンティア研究センター坂口志文教授の教室でさらに制御性T細胞の研究を進めました。制御性T細胞により抑制されたがん抗原を含む自己抗原特異的エフェクターT細胞が独特なフェノタイプを有するアネルギー状態で存在することを明らかにし、末梢性免疫寛容の本態の一端を解明しました。2015年に国立がん研究センター、2016年に名古屋大学(クロスアポイントメント)で研究室を主宰してからは、がん組織に浸潤する免疫担当細胞の詳細な分子発現プロファイルを独自の技術で網羅的解析することに成功して、がん細胞が持つ遺伝子変異が免疫応答を直接的に制御している機序を解明し、がんドライバー遺伝子異常が免疫系に影響を与えるという腫瘍学における新たな概念を提唱することができました。またがん組織に存在する制御性T細胞の検討から、その多様性と特殊な代謝機構を発見し、新たな制御性T細胞を標的としたがん免疫療法の開発研究に展開しています。

今回の受賞にあたりご推薦いただきました坂口志文教授はじめ、これまでご指導頂きました先生方や共同研究者の皆様、そして一緒に研究してきた研究室のたくさんの仲間へ感謝申し上げます。今後も免疫学の視点からがんに対するより良い治療開発に向けて、さらに研究を進展させていきたいと考えておりますので、ご指導・ご鞭撻を賜ります様お願い申し上げます。

女性免疫研究者賞

第9回日本免疫学会女性免疫研究者賞を受賞して

名古屋市立大学大学院医学研究科 免疫学
山崎 小百合



第9回日本免疫学会女性免疫研究者賞を受賞させていただき、誠に有難うございます。ご推薦いただいた坂口志文先生、Steinman 研在籍時よりお世話になった稲葉カヨ先生、当時の理事長小安重夫先生と選考委員会の先生方、多くの共同研究者の先生方、名市大皮膚科森田明理教授と免疫学教室の皆様にご心より感謝を申し上げます。恐れ多くも稲葉先生と同じ賞を受賞させていただき、Steinman 先生も天国で喜んで下さっているのではと思っております。

私は皮膚科の経験で特異的な免疫抑制に興味を持ち、皮膚科医であった坂口教子先生のご紹介で、坂口研の門戸を叩きました。温かく受け入れていただき、制御性 T 細胞が腫瘍免疫を抑えること、GITR が制御性 T 細胞の抑制を解除すること等、エキサイティングな発見に寄与できました。その後、坂口先生の一筋の研究を称賛されていた Steinman 先生より人材派遣の依頼があり、坂口先生のご推薦と稲葉先生のお力添えで、Steinman 研メンバーとなりました。Inaba, Steinman の JEM を全て読んで表皮ランゲルハンス細胞の研究を東京医科歯科皮膚科大学院で行っていましたので、夢のような事でした。Steinman 研では、アナジーで増えないと考えられて

いた制御性 T 細胞が樹状細胞の抗原提示で増殖することを発見し、樹状細胞で増殖・誘導される抗原特異的制御性 T 細胞の研究をラボ内外の多様な研究者と共に推進しました。今もロックフェラー大学で共に仕事をした皆と繋がっており、本受賞を大変喜んでくれました。約8年間過ごした Steinman 研での戦友が世界各国にいるように感じ、自分の大きな財産となっています。

帰国後、しばらく行っていなかった皮膚科の臨床も含めた鍛錬をする事になり、Steinman 先生にご心配をかけましたが、国内外の多くの先生方、友人、家族にも支えられて、約5年半、名市大に研究室を持つことができました。制御性 T 細胞と樹状細胞の研究を独自に発展させて本受賞に至り、感無量に思います。

今後、これまでの多様な経験を活かし、世界で活躍する広い視野を持った次世代の育成に貢献できれば、と思っております。Steinman 先生が実践された基礎研究の臨床へのフィードバックと、臨床現場の課題を基礎研究で解決する、という二刀流を目指します。どうぞ宜しくご指導の程お願い申し上げます。

第51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

WS01-02-O/P Chihiro Ogawa (RIKEN)
WS02-24-P Shiyu Ayukawa (Waseda University)
WS03-04-O/P Gen Hasegawa (Kanazawa University)
WS04-01-O/P Yasuyuki Saito (Kobe University)
WS05-17-O/P Masato Asaoka (RIKEN / Keio University)
WS06-04-O/P Daiki Takewaki (National Center of Neurology and Psychiatry)
WS07-07-O/P Takuma Misawa (RIKEN)
WS08-14-O/P Yoshihito Nihei (Juntendo University / Tokyo University of Science)
WS09-01-O/P Keitaro Fukuda (Keio University/ RIKEN)
WS10-03-O/P Ben Raveney (NCNP)
WS11-14-O/P Hirotake Tsukamoto (Kyoto University)
WS12-04-O/P Norihide Jo (Kyoto University)
WS13-06-O/P Kazuhiko Kawata (Kyushu University)
WS14-13-O/P Takashi Shimizu (Osaka University)
WS15-05-O/P Yuki Tanaka (Hokkaido University / QST / NINS)
WS16-04-O/P Masaya Arai (Osaka University)
WS17-12-O/P Koutarou Nakamura (The University of Tokyo / Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science)

WS18-08-O/P Guohao Liu (Kyoto University)
WS19-01-O/P Mugen Taniguchi (Osaka University / Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.)
WS20-19-O/P Jun Kasamatsu (Kagoshima University / Washington University)
WS21-06-O/P Risa Yamamoto (Juntendo University)
WS22-01-O/P Masanori Yoshinaga (Kyoto University)
WS23-01-O/P Akiko Oguchi (RIKEN / Kyoto University)
WS24-19-O/P Kenta Horie (RIKEN)
WS25-15-O/P Soichi Matsuo (University of Tsukuba)
WS26-04-O/P Tomohide Kinoshita (The University of Tokyo)
WS27-14-O/P Muna Al-Habsi (Kyoto University / Ministry of Health, Oman)
WS28-01-O/P Ryuta Uraki (The University of Tokyo / NCGM)
WS29-11-O/P Ryota Sato (The University of Tokyo)
WS30-08-O/P Shuto Tanaka (Kyoto University)
WS31-07-O/P Ryota Naito (Kyoto University / Osaka University)

演題タイトルは下記 URL をご参照ください。
<http://www2.aeplan.co.jp/jsi2022/award/>

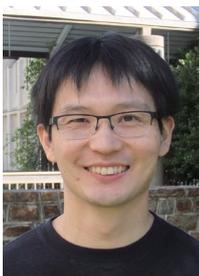
研究奨励賞

第 17 回日本免疫学会研究奨励賞を受賞して

東京医科歯科大学難治疾患研究所 生体防御学分野 金山 剛士

この度は、第 17 回日本免疫学会研究奨励賞という栄誉を賜りまして大変光栄に存じます。ご推薦頂きました榑木俊聡先生、選考委員の先生方をはじめ、これまでご指導を賜りました上出利光先生、篠原真理先生、多くの共同研究者の先生方に心より感謝申し上げます。

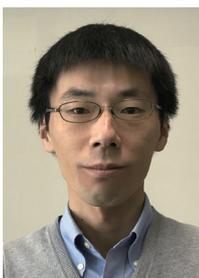
私は自然免疫に興味を持ち、大学院・米国でのポストドク時代を通して、自己免疫性疾患や感染症における自然免疫のメカニズムを研究して参りました。自然免疫細胞は短命かつ造血の影響を強く受けることから、そのダイナミズムを理解するために、自然と血液学へと研究がシフトし、免疫系と造血系の相互作用に重点を置いた現在の研究領域に辿り着きました。今後も今回の受賞を励みとし、これまで本賞を受賞されてきた諸先輩方の活躍に負けぬよう、一層精進して生命の仕組みの解明と免疫学の発展に尽力してゆく所存です。今後ともご指導ご鞭撻のほど何卒宜しくお願い申し上げます。



第 17 回日本免疫学会研究奨励賞を受賞して

東北大学大学院医学系研究科 免疫学分野 河部 剛史

この度は第 17 回日本免疫学会研究奨励賞の受賞の栄に浴し、大変光栄に存じます。ご推薦下さりました石井直人教授、これまでご指導下さりました Alan Sher 博士、故 William Paul 博士、研究室の全ての皆様、選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。私は、東北大学大学院時代から米国 NIH 博士研究員時代を経て現在に至るまで、一貫して CD4 T 細胞の恒常性維持機構に関する研究を行ってまいりました。その中で、定常状態において末梢ナイーブ細胞の一部が自己抗原認識依存的にメモリー表現型を獲得すること、このように産生される「Memory-phenotype cell (MP 細胞)」が自然免疫機能を発揮し得ることなどを見出しました。今後、同細胞の産生維持・分化機構や機能の全容を明らかにし、T 細胞自己反応性の持つ免疫学的意義を究明したいと考えております。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。



第 17 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 神経遺伝子学 中濱 泰祐

この度は第 17 回日本免疫学会研究奨励賞を賜り大変光栄に存じます。選考委員の先生方並びにご推薦くださいました岸本忠三先生に心より御礼申し上げます。また、受賞対象となった研究テーマについてご指導くださいました河原行郎先生に深く感謝申し上げます。

私の研究対象であるアデノシンをイノシンへと置換するタイプの RNA 編集は、免疫学分野ではあまり注目されてきませんでした。最近、センサー分子による自己 RNA への誤作動を防ぐための修飾として、自然免疫応答の制御に不可欠な存在であることがわかってきました。その中で、通常の右巻き RNA の一部が左巻きになることが、適切な RNA 編集を受け自己 RNA に対する異常な免疫反応を防ぐことを報告することができました。この受賞を励みに、今後も RNA 研究を通じて、免疫制御システムや疾患の理解に貢献できるよう精進していく所存です。今後ともご指導ご鞭撻の程よろしくお願い申し上げます。



第 17 回日本免疫学会研究奨励賞を受賞して

コロンビア大学 Herbert Irving Comprehensive Cancer Center、東京大学先端科学技術研究センター 半谷 匠

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。ご推薦、長年に渡りご指導頂いた谷口維紹先生、柳井秀元先生、またご審査頂いた先生方に改めて御礼申し上げます。私は血液内科医として造血器腫瘍の診療を行っていましたが、がん診療における様々な病態において、いかに免疫系が重要な役割を果たしているかということに感銘を受け、谷口先生の研究室の門を叩きました。博士課程では自己由来分子による免疫応答調節機構に着目し、こうした分子が生体の恒常性維持、またがん細胞による免疫逃避に深く関与していることを示しました。卒業後は腫瘍による免疫逃避機構の解析をさらに進め、がん細胞が死ぬ際に放出される新規免疫抑制性分子を同定することが出来ました。これからも応用的な側面を大事にしつつ、新たな原理原則を追求するような研究が出来るよう精進して参りたいと存じます。今後ともご指導ご鞭撻のほど何卒宜しくお願い致します。



