

Imuneco

vol
06
March
2023



Y. Matsuoka



Y. Okabe





CONTENTS

PROFESSOR INTERVIEW

松岡 悠美 教授	04
岡部 泰賢 准教授	08
研究紹介 たった一文字変わるだけで...	12
INFORMATION	14

DNAと遺伝子 とゲノムの違い、 言えますか？

われわれヒト、そしてすべての生物の設計図になっているのは遺伝子であり、その正体はDNAです。そして最近ではゲノム解析により様々な病原体やヒトの体質についての情報が得られています。ここまで書いて、ふと疑問に思うのが、はたしてわれわれはこれらの言葉を正確に使っているか？ということです。

特に混同しやすいのがDNAと遺伝子の違いでしょう。DNAはデオキシリボ核酸(DeoxyRibonucleic Acid)という分子の集合体で、アデニン(A)とグアニン(G)、シトシン(C)とチミン(T)の4種類があります。これらはそれぞれ対になってねじれながら連なった構造をしているのでDNAの二重らせん構造と呼ばれます。ヒトのDNAはおよそ30億対ありますが、そのうち遺伝情報を持つのは23,000箇所程度です。一か所の遺伝情報に複数のDNA塩基配列

が関与するとはいえ、遺伝情報を持たないDNAもまた多く一見無駄も思えますが、こうした部分(イントロン)にも重要な役割があることが分かってきました。そして、ゲノムとは遺伝情報を持つ部分をまとめたもの、言い換えれば「ある生物を設計するのに必要な情報すべて」と考えられます。

以上をまとめると、例えば「ミミズの全ゲノムを解読」とあれば、「ミミズのDNAを読み取り、その中から遺伝に関わる部分を特定し、遺伝子のセットとしてまとめた」ということになります。

しかし遺伝情報をすべて知ったところで、ヒトの本質が分かったとは言えません。一卵性双生児のように生まれながらの同じ遺伝子(花粉症やガンになりやすい等も含まれる)を持っていても、発病する人とそうでない人がいるのです(遺伝子関連記事 12-13ページ)。

PROFESSOR INTERVIEW

〔皮膚アレルギー・生体防御〕
Cutaneous Allergy and Host Defense



PROFILE

松岡 悠美 教授

2003年山梨医科大学医学部卒業。09年千葉大学大学院医学研究科博士課程修了。同年より米国ミシガン大学に留学し、アトピー性皮膚炎における黄色ブドウ球菌の解析に着手。14年千葉大学大学院医学研究科助教、16年同大学院医学研究院講師。20年大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任准教授（常勤）、22年より同研究センター教授。専門は皮膚アレルギー、生体防御、細菌学、微生物学。臨床医を務めながらアトピー性皮膚炎をはじめとするアレルギー疾患、慢性炎症性皮膚炎、院内MRSA感染症などの疾患に関与する病原細菌の研究を行っている。

留学時の研究が今につながる礎に

医科大の医学部を卒業後、研修医として皮膚科で経験を積み、大学院や米国留学を経て今日に至るまで臨床医と研究者の立場で研究活動を行っています。大学院の博士課程では日本でわずか数人しかいない難病のクリオピリン関連周期熱症候群という自己炎症性疾患を扱い、発症するじん麻疹に潜む細菌や微生物、原因遺伝子の解明に取り組んでいました。

現在は主にアトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患に関与する細菌や皮膚細菌叢の役割、免疫細胞のメカニズムを研究しています。その領域に足を踏み入れたのは米国ミシガン大学に留学した時でした。指導してくださったガブリエル・ニューネッツ教授は自然免疫の分野で世界的に高名な先生で、彼のラボは腸内免疫をメインに研究していました。その中で、私のバックグラウンドが皮膚科であることを知ると「全力でサポートしてあげるから、ぜひここで皮膚の細菌叢を研究するべきだ」と進言してくださったのです。寛大なボスのもとで4年半にわたって取り組んだことは現在の研究につながる確かな礎になっています。

