

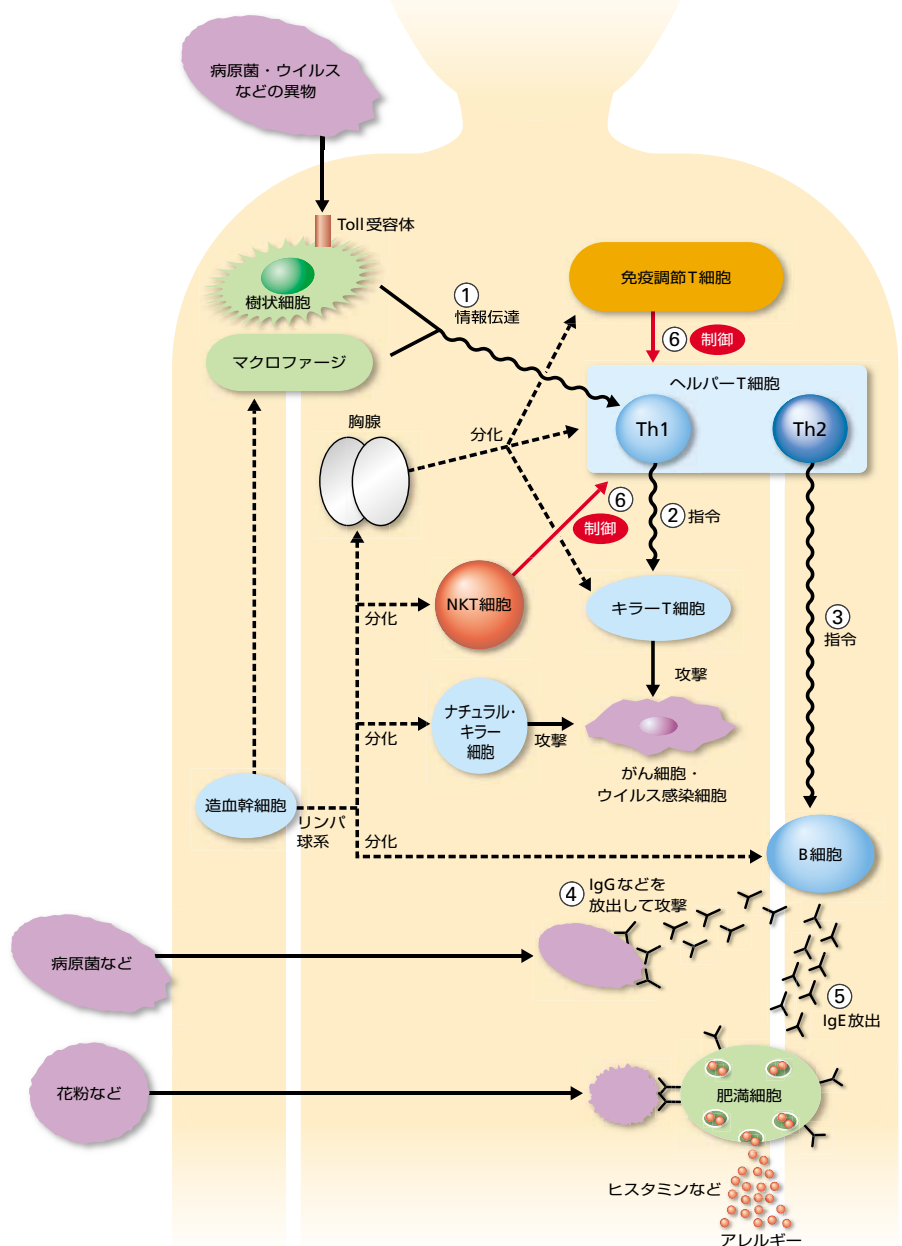
RIKEN
PUBLIC RELATIONS OFFICE
2-1 Hirosawa, Wako, Saitama,
351-0198 Japan
phone: 048-467-8349(direct)
fax: 048-462-4715
koho@postman.riken.go.jp
http://www.riken.go.jp



免疫の戦略

—分子からシステムへ—

横浜研究所
免疫・アレルギー科学総合研究センター
センター長 谷口 克



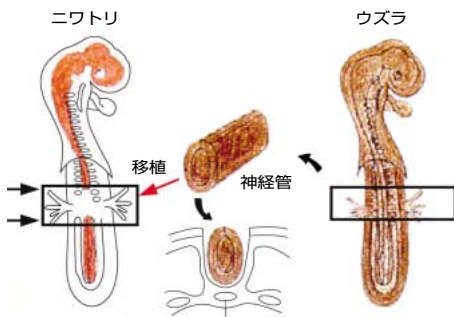
免疫の戦略

—分子からシステムへ—

横浜研究所
免疫・アレルギー科学総合研究センター
センター長 谷口 克

「私たちの免疫系は、遠い未来に出現する未知の病原体に対しても、駆逐できる用意がすでにできています」。理化学研究所 横浜研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター (RCAI) の谷口 克センター長は、1000兆種類もの異物に反応できるといわれる免疫系の多様性を、こう強調する。ただし、このような多様性を生み出す仕組みにより、免疫反応をつかさどるリンパ球が作られる過程で、自分の組織に反応するリンパ球もできてしまう。それらの大部分は胸腺という器官の中で排除されるが、一部は末端のリンパ組織に出ていく。「免疫系を構成する全リンパ球の6%は自分の組織と反応し、攻撃しようとするものです。それを制御しているのが、免疫制御系です。この免疫制御系の仕組みが壊れると、自己免疫疾患やアレルギー、がんが発症するのです」と谷口センター長は解説する。RCAIでは、免疫制御系の研究により、これらの自己免疫病の治療法や、免疫細胞・臓器移植における拒絶反応の制御法の開発を目指している。谷口センター長が、免疫学の最新動向とともに、今後の研究戦略を語る。

