

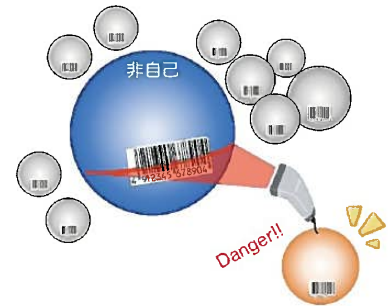


私たちの体を外敵から守る免疫システムをより深く理解することで健康増進に役立て、免疫系の破綻により引き起こされる病気の予防や治療に貢献します。

## ■ 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"と呼ばれています。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、我々が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。では免疫細胞とは一体どのようなものなのでしょうか？

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が表示するバーコードを読み取るバーコードリーダーのようなものを備えており、これらの能力を使って非自己の細胞や病原体、あるいは体内に生じた癌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バーコードをととも長い期間記憶できる能力(免疫記憶)を備えています。このように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つことができ、外来生物に侵食されず生きていられるわけです。



免疫学とは免疫システムあるいはその破綻によって引き起こされる病を科学的に理解し、また応用することで病気の予防や治療に直結する実学問です。

## ■ 免疫が関与する疾患

免疫機能が異常をきたすと様々な病気の原因になります。免疫機能がうまく働かなければ免疫不全と呼ばれ、感染を繰り返し生命を脅かします。逆に免疫系が間違っって自分自身を攻撃するようになれば自己免疫疾患と呼ばれ、関節リウマチ、全身性エリトマトーデス、1型糖尿病、多発性硬化症など様々な疾患が存在します。アレルギー・アトピー・喘息・アナフィラキシーなどは本来無害な抗原に対し免疫系が過剰に反応し引き起こされる病気です。自己免疫疾患やアレルギーは免疫寛容がうまく成立しない場合や破綻した場合に発症すると考えられますが何故そうなるのか全容が解明されていません。

日本人の死亡原因の第一位は癌ですが、癌の発症にも免疫系が深く関係します。"チェックポイント阻害剤"と呼ばれる免疫細胞を活性化させる分子標的薬が癌に劇的な効果を示したことから広く知られるようになりました。免疫療法で癌を根治できる可能性が示されたことで癌免疫研究の進展が目まぐるしく進んでいます。

感染症も未だに大きな問題です。人工的に免疫記憶を作り出す"ワクチン技術"が発達した事により感染症で亡くなる人は劇的に減少しましたが、マラリア・結核・エイズといった感染症で苦しんだり亡くなったりする人は現在でも年間2億人以上に登り深刻な問題となっています。

一見無関係そうな疾患や生理反応（神経疾患、肥満、創傷治癒など）で実は免疫細胞が重要な役割を果たしていたり、逆に免疫機能が肝臓など他器官の細胞によって制御されていることが明らかになりつつあります。リンパ組織以外の臓器機能や疾患と免疫系との関係性についてはまだ分かっていないことが多く今後の進展が期待されます。

## ■ 当研究室の研究方針

抗原の識別に重要な抗原受容体と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、癌など難治疾患の克服を目指した研究に取り組みます。"Question と実験デザインは明確かつシンプルに"をモットーにしています。好奇心を駆り立てる自由な発想でとにかく面白い研究、夢のある研究を目指していきます！！

## ■ 当研究室のプロジェクト

**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。一方、リンパ球が抗原と反応した後にも状況に応じた多様性を生み出す仕組みが存在し、その全体像解明に向けた研究を推進しています。

- B 細胞分化と多様性獲得における抗原受容体の役割
- *Camk2* 分子記憶素子を介した抗体親和性成熟のメカニズム
- 自然免疫における抗原受容体の役割
- リンパ球分化、自己免疫疾患、リンパ腫におけるヒストンメチル化酵素 *PRC2* 複合体の役割
- リンパ球分化、自己免疫疾患、リンパ腫における炎症抑制分子 *A20* の役割

**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特異的な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 경우가多く、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想定されます。免疫応答に伴う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癌細胞が無制限分裂を可能にする分子メカニズムの解明が期待できます。

- 活性化リンパ球の増殖限界を制御する分子メカニズムの解明
- リンパ球不死化因子の同定と不死化を制御する分子メカニズムの解明

**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、同種リンパ球個々の寿命の違いを検出し、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が非常に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を獲得しますが、血球の寿命が決定されるメカニズムと免疫記憶に関与する細胞を長期維持するメカニズムを分子レベルで明らかにします。

- 長期に渡って維持されるナイーブリンパ球の性状解析
- *In vivo* 細胞追跡技術を用いた個体生涯を通じたリンパ球動態の解析
- 記憶細胞や形質細胞の寿命決定因子の探索