第 17 回日本免疫学会研究奨励賞を受賞して

大阪公立大学大学院医学研究科 ゲノム免疫学・メタゲノム解析研究センター / 東京大学医学研究所 ヒトゲノム解析センター メタゲノム免疫学分野 藤本 康介

この度は免疫学会研究奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。本賞にご推薦下さいました植松智先生ならびに選考委員の先生方、また、これまでご指導下さいました審良静男先生、熊ノ郷淳先生、竹田潔先生、共同研究者の皆様にご心より御礼申し上げます。

私は学部生の頃から免疫学に興味を持ち、粘膜免疫学を中心にこれまで研究を行ってきました。近年は本受賞の研究テーマでもある「疾患と関連する腸内共生病原菌を特異的に制御する手法の開発」に注力しており、粘膜ワクチンや次世代ファージ療法を基盤とした新規治療戦略の創出を目指しています。今後も基礎免疫学を軸としながら、微生物学、数理学など他分野と融合し、ヒト免疫学への新展開およびヒト免疫疾患の制御に繋がられるよう研究に邁進していきたいと思っております。今後ともご指導の程よろしくお願い致します。



研究者としてのキャリアと免疫学のあるべき未来について

京都大学「医学領域」産学連携推進機構

鈴木 忍



本フォーラムは免疫学会に所属する大学院生やポストクなどの若手研究者が今抱えている問題や将来の希望を自由に語り合おうと、鈴木 忍(京都大学)を中心に企画し、田中 ゆり子先生(東邦大学)、安藤 眞先生(慶応義塾大学)、角南 理己先生(京都大学)、安田 圭子先生(京都大学)と共に、学術集會中日の2022年12月8日(木)20:15より熊本城ホールで開催いたしました。約120名の参加者を得て、「免疫若手アカデミー」のメンバーである伊藤美菜子先生(九州大学)、合田 昌史先生(小野薬品工業株式会社)、佐藤 尚子先生(理化学研究所)、七野 成之先生(東京理科大学)、鍋倉 宰先生(筑波大学)、西井 慧美先生(順天堂大学)、三宅 健介先生(東京医科歯科大学)、村上 龍一先生(東京大学)、山崎 聡先生(筑波大学)の9名を中心に登壇いただき、ご意見をうかがいました。

本フォーラムの開催に先立ち、本学術集會で演題登録を行った学会員を中心に、研究者のキャリアに関するアンケートを依頼し、128名から回答を得ました。その回答をベースに、1) 将来に対する不安について、2) 免疫学の未来について、の2つのトピックについて取り上げました。将来に対する不安については、研究者としての資質、雇用の安定性(ポジションの確保やプロモーション)、キャリアパス、ワークライフバランス、ラボ運営を含めた研究活動の継続、研究の将来性についてなどが挙げられました。免疫学のあるべき未来についての意見としては異分野交流の必要性、学生の教育の場の提供、若手研究者の発掘・育成機会

の創成の三つが主な声として挙げられました。また参加者からの声として、今回のような企画を継続的に実施してほしいという声を多数いただきました。もし、継続的な開催が可能であれば毎回テーマを定めてもっと深い議論や提案が行えるのではないかと思います。

詳しい報告書を集會 HP に掲載いたしました (<https://www2.aeplan.co.jp/jsi2022/wp-content/uploads/2023/01/forum-report.pdf>)。

ご覧いただけましたら幸いです。



海外からの参加記

5年ぶりに日本免疫学会学術集會の現地開催に参加して

Center of Fundamental Immunology / Benaroya Research Institute

二宮 一茂



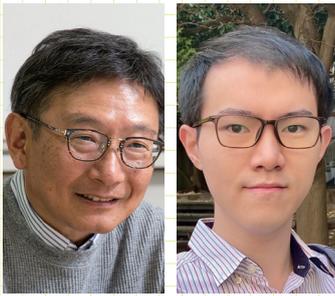
初めに、今回は貴重な発表の機会をいただき、チェアの先生方に深謝申し上げます。毎年隔々まで愛読している免疫学会 newsletter に投稿させていただく機会を頂戴し、大変光栄です。

全てのワークショップが英語化されてこれだけのくらいでしょうか? 免疫学会ホームページによると、第40回には英語発表に関する記載はなく、第41回が選択性、第42回から完全英語化となっています。今回(第51回)は記念すべき10年目というところでしょうか。英語発表導入当時は、「ディスカッションが十分にできない」、「大学院生のトレーニングの場としての国内学会の役割を鑑みて、英語というのはいかがなものか」という議論もあったことを記載しておきます。一方で、日本語を話さず、第二外国語を英語とする留学生と研究生を送っている大学院生、研究者は数多く、英語で開催することが重要ではないかとの意見もありました。個人的な感想

としては、英語での発表だけでなくディスカッションも存分に行われていました。

The American Association of Immunologists (AAI) や Midwinter Conference of Immunologists などのアメリカの学会にも参加しましたが、日本免疫学会学術集會は豊富なトピックとレベルの高さから「マスト」な会だと思います。

コロナ禍で始まったオンラインはとても便利で、特にオンデマンド視聴は有意義だと思います。一方で、フ現地参加のケミストリーと興奮は得難いものです。今回も日本免疫学会学術集會に現地参加し、思いがけない出会い、アイデアの共有、コラボレーションのとっかかりがいくつもありました。来年の幕張メッセで皆さんとお会いできるのを楽しみにしております!!



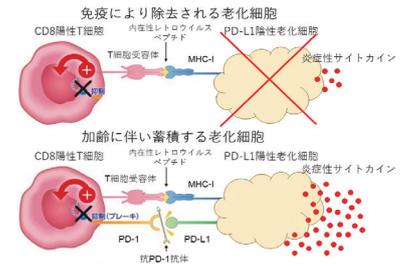
老化細胞の免疫監視と 老化細胞除去

東京大学医科学研究所 癌防御シグナル分野

王徳璋 中西真

近年、一細胞 RNA-seq 解析技術の進歩から生体内の老化細胞解析が可能となった。しかしながら、多様な性質を持つ老化細胞は免疫監視機構により除去されているのか？また老化細胞は加齢に伴いどのようにして免疫監視機構を回避して臓器や組織に蓄積するのか？については不明な点が多い。我々は、加齢に伴う老化細胞の蓄積機構の一端が、免疫監視機構からの回避により制御されると考えて生体内の p16 陽性老化細胞を解析した。その結果、老化細胞の一部が免疫チェックポイントタンパク質 PD-L1 を発現していることを見出した。p16 陽性老化細胞内の PD-L1 発現細胞の割合が加齢に伴い増加することから、老化に伴い PD-L1 陽性 p16 陽性老化細胞が選択的に蓄積すると考えられた。さらに、老化細胞が CD8 陽性 T 細胞に対して強い感受性を示すこと、また一部の老化細胞における PD-L1 の発現が CD8 陽性 T 細胞に対する感受性を強く抑制することがわかった。興味深いことに、生体内の p16 陽性老化細胞を単離して一細胞 RNA-seq 解析を行なったところ、PD-L1 陽性の p16 陽性老化細胞は PD-L1 陰性の p16 陽性老化細胞と比較してより強い炎症性性質を示すことが分かった。このことは加齢に伴い PD-L1 陽性 p16 陽性老化細胞が選択的に蓄積することで、より強い慢性炎症が生じて臓器や組織の機能に悪い影響を及ぼす

と考えられる(図)。最後に、抗 PD1 抗体投与により老化細胞の PD-L1 シグナルを阻害した場合の、老化・老年病や生活習慣病病態における影響を解析した。老齢および非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) モデルマウスに抗 PD-1 抗体を投与すると、生体内の様々な臓器における p16 陽性老化細胞の割合や、p16 陽性老化細胞内の PD-L1 陽性細胞の割合が有意に低下した。この老化細胞の減少は抗 CD8 抗体投与により有意に抑制されたことから、生体内においても CD8 陽性細胞が老化細胞の免疫監視に関わっていることが示された、さらに抗 PD-1 抗体投与により老化に伴う筋力低下や肺胞サイズの拡大、さらには肝臓内への脂肪の蓄積が顕著に改善した。NASH 病態においても、脂肪蓄積や炎症細胞浸潤、線維化が有意に減少し、それに伴い肝機能の指標も改善した。これらの結果は、抗 PD-1 抗体投与は PD-L1 陽性細胞を含めた老化細胞に対する免疫監視を強化し、生体からの老化細胞除去を促進していることを示唆している。その結果、老化症状や生活習慣病の改善につながったと考えられる。現在、抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体は既に様々ながん腫において臨床応用されていることから、将来的にこれらの免疫チェックポイント阻害薬が抗加齢療法として利用できる可能性が示唆される。



新型コロナウイルス感染は 細胞老化を誘導し、 炎症反応を持続させる

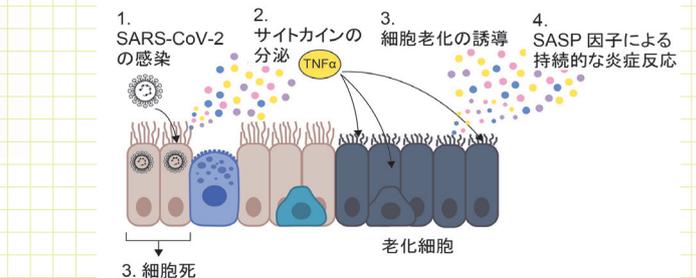
- 1. 大阪大学微生物病研究所 遺伝子生物学分野
- 2. 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 老化生物学
- 3. 大阪大学感染症総合教育研究拠点 感染症・生体防御研究部門

辻 竣也^{1,2,3} 原 英二^{1,2,3}

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、SARS-CoV-2 の感染により引き起こされる急性の呼吸器感染症である。しかしながら感染後 4 ヶ月以上も経過しても依然として頭痛、倦怠感、息切れ、嗅覚障害などの後遺症 (Long COVID、または Post-Acute Sequelae of COVID-19; PASC) が残る患者が存在していることが問題となっており、持続する炎症反応がその原因の 1 つではないかと考えられている。

細胞老化は正常な細胞が DNA 損傷やサイトカイン刺激などを受けた際に、細胞周期チェックポイント因子である p16^{INK4a} や p21^{Cip1/Waf1} の発現により誘導される不可逆的な細胞周期の停止状態である。細胞老化を起こした細胞 (老化細胞) は直ぐに死滅するわけではなく、様々な臓器に蓄積していくことが知られている。さらに老化細胞は単に細胞分裂を停止しているだけではなく、Senescence Associated Secretory Phenotype (SASP) と呼ばれる炎症性サイトカインやケモカインなどの分泌因子を高発現することで、慢性炎症を引き起こすことも明らかになってきている。

