

*The Japanese Association for Developmental & Comparative Immunology***JADCI****News****No.62 2025.6.22**

Contents

会長挨拶	北里大学 中村 修	2
第 36 回学術集会のお知らせ	宮崎大学 引間 順一	3
追悼 Edwin L. Cooper 先生		6
Cooper 先生との出会い	(株)ゴトー養殖研究所 中西 照幸	7
Edwin L. Cooper 博士を偲ぶ	埼玉医科大学短期大学 和合 治久	11
連載 この論文 推します！ 「フィブリンなんか作らせない！！マラリア原虫の巧みな生存戦略に迫る！？」	九州産業大学 松井 信太郎	16
事務局からのお知らせとお願い		20





会長挨拶

日本比較免疫学会会長
北里大学海洋生命科学部
中村 修

比較免疫学会会員の皆様におかれましてはますますご清栄のこととお喜び申し上げます。

今号のご案内にありますとおり、今年の学術集会は、宮崎大学の引間順一先生を集会長として、8月29日から31日の3日間、同大学の錦本町ひなたキャンパスにて開催されます。準備を進めておられる引間先生並びに事務局の皆様に御礼申し上げますとともに、皆様の積極的なご参加をお願い申し上げます。

思えば3年前、私が集会長として北里大学相模原キャンパスで集会を開催するはずだったとき、コロナ禍いまだ収まらず、当初予定していた対面での開催を断念せざるを得ませんでした。

当時はあちこちの学会が軒並みオンライン開催となりました。オンラインでもできてしまうと、旅費をかけて遠方まで行かなくても案外ことは足りてしまい、学会の存在意義も薄れたように思われたものです。しかし対面での集会が再び開催されるようになると、実際に集まって様々な人と会話することの意味を再認識することになりました。直接会って話すのと、画面越しに話をするとはやはり大きな違いがあります。

あの頃、飲み会の大切さも痛感しました。飲み会がないとお金が残るといこともわかりましたけれども。某飲料会社が製作した「人生には飲食店がいる」というテレビCMはいまも私の心のCMランキング上位にあります。そのせいで、いまでも自転車通勤途中の森の中で、時々「情熱の薔薇」を歌ってしまうのです。

というわけで、皆様とお会いし、語り(飲み)合えるのを楽しみにしております。ぜひ宮崎にご参集ください。

学術集会は楽しみですが、そのあとは科研費申請の季節です。私は幸い、今年は申請しなくてよいのですが、憂鬱になる方もおられるのではないのでしょうか。

昨年、科研費の増額を求める署名運動がありました。が、あまり署名は集まらなかったと聞いております。私も署名しませんでした。必要なのは科研費の増額よりも、大学の経常予算の増額だと思ったからです。考え方はいろいろあるでしょうが、署名が集まらなかったということは科研費が一部の研究者にとってのみの恩恵でしかないと考えられているのだと思います。

以前、ある研究者が(本学会の会員ではありません)自身の研究テーマについて、「このテーマはおいしい」というような表現をしているのを目にしてちょっと驚いた記憶があります。注目を浴びるし、予算ももらえるし、うまくいけば役に立つから、というようなことを言っていたのだと思います。注目され、予算が付き、社会貢献できる、もちろんそれはまことに結構なことですが、しかし私は「おいしい」かどうかという基準で研究テーマを考えたことはありませんでした。

自分が付き合っている女性のことを「おいしい女」と表現したら、これは女性に対する最大限の侮辱でしょう。研究者がお金をもらえそうなテーマばかりを選ぶようになれば、我が国の科学の底辺はますますやせ細ってしまいます。来る学術集会ではぜひたくさんの面白い研究で盛り上がりたいたいものです。

最後になりましたが、今号でお伝えしておりますとおり、Edwin L. Cooper先生がお亡くなりになりました。今号には中西先生と和合先生から追悼文をお寄せいただきましたが、Cooper先生がおられなかったら、おそらく本学会は存在しなかったでしょう。近年、本学会発足にかかわった方々が次々と鬼籍に入られ、誠に寂寥たる思いを禁じえません。Cooper先生に深く感謝を捧げますとともに、残された我々が一層頑張らねばと思う次第です。

第36回学術集会のお知らせ

学術集会事務局から

第36回日本比較免疫学会学術集会

会期: 2025年8月29日(金) ~ 31日(日)

会場: 宮崎大学錦本町ひなたキャンパス

〒880-0818 宮崎市錦本町4-5

わくわくセンター・ひなたキャンパス講堂

宮崎駅高千穂口(西口)を出て右方向に徒歩6分

集会長: 引間 順一

(宮崎大学農学部農学部門海洋生命科学領域)

わくわくセンター入り口



特別講演1 「次世代抗体開発: ラクダ科動物由来VHH抗体の迅速取得と応用展開」

村上 明一(徳島大学大学院医歯薬学研究部)

特別講演2 「遺伝子レパートリーの種間比較から生命現象の成り立ちを探る」

原 雄一郎(北里大学未来工学部)

シンポジウム1 『糖鎖を介した病原体認識: 認識・応答から方法まで』

「寄生虫が宿主のフグを見つける&だます仕組み」 筒井 繁行(北里大学海洋生命科学部)

「*Edwardsiella piscicida* 感染における宿主・細菌間のシアロ糖鎖代謝をめぐる攻防」 塩崎 一弘(鹿児島大学水産学部)

「藻類レクチンの探索と応用可能性」 平山 真(広島大学大学院統合生命科学研究科)

「病原体糖鎖の認識分子の同定と応用」 館野 浩章(産業技術総合研究所)

シンポジウム2 『様々な生命現象への細胞死の係わり』

「ネクロプトーシスの進化的起源と保存性について」 森脇 健太(広島大学医学部)

「組織からの細胞排除である細胞脱落の機構 - 昆虫変態期における成虫上皮細胞の組織侵略の局面もモデルに -」 川根 公樹(京都産業大学生命科学部)

「脂質超分子から紐解く細胞死制御: セラミドとネクロトーシス」 北谷 和之(摂南大学薬学部)

※講演タイトルは仮題を含みます。

日本比較免疫学会 第36回学術集会事務局
〒889-2192 宮崎県宮崎市学園木花台西1-1
宮崎大学農学部農学部門海洋生命科学領域
事務局長 河野 智哉
Tel: 0985-58-7230
Email: jadci2025@gmail.com

