

免疫記憶の研究を通して 免疫異常による疾患の治療法を追究

千葉大大学院 医学研究院 中山俊憲^{としのり}研究室

健康な人間ならば、空気中の無数の微生物を吸い込んでも、体に異常は生じない。これは、免疫によって、体外から侵入した微生物が排除されているからだ。更に免疫は、1度侵入した異物を記憶して2度目以降の侵入に備える「免疫記憶」という機能も持っている。頼りになる半面、根本的な治療法が確立されていない疾患の原因になることもあるという、厄介な存在だ。免疫学の第一人者である千葉大大学院医学研究院の中山俊憲教授は、免疫記憶の成立の謎に迫っている。最先端の研究について聞いた。

フローチャートで分かる中山俊憲研究室

大学院生の 主な出身分野

医学部

獣医学部

薬学部

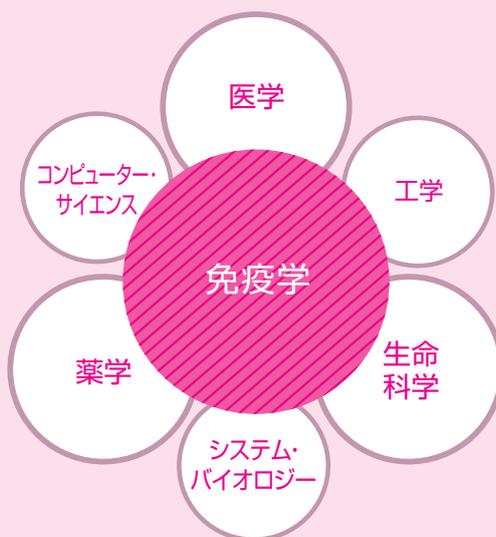
理工学部

工学部

など

◎人間の生命の維持に密接にかかわる免疫について研究する学問であるため、医学系の学問や生物学、応用化学などを修めた学生が多く集まる。中国やインドネシア、バンラデシュなど、アジアを中心に各国から留学生を受け入れている。

研究にかかわる 学問分野と研究内容



◎免疫の仕組みを解明するために不可欠な医学、薬学、生命科学の他、コンピューター・サイエンスや工学、生命を成り立たせる仕組みを解明しようとする学問であるシステム・バイオロジーとも関連が深い。

研究成果と 社会のかかわり

アレルギー性
疾患の
治療法の提案

自己免疫
疾患の
治療法の提案

新型ワクチンの
開発

など

◎免疫記憶に関する研究データを基に、免疫異常によって生じる疾患の治療法を提案している。また、新たなワクチンの開発にも貢献している。

治療への情熱と粘り強さが求められる

免疫学が求める学生像

生物に対する好奇心

病気を治そうとする強い意志

自ら道を切り開こうとするチャレンジ精神

生物の体には、不思議なことがたくさんあります。病原微生物に感染する仕組み、進化や遺伝の仕組みなどは、今では当たり前のようなことも、かつてはよく分かっていませんでした。それらが解明されたのは、医学や生物学など様々な学問分野の研究者が、謎に挑んできたからです。私が研究している免疫学でも、なぜそうなるのかが分からない現象によく出会います。例えば、記憶T細胞という免疫の中核を担う細胞があります。スギ花粉症の患者からは、スギ花粉に過剰な免疫反応を起こすという記憶が刻まれた記憶T細胞が検出されますが、それがなぜつくられるのかは分かっていません。そこで私たちは、どこかにあるはずの答えを求めて、実験を続けることとなります。原動力となっているのは、生物に対する好奇心です。

実験では、狙い通りの結果が得られることはほとんどありません。マウスにどの薬品や物質を用いても、何の反応も起こらないことが続きますが、研究を前進させるには諦めずに取り組みする必要があります。病気を治そうという強い意志を持ち、誰も出来なかったことを実現しようというチャレンジ精神にあふれた皆さんの挑戦を待っています。

高校生へのメッセージ

高校時代は、多くの人が人生のおおまかな方向性を決める大切な時期です。そこで、大好きなものを見付け、打ち込んでほしいと思います。大好きなことが見付かれれば、卒業後の進路や社会で取り組みたいことも見えやすくなるはずですし、ものごとに熱中して取り組む経験によって、大きな達成感と自信も得られると思います。



中山俊憲 教授

なかやま・としのり 千葉大学大学院医学研究院長・教授。同大副学長。同大学院博士課程教育リーダーディングプログラム「免疫システム調節治療学推進リーダー養成プログラム」コーディネーター。東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。アメリカ国立癌研究所研究員などを経て、現職。第14回アポトジャン・アメリカ国立癌研究所研究員などを経て、現職。第14回アポトジャン・アメリカ国立癌研究所研究員などを経て、現職。『実験医学増刊 免疫記憶の制御と疾患治療』（羊土社、共編）など。