細菌が病態にどう関与するのか解明したい

炎症性皮膚炎の中でもアトピー性皮膚炎は罹患人口が多く、根治が難しい疾患です。もちろん医学の進歩で免疫製剤による抗体療法や、悪玉菌などの特定分子を標的にした生物学的製剤による抗体療法は昔と比べて進化しています。ただ、患者さんにとって「治る」とは薬を終えることで、投薬の継続で症状をなくすことを寛解とする医者とは考え方に乖離があります。そして予防法もまだ確立されていません。アトピー性皮膚炎は1歳で発症すると6～7歳で喘息に罹る確率が高まりますから、予防法があればアレルギーマーチを防ぐことにもつながります。

私たちの研究チームは、アトピー性皮膚炎を発症する前の乳児の皮膚から黄色ブドウ球菌を採り、全ゲノム解析をして病原細菌の定着を決定する遺伝子領域を同定しました。さらに、クオラムセンシング（自身の生息密度を感知する菌のシステム）に着目し、病原細菌がそのセンサーを発動させないメカニズムを解析しています。悪玉菌が病態にどう関与するのか解明できれば、抗生剤を使わない新たな治療法や予防法を確立する足掛かりになるはずです。

患者さん声にも研究のヒントがある

幼少時代を振り返ると生き物が大好きな子どもでした。家ではカメレオン、カメ、犬や猫などを飼い、お世話をすること以上に観察に興味があって図鑑もたくさん読んでいました。高校ではそうした好奇心を満たすことができる生物部に入り、メダカ班に所属してオスをメス化させるホルモン投与の実験に夢中になりました。受験の結果、医科大に進学しましたが、医者への道を志していたわけではなく、「将来は生物学の研究者になる」という強い意志を持って毎日勉強に励んでいました。

今、研究職にウエイトを置きながら、大阪大学医学部附属病院で皮膚科の診療も行っています。“二足の草鞋”を履いて仕事をするのは大変ですが、やはり臨床に立つからこそ患者さんの気持ちも、医療や社会の問題も肌で感じられると思います。「患者さんはこれに困っているはず」と想定して研究していても、診察室で生の声を聞くと全然違うことが求められていると気づかされることもあります。それがヒントになって研究の新しいアイデアにつながる場合もあるので、臨床に携わるメリットは大きいと感じます。

若い世代を育てる立場も自覚して

IFReCは海外の研究環境に近い雰囲気があります。留学していた大学では有名な先生がランチタイムにセミナーを開き、ピザを食べながら聴講したりしていましたが、そこまでカジュアルではないものの、IFReCにも気軽に他の研究者と交流できる場がたくさんあります。学会に足を運ばずとも世界に名を馳せる先生方の話を聞け、直接アドバイスもいただけるので本当に素晴らしい環境です。

今後の目標は、まだ自分のラボを持ったばかりですので、どう運営していくかをまず考えないといけません。新たに着手したい研究は多々ありますが、一番重要なのは専門である細菌や生体防御の領域で今手掛けている研究をさらに突き詰めることです。その過程で見えてきた院内MRSA感染症に関する解明も同時に進めていきたいですし、ラボの運営にはそれらの研究を軌道に乗せることが不可欠だと考えています。また、若い研究者を育てる立場になりましたから、個々の研究テーマが学術的に面白くなり、社会への還元性が高くなるように、考え方を上手くサジェスションできるような指導者になりたいと思っています。



PROFESSOR INTERVIEW

[恒常性免疫学]
Immune Homeostasis

PROFILE

岡部 泰賢 准教授

2000年早稲田大学教育学部理学科卒業、02年同大学院理工学研究科修士課程修了。06年大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了。04年日本学術振興会特別研究員。06年大阪大学大学院医学系研究科研究員。07年京都大学大学院医学研究科研究員。08年米国イエール大学医学部Post-doctoral fellow (12年～16年Associate Research Scientist)。10年日本学術振興会海外特別研究員。16年京都大学ウイルス・再生医科学研究所特定准教授。19年国立研究開発法人科学技術振興機構さきがけ研究者。20年大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任准教授。