図①: ニワトリ・ウズラキメラの実験



● 非自己を排除するシステム

●
今までの免疫学は、免疫系の情報伝達をつかさどる分子を探る“情報科学”でした。今後はその情報科学を受け継ぎ発展させて、“細胞の集合体”である体のシステム全体の機能を探ることが重要です。免疫系を含めた体のシステム全体が、いかに形成されて、機能を持ち、維持されているのか。そこにどのようなメカニズムが働くと、システムが壊れていくのか。すなわち、それが病気の原因です。免疫系を含めた体のシステム全体を探ることで、病気の治療法も明らかになるのです。

まず、免疫とは何か？ 歴史を振り返って考えてみましょう。14世紀の半ば、ヨーロッパでは天然痘やペストの大流行により、人口の約3分の1が亡くなるという大きな出来事がありました。当時、聖ヨハネ騎士団というキリスト教の団体が、伝染病の患者看護のボランティア活動に専念しました。これらの人たちは、運の良い人と悪い人に分かれました。大部分は運の悪い人で、患者から感染して亡くなってしまいました。しかし中には運の良い人が

図②: ニワトリ・ウズラキメラの成鳥 (網谷政江氏の提供)



羽と脚を支配する神経はウズラ、免疫系はニワトリ。



谷口センター長

いて、感染しても軽く済み、しかも一度感染すると同じ病気には二度とかからない。これが「免疫」として人類に認知される結果になったのです。

1796年、エドワード・ジェンナーはこの免疫という現象を実験的に証明する「種痘」を開発しました。免疫システムを利用した病気の予防法を人類が最初に開発した記念すべきイベントですが、実は人体実験によって成功したわけです。

こうした経緯から、免疫は感染症から生体を守るシステムであると理解されてきたのです。しかしやがて、免疫は感染症から生体を守ることが必ずしも第一義的ではないことを示す例が出てきました。

図①は、そのことが証明された有名な実験例です。ニワトリとウズラの胎児は、発生の初期にはほぼ同じ大きさです。ウズラ胎児から、羽が生えてくる部分の神経管を切り取って、ニワトリの同じ部分に移植します(ニワトリ・ウズラキメラ:キメラとは2個以上の受精卵に基づく体細胞から成る単一個体)。するとウズラの羽を持ったニワトリが生まれます。図②の左のニワトリは、無事育っている成鳥です。右は別のニワトリですが、生後50日を経過



拒絶反応で垂れ下がった羽、まひした脚。

すると羽が垂れ下がって脚もまひして立たなくなっていきます。左のニワトリもいずれは右のニワトリのようになり、両方も最終的には死んでしまいます。死因は、ニワトリの免疫系がウズラの組織を自分のものではないとして排除したからです。

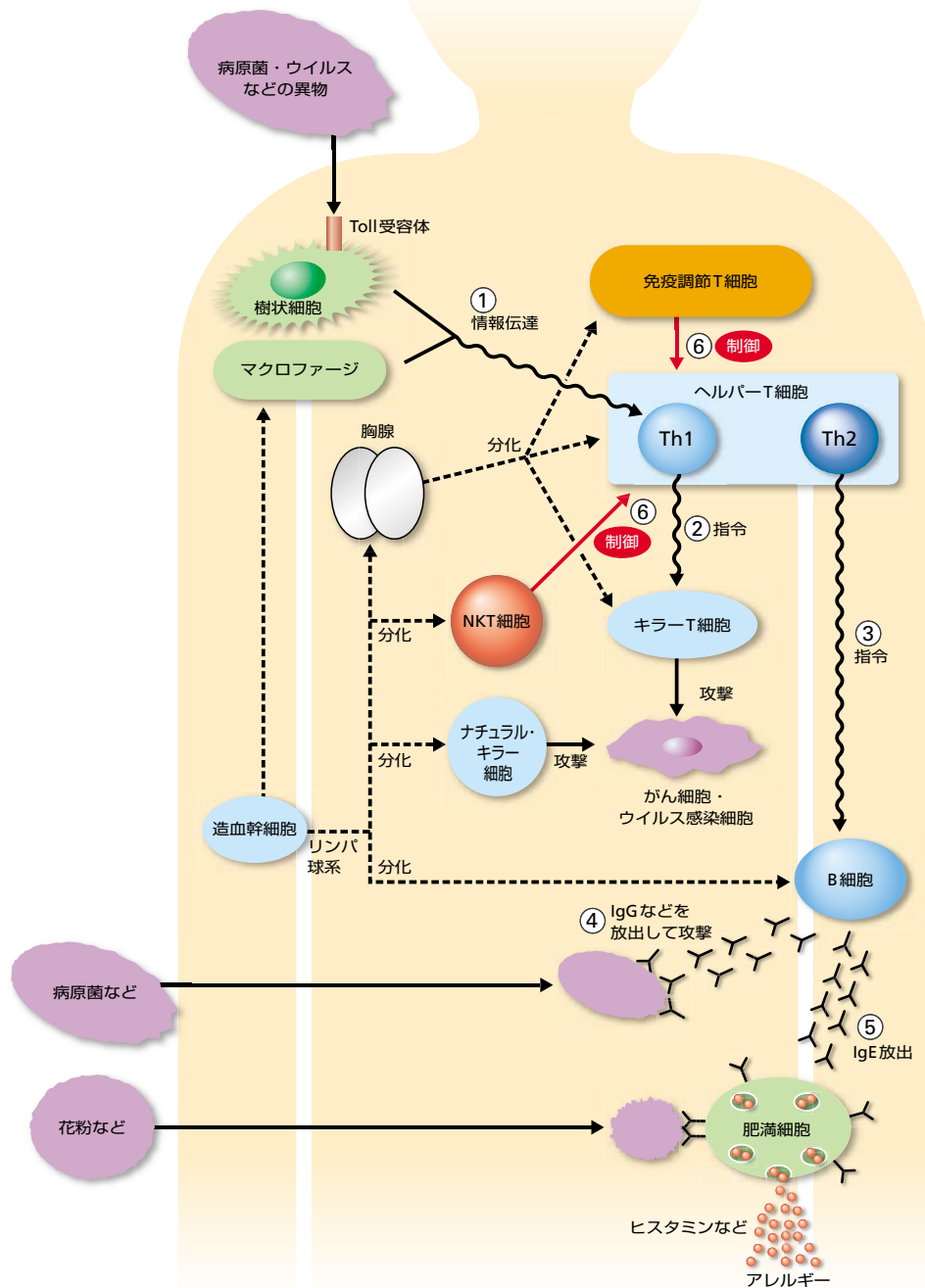
自分でないもの、つまり非自己を排除することが、実は免疫の本来的な意義なのです。感染症から生体を守る働きは、自分以外のものであるウイルスや細菌を免疫系が排除した結果、感染症にならないで済む、と説明できるわけです(図③)。

