

免疫発生学・免疫細胞医学

本橋 新一郎，中山 俊憲

本研究室は昭和47年に設立された環境疫学研究施設免疫研究部が前身である。昭和52年に初代多田富雄教授の東京大学医学部教授として転出したことに伴い，同55年6月に免疫研究部講師であった谷口克が教授（二代教授）に昇任した。その後教室は，昭和63年に10年時限の医学部附属高次機能制御研究センター免疫機能分野となり，平成10年4月の3度目の改組により，大学院医学研究科高次機能系発生医学講座免疫発生学となり，平成13年には，大学院医学研究院発生医学講座免疫発生学になった。大講座制のもと，当時免疫発生学助教授であった中山俊憲が，大学院医学研究院先端応用医学講座免疫細胞医学教授（免疫発生学兼任）に就任となった。平成16年4月，谷口克教授の理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターへのセンター長としての転出に伴い，中山俊憲が免疫発生学の第三代教授に就任した。平成20年9月5日には，初代の多田富雄教授と現中山俊憲教授が，千葉医学会の主催する講演会で医学部学生，医学研究院や附属病院の研究者，医療関係者向けに免疫に関する講演会を行った（図1）。平成16年には，谷口克，斉藤隆，古関明彦三教授千葉大学退官，理化学研究所への転出を祝う会が盛大に催された。（図2）。



図1. 第84回千葉医学会のポスター
初代教授の多田富雄先生と現中山俊憲教授は，平成20年9月5日に千葉大学医学部附属病院にて免疫に関して千葉医学会の主催する講演会を行った。



図2. 谷口克，斉藤隆，古関明彦3教授退官記念祝賀会
平成16年3月，3教授の千葉大学退官，理化学研究所への転出を祝う会が免疫発生学の主催で開催された。なつかしい顔が写っているでしょうか？

今回は、135周年記念誌ということで過去30年間の免疫学講座の経緯を中心にまとめてみた。研究面においては、多田教授および教室員であった谷口克、奥村康、竹森利忠らは1970（昭和45年）年代、世界で初めて免疫抑制という概念を提唱し、実験的に証明した。すなわち、胸腺細胞、Tリンパ球に免疫反応を抑制する機能があり、しかもそれらのリンパ球を別の動物に移入することによって免疫抑制を移すことができることを証明し、免疫抑制機構が存在することを明らかにした。昭和60年には谷口克教授、竹森利忠助教授、徳久剛史助手ら、約20名のメンバーが主に抑制性T細胞の選択メカニズムとがん免疫の細胞メカニズムなどの研究に従事していた。竹森は、斬新なシステムを用いてB細胞分化メカニズムの研究を行い、徳久は大学院生だった幡野雅彦とともに、当時最先端の技術であったトランスジェニック技術をいち早く免疫学研究に導入した。この年の顕著な成果は、今井賢治による抑制性T細胞受容体の発見、竹森利忠による分化能を有するプレB細胞株の樹立であった。

昭和62年初頭には、徳久が神戸大学に教授として転出、新たに田川雅敏をスタンフォード大学から迎え、主にがん抗原の分離とその機能解析に従事した。昭和63年初頭に助手の今井がドイツのマックスプランク生物物理研究所に留学し、大学院生だった古関明彦がその仕事を引き継いだ。昭和63年初頭には、今井の後任として斉藤隆がNIHより赴任した。斎藤は、谷口教授の研究をサポートしながらも独自のT細胞受容体からのシグナル伝達メカニズムの研究を麻酔科から出向した大学院生であった大野博司とともに推進した。

また、がん免疫に関しては、昭和57年から昭和63年にかけて、篠原信賢助教授らを中心に悪性黒色腫の研究を行っており、癌抗原の一部が糖脂質であることを見だし、糖脂質性黒色腫抗原に対するモノクローナル抗体をつくることに成功した。抗体を作るリンパ球とリンパ球腫瘍を細胞融合技術によって人工的に加工することで、がん（悪性黒色腫）に特異的に反応する均一な抗体、モノクローナル抗体を試験管内で量産することに成功した。試験管内で大量に作製した抗体にアイソトープ標識し、それを静脈注射するだけで、生体内にある小さながんを特異的に核医学診断することを可能にただけでなく、抗体を用いた悪性黒色腫の診断では、マウスだけでなくヒトの黒色腫と交差反応する抗体を用いて、がん細胞1000個でも検出できる当時としては超高感度診断法を開発した。

