

第5章

免疫システムの統御機構を解明

《免疫・アレルギー科学総合研究センター》

生体防御を司る免疫系の研究は進んできたが、生体内の高次機能系として最も多様で動的なシステムでありながら、その本態、つまり免疫システムがいかにか形成・維持され、またどのような異常が疾患を誘導するかについては、なお多くの謎が残されている。

システムとしての免疫系の統御機構を解明し、生命科学の新しいパラダイムを創出するために、また、疾病を免疫制御で正常化して医療応用につなげるために、2001年、免疫・アレルギー科学総合研究センター（RCAI）が設立された。ここは、免疫学の基礎研究の成果を臨床に応用して、アレルギー疾患や免疫疾患などの克服を目指す、日本初の世界に類を見ない研究所である。例えば肺がんのNKT療法、スギ花粉ワクチンの開発など、数々の注目すべき成果を上げた。

2013（平成25）年、第3期中期計画に伴う組織改革により、ゲノム医科学研究センター（CGM）と統合されて、統合生命医科学研究センター（IMS）となった。

第1節 センター設立の背景

設立の経緯

20世紀になって、日本の全人口の約3分の1が何らかのアレルギー疾患に罹患しているといわれ、中でも花粉症は国民の4分の1が悩む国民病となっている。エイズや鳥インフルエンザなどの新興感染症も急激に増加している。さらに戦後急速に増加しているリウマチや自己免疫疾患は、高齢者社会を迎えて大きな懸念要因となっている。しかし、これらのアレルギー疾患や自己免疫疾患などに対しては、今のところ対処療法しかなく、根本から抑制して克服する治療法、さらにその予防法の開発が強く望まれている。また、臓器移植のためには莫大な医療費を要するが、その多くは免疫拒絶反応を抑制するための薬剤に使われており、薬によらない拒絶抑制の方法の開発が不可欠である。これらは医療経済的にも重要で、膨大な医療費を抑えることになると期待されている。

こうした社会的医学的背景から、政府は1997年に「ライフサイエンスに関する研究開発基本計画」において、リウマチなどの自己免疫疾患やアトピー・花粉症などのアレルギー疾患の原因を研究して、予防・治療法の開発のための基盤を作ることが重要と指摘した。2000年にはライフサイエンス推進議員連盟の決議が、バイオ関連研究開発に思い切った増額を図る重点分野として、免疫関係などの疾患に関する研究を挙げた。

こうした流れを受けて、2000年に科学技術庁と文部省が連携して、免疫・ア

レルギー、感染症研究を推進するための2001年度予算を日本新生特別枠として概算要求し、翌2001年、わが国の免疫・アレルギー研究を総合的に牽引する役割を果たす機関として、理化学研究所に免疫・アレルギー科学総合研究センター（Research Center for Allergy and Immunology：RCAI）を設置することになった。免疫・アレルギー研究に特化した公的な研究所は世界にも類がなく、世界の免疫研究を牽引する存在としての期待もあった。

日本の免疫研究の歴史

理研の免疫・アレルギー科学総合研究センターが誕生する基盤として、日本における数々の顕著な免疫研究の発見によって世界に貢献してきた歴史がある。免疫による、感染から生体の防御を担う物質である抗体を発見したのは、北里柴三郎である。多くの感染症から生体を防御できる抗体の特異性と多様性を発見し、近代免疫学の基礎を築いた。

利根川進（前理研脳科学総合研究センター長）は、北里の発見した抗体の多様性が、免疫細胞だけが行う遺伝子の再構成という機構によって創られることを証明した。20世紀の最大の謎といわれた抗体の多様性を、北里の抗体の発見から100年後に利根川が解明し、ノーベル賞を受賞した。

一方、1966年にはアレルギーを起こす原因物質である免疫グロブリンE（IgE）が、石坂公成・照子夫妻によって発見された。血液中に極々微量な成分を生成して同定に至った。この研究方法が、その後の日本人による多くのサイトカインの精製・同定にも結び付いている。谷口維紹、長田重一、岸本忠三、平野俊夫、新井賢一、高津聖志、松島剛治などの多くの免疫学者が、免疫を調節する活性物質であるサイトカイン・ケモカインおよびその受容体の発見に大きく貢献した。

また、本庶佑は、抗体のクラススイッチ遺伝子変換と親和性成熟を誘導する因子を同定して分子機構を解明した。審良静男は自然免疫による病原体認識受容体の同定と機能を解明した。谷口克（RCAIセンター長）はナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）を、また、坂口志文は免疫応答や自己免疫反応を抑制する制御性T細胞（Treg）を発見した。

日本における世界レベルの免疫研究は、生命科学の最先端のエポックメイキングな分野を切り開いてきた。そして、生命科学の基本原理の追求とともに、疾病を制御し克服するために、免疫研究のさらなる発展が期待されたのである。

RCAIの使命と設立

こうした目覚ましい免疫研究の成果を上げてきたものの、免疫系は生体の高次機能の中でも最も多様性を持つ最も動的なシステムであり、そのシステムとしての理解と、それに伴う生体防御への応用はまったく未解決のままであった。すなわち、免疫はシステムとしてどのように形成・維持され、どのようなシステムの異常によって疾患が誘導されるのか、今日でもなお多くが明らかになっていない。



RCAI研究棟（横浜研究所北研究棟）

そこで、RCAIの使命としては、大きく二つが想定された。一つは、免疫系をシステムとして捉えてその統御機構を明らかにして、生命科学としての新しいパラダイムを創出することである。同時に、免疫系の破綻によって生じる疾病を免疫制御によって正常化し、医療へ応用・貢献をすること、それが二つ目の使命である。免疫系は生体の恒常性を維持する重要なシステムであり、その破綻によって多くの疾患が発症する。医療への応用課題としては、自己免疫疾患やアレルギー疾患の原因究明と治療方法の確立、種々の感染症に対する有効なワクチンの開発、臓器移植における拒絶の人為的な制御方法の確立などが考えられ、いずれも広く国民の生活と生命・健康維持に関する喫緊の課題となっている。