なぜ免疫制御系の研究か？

免疫学的な自己と非自己の選別は、心臓の近くにある胸腺という臓器で行われます。足や手などの長い骨の骨髓に、リンパ球のもととなる造血幹細胞があります。この造血幹細胞が分化して胸腺に行くと、細胞表面に免疫系のアンテナの役目をする受容体が現れます(図④)。

リンパ球の受容体の形が極めて多様性に富んでいて、さまざまな異物に反応するわけです。ただし、染色体の中に、それぞれの受容体の完全な設計図となる遺伝子があるわけではないのです。受容体の部品の遺伝子しかありません。リンパ球が作られるときに、部品の遺伝子をランダムに組み合わせて受容体を作ることにより、多様性が生まれるのです。これが、利根川進先生が発見し、ノーベル賞(1987年医学・生理学賞)を受賞した免疫系の多様性を説明する遺伝子再構成メカニズムです。

これらの部品の組み合わせの法則はランダムなので、まったく予想がつかない組み合わせができます。このようにして1000兆



図③：免疫系の仕組み

病原菌やウイルスの侵入に対して、まず①マクロファージなどの細胞が働き、ヘルパーT細胞に異物の情報を伝える。

ヘルパーT細胞にはTh1とTh2の2種類がある。②Th1はキラーT細胞に指令を出してウイルス感染細胞やがん細胞を攻撃させる。

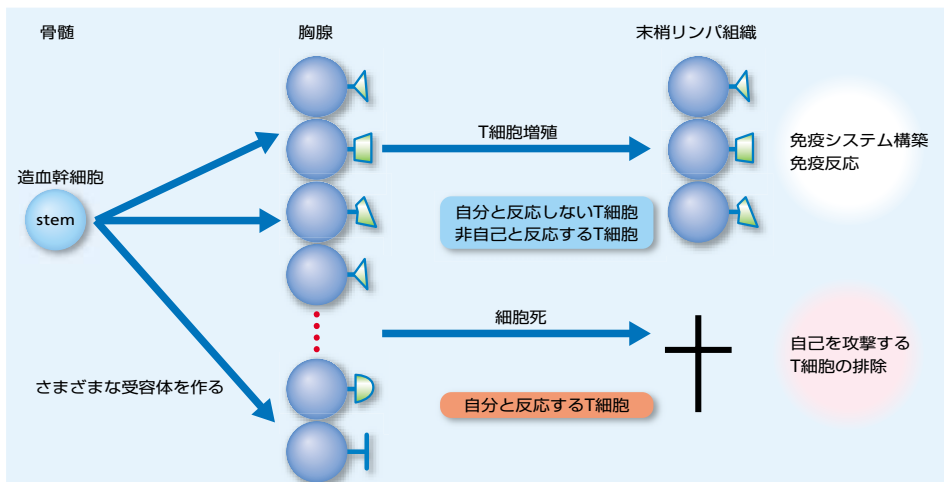
③Th2はB細胞に指令を出す。④指令を受けたB細胞は免

疫グロブリンG(IgG)などの抗体を放出して、病原菌を攻撃する。

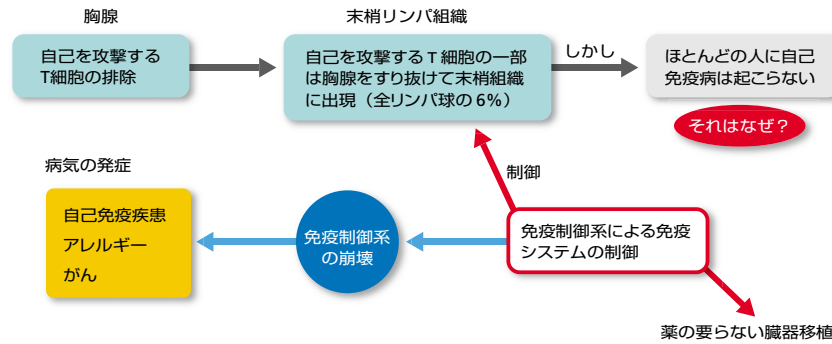
⑤アレルギーは、免疫グロブリンE(IgE)を受け取った肥満細胞が花粉などを捕まえ、ヒスタミンを放出して起きる。

