

分化制御学

徳久 剛史

分化制御学教室の紹介

分化制御学教室の前身は，昭和39年に新設された農山村医学研究施設に始まる。初代の教授は柳沢利喜雄（昭和5年卒）で定年退官した後，昭和46年に内田昭夫助教授（前橋医専，昭和26年卒）が教授に昇任した。昭和49年には，免疫研究部の新設にともない環境疫学研究施設農村医学研究部に改組された。内田昭夫教授は，長野県や静岡県のフィールドでの農山村保健に関する研究や寄生虫感染症の疫学・予防対策的研究，さらには農薬の公衆衛生に関する研究まで幅広く行っていた。この間の研究内容の詳細に関しては，「千葉大学医学部百周年記念誌」に記載されている。昭和63年には，脳神経機能と免疫機能という生体の高次機能を遺伝子レベルで解析研究するために，脳機能研究施設と環境疫学研究施設の二つの研究施設を改組して，医学部附属高次機能制御研究センター（5分野，10年時限付き）が設置された。この時の改組により農村医学研究部は生体情報学分野に改組された。

内田昭夫教授が定年退官した後，平成5年に徳久剛史（昭和48卒）が教授として神戸大学から着任し，当時アメリカ留学中であつた幡野雅彦（昭和57年卒）が助手として同時に着任して，新しい胚工学技術を取り入れた医学研究を開始した。さらに平成8年に退職した高宮恒治助手（千葉大薬，昭和40年卒）の後任としてドイツ留学からもどつた岡田誠治（自治医大，昭和60年卒）が助手として着任した。平成10年の時限による高次機能制御研究センターの改組時には，教室の名称を現在の「分化制御学」に改変した。平成14年に岡田誠治助教授が熊本大学教授として転出した後，後任として有馬雅史（独協医大，昭和61年卒）が助手（現講師）として着任した。平成16年には幡野雅彦助教授（現教授）がバイオメディカル研究センターに転出した後，後任として坂本明美（昭和62年卒）が助手として着任して，現在に至っている。

この間に多くの大学院生の研究指導をしており，本学出身者34名，他大学出身者25名，外国人研究者10名が医学博士の学位を授与されている。さらに多くの修了生（16名）が，その後ポスドクとして外国

留学をしている。なかでも平成10年に大学院を修了した小林弘一（平成3年卒）は，米国ハーバード大学の助教授（Assistant Professor）となり平成14年に修了した市井啓仁（神戸大，平成6年卒）は，米国マイアミ大学のスタッフとして頑張っている。

徳久剛史が着任した平成5年からは，胚工学技術（トランスジェニック動物や遺伝子欠損動物作製技術）をマウスの系に応用して，ワクチンの原動力である「免疫記憶（メモリー）細胞」の分化・維持の機構や「がん遺伝子」による生体内発がん機構などを分子のレベルで明らかにしようとしている。また，免疫関連遺伝子をノックアウトしたり一部改変することによりアレルギーや免疫疾患の疾病モデルマウスを作製して，それらの疾患の治療法の開発研究などもおこなっている。以下に主な研究内容を記載する。

免疫記憶B細胞の分化に関する研究

免疫記憶B細胞は抗体による生体防御の根幹をなす細胞で，成熟B細胞が記憶B細胞へ分化する場が，脾臓やリンパ節内の「胚中心」であることが明らかにされた。この胚中心では，抗原刺激により活性化された成熟B細胞が細胞増殖を繰り返し，抗原レセプター遺伝子において高率に体細胞突然変異をおこして，抗原親和性がより高いB細胞が選択される。さらにこのB細胞は，IgMからIgGへのIgクラススイッチを起こす。この結果，抗原親和性が高いIgG記憶B細胞へ分化することが明らかにされていた。これまでに本教室では，遺伝子の転写抑制因子として機能するBCL 6の欠損（KO）マウスを作製し，活性化B細胞におけるBCL 6の発現が胚中心を介した記憶B細胞分化に必須であることを見出している（J. Exp. Med., 1997）。さらにBCL 6-KOマウス由来の成熟B細胞を用いた解析から，胚中心が欠損してもIgGへクラススイッチした低親和性記憶B細胞が分化できることや，BCL 6-KO IgG記憶B細胞では抗体V領域遺伝子に体細胞突然変異が全くみられないことを見出した（Immunity, 2002）。これらの結果から，胚中心は高親和性のIgG記憶B細胞が分化する場であり，活性化B細胞が記憶B細胞とし