RCAIは2001年、谷口をセンター長として設置された。免疫・アレルギー研究に特化した研究所としては、かつてはバーゼル研究所（スイス）が代表的な施設であったが、その終了以降、世界に例を見ない研究所が発足することになったのである。

場所は横浜キャンパスに決まったが、ここには当時、すでにゲノム科学総合研究センター、植物科学研究センター、遺伝子多型研究センターがあり、4番目のセンターとなった。また、理研の生物系センターとしては、脳科学総合研究センター（和光）と発生・再生科学総合研究センター（神戸）、バイオリソースセンター（筑波）を加えて7番目のセンターとなった。

センターの建物は全7階建てで、1階にはRI施設、2階には共通機器室、7階には7万匹を飼育できるマウス飼育施設、6階には大セミナー室が設置され、全体で1万3000m²の建物となった。研究スペースを広く取るために、廊下をなくしたオープンスペース構造を採用し、各フロアには、討議と交流の促進を図ってセミナー室とラウンジが設けられた。ただし建物が完成したのは2004年で、2001年から3年間は、研究者は日本中の各大学に散らばった形で、RCAI最初の研究を開始した。2004年4月、晴れて研究者が一堂に集まり、政府関係者や免疫・アレルギー研究者が列席して開所式が行われた。研究者・テクニカル・学生からなる総勢250名の研究所がスタートしたのである。

第2節 免疫を識る・創る・操る

研究戦略

センターの基本方針としては、免疫システムの基本制御機構の解明に基づいて、アレルギーや自己免疫疾患および、がんに対する新たな治療法や臓器移植の問題解決につながる研究を進め、21世紀の高齢化社会を目指した医療基盤の高度化に資することを目的とした。

それに向けて、三つの領域「免疫を識る」「免疫を創る」「免疫を操る」を設けた。「免疫を識る」では、免疫細胞が外敵を認識して反応し、細胞間の相互作用を動的に行って、生体防御を行い、生体恒常性を維持する仕組みを解明する。「免疫を創る」では、多様なリンパ球と免疫システムおよび免疫組織が形成され

る機序と制御系を解明する。また、「免疫を操る」では、これらの解析の上に立って、免疫システムを人為的に操作制御することで、免疫疾患・アレルギーなどを克服するための制御方法の開発を目指す。

研究体制：研究チーム

研究方針と領域研究を推進するために、四つのプログラムすなわち、中核研究、創造的研究、戦略研究、特別研究を設定して、効率良く基礎研究と臨床研究とを進める方針を取った。全てのチームは平等でフラットな構造とし、各リーダーの自由な裁量が発揮できるような組織構成とした。

中核研究プログラムはセンターのミッションを遂行する七つのグループで構成した。主要メンバーがセンターの中央支援施設・活動の管理運営を行い、若手のチームが自由に利用できるような体制をとった。グループディレクターは、谷口、平野、斉藤隆、小原収、古関明彦、黒崎知博、金川修身で、後に竹森利忠、小安重夫が参加した。

創造的研究プログラムは主に若手研究者の研究チームであり、免疫の基礎研究を進めて新たなパラダイムを創出することが期待された。12名のチームリーダーは、河本宏、谷内一郎、改正恒康、田中正人、大野博司、シドニア・ファガラサン (Sidonia Fagarasan)、佐藤克明、王継揚、久保允人、鶴殿平一郎、阪口雅弘、石戸聡で、後に岡田真理子が参加した。

戦略研究プログラムは基礎と臨床の二つの戦略プロジェクトで構成した。基礎戦略研究プロジェクトは3ユニットによって進められ、吉田尚弘UL (ユニットリーダー) はENU変異マウスを用いて免疫疾患の発症に関与する遺伝子の探索を、また徳永万喜洋ユニットリーダーは生細胞での一分子イメージング解析を、さらに齋藤博久ユニットリーダーは肥満細胞の遺伝子疾患発症機序の解析を進めた。ここには後に、岡田峰陽 (生体内イメージング)、田中貴志 (炎症の制御機構)、ヒルデ・シェルートル (Hilde M. C. Cheroutre) (腸上皮リンパ球の解析) が加わった。臨床戦略研究プロジェクトも、3ユニットからなり、アレルギー研究の石井保之、自己免疫疾患研究の上阪等、細胞治療・移植医療研究の藤井眞一郎が、それぞれの疾患に焦点を絞って開発研究を進めた。後に、アレルギー治療研究へ川上敏明が加わった。

特別研究プログラムは、国内と外国人招聘の各プログラムを設置した。国内招聘特別研究プログラムは、自己資金で研究を進める外部研究者にセンターでの研究場所を提供するもので、さきがけ研究代表者で制御性T細胞の機能解析を進める堀昌平 (後にTL (チームリーダー)) と、文科省科研費特定研究代表者で、人工リンパ節の創出を進める渡邊武がユニットリーダーとして活動した。

一方、Distinguished International Research Unitを設置し、センター内に長期的に外国人研究者 (スジャータ・モハン (インド 免疫インフォマティクス)、ウィレム・バン・エウィック (オランダ 胸腺環境)、ミゲル・ビダル (スペイン 免疫エピジェネティクス)、アンドレイ・リボシュキン (ロシア 核移植クローンマウス)、ヒルデ・シェルートル (アメリカ 環境応答)) が滞在し、