私たちの研究グループでは、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感



染細胞が分泌する TNF が、周囲の非感染細胞に作用して p38-MAPK シグナルを活性化することで細胞老化様の現象を誘導することを明らかにした。また、このような細胞老化様の細胞 (老化様細胞) はウイルスが検出されなくなった後も存在し続け、SASP 因子を分泌することで持続的な炎症反応を引き起こしていることを見出した。さらに、1 細胞 RNA 発現解析によりウイルスが体内から検出されなくなった COVID-19 患者でも肺に出現した老化様細胞が SASP 因子を発現し続けていることが確認された。またマウスに SARS-CoV-2 を感染させると、肺に老化様細胞が出現し、炎症反応が持続するが、老化細胞除去薬 (Senolytic drug) の投与により老化様細胞が減少し、炎症反応も減弱することが確認された。これらのことから SARS-CoV-2 感染細胞が分泌する炎症性サイトカインがパラクライン的に周囲の非感染細胞に老化様細胞を誘導することが、SARS-CoV-2 感染により炎症反応が持続する一因である可能性が強く示唆された (Tsuji et al, *Nature Aging*, 2022)。今後、更に老化様細胞と炎症反応との関係を解明して行くことで Long COVID の予防法や治療法の開発へとつながって行きたい。



新型コロナワクチン接種機会を活用した免疫老化研究

- 1. 京都大学 iPS 細胞研究所 未来生命科学開拓部門
- 2. 京都大学大学院医学研究科 先端医療基盤共同研究講座
- 3. 京都大学大学院医学研究科 免疫生物学

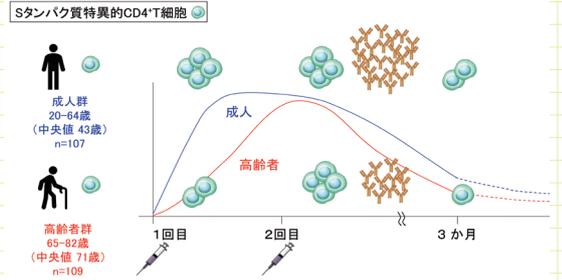
城 憲秀^{1,2} 濱崎 洋子^{1,3}

COVID-19 パンデミックは、ヒト免疫老化の実態とその機構を理解する重要性を再認識する機会となりました。私たちは、胸腺退縮により加齢の影響を受けやすいとされる T 細胞に着目して免疫老化を理解すべく研究を行う過程で、新型コロナウイルス反応性の CD8⁺ ナイーブ T 細胞が加齢に伴い顕著に減少すること、細胞老化をきたした記憶型（交差反応性）CD8⁺ T 細胞が増加することを明らかにしてきました（Front Aging 2021）。また最近、ワクチン接種というヒトが均一な抗原刺激を受ける貴重な機会を活用し、新型コロナウイルスに対する mRNA ワクチン（Pfizer 社製 BNT162b2）を 2 回接種した健康な日本人高齢者（65 歳以上）と成人（65 歳未満）各約 100 名、計 216 名の協力を得て、生体内で刺激を受けた際の T 細胞の応答性が、加齢によってどのように、どの程度変化するか解析を行いました。

その結果、高齢者ではワクチン接種後の CD4⁺ T 細胞応答の立ち上がりが遅く、収束が早いという特徴があることが分かりました（図）。本ワクチンは主に Th1 と Tfh 応答を誘導することが知られていますが、高齢者のワクチン（S タンパク質）特異的 Th1 細胞は 2 回目接種後に PD-1 を高レベルで発現すること、Th1 における PD-1 の発現量が CD8⁺ T 細胞応答と負の相関を示すことから、高齢者の Th1 応答にはブレーキがわかりやすくなっている可能性が示唆されました。またワクチンで誘導される免疫応答には、年齢差だけでなく大きな個人差があり、CD4⁺ T 細胞応答の立ち上がりが遅い人では年齢にかかわらず、抗体価の最大値や CD8⁺ T 細胞応答だけでなく、全身性副反応の頻度や程度も低い傾向にあることが明らかになりました。以上の結果は、ワクチン効果を向上させるためには、初回接種による CD4⁺ T 細胞応答を高め、サイトカインを十分に産生させることがカギになることを示唆していると考えられます（Nature Aging 2023）。

本知見は、高齢者など免疫機能が低下しつつある人に対しても高い効果をもつワクチン製剤の開発や、個人の免疫状態に適した接種スケジュールの立案に貢献する可能性があります。現在もフォローアップ採血を経時的に行っており、記憶 T/B 細胞の維持の年齢による違いや、シングルセル解析を用いた T 細胞応答の質的变化に関する解析を行っています。今後、免疫応答の年齢差や個人差を生む要因を明らかにすることで、「免疫力」や「免疫年齢」を科学的に定義し、免疫応答の予測モデルの確立や、免疫老化の介入（免疫の若返り）法の開発にも役立つことが期待されます。

最後に、本プロジェクトにご協力いただいている京都大学医学部附属病院の先生方と医療従事者の方々、採血にご協力いただいたボランティアの皆様へ、心より感謝申し上げます。



T 細胞老化のメタボロエピジェネティクス

愛媛大学大学院医学系研究科 免疫学講座

山下 政克

加齢に伴う免疫系の老化は、免疫老化と呼ばれ、加齢に伴う発がん、感染症、自己免疫疾患や様々な加齢関連疾患の増加の一因となっている。免疫細胞の中でも T 細胞は、強く加齢の影響を受ける。胸腺からの T 細胞供給が減少する高齢個体では、末梢に存在する T 細胞をホメオスタティック増殖することで、細胞数を維持すると考えられているが、その複製自体が細胞老化を誘導する。また、長い生存期間の間に同一抗原で繰り返し T 細胞抗原受容体を介した刺激を受けることで、T 細胞老化が誘導されるのではないかと考えられている。

最近の研究で、ミトコンドリア機能を低下させることで T 細胞老化の誘導可能であることが示されており、細胞内代謝と老化が密接に関連していることが明らかとなってきた。さらに、T 細胞の老化により、臓器や個体の老化が誘導され、様々な加齢関連の炎症性疾患の発症につながるという驚くべき研究結果が報告されている。これらの知見は、T 細胞老化の抑制により、個体老化も制御できる可能性を示している。しかし、T 細胞老化の分子機構の全容は未だ解明されていない。

私たちは、終末分化し、老化様形質が誘導された CD8⁺ T 細胞では、ヒストン H3K4 メチル化酵素 KMT2A/B 複合体の構成分子である腫瘍抑制因子 Menin の発現が著しく低下することを見出した。T 細胞特異的 Menin 欠損マウスを作製して解析した結果、Menin 欠損した T 細胞で

は、抗原認識による活性化後に早期細胞老化が誘導されることが分かった。In vitro で誘導される T 細胞老化形質は、培養液中のグルタミンを制限することで回復したが、その作用はグルタミンの代謝物であるアルファケトグルタル酸 (α -KG) の添加で拮抗されたことから、グルタミン代謝を介して供給される α -KG が T 細胞老化の誘導において重要な役割を担っていることが考えられた。 α -KG は、DNA 脱メチル化酵素 TET ファミリー酵素やヒストン脱メチル化酵素の補因子として働くが、筆者らの解析でも、抑制性ヒストン修飾であるヒストン H3K27me3/2 レベルが、グルタミン制限で増加し、 α -KG の添加により減少することが確認され、 α -KG が細胞のエピジェネティック状態を制御している可能性が考えられた。また、T 細胞老化形質は、ヒストン H3K27 脱メチル化酵素の Utx を欠損させることで不完全ではあるが回復したことから、T 細胞の老化は、代謝変化によって誘導されるエピゲノム変化（メタボロエピジェネティクス）で調節されていることが示された（図）。また、Utx はヒストン H3K4 モノメチル化酵素 KMT2C/D 複合体の構成分子であることから、KMT2A/B 複合体と KMT2C/D 複合体が、代謝の変化を感じながらエンハンサー・ランドスケープを調節することで、T 細胞老化を制御している可能性が考えられる。



図. T細胞老化のメタボロエピジェネティック制御

関連学会紹介

「量子生命科学会」への誘い

量子生命科学会会長、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 (QST) 前理事長
日本免疫学会功労会員

平野俊夫



2015年、新聞に掲載されていた「量子力学で生命の謎を解く、アル=カリーリ、マクファデン共著、水谷淳訳」の書評が私の目を惹きつけた。当時、私は新たに発足する量子科学技術研究開発機構(量研/QST)の理事長就任の打診を受けていたが、免疫学を専門とする私にとって馴染みのなかった「量子」という言葉が、馴染み深い「生命」という言葉と手を繋いで飛び込んできたのだろう。この本との出会いをきっかけに、私は「量子力学に基づいた様々な計測技術を生命科学に応用すれば新しいことが分かるはず、量子力学の観点から生命を研究すれば生命の謎に迫れるかもしれない」と考え、2016年4月にQST初代理事長に就任すると同時に、新たな研究領域「量子生命科学」の開拓をゼロから始めた。本稿でご案内する「量子生命科学会」の設立(2019年)も、その一つであった。

生命科学の革新は、歴史上、新しい計測技術によってもたらされてきた。16世紀末の光学顕微鏡の発明により細胞が発見され、20世紀にはX線結晶構造解析や電子顕微鏡等の技術によって分子生物学が発展した。免疫学を始めとする現代の生命科学は、すべてこれらの土台の上に立っているとと言っても過言ではない。

そして21世紀の今も革新は続いている。量子技術に基づく新しい計測技術が登場し、すでに生命科学への応用が始まっているのだ。たとえば、ナノメートルサイズの蛍光ダイヤモンドを利用した生体ナノ量子センサは、生きた細胞内部の微細領域の温度・pH・粘性等を継続的に計測することができ、細胞分化過程等の研究に利用されているだけでなく、量子操作により背景光を選択的に低減しzeptomolarオーダーの微量物質の検出をも可能にする蛍光標識技術として、血中の超微量物質の測定への応用も始まろうとしている。また、量子操作によりMRIやNMRを桁違いに高感度化する超偏極技術は、生体内の物質の化学変化を体外から追跡する研

究等に用いられ始めている。軟X線領域放射光や中性子による最新の分子構造解析技術は、生体分子間の繊細な相互作用を司る電子や陽子の振る舞いそのものを分析することができる。日本免疫学会の会員諸氏であれば、細胞分化、代謝、分子間相互作用に関心のない方はいないはずだ。

むしろ、この研究領域はまだ産声を上げたばかり、まさにフロンティアである。量子の研究者と生命の研究者が、専門性の違いを乗り越え、お互いのシーズとニーズを交換し合って新しい研究を進めてこそ、本当に新しい世界が拓けるに違いない。人類究極の問いである「生命とはなにか?」に迫れるかもしれない。これを行う場が「量子生命科学会」である。

私は、量子生命科学会のウェブサイト「物理学、化学、生物学、情報学、数学、医学、薬学、農学、工学、哲学、経済学…あなたの専門分野は問いません。仲間となり、一緒に「量子生命科学」を作っていきますか。そして生命の謎に迫ってほしい。」というメッセージを掲げている。もちろん免疫学もこのフロンティアから多くを得られると私は確信している。是非、仲間になって頂きたい。

