

拠点長

審良 静男

Shizuo Akira

免疫学の基礎研究を究め、 免疫疾患の解明を目指す研究拠点

免疫学は、微生物感染から我々の体を守る生体防御のメカニズムを研究する学問である。免疫システムは病原体を排除する上で必要不可欠であり、免疫システムの異常は、自己免疫疾患、アレルギー反応といった様々な疾患の原因となる。大阪大学は免疫学に強い伝統を持っているが、IFReCは、国内外から優れた研究者を採用し、かつイメージングサイエンス(画像科学)、バイオインフォマティクス(生体情報学)の最先端の研究者との共同研究を積極的に取り入れ、免疫システムの全容を明らかにして、免疫に関連する病気の克服を目的としている。

■ 基本情報(2015年度)

拠点長：審良 静男

主任研究者(PI)：27名(内 外国人研究者数5名、女性研究者数1名)

その他研究者：100名(内 外国人研究者数35名、女性研究者数15名)

研究支援員：66名

事務部門：部門長 阪口 薫雄

スタッフ 39名(内 英語対応者割合54%)

サテライト機関・連携機関：京都大学再生医科学研究所、理化学研究所統合生命医科学研究センター、医薬基盤・健康・栄養研究所、

Pohang University of Science and Technology(Korea)、

Seoul St. Mary's Hospital, Catholic Medical Center(Korea)、

Indian Institutes of Science Education and Research(India)、

Maurice Wilkins Centre, The University of Auckland (New Zealand)

URL : <http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp>

主な研究成果

- 1 新たな免疫調節機構の発見**
 身体を守る免疫反応の代表である炎症の微調整をする仕組みが、二つの異なるアプローチから発見された。
- 2 免疫をコントロールする制御性 T 細胞の重要性**
 制御性 T 細胞 (Treg) の発見によって“免疫制御”の新たなコンセプトが生まれた。Treg を利用して、^{がん}癌や自己免疫疾患治療への応用が広がる。
- 3 寄生虫との戦いは続く**
 その多くが熱帯・亜熱帯に特有の疾病でありながら、地球温暖化と人間活動の国際化さらに輸送システムの発達で世界に感染の脅威が広がっている寄生虫病の発症メカニズムを探る。
- 4 新たなワクチン開発を目指して**
 ワクチン（予防接種）といえば古くから行われてきた医療行為である。その原理が、ようやく分かってきた。
- 5 腸は重要な免疫器官である**
 腸の中は外界と接したもう一つの体内といえるかもしれない。腸内において感染から身体を守る独特の仕組みを解き明かす。
- 6 MRI で免疫反応を見る**
 MRI は、今や免疫学でも重要なツールである。IFReC では、世界最先端の MRI テクノロジーを用いて、免疫システムを単一細胞のレベルで追跡する。
- 7 生体イメージングで^{こつそしょうしょう}骨粗鬆症を見る**
 骨粗鬆症において重要な働きをするのが“骨を食べる免疫細胞”破骨細胞。最新イメージングで破骨細胞を観察し治療につなげる。
- 8 神経の変調は身体に影響する**
 “病は気から”といわれて何となく納得してきた私たちが、神経が免疫に及ぼす影響が科学として解明された。

論文情報

総論文数	1090 報
トップ 10% 論文	27.3%
トップ 1% 論文	5.3%
国際共同研究論文	46.4%
(データベース : WoS 2007-2015 年)	



背景はリンパ球成熟の場であるマウス脾臓の^{ひそう}顕微鏡像と抗原提示を受けた T リンパ球に形成される免疫シナプス

〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘 3 番 1 号 大阪大学 IFReC 研究棟 2 階
 Phone: 06-6879-4275(総務) 06-6879-4917(会計) 06-6879-4777(企画室)
 Email: ifrec-office@ifrec.osaka-u.ac.jp

はじめに

免疫学は 19 世紀から本格的に発展した。種痘(天然痘の予防接種)を開発したジェンナー、狂犬病や様々な感染症治療への道を拓いたパスツールなどは度々教科書にも登場する存在だ。その後も、各時代の先端的な科学や分析法を取り入れながら、現代の免疫学へとつながっている。例えば、培養法の発達により様々な病原菌(コレラ、チフス、赤痢など)が分離され、光学顕微鏡により病原性微生物が同定された。そして、電子顕微鏡の発明はウイルスの存在を明らかにした。その後、分子生物学、遺伝学、コンピュータサイエンスなどの手法を取り入れながら免疫学は今日の隆盛を迎えたのである。

