

免疫学研究室では“抗体をつくる B 細胞を中心に、免疫系が働く仕組み”について研究しています。免疫細胞がどのように働くのかを明らかにするだけでなく、免疫機能を制御することでがんやアレルギーを克服する技術、免疫細胞を体外で作ったり反応させたりする技術、医薬などに有用な抗体を取り出して人工的に作成する技術、免疫細胞を組織の再生に役立てる技術など疾患の治療に向けた研究を精力的に行なっています。こうした新しい技術を柔軟なアイデアで形にして、病気の予防や治療に役立てることを目標としています。

■ 免疫学について

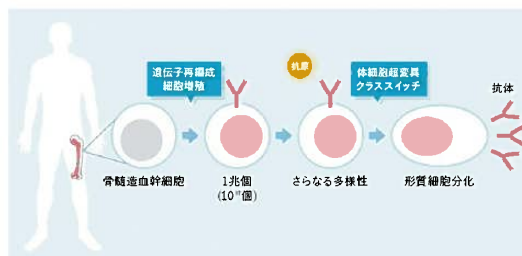
古くからペストや天然痘など一度かかれば二度同じ病にかからない“二度なし現象”が知られており、疫（はやり病）を免れることから“免疫”と呼ばれます。この能力は獲得して得られるため、獲得免疫とも呼ばれます。これに対し、生まれながらにして持っている自然免疫というものも存在します。どちらも色々な種類の免疫細胞が協調的に働く事で免疫がシステムとして成り立っています。

私たちの体は高度に機能分化した無数の細胞から形作られていますが、その中でも血球系に属する免疫細胞は生体防御を担う細胞群であり、体内で唯一全身を縦横無尽に往来しその場の状況に応じた機能を使い分ける賢い細胞です。また免疫細胞は周囲の細胞を見分ける能力を使って非自己の細胞や病原体、体内に生じたがん細胞を即座に識別して排除することができます。さらに免疫系は一度遭遇した相手の顔をとても長い期間記憶できる能力（免疫記憶）を備えています。免疫細胞に特徴的な働きのお陰で我々の体は外界と自己との境界を保ち、体内で生じた異常な細胞にも侵食されずに済みます。

免疫学とは免疫システムの成り立ちやその破綻によって引き起こされる疾患を科学的に理解し、知識や技術を応用することで病気の予防や治療に役立つ実学問です。

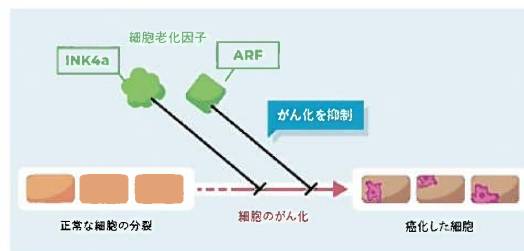
■ 研究プロジェクト

抗原受容体とリンパ球分化 抗体産生を使命とする B 細胞の数はおよそ 1 兆個 (10^{12} 個) にもなると試算され、その一つ一つが異なる抗原を認識する受容体を細胞表面に発現します。B 細胞は骨髄において造血幹細胞から作られますが、そのように極めて多様な抗原受容体を有した細胞集団は遺伝子再編成と細胞増殖を巧妙に組み合わせることで形成されます。私たちは遺伝子再編成と連動した細胞増殖が ERK MAP キナーゼと呼ばれる分子によって制御されており、これによって多様な B 細胞が生み出されていることを世界で初めて明らかにしました。リンパ球が抗原と反応した後もさらなる多様性を生み出す複数の仕組みが存在し、その全体像解明に向けた研究を推進しています。

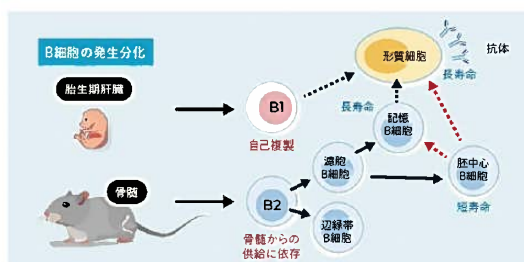


血球の分裂限界と不死化 リンパ球は抗原に遭遇すると細胞分裂を開始し、反応性のクローンを増幅することで病原体に対応しますが、その後適切なタイミングで細胞の増殖を止めなければいけません。それでは細胞分裂を停止するタイミングはどのように決定されているのでしょうか？ 細胞の分裂回

数にはそもそも限界があるのでしょうか？興味深いことに細胞の分化誘導と分裂停止は連動する場合があります。分化に伴う遺伝子発現転換と細胞分裂停止には共通する機構があると考えられます。特にがん遺伝子と関連する細胞老化因子に着目し、免疫応答後に細胞分裂を終了させる分子機構を調べることで、白血病やリンパ腫といった悪性がんの無限増殖を阻止する方法の開発を目指しています。