一般社団法人量子生命科学会

- ・ウェブサイト <https://quliss.org>
- ・問合せ窓口 一般社団法人量子生命科学会 事務局 secretariat@quliss.org
- ・次回第5回大会は、2023年5月18日～19日に大阪大学豊中キャンパス大阪大学会館にて開催予定。

学会報告

Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL) での Meeting に参加して

奈良先端科学技術大学院大学

池川 萌



2022年11月1日から5日にかけて、ニューヨークの Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL) で開催された "11th Gene Expression and Signaling in the Immune System meeting" に参加しました。

今回の学会は、リンパ球の分化と獲得免疫、それに加えて自然免疫応答の分子制御機構に焦点が当てられており、シンポジウムは5日間に渡って企画されました。著名な先生方がスピーカーとして登壇され、免疫細胞における遺伝子発現制御やシグナル伝達を中心として幅広い分野に富んだ研究結果が発表されました。

シンポジウムでは、各種リンパ球および抗原提示細胞の分化・成熟における分子制御機構についての研究結果が次々と示され、自然免疫応答の分子制御機構については、スイス連邦工科大学 (EPFL) の Andrea Ablasser 先生やハーバード大学の Sun Hur 先生が核酸センサーについて、Boston children's 病院の Pascal Devant 先生が gasdermin D のポア形成における活性酸素の重要性について最新の知見を示されました。カリフォルニア大学の Ananda Goldrath 先生の腸での組織特異的な T^{RM} の分化・維持の制御機構についての研究や、Memorial Sloan Kettering がんセンターの Chrysothemis Brown 先生の末梢性 Treg (pTreg) 細胞の腸における分化制御についての研究は興味深く、他にも、テクニオン-イスラエル工科大学の Asya Rolls 先生の末梢免疫記憶と脳との関係についての研究では、異なる組織間でどのように免疫記憶が形成されるのかについて活発な議論がなされました。

Imaging 解析の分野も興味深く、T細胞と抗原提示細胞の相互作用や、T細胞内のシグナル伝達について様々な研究が行われており、4D解析においては、NIHの Ronald Germain 先生らによって既存の手法に留まらない新たな手法やソフトウェ

アが開発され、単一細胞レベルから腫瘍中の複雑な多細胞環境で起こるシグナル伝達まで視覚的に理解する試みも進められていました。

日本からは理研の谷内一郎先生が、RUNXのリン酸化と胸腺細胞の分化制御との関連について発表されました。また、Rutgers New Jersey Medical Schoolの隈本洋介先生が、CD301b⁺ migratory cDC2によるTh2分化の制御機構について、最後にイェール大学の岩崎明子先生が long COVID患者で見られる免疫学的特徴について圧巻の発表で学会が締めくくられました。

2日目と3日目の夜にはワインを片手にポスターデスカッションも行われ、私自身も抗原クロスプレゼンテーションに関わる新規制御分子についてポスター発表を行いました。その際、ワシントン大学の柴川健先生と Kenneth M Murphy 先生がビールを片手に来てくださいました。とても気さくな先生方で、データを1つ1つしっかり確認しながら、使用している抗原提示細胞や抗原の種類、今後の in vivo での実験などについての質問に加え、今後の研究の方向性まで丁寧にアドバイスをしてくださいました。

海外での学会参加は初めてだったため、不安も多くありましたが、学会でお会いした学生や先生方がとても気さくに話してくださり、終わってみればとても有意義で充実した5日間でした。

最後になりましたが、学会参加の貴重な機会を与えてくださった奈良先端大の河合太郎先生、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。



新しい挑戦

愛媛大学学術支援センター 医科学研究支援部門 感染症支援分野 **新中須 亮**
mail: shinnakasu.ryo.jo@ehime-u.ac.jp

2022年5月1日より愛媛大学学術支援センター医科学研究支援部門 感染症支援分野に独立准教授として着任いたしました。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。

もともと学部生時代に免疫学に興味を持った私は、2001年の免疫サマースクールに参加し、千葉大学中山俊憲教授から免疫学研究の魅力や面白さについて多くのことを教えていただいたことがこの世界に入るきっかけでした。大学卒業後の2003年に千葉大学大学院医学研究科免疫発生学中山俊憲先生の教室に加えていただき、そこで本格的にヘルパーT細胞に関する研究を開始しました。中山先生の教室には大学院4年間と博士研究員として2年間在籍し、中山先生と当時、准教授だった山下政克先生から研究者としての基礎を一から徹底的に指導していただきました。

2009年からはアメリカサンディエゴにあるラホヤ免疫アレルギー研究所 Hilde Cheroutre 博士のチームにポスドクとして参加し、粘膜免疫、とくに腸の上皮細胞の間に存在するリンパ球、IEL細胞に関する研究を行いました。3年間という短い留学期間でしたが、一流の研究環境に身を置くことができ、濃密で充実した日々を過ごすことができたことは自身にとって

一生の財産です。

帰国後、2012年から理化学研究所免疫アレルギー研究センター（現生命医科学研究センター）分化制御グループの研究員として3年間、その後、2015年より大阪大学免疫学フロンティア研究センター分化制御研究室の助教（2021年より准教授）として6年間、共に黒崎知博教授の下、インフルエンザウイルス、新型コロナウイルスなどを用いて、ワクチン研究や液性免疫研究を行いました。黒崎先生との9年間は求められる研究レベルがとにかく高く、日々、大きなプレッシャーとの戦いでしたが、その反面、研究者としての自信に繋がる研究成果をあげることができました。

現在、私が所属する学術支援センター医科学研究支援部門感染症支援分野は、現在問題となっている感染症や新たなパンデミックに向け、自身の最先端レベルでの研究成果が求められるのみならず、愛媛大学における感染症研究で、その中心となることが期待されています。そういった期待に応え、最終的には世の中に対し貢献できるよう日々努力を重ねて参り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ひ申し上げます。



広がる免疫学ネットワーク

北里大学医学部 免疫学 **末永 忠広**
mail: suenaga.tadahiro@kitasato-u.ac.jp

2022年9月より北里大学医学部免疫学に着任いたしました。JSI ニュースレター誌面にてご挨拶させていただけますこと学会員の皆様方に御礼申し上げます。

私は、旧千葉大学医学部高次機能研究センターの遺伝子情報学で齋藤隆先生の下、免疫学の研究を開始いたしました。当時のセンター内での月1回の研究室間合同ミーティングや、在学中に研究室の移転で所属した横浜の理化学研究所で、他研究室からの刺激も受けながら免疫細胞のシグナル伝達分子の研究に勤めました。その後、大学院時の指導教官の荒瀬尚先生の大阪大学微生物病研究所・免疫学フロンティア研究センターの研究室と、その後在籍した福島県立医科大学微生物学講座の錫谷達夫先生の下で、病原体と免疫細胞の相互作用を学びました。COVID-19の流行以前だった大阪大学在籍時は、免疫学のみならず免疫以外の研究室とも、月数回のセミナーや若手研究者の集まりであった部員会を通じて頻りに交流があり、コラボレーションも随所で行われました。また、前徳島大学疾患酵素学研究センターの松本満先生が代表の文科省新学術領域研究「ネオ・セルフ」に参画する幸運に浴し、感染症と自己免疫疾患発症のメカニズムの解明を

行いつつ、故笹月健彦先生をはじめとした国内の著名な免疫学者の先生方の研究への取り組み方を間近で勉強させていただきました。

このように、多くの先生方にお世話になりながら私の研究のネットワークが広がりました。ここ20年ほどの免疫学の潮流では当然のように in vivo の解析が中心ですが、私の場合、学生時の細胞におけるシグナルネットワークに始まり、細胞と病原体のネットワーク、自己免疫疾患すなわち in vivo レベルでの免疫ネットワークという風に研究対象としてのネットワークも広がっております。

新たな環境では、前教授の岩瀬和也先生の下で洗練されたスタッフ、本学で他に免疫学を冠する研究室を率いられている江島耕二先生、川村俊彦先生にご教授いただきながら、多くの学生を免疫の世界へ誘い研究ネットワークを広く密なものにしてまいります。次の世界の、そして私たちの研究は免疫学のようなネットワークに広がっていくのが楽しみなところです。

以上のように研究と研究者育成において日本の免疫学の発展に貢献する所存です。今後とも学会員の皆様方のご指導ご鞭撻を賜れますようよろしくお願ひ申し上げます。



ノンエリートの終わりなき挑戦

理化学研究所生命医科学研究センター 免疫記憶研究チーム 高村 史記
mail: shiki.takamura@riken.jp

この度、2022年10月より理化学研究所、生命医科学研究センターにてチームリーダーに就任し、免疫記憶研究チームを発足致しました。この場をお借りしまして、これまで御指導、御支援賜りました全ての先生方に心より感謝申し上げます。

私はおそらくこの特集に掲載される他の高名な先生方とはかなり異なる道を歩んできたのではないかと思います。というのも、私は決して学歴がある訳でもなく、必ずしも恵まれた研究環境を経験してきた訳でもありません。このようなことを書くとは自身の出身校を貶しているのかと思われるかもしれませんが、もちろん私は母校である酪農大学、及び共に学んだ仲間を誇りに思っておりますし、これまで御指導頂いたメンターの先生方を尊敬しております。それでもやはり各分野のトップラボ、ピクラボで最先端の研究を経験してきた方々とは、相対的に得られる技術・情報・経験値は非常に限られていたことは否めないと思います。

そのような環境を経てきた私がここまで到達できたのは、チャレンジ精神と反骨心を失わなかったからだと思っています。元々獣医師を目指していた私は在学中に偶然ヒト医学研究を進める研究室と交流する機会を持

ち、この世界ではあらゆるバックグラウンドを持った研究者が同じフィールドで勝負していることを知りました。そして、自分も努力次第ではその分野のトップの研究者を「これは面白い」と感嘆させるような発見を生み出すことができるのではないかという想いに駆られこの世界に飛び込みました(医学研究者としてはやや不純な動機かもしれませんが)。その日からは自身の無能さを人の倍の努力で克服するという昭和版根性論を礎に、人員は勿論、設備や研究費が無い中で、いかにアイデアで勝負するかに磨きをかけてきました。当然、現実には甘くはなく、自身の研究が投稿直前にNatureやScienceクラスの雑誌に先行されるという事態を幾度となく経験し、それでもその度に「レベルは及ばないが着眼点は悪くなかった」と折れそうな心を奮い立たせ前進するという研究生活を過ごしてきました。

ようやく独立の機会を、しかも理化学研究所という国内屈指の研究機関にて得た今、トップのメンタリティーを学ぶ機会の無かったことを嘆くことなく、いかなる困難にも屈しない雑草魂を次世代に受け継ぎ、同じ境遇で奮闘する若手の希望となるべく精進し続ける所存です。今後ともご指導ご鞭撻の程、宜しくお願い致します。



常に新しいチャレンジを

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 皮膚アレルギー生体防御 松岡 悠美
mail: ymatsuoka@derma.med.osaka-u.ac.jp

