

教室紹介**大阪大学微生物病研究所免疫化学分野****荒瀬 尚**

〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-1

TEL : 06-6879-8292

FAX : 06-6879-8290

E-mail : arase@biken.osaka-u.ac.jp

<http://immchem.biken.osaka-u.ac.jp>

大阪大学微生物病研究所は、大阪大学吹田キャンパスの北端に位置し、周りを住宅地と公園に囲まれた閑静な環境にあります。微生物病研究所は、昭和9年に大阪大学堂島キャンパスに設立され、昭和42年に現在の吹田キャンパスに移転したもので、長い歴史を持っております。多くの大学の附置研究所が改組で名称が変わってきたのに対し、本研究所は、設立当初の名称を保持している数少ない研究所であり、感染症研究が長年にわたって重要な研究課題であり続けていることがわかります。私は、平成16年2月に、本研究所の免疫化学分野の独立助教授として赴任いたしました。

私は、平成2年に北海道大学医学部を卒業後すぐに、北海道大学免疫科学研究所病理部門（現遺伝子病研究所病態研究部門）の小野江和則教授の大学院博士課程に入りましたが、私が免疫学と出会うきっかけになったのは、医学部の3年生の頃でした。その頃は、基礎医学の授業が始まった頃ですが、現在多くの医学部で行われる基礎配属といったカリキュラムもなく、ひたすら講義で覚えることばかりでした。そこで、何か新鮮なことを体験できるような研究室でもないかと思っていた折に、小野江教授のところで、学生向けに免疫の教科書の勉強会をやっているうわさを聞き、しかも、夏休みとかに、実験もやらせてもらえるとのことで、早速参加することにしました。私は、免疫やウイルスに興味があった訳でなく（単に何も知らなかった）、ただ研究がどんなものかを見たくて小野江教授のところに行くようになりました。当時は、まだフローサイトメトリーが一般的でなく、細胞表面抗原の発現は、抗体と補体を使って何パーセントの細胞が障害されるかを数える細胞障害性試験で調べておりました。ちょうどその頃 FACSscan と FACStar が研究所に入り、電気や機械のことが好きな私にとっては、これらの機械は絶好のおもちゃと化したのです。そこで、これらを使って何か面白いことができないものかと思って、始めたのが私の研究の始まりといっても過言ではありません。

小野江教授には、自由に好きなことをやらせて頂いたお陰で、新たなことを見つける研究の楽しさや苦しさを体験

することができました。小野江教授の教室では主に T 細胞分化を研究されておりましたので、私も FACS を使って胸腺細胞の分化をいろいろ調べさせて頂きました。その際に偏った T 細胞レセプター β 鎖のレパトリーを発現するユニークな胸腺細胞が存在することを見つけ、それが、最近ナチュラルキラー T 細胞（NKT 細胞）と呼ばれるようになった細胞でした。それ以降、私は、この NK と名がつく細胞に興味を持ち、その謎解きにはまってしまいました。一方、当時、免疫科学研究所血清学部門におられた生田和良教授（現大阪大学微生物病研究所ウイルス免疫分野）のところで、恐ろしいもの見たさに HIV に対する免疫応答を解析させて頂いたのが、私のウイルスとの最初の出会いです。大学院卒業後、平成6年より当時千葉大学医学部附属高次機能制御研究センター遺伝子情報分野におられた斉藤隆教授（現理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター副センター長）の研究室の助手をさせて頂きました。斉藤教授のところでも、リンパ球のシグナル伝達とからめて NKT 細胞、NK 細胞の研究を引き続きやらせて頂きました。その後、UCSF の Lewis Lanier 教授のもとに留学し、NK 細胞によるウイルス認識について研究した後、再び千葉大に戻り、平成16年2月に大阪大学微生物病研究所免疫化学分野に赴任いたしました。

微生物病研究所では、教授の退官や移動等で研究室が解散された場合、基本的に全く新たな研究室として再出発する方針をとっております。このため、私が免疫化学分野に赴任した際には、きれいにゴミもなければ、椅子も机もない空の研究室でした。従って、研究室に必要なものを一から全て揃えなければなりませんでしたが、新鮮な気分自由に研究室を立ち上げることができ、大変良いシステムだと思われました。研究所が準備費用の一部を援助して頂いたことに加え、斉藤教授の御好意により、前任地の千葉大学より備品を一部移管することができ、大変助かりました。現在、助手の白鳥行大さんを初め、佐藤毅史、石川哲、荒瀬規子、石田昌義さんの4人のポストドク、廣畑糧子、松本麻紀さんの2人のテクニシャンと共に研究を進めております。総勢8人の小さな研究室ですが、効率よく研究が進められる研究環境が整っていると思います。

私どもは、免疫細胞の発現している種々の制御分子がウイルス等の病原体とどのような関わりを持っているかに興味を持って解析しております。特に、NK 細胞等の自然免疫細胞の発現する活性化と抑制化レセプターから成るいわゆるペア型レセプターの機能に興味を持っております。自然免疫細胞の発現する抑制化レセプターは、基本的に MHC 等の自己分子を認識し、その結果、免疫細胞が自己の細胞



