

免疫学研究室

免疫を制御し疾患の克服へ

広免 THE IMMUNOLOGY FAMILY

免疫学研究室では抗体をつくる B 細胞や免疫を制御する T 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感染症・がん・アレルギー・自己免疫疾患を克服する技術、免疫細胞を体外で生み出す技術、医薬などに有用な抗体の開発、組織の再生や若返りに役立つ技術など疾患克服に向けた研究を精力的に行なっています。新しい知見や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、これまで蓄積された理論と技術が幅広く疾患の予防や治療に役立つ実学問です。

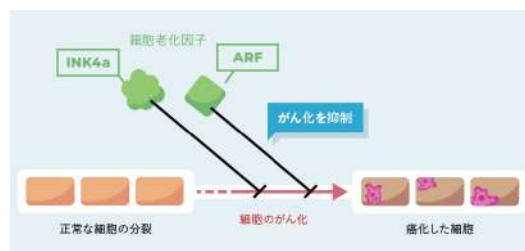
■ 研究プロジェクト

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、その一つ一つが独自に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に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。

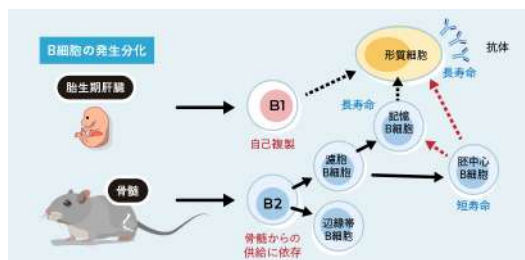


血球の分裂限界と不死化 リンパ球は抗原に遭遇すると細胞分裂を開始し、反応性のクローンを増幅することで病原体に対応しますが、その後適切なタイミングで細胞の増殖を止めなければいけません。それでは細胞分裂を停止するタイミングはどのように決定されているのでしょうか？ 細胞の分裂回数にはそもそも限界があるのでしょうか？興味深いことに細胞の分化誘導と分裂停止は連動する場合

が多く、分化に伴う遺伝子発現転換と細胞分裂停止には紐付いた機構が存在するものと考えられます。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制御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。



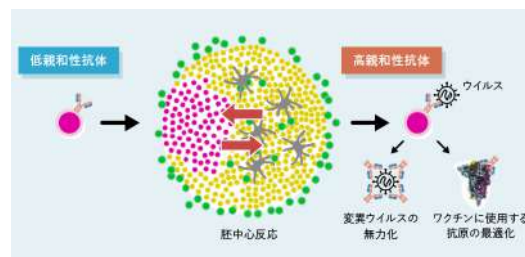
ウイルス感染やがんに対する免疫監視 Epstein-Barr (EB) ウイルスは B 細胞を不死化する腫瘍ウイルスで 90%を超える人類に潜伏感染していますが、通常がんを発症しません。これは免疫系ががん細胞を常時監視して抑制しているからです。私たちは免疫監視を誘導する EB ウイルス遺伝子や免疫監視に重要な細胞を世界に先駆けて明らかにし、腫瘍抗原を標的とした分子医薬の開発などを行っています。



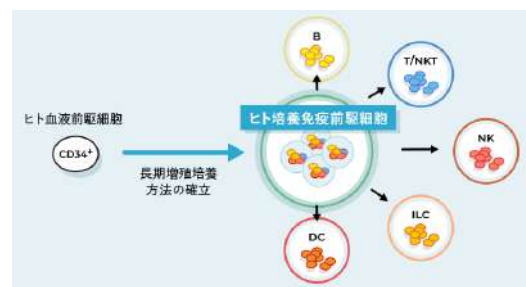
免疫寛容とアレルギー 日本人の 20%以上もの人が何らかのアレルギーに悩まされるほど、アレルギーは身近な問題となっています。当研究室では特に IgG や IgE など抗体を主体として発症するアレルギーのマウスモデルを用いて発症機序の解析を行っています。また特定の蛋白質抗原に対して人工的に免疫寛容を誘導することで疾患治療に役立てる研究も行っています。