モノクローナル抗体に関するその他の研究では、ヒトとマウスのハイブリッドモノクローナル抗体を世界で初めて作成することに成功した。これはマウスで作成した抗体をヒトに注射しても異物反応を起こさないようにヒト化する技術で、基本技術特許として新技術事業団からの初めての世界特許として申請した。このように、がんに関する基礎的・臨床的研究を行い、昭和60年高松宮妃癌研究基金研究助成金を受領した。

免疫制御メカニズムの研究では、新しい免疫抑制機構を担うリンパ球であるNKT細胞を発見した。NKT細胞は名前の示すごとく、T細胞抗原受容体とNK受容体の両方を持つリンパ球で、これまでT細胞あるいはNK細胞集団の中に混在し、独立の細胞集団として解析できず、その存在・機能は永らく不明であった。古関や故・牧野康彦らによって解析が進められたNKT細胞の抗原受容体は、多様性の無い唯一種類の受容体（V α 14受容体と命名）であり、T細胞では使われておらずNKT細胞だけに発現していることを発見し、NKT細胞を新しいリンパ球として確立した。これまでとは異なる免疫システムを構成し、機能的には自然免疫系と獲得免疫系の橋渡しをする要の細胞で、両方の免疫系に対して免疫調節の役割を担っていることを証明した。この免疫制御メカニズムはNKT細胞と樹状細胞の相互作用によって免疫反応を制御するもので、新しい免疫制御の概念を確立した。一方、自然免疫系が関与するがん発症・転移の制御、細胞内寄生感染症防御など生体防御に必須で、これまで未解決であった免疫現象の根幹に関わる多くが、NKT細胞系によって担われることを発見した。それを可能にしたのは、古関や崔らの手によって世界で初めての、NKT細胞だけ欠損し正常な免疫系をもつNKT細胞欠損マウスおよびNKT細胞だけ存在し他の免疫系を欠損したNKT細胞マウスを創出することに成功したからである。

さらに、当時大学院生であった河野鉄を中心として、NKT細胞の唯一の抗原受容体であるV α 14受容体のリガンド（抗原）が、糖脂質であるアルファガラクトシルセラミド（ α GalCer）であることを発見した。獲得免疫系が主として蛋白抗原を認識するのに対して、NKT細胞系は糖脂質を認識する免疫システムであることを初めて証明した。このように、リガンドの発見とNKT細胞欠損マウスによって、はじめてNKT細胞機能を明らかにすることが可能となった。また、 α GalCer が抗原提示される際の糖鎖とCD1d分子間相互作用を分子レベルで解析

し、糖脂質抗原提示の分子基盤を明らかにした。またCD1d分子は種属に一つしかない分子で、しかも種属間で保存されているため、 α GalCerはヒトNKT細胞も活性化し、全てのがん患者に使用できる薬剤となることや、患者NKT細胞系機能の測定法をも開発できた。これらの成果から、NKT細胞免疫系の抗腫瘍効果を肺癌治療に応用すべく、肺外科との共同研究を開始し、平成13年から臨床第I相試験が開始された。現在では耳鼻科とも共同研究が開始され、肺癌・頭頸部癌に対するNKT細胞免疫療法の確立に向けた臨床研究が継続して進められている。

現在は千葉大学大学院医学研究院免疫発生学の名称のもと、平成16年4月より教授に就任した中山俊憲以下、特任教授1（免疫発生学・炎症制御学）、准教授2（免疫発生学，免疫細胞医学）、助教3，研究員3，技官1のスタッフと博士課程大学院生16，修士課程大学院生7，テクニシャン6，秘書5を加えた総勢45名の体制で免疫学の教育・研究を行っている（図3）。研究室がこの形になって6年目となり、若手の大学院生や研究者の人たちと討論を活発に行う環境ができあがり、免疫記憶の基礎研究を中心に、アレルギーや癌のトランスレーショナルリサーチを臨床の研究室や理研の研究室と共同で進めている。平成20年には、グローバルな研究環境の形成と、ますますの免疫学研究の飛躍のために、中山が拠点リーダーとして大学内外の多くの先生方の協力を頂くことで、グローバルCOEプログラム「免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点」が

採択された。理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターや放射線医学総合研究所との綿密な連携や、著明な教授陣を擁する海外の研究機関との連携体制を構築した「Chiba Visiting Professor Program」など、国際的に卓越した教育研究拠点を形成する目的に沿って整えられた魅力的な大学院生プログラムを展開している。