学部時代から研究所に出向して活動

人間の体は約60兆個の細胞が集まってできている。そう教わった高校の生物の授業がきっかけで生物学の分野に興味を抱きました。大学に入った頃は動物行動学に関心があり、リチャード・ドーキンズやコンラート・ローレンツの著書に夢中になった時期もありましたが、分子レベルで生物の仕組みを解明したいとあらためて思うようになり、分子生物学を研究しようと決めました。しかし、早稲田にはその分野に合致する研究室がありませんでした。ひとまずある研究室に所属し、教授に相談したところ、東京都臨床医学総合研究所（現公益財団法人東京医学総合

研究所）の藤田尚志先生（現京都大学教授）の研究室に見学に行くことを勧められました。早速足を運んでみると、そこで行われていた研究はまさに分子生物学のど真ん中でした。大学のような教育機関ではありませんから、研究員は当然私よりいくつも歳が離れた年配の方ばかりで、全員がプロフェッショナルな仕事をされていました。見学を機に研究所への出向が決まり、4年次から修士課程を終えるまでの3年間、抗ウイルス免疫を誘導する自然免疫系のインターフェロンの研究に取り組みました。

留学先でマクロファージの多様性を検証

長田重一先生（現 IFRcC 教授）との出会いは、修士時代に参加した分子生物学会でした。アポトーシスやマクロファージに関する最先端の研究内容を情熱的に話す先生の講演を聴き、とても魅力に感じました。そして自ら志願し、博士課程は大阪大学へ。長田先生のもとで新たな研究を始めました。マクロファージは体内にあるバクテリアや死んだ細胞を食べて掃除をする細胞で、貪食には異物を感知する受容体タンパク質が必要です。長田先生の研究室で様々な貪食受容体遺伝子がクローニングされていくなかで、マクロファ

ージにおけるそれら受容体の発現パターンが脳、肺、肝臓、腸管、骨、リンパ節などの組織間で全く異なることがわかりました。この頃から生体内のマクロファージの多様性に興味を持ち始めました。2008 年から米国イエール大学に留学するのですが、指導してくださった免疫学の権威であるルスラン・メジトフ教授は「組織固有の微小環境がマクロファージの性質を決定することで、マクロファージの多様性が制御されるのでは」と考えていました。本当にそうであれば、私が今まで見てきた現象をすべて科学的に検証できるはず。留学先の研究テーマが決まった瞬間でした。