センターの国際化、文化交流を発展させた。

そのほか、外部機関の研究者をオープンラボとして招聘し、共同研究を進めた。これには、アレルギーの粘膜免疫制御の解析を進める辻典子（産業技術総合研究所）、腸内細菌とエピゲノム解析を進める土肥多佳子（国際医療センター）、小児アレルギーのコホート研究をする松本健司（国立成育医療センター）の3チームを設けた。

また、免疫研究と他の領域とを結び付けるような学際的な研究分野を開拓・展開するため、若手研究者（40歳以下）のキャリアパスの一環として、YCI（Young Chief Investigator、上級研究員）を設けた。YCI研究者は、5年間にわたって独立して学際的研究を進めるとともに、領域内外の複数のメンターの指導を受ける極めてユニークな若手育成制度で、ノーベル賞受賞者デビッド・ボルチモアやサイエンス誌主幹ブルース・アルバート氏らもこの制度を絶賛した。YCIラボは、センター内にホスト研究室を決め、施設機器などをホストラボと共有して研究を進める。これまで六つのYCIラボが設定された。長谷耕治（環境エピゲノム研究）は、腸内細菌など環境による腸管免疫のエピゲノム制御を解析した。中岡慎治（免疫システム数理モデル研究）は、免疫応答やアレルギー疾患の動的な数理モデルの解析を行った。金田勇人（幹細胞研究）は幹細胞の老化機構とステムネスを解析し、伊川友活（免疫細胞再生研究）は造血幹細胞からリンパ球への運命決定機構を解析した。北見俊守（細胞エネルギーシステム研究）は免疫系でのエネルギー代謝を解析、城口克之（統合ゲノム研究）はバーコードシステムを使った少数細胞でのトランスクリプトーム解析をそれぞれ進展させた。

センターの運営体制

センターの運営に関する重要事項の審議・決定をする会議としてGD（グループディレクター）会議を2週ごとに開催した。その決定事項を報告し、さらにセンター運営について全リーダーで話し合うTL（チームリーダー）会議を月に一度開催した。また、必要に応じて、センター長と副センター長（平野、斉藤）で作る重要事項決定会議を設けた。

評価・諮問委員会（Advisory Council）

センターの研究の進捗を評価し、発展に向けて助言する評価・諮問委員会ACを設置した。評価・諮問委員は外国研究者12名を含む20余名で構成され、委員長はアラバマ大学のマックス・クーパー（Max D. Cooper、現エモリー大学）であった。研究分野ごとに6グループに分けて、各グループに4名程（半分は海外研究者）の評価委員を選定し、全評価委員が2年毎にセンター全体の評価委員会を開催し、その間の年にはグループごとに諮問委員会を開催することにした。毎年、外部委員に発表して助言を受け、最先端の研究レベルの維持を目指した。

センターの中央支援体制

センターでは、共通機器を各チームが使えるように、中央施設として備えてい

る。遺伝子・タンパク質解析施設を小原が担当し、細胞の蛍光解析のFACS（セルソーター）および蛍光顕微鏡の施設を斉藤が担当し、動物（主に遺伝子変異マウス）の作製維持を古関が担当した。遺伝解析では、センター独自の免疫系に特化したマイクロアレイ解析やDNA配列解析などができるよう整備し、FACS解析では世界で最も高性能な機器を備えた。FACSと共焦点顕微鏡については企業との共同研究ラボとして設置し、技術者が常勤する体制を取った。遺伝子変異マウスの作製維持も迅速で大規模なものとなり、全体として、他に例をみないほどに充実した施設となり、センターの研究推進を大きく支えた。

第3節 免疫研究の発展に貢献した成果

以下に、免疫・アレルギー科学総合研究センター（RCAI）で得られた主な成果を紹介する。RCAIとしての期間は12年であるが、研究自体は、当然のことに、その前後ずっと継続しているものが多い。これらの成果は、論文引用数からみた世界ランキングでは、理研は免疫学領域では世界3位にランクインし、免疫研究の発展に大いに貢献できた。

免疫を識る分野

（免疫のスタートポイントを発見）

免疫応答の始まりは、T細胞が樹状細胞などの抗原提示細胞上の抗原ペプチド・MHCを認識して活性化することである。T細胞と樹状細胞の境界面には免疫シナプスが形成され、その中心部が活性化を担うと考えられていた。しかし、免疫シグナル研究グループ（斉藤GD）は、境界面に100個ほどのTCR（T細胞受容体）が集まって小さな分子集合体、TCRマイクロクラスターができ、ここにシグナル分子がリクルートされ、活性化が始まることを発見した。つまり、

TCRマイクロクラスターが活性化を誘導する場であり、免疫シナプスは少し後になってから形成される。この研究は一分子解析チーム（徳永UL）との共同研究で一分子レベルでの顕微鏡解析によって可能となった。さらにT細胞活性化に不可欠な副刺激との関連を解析し、CD28を介する正の副刺激の持続的活性化はcSMACで誘導され、負の副刺激受容体CTLA4も同じ場所に集積してCD28と拮抗して正の副刺激シグナルを抑制することを明らかにした（図1）。

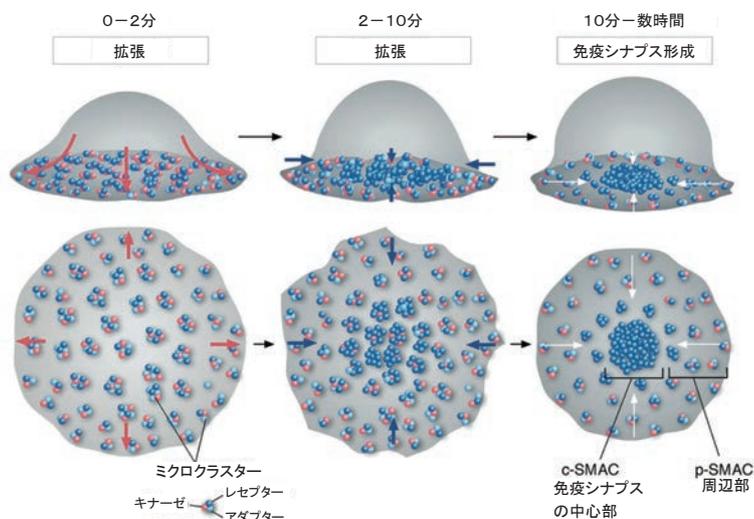


図1 T細胞が抗原を認識すると小さな分子集合体TCRマイクロクラスターを形成し、活性化を誘導する（左）。後にTCRは中心に、辺縁部には接着分子が集まり、免疫シナプスを作る（右）。