皆様方におかれましては益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。この度、日本比較免疫学会第 36 回学術集会を、令和 7 年 8 月 29 日(金)から 8 月 31 日(日)までの 3 日間、宮崎大学錦本町ひなたキャンパス(宮崎市)にて開催する運びとなりました。宮崎大学での開催は初となりますが、ご参加いただく皆様にとって有意義な学術集会となるよう、関係者一同鋭意準備を進めております。また、学術集会開催地の錦本町ひなたキャンパスは、宮崎駅から徒歩約 6 分で立地条件もよく、街中のホテルや繁華街も徒歩圏内です。

活発な議論と交流の場として魅力ある学術集会となりますよう、皆様のご参加を心からお待ちしております。

学術集会長 引間 順一

集会事務局長 河野 智哉

(宮崎大学農学部農学部門海洋生命科学領域)

日程と概要

8 月 29 日

午後 一般講演(口頭発表)、

古田優秀論文賞受賞講演

8 月 30 日

午前 一般講演(口頭発表)

午後 総会、古田賞受賞講演

特別講演 1

「次世代抗体開発:ラクダ科動物由来 VHH 抗体の迅速取得と応用展開」

(村上 明一 徳島大学大学院医歯薬学研究部)

シンポジウム 1

(オーガナイザー:田角 聡志 鹿児島大学)

『糖鎖を介した病原体認識:認識・応答から方法まで』

「寄生虫が宿主のフグを見つける&だます仕組み」

(筒井 繁行 北里大学海洋生命科学部)

「*Edwardsiella piscicida* 感染における宿主・細菌間のシアロ糖鎖代謝をめぐる攻防」

(塩崎 一弘 鹿児島大学水産学部)

「藻類レクチンの探索と応用可能性」

(平山 真 広島大学大学院統合生命科学研究科)

「病原体糖鎖の認識分子の同定と応用」

(舘野 浩章 産業技術総合研究所)

懇親会(1F コミュニティーラウンジ)

8 月 31 日

午前 特別講演 2

「遺伝子レパートリーの種間比較から生命現象の成り立ちを探る」

(原 雄一郎 北里大学未来工学部)

シンポジウム 2

(オーガナイザー:引間 順一 宮崎大学)

『様々な生命現象への細胞死の係わり』

「ネクロプトーシスの進化的起源と保存性について」

(森脇 健太 広島大学医学部)

「組織からの細胞排除である細胞脱落の機構 -昆虫変態期における成虫上皮細胞の組織侵略の局面もモデルに-

(川根 公樹 京都産業大学生命科学部)

「脂質超分子から紐解く細胞死制御:セラミドとネクロトーシス」

(北谷 和之 摂南大学薬学部)

(※ 特別講演、シンポジウムの各演題タイトルは仮題を含む)

追悼 Edwin Lowell Cooper 先生



In Memory of Dr. Edwin Lowell Cooper (1936 - 2025)

Edwin L. Cooper 先生 略歴

Cooper 先生は、1963 年にブラウン大学で生物学の博士号 (Ph.D.) を取得後、カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) 医学部の感染症学教室にて博士研究員として研究をされました。その後 1964 年に UCLA 解剖学教室 (現・神経生物学教室) の助教授に就任、1973 年に教授、1989 年から 1993 年には副学科長を務められました。

Cooper 先生の研究は、比較免疫学、無脊椎動物の免疫系、神経免疫システムの進化に関する 25 冊以上の著書と数百編に及ぶ論文として発表されてきました。初期に行われた「ミミズの皮膚移植と拒絶反応に関する一連の研究」から、無脊椎動物にも脊椎動物にみられる免疫現象が存在する可能性をつきとめ、特に免疫記憶様の現象を伴う特異的免疫応答が無脊椎動物に発現することに早くから注目されていました。一般的な哺乳類中心の免疫学では、「リンパ球や抗体に依存しない自然免疫のみで生体防御を行う無脊椎動物には免疫記憶を伴う特異的応答は存在しない」と理解されていた当時、Cooper 先生は「無脊椎動物にも記憶様免疫応答が存在する」という概念を比較免疫学的な視点で最初に提唱されたのです。このことは、近年、提唱されている「訓練免疫 (trained immunity)」の概念につながる先駆的な発見でした。

1977 年には国際学術誌 *Developmental and Comparative Immunology* (DCI) を創刊し、編集長および

同誌の国際比較免疫学会 International Society of Developmental and Comparative Immunology (ISDCI) を創設し、第 2 代会長を務められました。1988 年には、JSPS の外国人招聘研究者として来日され、日本比較免疫学会の創設に深く関わっておられます。

本号では、Cooper 先生と親交の深かった和合治久先生 (埼玉医科大学短期大学名誉教授、松本大学客員教授) および中西照幸先生 ((株) ゴトー養殖研究所・名誉研究所長、元日本大学生物資源科学部教授、第 5 代日本比較免疫学会会長) より、心温まる追悼文をご寄稿いただいております。また、先生の生前の活動を偲ぶ写真も併せて掲載しております。Cooper 先生のご功績を偲び、ここに深く感謝と敬意を表します。

Edwin L. Cooper
Congratulations
and best wishes
for JADCI
Tokyo 1989

1989 年に開催された日本比較免疫学研究会
第 1 回学術集会の芳名帳より

Cooper 先生との出会い

(株)ゴトー養殖研究所・名誉研究所長、
元 日本大学生物資源科学部教授・
第 5 代日本比較免疫学会会長
中西 照幸

Cooper 先生の思い出は、日本比較免疫学会の創設期の事情を抜きにしては語れないと思います。そこで、本稿では日本比較免疫学会の前身の比較免疫学研究会あるいはその前の比較免疫学シンポジウムという組織を紹介しながら辿ってみたいと思います。

「比較免疫学シンポジウム」は動物学会のサテライトシンポジウムとして 1976 年に発足し、北大理学部の前片桐研究室が事務局となって「比較免疫ニュース」という会誌を発行していました。

私は元々理学部生物学科に居りましたが、「漁民のための研究者になる」と偉そうなことを言って水産学部の大学院に移りました。尊敬している先生から、「生物実験においては先ず対象とする生物の自然界における生活や生態を把握しておくことが大切」と言われ、修士課程ではハゼを対象に生活史生態学の研究をしていました。新種の発見に繋がるハゼの種分化に関する研究はそれ自体大変興味深いのですが、漁民の役に立つ研究との接点を見つけることが出来ず、当時魚病の問題が顕在化しつつあったことから魚病学の研究を始めようと思いました。