⑥免疫調節T細胞やNKT細胞はヘルパーT細胞などに働き掛けて、免疫系全体を制御していることが解明され始めた。

図④：免疫系における自己・非自己の確立メカニズム



図⑤：免疫制御研究の必要性



図⑥：免疫調節T細胞による皮膚移植実験（坂口志文氏の提供）



もの多様性が生まれるのです。これはほぼすべてのものに反応するといってもいい。現在、地球上に存在しないものに対してでも、皆さんの免疫系は反応できます。

しかし胸腺で作られたリンパ球(T細胞)の90%近くは自分と反応します。この自分と反応するT細胞が末梢のリンパ組織に出て行って免疫系を構成すると、自分を攻撃することになってしまいます。そこで、いったん作ったT細胞のうち、自分と反応するものを胸腺の中で殺すシステムがあります。自分と反応しないもの、逆にいえば異物(非自己)と反応するものが、末梢のリンパ組織に出て行って免疫系を構成するのです。こうして、T細胞の大部分は自分以外のものと反応することになります。

ところが、自分と反応するT細胞が100%完全に胸腺の中で殺されるわけではありません。そのため、末梢リンパ組織へは、自分と反応するT細胞も出てきます。末梢リンパ組織に存在する全リンパ球の約6%が自分を攻撃する細胞です。しかし、ほとんどの人が自己免疫病にならないのは、免疫制御系が存在しているためです。免疫制御系の仕組みが壊れると、自己免疫病が起こり、自己免疫疾患やアレルギー、がんが発症します(図⑤)。このメカニズムはすでに実験的に証明さ

れています。この免疫制御系をコントロールすることによって、副作用が問題となるような従来の免疫抑制剤を使わない臓器移植も可能になるだろうと思います。このような意味で、今後、免疫制御系の研究が極めて重要になると思います。

● 免疫調節T細胞とNKT細胞

● 免疫制御系のリンパ球として、坂口志文先生(免疫寛容研究チーム・チームリーダー)が発見した免疫調節T細胞と、NKT細胞(谷口センター長が発見)の2つが知られています。どちらも発見されたのは1980年代半ばですが、つい最近やっとその機能が非常に明確になってきました。

図⑥は免疫調節T細胞の働きを示すマウスへの皮膚移植の例です。左は免疫調節T細胞を加えたもの、右は加えていないものです。右は免疫系が働いて移植された皮膚を拒絶しますが、免疫調節T細胞を加えると、左のように白いマウスに黒い皮膚を「生着」させることができます。移植された皮膚が体の一部として機能し続けることができるのです。

この免疫抑制系のシステムがどのようにして出来上がるのかは、これまで分かりませんでした。今年になって、坂口先生が免疫

抑制のマスター遺伝子FOXP3の存在を『Science』2003年1月10日号(オンライン版)に発表しました。非免疫調節T細胞にマスター遺伝子FOXP3を導入すると、すべて免疫調節T細胞に変わります。この方法で、免疫制御系の免疫調節T細胞を人為的にたくさん作ることができ、これを臓器移植の患者さん、あるいは自己免疫疾患の患者さんに導入すれば、免疫制御系を活性化できるという意味で、非常に注目されています。

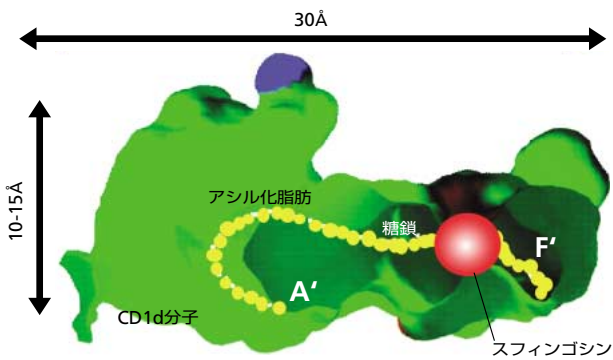
一方、NKT細胞は免疫制御機能をつかさどるリンパ球で、リウマチや1型糖尿病などの自己免疫病の発症に関係していることが分かっています。さらに臓器移植や細胞移植のときにも重要であり、NKT細胞が欠損すると生着しません。あるいはアレルギー制御、がんの発症制御、さらにはマラリアなどの難治性感染症にも、NKT細胞が重要であることが分かってきました。

図⑦はNKT細胞が移植に重要であることを示す研究例で、ラットの膵臓にあるベータ細胞をマウスの肝臓内に移植した写真です。ベータ細胞はインシュリンを出す細胞で、インシュリンというホルモンの働きが低下すると糖尿病になるわけです。現在、糖尿病の患者さんは約600万人ともいわれています。糖尿病の患者さんに