大阪大学における感染症、免疫学研究は江戸末期に適塾を開いた緒方洪庵が大阪で広めた種痘を起源としている。その後 1960 年代における医学部教授、山村雄一の流れをくむ研究者たちは、大阪大学における免疫学研究の中心をなしてきた。その研究のピークの一つとして、岸本忠三らによるサイトカイン、インターロイキン 6 (IL-6) の発見があげられる。岸本らのグループは、IL-6 が多くの免疫炎症反応の原因物質であることを解明した。一方 1990 年代以降、審良静男らは、樹状細胞など自然免疫を担う細胞がトル様受容体 (TLR) と呼ばれるタンパク質群によって病原体を感知することを突き止め、感染から炎症に至る仕組みを解明した。

しかし、これまでの免疫学研究の多くが、主に体内より取り出した細胞を用いて行われた。そのため、実際に生きている動物の体内において複雑なシステムがどのように機能しているかという免疫の全体像を描くには至っていなかった。

IFReC は、2007 年の WPI 研究拠点設立時から、病原体感染や自己免疫疾患、さらにはがん細胞に対する免疫反応とその制御を目標に研究を推進してきた。すなわち、個々の免疫細胞の動きを明らかにしつつ、免疫という全身で起こる生体反応を深く理解することである。いわば、生体内における「免疫の統合的な理解」を目標としてきたのだ。

そのためには、生体反応における無数ともいえる

免疫細胞の動態をダイナミックに可視化(イメージング)し、その動きを追跡していくことが必要となる。更に同時かつ多彩な免疫反応を解析するための技術が必要とされる。IFReC では、これらの新しい課題に取り組むために、免疫学、バイオイメージング、バイオインフォマティクス各分野の優れた研究者が集積し、融合研究を進めることとした。

以下に紹介する研究は、この 10 年間に IFReC の研究者が発表しためざましい研究成果の一部である。

1 新たな免疫調節機構の発見

審良 静男 (PI)、岸本 忠三 (PI)

我々の身体は様々なタンパク質の働きで営まれている。免疫反応において重要な役割を担うサイトカイン(細胞間情報伝達物質)もタンパク質であり、その DNA によって定まったゲノム情報に基づいて細胞内で産生される。すなわち、核内の DNA からメッセンジャーとして mRNA が読み取られ(転写)、細胞質内でタンパク質産生が進められ(翻訳)、細胞外に分泌されていくのだ。

IL-6 のような炎症性サイトカインの mRNA が安定化すれば、炎症が続き、また不安定化すれば炎症は沈静化すると考えられる。こうした炎症反応を

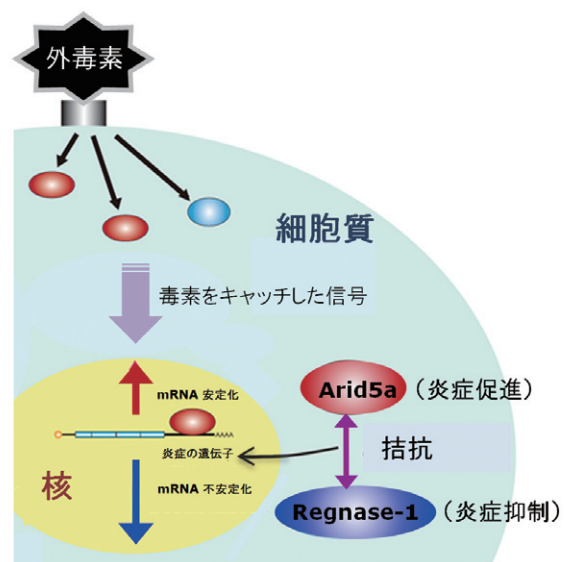


図 1 炎症をめぐる細胞内で起きる競合反応
感染などにより免疫反応が活性化した細胞の核の中では、炎症反応を起こそうとする Arid5a と抑えようとする Regnase-1 がしのぎを削っている。

