

学術変革領域研究(A) 令和4～8年度
自己指向性免疫学

No. **4**

生体防御における 自己認識の「功」と「罪」

Reevaluation of self-recognition by immune system to decipher
its physiological advantages and pathological risk

Self-referential immune perception

NEWS LETTER

自己指向性免疫学若手ワークショップ2024

学術変革共催シンポジウムレポート

新たに独立した研究者



学術変革領域研究(A) 令和4～8年度

自己指向性免疫学

生体防御における自己認識の「功」と「罪」

Reevaluation of self-recognition by immune system to decipher its physiological advantages and pathological risk

Self-referential immune perception

Best Poster Awardの 受賞について

大阪大学
微生物病研究所
博士課程 3年



久保田 朝子

この度は自己指向性免疫学若手ワークショップにおいてBest Poster Awardを賜り、大変光栄に存じます。ご指導いただいております山崎晶先生をはじめ、ご審査いただきました先生方に厚く御礼申し上げます。

私は自然炎症に寄与するITAM受容体をテーマに発表させていただきました。免疫システムには、免疫を活性化するシグナルと免疫を抑制するシグナルが存在しておりますが、このバランスを巧みに制御する仕組みが近年徐々に明らかになってきていると感じます。私もまた、自己認識による免疫活性化シグナルの探索を通して免疫機構の一端を解読しつつ、免疫の全体像について理解を深めることができると考えております。

日々の研究では手探りで実験を進めることもあり、試行錯誤の結果に不安を覚えることもありますが、ポスター発表において、多くの研究者の方々から貴重なご意見や激励をいただき、大変有意義な時間を過ごすことができました。今回の受賞を励みとして、今後さらに研究を進めて参りたいと思っております。

最後になりましたが、本研究は、日々ご指導くださっている先生方や研究室の方々を支えられております。この場をお借りして皆様方に心より感謝申し上げます。

Best Poster Awardの 受賞について

東京大学大学院
薬学系研究科
免疫・微生物学教室
博士課程 1年

塚崎 礼子



この度は、自己指向性免疫学若手ワークショップにてBest Poster Awardを受賞する栄誉をいただきました。この場を借りて、ご指導いただいた先生方や、開催して下さった領域班の先生方に心より感謝申し上げます。本学術領域には修士課程1年次から数多くの発表の機会をいただき、発表の経験を積むことが出来ました。また、抗原スクリーニングのためにペプチドライブラリーをご供与いただくなど、研究の面でもサポートしていただき感謝しております。さらに、同年代の学生さんや先生方の素晴らしい研究成果を拝聴し、自分も一層の努力が求められると毎度感じております。

今回は末梢リンパ組織における制御性T細胞 (Treg) のTCRレパトア選択機構というテーマで発表をさせていただきました。分化や活性化状態、週齢などの条件を分けてTCRレパトアを比較すると様々な発見があり、我ながら面白いテーマに出会うことが出来たと嬉しく思っています。現在はTCRレパトア解析の結果を元に特定のTCR clonotype群に着目しており、clonotypeの抗原や性質、着目するTCRをもつTregの機能を明らかにすべく研究を行っています。皆様に良い進捗をご報告できるよう、今後とも研究に邁進して参ります。

Best Poster Awardの 受賞について

東京大学
薬学系研究科
免疫・微生物学教室
修士2年

津原 萌里



この度は若手ワークショップにおいてBest Poster Awardを賜り、大変光栄に感じております。運営の皆様方、議論してくださった皆様方に感謝申し上げます。

制御性T細胞（Treg）は自己を認識し、過剰な免疫応答を抑制することで個体の恒常性維持に寄与します。私は、「Tregが何を認識し、何に対する免疫応答を抑制するのか」という根源的な未解決課題に、3年間取り組んできました。本課題の解明には古典的な免疫学的思考・手法を超えた、幅広い視野と技術が必要であると考えます。例えば、多様性の高い自己抗原の中からTregの認識抗原を同定するには、T細胞の反応をレポーターとしたペプチドスクリーニングに加え、近年台頭してきた新規の抗原提示細胞ラベリングや情報科学的な構造予測といった多角的アプローチを試す必要がありそうです。