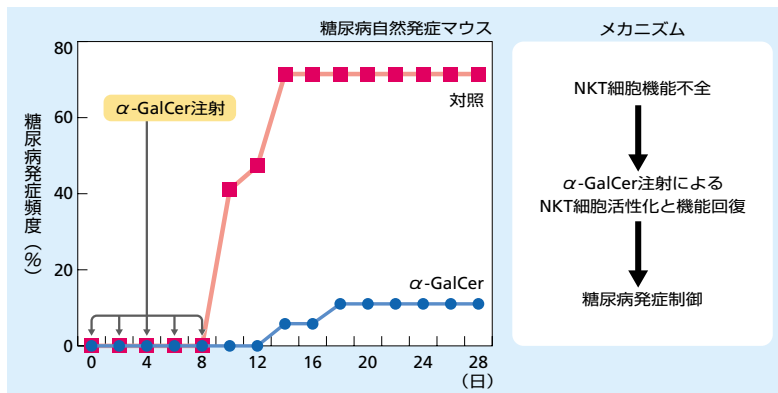
図⑦：ラットの膵臓ベータ細胞をマウスの肝臓内へ移植(120日後)



図⑧：アルファガラクトシルセラミド糖脂質 (α -GalCer) の構造 (Kawano et al, Science278:1997)



図⑨： α -GalCer注射による自己免疫性糖尿病発症の制御



ベータ細胞を移植することにより、糖尿病を治療する研究が進められています。しかし移植しても免疫系に拒絶されてしまつては困ります。

NKT細胞が存在する正常なマウスでは、図⑦(左)にあるように120日間以上、移植したベータ細胞が生着します。NKT細胞だけが欠損したマウスでは生着しません(中)。しかし、この欠損マウスにNKT細胞を移植すると、正常なマウスと同じように生着します(右)。このような実験で、NKT細胞は移植に不可欠な細胞であることが分かったのです。

私たちは、このNKT細胞を特異的に活性化するアルファガラクトシルセラミド糖脂質 (α -GalCer) を発見しました(図⑧)。また、すべての細胞の表面には、その個体共通のマークとなるタンパク質、MHC (主要組織適合抗原) がありますが、このMHC分子上に α -GalCer が結合すると、免疫抑制系が活性化することが分かりました。そして糖尿病を自然発症するマウスに α -GalCer を含む薬を注射するとNKT細胞が活性化して、自己免疫性の糖尿病を治すことができました(図⑨)。

このように、当センターにおいては、坂口先生が発見した免疫調節T細胞、あるいはNKT細胞を制御することによって、自己免疫病や臓器移植、さらにはがんの治療法の開発など、チャレンジングなプロジェクトを開始できていると思っています。

免疫によるがん治療

では次に、がん治療の研究についてお話しします。がん細胞は、正常な細胞が変化して増殖能力が活性化したものです。

もともと自分の細胞なので、免疫で治すことが非常に難しいのです。

体外にリンパ球を取り出して培養・加工し、再び体内に導入して治療する「免疫細胞療法」が行われ始めています。この治療法は、一部のがんでは非常に効果を発揮しています。

図⑩左は上顎がんの症例で、口の中から頭の上の方を見た画像です。鼻腔の両側には副鼻腔がありますが、画像左側の副鼻腔に上顎がんができています。この患者さんの顔面の動脈へ免疫細胞を何回も注射することによって、図⑩右のように上顎がんを小さくすることができました。これまでの治療法では、顔面にがんができると、顔の一部を切り取ったり、あるいは眼球を取ったりする手術が必要でした。これからは、免疫細胞療法を行った後に、小さくなったがんを取り除く治療法が重要になるだろうと思います。また、この免疫細胞療法を改良して、さらに強い抗がん作用を持つ免疫細胞を開発することもできるでしょう。

例えば、図⑪は α -GalCer によりNKT細胞を活性化したがん免疫療法のマウス実験です。左の肝臓の細胞には、黒い色素を持つメラノーマというがんができています。がんができたこの段階から治療を

開始しても、右上の画像のように1週間後には完全にがんを退治できます。

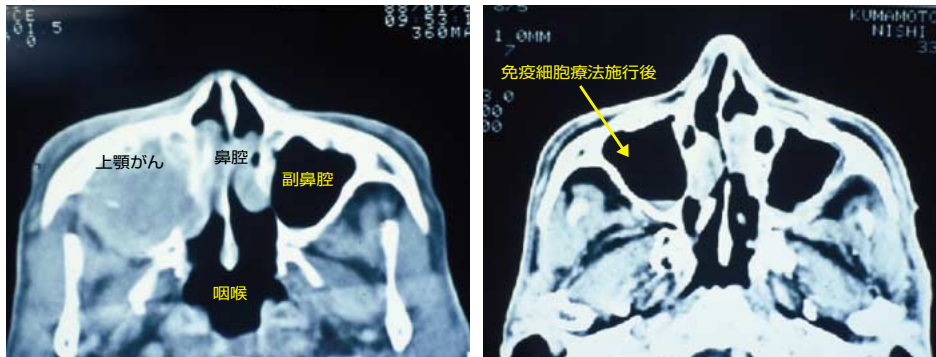
この治療法はヒトの一部のがんに対してもすでに臨床試験が行われています。図⑫は肺がんの臨床試験の例ですが、マウスのモデル実験と同じように、非常に強い抗がん反応を起こすことが分かりました。今後は、次の臨床試験段階になります。