mRNA のレベルで微調整する仕組みが、二つの異なるアプローチから世界で初めて発見された (図 1)。

審良が発見した Regnase-1 (レグネース 1) は、炎症反応を引き起こすタンパク質を転写後に切断する酵素である。つまり、Regnase-1 が強く働けば炎症遺伝子の mRNA を負に制御して炎症反応を抑えることができる。いわば、炎症の「抑制因子」なのだ。一方、岸本が発見した Arid5a (アリド 5a) は、炎症を引き起こすタンパク質の mRNA に結合し安定化させる正の制御を行う。こちらは炎症の「促進因子」ということになる。

Matsushita et al. *Nature* 458, 1185 (2009).

Masuda et al. *PNAS* 110, 9409 (2013).

2 免疫をコントロールする 制御性 T 細胞の重要性

坂口 志文 (PI)

病原体を見分け、その病原性を記憶するのが獲得免疫の中心であるリンパ球と呼ばれる細胞群で、その中でも T 細胞 (T リンパ球) は、免疫の指令塔とも呼ばれ、免疫応答を支配する重要な細胞だ。T 細胞は、分化の過程で、DNA の組み換えによって無限のレパートリーを持つ T 細胞受容体というタンパク質を作る。このおかげで免疫系は数多い病原体を認識できるわけだが、これら受容体には自分自身に反応するものも含まれる。胸腺においてこの自己反応性受容体の多くは除かれるが、一部は残ってしまう。「自分を傷つける T 細胞がどのように抑えられているのか？」は、長らく免疫学の重要な問いであった。

坂口は、リンパ球の一種であるヘルパー T 細胞の一部にその機能があることを発見し、これを制御性 T 細胞 (Treg) と呼んだ。この発見は世界中に反響を巻き起こし、この分野の研究に関心が高まった。

更に坂口らによって、この制御性 T 細胞がヒトの身体の中で自己免疫反応 (自己免疫疾患) を回避するために働いていることが分かった。健常では、自己に攻撃的なキラー T 細胞を免疫不応答状態 (アネルギー) にすることで自己の損傷を防いでいる。つまり、制御性 T 細胞が「免疫寛容」に重要であることを明らかにしたのである (図 2)。

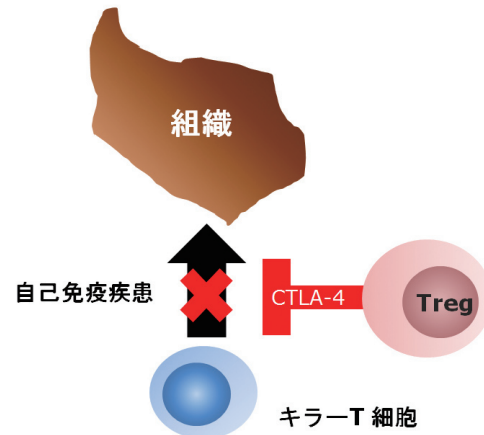


図 2 健常時における制御性 T 細胞の働き
制御性 T 細胞は、自分の組織に反応するキラー T 細胞を抑え込むことで自己免疫疾患の発症を抑制している。

坂口らは、制御性 T 細胞は通常のヘルパー T 細胞と同じ細胞から派生していて、様々な遺伝子の発現パターンは後天的要因 (エピジェネティック情報) でコントロールされていることを見いだした。生まれつきの遺伝条件だけでなく、この後天的な条件の下で初めて制御性 T 細胞が生まれるのである。このことを利用して制御性 T 細胞の働きを強化すれば、その免疫抑制機能により自己免疫疾患を安全に抑えることが可能だ。逆に、制御性 T 細胞を弱体化することでがん細胞に対して特異的な免疫機能を高めることも可能である。このような免疫制御機能を様々な疾患の治療に活用することが現実的になった。