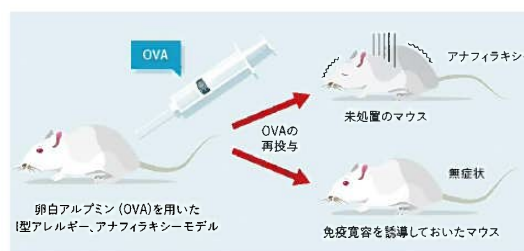
血球の寿命制御 血球の寿命は古くから推定を試みられてきましたが技術的な限界もあり正確にはわかっていません。私たちは細胞の誕生から死までをマウス体内で追跡できるシステムを構築することで、リンパ球個々の寿命の違いを検出し、それがどのようにコントロールされているのかを明らかにしようとしています。抗原で活性化されたリンパ球の一部はとても長い寿命を持つ記憶細胞や形質細胞（抗体産生細胞）に分化し、長期に渡る免疫記憶が獲得されます。血球の寿命が決定されるメカニズムや、一部の免疫細胞が長期維持されるメカニズムを分子レベルで明らかにしようとしています。



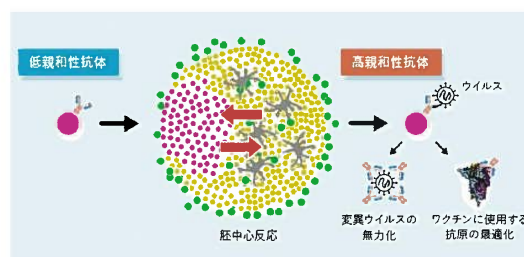
ウイルス感染やがんに対する免疫監視 Epstein-Barr (EB) ウイルスは B 細胞を不死化する腫瘍ウイルスで 90% を超える人類に潜伏感染していますが、通常がんを発症しません。これは免疫系ががん細胞を常時監視して抑制しているからです。私たちは免疫監視を誘導する EB ウイルス遺伝子や免疫監視に重要な細胞を世界に先駆けて明らかにし、腫瘍抗原を標的とした分子医薬の開発などを行っています。



免疫寛容とアレルギー 日本人の 20% 以上の方が何らかのアレルギーに悩まされるほど、アレルギーは身近な問題となっています。当研究室では特に IgG や IgE など抗体を主体として発症するアレルギーのマウスモデルを用いて発症機序の解析を行っています。また特定の蛋白質抗原に対して人工的に免疫寛容を誘導することで疾患治療に役立つ研究も行っています。

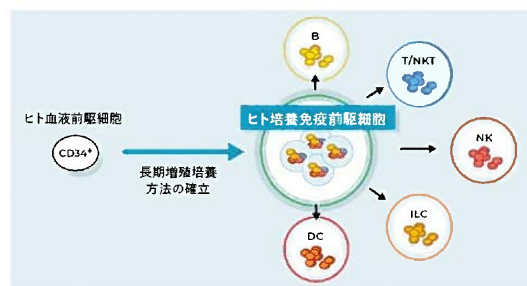


ウイルス感染症に対するワクチンと抗体医薬の開発 ウイルス感染が起こった宿主では病原体を中和する抗体が作られます。これは最初弱くしか結合しない抗体が形を変えながらより強い結合力を持った抗体へと進化を繰り返すことで時間と共に強化され、変異を繰り返すウイルスに対する生体防御において特に重要です。私たちの研究室では B 細胞がリンパ組織の胚中心と呼ばれる場所で抗体の結合力を上昇させる仕組みについて研究しており、中和抗体が誘導されるワクチン開発、有益な抗体遺伝子を取り出し作成する技術開発、免疫反応を人工的に体外で起こす技術

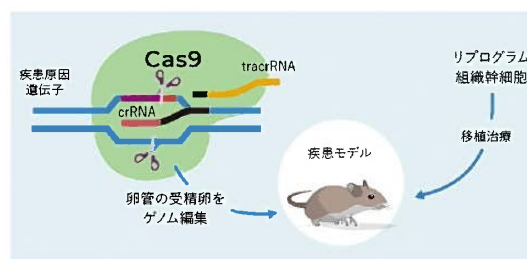


開発など抗体を医薬品に応用する研究を行っています。

ヒト免疫細胞の体外大量生産システムの開発 すべての免疫細胞は骨髄や臍帯血中に存在する、造血幹細胞を含まずかな血液前駆細胞から生まれます。私たちは遺伝子操作を一切しない安全な方法で、あらゆる免疫細胞を作り出せるマウス培養免疫前駆細胞 cCLP の開発に成功しました。この結果をもとに、現在私たちはヒト培養免疫前駆細胞の開発を目指しています。



遺伝子疾患の治療と組織再生 ゲノム編集技術の登場によって先天性遺伝子変異を原因とする難病の遺伝子治療も夢ではなくなってきました。私たちはリンパ球や造血幹細胞、組織幹細胞を標的とした変異修復を行うことで疾患を治療する技術、遺伝子疾患の治療開発を行うための遺伝子改変マウスモデルの作成、損傷組織や加齢組織の修復技術の開発などに取り組んでいます。