2022年11月より大阪大学免疫学フロンティア研究センターにて、皮膚アレルギー生体防御研究室の教授として研究室を主宰する機会を頂きました。これまで多大なるご支援ならびにご指導いただいた日本免疫学会の諸先生方に心より感謝するとともに、謹んでご挨拶申し上げます。

私は2003年に山梨医科大学医学部を卒業後、山梨大学大学院、および千葉大学大学院にて島田真路先生、松江弘之先生らのご指導のもと学位を取得しました。学位論文のテーマは自己炎症性疾患における皮膚肥満細胞Nlrp3の役割についてで、この研究を通して、自然免疫に興味を持つようになりました。卒業後は2009年から2013年まで、自然免疫学の世界的な権威である米国ミシガン大学のGabriel Nunez先生のもとで研究をさせていただきました。研究室では、Gabriel Nunez先生から基礎研究の思考法を学ぶとともに、先輩研究者である慶應大学の金倫基先生や、大阪大学の鎌田信彦先生にも色々とお話をいただく機会を得ました。千葉大学皮膚科に帰国後は、基礎研究と臨床家の間で、キャリアに悩む時期もありましたが、世界と伍するトップレベルの皮膚免疫・微生物学研究者を目指したいと考え、2020年より大阪大学・免疫学フロンティア研究セン

ター・皮膚免疫・藤本 学先生の研究室に異動いたしました。

大阪大学では、世界トップレベルの免疫学の諸先生方から勉強させていただくとともに、自身の研究にとって最高の研究環境をいただいていると自覚しております。研究室では、これまで行ってきた、アトピー性皮膚炎をはじめとする慢性炎症性皮膚疾患と皮膚微生物叢の関わりを免疫学、微生物学の視点から引き続き研究しております。また、皮膚の領域を超えて、細菌の院内感染症における多剤耐性化のメカニズムをゲノム解析学などの観点から研究しております。若手研究者の方で、こういった研究にご興味のある方がいらっしゃれば、一緒にチャレンジしませんか?是非ご連絡ください!

最後になりますが、日本免疫学会の諸先生におかれましては、今後より一層の御指導・御鞭撻、何卒宜しくお願い申し上げます。

ニューヨークでの刺激的な研究生活

Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Department of Dermatology

入来 景悟



▲ラボメンバーとホリデーディナー。中央が筆者、その右が Dr. Brian Kim。

私は、2022年4月より米国ニューヨークの Icahn School of Medicine at Mount Sinai (マウントサイナイ医科大学) の Dr. Brian Kim の研究室にてポストドクを開始しております。皮膚2型炎症とそれに伴う掻痒を主な標的として、神経免疫の研究に従事しています。

マウントサイナイ医科大学は皮膚科学分野、神経学分野、免疫学分野のいずれにも高名な医師・研究者が在籍しています。また、ニューヨークという土地柄、近隣にもコロンビア大学、コーネル大学、ロックフェラー大学、ニューヨーク大学、メモリアルスローンケタリングがんセンターといった優れた医療・研究施設が集まっています。そのような中で、日常的に研究室を跨いで高次元な議論、研究協力が行われていることを体感し、刺激的な日々を送っています。また、コアファシリティーの充実等、効率的に最先端の解析を進める仕組みが整い根付いていることを実感します。そして、このような環境を活用して、いかに画期的でインパクトのある実験を組み立てられるか、その為がいかに継続的な思考の質と量が重要かを週に1回のラボミーティングで学ばせてもらっています。語学面での苦勞などはあるものの、可能な限り多くのことを吸収し、成果を残すべく日々

精進しています。

研究面での刺激に加え、米国での生活で海外の文化に触れられる魅力も日々感じています。ハロウィンが地域交流に重要なイベントであることを体感できましたし、サンクスギビングからニューイヤーに向けての華やかさ・独特な浮足立った雰囲気も印象的でした。

家族4人での渡米であり、適応できるか不安もありましたが、マウントサイナイ医科大学周辺はポストドクや駐在の日本人も多く住むエリアであり、日本人コミュニティにも助けられながら穏やかに過ごしています。セントラルパークの他、街中にはプレイグラウンドも多くあり、子供もニューヨークでの生活を気に入っているようです。幼稚園では日本とは違った教室の雰囲気の中で現地の友人達と触れ合っている様子を見て、子供達にとっても恵まれた機会になっていると期待しています。

最後になりますが、この貴重な留学にご助力いただいた、天谷雅行先生をはじめとする慶應義塾大学皮膚科学教室の先生方に改めて感謝申し上げます。また、編集に関わる皆様方にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

続「個体のシステム免疫学」の開拓を目指して

- アメリカ・ボストンから -

Massachusetts General Hospital / Broad Institute / Harvard Medical School

角木 基彦



▲ラボミーティング後の様子。現在は総勢100人近くの大所帯。左端がXavier教授、モニター右横が筆者

「免疫現象をシステムとして理解したい。」大学院時代の恩師岩倉洋一郎先生が仰っていた言葉を実現すべく、同じく研究者の妻とアメリカに渡り、早9年が経とうとしています。この間、生命に関わる分子・細胞等を網羅的に解析する技術が飛躍的に進化するのを目の当たりにしてきました。遺伝子発現解析はバルクからシングルセル、そして空間解析へと進展し、遺伝学やマイクロバイーム解析も数万人以上の規模で行われた研究が日々多くの研究雑誌を賑わせています。ボストンは、このような最先端の研究技術が次々と創出される、アメリカ国内で最も刺激的な都市の1つです。そのような環境下で、私は、ハーバード大学の Nicolas Chevrier 博士 (現シカゴ大学) の元で、マウスのワクチン応答モデルを用いて、全臓器 RNA-seq から臓器同士のコミュニケーションを紐解く方法を確立しました (Kadoki et al., Cell 2017)。その後、Second postdoc として Ramnik Xavier 教授 (MGH/Broad Institute/HMS) の元で、遺伝子 (タンパク質) 非依存的な臓器間コミュニケーションのメカニズムを明らかにすべく、次世代シーケンスを用いた GPCR の多重スクリーニング法 (GPCR-seq) を開発し、食品成分や薬剤、腸内細菌が産生する代謝物などの小分子化合物が約 800 ある GPCR のどれかを活性化し、全身のどのような細胞および

臓器に作用するかを研究しています。

5年前に本便りを執筆以来、いくつかの興味深い体験をすることができました。研究技術の目覚ましい発展はもちろん、その多くが parent-scientists による成果であり、父および母である科学者自身、研究室および社会が非常にうまくワークライフバランスを最適化していることを知りました。COVID-19 による大規模なロックダウンもありましたが、その結果、遠隔ミーティングや講習が盛んになり、移動時間の節約、効率的な学びの機会が実現されました。多くの免疫学・感染症学を専門としない研究者が COVID 研究に参入し、成果を上げるのを、間近で見る機会があり、困難をチャンスと捉え、物事をより良くしようとするマインドセットを垣間見ることができました。一方で、ボストンの寒い冬や高い家賃・デイケアにはいまだに慣れず、日本の四季や暮らしやすさを懐かしく思う今日この頃です。今後も、日米両方の良さを生かしながら、臓器間コミュニケーション研究を通して、「個体のシステム免疫学」を発展できるよう邁進したいと思っております。

最後に、本執筆の機会を与えてくださった植松智先生および編集の先生方にこの場を借りてお礼申し上げます。

ドイツミュンヘン、Vigo Heissmeyer lab より

Institute for Immunology, Biomedical Center, Faculty of Medicine,
Ludwig-Maximilians-Universität in Munich, Planegg-Martinsried, Germany

吳羽 拓



私は2017年7月からドイツミュンヘン大学のVigo Heissmeyer labにてポスドクとして研究に従事しております。ミュンヘンはドイツの南部に位置するバイエルン州の都市です。とても住みやすく、安全でありながらも世界最大規模のビール祭りであるオクトーバーフェストの開催地であることは大変有名かと思います。サッカー好きにはブンデスリーガ王者バイエルン・ミュンヘンの本拠地であることも欠かせないのではないのでしょうか。現在は、コロナなんてなんのその、街も平常運転であり夏はビアガーデン、冬はクリスマスマルクトといったイベントを満喫できるのはとても魅力的です。あまり知られていないかもしれませんが、ミュンヘンはマックスプランク、ミュンヘン工科大学、ヘルムホルツ研究所といった研究施設が集まっており、共同研究も活発的に行われています。

私は、現在のポストと日本で開催されたワークショップで知り合い、その際にラボのポジションを尋ねたところ幸運にも空きがあったため渡独することができました。最初の二年間は雇用の保証はされていましたが、その後は自分のデータを出すことでグラント取得に貢献し現在まで研究することができています。大学施設の設備やスタッフも大変充実しており、特に共同研究だけでなく近隣ラボとのディスカッションや機器、試薬の貸し借

り等迅速に研究を進める環境が整っています。ラボにおいてもチームワークを大切に、ラボメンバーで助け合いながら研究を進めるフレンドリーな環境です。

Heissmeyer labでは主にT細胞をモデルとして遺伝子発現の転写後制御の研究を行なっております。TCRシグナル伝達、サイトカインや炎症に関連する分子のmRNA発現制御に関するRNA結合タンパク質の機能を主に遺伝子欠損マウスを用いて解析しています。ポストは非常に興味が多岐に渡り、アイデアを出せば自由に試行させてくれ、データを出せばさらにその研究に没頭させてくれます。その甲斐もあり、渡独後自分で立ち上げたプロジェクトで論文を出すことができました。最初の一年間は慣れない環境での生活やドイツ語にストレスだらけでしたが、今となっては非常に貴重な経験であり、とても充実したドイツ生活と有意義な研究生を送ることができています。

最後となりますが、もしドイツ留学に興味を持たれた方おられましたら、気軽にご連絡ください。執筆の機会を頂いた柴川健先生、鈴木一博先生をはじめ、編集委員の先生方に御礼申し上げます。

サンフランシスコで研究に五里“夢中”

Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy and Sleep,
Department of Medicine, University of California, San Francisco

津久井 達哉



▲写真はヨセミテ国立公園、Mt. Dana 山頂にて

私は松島綱治先生(現・東京理科大)の下で博士号を取得後、2016年にUniversity of California, San Francisco (UCSF)のDean Sheppard labにてポスドクとして着任しました。本稿執筆の機会をくださった編集委員会の先生方に感謝いたします。

私は大学院から一貫して組織傷害後の線維化における線維芽細胞の活性化について研究しています。近年の1細胞解析技術の発展もあり、組織で特徴的な局在を示す線維芽細胞サブセットや、炎症性や亢線維化サイトカインの刺激を受けた活性化線維芽細胞サブセットの詳細が明らかになってきました。私はこれらのサブセットを標的にした新しいマウスシステムを作製しながら、通常組織や炎症・線維化組織におけるそれぞれのサブセットの役割や系譜を解析しています。白血球サブセットの解明が病態の理解を進めたように、線維芽細胞サブセットの解明も病態解明や新規治療法の開発に役に立つはずと研究を進めています。