現在行っている研究テーマの一つは、免疫システムの形成，機能維持のメカニズムに関する研究で、(1)Th1/Th2細胞の分化誘導・機能維持（免疫記憶）機構の解明，(2)CD69分子による免疫反応制御機構の解明である。ナイーブCD4 T細胞から分化し、生体防御および免疫の関係した病気の発症に深く関与しているTh1/Th2細胞分化の制御が可能となれば、アレルギー性疾患や自己免疫疾患が治療できるのではないかと考えている。山下・細川らを中心に、Th1/Th2細胞の分化調節機構について、細胞内シグナル伝達分子，転写因子，クロマチンレベルでの調節因子などに注目して、分化に伴うクロマチン構造の変化及びクロマチン構造の維持の観点から研究を行っている。また、生体レベルでの解析としては、岩村が中心になって、卵白アルブミンを用いた気道炎症モデル（マウス喘息モデル）を用いて、Th1/Th2分化や機能維持に関与する分子群の生体レベルでの免疫反応における役割，アレルギー疾患の発症・病態の進行の調節における役割に関して研究を進めている。獲得免疫の真髄である免疫記憶の形成，維持のメカニズムに関する分子機構の解明が研究室の中心課題となっている。常世田・小野寺らがこの研究に取り組んでいる。



図3. 現在の免疫発生学教室のメンバー（平成21年5月撮影）
総勢45名の研究室としての免疫発生学教室となり、研究・教育に活発な活動を行っている。

CD69分子は、C-タイプレクチンファミリーに属する接着分子で、T細胞では活性化後ごく早期に発現が誘導されることから、早期活性化マーカーとして知られている。CD69分子の生理的な役割は、長い間不明のままだったが、CD69欠損マウスを作製し、その役割について解析を進めている。これまでの研究から、関節炎や血管炎、アレルギー性炎症の発症や病態形成に重要であることが示されている。

研究のもう一つの柱として、本橋らを中心にがんに対するNKT細胞免疫系を標的とした免疫細胞療法の臨床研究を行っている。NKT細胞特異的リガンドとして本研究室にて発見した糖脂質 α GalCer によって活性化したNKT細胞のもつ強力な抗腫瘍効果をがん治療に臨床応用するべく、現在まで胸部外科（吉野一郎教授）および耳鼻科（岡本美孝教授）と共同研究を行っている。これまでに施行した臨床研究（トランスレーショナルリサーチ）としては、原発性肺癌に対して *in vivo* でのNKT細胞免疫系の活性化を目指す α GalCer パルス樹状細胞療法の第I相試験および第I-II相試験がある。結果として、細胞治療に関連した重篤な副作用や有害事象を認めることなく施行可能であることを確認すると同時に、抗腫瘍効果検討のための画像解析では、腫瘍の完全な消退といった明らかな抗腫瘍効果の確認には至っていないものの、最大細胞投与群には肺内腫瘍影の増大傾向がなく非常に良好な生活の質を保った状態が2年6ヶ月以上にわたって継続している症例も存在することが示されている。さらに、細胞治療後に末梢血中の α GalCer 反応性のIFN- γ 産生細胞数の上昇を認めた症例群では長期生存が誘導されている可能性が示されている。

また、原発性肺癌手術不能進行期症例及び術後再発症例に対する養子免疫療法である活性化NKT細胞療法を2003年より2004年にかけて施行した。結果として、観察期間中に重篤な有害事象は認められず、NKT細胞特異的免疫学的反応の検討では、活性化NKT細胞投与前後での末梢血NKT細胞が3例において有意な上昇が認められた。さらに、活性化NKT細胞投与とともに末梢血中の α GalCer 反応性のIFN- γ 産生細胞数の上昇を認めた。

今後は、NKT細胞の抗腫瘍効果の作用機序よりCTL療法との併用療法による治療効果の向上の可能性や、手術後のアジュバント療法としての有用性の検討等も含めて他の治療法との組み合わせによる相乗効果の可能性を追求し、がん治療成績の向上に向けてNKT細胞免疫系を用いた免疫細胞療法の果たせる役割を探索・検証して行く予定である。

教育面では、医学部の免疫学の講義、大学院の講義、普遍教育・生命科学の講義などを担当している。大学院生の教育方針としては、医学・生命科学領域でのプロの研究者の養成を目指し、大学院生の能力を最大限に伸ばすべく、定期的な討論時間を設けている。少しでも多くの学生が新しい発見の喜びを味わうことが出来るような助言と研究環境の提供を心がけており、次の5年では、より国際的なグローバル研究環境を形成し、免疫記憶の制御に関わるプリンシプルの発見と発信、また、トランスレーショナルリサーチでは治療コンセプトの提示と証明を目指し、免疫学研究を飛躍させたいと願っている。

（もとはし しんいちろう、なかやま としのり）