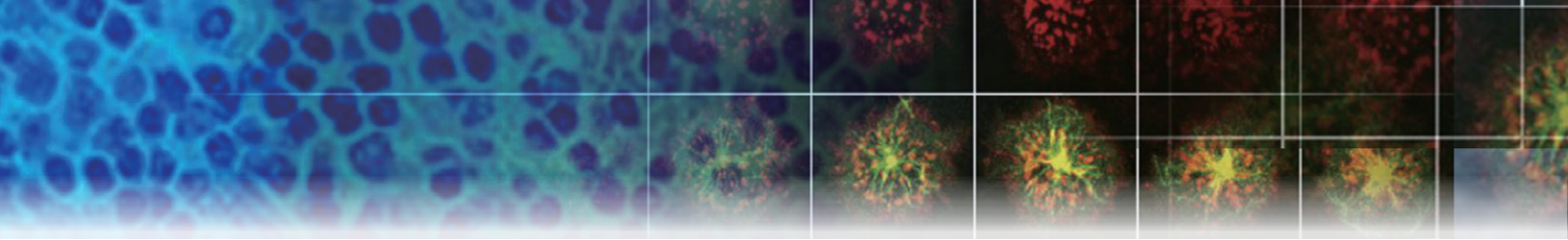
Maeda et al. *Science* 346, 1536 (2014).

Ohkura et al. *Immunity* 37, 785 (2012).

3 寄生虫との戦いは続く

山本 雅裕 (PI)、ジョヴァニア・チョバン (PI)

「清潔な先進国」である日本では、余り問題にならないが、世界全体を見れば、寄生虫感染は重大な課題である。例えばマラリアは、年間 2 億人以上の罹患者と 200 万人の死亡者が数えられている (WHO 2013)。寄生虫の多くはウイルス、バクテリアなどと異なる多細胞生物であり、サイズが大きく、単純な生体反応では排除することができない。寄生虫がいったん体内に入ると、我々のエネルギーや栄養分を吸い取って生き延びる。そして宿主であるヒトをできるだけ生かして寄生生活をおくるのが常であ



る。我が国ではペットの飼育や海外に出かけて不用意に川で泳いだり、生ものを食べたりして感染する機会が多い。

その中でも、トキソプラズマは身体の弱った患者に致死性の脳症や心筋炎を引き起こす。十分加熱されていない肉をたべたり、猫の糞を触ったりして感染することが確認されている。特に妊婦が感染すると、流産・新生児の水頭症等の原因になる大変怖い寄生虫である。

山本らはトキソプラズマが直接に宿主（感染マウス）の細胞を活性化して感染局所に好中球（白血球）を呼び寄せせることを見いだした。トキソプラズマは、呼び寄せた好中球を利用して局所から全身に感染が拡大する。生体の免疫応答を逆に利用して“トロイの木馬”のように捕獲された上で、局所から全身に感染が拡大させるのを手伝わせているのである（図3）。

このような寄生虫の病態はこれまで余り研究されてこなかった。山本らの研究は寄生虫感染の特異な現象の解明につながるものとして期待される。

マラリアはアジア、アフリカ等の熱帯、亜熱帯で猛威を振るう世界最大の感染症である。特に脳マラリアは昏睡、高熱、ひきつけなどを引き起こす深刻な感染症である。

チョバンらは、脳マラリアの新たな診断と治療の手掛かりとして脳の中で「におい」を感じ取る部位、

嗅球に着目した。マラリア原虫が嗅球の毛細血管にひっかかると、局所で過激な免疫反応が起き、微小血管で出血がみられる。この脳深部での変化はMRIで容易に診断できることから、脳マラリアのごく初期の段階、まだ高熱を発していない状態での診断が可能となる。嗅球に集まる免疫細胞を制御することで脳マラリアによる死亡率を下げるができることを示すデータも示された。

Ma et al. *J Exp Med* 211, 2013 (2014).

Zhao et al. *Cell Host & Microbe* 15, 551 (2014).