て長期生存能力を獲得する場ではないことを明らかにした。また、遺伝子の転写因子として機能する c-Fos のトランスジェニックマウスにおいて Ig クラススイッチ異常から抗原特異的な IgG 抗体産生が見られないこと (Cell, 1987, J. Immunol., 1996), 胚中心 B 細胞においてアポトーシスを誘導すること (J. Immunol., 1997, 1998), さらに抗体産生細胞へ分化する過程においても, c-Fos/AP-1 が重要であることを見出している (J. Immunol., 2005)。

免疫記憶 T 細胞の分化に関する研究

T 細胞も一度抗原刺激を受けると, 記憶 T 細胞に分化する。記憶 T 細胞は, その後の抗原刺激により, 複数のサイトカインを短時間で産生することが出来る点で, 抗原刺激を受けたことのないナイーブ T 細胞と比べて, 免疫応答においてより効果的な細胞である。記憶 CD 8 T 細胞の分化誘導機序における BCL 6 の機能を明らかにする目的で, BCL 6 を T 細胞で過剰発現するトランスジェニックマウスを作製して解析した結果, 脾臓やリンパ節において記憶表現型 CD 8 T 細胞が BCL 6 の量に比例して増加し, 長期維持されることを明らかにした (Nature Immunol., 2002)。この結果は免疫後に誘導される記憶 CD 8 T 細胞でも同様に, BCL 6 は記憶 CD 8 T 細胞の分化維持に関わっていることを明らかにした。さらに, 抗原特異的記憶 CD 8 T 細胞の二次応答における増殖能が BCL 6 の発現量と比例していたことから, BCL 6 は増殖能の良い, 機能的な記憶 CD 8 T 細胞の分化に重要であることを明らかにした (J. Immunol., 2004)。

疾病モデル動物に関する研究

BCL 6 -KO マウスが, 主に心臓と肺に著しい好酸球浸潤を伴うアレルギー性炎症を呈することから, 肺アレルギー性炎症のモデルマウスと考えられ, BCL 6 は Th 2 型アレルギー性炎症に関与することが考えられた。そこで, BCL 6 -KO マウスおよび野生型由来の Th 2 細胞のサイトカイン産生能を解析した。その結果, BCL 6 が IL-5 遺伝子の第 4 エクソンの 3' 非翻訳領域に結合して遺伝子の発現を抑制することを見出した (J. Immunol., 2002)。さらに, IL-18 遺伝子も BCL 6 の標的遺伝子であることを見出し, BCL 6 は抗原提示細胞の IL-18 産生の制御を介して Th 2 細胞の分化の制御に関与する可能性を明らかにした (J. Immunol., 2003)。また, Th 2 型アレルギー性炎症の発症におけるマクロファージからのケモカインの作用について明らかにした (J. Exp. Med., 2003)。その他にも疾病モデル動物を用いた共同研究の成果として, 巨大結腸症のモデル動物の開発 (J. Clin. Invest., 1997), 動脈硬化症の発症原因となる細胞の血球系幹細胞からの分化機序 (Nature Med., 2002), C 型肝炎のモデルマウスを用いた発がん機序の解析 (J. Exp. Med., 2002), Autophagy の周産期飢餓における役割 (Nature, 2004), 遺伝性のう胞性腎症の発症機序の解明 (J. Clin. Invest., 2005) などを明らかにしている。

(とくひさ たけし)