本領域では、多様なバックグラウンドで研究されている先生方や大学院生と議論・共同研究する機会に恵まれています。これらの交流は、課題解明に有意義であるのはもちろんのこと、研究者としてのキャリアについて学んだり考えたりする機会でもあります。特に若手ワークショップは、私のような修士の学生にも発表や議論の機会があり、普段は交流の少ない同世代の学生と高め合えた貴重な場となりました。今後は、視野を広く持った上で自身の専門性に磨きをかけ、本領域の議論で積極的な役割が果たせるよう精進する所存です。

Best Poster Awardの 受賞について

九州大学 生体防御医学研究所
アレルギー防御学分野
九州大学大学院 医科学専攻
修士2年

永淵 彩芽



この度は、自己指向性免疫学若手ワークショップにおいて、Best Poster Awardに選出いただき、たいへん光栄に存じます。山崎晶先生をはじめ、ワークショップを開催して下さった皆様と、ご選考いただいた先生方に御礼申し上げます。

今回私は、「再髄鞘化を促進する自己抗体の同定」というテーマで、老齢時の脳梗塞モデルマウスを解析したところ、老化マーカー陰性のSulfatide自己抗体を発見し、その抗体が神経症状の回復に寄与していることを明らかにした、ということを発表させていただきました。

本ワークショップ中においては、弊研究室で同定した抗体が自己を認識する抗体というのもあり、脂質や抗体についてのアドバイスを沢山いただきました。たいへん多くの学びを得ることができました。学ばせていただいたことを糧とし、実験を進めております。発表中にご助言いただいた先生方に謹んで感謝申し上げます。

最後に、研究を行うにあたってご指導・ご協力下さった弊研究室の伊藤美菜子先生をはじめ、共同で実験をして下さった先生方、研究にあたり協力して下さった弊ラボのメンバーに深謝いたします。ありがとうございました。

Best Presentation Awardの 受賞について

大阪大学
微生物病研究所
分子免疫制御分野
研究員

麻 実乃莉



この度は、ニュースレターに寄稿する機会をいただき、誠にありがとうございます。まずは、若手ワークショップに参加するにあたりオーガナイザーの伊東瑛美さんに深く感謝申し上げます。また、今回の研究は一人の力では到底成し得ないものであり、山崎先生をはじめとするラボメンバーや共同研究者の皆様にこの場を借りて深く御礼申し上げます。

昨年にも参加させていただいたので、1年分の研究を共有したいという思いに駆られて実験を進めてきました。その結果、当初の仮説とは異なる抗原提示分子であることが判明しましたが、どのようなプロセスを受けて提示されているのか、T細胞はどの部分を認識しているのかなど、依然として興味が尽きることはありません。今回、顔なじみの皆様に途中経過であるものの研究の驚きを届けられたこと、また逆に皆様の発表から様々な刺激を受けられたことは、私の新たなモチベーションにつながりました。さらに、同年代の研究に対する情熱や好奇心に強く感銘を受けたのも貴重な体験でした。こういった経験を私の成長の糧として、次回も元気な姿で皆様にお目にかかれることを心より楽しみにしております。

Best Presentation Awardの 受賞について

東京科学大学
システム発生再生
医学分野
博士研究員

内田 雄太郎



皆様こんにちは、東京科学大学システム発生再生医学分野の博士研究員の内田雄太郎と申します。現在東京科学大病院で研修医2年目として働きながら研究に従事しております。この度は自己指向性免疫学若手ワークショップにてBest Presentation Awardを受賞することができ、運営の皆様をはじめとして参加者の皆様に御礼申し上げます。

自分は日頃RNA生物学を中心に研究を行っております。特にRNA結合タンパク質やmiRNAなどの転写後制御調節因子により炎症に関わるRNAがいかに壊されるか・安定化するかの制御機構の研究を通じて、どのように慢性炎症や癌が発症するのかを解明すべく研究を続けています。今回のワークショップでは近日EMBO ReportsにてpublishしましたRNA結合タンパク質ZCCHC24によるmRNAの安定化とZEB1による転写調節のポジティブフィードバックにより難治性乳癌の腫瘍形成能や治療抵抗性を獲得するメカニズムについて紹介しました。