〈抗体産生に至るB細胞の活性化と分化の機構を解明〉

B細胞の活性化と分化は、抗体の産生、免疫記憶の制御に重要である。分化制御研究グループ（黒崎GD）では、B細胞活性化シグナルを担う種々のアダプター分子を同定し、その機能を解析した。B細胞活性化で最初に活性化されるアダプター分子BLNKを同定し、そこにリクルートされるBtkがPLC γ の活性化の制御をし、その下流で活性化されるErkがBlimp1の発現を調製して形質細胞の分化を制御することを明らかにした。一方、PI3Kの活性化を正と負に制御するアダプター分子としてBCAPとBANKを、またさらに細胞内カルシウムセンサーSTIM1を同定し、新たなB細胞活性化の機序を明らかにした。

〈制御性T細胞はFoxp3発現を記憶する〉

免疫を抑制的に制御し、自己免疫疾患や炎症を抑制する制御性T細胞は、Foxp3がマスター転写因子としてその分化を制御し、その欠損によって自己免疫疾患が誘導されることを免疫恒常性研究チーム（堀UL）が明らかにした。一方で、Foxp3の発現は、制御性T細胞でないT細胞にも一過性に誘導されるが、制御性T細胞として分化するためには、Foxp3発現が恒常的に高発現が維持・記憶されることと、特異的な遺伝子のエピゲノム変化を起こすことの両者が必要であることを明らかにした。

〈亜鉛は細胞内情報伝達を担う〉

生命機能に亜鉛は必須で、その欠損は成長障害や炎症など重篤な亜鉛欠乏症をきたす。サイトカイン制御研究グループ（平野GD）は、亜鉛の生体機能を亜鉛トランスポーター欠損マウスを作製して解析してきた。その結果、トランスポーターによる細胞内亜鉛の量変化を通してZnフィンガーを有する転写因子の機能の制御が行われ、種々の細胞の機能を制御することが判明した。さらに、カルシウムと同じように、亜鉛が細胞活性化においてセカンドメッセンジャーとしてシグナル伝達を担うことを示した。

〈抗ウイルス免疫の発動機構を解明〉

自然免疫を担う樹状細胞などは、ウイルス感染をトル様受容体（TLR）によって認識し、インターフェロン（IFN）を産生して、抗ウイルス免疫を誘導する。しかし、その誘導機構は不明であった。生体防御研究チーム（改正TL）はTLRからのシグナル系を解析し、TBK1とIKK ϵ とが相補的に働いて転写因子IRFを誘導してIFNを産生させることを見出した。また樹状細胞の中でもXCR1を発現する樹状細胞がCD8⁺T細胞を活性化させるサブセットであることを見いだした。

〈制御性樹状細胞が喘息を抑制する機構を解明〉

樹状細胞は通常、免疫賦活を行うが、樹状細胞機能研究チーム（佐藤TL）は、免疫応答に抑制的に働き、免疫寛容を誘導する制御性樹状細胞（DCreg）をマウスでもヒトでも同定し、TGF β を用いて*in vitro*でも誘導できることを見だし

た。DCregはIL12やIFNを産生せず、代わりにIL-10を産生して免疫反応・炎症を抑制する。誘導したDCregを移入することによって、移植片対宿主病（GvHD）や敗血症を抑制することに成功した。さらにTh2が誘導するアレルギー性喘息モデルでもDCregによって発症を抑制することができた。

〈抗がん免疫応答に重要な免疫細胞の同定〉

自然免疫研究チーム（田中TL）は、リンパ節内の外縁に存在するマクロファージのうち、特にリンパ洞（Sinus）に存在するCD169⁺マクロファージが自己の死細胞を認識して、自己寛容の樹立に重要な役割を果たしていることを示した。同様に、このマクロファージは、がん細胞についても、リンパ管を流れてきた死がん細胞を認識して取り込むことにより、CD8⁺T細胞による抗がん免疫を誘導する役割を担っていることを見いだした。

〈腸管免疫の細菌認識受容体を同定、ビフィズス菌由来の酢酸が細菌感染を抑制〉

粘膜系特に腸管には数多くの腸内細菌が生存し、免疫系と相互作用しているこ

とが知られるが、その分子機構はよく分かっていなかった。免疫系構築研究チーム（大野TL）では、腸上皮で、食物抗原などを取り込む役目をするM細胞を解析し、特異的に発現する分子GP2を同定し、これが大腸菌などを認識して取り込む受容体であることを発見した。さらに病原菌O157感染を抑制する腸内細菌叢を調べ、ビフィズス菌の出す酢酸が感染を阻止することを見だし、腸内細菌の産物が病原菌と免疫細胞を制御することを示した（図2）。