魚病学の教科書を読むと、単に宿主と病原生物が存在するだけで病気が発生するわけではなく、環境条件によりストレス等が加わると病気が発生すると書いてあります(図1、Snieszko circle)。しかし、当時の魚病学会に所属する大半の研究者は病原生物を対象に研究しておりました。そこで私は生活史を研究してきたことから宿主の立場から魚病対策に取り組みたいと思い、博士課程から免疫学を志しました。

ちょうどその頃(1977 年)に Cooper 先生がサバティカルで 1 ヶ月間日本(札幌、宇部)に滞在されることを



1977 年サバティカルで 1 カ月間日本に滞在され、北海道大学理学部と山口大学医学部を訪問された。
(前列左から 2 人目が Cooper 先生、後列左が片桐先生、右が中西)

知り、片桐研究室での講演会やバーベキューに参加したり支笏湖等へのドライブにも同行しました(上写真、10 頁上段写真)。UCLA の Professor ということで最初は緊張しましたが、Cooper 先生の気さくな人柄のお陰で親しく話をさせていただきました。理学部時代の同期の柄内氏がポスドクとして Cooper 先生のラボに行ったのも、このような交流の一環だったと思います。ちなみに、*Developmental and Comparative Immunology* が最初に Pergamon Press より出版されたのが 1977 年で、DCI の創刊の年にお会いしたこと

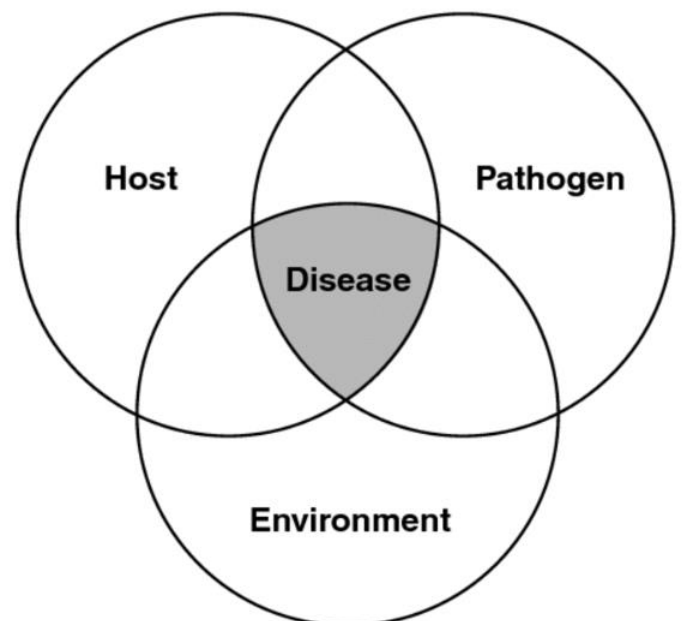


図1 Snieszko circle (Snieszko SF 1974)

になります。

2 回目に Cooper 先生にお会いしたのは 11 年後の 1988 年で、山口大学の友永先生が招聘され日本学術振興会の予算で 3 か月間滞在されました。この機会を捉えて 1 月 30 日に宇部市でシンポジウム "Evolution and Differentiation of the Immune System" (山口県厚生年金休暇センター) が開催され、50 名ほどが参加しました(下写真)。この時のシンポジウムの Proceedings は日本比較免疫学会の第 1 回学術集会記録(発表要旨等)と共に DCI に掲載されています。これ以降つい最近まで日本比較免疫学会の学術集会記録が DCI に掲載されていました。DCI の Founding Editor in Chief である Cooper 先生の日本比較免疫学会に対する熱い想いが世界の他の比較免疫学会の記録ではなく JADCI の記録を載せてくださったのだと思います。このことは、第 20 回学術集会記念誌“飛翔”や古田先生の追悼文集への Cooper 先生の寄稿文にも述べられています。

3 回目にお会いしたのは、翌 1989 年 11 月にエーザイホールで開催された日本比較免疫学研究会第 1

回学術集会です(次頁写真)。比較免疫学研究会は、1991 年の第 5 回 ISDCI 会議を日本で開催しようという機運を基に、国際会議を開催するには引き受ける母体となる組織が必要だということ、並びに医・薬・農・水産学の各界に比較免疫学に興味を持ち優れた研究を進めている方々が大勢おり(当時約 200 名と見積り)、情報交換の場が欲しいという時代の要請があり発会の機が熟していたと思います。なお、その翌年 8 月に比較免疫学会に名称を変更しました。

後で知ったのですが、Cooper 先生が山口での滞りを終えて帰国する日に、古田先生が東京プリンスホテルのレストランで昼食会を開催され、その時に Cooper 先生が日本にも「比較免疫学会を」と話され、参加していた関東在住の会員の間に発会の機運が盛り上がったようです。詳細については第 20 回学術集会記念誌“飛翔”を参照ください。この時の昼食会の写真は、次の和合治久先生が寄稿された Cooper 先生への追悼文および“古田先生追悼文集”の中村弘明先生の追悼文の中に掲載されています。

その後、国際比較免疫学会でお会いするごとに、



1988年に山口県宇部市で開催されたシンポジウム"Evolution and Differentiation of the Immune System"での集合写真

親しく声をかけてくださり随分と勇気づけられました。
また、UCLAのラボを訪問した際にも丁寧に案内してくださいました。

Cooper 先生との最後の交流は、2015 年から 2017 年にかけての *Advances in Comparative Immunology* (Springer) への分担執筆の時です。2015 年の暮れに、Cooper 先生から 1976 年に出版した *Comparative Immunology* の改訂版を出したいが硬骨魚類の免疫の章を分担執筆してくれないかとの相談をいただきました。次の ISDCI Congress (2018 年, Santa Fe, New Mexico, USA) に間に合うように出版したいとのことでした。

喜んで引き受けることにしたものの私独りではカバーできないので引間氏(現宮崎大)と矢田氏(現水産技術研究所)に加わっていただきました。Santa Fe での ISDCI 会議における出版記念サイン会において新しく出版された冊子を手にして喜んでおられる先生の