アレルギー発症の要因

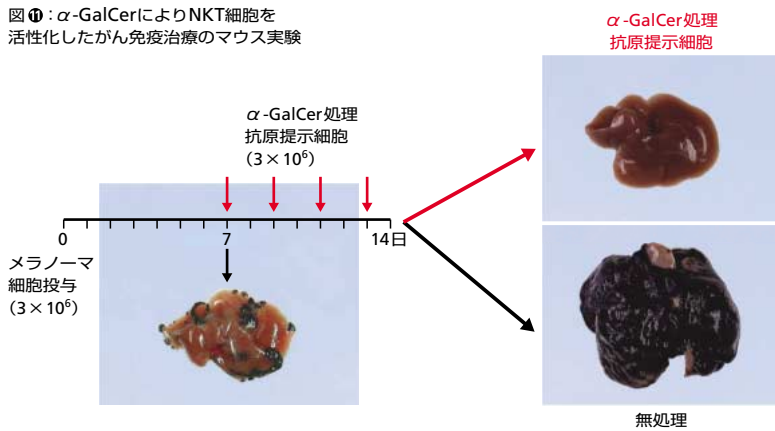
最後にアレルギーの研究についてお話しします。現在では、国民の約3分の1が花粉症やぜんそくなどのアレルギーを発症しています。ところが、今のところアレルギーに対する明確な治療法はありません。

アレルギー現象は、20世紀の初めにオーストリアのクレメンス・フォン・ピルケーが発見しました。その後、1964年に石坂公成・照子夫妻によって、アレルギーの原因物質が免疫グロブリンE (IgE) であることが突き止められました。約40年も前に原因物質が発見されたのに、なぜアレルギーの治療法が開発されないのか？ それは、アレルギーでは人間は死なないことから、製薬業界などの協力が得にくいことが、大きな

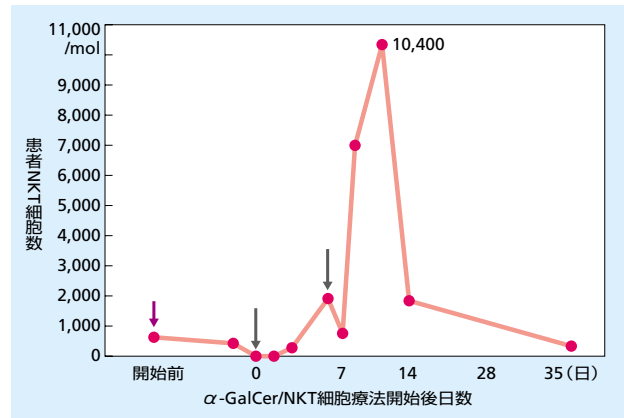
図⑩：免疫細胞療法によるがん治療例 (石川孝氏の提供)



図⑩： α -GalCerによりNKT細胞を活性化したがん免疫治療のマウス実験



図⑪： α -GalCerによりNKT細胞を活性化したヒト肺がん免疫治療の臨床試験



原因の1つだと私は思っています。もう1つの原因は、アレルギーが環境因子によって極めて大きな影響を受けることです。

図⑫は、1984年に東京都に住んでいた方々に行ったスギ花粉に対する抗体の保有率の年齢別調査データです。1945年を境にして、戦前生まれの人にはほとんどアレルギーがなく、戦後に生まれた人にアレルギーが明らかに多いことがわかります。さらに、1970年以降に生まれた成人では70~80%の人が花粉症にかかっています。

アレルギーの発症は、大きく4つの要因が考えられています(図⑬)。まず遺伝素因です。花粉の情報を免疫系に伝えるMHC分子などは、遺伝的に親から子供に伝わります。環境要因としては、自動車、特にディーゼル車から出る大気汚染物質が問題です。さらに花粉量の増大という問題もあります。戦後、国がスギをたくさん植林しました。その植林したスギの大部分が、花粉を大量に放出する年齢に達しているという、誠に具合の悪い状況になっています。

細菌感染が減少したこともアレルギー

の原因だと考えられます。50~60代の方は、子供のころ、ほとんどの同級生が鼻を垂らしていたことをご記憶だと思いますが、今ではそのような感染症がなくなりました。原因は生活環境がきれいになったことです。さらに食肉に含まれる抗生物質がかなりの要因を占めています。ブタなどは幼児期に抗生物質を飲ませないと、大きくなるまでにほとんどが死んでしまいます。その抗生物質を食物連鎖で人間が取り込んでいるのです。

さらに食生活の変化も要因として指摘できます。昔は青魚をたくさん食べていたのが、最近では肉を食べる機会が増えました。青魚にはエイコサペンタエン酸(EPA)というアレルギーを抑制する物質が含まれています。

● アレルギーは克服できるか?

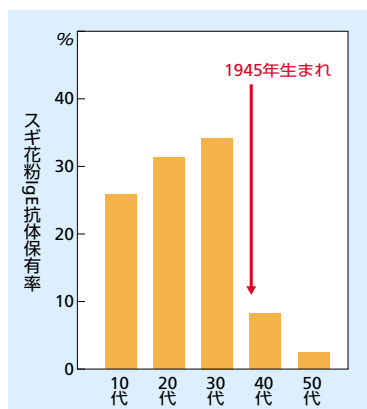
● では、当研究センターが取り組んでいる3つのアレルギー研究戦略をお話ししましょう。