UCSFは医学研究に特化したアメリカでも屈指の大学院大学です。併設された病院と連携しながら、MD研究者とPhD研究者が積極的に共同研究を行っているのが一つの強みです。アメリカでは良くも悪くも富の影響を感じずにはいられません。UCSFでも神経科学センターの立派な施設

が最近大富豪の寄付で建ったのをはじめ、共通機器コアに突然最新のAriaが3台寄贈されたり、私が所属している部局も以前贈呈された個人からの寄付金の運用益から毎年フェローシップや学内グラントを出したりしています。一方でポスドクや院生の低賃金も社会問題になっており、民間に進む研究者が増えた影響で特に新しいPIは人材確保に苦労しています。UCでは昨年ストライキなどもあり、2023年のポスドク初年度の給料は約\$67,000に上がりました。

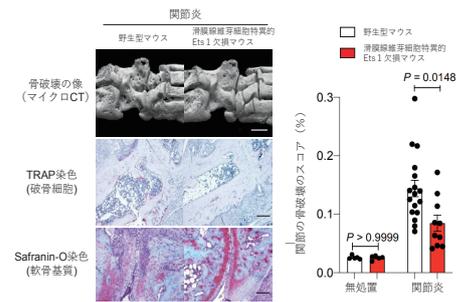
サンフランシスコはシリコンバレーに近く、テック企業の高給取りの影響で高騰した家賃が問題でしたが、COVID等で一時期と比べると今は少しましになっています。寒い日もありますが、年間を通して安定した気候で過ごしやすいです(私は日本の四季が恋しいですが)。日本人ポスドクの真面目・勤勉・手技がきれいの口コミは健在で重宝されますが、渡米する日本人は毎年減っている印象です。若手の皆さんは自信を持って仕事をしに来てほしいと思います。私は幸運が重なってNIHから若手の独立を支援するグラント(K99)を取得でき、この夏からUCSFで自分のグループを立ち上げる準備をしているところです。私の研究に興味がある方がいたら気軽に連絡してください。



「ETS1 governs pathological tissue-remodeling programs in disease-associated fibroblasts」
ETS1 は疾患の病態形成に関わる線維芽細胞の組織リモデリングのプログラムを司る

doi: <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01285-0>

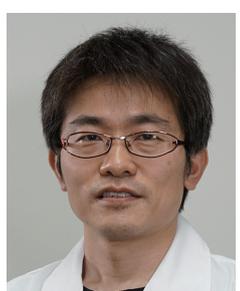
東京大学大学院医学系研究科 免疫学
小松 紀子、高柳 広



近年、組織の恒常性維持や病態形成における間質細胞と免疫細胞の相互作用の意義に注目が集まっている。線維芽細胞は、組織構造の維持や創傷治癒に寄与する主要な間質細胞である。シングルセル解析により線維芽細胞には炎症型や組織破壊 / リモデリング型に代表されるサブセットが存在し、関節リウマチ等の疾患の病態形成を担うことが明らかになりつつある。関節リウマチは滑膜の炎症に伴って骨や軟骨の破壊が進行する自己免疫疾患である。われわれはこれまで滑膜線維芽細胞が破骨細胞誘導因子 RANKL を発現する主要な細胞として骨破壊を誘導することを見出してきたが、組織破壊型の病的滑膜線維芽細胞の形成機構は不明であった。今回われわれは関節リウマチ患者の滑膜線維芽細胞のエピゲノム解析により、線維芽細胞特異的に RANKL 遺伝子発現を制御するエンハンサー (E3) 領域を同定した。さらに転写因子 ETS1 が E3 領域に結合し、骨・軟骨破壊を促進する RANKL や MMP など遺伝子の発現を促進することを見出した。滑膜線維芽細胞特異的 ETS1 欠損マウスを作製し、関節炎を誘

導した結果、ETS1 欠損は炎症には影響がない一方で、骨と軟骨の破壊が抑制されることが明らかとなった (図)。ETS1 は TNF 等の炎症性サイトカイン刺激や滑膜表層部の低酸素環境により発現が誘導された。ETS1 は腸炎やがんにおいても組織リモデリング型病的線維芽細胞サブセットに発現が認められ、ETS1 による病的線維芽細胞制御は、滑膜だけでなく多くの組織で共通してみられる現象と考えられた。

本研究により ETS1 が、組織破壊型の病的線維芽細胞の形成において鍵となる役割を担うことが明らかとなった。滑膜線維芽細胞の ETS1 の発現や機能の制御により関節リウマチの骨と軟骨破壊を同時に抑制する新しい治療法の開発に繋がると考えられる。ETS1 はリンパ球では活性化制御機能が知られるため、治療においては細胞特異的な手法が望まれる。本研究は様々な疾患において組織破壊型の線維芽細胞に基づいた病態理解や治療法の開発に貢献するものと期待される。



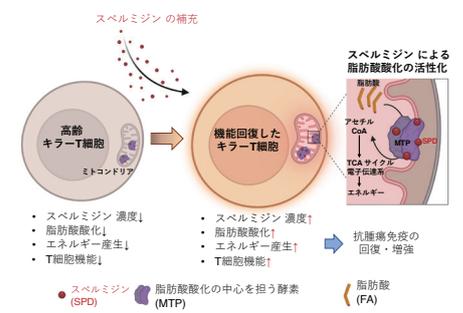
「Spermidine activates mitochondrial trifunctional protein and improves antitumor immunity in mice」

スペルミジンは T 細胞の脂肪酸酸化を直接活性化し老化による抗腫瘍免疫の低下を回復させる

doi: <https://doi.org/10.1126/science.abj3510>

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 免疫ゲノム医学

茶本 健司



哺乳類では、加齢に伴い免疫系が低下する。これは、胸腺の退縮による T 細胞の抗原レパートリーの減少、炎症による細胞代謝の変化、免疫細胞の増殖・分化・生存能力の低下など、複数の要因によるものである。高齢者は重度の感染症やがん罹患することが多く、PD-1 阻害を含むがん免疫療法では若年者と比較して有効でない場合が多い。抗老化作用を示す生体内ポリアミンの一種であるスペルミジン (spermidine: SPD) は加齢とともに減少し、SPD の補給は免疫系を含むいくつかの加齢関連病態を改善、または遅らせることが示されている。SPD による免疫系の若返りのメカニズムとして、オートファジー、タンパク質の翻訳活性、ミトコンドリア代謝の強化が知られているが、老化によるがん免疫力の低下との関係には不明点が多く残されている。

加齢マウスの CD8⁺T 細胞における SPD 濃度は、若齢マウスと比較し約半分であることが分かった。CD8⁺T 細胞のミトコンドリア活性を測定したところ、高齢 CD8⁺T 細胞は、若齢に比べ、酸素消費率、ATP 産生、脂肪酸酸化 (FAO) 活性が低いことがわかった。高齢マウスでは免疫力低下のため、がんに対する PD-1 阻害抗体免疫療法が無効となるが、SPD の

投与により治療効果が回復した。SPD の併用は、治療中における CD8⁺T 細胞の増殖、サイトカイン産生およびミトコンドリア ATP 産生を増強した。試験管内では、SPD が 1 時間以内にミトコンドリア機能を増強したことから、SPD がミトコンドリア関連タンパク質に直接結合している可能性が示唆された。そこで生化学的手法を用いて、SPD が結合するタンパク質を探索したところ、SPD は脂肪酸酸化の中心酵素 (mitochondrial trifunctional protein: MTP) に結合することが確認された。MTP は α サブユニットと β サブユニットから構成されており、どちらも SPD と結合する。大腸菌で合成・精製した MTP を用いた無細胞系アッセイにより、SPD は MTP に強い親和性 ($K_d = 0.1 \mu M$) で結合し、FAO 酵素活性をアロステリックに増強することが明らかとなった。MTP α サブユニットの T 細胞特異的欠失マウスを用いた実験では、SPD による PD-1 阻害抗体の治療増強効果が完全に失われたことより、SPD による T 細胞の抗腫瘍効果増強は MTP 依存的であることが示された。これらの結果は、老化個体にて免疫力が低下する一因を説明する発見であり、今後がん治療や自己免疫等の免疫関連疾患の機序解明・治療法開発の礎となることが期待される。



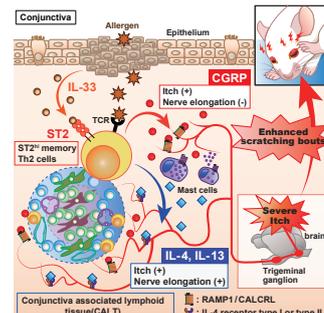
「Interleukin-33-activated neuropeptide CGRP-producing memory Th2 cells cooperate with somatosensory neurons to induce conjunctival itch」

IL-33 によって活性化される CGRP 産生記憶型病原性 Th2 細胞は体性感覚ニューロンと協調して結膜の痒みを誘導する

doi : <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.09.016>

千葉大学医学研究院 免疫発生学
順天堂大学医学部附属浦安病院 眼科

岡野 美樹子



アレルギー性結膜炎は我が国では人口の約半数が罹患する疾患で、結膜の強い痒みを特徴とします。重症アレルギー性結膜炎患者の結膜組織では Type 2 immune response の活性化と CD45RO 陽性 CD4 陽性 T 細胞の大量浸潤が報告されています。しかし、慢性炎症環境下における痒み誘導の病態メカニズムは未だ明らかになっていません。一方、我々の研究グループは過去に、記憶型病原性 Th2 細胞 (Tpath2 細胞) が慢性アレルギー性気道炎症の病態形成に関与していることを発見し、その機能的多様性についても明らかにしてきました。そこで今回我々は、病的痒みの病態形成に記憶型 Th2 細胞が関与するかについて、「神経-免疫連関」という観点から解析しました。

我々は、ハウスダスト抗原の反復点眼によってアレルギー性結膜炎を誘導するマウスモデルを独自に確立しました。同マウスでは、結膜組織に多量の記憶型 Th2 細胞が誘導され、3 次リンパ組織構造を構築して長期にわたり生存・維持されること、リンパ組織構造の周囲を取り囲むように細い末梢神経線維が伸長することを見出しました。さらに単一細胞レベルでの網羅的遺伝子発現解析を通じて、ST2 受容体

をコードする *Il1rl1* 遺伝子およびカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) の遺伝子 *Calca* を高発現する記憶型病原性 Th2 細胞のサブセットを同定しました。IL-33 刺激を受けた記憶型病原性 Th2 細胞由来の IL-13 などの炎症性サイトカインが、末梢性感覚 C 線維の軸索伸長を制御し、痒みの誘発を制御していました。同時に、記憶型病原性 Th2 細胞由来の CGRP が病的痒みの誘導に関与することを、CGRP シグナルの阻害剤及び、遺伝子欠損マウスを用いて明らかにしました。さらに、重症アレルギー性結膜炎患者の結膜巨大乳頭の解析によって、炎症局所の上皮細胞から多量の IL-33 が産生されていること、上皮内に末梢神経の伸長を認めること、CGRP 産生記憶型病原性 Th2 細胞の浸潤を伴う異所性リンパ組織構造が形成されることを明らかにしました。