研究を志したきっかけ

多くの謎を自分の手で 解き明かしたいと 新しい学問分野に挑戦

自然に囲まれて育った私は、子どもの頃から生き物に親しみを感じていました。そのため、図鑑を読むのはもちろん、昆虫や植物の観察にも熱中しました。高校でも、最も好きな科目は生物でしたから、大学では生物について専門的に学びたいと考えるようになったのです。進路については、理学部生物学科と迷いましたが、医学部医学科に決めました。

それは、臓器や血液など、最も身近な存在である人体の仕組みを網羅的に学べることにまず魅力を感じましたし、病気を治療して社会に貢献したいという思いもあつたからです。医学部医学科で学ぶ内容の中でも、免疫に特に関心を持ちました。免疫とは、病原微生物など、体外から侵入した異物を見付けて排除し、自分の身を守る機能で、人体の健康を保つために不可欠です。ただ、免疫は従来、感染症などと一緒に研究されており、免疫に特化した研究を行う免疫学は、私の学生時代には新しい

研究概要

免疫の根幹である 免疫記憶の 全貌解明に取り組む

学問分野でした。そのため、教科書は毎年のように改訂されていました。つまり、他の学問分野よりも多くの謎が残されていたのです。それを自分の手で明らかにしたいと、私は免疫学の研究を志しました。

免疫が正常に機能している状態で、異物に侵入されると、それを攻撃する抗体がつくられます。抗体をつくらせる原因となる異物を、抗原といいます。抗原が病原微生物で、抗体よりも早く増殖してしまえば、病気を発症することになるわけです。免疫は、1度侵入した抗原を覚えており、同じ抗原が再度侵入すると、対応する抗体を素早くつくり、抗原を駆除します。そのため、例えば、麻疹に1度かかったり、麻疹の予防接種をしたりすれば、麻疹には2度とかからないか、かかったとしても症状が軽くなります。ただ、抗体は抗原と一対一で対応しているので、麻疹ウイルス抗体は、別の抗原を駆除できません。更に、インフルエン

免疫学は、私の学生時代には新しい

免疫学は、私の学生時代には新しい

ザウイルスのように、複数の型を持つ病原微生物では、型の数だけ感染する危険性が高まります。

免疫が抗原を記憶する機能を免疫記憶といい、私たちはその研究に力を入れていきます。例えば、免疫記憶をつかさどる細胞である記憶T細胞の実態を突き止めようとしています。免疫を主に担うのは、リンパ球内にあるB細胞とT細胞という2つの細胞で、T細胞からの指令によって、B細胞が抗体をつくります。記憶T細胞は、T細胞の一種で、他種のT細胞より寿命がずっと長いことが分かっています。だからこそ、免疫記憶は何十年も維持されるのです。

記憶T細胞がいつどのように発生するのか、なぜ長生きをするのかなどは不明です。記憶T細胞は培養器ではつくれませんが、記憶T細胞になる前段階の細胞であるエフェクターT細胞は培養でき、これをマウスの体内に移植すると、1か月程で記憶T細胞が観察できるようになります。そこで私たちは、記憶T細胞が定着したマウスを用いて、投与する薬品の種類や分量を変えるなど、様々な条件の下で実験を繰り返して、

記憶T細胞の性質を観察しています。

免疫記憶の研究は、免疫の根幹を解き明かす研究なので、そのデータは多くの治療に応用できます。例えば、免疫の過剰反応によって生じるアレルギー性疾患や、免疫が本来防御する対象である自分の体内組織を攻撃してしまう自己免疫疾患は、今のところ対症療法しかありませんが、

記憶T細胞の研究が更に進めば、根本的に治せるようになると思います。なぜならば、免疫に異常な働きをさせている記憶T細胞が特定されれば、選択的にそれらを排除できるようになるからです。また、疾患に対する記憶T細胞の性質を強められれば、より強力なワクチンの開発にもつながるでしょう。医学に携わる者として、大きなやりがいを感じる研究です。

研究の成果

難治性疾患の原因を分子レベルで検討し新治療法に生かす

私たちは近年、2〜3年に1つ程のペースで、免疫記憶と密接にかかわる新たな細胞や物質、機能を発見し

ています。例えば、2013年には、

記憶T細胞を含めたT細胞の中にある「EZH2」という分子に、免疫の過剰反応を抑制する機能があることを突き止めました。この分子の機能が弱いと、免疫が暴走してしまうので、それがアレルギー性疾患などの要因になることは十分に考えられます。そこで、疾患との相関を把握することを急いでいます。

また、免疫にかかわる疾患の発症原因について、新たな仮説も提唱しています。例えば、T細胞の一種であるヘルパーT細胞には、1型と2型がありますが、従来は1型と2型のバランスが崩れることで、アレルギー性疾患や自己免疫疾患が起きると考えられていました。しかし、免疫記憶の仕組みを分子レベルで研究した結果、私は、1型や2型が何らかの事情で病原性に変異することが、発症原因ではないかと考えるようになりました。一朝一夕に結論は出せませんが、私の仮説が正しければ、今までにない角度から治療法を検討できるようになるでしょう。