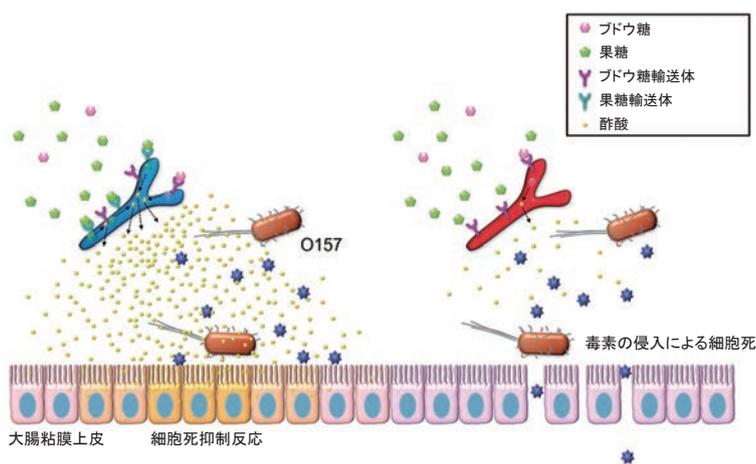


図2 大腸内でO157の感染を予防するビフィズス菌は、果糖を取り込む輸送体を持ち、これで十分な酢酸を産生することにより、O157による粘膜上皮の細胞死を抑制する（左）。一方、非予防株ではそれができず、毒素によって粘膜上皮の細胞死を起こし、体内に菌が侵入する（右）。

〈腸内環境のアンバランスが全身の免疫系を過剰に活性化〉

〈免疫を抑えるT細胞が、免疫促進のヘルパーT細胞に分化〉

粘膜免疫研究チーム（ファガラサンTL）では、すでに免疫応答が腸内細菌によって制御されることを明らかにしていたが、抑制性受容体PD-1を欠損したマウスでは、腸内の乳酸菌やビフィズス菌などの「善玉菌」が減りエンテロバクター菌などの「悪玉菌」が増加しており、それが産生されるIgAの質に変化を与えることが判明した。PD-1⁺T細胞がIgA産生を助ける役割をするが、PD-1欠損ではこのT細胞が正しく機能せず、細菌に反応しないIgAを多く作っていた。つまり、腸内細菌の質が全身の免疫系を制御していることが明らかになった。

さらにチームは、腸管ではFoxp3を発現する制御性のT細胞が、抗体産生を助けるヘルパーT細胞に変化するという可塑性を持つことを発見した。

免疫を創る分野

〈T細胞の骨髄前駆細胞および成熟に必須の遺伝子を同定〉

造血幹細胞からリンパ球への分化機構は、リンパ球への分化決定がなされる前駆細胞を同定することによって解析されてきた。T細胞とB細胞の前駆細胞としては、リンパ球共通前駆細胞 (CLP) の存在が報告されていた。免疫発生研究チーム (河本TL) は、一細胞器官培養の技術を使って一細胞からの分化を解析した結果、T細胞前駆細胞はT細胞と食細胞に分化できる能力を持つMyeloid (ミエロイド) -T細胞であり、B細胞もその前駆細胞はMyeloid-B細胞であることを発見した。これにより、従来のCLP説は覆された。さらにチームは、T細胞に特異的に分化するために必須の転写因子Bcl11bを同定した (図3)。

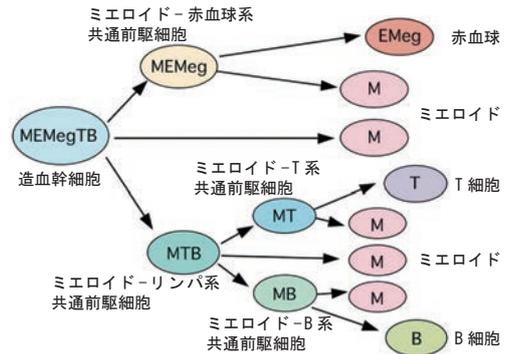


図3 T細胞とB細胞は、これまで言われたリンパ球共通前駆細胞 (CLP) から分化するのではなく、ミエロイド系細胞への分化能をもつミエロイド-リンパ系共通前駆細胞から分化することを発見した。

〈Tリンパ球分化の運命を決定する分子を発見〉

T細胞は、CD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞に分かれ、それぞれ機能的に異なるヘルパーT細胞とキラーT細胞になる。CD4/CD8細胞は胸腺の中で分化成熟するが、その制御の分子機構は分かっていなかった。免疫転写制御研究グループ (谷内GD) は、二つの転写因子ThPOKとRunxがこの制御をしていることを発見した。ThPOKはCD4⁺T細胞の分化に必須であり、分化を促進するのに対して、RunxはThPOKサイレンサーに結合して、ThPOKの発現を抑制して、CD8⁺T細胞の分化を制御することを見いだした (図4)。

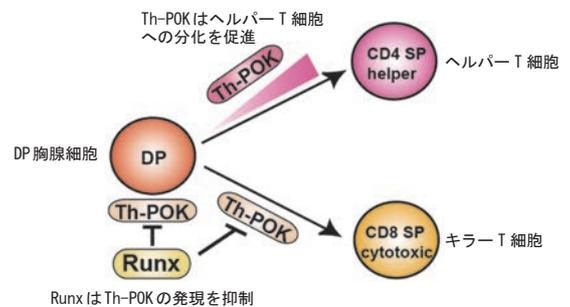


図4 胸腺内での機能T細胞が分化する仕組み。CD4ヘルパーT細胞は転写因子Th-POKによって分化が促進され、RunxはTh-POKの発現を抑制することによって、CD8キラー細胞への分化を促進させる。

〈FGF変異が関節形成異常を誘導する〉

免疫器官形成研究グループ (古関GD) は、繊維芽細胞増殖因子 (FGF) の変異によって、FGFのダイマー形成が阻害されてモノマーになり、その結果、関節形成の異常を起こすことを見いだした。FGFモノマーは細胞外マトリックスのヘパラン硫酸プロテオグリカンとの結合が弱くなり、発生過程の組織の中により拡散しやすくなり、関節の融合を誘導することが明らかになった。