本研究により、IL-33-ST2-CGRP 経路は、結膜における神経再構築を伴う強いかゆみを誘導することが分かり、免疫細胞が積極的に神経細胞に働き慢性炎症病態形成に関与する新たな「神経-免疫連関」の一面を明らかにすることができました。



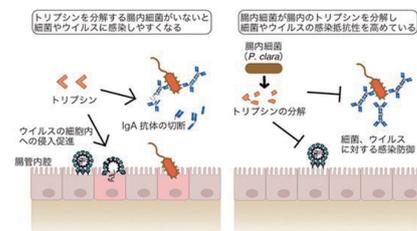
「Identification of trypsin-degrading commensals in the large intestine」

トリプシン分解腸内細菌の発見

doi : <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05181-3>

理化学研究所生命科学研究センター 消化管恒常性研究チーム
慶応義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室
東京大学医学部 小児外科、群馬県立小児医療センター 外科

渡辺 栄一郎



膵臓から分泌される消化管酵素トリプシンは小腸での栄養吸収に重要な役割を担うタンパク分解酵素である。本研究はトリプシン制御における腸内細菌の役割の解明を目的に行った。

消化管内溶液に含まれる宿主由来タンパク質に対する腸内細菌の影響を検討するため無菌マウスと SPF マウスの盲腸内容液をプロテオーム解析で分析し実験を重ねた。その結果、無菌マウスの盲腸に遠くにはトリプシンが活性状態で豊富に存在することが判明した。

次に臨床応用を想定して健康なヒト便投与マウスを用いてトリプシン分解菌の絞り込みを進めた。その結果、*Paraprevotella clara* (*P. clara*) がトリプシン分解菌であることが判明した。続いて *P. clara* によるトリプシン分解機構の探索を進めた。*P. clara* に蛍光標識したトリプシンを加えると菌表面に蛍光が集積した。この現象をもとに実験を重ねた結果、T9SS 依存的な機構で *P. clara* の外膜に出現するタンパク質がトリプシンと結合することでトリプシンの自己消化が誘導されることが示唆された。再度プロテオーム解析を用いて実験を重ねた結果、タンパク質 00502 がトリプシンの結合と分解に必須であることが判明した。

さらに *P. clara* によるトリプシン分解が宿主に与える影響を検証した。00502 遺伝子欠損 *P. clara* (Δ 00502) を無菌マウスに定着させた結果、大腸ではトリプシン活性が残存し病原体排除に重要な IgA 量が少なくなることが判明した。また腸管出血性大腸菌のマウス病原菌 (*C. rodentium*) の感染実験では、WT の *P. clara* 定着マウスでは体重減少の軽減と盲腸組織内に侵入した細菌数が低下した。以上から *P. clara* は大腸内のトリプシンを分解することで IgA 量を維持し病原菌の侵入を防ぐと考えられた。

コロナウイルスは細胞侵入時にプロテアーゼによるエンベロープ切断を必要とする。そこで大腸内のトリプシン量が減少するとコロナウイルス感染が抑制されると考えコロナウイルスである Mouse hepatitis virus-2 を用いて検証した。その結果、 Δ 00502 定着マウスと比較して WT 定着マウスではウイルス感染による死亡率の低下、肝臓や脳におけるウイルス量の減少が確認できた。

本研究成果は、トリプシン分解菌を用いた細菌やウイルス感染症の予防と治療への応用につながる事が期待される。

免疫学

～ 次の50年に向けて～



千葉大学 学長
中山 俊憲

今回は『免疫学一次の50年に向けて』への寄稿の機会をいただき心より感謝申し上げます。よく「温故知新」といいますので、私なりにこれまでの免疫学の発展の流れをハイライトし、この原稿を読む若手や中堅の研究者のかたを念頭に、私からの希望を書かせていただきます。

私が多田富雄先生のもとで大学院生として免疫学の研究を開始したのは、1984年でした。同時に免疫学会に入会しました。京都で国際免疫学会が開催され、日本の免疫学が世界でも注目され存在感を増してきた、非常に活気に満ちた時代でした。当時、T細胞抗原受容体のクローニングがいくつかの研究室で行われ、NatureやScience等のトップジャーナルが研究室に届くたびに雑誌をめくって、最先端の研究成果について友人たちと熱く議論していたことを思い出します。以来40年近く経ちますが、免疫学者は最先端技術をいち早くとりいれ、未知の生命現象を解析し、次々と大きな発見をしてきました。

1980年代には分子生物学の技術を用いて、免疫機能を担う分子、例えばサイトカインやシグナル伝達分子などが同定され、いろいろな免疫現象を分子名で語るできるようになりました。1990年代には胚工学の技術を利用した遺伝子操作マウスが樹立され、疾患モデル動物実験と組み合わせて、生体レベルでの研究による疾患の病態解析と治療法の開発に貢献する進展をみせました。これらの実験手法は今では殆どの研究室で利用可能になっています。その後、ゲノム解析に代表される網羅的な解析手法が導入され、現在では、単一細胞レベルの網羅的遺伝子解析が日常的に行われるようになりました。今後10～20年は、システムとしての免疫系に加えて、神経系や内分泌系といった他の生体内システムとの関連などを理解し、免疫システムの更に深い理解とともに、難治性疾患の病態解明と制御の研究が重要になると思います。

そこで、大学院生や若手の研究者のかたに私から伝えたいことをまとめてみました。これは免疫学研究に限らないことですが、まず、①**すばらしい師(先生)を選ぶ**ことは重要だとつくづく思います。日々の研究活動でのサイエンスの進め方や価値観(たとえばある論文の評価など)は、大学院生やポスドク、助教あたりまでに、師(先生)の考え方を見聞きたり、実際に論文を投稿して試行錯誤するなかで形成されます。また、独立後、研究室の運営面で出てくるいろいろな課題を解決するときも、その先生

だったらどうするか?を考慮して判断してきたように思います。魅力的な師(先生)を探して一緒にサイエンスを思う存分謳歌してください。

第2は、とにかくチャンスを作って②**若いうちに海外に行くこと**をお勧めします。留学中は、最先端のサイエンスが行われている現場で自身の研究能力を高めることが第1の目的ですが、いろいろな能力に秀でた天才に会うチャンスも増えます。その人たちと研究をする過程で、自分の得意なこと、秀でた能力に気づくことができます。また、若い時にできた研究上の外国人の同僚は、一生の友人になることが多いと言われています。こうした友人は、その後の研究生活を豊かにしてくれます。また、研究者として活躍するには、その領域の top scientist の community に入ることが必須ですが、留学先のボスがその community に入っていれば、自分がその中に入ることが容易になるなど、多くのメリットがあります。是非、若いうちに海外に行ってください。

第3は、③**最先端の新しい技術**を果敢に取り入れることです。新しい技術は見たことのない新たな発見をもたらしてくれます。古くは、光学顕微鏡や電子顕微鏡、最近の例では単一細胞レベルの網羅的遺伝子解析などです。今の技術だけにとらわれず、失敗を恐れることなく、新しい技術を用いた解析にチャレンジしてみてください。あまり役に立たなかったとしても、必ず何か得るものが有るはずです。

第4は、若いうちは、④**全力で走る**ことです。おかれた環境で、全力で研究を行ってください。よく、環境が悪かった、運が悪かった、と言い訳をする人がいますが、それはその人の能力が無かった、ということを行っているように思います。大学院を選ぶとき、海外の留学先を選ぶときといった研究人生の turning point では、少し背伸びをして選ぶことをお勧めします。そして、選んだからには、後悔せずその環境のもとで全力で研究を行うことです。全力で走れば、自身の限界を知ることができます。そして、その後は、その限界までは自信を持って走ることができる、ということも体得できます。

以上、私なりに大学院生や若手の研究者のかたに伝えたいことをまとめてみました。これらは、過去40年であまり変わっていません。これからの50年もさほど変わらないと思います。免疫学研究を志す若手や中堅の研究者のかたに、少しでも参考になれば幸いです。

免疫学

～ 次の50年に向けて～

ヒトの免疫システムの理解に向けて

大阪大学免疫学フロンティア研究センター・大学院医学系研究科

竹田 潔



免疫システムの現象論を紐解く学問として始まった日本の免疫学は、1980年代に入って発展した分子生物学的研究手法をいち早く取り入れサイトカインの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ていった。さらに、1990年代になると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てきた。これらの一連の研究成果により、免疫システムの包括的な理解が進んできた。しかし、これらの成果により免疫システムの異常により発症する様々な疾患の制御が可能になってきたかという点、そういうことはなく、今でも免疫難病として知られる疾患が多く残されている。これは、主にマウスのモデルを用いて明らかにしてきた免疫システムが、ヒトの免疫システムと完全に一致しないことに起因するものと考えられている。実際、マウスの疾患モデルが、ヒトの疾患の病態を完全に反映してない例が多く見受けられる。このような観点から、ヒトの免疫システムの解析が必要であるのだが、ヒトのサンプルは入手が難しく、入手できても少量であることから解析が進んでこなかった。このような中、技術革新により単一細胞解析技術、マルチオミックス解析技術が近年発展し、少量のサンプルで詳細で大量のデータを取得することが可能な時代になり、ヒトの免疫システムの解析が推し進められるようになってきている。大阪大学免疫学フロンティア研究センターでは、これらの最新解析技術を駆使したヒト免疫学研究の推進を大きな柱としている。山本一彦先生がセンター長を務められている理化学研究所・生命医科学研究センターでもヒト免疫学研究を推し進められている。中山俊憲先生のご尽力で立ち上がったAMED-CREST「免疫記憶」の研究領域でもヒトの免疫記憶機構の解明を目指した研究を柱としており、私もその運営のお手伝いをしている。

単一細胞、マルチオミックス解析技術により、これまで想像のつかなかったヒトの免疫細胞サブセットの同定や機能解明など新たな研究の展開が近年の論文雑誌を賑わせている。現在の技術では、ある時点での静的状態をとらえるにとどまっているが、技術の向上は目覚ましく、単一細胞マルチオミックス解析にもイメージング技術を導入した空間解析の融合が進められてきている。さらにはオルガノイド作成技術の向上も進み、これからは、動的な要素も加味した解析が促進され、ヒトの免疫応答機構の解明も進んでいくものと思われる。これらの最新解析技術をいち早く取り入れ、ヒトの免疫システムを解析していくことが重要なものと