参加したワークショップにおいては多くの皆様の研究の発表を拝聴し、発表や議論のレベルの高さにただただ感銘を受けるばかりで、自分のラボにこの体験を持ち帰って皆様と共有させていただきました。免疫研究に欠かせないマウス作製をはじめとして多くの研究を加速させることができるよう、ラボ一同で引き続き努力いたしますので何卒今後ともご指導のほどよろしく願いいたします。

Best Presentation Awardの 受賞について

東京科学大学
総合研究院
難治疾患研究所
医化学分野 講師

宮田 佑吾



この度は、自己指向性免疫学若手ワークショップ2024のBest Presentation Awardに選出していただき、誠にありがとうございました。私のバックグラウンドとはかけ離れた領域で、このような誉高い賞をいただき、感銘を受けています。当研究室で解析している分子を、多くの先生方に認めてもらい、自信にもなりました。これもひとえに、当研究テーマをサポートしていただいた先生方のおかげであると感じています。

本ワークショップに参加して、多くの先生方と交流できたことは大きな財産になりました。ディナーセッションでの意見交換会やポスター発表も、活気にあふれており、私の研究テーマに関する助言だけでなく、各先生の研究哲学に触れることができました。また、若手の先生方のリアルな悩みも聞くことができ、色々と考えさせられました。今後の研究者としてのスタンスにおいて、大いに参考になりました。

末筆にはなりますが、山崎先生をはじめ、ワークショップを運営して下さった皆様に、厚く御礼申し上げます。今後とも、ご指導・ご鞭撻のほど、何卒、よろしくお願い申し上げます。

第32回日本CellDeath学会学術集会

2024年7月20日

徳島大学大学院
医歯薬学研究部
生体防御医学分野
教授

安友 康二



2024年7月20日から21日にかけて、第32回日本Cell Death学会学術集会を、私が大会長を務め、徳島大学にて開催いたしました。ご出席いただきました「自己指向性免疫学」の班員の先生方に、心より深く感謝申し上げます。

今回の学術集会では「細胞死と個体生存」をテーマに掲げました。細胞死が個体の生命維持においてどれほど重要であり、その均衡が生命の持続にどのように関与しているかを議論することに焦点をあてたからです。また、細胞死は自己指向性免疫学が目指す学問領域と密接に関わっているということで、横浜市立大学の浅野謙一先生に学術委員会にご協力いただき、共催シンポジウムを企画していただきました。シンポジウムでは、領域内から新田剛先生（東京理科大学）、田中都先生（名古屋大学）、浅野謙一先生（横浜市立大学）に、領域外からは関根弘樹先生（東北大学）にご登壇いただきました。ご講演内容の詳細は割愛いたしますが、細胞死や細胞代謝と免疫応答に関するさまざまな観点から活発な議論が展開されました。細胞死と免疫応答という領域では、Danger theoryの関与が深いですが、私自身、Danger theoryが発表された当時、大学院を終えて海外留学する直前でした。その頃はまさにtheoryでありdangerをどうとらえるかということなど曖昧な部分もあったわけですが、現在では大枠ではこの理論を通じて多くの現象が説明可能となっていることを再確認し、あらためて素晴らしいことだと思った次第です。

今回の学術集会では、Cell Death領域における根本的な問いである「細胞死の定義」をはじめ、細胞死が引き起こされる際の分子レベルでのダイナミックなプロセス、感染症との複雑な相互作用、さらには細胞死の破綻によって引き起こされる多様な疾患に至るまで、幅広いテーマにわたる本質的かつ深い議論が行われました。特に、細胞死をどのように定義するかという点について、フロアでも議論が展開されました。一部では、物事を定義することにあまり意味がないという意見もありましたが、一方で、一般論ではありますが定義を通じて理解を深め、本質や境界を特定することで、複雑な現象を整理し、多様な見解や解釈を共有するための共通基盤を形成する重要性もあります。この議論や先ほど言及しましたDanger theoryがどのように定義されてきたかという事などを考えることから、現象の定義に関する厳密性を見直す貴重な機会となりました。