姿は今でもよく覚えています。

この改訂版の謝辞及び回想の中で、DCI の発行の際の唯一の編集助手が奥さんの Helene さんだったことや DCI の最初の頃は現在の様な投稿・編集システムは整備されておらず、手書きの図も含め著者が作成・送付した原稿を直接用いたため”cut-and-paste” journal で、フォントもまちまちで”international quilt (種々の布を縫い合わせて作られた刺し子の掛布団)”のようだったと述べています。1980 年代当時の自分の投稿論文の別刷を手にとすると手作り感がにじみ出ている、Cooper 先生と奥さんが編集作業を行っている様子が目に浮かびます。

とにかく、Cooper 先生は DCI という雑誌の生みの親で、しかも日本比較免疫学会の創設を提案された方です。ご冥福をお祈りいたします。



日本比較免疫学研究会第1回学術集会 1989年11月28日、29日 於：エーザイ・ホール

1989年に東京で開催された日本比較免疫学研究会第1回学術集会での集合写真



1977 年 北海道大学理学部・片桐研究室に滞在時の様子
(提供: 中西照幸先生)



1988 年 山口大学第一解剖教室を訪問時の様子(提供: 澤田知夫先生)



1991 年 イタリア・パレルモの研究者一行と奥様のエレンさんとともに
LA 近郊の自然公園を訪問した際の様子(提供: 澤田知夫先生)

Edwin L. Cooper 博士を偲ぶ ～たくさんの思い出を胸に～

埼玉医科大学短期大学名誉教授
松本大学客員教授
和合 治久

昆虫の変態が「どのような機構によって制御されているか」については昔から生物学者の大きな関心事でした。この現象は1917年、昆虫ホルモンによって生じることが、マイマイガという蛾の終令幼虫を用いた結紮実験によって初めて証明されていました。開放血管系の昆虫の場合、血液循環を止めて変態の進行を調べる方法、つまり「結紮」は優れた方法であり、ホルモンの分泌が始まる臨界期の前後に行われます。通常、蝶や蛾のような鱗翅目昆虫では、最後の摂食が終わり糸を吐き始める頃が蛹の臨界期です。ホルモンの分泌後に結紮すれば、結紮部位の前後の幼虫はともに蛹になり、分泌前に結紮すれば前部が蛹になるのに後部は幼虫のままなのです。こうして、変態を司るホルモン分泌器官は幼虫の前部に存在することが判明していました。

その後、「幼虫の前部にあると推定されるホルモンの分泌器官はいったい何か」を推定する実験が数多く行われました。その証明には、摘出された器官あるいは組織を臨界期前の個体に移植して変態の有無を調べる方法や体液の注入実験が採用され、実験の結果、蛹化に加えて成虫化も前胸腺から分泌されているホルモン(エクジソン)によって生じることが判明したのです。

昆虫の行動生理学的研究に没頭していた学生時代、僕ははじめて昆虫器官の「移植」という概念と手法にとっても驚いたものです。そして、この移植という手法が、昆虫の血球による異物認識と種間の近縁関係を知る比較免疫学的研究においても同様に重要であることを知ったのでした。よく知られているように、昆



2000年、UCLA訪問時に招かれたCooper先生宅にて
(左から、古田恵美子先生、奥様のエレンさん、和合、Cooper先生)

虫の体液は空気にさらされるとすぐに黒色色素であるメラニンが形成されます。この生成過程は、体内に侵入する異物の認識によっても同様に生じ、昆虫では細菌や真菌類の細胞壁成分が引き金となり、最終的には活性化したフェノール酸化酵素によって中間代謝物のドーパ、ドーパキノンが生じ、そして異物の周囲にメラニン色素が形成され生体内隔離が起こるとともに食細胞である顆粒細胞が付着して異物が排除されます。実際、近縁間で行う皮膚移植片の生着度やメラニン化の程度あるいは近縁間での交尾の際に雄から雌へ渡される精嚢に対するメラニン化の度を調べることによって、昆虫における自己・非自己の認識と近縁関係が解明されてきたのです。

こうした研究生生活を送っていた当時、僕がもっとも興味を引かれたのが、California 大学でミミズ(*Lunbricus* 属および *Eisenia* 属)の皮膚移植実験を以前から精力的に行っていた Edwin L. Cooper 博士による研究論文でした。博士は閉鎖血管系をもつ環形動物に属すミミズの皮膚を材料に、自己移植片 (autograft)、異種移植片 (xenograft)、同種移植片 (allograft) に対する皮膚移植片の生着度を調べ、

1) 自己移植片は拒絶されないこと、2) 異種移植片は最終的に必ず拒絶されること、3) 同種移植片の拒絶は生じるが、その反応は非常に緩慢であることを報

告していました(1968, 1969)。つまり、環形動物においても脊椎動物と同様に、「allo 認識(同種他個体認識)」が存在することを見出していたのです。こうした博士の研究成果と移植という実験手法が非自己認識から始まる昆虫免疫システムの解明においても、どれほど役に立ったのかは今さら言うまでもありません。

さて、そのようなミミズにおける非自己認識の研究に従事していた博士は 1936 年、テキサス州の Houston に生まれています。若い時から、陶磁器の作製に関心を寄せ、作製した花瓶は州の芸術祭で表彰されるほどの腕前であったと伺っています。当時、蝶やミミズなど多くの生き物にも興味を抱き、進学した Texas Southern 大学では生物学を専攻されました。1959 年、Atlanta 大学で修士号、1963 年には Brown 大学で PhD の博士号を取得しています。その後、1964 年に California 大学ロスアンゼルス校(UCLA)にて解剖学の助手となり、1973 年には教授へと昇格されました。1975 年、アメリカ動物学会の中に比較免疫学分科会を設けると、さらに国際比較免疫学会(ISDCI)を設立し、その学会の国際雑誌(DCI)の編集長として長年にわたり比較免疫学の発展に多大なる貢献をされました。そして同様に、日本やイタリアでも比較免疫学会の設立に尽力されたのです。さらに博士はやがて人間の健康維持に果たす補完代替医療の役割にも関心を抱くようになり、その学会の創設や医学雑誌(Evidence-based Complementary & Alternative Medicine : eCAM)の発刊にも尽力されていました。当時、僕も中医薬や音楽の健康維持に対する影響に関する研究に従事していた関係で、その雑誌の編集委員に推挙された経緯がありました。