平成 17 年 4 月 お花見

を攻撃しないのに貢献しております。一方、種々のウイルス、特に持続感染を示すウイルスは、様々な免疫逃避機構を持っており、その一つにウイルスの宿主類似分子があげられます。すなわち、ある種のウイルス感染細胞では MHC クラス I の発現低下が認められるものがあり、そのような細胞は、NK 細胞等の抑制化レセプターで認識されないため、異常細胞として攻撃されます。そこで、ある種のウイルスでは、NK 細胞等の発現する抑制化レセプターのリガンドになるような MHC 様分子等の宿主類似分子を発現し、NK 細胞等の活性化を阻害します。例えば、持続感染を示すヘルペスウイルス等では、MHC の発現低下が認められますが、抑制化レセプターのリガンドとなる UL18 等の MHC 様分子を発現することにより、免疫細胞による攻撃を逃れます。

ところが、マウスを用いた系で、これらの NK 細胞レセプターによるウイルス MHC 様分子の認識の解析を進めると、感染抵抗性のマウスでは、このようなウイルス MHC 様分子に対する活性化レセプターを持っていることが明らかになりました (Arase et al. Science 2002)。前述の自己の MHC 等を認識する抑制化レセプターのほとんどは、非常に高い相同性を持った活性化レセプターとペアになって存在しております。しかし、ノックアウトマウス等の解析から、活性化レセプターの機能がなくても、SPF 環境下ではマウスにはほとんど異常が認められません。つまり、清潔な環境下ではペア型レセプターの活性化レセプターは必要ないと思われます。それでは、なぜ、多くの抑制化レセプターが活性化レセプターとペアになって存在するのでしょうか。前述のように、特定の活性化レセプターの存在下では感染抵抗性を示しますし、実際、活性化レセプターのシグナル伝達が欠損したマウスではサイトメガロウイルスに感染感受性になることが報告されています。そこで、このような結果から、抑制化レセプターに対するリガンドを獲得した病原体を攻撃するためにできたレセプターが活性化ペア型レセプターではないかと考えております。

ただ、このような感染制御機構は、まだ私どもの明らかにしたマウスの実験系でしかわかっておりません。従って、ヒトのウイルス感染において、これらのペア型レセプターの発現パターンとウイルス感染抵抗性との関連性を明らかにすることにより、私どもの考えが正しいかどうか明らかになると思われます。このように、私は、免疫細胞の発現するペア型レセプターの機能の面から、ウイルス感染に対する免疫機構を明らかにしたいと考えております。現在まで、ペア型レセプターには 10 種類以上のものが存在することがわかってきましたが、いずれもその感染防御に対する機能が明らかになっていないものがほとんどです。それらの、レセプターの中には、過去に存在した病原体と関連しており、現在存在する病原体と関連がなくなってしまうものもあるかもしれません。しかし、これらのレセプターの機能を明らかにして行く上で、また、種々のウイルス等の病原性の原因を明らかにするためには、このような、ウイルスと免疫細胞が相互にどのような関わりを持って進化してきたかを明らかにすることが重要なことだと思われれます。そのために、免疫細胞のレセプターの側から病原体にそれらのリガンド分子が存在しないのか、逆に、病原体の遺伝子の中に宿主の分子と類似したものが存在し、それらが免疫細胞に認識されないのかを明らかにしていきたいと考えております。

私は、もともと、ウイルスが専門ではありませんが、免疫細胞の機能を考える上で、ウイルス等の病原体とは切っても切りはなせられない関係にあると思います。ただ、免疫細胞が特定の病原体だけを標的にすることはありませんので、免疫細胞の立場からウイルスをとらえた場合、様々なウイルスを標的にすることが必要になります。従って、私どもは、特に持続感染を示すウイルスに標的をあてて解析しておりますが、種々のヘルペスウイルス、HCV、HIV 等、さらに、マラリア等の原虫を含めて幅広い病原体について解析しております。一方、病原体の側から免疫システムをとらえた場合、ヘルペスウイルス等が持つ MHC 様分子等、宿主類似分子が免疫制御に関与している可能性が考えられます。そこで、病原体側から免疫細胞と相互作用するような可能性がある分子を探し出し、それが免疫応答をどのように制御するかを明らかにしたいと考えております。

最初はなんだかよくわからずに入り込んだ免疫の世界ではありますが、ウイルス等の病原体との相互作用を含めて研究を進めることにより、さらに興味深い分野だということがわかってまいりました。もともと、免疫システムは、病原体に対処するために私どもが獲得してきたシステムであることを考えると、病原体あつての免疫システムということが言えるかもしれません。ウイルスに関しては、全くの素人ですが、多くの諸先生方のご協力を得ながら、免疫細胞によるウイルス等の病原体の認識機構を解明して行き

たいと考えております。この場を借りて今までにお世話になった諸先生方に深く御礼申し上げますと同時に、これからもご指導、ご鞭撻の程をよろしくお願い申し上げます。