科学者のアプローチで医学に貢献したい

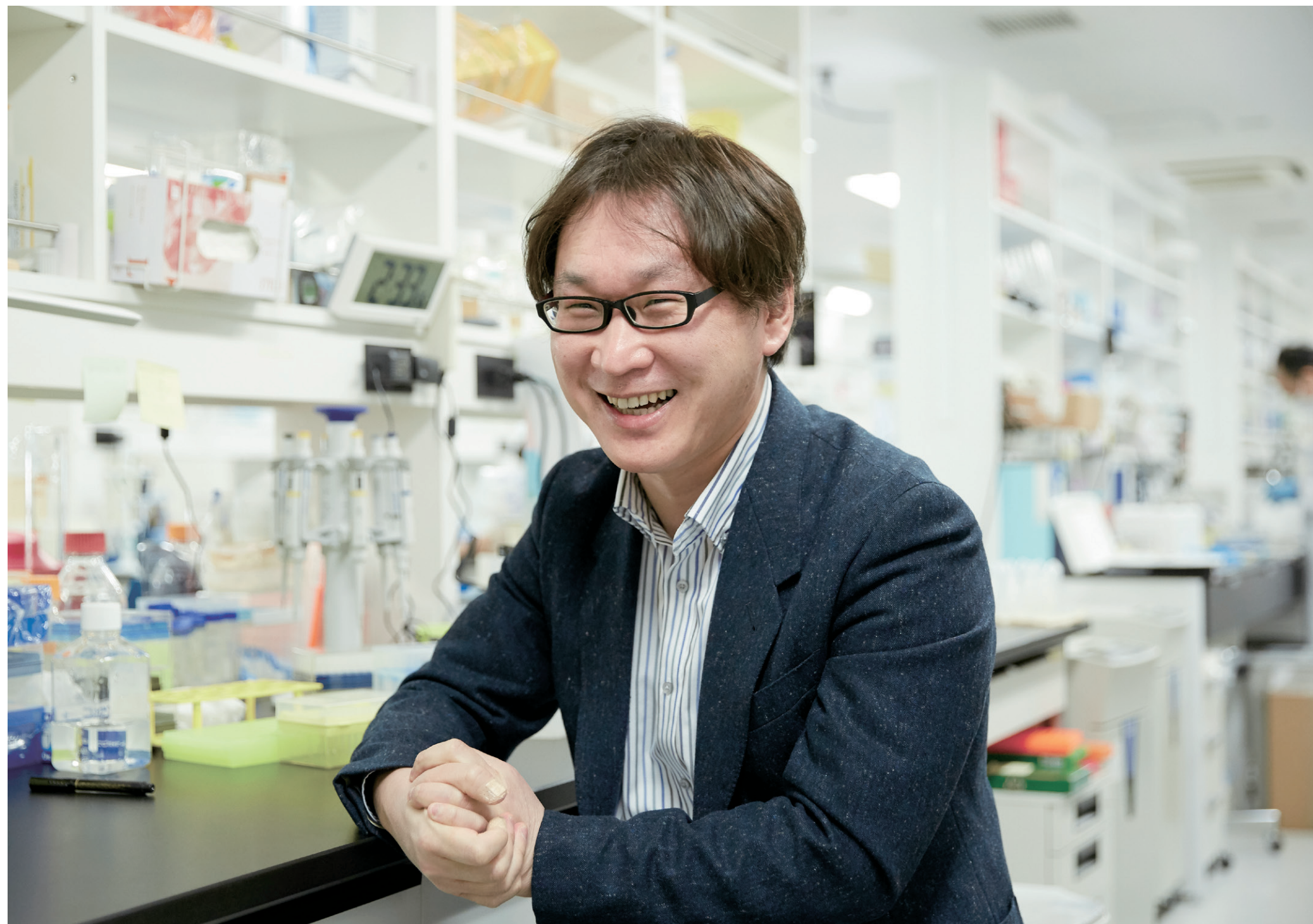
現在私の研究室では、生体恒常性における組織マクロファージの機能を解明しています。体の中の状態を一定に保つ仕組みである「恒常性」は人間が健康を維持するために必要で、正常な働きが保たれなければ免疫系の疾患だけでなく、神経性疾患、メタボリックシンドローム、がんなどの病気に密接に関与します。そして生体各所に常在するマクロファージは免疫系において重要であると同時に、恒常性の維持のために大きな役割を担っていることが最近明らかになってきました。

私は医者ではありませんから特定の疾患にフォーカスして病気を解明するというスタンスではなく、サイエンティストの立場で生命に関する基本的な原理を紐解き、異常が起きた時にどのような疾患を引き起こすのかを組織マクロファージの機能を調べることで明らかにしたいと考えています。そうしたアプローチで健康や病気に対する理解をより深め、他の分野で研究に取り組まれている先生方と共同プロジェクトを行いながら医学の発展や新たな治療法の開発につながる貢献をしたいと思っています。

心から打ち込めるものを見つけよう

例えば、卓越した最先端の研究機器がいくら充実していても、それをオペレートしたり、サポートしてくれる人がいなければ宝の持ち腐れになりかねません。その点においてIFReCは、人的にも機器の面でも、世界レベルの水準にあるのだと日々の活動の中で実感しています。これからさらにキャリアを積んでいかなければならない私にとっても、若い研究者にとっても、恵まれた環境に身を置いて研究に向き合えるのはとても幸せなことです。