博士の業績は国際的に高く評価され、1988 年に母校の Brown 大学から名誉教授の称号、ドイツでは Alexander von Humboldt 賞、スイスでは Eleanor Roosevelt 賞、Atlanta 大学から S.M. Nabrit Achievement 賞など名誉ある数々の賞を授与されました。ご承知の



浜松町プリンスホテル“Bon ce jour”にて。1988年2月23日。
Cooper先生を成田空港までお見送りする前の“歴史的”食事会。
この席で、日本でのISDCI Congress開催立候補の話が出て、翌年のJADCI創設につながっていった。
右から、古田恵美子先生、Cooper先生、中村弘明先生、松崎貴先生、菊池慎一先生、小林睦生先生、和合治久、松里寿彦先生。

ように、日本比較免疫学会(JADCI)は当時、日本動物学会のサテライトとして開催されていた比較免疫学シンポジウムから組織化されて誕生した日本比較免疫学研究会に原点があります。この研究会の設立に際しては、既述しているように、Cooper 博士から貴重なご助言とご指導を頂いたことは言うまでもありません。僕が直接初めて博士にお目にかかったのは、博士が訪日されていた 1988 年、成田空港までお見送りする前に、浜松町プリンスホテルで食事会が開かれたときのことでした。この食事会には、研究会設立にかかわった今は亡き古田恵美子先生はじめ中村弘明先生、小林睦生先生、松里寿彦先生、亡き菊池慎一



1989 年 12 月、松本市の和合宅にて夕食会
(左から、中村弘明先生、古田恵美子先生、Cooper 先生、和合)

先生など数名が出席されていて、この食事会の話が翌年の JADCI 創設につながったことをよく覚えています。そして、嬉しいことに、第 1 回の日本比較免疫学研究会学術集会が 1989 年 11 月、エーザイホールで開催される運びとなったのです。集会では、研究会設立に貢献して下さった博士をお招きして記念の講演をして頂いたことも今は懐かしい思い出です。その後、第 2 回学術集会の総会(1990 年 8 月 27 日)において、研究会から日本比較免疫学会への名称変更が承認され、今日に至っています。その後も博士をお招きして、僕が集会長を務めた第 8 回 JADCI (1996)では「Invertebrate Cytotoxicity」と題したご講演を、古田先生が集会長を務めた第 10 回 JADCI(1998)でも「Are there lymphocyte-like cells in invertebrates? 」と題した貴重なご講演をして頂きました。

また、学術集会の英文抄録が DCI 誌に掲載(第 1～10 回集会は Abstract、第 11 回以降は Conference Report の形)されていますが、これは編集長であった Cooper 博士と友永進先生(JADCI 初代副会長で抄録委員)のご尽力によるものでした。JADCI という新しい小さな学会の成果が、DCI 誌によって世界に発信され



1989 年 11 月 第1回学術集会での Cooper 先生による招待講演

たことは、学会のその後の発展に大きな力になったことは言うまでもありません。

ところで、博士との個人的な交流もいくつかあり、どれも忘れることのできない思い出になっています。その中でも、博士が 1989 年開催された第1回学術集会終了後に所用で金沢医科大学に向かう途中、古田先生や菊池慎一先生、中村弘明先生と一緒に僕の実家のある松本市に立ち寄って頂き、市内の国宝松本城や旧開智学校をご案内したこと、隣接する安曇野にある大王わさび農場や碌山美術館を訪問したこと、そして我が家で会食しながら懇談したことなど、決して



日本比較免疫学会第8回学術集会、1996年8月21日～23日、埼玉医科大学にて開催
(和合が集会長を務めた)

忘れられない人生の1コマです。さらに、僕と古田先生、そして当時大学院学生であった笠原進司さん(現在、サンフランシスコ・ベイエリアにあるバイオテック企業で仕事に従事)の3人でUCLAを訪問して博士にご案内頂いた際、博士がご自宅でホームパーティを開いて下さったことなど、今は本当に心に刻まれた素晴らしい思い出です。笠原さんはその後、Cooper 博士のご指導の下、UCLA の研究室で引き続き比較免疫研究を続けることができたことも博士に深く感謝したいと思います。

さて、2025 年の元日を迎えたわずか数日後、笠原さんから悲しい知らせが届き、Cooper 博士が 1 月 9 日にご逝去されたことを知りました。享年 88 歳のご生涯であったとのこと。博士の訃報に接し、悲しい気

持ちが募るばかりですが、今は博士の比較免疫学研究分野の輝かしい業績と学会設立に対する多大なる貢献に対して、心からの敬意を表すとともに、博士の限りないご冥福を心からお祈りしたいと思います。そして天国から、比較免疫学分野のいっそうの発展を見守って下さいとお願いして、追悼文とさせていただきます。優しく心温かな人間味あふれる Cooper 博士、どうぞ安らかにお眠り下さい。これまで本当にお世話になり有難うございました。

* Cooper 博士の主な編著書に、1) Advances in Comparative Immunology (Springer), 2) General Immunology (Pergamon Press)、3) Contemporary Topics in Immunobiology, Vol.4 Invertebrate Immunology (Plenum)など多数あります。



日本比較免疫学会 第10回学術集会 August 20~22, 1998 (於小山市)

古田恵美子先生が集会長を務めた第10回学術集会の集合写真。前列左から6番目が笠原進司さん)



1989 年 日本比較免疫学研究会第 1 回学術集会での懇親会の様子(提供: 中村弘明先生)



2018 年 アメリカニューメキシコ州 Santa Fe で開催された第 14 回国際比較免疫学会学術集会での様子。
Cooper 先生の著書 *Advances in Comparative Immunology* の出版を記念してサイン会(Book Signing)が開催された。

連載企画 この論文、推します！**フィブリンなんか作らせない！！マラリア原虫の巧みな生存戦略に迫る！？**

“The fibrinolytic system enables the onset of Plasmodium infection in the mosquito vector and the mammalian host”, *Science advances*. (2021) 5;7(6):eabe3362, doi: 10.1126/sciadv.abe3362.