■ 主要業績

1. Yasuda T. et al., *Sci. Rep.*, 11, 5524, 2021.
2. Huang S. and Yasuda T., *Front. Immunol.*, 12, 639844, 2021.
3. Sommermann T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 117, 14421-14432, 2020.
4. Kitajima Y. et al., *Front. Cell Dev. Biol.*, 8, 859, 2020.
5. Kawano Y. et al., *Blood*, 131, 2026-2035, 2018.
6. Kitajima Y. et al. *Stem Cell Reports*, 11, 1523-1538, 2018.
7. Wirtz T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 113, 13821-13826, 2016.
8. Yasuda T. et al., *CSH Symp. Quant. Biol.*, 78, 259-263, 2013.
9. Zhang B. et al., *Cell*, 148, 739-751, 2012.
10. Yasuda T. et al., *Science Signal.*, 4, ra25, 2011.
11. Yasuda T. and Kurosaki T., *Cell Cycle*, 7, 3634-3640, 2008.
12. Yasuda T. et al., *Immunity*, 28, 499-508, 2008.
13. Kawano Y. et al., *J. Immunol.*, 177, 2242-2249, 2006.
14. Yasuda T. et al., *J. Exp. Med.*, 200, 1681-1687, 2004.
15. Yasuda T. et al., *J. Exp. Med.*, 196, 51-63, 2002.
16. Yasuda T. et al., *J. Exp. Med.*, 191, 641-650, 2000.

■ 研究方針

抗原の識別に重要な抗原受容体や細胞内で伝達されるシグナル、そしてリンパ球のプログラミングに関わる分子を軸に免疫学の基礎理論だけでなく、免疫不全、アレルギー、自己免疫、がんなど難治疾患の克服を目指した研究に取り組めます。

「重要な課題は何か、何を知りたいのか、どうやって明らかにするのか」

シンプルかつ明確な目標をもって研究に取り組んでもらいます。好奇心と自由な発想で楽しく研究することが、結果的に良い研究につながると考えています。

■ 研究室メンバー

保田 朋波流 (教授)
河野 洋平 (准教授)
郭 芸 (助教)
下岡 清美 (育成助教)
北嶋 康雄 (卓越研究員助教)
大木 駿 (育成助教)
吉川 菜穂子 (秘書)
大学院生 5名 / 学部生 2名



■ 研究室の日常

コアタイム：月曜～金曜 9:00-17:00

全体ミーティング：全員が集まってラボの情報を共有します。**ジャーナルクラブ**：その時に最もホットで面白い論文を持ち回りで紹介して議論します。質の高い論文を読むことで論文をどのように書けば良いのか勉強になり、自分の研究を進めていく上でも参考になります。**フライデークラブ**：持ち回りで自分の研究成果を学会発表しながらにプレゼンテーションし、質問や意見をぶつけて議論します。アドバイスをラボメンバーからもらう貴重な機会というだけでなく、批判に対して論理的に納得させる能力もここで養います。せっかくの研究成果が生きるか死ぬかはプレゼンの出来にかかっていると言っても過言ではありません。**個別ミーティング**：研究の進捗状況と今後の進め方について教授と話し合います。

■ 大学院生の募集

やる気のある大学院生を募集しています。
興味を持たれた方は、ぜひ気軽にご相談下さい。

■ 教授紹介



氏名：保田 朋波流 (やすだ ともはる)

1974年広島県世羅郡世羅町生まれ。東京大学 医科学研究所 山本雅教授の元で癌抑制遺伝子の研究を行い、博士 (医学 Ph.D.) を取得。東京医科歯科大学 難治疾患研究所・助教(2001-2005)、理化学研究所 免疫アレルギー科学総合研究センター・研究員(2005-2008)、ボストン Harvard Medical School・研究員(2008-2011)、ベルリン Max Delbrück Center・上級研究員(2011-2017)、九州大学 生体防御医学研究所・准教授(2017-2019)などを経て2019年8月から現職。広い研究の世界と面白さを山本雅先生から、研究者としての土台を山梨裕司先生(現 東京大学医科学研究所 所長)から、免疫研究の醍醐味と厳しさを黒崎知博先生(現 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 教授)から、科学に妥協しない姿勢と議論を尽くす重要性を Klaus Rajewsky 先生からそれぞれ教わりました。趣味は野球と駅伝。

■ 問い合わせ先

保田 朋波流 E-mail: yasudat@hiroshima-u.ac.jp
〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3 (霞総合研究棟 7階 713室)
電話 082-257-5175 (教授室) 082-257-5177 (秘書室)

■ 研究室ホームページ

<https://hiromen.hiroshima-u.ac.jp>

THE
IMMUNOLOGY
FAMILY

広島大学 大学院医系科学研究科
免疫学研究室

hiromen v.2021.5

Department of Immunology,
Graduate School of Biomedical and Health Sciences