考えている。また、単一細胞、マルチオミックス解析によって取得できる膨大な容量のデータを情報科学的に解析するインフォマティクス研究領域との連携がない限りは、ヒトの免疫システムの理解は進まない。今後、インフォマティクス研究と免疫研究を融合することのできる若手研究者の育成も重要な課題であろうと思われる。さらに、ヒトを対象とした研究を、マウスを用いた個体解析と同等の質まで向上させていくためには、上述の課題に加えて、数理モデルによる個体レベルの免疫応答の予測、その予測をマウスの個体で検証する研究を繰り返していくことも重要な課題になってくると思われる。インフォマティクス研究領域と同様、免疫学を熟知し数理モデルを構築することのできる研究者が出現してくることが、これからの免疫学研究の発展には必須ではないかとも考えている。

私は、免疫学研究に飛び込み、偉大な世界的な研究者の背中を見て、偉大な先達を目指してひたすら努力を重ねてきた世代である。しかし、時代は変わり、これからの若手研究者の育成には、彼らが活躍できるプラットフォームを整備し、皆で温かく見守りながら育てることが必要な時代になってきている。日本免疫学のシニア研究者が一丸となり、次世代を担う若手を世界的に活躍する研究者に育成することにも真剣に取り組んでいかなければならないものと思われる。

このように、様々なことを考えつつ引き続き努力を重ねていきながら、50年後には、次世代の免疫研究者がヒトの疾患を実際に克服する時代となっていることを夢見ている。

委員会報告

高校理科教科書と重要語

高校理科教育・教科書検討実行委員会からの報告と
学会員の皆様へのお願い

日本大学歯学部
高校理科教育・教科書検討実行委員会委員長

鏑田 武志



日本免疫学会員の皆さんは、高校の理科の教科書を手に取る機会は少ないのではと思います。しかし、毎年数十万人もの高校生が、樹状細胞や免疫寛容、アナフィラキシーなどの用語が取り上げられた教科書を用いて、免疫の仕組みを詳しく学んでいます。

近年、生物履修者の減少に対応するため、生物教育の変革が行われてきました。その中心となるのが、覚えるべき用語を少なくし、概念を理解し、思考することを教育の中心とする流れです。高校教育の指導要領は約10年ごとに改訂になりますが、今回の指導要領改訂にあたり、どのように用語を絞るかの指標として、文部科学省は学術会議が作成した「高等学校の生物教育における重要用語」を挙げました。新課程の生物基礎の教科書は昨年、また生物の教科書は今年から使用されますが、この重要語集を元に指導要領や教科書が作成されています。

学術会議の重要語集は学術会議の委員会が時間をかけて作成したもので、主要な概念を理解するのに必要な用語として約500語が収録されています。これまで生物教科書で太字で書かれていた用語を4分の1に絞ったこととなります。しかしながら、免疫学領域の用語の選択には問題があり、細胞性免疫、液性免疫という用語が収録されている一方で、自然免疫、獲得免疫という免疫を理解する上で重要な用語が収録されていませんでした。免疫を細胞性と液性に分けるのは19世紀から20世紀初頭の科学では重要でしたが、現在の免疫の理解では、抗体の役割、T細胞の役割、食細胞の役割などと理解する方が免疫の仕組みの理解になるのではないのでしょうか？

このようになった原因は2つあります。第一に、従来の教科書の内容が古かったということです。重要語は教科書に記載されている用語から選定されたため、教科書の内容が古いと選ばれた重要語も古いものになります。数年前まで高校教科書の免疫のパートでは、移植や血液型などから免疫の様子を伺っていた“20世紀前半の免疫学”が色濃く残っていました。今でもこの影響は残っています。第二に、学術会議が重要語の選定を行なった際に、その内容が適切かどうかを、免疫学会も参加している生物科学学会連合（生科連）を通じて照会が行われましたが、当時の免疫学会はそれに対応できず、免疫学領域での重要語をアップデートする機会を逸してしまいました。

高校生が学ぶ免疫を、現在の免疫の理解に基づく適切なものにするには、学術会議の重要語集を修正する必要があるとの認識のもとに、関係者への働きかけを行いました。当初は、学術会議で何年もかけ、いくつもの委員会を通して作成された用語集であり、しかも作成に当たった委員会はもはや解散して存在しないとの理由で、修正は困難とのことでした。しかし、最終的には、生科連で用語集の改訂版を作成し、その解説集を作成するということになりました。この作業に対応し、さらに将来の指導要領改定などの際に学会として高校生物の教育課程に適切な意見表明を行うための委員会として、日本免疫学会では高校理科教育・教科書検討実行委員会が設置されました。本委員会では、学術会議の用語集の中の免疫関連用語の改訂案を作成しました。時間の関係で、生科連への回答前に会員の皆様のご意見を伺うことはできませんでしたが、生科連での議論はこれからですので、会員の皆様に改訂案をお示しし、パブコメの形でご意見を伺うことにしています。その際には是非、ご協力をお願いいたします。

学術会議での重要語の選定は、大学入試においても「知識から思考」の流れを促すねらいがあり、生科連も重要語以外の用語を問う問題を出題しないこと、またそれ以外の用語を用いる際には注釈をつけることを要請する声明を出しています。免疫学会の中には入試委員になる方も多くあると思いますが、重要語は入試にも関連してきますので、よく検討いただければと思います。

免疫に関わる用語の一部が教科書によってまちまちであることも分かってきました。用語の統一や解説は、学生が学ぶというだけでなく、異分野の研究者が免疫学領域の研究を始める際にも重要です。オンラインで用語集の公開を行なっている学会も多くあります。免疫学領域での用語をアップデートし、その解説を公開することは、免疫学を振興するプラットフォームになると考えられます。また、高校で学ぶ免疫を現在の理解に基づいたものにしていくためには、単に用語だけでなく、内容そのものについても改善を提言していく必要があります。本委員会では、現在重要語のアップデートとその解説集の作成を行なっていますが、必要に応じて用語や教科の内容にも関わることで、免疫の裾野を広げていくことに貢献していきたいと考えています。

international immunology は、

学会員様からの投稿をお待ちしています

2021年
インパクトファクター
5.071*
前年から5.1%上昇!

Outstanding Merit Award

International Immunology では、毎年 Editor-in-Chief (編集長) が前年に出版された論文の中で、最も優れた論文を 1 篇を選出し、Outstanding Merit Award として賞しています。

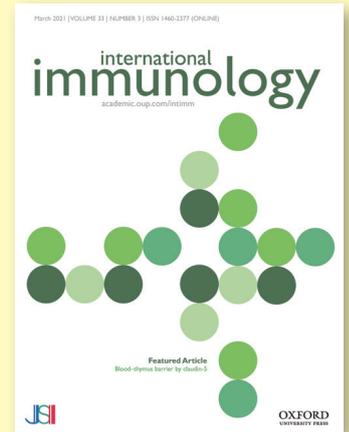
以下は 2022 年の受賞論文です。是非、ご一読ください!

— 2022 年 受賞論文 —

Selective expression of claudin-5 in thymic endothelial cells regulates the blood–thymus barrier and T-cell export

Takahiro Nagatake, Yan-Chun Zhao, Takeshi Ito, Masahiko Itoh, Kohei Kometani, Mikio Furuse, Azusa Saika, Eri Node, Jun Kunisawa, Nagahiro Minato, Yoko Hamazaki

2021. Vol. 33 No.3, pp.171–182, doi:10.1093/intimm/dxaa069 (Open Access)



▶ 招待レビュー論文

最近掲載された招待レビュー論文の中から、次の5篇をご紹介します。

- **Immunogenicity, efficacy and safety of COVID-19 vaccines: an update of data**
Kun Xu, Chunxiang Fan, Yuxuan Han et al.
- **Engagement with the TCR induces plasticity in antigenic ligands bound to MHC class I and CD1 molecules**
Daisuke Morita, Minori Asa and Masahiko Sugita
- **Role of linear ubiquitination in inflammatory responses and tissue homeostasis**
Katsuhiko Sasaki and Kazuhiro Iwai
- **Suppressive mechanisms of regulatory B cells in mice and humans**
Yutaka Matsumura, Rei Watanabe and Manabu Fujimoto
- **Population dynamics and gene regulation of T cells in response to chronic antigen stimulation**
Sunnie Hsiung and Takeshi Egawa

▶ International Immunology 3つの魅力

1 インパクトファクター

International Immunologyの2021年のインパクトファクターは5.071*。5年インパクトファクターは6.306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、出版の際の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

*2021 Journal Impact Factor™ (Source Clarivate, 2022)

免疫ふしぎ未来 2023

日 時：2023年7月30日(日) 10:00 - 17:00

会 場：日本科学未来館7階コンファレンスルーム

実行委員長：常世田 好司(鳥取大学)

免疫サマースクール 2023 in 福岡

会 期：2023年8月21日(月)～8月24日(木)

会 場：福岡アイランドシティフォーラム

U R L：<https://ss2023.jimdofree.com>

オーガナイザー代表：馬場 義裕(九州大学)

第52回日本免疫学会学術集会について

会 期：2024年1月17日(水)・18日(木)・19日(金)

会 場：幕張メッセ

演題登録：2023年6月21日(水)～8月3日(木)

事前参加登録：早期参加登録 2023年6月21日(水)～11月29日(水)

後期参加登録 2023年12月18日(月)～2024年1月16日(火)

U R L：<https://www2.aeplan.co.jp/jsi2023/>

学術集会長：中山 俊憲(千葉大学)

副 会 長：中島 裕史(千葉大学)、本橋 新一郎(千葉大学)、木村 元子(千葉大学)

事 務 局 長：平原 潔(千葉大学)

受賞のお知らせ

☆令和4年秋の叙勲 瑞宝大綬章 平野 俊夫 先生

☆令和4年秋の叙勲 瑞宝重光章 長田 重一 先生

☆令和4年秋の叙勲 瑞宝重光章 成宮 周 先生

☆第65回野口英世記念医学賞 山崎 晶 先生

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 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



日本免疫学会広報委員の改選に伴い、今号から新しい体制でJSI Newsletterの編集を進めることになりました。新しく広報委員にご就任された海老原敬先生、遠藤裕介先生、西川博嘉先生には、早速ご協力いただきました。次号以降もよろしくお願いたします。広報委員をご退任された岡田峰陽先生、清野研一郎先生、本田哲也先生、三宅幸子先生、山下政克先生、竹内理先生には、長期間にわたってJSI Newsletterの編集にご尽力いただき、誠にありがとうございました。

今号では、日本免疫学会理事長にご就任された黒崎知博先生に今後の抱負を語っていただきました。「免疫学～次の50年に向けて～」では、中山俊憲先生と竹田潔先生に若手研究者に向けて非常に示唆に富むメッセージをいただきました。これらのコーナーを含めて、今号も多くの先生方にご寄稿いただきました。編集委員を代表して感謝申し上げます。

この2月に、日本免疫学会に多大な貢献をされた笹月健彦先生がご逝去されました。笹月先生が翻訳を監修された「Janeway's Immunobiology」で免疫学を学ばれた先生方、学生のみなさんも多いのではないかと思います。次号では笹月先生を偲び、追悼特集を組むことを予定しております。笹月先生のご冥福を心よりお祈りいたします。

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)
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)