〈免疫機能を持つ人工リンパ節の作製に成功〉

リンパ節は、免疫応答が開始される場所であり、B細胞が増殖・分化する胚中心と中心部分のT細胞領域からなる。この中で、抗原を取り込み提示する樹状細胞とT細胞の相互作用、T細胞とB細胞の相互作用などが時空間的に制御され、免疫応答が誘導される。免疫監視機構研究ユニット (渡邊UL) は、コラーゲンスポンジを支持体とし、支持細胞としてストローマ細胞、免疫応答を制御する樹

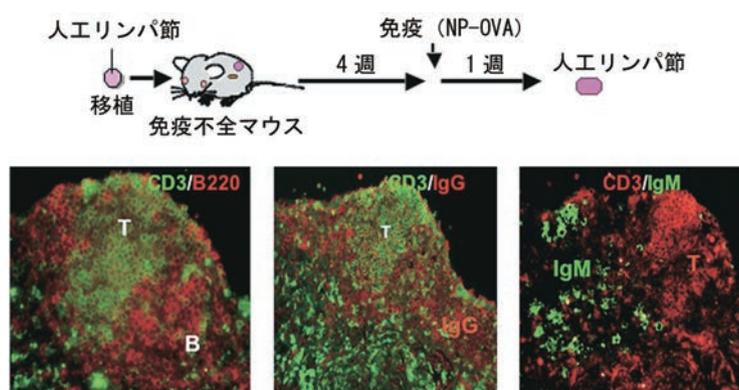


図5 コラーゲンスポンジを支持体とする人工リンパ節を、免疫不全マウスの腎皮膜下に移植すると、T/B領域の形成など正常リンパ節と同じ構築がなされ（下の写真）、抗原を免疫すると高い抗体産生が誘導された。

状細胞を加えて、人工リンパ節を創ることに成功した。この人工リンパ節を免疫不全マウスの腎臓皮膜下に移植すると、正常のリンパ節と同じ組織構築がなされ、抗原の免疫によって通常の100倍もの抗体産生が誘導されることが判明した。免疫能の低下や免疫組織が破壊された状態を、こうした人工リンパ節で回復できる可能性が生まれた（図5）。

〈免疫記憶を司る記憶B細胞の産生経路を解明〉

免疫記憶研究グループ（竹森GD）は、特定の病原体（抗原）に対して反応が強い高親和性と、反応が弱い低親和性の2種類の記憶B細胞が、免疫反応後の異なる時期に異なる性質を持つT細胞の助けによって産生されることを明らかにした。特に低親和性記憶B細胞は、B細胞が活発に増殖する胚中心が形成される前に産生されることが分かり、この低親和性記憶B細胞が、巧みに変異していく抗原に柔軟に対応していると思われる。

〈アレルギー発症を決めるゲノム領域とアレルギー体質の遺伝要因を同定〉

T細胞は種々のサブセットに機能分化する。IL-4を産生するTh2細胞は特にアレルギーの誘導と制御を行う。シグナルネットワーク研究チーム（久保TL）は、IL-4遺伝子座を解析して、DNase超感受性領域HS2がGATA3によって制御される重要なエンハンサー領域であることを見出した。実際、HS2領域を欠損するマウスでは、気道アレルギー応答とIL-4産生が抑制された。またアレルギー感受性と非感受性のマウスのゲノム解析から、IL-4制御の抑制因子Minaを、アレルギー体質の遺伝要因の一つとして同定した。

免疫を操る分野

〈NKT療法が肺がん患者で有効〉

NKT細胞は種々の疾患の発症に重要である。免疫制御研究グループ（谷口GD、センター長）はすでに、NKT細胞が糖尿病や肝炎の発症に重要であることを明らかにしてきたが、がんに対しても、動物実験で、悪性黒色腫の肺転移をNKT細胞が抑制することを明らかにした。さらに、実際にがん患者に適用し、千葉大学病院と国立病院機構との共同研究において、NKT細胞のリガンド α ガラクトセラミド（ α GalCer）をパルスした樹状細胞を用いて、化学療法、外科手術、放射線療法に抵抗性を示した肺がん患者17名の臨床試験を行い、がんの進展・再発・転移を防止し、平均生存期間の大幅な延長（対照群4.6カ月に対して治療群18.6カ月の延長）を得ることができた。とりわけIFN γ を大量に産生で

きる60%の患者においては、長期生存期間は31.9カ月に延長できることが分かり、2011年には進行肺がん、2013年には頭頸部腫瘍に対して、先進医療Bに認定された。また、NKT細胞の少ない患者には、ヒトiPSから誘導したNKT細胞が使えるようにすることが期待される(図6)。

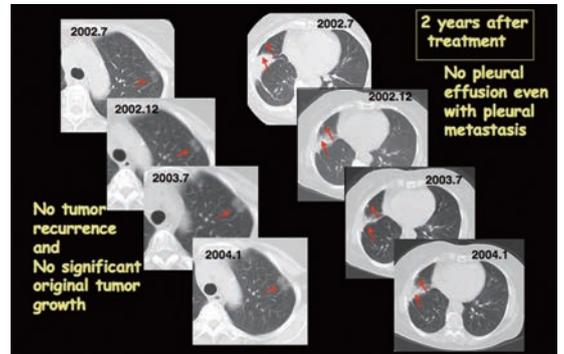


図6 NKT細胞療法による進行がんの抑制。α-GalCerをパルスした患者樹状細胞を戻す細胞療法によって、肺がん患者17名の臨床試験を行い、生存期間の大幅な延長が得られ、有効であることが示された。