研究職のやり甲斐は、まだ誰もわかっていないことを明らかにするために挑戦できることです。もちろん大変なこともあり、100回実験すれば99回は失敗する可能性があります。それでも少しずつ前進していると感じられた時は「よし!」と思え、また次に向かえます。研究の仕事に限らず、やはり心から打ち込めるものを見つけることが大切なかもしれません。中高時代ならそれは勉強でもいいし、部活でも趣味でも構わない。その時、その瞬間を一生懸命頑張っていれば、「これは楽しい!」「続けていける!」と思えるものにきっと出会えるはずです。

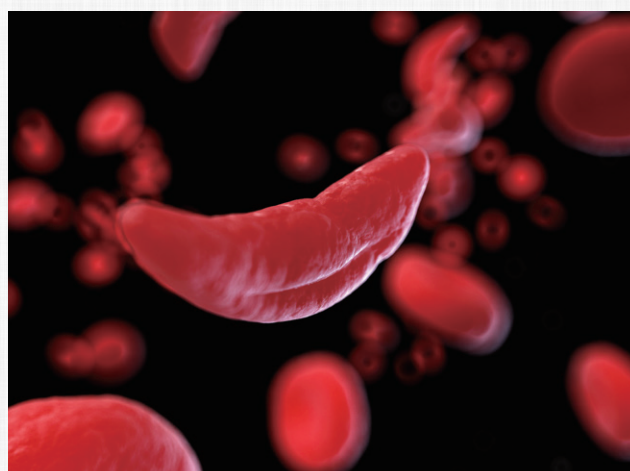


研究紹介

Research Theme

たった
一文字
変わる
だけで...

文
坂
野
上
淳



酸素が運べない赤血球の謎

ヒトには30億対のDNAがあり、およそ23,000箇所に遺伝子としての情報が書き込まれています(2-3ページ参照)。各遺伝子は相当数のDNAの情報を持っているので、相当数のDNAが遺伝(転写→翻訳→タンパク合成)に関与していることになります。これだけ多くの文字情報があれば、少しくらい他と違っていても良さそうなものですし、実際ヒトの遺伝子には多様性があります。一方でDNA一文字の狂いが大きな病気を引き起こすことがあります。その代表が鎌状赤血球症です。

鎌状赤血球症(ヘモグロビンS症)は、鎌状(三日月形)の赤血球と、異常な赤血球の過剰破壊による遺伝性疾患です。酸素を運搬する血球の能力が著しく低下するので、症状として必ず貧血がみられ、貧血、発熱、息切れなどが悪化し、腹部、胸部などに痛みを伴います。主にアフリカ、地中海沿岸、中近東、インド北部で発症し、患者のほとんどが黒人です。

鎌状赤血球症の原因は、遺伝子突然変異により、11番染色体にあるヘモグロビンβ鎖の6番目のアミノ酸がグルタミン酸からバリンに置換されることです。アミノ酸が換わるといっても、遺伝子レベルではDNAが一文字替わるだけです(CTC→CAC)。30億対あるDNAのうち一文字が変化するだけで赤血球が酸素を送れなくなってしまうとは、驚くべき事実です。

DNAの一文字変化で生じる免疫疾患

動物の細胞は脂質二重膜で形作られています。細胞膜の外葉と内葉を構成する成分は違います。生きている細胞では外葉はホスファチジ

ルコリン(PtdCho)を中心に構成され、細胞が死ぬと細胞膜の一部が裏返ってホスファチジルセリン(PtdSer)が外葉に顔を出します。PtdSerを出した細胞を見つけたマクロファージ(免疫細胞)は、死んだ細胞として食べることで処理します。PtdSerを細胞膜の内葉に保っておくのがフリッパーゼという酵素(タンパク質)で、このことで普段生きた細胞は免疫細胞に食べられずにすんでいます(図)。