4 新たなワクチン開発を目指して

黒崎 知博(PI)、石井 健(PI)

「一度かかった感染症に二度目はかかりにくい」という感染症の法則は、紀元前の古代ギリシャ時代から記録に残っている。その後の研究において、多くの病気は微生物の感染によること、微生物に一回感染するとその後は抵抗力を生じることが分かった。さらに微生物を弱毒化したものを投与されると、感染したのと同様、身体に抵抗力がつくことが確かめられ、現在の予防接種（ワクチン）につながるのである。

予防接種の本質は、免疫システムに病気の記憶を残し、二度目の感染にはすばやく対抗できるということである。こうした免疫の記憶がどのように行われるか、またどのようなときにワクチンが強く働くかには謎が多い。

黒崎らは、免疫記憶を司っている主要な免疫細胞であるメモリーB細胞が再度の感染に素早く反応して抗体を放出するのは、Bach2というタンパク質の発現量低下が要因であることをマウスを使って明らかにした。Bach2は一回抗原（細菌・ウイルス）に接触したB細胞の抗体産生細胞への分化を一旦抑える。そしてBach2が少なくなった状態でメモリーB細胞が再度抗原に接すると抗体産生細胞へ迅速に大量に分化する。一方でメモリーB細胞のBach2の量が抑制され過ぎると、抗体が過剰に産生されアレルギーや自己免疫疾患の要因となる可能性を示している。こうしたメモリーB細胞の働きを理解することは、インフルエンザなどに対する効果的なワクチンを開発する上でも重要だ。

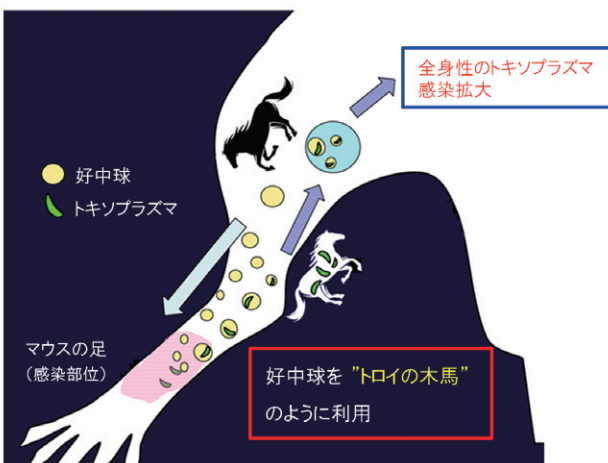


図3 トキソプラズマの“トロイの木馬戦略”
マウスの足から体内に侵入したトキソプラズマは、傷口に好中球を呼び寄せ感染する。その後、好中球という“馬”に乗って全身に広がっていく。

石井健らは、ワクチンの効果を高めるアジュバントという添加剤の効果を研究している。アジュバントとして最も使われてきたのは、アラムと呼ばれるアルミニウム化合物である。アラムのアジュバントは、免疫細胞に取り込まれた後、その細胞死を誘導する。その宿主細胞から二重らせん構造がほどけたDNAが周囲に放出されることで自然免疫を活性化させる効果がワクチンに必要であることが明らかになった。更にアジュバントの副作用であるアレルギー反応(IgE抗体)にはDNAが活性化するIRF3(インターフェロン調節因子)というタンパク質が必要である反面、ワクチンの主作用である抗体反応(IgG)には必ずしも必要でなかった。こうした研究は、DNAの過度な放出を抑える新たなアジュバントと副作用の少ないワクチンの開発につながるだろう。

Kometani et al. *Immunity* 39,136 (2013).
Marichal et al. *Nat Med* 17, 996 (2011).

5 腸は重要な免疫器官である

竹田 潔 (PI)

私たちの腸内には、微生物である腸内細菌が大量に住みついている。その数は我々の全身を構成するヒトの細胞数を軽く超えている。そうした腸内細菌の集合体はmicroflora(ミクロの花畑)とも呼ばれる。一方で、腸内は外界から取り入れた様々な食料や微生物が通過する、壮大な「免疫反応の花畑」としても注目を集めている。

竹田らのグループは、大腸上皮細胞に多く存在するLypd8というタンパク質を欠損したマウスでは、内粘液層に腸内細菌が多数侵入し、野生型マウスと比較して重い腸炎を発症することを見いだした。Lypd8は特に鞭毛を持つ腸内細菌に結合し、運動性を抑えることで細菌の侵入を防止していることが明らかになった(図4)。

また、同グループは、私たちの身体で不必要な組織と考えられていた虫垂に存在するリンパ組織が、粘膜免疫で重要な役割を果たすIgAという抗体タンパク質の産生に重要な場であり、腸内細菌の制御に関与していることを突き止めた。つまり、虫垂は腸内細菌のバランス異常によって発症する炎症性腸

疾患の制御にも関わる重要な組織であると考えられる。「盲腸は不要な組織」という俗説は免疫学の立場からは崩れたのである。

Okumura et al. *Nature* 532, 117-121 (2016).
Masahata et al. *Nat Commun* 5, 3704 (2014).