**九州産業大学 生命科学部****松井信太郎****専門分野：魚類止血血栓学、寄生虫学****はじめに…**

マラリア原虫症はマラリア原虫 (*Plasmodium* spp.) によって引き起こされる熱性疾患で、ハマダラカがキャリアとなって発症します。近年、本疾患の感染機構は徐々に解明されつつあるものの、依然として年間 2 億 4000 万人以上が感染し、約 60 万人の死者を出す世界的に深刻な寄生虫感染症の一つです (2023 年、WHO)。本寄生虫はハマダラカの唾液腺から宿主哺乳類の皮膚に注入されることで体内に侵入し、肝臓に到達して増殖した後、血管に解き放たれ赤血球へと侵入します。そして再度、他の蚊の吸血により蚊の体内に戻り、感染個体を増やしていきます。魚類血液凝固系の研究を専門とする私が、このマラリア原虫のような血液中に生息する寄生虫の存在を知った際、まず疑問に感じたのは「なぜ宿主の血液内で血液凝固が惹起されないのか」ということでした。これらの寄生虫の老廃物の分泌や体表面の物質が宿主哺乳類の血液凝固系を刺激し、フィブリンによるゲル化反応を誘発しても不思議ではないはずです。

この疑問に対する一つの答えを提示したのが、今回紹介する論文「The fibrinolytic system enables the

onset of Plasmodium infection in the mosquito vector and the mammalian host」です。本論文では、マラリア原虫が宿主側の線溶系を乗っ取り、各寄生段階で利用していること、そして、特に線溶系の中心的プロテアーゼであるプラスミンをマラリア原虫が巧妙に取り込み、それがフィブリンネットワークの分解を促すことで、蚊の消化管内での運動性を向上させていることが明らかにされています。本項では、マラリア原虫がプラスミンを「ジャック」し、ヒトと蚊の 2 つの宿主の物理的、化学的な攻撃を避け、寄生に役立てる「プラスミンジャック戦略」についてご紹介いたします。

マラリア感染メカニズム

マラリア原虫は蚊とヒトの 2 つの宿主を持ち、その間を交互に寄生するという極めて複雑な生活史を有します。その中で、原虫は寄生の段階に応じて姿を変えることにより効率的に増殖していきます (Fig.1)。まず、蚊の体内から人へ感染する際の形態は「スポロゾイト (唾液腺感染型虫体)」と呼ばれ、麻酔の様な役割を持つ蚊の唾液中に存在し、吸血の際、ヒトの皮膚に注入されます。その後、皮膚を貫通し血管に入り込

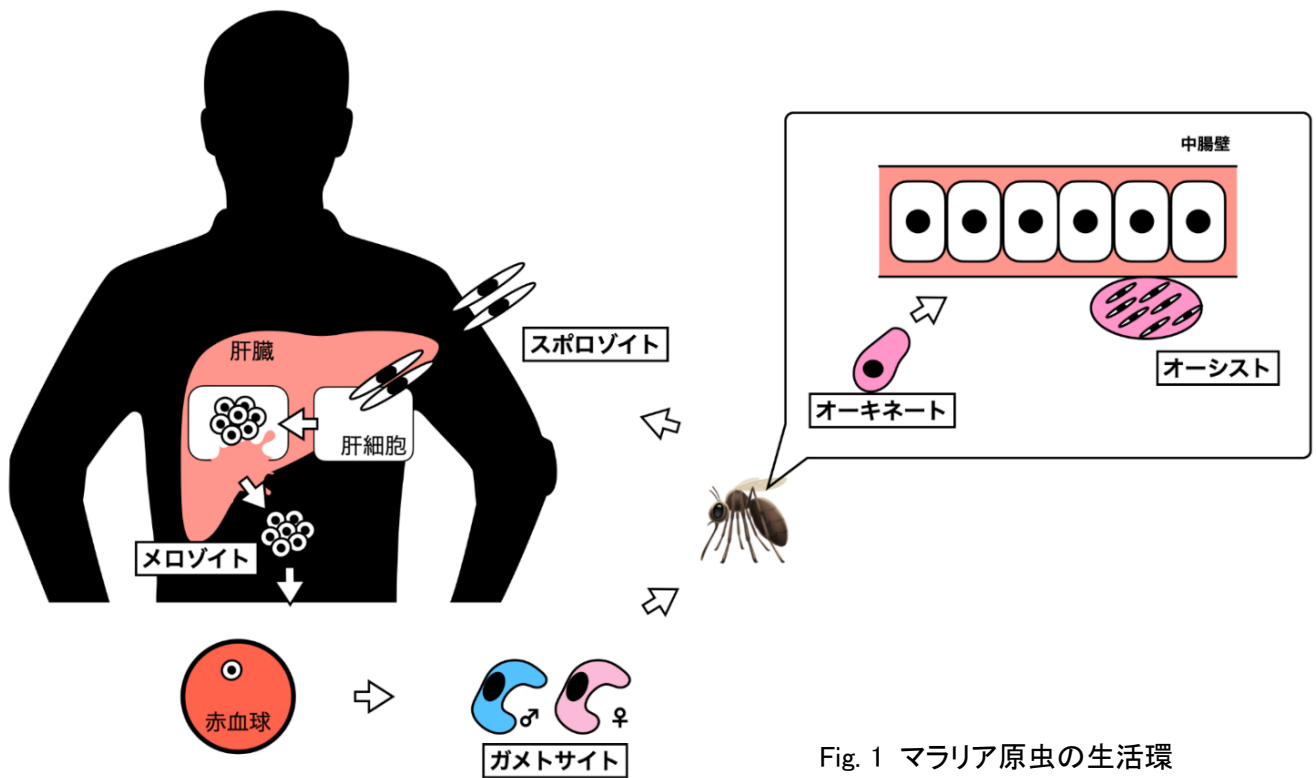


Fig. 1 マラリア原虫の生活環

み、血流を介して肝臓に到着します。そして、スポロゾイトは肝細胞内で、「メロゾイト(肝細胞寄生型)」にフォルムチェンジします。このメロゾイトは肝細胞を突き破り血液中に放出され、赤血球に侵入して無性的に増殖を繰り返します。さらに、メロゾイトの一部は配偶子前駆体であるガメトサイトに変化し、蚊の吸血によってその消化管に移動、そしてその内部で有性生殖が行なわれます。その後、運動性をもつ「オーキネート」に分化し、蚊の中腸上皮を通過、その基底膜で「オーシスト」と呼ばれる袋状の構造体の中で数千匹という大量のスポロゾイトが形成されます。最終的に、スポロゾイトが蚊の吸血を介して、再度ヒトの体内に侵入し、上記のような生活環が繰り返されます。このように、マラリア原虫はダイナミックな七変化を繰り返し、ヒトと蚊を交互に出入りして、感染を広げるわけです。