夏休み期間中に、また徳島という交通の便に難ありの場所での開催にもかかわらず、本学会でご講演いただきました先生方ならびにご参加いただきました先生方に改めて感謝申し上げます。

第97回日本生化学会大会

2024年11月8日

慶應義塾大学薬学部
薬科学科
生化学講座
専任講師

高橋 大輔



第97回日本生化学会大会において、本学術変革領域の共催で開催された国際シンポジウム、『自己指向性免疫学- $\gamma\delta$ T細胞の不思議-』において発表の機会を頂きました。シンポジウムは、領域代表の山崎晶先生と木村元子先生がオーガナイザーを務められ、班員の研究室からは千葉大学の長谷川 一太先生、九州大学の粟田 夏海先生、私の3名、海外から3名の発表者が $\gamma\delta$ T細胞に関する最新の研究内容が発表されました。 $\gamma\delta$ T細胞は全身の免疫に存在していますが、特にバリア組織と呼ばれる粘膜や皮膚に多く存在する細胞集団です。MHCとペプチド抗原を認識する古典的なT細胞集団と比べて、抗体による抗原認識に近い、比較的『大きい』抗原を認識すると考えられています。自然免疫と適応免疫の橋渡しをする細胞ですが、自己指向性という観点から論じられることは少なかったと思います。本シンポジウムでは、マウスと人の $\gamma\delta$ TCRの機能と抗原認識様式とその機能発現について多くの時間を割いて議論が行われました。演者のお一人であるStanford大学のYueh-hsiu Chien教授は、 $V\gamma 6+V\delta 1+$ $\gamma\delta$ T細胞のユニークな抗原認識機構が概説され、インドール代謝物が $V\gamma 6V\delta 1$ TCRの抗原として機能していることが示されました。インドール代謝物は体内では何らかのタンパク質に常に結合して存在しており、その量の増減に反応して $V\gamma 6+V\delta 1+$ $\gamma\delta$ T細胞が応答しているとの考えを示されました。班員の研究室の発表内容のいずれも $V\gamma 6+V\delta 1+$ $\gamma\delta$ T細胞に関するもので、腸管、中枢神経系における『功』と『罪』について活発に議論することができました。私は、学部生時代より腸管の $\gamma\delta$ 細胞の研究を断続的に続けさせて頂いていますが、近年 $V\gamma 6+V\delta 1+$ $\gamma\delta$ T細胞だけではなく様々な $\gamma\delta$ T細胞サブセットの意外な機能が明らかになっていることで、再度 $\gamma\delta$ 細胞研究の面白さに惹かれています。今後の $\gamma\delta$ 細胞研究を考える上でも有意義なシンポジウムとなったことを、山崎先生と木村先生に深く感謝申し上げます。シンポジウム後に開催頂いた昼食会では、シンポジストに加えてStanford大のMark M. Davis教授も参加され、昼食の間でも和やかな議論が行われて、交流を深めることができました。 $V\gamma 6+V\delta 1+$ $\gamma\delta$ T細胞が様々な種類の抗原を認識できるので、真の抗原の特定が困難であるとの悩みを打ち明けると、Chien教授が『自然とはそういうものだよ(私の意識)』と仰っていたのを感慨深く拝聴しました。また、たまたま正面に座っておられたDavis教授が私より上手に箸を使っている姿を見て、大変驚いたことがいい思い出となりました。