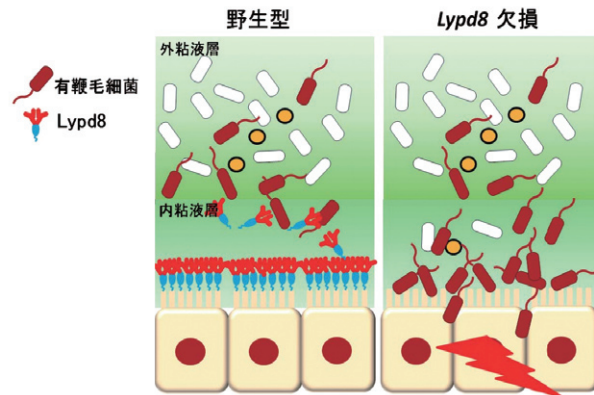


図4 Lypd8は、細菌の粘膜層への侵入を阻止する大腸上皮細胞においてLypd8を欠損したマウスでは、野生型と比較して内粘液層に腸内細菌が多く侵入し重篤な腸炎を発症する。

6 MRIで免疫反応を見る

吉岡 芳親 (PI)

MRI(核磁気共鳴画像法)は、人体の内部を撮影・立体表示できる分析法である。X線CTとは、全く異なる原理による。MRIは、電磁コイルや周辺機器の改良によって、その性能は飛躍的な向上を遂げた。今や免疫細胞の一つ一つまでが観察可能なレベルに達している。

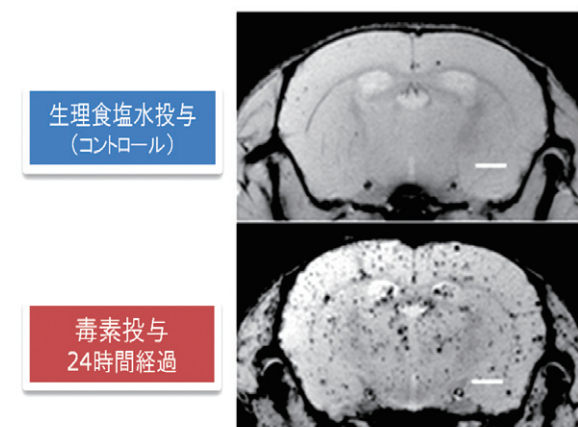
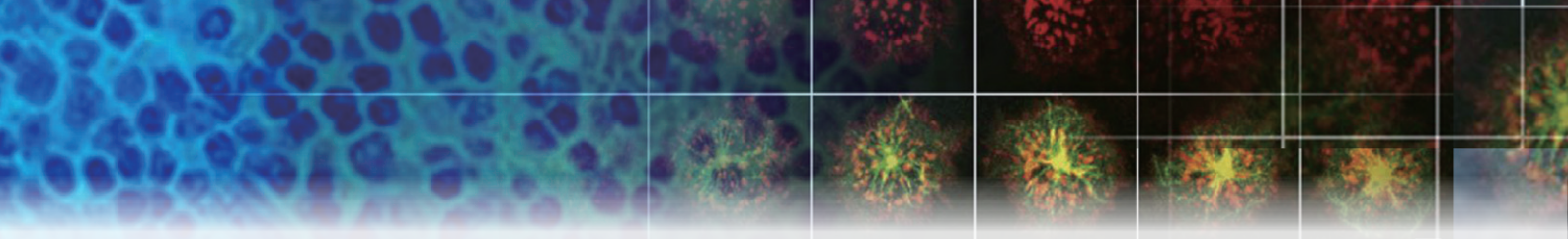


図5 脳内に出現するマクロファージ LPSを注射されたマウスの脳内には、マクロファージ(黒いドット)が多数出現し、その数は24-48時間後にピークを迎える。その後は減少し平時に戻る。



吉岡らは、IFReC に設置された世界最高レベルのMRI を用いてマウス脳内のマクロファージ（食細胞）を継続的に観察することに成功した（図5）。

炎症を引き起こすLPS（リポ多糖）を腹腔に注射されたマウスでは、その脳内に時間経過とともにマクロファージが増えていき、数日後その密度は頂点に達する。しかし、1週間後には何事もなかったように元に戻る。直接毒素が脳内に侵入していない状態で、脳内にこれほどの免疫細胞が存在しているのは驚きであった。その後も、MRI 画像の3次元化や時間分解能力のさらなる向上で、今まで見えなかった免疫の世界が生きた動物の体内で明らかにされようとしている。

Mori et al. Sci Rep 4, 6997 (2014).