**ウイルス感染と免疫監視** Epstein-Barr (EB) ウイルスは B 細胞に感染する腫瘍ウイルスで 90%以上の成人が感染しているにも関わらず通常は癌を発症しません。これは免疫系が癌細胞を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 ウイルス遺伝子を世界に先駆けて特定し、免疫監視に重要な細胞を明らかにし、腫瘍抗原を標的とした分子医薬の開発なども行ってきました。それら成果を元に以下のプロジェクトを推進しています。

- EB ウイルス感染による抗原性獲得メカニズムの解析と応用
- 細胞傷害性 CD4T 細胞の解析と癌免疫治療への応用
- 抗ウイルス免疫反応の *in vitro* 化を目指したリンパ球体外培養系の確立

**免疫寛容とアレルギー** 日本人の 20%以上もの人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。当研究室においては特に IgG や IgE など抗体を主体として発症するアレルギー疾患や腸管免疫が関与するアレルギー疾患について免疫寛容の観点から原因究明と治療法の開発を行なっています。

- アナフィラキシー誘発モデルを用いた食物アレルギー発症機序の解析と免疫寛容の誘導
- アトピー性皮膚炎マウスモデルを用いたアレルギーマーチ発症機序の解析
- 炎症性自己成分による腸管免疫とアトピー性皮膚炎の解析

**免疫機能異常を伴う先天性疾患の遺伝子治療** 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をターゲットとした変異修復を行うことで疾患を治療する技術開発を進めてきました。安全で確実な遺伝子治療の実現に向けて以下のプロジェクトを推進しています。

- ゲノム編集技術を用いた先天性免疫不全疾患 (FHL, XLP, SCID など) の遺伝子治療技術開発
- 疾患治療に向けたリンパ球のプログラミングと遠隔操作技術の開発

**免疫ログプロジェクト** ログとは航海日誌のことで"情報を記録に残す"という意味があります。免疫系は様々な疾患に関与し、かつ記憶する性質があることから感染歴や様々な病歴を免疫細胞が情報として記録に残していることが想定されます。一人一人が異なる免疫記憶を有しておりそれを取り出し解読することでワクチンだけでなく、様々な病気の予防や診断に役立てることを目指した研究を進めています。

## ■ 主要業績

1. Wirtz, T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 113, 13821-13826, 2016.
2. Cho, S. et al., *J. Exp. Med.*, 213, 235-249, 2016.
3. Yasuda, T. et al., *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 78, 259-263, 2013.
4. Zhang, B. et al., *Cell*, 148, 739-751, 2012.
5. Yasuda, T. et al., *Science Signal.*, 4, ra25, 2011.
6. Yasuda, T. and Kurosaki, T., *Cell Cycle*, 7, 3634-3640, 2008.
7. Yasuda, T. et al., *Immunity*, 28, 499-508, 2008.
8. Yasuda, T. et al., *Int. Immunol.*, 19, 487-495, 2007.
9. Inoue, A., et al., *J. Biochem.*, 142, 257-263, 2007.
10. Yasuda, T. et al., *J. Exp. Med.*, 200, 1681-1687, 2004.
11. Shinohara, H. et al., *Genes Cells*, 9, 601-607, 2004.
12. Yasuda, T. et al., *J. Exp. Med.*, 196, 51-63, 2002.
13. Yasuda, T. et al., *J. Exp. Med.*, 191, 641-650, 2000.

## ■ 研究室メンバー

教授 保田 朋波流  
助教 GUO, Yun  
助教 KONG, Weng-Sheng  
学生 河原 隆浩 (D2)  
秘書 吉川 菜穂子

\* 2019年8月にスタートしたばかりの研究室です。



2019.9

## ■ 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** 月曜 9:15-9:30 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** 月曜 9:30- 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。

**個別ミーティング** 週1回、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。

**フライデークラブ** 金曜 9:15- 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んでも過言ではありません。

## ■ 大学院生の募集

当研究室での研究に興味があり研究に参加したい、もう少し詳しく話を聞きたい、など何でも気軽に電子メールや電話で問い合わせ下さい。

【連絡先】 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)

## ■ 教授紹介

氏名：保田 朋波流



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（現理化学研究所生命医科学研究センター長）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）、Harvard Medical School - IDI・研究員（2008-2011）、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。研究者として立ち上る土台を山梨裕司先生（現 東京大学医科学研究所 所長）から、免疫研究の面白さ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、科学に対して妥協のない姿勢と徹底した議論の重要性を Klaus Rajewsky 先生から教わりました。趣味は野球と駅伝。