フィブリン塊は本当にマラリア原虫の発育を阻害するか？

宿主血液由来のフィブリンネットワークは、マラリア原虫が哺乳類宿主の皮膚、肝臓や血管内での移動する過程や吸血により蚊の腸内に取り込まれた血液

中で生活する際に物理的な障壁となる可能性があります。著者らはこの仮説を検証するために、血漿あるいはフィブリンノーゲンがほとんど含まれない血清を用いて調製した感染血液を蚊に吸血させ、蚊体内で形成されるオーシスト数を比較しました。その結果、血清を摂取した蚊では、血漿を摂取した蚊に比べて有意に多くのオーシストが形成されることが明らかとなりました。さらに、異なるフィブリンノーゲン濃度の血漿を用いて感染血液を調製し、同様の実験を行ったところ、フィブリンノーゲン濃度に依存してオーシスト数が減少することが認められました。これらの結果はフィブリンネットワークの形成によって血液の粘性が上昇し、それがマラリア原虫の運動性を妨げることで、発育に悪影響を及ぼすことを示唆しています。

原虫はフィブリンネットワークをどのように回避するのか？

哺乳類の血液内では、受傷時に止血のためフィブリンネットワークが形成されると同時に、線溶系も活性化されます。この系は、血管内に過剰なフィブリンネットワークが蓄積するのを防ぐとともに、止血後に

不要となったフィブリンネットワークを除去する役割を担います。線溶系の中心的なセリンプロテアーゼであるプラスミンは、フィブリンを直接分解しますが、通常は不活性な前駆体であるプラスミノーゲンとして血中に存在しています。

著者らはプラスミノーゲンを欠損した血液では蚊体内でのオーシスト形成が著しく遅延し、リコンビナントヒトプラスミン添加によりその形成が回復することを発見しました。さらに、寄生段階のマラリア原虫体表にはプラスミノーゲンが局在すること、そしてそれが寄生虫表面のエノラーゼという酵素を介して結合することを次々と報告しました。これらの結果から、プラスミノーゲン(プラスミン)を宿主哺乳類から乗っ取り、フィブリンネットワークをくぐり抜ける「プラスミンジャック戦略」の存在が明らかにされたのです【1, Fig. 2】。

その一方で、体表に結合したプラスミノーゲンがどのように活性化されるのかは不明なままでした。哺乳類の血中では、プラスミノーゲンはウロキナーゼ型プラスミノーゲンアクティベーター(uPA)や組織型プラスミノーゲンアクティベーター(tPA)によって活性化され、プラスミンへと変換されます。本研究ではマラリア原虫が哺乳類宿主体内のガメトサイトや蚊体内のオ

ーキネートなど、複数の発育段階でプラスミノーゲンとそのアクティベーターも体表にジャックできることを免疫染色により示しました。血液中では、通常プラスミノーゲンアクティベーターは低い活性の状態で存在しますが、傷害部位などでプラスミノーゲンと共に高密度に局在することで、基質活性化効率が著しく上昇します。マラリア原虫は、プラスミノーゲンおよびそのアクティベーターを自身の表面に共局在させることで効率的なプラスミン産生場を作り出していることが考えられます。

プラスミンの機能はフィブリン分解だけじゃない？

哺乳類のプラスミンは、線溶系の構成因子としてフィブリンを分解するだけでなく、ラミニンやフィブロネクチンなど、基底膜や細胞外マトリックス(ECM)を構成する主要な分子の分解酵素としても機能することが知られています。マラリア原虫は、このようなプラスミンの機能を利用しています。すなわち、蚊の唾液腺から皮膚内へ注入されたスポロゾイトは皮下組織などを通過する際に、基底膜やECMを体表にまとったプラスミンで分解することができ、宿主内での移動をスムーズなものとしているのです【Fig. 2】。実際に、哺乳類

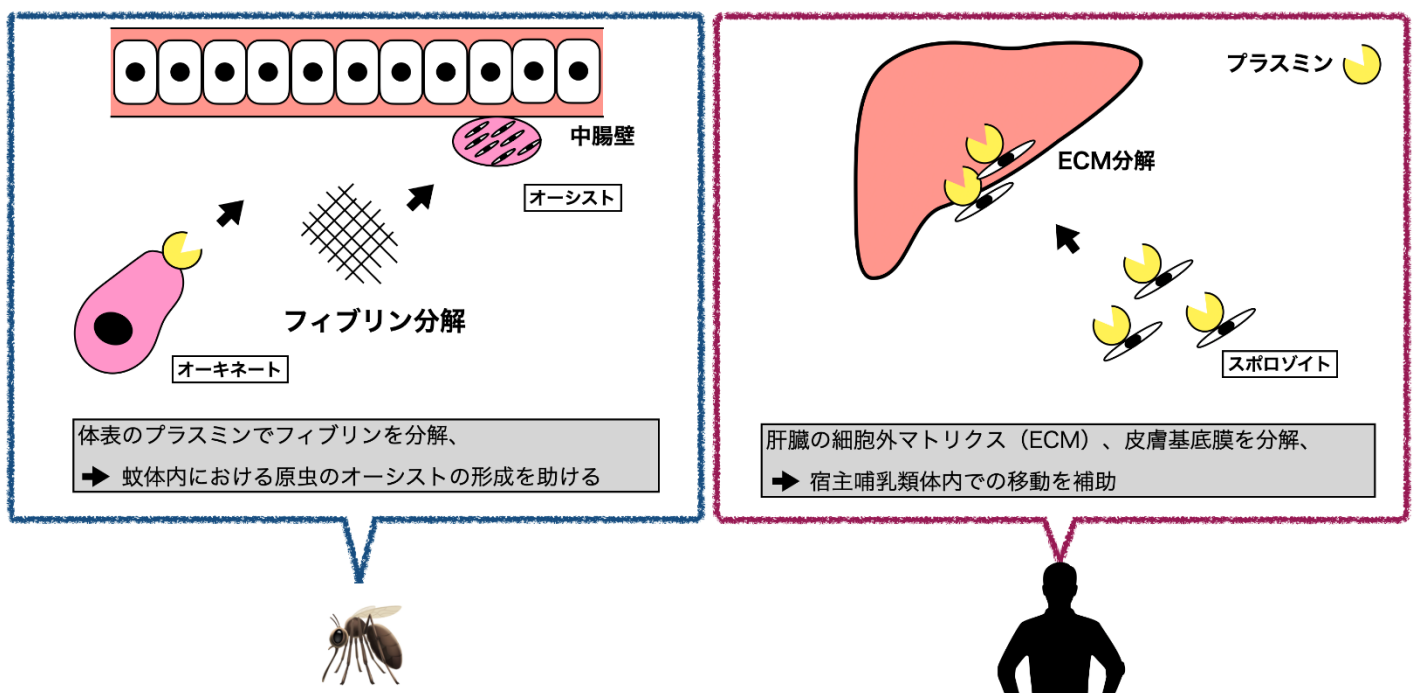


Fig. 2 プラスミンジャック戦略によるマラリア原虫の感染機構

感染形態のスποロゾイトとプラスミン阻害因子 PAI-1 を同時にマウスへ静脈注射したところ、肝臓へのスποロゾイトの感染効率が著しく低下することが観察されています。