7 生体イメージングで骨粗鬆症を見る

石井 優(PI)、菊地 和也(PI)

我々の身体を構成する成分は日々、代謝によって置き換わっている。骨も例外ではなく、骨芽細胞によって骨が誕生する一方で、破骨細胞によって骨は削られ食べられていく。免疫細胞の一種である破骨細胞が骨を過剰に壊してこのバランスが壊れるとき、骨粗鬆症となる。

石井優は菊地らと協力し、独自に開発した破骨細胞の生体イメージングにより、その機能を追っ

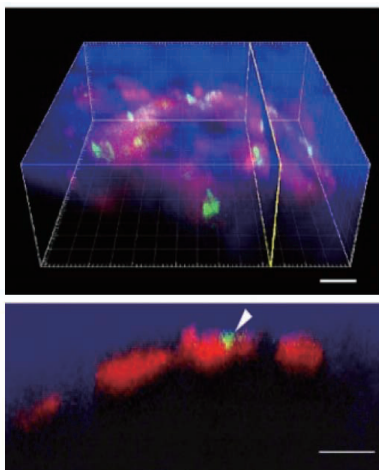


図6 破骨細胞が骨を食べている瞬間
新たに開発された蛍光色素により、破骨細胞（赤）を連続観察し、骨を食べている場所（緑）を特定できるようになった。

る。当初の多光子顕微鏡イメージングでは、“光る粒”にすぎなかった破骨細胞だが、やがて個々の形や動きが分かるようになった。さらに、新たに開発された機能性蛍光分子と4Dイメージング（立体3次元+時間）を駆使して、個々の破骨細胞が活動している状態、すなわち「どれほど活動的に骨を食べているか、あるいは休息しているか？」も描けるようになった（図6）。

これらは、免疫学と顕微鏡システム、さらに蛍光色素の開発という複数のイメージング技術が組み合わせられたIFReCならではの成果といえる。こうしたデータをもとに破骨細胞の活動バランスを調節することができれば、骨粗鬆症やがん転移による骨破壊の治療へ新たな戦略となり得るだろう。

Maeda et al. Nat Chem Biol 12, 579 (2016).

8 神経の変調は身体に影響する

鈴木 一博(PI)

それまで続いていた様々な緊張が失せた途端、風邪をひいて寝込んだ経験はないだろうか？神経系と免疫にどのような関連があるかは興味深いが、学問としてそれを証明するのは一見難しく思える。

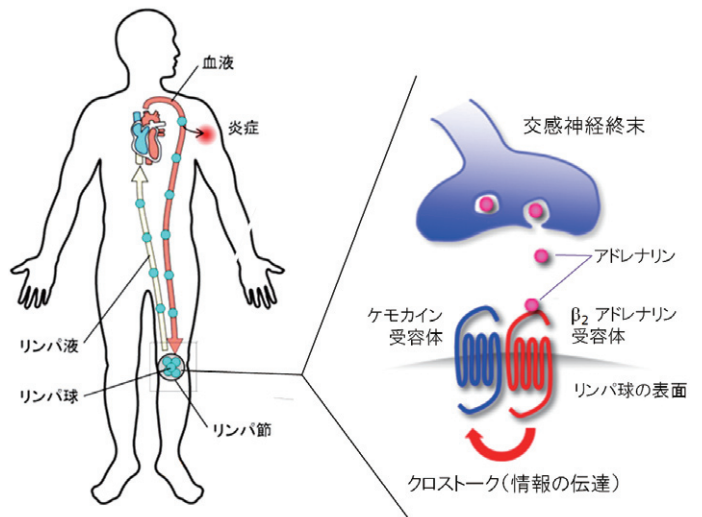


図7 神経系からの信号が免疫に影響する
神経の興奮がリンパ球にあるアドレナリンのレセプターを介してリンパ球に伝わる。その情報はケモカインレセプターにも伝えられ、リンパ球をリンパ節にとどめる。つまり、神経の興奮が免疫に作用している。