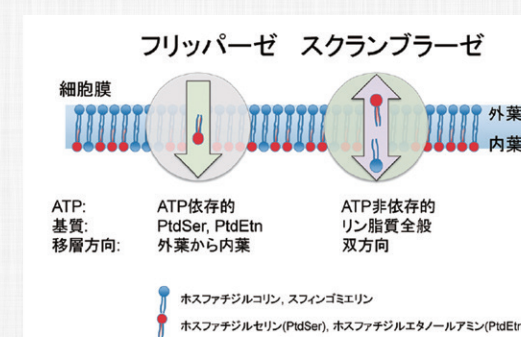


図:フリッパーゼとスクランブラーゼの働き
フリッパーゼは、PtdSerとPtdEtnを特異的に細胞膜の外葉から内葉へフリップする。一方、スクランブラーゼはPtdSerを外葉に出すことで細胞の死を免疫細胞に知らせる。
(瀬川「生化学」91(6):743-752(2019))

フリッパーゼとしてATP11Aというタンパク質が見つかっていましたが、IFReCの長田重一教授・瀬川勝盛准教授(現東京医科歯科大)らは、発達遅延と神経障害を伴うヒトの患者にATP11A遺伝子の点変異(Q84E)を発見しました。この点変異をもつモデルマウスは、ヒトと同様な病態を示しました。つまり、DNAの一文字が置き換わっただけでフリッパーゼが働かず、PtdSerが外葉に顔を出し(死細胞の状態)、それを見つけた免疫細胞に攻撃された結果、重篤な疾患が生じたと思われます。

突然変異の進化学的な意味

鎌状赤血球遺伝子を持つ者は、マラリアが多く発症するアフリカに多く、両者には深い関係があると考えられています。マラリア寄生虫(原虫)に感染すると赤血球のpHは低下し(酸性化)、赤血球の鎌状化が進みます。感染した赤血球は脾臓で除去されるか、マラリア原虫ごと物理的に壊されます。結果としてマラリアが重症化しない傾向があります。つまり、鎌状赤血球遺伝子を持つ者がマラリアに耐性を持ち生き残り、今日に至っていると考えられます。地球上の一部に存在する風土病のような鎌状赤血球症が寄生虫に対する生存戦略として機能していることは興味深く思えます。長田教授らが発見した先天的にフリッパーゼが働かず起きる疾患も、限られた環境下では人類の生存に力を発揮する日が来るのかもしれませんが。

関連する論文の紹介

MSDマニュアル家庭版

Katsumori Segawa, Atsuo Kikuchi, Tomoyasu Noji, et al. A sublethal ATP11A mutation associated with neurological deterioration causes aberrant phosphatidylcholine flipping in plasma membranes. *J Clin Invest.* 131(18): e148005 (2021).



■ アウトリーチ活動のご紹介

IFReCは、単独での活動はもちろん、大阪大学の他部局・他大学と協力して一般の皆様、特に高校生へのアウトリーチを重視しています。新型コロナウイルス感染症の流行下でオンラインが中心ですが、万全の感染対策のもと、対面での活動も再開しました。ぜひご参加ください。

とどけ! WPIの最新研究(2021年6月~7月)

IFReC、MANA(物質・材料研究機構)他WPI4拠点は合同で高校の理科教員に向けてオンラインで科目別に最新研究を紹介しました。教科書にはまだ載っていない研究成果を授業で取り入れてもらおうという試みです。



サイエンスカフェ@中之島祭(2022年12月)

大阪大学医学部と共同開催で、眼免疫再生医学講座の福嶋葉子さんをゲストに招き、「ある眼科医の日常~小さい臓器だけど凄いです 最先端にある目の研究~」というテーマで幅広い層のお客さんに話題提供し交流しました。小中学生から多くの質問があり、科学の裾野を広げるのに貢献しています。コロナ禍により3年ぶりの対面開催でした。