第14回 IFReC国際シンポジウム

2024年11月12日

東京科学大学
難治疾患研究所
医化学分野
教授

瀬川 勝盛



International Symposium on Microbiology and Immunology - 第14回 IFReC国際シンポジウムが2024年11月12日に大阪中島で開催され、参加いたしましたのでご報告します。国内外から10人のスピーカーが集まり、セッションも自然免疫、獲得免疫、微生物学、細胞生物学と多岐に富んでおり、かつ最近トップジャーナルに発表されたものばかりの大変エキサイティングなものでした。もっとも基礎生物学よりの私は、免疫のシンポジウムで大丈夫かと心配したのですが、膜構造を感知する新しい脂質移層分子、膜構造応答性脂質スクランブラーゼ：TMEM63Bについて発表しました。質疑応答でスタンフォード大学のMark M. Davis博士より“TMEM63Bが膜構造の変化を受けて脂質分布を最適化し、免疫受容体の活性調節をしている可能性があるか？”という質問を受け、“TCRシグナルの下流のリパーゼにより活性化し、TCRの活性調節をしているかもしれない”と答えると、“interesting”だとコメントを受け安堵しました。TCRの発見者にTCRの説明をするという冷や汗ものの体験でした。大阪公立大学の植松智博士は、メタゲノム解析から移植片対宿主病（GVHD）の悪化を抑制するファージ由来のエンドライシンの同定、ファージの観点からGVHDの治療戦略についての発表があり、細菌とバクテリオファージ、宿主とのクロストークについて最新の知見が発表され活発な議論がなされました。質疑応答が活発であったこと、特に若手の学生や研究者からの質問が多かったことはこの会議のフラットさを示していたように思いました。その後も、多くの興味深い発表がなされました。例えば、EMBLオーストラリアからMartino博士はneuropeptideが自然免疫細胞に作用し組織修復を制御する可能性についての発表を、スタンフォード大学 Yueh-hsiu Chien博士からはGamma Delta T細胞におけるTCRの多様な抗原認識と機能について最新の研究成果が共有されました。最後は、Mark M. Davis博士によるヒト免疫オルガノイド研究についての講演でした。Davis博士からは、ヒトとマウスの免疫システムの違いから、ヒトの扁桃腺や脾臓からのオルガノイドの構築、さらにオルガノイドにCRISPR/Cas9による遺伝子編集を行いT細胞やB細胞の挙動を追跡する、ワクチンの効果を評価するなどin vitroにおけるヒト免疫系の再構築についてexcitingな発表が共有されました。誌面の兼ね合いで全ては紹介できませんが、国内外の一線の免疫研究者の発表を1日でフルに堪能できる素晴らしい国際会議でした。この場をおかりして、シンポジウムのオーガナイザーの先生方に御礼申し上げます。

第53回日本免疫学会学術集会シンポジウム “Self-referential Immune Perception”

2024年12月4日

東京大学
定量生命科学研究所
分子免疫学研究分野
助教

丸橋 拓海



2024年12月3－5日に長崎県の出島メッセにて行われた第53回日本免疫学会学術集会において、本学術変革領域共催シンポジウム“Self-referential Immune Perception”が開催された。本領域からは山崎晶先生（大阪大）と木村元子先生（千葉大）が座長を、新田剛先生（東京理科大）がオーバービュートークを務められ、シンポジストとして私と青木重樹先生（千葉大）が参加した。さらに領域外から、小松紀子先生（東京科学大）、Jamie Rossjohn博士（Monash University）、Alexander Rudensky博士（Memorial Sloan-Kettering cancer Center）がご講演された。

2日目の午前中に行われた本シンポジウムは部屋の外まで聴衆が溢れるほどの大盛況で、注目度の高さがうかがえた。そしてその期待を裏切ることのない、本当に面白いサイエンスの話ばかりで、多くの質問とともに活発な議論が行われた。青木先生は薬剤とHLAの相互作用によるT細胞依存的・非依存的な免疫応答について、小松先生は自己免疫性関節炎の解析を軸に組織間葉系細胞と免疫系の相互作用について、これまでの成果から未発表データを含む最新の研究結果まで濃密な発表をされた。Rossjohn博士は、 $\alpha\beta$ TCRおよび $\gamma\delta$ TCRによる脂質抗原－非典型的MHC分子複合体の認識様式の違いを構造解析によって明らかにし、 $\gamma\delta$ TCRが構造的に多様なリガンドを認識可能なメカニズムを合理的に説明された。Rudensky博士は、皮膚Tregの一部の集団が内因性オピオイドを発現し、侵害刺激に対する感覚神経の活性化を直接的に抑制するという、免疫系と神経系の相互作用の新たな一面について報告された（bioRxivに発表済）。