鈴木一博らは、自律神経である交感神経の刺激によって分泌されるノルアドレナリンがリンパ節からのリンパ球の脱出を抑える（リンパ節に保持する）ことを見いだした。自律神経は緊張したときに冷や汗をかいたり、息苦しくなったりする身体のバランスを保つ上で重要な機能である。この研究では神経系からの情報が免疫系の働きに影響を与えたことを実証することができた（図7）。

さらに、神経系の自己免疫疾患である多発性硬化症のマウスモデルにおいて、神経系の信号がリンパ球の炎症部位への到達を妨げることがわかった。つまり、神経が緊張状態にあるときはある程度、炎症（免疫反応）が抑えられたのである。

Nakai et al. J Exp Med 211, 2583 (2014).

IFReCのこれから

IFReCは設立以来の10年間で着実な成果をあげ、国際的にも高い評価を得ることができた。2014年にトムソン・ロイター社が発表した「10年間の研究機関ランキング（免疫学分野）」で大阪大学は世界第1位（論文一本当たりの引用数）に輝いた。このランキングにはIFReCの研究者が多大な貢献をしている。また、IFReCの論文引用データを欧米の複数のトップ研究所と比較しても遜色なく、まさに世界第一級の免疫学の研究機関となったのである。

創設以来の栄誉として主なものに、慶応医学賞（審良・坂口）、文化功労者（審良）、朝日賞（坂口）、ガードナー国際賞（審良・坂口）、クラフォード賞（岸本・平野）、日本国際賞（岸本・平野）などがある。2016年現在、審良、坂口、長田、そして岸本という4人のアメリカ科学アカデミー外国人会員を擁する研究機関は世界でも^{まれ}稀だ。

IFReCにおけるこれまでの融合研究の推進は免疫学基礎研究の飛躍的な発展の基盤となり、多くの優れた成果を生んできた。特に多光子励起顕微鏡とMRIイメージング分野では、上記に示したような成果が得られた。この期間に技術革新が進んだこともあり、当初の予想以上の成果であった。

これに加えて、多くの研究者がバイオインフォマティクスを取り入れた研究を展開しており、既にCell, Natureやそれら姉妹紙への複数掲載を含めIFReCでの大きな流れになっている。IFReCにおいて、もはや免疫学とイメージングやインフォマティクスとの融合研究は目指すものというより、日常の研究手法の一部になったのだ。

そうした研究体制をもたらしたのは、WPIプログラムが推進した「一つ屋根のもとに異分野の研究者が集う環境」であることは間違いない。まさに、WPIなくしてはあり得ないIFReCの研究環境、そしてその成果であった。2017年度以降、IFReCには民間会社を始め、様々な資金・人的資源が流入し、研究内容は多様性を増していく。その場合も、基礎研究を重視したIFReCの研究者の努力は続いていくだろう。

さらに、IFReCはWPIとして今後も優れた研究成果を世界に発信し続けるために新たな試みを進めていく。

バイオインフォマティクスとの融合は、研究データを網羅的に解析することを可能にした。これまで人的な作業に依存していたデータ解析を一段と信頼のおけるものとすることができ、また画像の超高解像度解析などに応用が可能だろう。人工頭脳としてのAI技術の飛躍的な発達も見込まれる。世界の科学研究の潮流は、これらの技術革新とともに発展するため、今後のIFReCでは若手の人材の活躍が必要であろう。

そこで、IFReCは広く共同研究の場を提供できるセンターとして開放したいと考えている。国際的に、そして様々な異分野の領域の研究者、産学を問わない英知の結集を目指して「オープンイノベーションラボラトリー構想」を進めていく。そこは若者の力が結集された世界の頭脳循環の場となるだろう。現在提唱されている大阪大学のオープンキャンパス構想に沿って、IFReCはWPIセンターとしての活動を継承していく。

（文責：坂野上 淳）