WPI 合同シンポジウム(全国各地)

WPIの全拠点が参加する一般市民向けイベントで、2021年にNano-LSI(金沢大)、2022年にはIRC(東大)主催のもと行われました。研究者と高校生の直接の対話を重視しつつ、オンラインでも配信しました。2023年はICReDD(北大)が主催します。



■ IFReC研究者支援基金からのお願い

がん、免疫難病、アレルギー、感染症の克服のために

人類の歴史は、がんやアレルギー、感染症などの病気との戦いの歴史でもあります。近年、免疫学の研究は飛躍的に進歩し、免疫抑制、サイトカインなどの様々な病態原因や分子メカニズムが明らかになってきました。私たちはがんやアレルギー等の病気の根本的な治療を目の前にしつつあります。しかし、生体内で免疫システムがどのように発動し収束するのか、また病態時に免疫細胞がどのように振舞うのか、免疫システムの全体像を全て解明できたわけではありません。新たな治療法を確立するためには、免疫細胞や分子の動きを明らかにし、全身で起こる生体反応を深く理解する必要があります。その道のりには長い時間と高いハードルが待ち受けていますが、皆様の励ましによって勇気が湧いてきます。

皆様からのご支援は、次世代の研究を担う人材育成や研究環境の整備、社会貢献活動の費用として大切にさせていただきます。どうかあたたかいご支援を賜りますよう、心よりお願い申し上げます。

基金についての詳しい内容およびご寄附のお申し込みは、ホームページをご覧ください。下記までご連絡ください。

■ IFReC研究者支援基金

HP <http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/giving/>



TEL 06-6879-4273

FAX 06-6879-4272

IFReC(アイフレック)とは

免疫学フロンティア研究センター/Immunology Frontier Research Centerの略称です。IFReCは、2007年に「世界トップレベル研究拠点プログラム」として採択され、免疫学(Immunology)、イメージング(Imaging)およびバイオインフォマティクス(Informatics)を融合した研究により、免疫システムを包括的に明らかにするとともに、感染症、自己免疫疾患、アレルギー、癌などの免疫が関与する重要疾患の治療法の開発を目指した基礎研究を推進してきました。2017年には、国内では初めてのモデルとなる自由な基礎研究を推進する産学連携システムを構築し、大阪大学世界最先端研究機構の一拠点として、「免疫学の基礎研究」のさらなる深化と「先端的研究成果の社会還元」の加速化を展開しています。

2019年7月からは竹田潔教授を新拠点長に迎え、これまでの活動成果を基盤とし、「ヒト免疫学(Human Immunology)の推進」、「次世代研究者の育成」、「国際連携の強化」を目指しています。

Imuneco(イムネコ)とは

免疫(英語でImmunity)を意味するエスペラント語です。世界言語であるエスペラント語は、研究の成果を通して「すべての人に健康と福祉」を願うにふさわしいと誌名に採用しました。また、ネコと免疫をイメージしたロゴを作成しました。

編集後記

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の世界的流行は、私たちの感染症への意識を一変させました。その一方で「ワクチン」、「抗体」、「PCR検査」といった言葉が広く認知されることになり、一般の方の生命科学への関心が高まったと感じます。感染症と免疫学は切っても切れない関係にあります。IFReCは、これからも基礎研究から感染症・免疫の本質をとらえ、さらに研究成果の社会還元まで幅広い活動を行っていきます。IFReCに引き続きご理解・ご支援をお願いいたします。

(文・坂野上 淳)



発行:
大阪大学免疫学フロンティア研究センター(IFReC)
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
TEL 06-6879-4273
<http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/index.htm>

企画・制作:IFReC 企画室(坂野上 淳、池田 香織)
協力:IFReC 各研究室
題字:藤井 文彦

イラスト・デザイン・印刷・製本:株式会社トライス

発行日:2023年3月1日

Copyright© 2023
Immunology Frontier Research Center (IFReC),
Osaka University