〈ヒト化マウスを用いた白血病幹細胞の同定と抗がん剤抵抗性の原因の解明〉

ヒトの臍帯血由来の多能性幹細胞を免疫不全マウス(NOD/SCID/γc-KO)に移入することによって、ヒト疾患モデル研究ユニット(石川文彦UL)は、ヒトの正常なリンパ組織と免疫系を有する「ヒト化マウス」を樹立することに成功した。Btk欠損によるXLA免疫不全症の患者由来の幹細胞を移入して、患者と同じ疾患を再現することにも成功した。このマウスに白血病AMLを生着させ、抗がん剤治療を試すこともできた。その中から、白血病幹細胞を同定し、抗がん剤に抵抗性となって骨髄中に生き残ることを突き止めた。さらにこれを、強制的に細胞増殖するよう誘導して感受性を高め、治療できることを明らかにした(図7)。

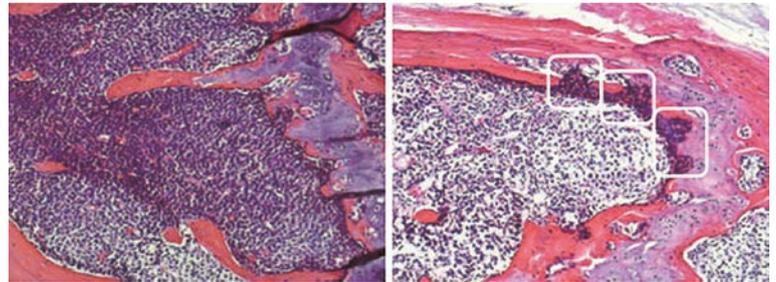


図7 免疫不全マウスにヒト幹細胞を移植した「ヒト化マウス」の作製に成功し、ヒト急性骨髄性白血病細胞を移植すると生着した(左図)。抗がん剤治療を行い、抵抗性になり骨髄中に生き残る白血病細胞の同定に成功した(右図)。

〈自然免疫と獲得免疫の両方を活性化させるがん免疫療法を開発〉

NKT細胞を活性化させることによって、自然免疫系のNK細胞と獲得免疫系のT細胞の両者を活性化でき、有効な抗がん免疫反応を誘導できることを、免疫細胞移植戦略研究ユニット(藤井UL)が明らかにした。これを発展させて、NKTリガンドと腫瘍由来のRNAを持つ「人工アジュバント細胞」を用いると、自然免疫・獲得免疫の両者を活性化できることが明らかになり、抗腫瘍免疫を誘導する次世代のがんワクチンとなり得る可能性を開いた(図8)。

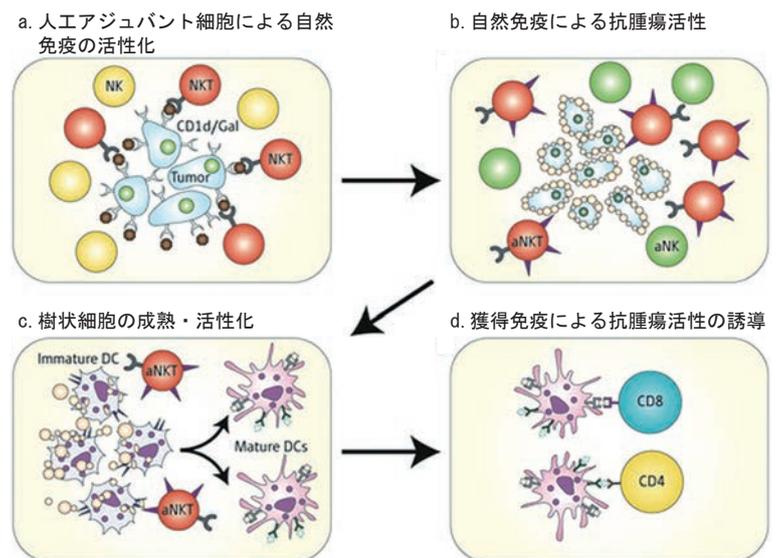


図8 人工アジュバント細胞による抗腫瘍免疫の活性化。(a)自然免疫の活性化: α-GalCerを提示した腫瘍細胞(人工アジュバント細胞)は、NK/NKT細胞を活性化する。(b)自然免疫による抗腫瘍活性: 活性化したNK/NKT細胞が腫瘍細胞を殺傷する。(c)樹状細胞の成熟化: 樹状細胞が腫瘍細胞片を取り込み、活性化NKTにより成熟化する。(d)獲得免疫による抗腫瘍活性の誘導: 樹状細胞は抗原特異的CD4/CD8細胞を活性化して抗腫瘍効果を示す。

〈スギ花粉症ワクチンの開発に成功〉

スギ花粉の主要抗原Cryj1とCryj2との融合分子を作製し、抗スギ花粉抗体と反応しないようにポリエチレングリコール（PEG）を結合させた新規花粉症ワクチンの樹立に、ワクチンデザイン研究チーム（石井TL）が成功した。このワクチンは、花粉暴露の前に投与すれば防御することができ、また、すでに感作されてIgEが高い状態でも、それ以上抗体を作らせないよう抑える効果がある。そのため、花粉症の発症前でも、発症後でも効果のあるワクチンと考えられ、鳥居薬品との共同研究で製品化が期待された。



図9 アトピー性皮膚炎モデルマウスの樹立と原因遺伝子Jak1変異の同定。活性化Jak1は皮膚バリア破壊を誘導し、アトピー性皮膚炎の初期発症には免疫系は関与しないことが判明した。

〈アトピー性皮膚炎モデルの樹立と、その原因遺伝子を同定〉

アレルギー免疫遺伝研究チーム（吉田TL）は、ENU誘導変異マウスの中から、常に痒がりアトピー性皮膚炎を発症するモデルマウスを樹立した。変異遺伝子の解析から、Jak1遺伝子に活性化変異が入っており、Jak1活性化がアトピー誘導の原因であることが判明した。発症過程の解析により、アトピー性皮膚炎の最初は、皮膚バリアの破壊によって起こり、発症は免疫細胞とは無関係であるが、その後の疾病の進展にはTh2反応やIgEなど免疫系が関与することが分かった（図9）。