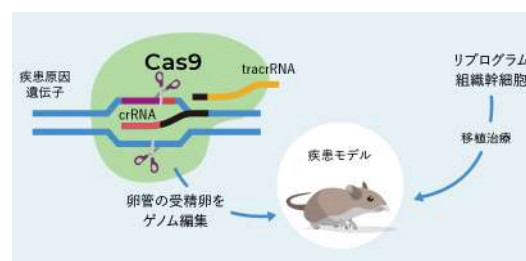
ウイルス感染症に対するワクチンと抗体医薬の開発 ウイルス感染が起こった宿主では病原体を中和する抗体が作られます。これは最初弱くしか結合しない抗体が形を変えながらより強い結合力の抗体へと進化を繰り返すことで強化され、ウイルス変異に対する生体防御で特に重要です。私たちの研究室では B 細胞がリンパ組織の"胚中心"と呼ばれる場所で抗体の結合力を上昇させる仕組みについて研究しており、広域中和抗体を任意に誘導するワクチン開発や有益な抗体遺伝子の医薬応用開発を通して、感染症や疾患治療に役立つ抗原や抗体の研究を行っています。



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わずかな造血幹細胞や血球前駆細胞から生涯に渡って作られ続けます。私たちは遺伝子操作を一切しない安全な方法で、多分化能を有した培養共通リンパ球前駆細胞 cCLP を大量培養することに初めて成功しました。この結果をもとに、cCLP の医療応用に向けた基礎研究を行っています。



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再生技術の開発に取り組んでいます。



■ 主要業績

1. Shitaoka K. et al., *Commun. Biol.*, 6, 395, 2023.
2. Azuma H. et al., *Int. Immunol.*, 35, 197, 2023.
3. Tamura Y., Yamane K. et al., *Cancers*, 14, 4118, 2022.
4. Huang S. and Yasuda T., *Front. Immunol.*, 12, 639844, 2021.
5. Sommermann T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 117, 14421-14432, 2020.
6. Kitajima Y. et al., *Front. Cell Dev. Biol.*, 8, 859, 2020.
7. Kawano Y. et al., *Blood*, 131, 2026-2035, 2018.
8. Kitajima Y. et al., *Stem Cell Reports*, 11, 1523-1538, 2018.
9. Wirtz T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 113, 13821-13826, 2016.
10. Yasuda T. et al., *CSH Symp. Quant. Biol.*, 78, 259-263, 2013.
11. Zhang B. et al., *Cell*, 148, 739-751, 2012.
12. Yasuda T. et al., *Sci. Signal.*, 4, ra25, 2011.
13. Yasuda T. and Kurosaki T., *Cell Cycle*, 7, 3634-3640, 2008.
14. Yasuda T. et al., *Immunity*, 28, 499-508, 2008.
15. Kawano Y. et al., *J. Immunol.*, 177, 2242-2249, 2006.
16. Yasuda T. et al., *J. Exp. Med.*, 200, 1681-1687, 2004.
17. Yasuda T. et al., *J. Exp. Med.*, 196, 51-63, 2002.
18. Yasuda T. et al., *J. Exp. Med.*, 191, 641-650, 2000.

■ 研究方針

抗原を認識する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、感染症、アレルギー、自己免疫、がん、老化など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？」明確で具体的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)
北嶋 康雄 (卓越研究員助教)
大木 駿 (育成助教)
埜 美知香 (秘書)
技術職員 1 名 / 研究員 1 名
大学院生 9 名 / 学部生 4 名
共同研究者 3 名
客員准教授 1 名
(2023 年 11 月時点 25 名)



■ 研究室の日常

コアタイム：月曜～金曜 9:00-17:00

月曜ミーティング：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。質の高い論文を知ることによって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対抗する能力もここで養います。苦労してとった実験データが生きるも死ぬも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

当研究室ではやる気のある大学院生を募集しています。興味をもたれた方は気軽にご連絡下さい。

■ 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。広い研究の世界と楽しさを山本雅先生から、基礎研究者としての土台を山梨裕司先生から、免疫研究のやり方と厳しさを黒崎知博先生から、科学に妥協しない姿勢と議論を尽くす重要性を Klaus Rajewsky 先生から教わりました。趣味は野球と駅伝です。

■ 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>