私は、免疫チェックポイント分子LAG-3がペプチド-MHCII複合体の構造的な違いを見分けること、MHCIIペプチドーム解析によってLAG-3が選択的に結合するMHCIIと結合しないMHCII上に提示されるペプチドの特性の違いを見出したこと、そしてその意義について発表した。MHC分子の構造解析のプロフェッショナルであるRossjohn博士、MHCIIによる抗原提示の分子機構の解明に多大な貢献をされ、さらに世界で初めてMHCIIペプチドーム解析について報告したRudensky博士、そんなお二人の目の前でこのような内容を話すことになるとは・・・正直胃が痛かったが、有難いことにお二人にはコメントや質問を頂け、忘れられない貴重な機会になった。

さらに、Rossjohn博士から「数週間後にヒトLAG-3-ヒトHLAII間相互作用の構造解析の論文を発表する」と聞かれ、とても驚かされた（Petersen et al, Sci Immunol, 2024）。随分と前からLAG-3の構造解析に挑戦してはいたが専門外の私では力及ばず、ここ1-2年の間に複数の論文が発表されてしまった。免疫学会全体をみてみても、激化する研究開発競争に勝つためには、シングルセル解析やオミクス解析など、特殊な機器や技術的専門性、そして金銭的成本を要する実験手法が必須になりつつあり、本領域のように様々な分野の研究者でチームを組むことの重要性和有り難さを実感した。



シンポジウム参加者らとの昼食会（筆者：右奥から2番目）

新たに独立した研究者

福井大学学術研究院医学系部門 生体制御学ユニット

福井大学
学術研究院
医学系部門（医学部）
特命教授

榎本 将人



福井大学の学術研究院医学系部門（医学部）で研究室（生体制御学ユニット）を持つ機会をいただき、2024年11月1日付で特命教授として着任しました。現在、研究室をセットアップしながら本原稿を執筆しております。

私は博士号を取得後、神戸大学医学研究科（当時）の井垣達吏博士の研究室（現 京都大学生命科学研究科）でモデル生物であるショウジョウバエを用いたがん研究を開始しました。具体的には、遺伝学的手法を用いて上皮組織内で腫瘍細胞がどのように周囲の細胞と相互作用し、がんの発生や悪性を促していくか、その分子メカニズムの解明に取り組んできました。この研究を進める中で、がんの発生過程で起こる細胞応答が障害組織の修復や再生でも起こることに着目し、組織修復の研究を開始しました。がんと組織修復の両方の研究を進める中で、マクロファージががんの発生や組織修復を時空間的に制御する現象を発見し、現在も継続して研究を進めています。さらに最近では、自然免疫応答を起点とした組織間の相互作用（組織連関）による生体恒常性制御の研究にも取り組んでいます。

新たに立ち上げる研究室では、これまでの研究テーマである「がん」や「再生」を対象として自然免疫システムがどのように生体恒常性やその破綻を引き起こすのか、その仕組みを明らかにしていく予定です。また、今までの研究を発展させるだけでなく、この機会に新しい研究テーマにも挑戦しようと研究環境の整備の傍ら日々アイデアを練っています。一方で、大学院博士課程の臨床医の方々の学位取得をサポートするという重要なミッションも課せられており、“ショウジョウバエ遺伝学を駆使する臨床医”というレアな人材を育成したいと考えています。

現在ラボメンバーは私1人だけしかおらず、特命助教、技術補佐員、大学院生など一緒に研究を進めるメンバーを絶賛募集中です。ショウジョウバエだからできる前衛的なサイエンスを展開していきたいと考えています。引き続きご指導ご支援の程、どうぞよろしくお願いいたします。



編集人 徳島大学大学院医歯薬学研究部 教授 安友 康二
発行人 大阪大学微生物病研究所 教授 山崎 晶
発行所 大阪大学微生物病研究所 分子免疫制御分野
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
Phone : 06-6879-8306

領域 HP : <https://self-ref-imm-percept.biken.osaka-u.ac.jp/>
X (旧Twitter) : <https://X.com/ImmunoThyself>

.....
本領域では X (旧 Twitter) を開設しています

[<https://X.com/ImmunoThyself>]
論文発表などを掲載しますのでご利用ください。