〈原発性免疫不全症の原因遺伝子の解明〉〈免疫解析ゲノムデータベースの構築〉

RCAIが日本の原発性免疫不全症（PIDJ）を解析する中心となったことから、免疫ゲノミクス研究グループ（小原GD）では、全国からの患者サンプルを毎年200以上恒常的に解析し、これまで1500を超えるサンプル解析を行った。約30%は既知の遺伝子変異を含むが、3%には新たな変異を見いだしている。新規変異遺伝子に関しては、変異マウスモデルの作製も含めて、より詳細な解析を進めている。また、グループは、免疫系細胞の発現遺伝子プロファイルが検索できる遺伝子発現データベース（RefDec）を作製した。これは免疫系での遺伝子解析に大きく貢献している。

第4節 国内外の研究ネットワークを広げる

国際共同研究ネットワーク

国際共同研究を推進するために、国際招聘特別研究プログラムを創った。これは、共同研究を進めている海外研究者チームをセンター内に作り、数カ月間滞在してもらう制度で、センターの国際化に大きく貢献した。10年間で18課題22名（アメリカ13、スペイン、オランダ、オーストリア、アイルランド、イタリア、シンガポール3、ニュージーランド）がセンターで研究してきている。

RCAIは原発性免疫不全症の解明を促進し、2008年には、アメリカのNPO

ジェフリー・モデル基金の支援を得て、わが国初の「ジェフリー・モデル原発性免疫不全症診断・研究センター」が理研に設立された。また全国14大学・312病院、かずさDNA研究所と協力して、日本のネットワークを創り、原発性免疫不全症の病態解明、早期診断、根治治療のための活動をしてきている。さらにアジア9カ国と連携した原発性免疫不全症のアジア・ネットワーク臨床情報データベース（RAPID：Resource of Asia Primary Immunodeficiency Diseases）を構築した。

ヒト化マウスを用いてヒト免疫研究を進める国際プログラムMIWI（Medical Immunology World Initiative）を創設し、2017年現在も統合生命医学研究センターとして継続されている（連携先など詳細は次章第5節を参照）。

センターは国際的な研究活動と連携を維持発展させるために、世界的に顕著な研究を展開する研究所や大学とも国際連携を進めてきた。アメリカ・ラホヤ免疫アレルギー研究所、フランス・国立保険医学研究機構（INSERM）およびパスツール研究所、ドイツ・マックスプランク感染生物学研究所およびドイツ・リウマチ研究センター、アメリカ・ミシガン大学医学部、イタリア・パレルモ大学、シンガポール・A-STAR、ニュージーランド・MWC研究所などと定期的なシンポジウムを開催し、一部では研究員の相互の派遣による共同研究を推進した。

センター開催ミーティング

国際的な研究ネットワークを広げ、免疫研究領域での次世代を担う研究者を養成するために、RCAI国際サマープログラム（RISP）を開催している。世界各国から選ばれた大学院生や若いポストドクが40名集まり、免疫研究で国際的に著名な講師十数名の講義やスクール参加学生自らの発表を通して、ネットワークを創り免疫研究への議論を重ねている。参加者の一部（数名）はさらに1カ月ほど、インターンシップとしてセンターの関連研究室で実験研究を行い、実際的な共同



図10 次世代の免疫研究者を養成するRCAI国際サマープログラム（RISP）

研究への発展につながっている（図10）。

ハーバード大学医学部の学生数名をセンターに招待して2カ月間にわたり、シリーズのセミナーを受講し、実験や研究生活を送るインターンシップを毎年開催している。終了時には研究発表会と審査を行い、ハーバード大学の正式な単位となるプログラムとなっている。

免疫研究の中心的研究所として、センターは日本免疫学会と協賛して、毎年RCAI-JSI国際免疫シンポジウムを開催してきた。海外から先端的な免疫研究を進める講師を20名ほど招待し、参加者も400名を超える。免疫研究の領域では日本で最大のシンポジウムとなって定着している。

社会との連携活動

センターの中心的課題であるアレルギー疾患に積極的に取り組み、トランスレーショナルな臨床研究を展開するために、アレルギーの臨床研究の中心的病院である国立相模原病院と連携体制をとってきた。

センターが中心になってスギ花粉症に対する根本治療を目指したアレルギーワクチンの開発を進め、スギ花粉抗原を基盤とするワクチンに成功し、すでに述べたように、臨床応用を目指し鳥居薬品株式会社と協定を結び、センター内に理研-鳥居連携研究チームを創り、具体的に推進した。

NKT細胞を活性化させることによる抗腫瘍活性の誘導を目指し、千葉大学病院と国立病院機構との共同研究を進め、肺癌患者を、NKT細胞のリガンドである α ガラクトシルセラミド (α GalCer) を表面に提示した自己の樹状細胞を投与する臨床フェーズ試験を展開してきた。大変顕著な抗腫瘍効果が見られ、その後肺癌のみならず、他の腫瘍へも適用を拡大している。

理研ベンチャーもセンターから2社産み出した。一つは、動物のアレルギーを検査する動物アレルギー検査株式会社、もう一つは、NKT細胞リガンド α GalCerなどを封入したリポソームをGvHDや自己免疫疾患などの医療に応用することを目指すレグイミュン (REGiMMUNE) である。ともにセンターでの研究から発したもので、着実に発展している。

このように国際的にも極めて高い評価を受けていたRCAI (免疫・アレルギー科学総合研究センター) であったが、2013年に組織改革で統合され、統合生命医科学研究センター (IMS) の一部となり、2017年現在も絶えざる歩みを進めている。