1つ目は、遺伝素因に関する研究です。アレルギー発症にかかわる遺伝素因であ

るMHC分子は親から優性遺伝しますが、劣性遺伝の遺伝子も発症に関係していると考えられます。その劣性遺伝子を、マウスを使って探っています。染色体に変異を引き起こすENU(エチルニトロソウレア)という化学物質を餌に混ぜてマウスに食べさせると、1個の生殖細胞の染色体に100個以上の変異が生じます。100系統のマウスを作って、3世代にわたる掛け合わせを行い、約3,200匹のマウスを得ます。第3世代では、両親から同じ劣性遺伝子を引き継ぐことにより、9,244個の劣性遺伝子が形質として現れる計算です。この中からアレルギー症状のマウスを探し出し、アレルギー発症にかかわる劣性遺伝子を検索します。

2つ目は、肥満細胞や好塩基球の研究です。これらの細胞からヒスタミン、ロイコトリエン、プロスタグランジンなどの化学物質が出てアレルギー症状を引き起こします。ところが、この化学物質がどのように分泌されるのか、まったく分かっていません。肥満細胞の中にはヒスタミンなどの化学物質が入った顆粒があります(図⑭)。この顆粒がどのような刺激を受けると放出

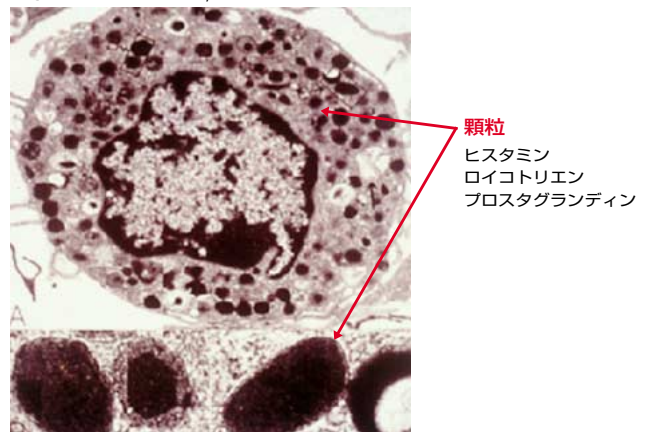
図⑫：東京都住民の年齢別スギ花粉抗体保有率(1984年)

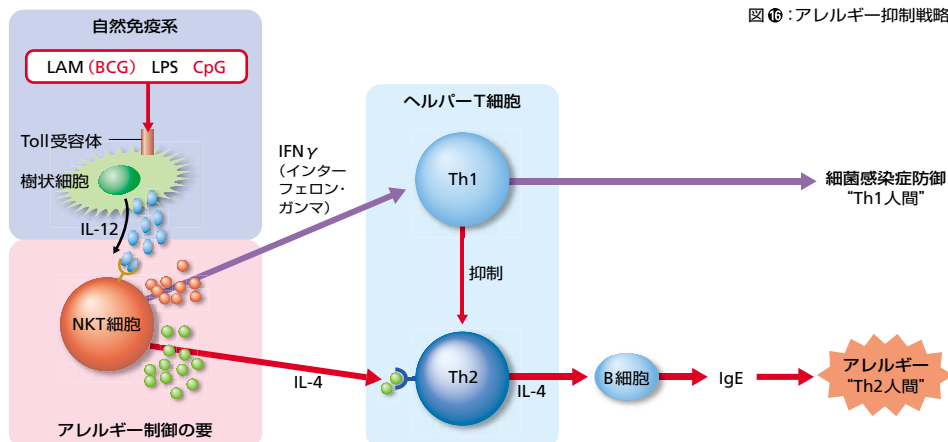


図⑬：アレルギー発症の4大要因

- 1 遺伝素因 (MHC分子など：親からの遺伝)
- 2 環境要因：大気汚染 (ディーゼル排気など) 花粉量の増大
- 3 細菌感染の低下 豚肉、養殖魚、鶏肉など食物に含まれる抗生物質 生活における衛生環境
- 4 食生活の変化 青魚から肉食への変化 青魚のEPAがアレルギーを抑制 EPA：エイコサペンタエン酸

図⑭：肥満細胞 (Saito H., Blood100:3861.2002)





されるのか、研究を行っていきます。

3つ目は、アレルギーの抑制メカニズムの研究です。これまで免疫グロブリンE (IgE) によってアレルギーが発症するメカニズムは解明されてきましたが、アレルギーを抑制する方のメカニズムはほとんど研究されていません。

では、IgEの生産はどのようにして抑制されるのでしょうか。

B細胞から放出されるIgEがアレルギーを引き起こすことを、石坂先生が発見しました。このB細胞にIgEを作るように働き掛けるのはヘルパーT細胞です。ヘルパーT細胞には、Th1細胞とTh2細胞があります。B細胞に働き掛けるのはTh2細胞の方です。Th1細胞は、Th2細胞の働きを抑制してアレルギーの発症を抑えます(図16)。このTh1細胞は本来、細菌感染の防御に必要な細胞です。ところが、私たちの環境がきれいになったために細菌感染の機会がめっきり減って、Th1細胞が働く機会が少なくなってきています。こうしてTh1細胞の割合が減って、Th2細胞が増えています。皆さんがTh2細胞の優位な“Th2人間”になっているから、アレルギーが増えているのです。現代のきれいな環境の中でTh1細胞の優位な“Th1人間”になるのは、極めて難しいことです。皆さんに“汚いことの勧め”をしなければいけません。

“Th1人間”になるには、自然免疫系が非常に重要です。一度かかった感染症にはかかりにくくなるような、後天的に獲得した防御機能を「獲得免疫」と呼ぶのに対して、生物が生来持っている防御機能は「自然免疫」と呼ばれます。自然免疫の研究は、日本が世界をリードしている分野です。