難治の病気に苦しむ患者を1人も多く救えるように、今後も研究を続けていきたいと考えています。

用語解説

1 病原微生物

細菌やウイルスなど、感染症の原因となる微生物のこと。

2 抗体

体内に侵入した異物を追い出すために出来る、異物への対抗物質。例えば、結核菌に対抗する抗体は、結核菌抗体という。

3 麻疹

子どもに多い、発疹性の急性感染症。麻疹ウイルスに感染して発症する。はしか。

4 アレルギー性疾患

抗原に対して抗体が過剰に反応することで生じる疾患。気管支喘息や花粉症など。

5 自己免疫疾患

自分の体の構成成分に反応する抗体やリンパ球などを持続してつくり出してしまったために起きる病気の総称。慢性甲状腺炎や溶血性貧血など。

免疫制御の基礎として 遺伝子のデータを収集



小久保 幸太さん

こくぼ・こうた 千葉大大学院医学研究院修士課程1年。千葉県立佐倉高校卒業。

Q なぜこの研究分野に進んだのですか

A 私は、生物学を専攻していた大学の学部時代に、免疫学に興味を持ちました。それは、アレルギー性疾患などが免疫の異常から生じることを知り、自分を守ってくれるはずの免疫が、疾患の原因となることに衝撃を受けたからです。私自身が花粉症なので、他人事ではありませんでした。

一方、免疫は本来味方なのですから、制御できるとも思いました。その

の方法を研究したいと、私は中山教授の研究室の門をたたいたのです。

Q 中山教授の研究室での研究内容を教えてください

A 免疫記憶における遺伝子の役割について研究しています。何らかの抗原に対する記憶を持つ記憶T細胞、つまり成熟した記憶T細胞の遺伝子の発現パターンを、どの抗原に対する記憶も持たないT細胞、つまり未熟な段階にあるT細胞の遺伝子の発現パターンと比較し、前者において活性化している遺伝子を探します。成熟した記憶T細胞でのみ活性化していた遺伝子なら、免疫記憶と関係がある可能性があるため、本当に関係があるのかどうかを確かめられるように、私は2通りの実験を行っています。

1つめの実験では、成熟した記憶T細胞においてのみ活性化していた遺伝子を、未熟なT細胞に人工的に導入します。そして、様々な条件下で実験を重ね、遺伝子を導入された細胞の、抗原に対する反応を観察します。抗原に対して素早く反応する細胞は、導入された遺伝子によって免疫記憶を身に付けたわけですから、その遺伝子は免疫記憶に関与していることとなります。2つめの実験は、成熟した記憶T細胞でのみ活性化していた遺伝子を、DNAから欠損させたマウスの観察です。その遺伝子がなくなることで、何らかの免疫が失われたり、弱められたりしていれば、欠損させた遺伝子と免疫記憶との相関が考えられます。

私の研究は、免疫記憶の成り立ちを探る基礎研究であり、このデータを蓄積していけば、免疫をコントロールする研究の土台になると期待しています。

Q 高校生へのメッセージをお願いします

A 大学での学びでは、状況に応じて自ら判断し、決めること

とが求められます。例えば、授業で分からないことがあれば、先生に質問したり、図書館で調べたりと、自分で行動する必要があるのです。「そんなこと、信じられない」という人には、大学のオープンキャンパスに参加してみることをお勧めします。模擬授業を受けたり、大学生と直接話したりすることを通して、大学の学びがどのようなものか、そこで何が必要なのか、肌で感じる事が出来るでしょう。

主体性は、すぐには身に付きません。そこで、皆さんには、高校時代から学校の予習や復習、部活動の練習などに、自分で工夫しながら取り組んでほしいと思います。大学入学後に、きつと役立つはずですよ。

私の高校時代

勉強と部活動の両立で自己管理能力が身に付く

●高校時代、私は卓球部に所属しており、部活動が週6日ありました。練習を終えて帰宅するのはいつも夜でしたし、疲れてもいましたから、勉強時間が思うように取れませんでした。そこで、少ない時間に効率よく勉強できるように、計画を立てました。例えば、毎日学校から帰ったらすぐに机に向かって夕食までの1時間は勉強することにし、部活動の朝練習がない日には、本来朝練習がある1時間を勉強に充てたのです。また、どれほど疲れていても、その日に出された課題にはその日のうちに取り組むという決まりもつくりました。それらを続けるうちに成績が上がりました。自分のやり方は間違っていないという自信が持てるようになりました。

すべきことの優先順位を付け、時間を管理して取り組む習慣を高校時代にしっかり身に付けたことは、大学での学びにも大学院での研究にも、とても役立っています。