その一方で、*in vitro* でプラスミノゲンを欠いた条件下において、スποロゾイトが培養ヒト肝細胞や赤血球へ侵入する能力を評価したところ、顕著な侵入阻害は観察されませんでした。これらの結果から、プラスミノゲンの活性化が皮膚組織の通過や肝臓への到達といった感染初期の過程には重要である一方で、宿主細胞への侵入そのものには必須ではないことがわかりました。

まだまだすごいぞ、「プラスミンジャック戦略」

先から述べている通り、プラスミンの本質的な機能は線溶系におけるフィブリン分解です。他方で、哺乳類の免疫応答、特に補体系に対しても抑制的に作用することも報告があります。具体的には、プラスミンは補体の中核因子である C3b や C5 を切断・不活化し、これによりオプソニン化や膜侵襲複合体 (MAC) の形成といった補体の主要な免疫効果を阻害します【2】。血中に存在するマラリアはこの機能をも巧みに利用し、宿主からの補体系攻撃を回避しています。さらに、マラリア原虫は他の補体制御因子である Factor H や C1-inhibitor を自身の表面にリクルートする能力も有していることが後に報告されており【3】、補体系の活性化を多段階で制御することが可能なのです。このように、プラスミンのジャックは、フィブリンネットワークなどの物理的障壁の分解と、補体系による免疫攻撃の回避という、一石二鳥の戦略となるのです。

まとめ

本研究では、マラリア原虫が宿主である哺乳類の線溶系構成因子を自身の体表に固定化し、寄生生活に利用するプラスミンジャック戦略を採用していることが示されました。さらに、この戦略は「哺乳類体内に

おける移動過程」と「蚊の中腸内における発育過程」という、原虫の生活環における二つの異なる発達段階において活用されていることが明らかとなりました。血液中に生息する寄生虫はマラリア原虫に限らず、たとえば住血吸虫や回虫といった他の哺乳類寄生性線虫にも見られますが、それぞれが異なる血液凝固回避機構を進化させており、その戦略は多様化しているようです。また、コイやクロマグロなどの魚類の血液中にも吸虫類が存在する例が報告されており、魚類血液凝固研究マニアの私としては、見逃すには惜しいテーマだなと、日々研究意欲を掻き立てられています。もっとも、実際にそうした寄生虫に感染している魚を見つけるのは容易ではなさそうですが…

もし発見された際には、ぜひ最寄りの松井までご一報いただければ幸いです。

引用文献

- 【1】Ghosh AK, Coppens I, Gårdsvoll H, Ploug M, Jacobs-Lorena M. Plasmodium ookinetes coopt mammalian plasminogen to invade the mosquito midgut. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Oct 11;108(41):17153-8. doi: 10.1073/pnas.1103657108.
- 【2】Barthel D, Schindler S, Zipfel PF. Plasminogen is a complement inhibitor. J Biol Chem. 2012 May 25;287(22):18831-42. doi: 10.1074/jbc.M111.323287.
- 【3】Reiss T, Theis HI, Gonzalez-Delgado A, Vega-Rodriguez J, Zipfel PF, Skerka C, Pradel G. Acquisition of human plasminogen facilitates complement evasion by the malaria parasite Plasmodium falciparum. Eur J Immunol. 2021 Feb;51(2):490-493. doi: 10.1002/eji.202048718.

事務局からのお知らせとお願い

● 所属・住所が変わったらご連絡を！

所属や住所に変更が生じた場合には、学会事務局まで至急ご連絡下さい。E-mail(郵送も可)でお願いいたします。学会HP上に会員名簿記載事項変更届があります(下記)ので、「氏名、住所、所属、電話/Fax番号、メールアドレス」をご連絡下さい。

<https://plaza.umin.ac.jp/jadci/wp/index.php/nyukai/hennkou/>

● 退会についてもご連絡を

今年度で卒業、修了する学生さんなど、今年度で退会予定の方は、学会事務局までご連絡ください。E-mailでお願いいたします。様式は不問です。退会年度の2月末日までにご連絡いただくと助かります。

● 新会員の入会を歓迎いたします！

皆様のお近くに、比較免疫学にご興味の方がおられましたら、本学会への入会をぜひともお勧めくださいますようお願い申し上げます。学会HPから入会申込書をダウンロードできますので、下記の情報を記入してメールにて事務局までお知らせ下さい。

<https://plaza.umin.ac.jp/jadci/wp/index.php/nyukai/>

メールをいただいた方に年会費(一般の個人会員:5,000 円、博士後期課程院生:3,000 円、ともに入会金なし)の振替用紙を郵送いたします。博士前期課程院生および学部生は年会費無料です。

1. 氏名
2. 氏名(ローマ字)
3. 所属
4. 連絡先(所属先か自宅かを明記して下さい)
郵便番号・住所・電話/Fax 番号
5. E-mail アドレス
6. 専門分野
7. 学生会員の場合は、指導教員の名前と学生証のコピーあるいはスキャン画像

発行者

日本比較免疫学会会長 中村 修
事務局

庶務担当 片倉 文彦(補佐:柴崎 康宏)

住所 〒252-0880

神奈川県藤沢市亀井野 1866

日本大学 生物資源科学部 獣医学科

魚病/比較免疫学研究室内

電話(ダイヤルイン) 0466-84-3381(片倉)

0466-84-3804(柴崎)

E-mail: jadci2office@gmail.com

編集

広報担当 瀧澤 文雄