例えば、大阪大学微生物病研究所の審

らしずお 良静男先生が自然免疫系の樹状細胞でToll受容体を発見しました。このToll受容体は極めて原始的といえるもので、植物からハエに至るまで、Toll受容体に似た受容体があります。植物やハエでは、カビや細菌に対する受容体です。例えばショウジョウバエの場合には、この受容体に刺激が来ると、細胞に抗菌物質を出すように指令を出します。

ほ乳類になるともう少し進歩して、免疫系の仕組みが複雑になります。受容体の指令を受けた細胞が放出するのは、直接カビや細菌を攻撃する物質ではなく、ほとんどは免疫系を刺激する伝達物質サイトカインの働きを促す物質です。受容体の種類も増えて、現在までに10種類が見つかっています。それぞれの受容体は、グラム陽性細菌やグラム陰性細菌、あるいはRNAやDNAに反応するというように、受容体の種類によって反応するもののパターンを区別していることが分かりました。

私たちは、自然免疫系を利用したアレルギーワクチンを開発するために、いくつかの試みを行っています。例えば、“Th1人間”にするための複合物のテストをしています。アレルギーを抑制する物質インターフェロン・ガンマの放出を促し、アレルギーの原因物質IgEを作る指令となるインターロイキン4 (IL-4) が放出されないように働く複合物を探索している最中です。ある物質の組み合わせが理想に近いアレルギーワクチンになるという結果が得られつつあり、開発を進めています。

自然免疫系を直接刺激する物質としては、予防接種のBCGが知られています。しかし、平成15年度から小・中学生へのBCGの一律の集団接種は行われなくなり

ました。

私たちは、大人のボランティアにBCGを注射して、スギ花粉の抗体の変化を調べました。すると抗体が劇的に減り、大部分の人はアレルギー症状が改善することが分かりました。顕著な例では、花粉症のシーズンにステロイドを3カ月使っていた人が、3週間の使用に短縮できました。今後、このように有効性のあるアレルギーワクチンを、製薬企業の方とも協力して開発していく必要があると考えています。

アレルギーにかからないために

最後に、皆さんにアレルギーにかからないための心得を紹介しましょう。子供のころに細菌感染を頻繁に繰り返した人には、アレルギーにかからない人が多いという疫学的な調査があります。幼児期から過敏に清潔にするのはよくないようです。むしろ細菌感染しやすい、いわば不衛生な環境で育った方がアレルギーにかかりにくいことが、疫学的調査で示されています。

また、生後1年の免疫系が出来上がったころにBCGを接種することは有効でしょう。乳酸菌飲料を毎日取る。これは子供のときもそうですし、大人になってからもヨーグルトなどを食べることが重要だと思います。医者に警告することですが、小児期にはなるべく抗生物質を使用しないことが重要です。これらのことを、ぜひ参考にさせていただきたいと思います。

以上、免疫学の最新動向と当センターの今後の研究戦略についての話を終わります。

(2003年2月12日「第16回 理化学研究所と企業の懇親会」における講演より) ■

免疫・アレルギー科学総合研究センター(RCAI)は、平成13年度に設立されました。現在、横浜研究所(横浜市鶴見区)に建設中の研究棟が、平成15年9月末に完成する予定です。最上階の7階部分に6万匹のマウスを飼育する無菌施設を設けます。マウスはすべて体外受精で生まれたものを搬入して、極めて高いクリーン度を保ちます。当センターの定員は153名(任期制)、研究チーム数は19。研究チームは、当センターに課せられた使命を果たす中核研究プログラムと、主に若手研究者を中心とした創造的研究推進プログラムに分かれています。さらに、企業との連携で中央支援・中央機器体制を築き、研究活動を支えます。

当センターの重点研究課題は、次の3つです。

1) アレルギー制御：

国民の3分の1が花粉症を発症している現状などを受け、アレルギーの根本的な治療法・予防法の開発を目指します。

2) 自己免疫疾患発症の制御：

免疫系が自分の組織を攻撃する自己免疫疾患の発症メカニズムを解明し、その制御を目指します。これは免疫システムの仕組みを探る上でも重要な研究テーマです。

3) 免疫細胞移植や臓器移植の制御：

これは再生医療とも関係する研究課題です。再生医療では他人の細胞から組織や臓器を作り上げて移植することも考えられていますが、その際には免疫系の拒絶反応が起きます。免疫細胞・臓器移植における免疫系の拒絶反応の制御を目指します。

当センターの大きな特徴は、治療法を研究し、実際に臨床の場で使う基盤技術を開発することを目的の1つに掲げていることです。例えば、免疫細胞移植にかかわる臨床技術は今後の再生医療に必須ですが、他の研究機関・企業は取り組んでいません。アレルギーワクチン療法の開発も、製薬企業が本格的に取り組んでいない課題です。さらに今後、治療が難しい免疫疾患を回避するための予防法の研究にも取り組む予定です。

免疫・アレルギー科学総合研究センター研究棟の完成予想図



理研ニュース別冊

Special Issue

発行日——平成15年7月
編集発行——理化学研究所 広報室
〒351-0198
埼玉県和光市広沢2番1号
phone: 048-467-8349 [ダイヤルイン]
fax: 048-462-4715
koho@postman.riken.go.jp
<http://www.riken.go.jp>
『理研ニュース』はホームページにも掲載されています。

デザイン——勝井三雄+中野豪雄 [勝井デザイン事務所]
株式会社デザインコンピビア
制作協力——有限会社フォトンクリエイト
再生紙(古紙100%)を使用しています。