

## 特集①

## 免疫学の最近の動向

ライフサイエンス・医療ユニット 庄司真理子\*、茂木 伸一



## はじめに

免疫システムは生体防御のツールであり、種々の病原微生物と共生する人類にとって必要不可欠である。この免疫システムを理解し、制御することを目的とする科学が免疫学である。免疫学の発展は、生命現象の探究という基礎的な生命科学の理解とともに、感染症や免疫・アレルギー疾患等の解明・克服といった医療領域での応用にも貢献することが期待される。

2000年7月に行われた九州・沖縄サミットでは、感染症対策が主要テーマの一つとなった。特にHIV／エイズ、結核、マラリアに

関しては2010年までの削減目標が数値化され、その実現のための取組の強化が合意された。このように、今なお世界的に感染症の征圧やワクチンの開発等の必要性は大きい。また、我が国では国民の3人に1人が何らかのアレルギーを持つようになったことや、免疫システムの破綻による免疫難病(慢性関節リウマチなど)が増加していることは、現代医学の大きな課題の一つとなっている。これらの解決のためには、更なる免疫研究の推進が必要である。

科学技術基本計画(2001年3月

30日閣議決定)に基づいた分野別推進戦略(2001年9月21日総合科学技術会議決定)においても、ライフサイエンス分野の課題の一つに「国民の健康を脅かす環境因子に対応した生体防御機構の解明と疾患の予防・治療技術の開発」が挙げられ、免疫学の研究推進の必要性が指摘されている。

本稿では、最近の免疫学研究の成果を紹介するとともに、免疫学研究を推進する上での方策を検討する。

## 免疫学の概要と最近の研究成果

## 免疫のはたらき

免疫システムは、外来抗原(病原微生物や異種タンパク質など)からの自衛のために全身にはりめぐらされた監視網であるとともに、異物を攻撃し排除するという機能を担っている。

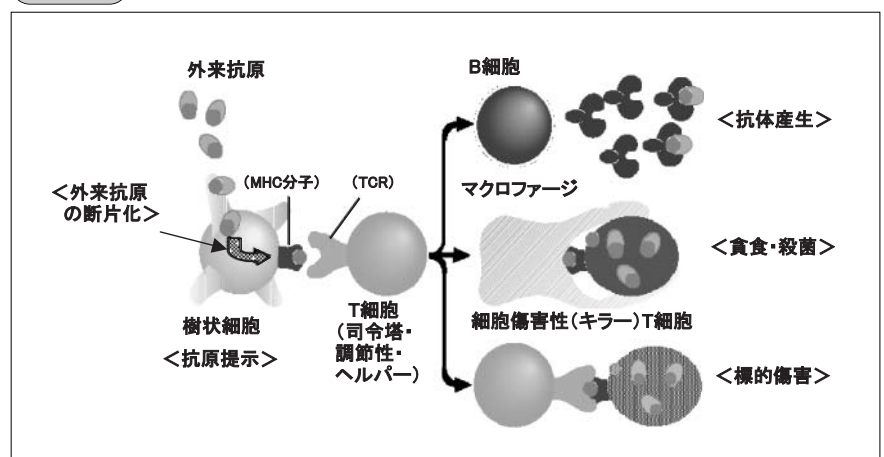
免疫応答を担当するのは、血液中の白血球である。白血球のうち免疫応答を担当する代表的な細胞と免疫応答の仕組みを図表1に示す。

体内に侵入した外来抗原は、樹状細胞などの抗原提示細胞によって小さなペプチドに断片化され、樹状細胞の表面に発現しているMHC(主要組織適合抗原)分子

によってヘルパーT細胞に提示される。これをTCR(T細胞受容体)によって認識したヘルパーT細胞は、抗原に特異的に結合する抗体

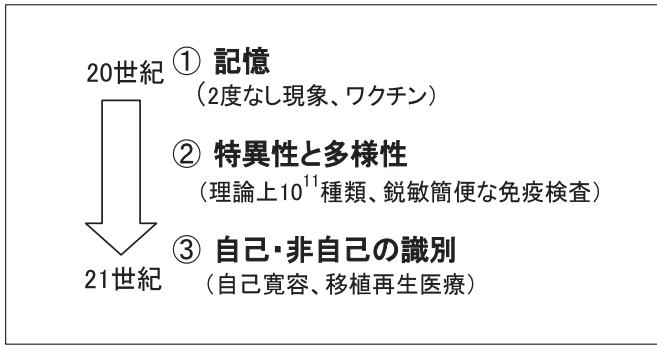
(免疫グロブリン)を産生するB細胞、抗原を貪食し殺菌するマクロファージ、ウイルスに感染した感染細胞などを直接殺す細胞傷害

図表1 免疫応答を担当する主な細胞



(徳島大学ゲノム機能研究センター 高濱洋介教授作成資料より引用)

図表2 免疫システムの三大特徴



(徳島大学ゲノム機能研究センター 高濱洋介教授作成資料より引用)

性T細胞（キラーT細胞）などを制御し、全体的な免疫応答の調節等を行う。さらに、これら免疫担当細胞の機能や分化、増殖、相互作用に関してサイトカインという分子が重要な役割を担う。

免疫システムは、これらの細胞や分子が高次に制御された複雑なネットワークシステムを構築している。これまでの免疫学の進展により、種々の免疫担当細胞やサイトカインなどが多数同定され、主要な機能などが明らかにされてきている。

### 免疫学の進展と免疫システムの特徴

免疫学は、感染症の予防に関する研究に端を発し、発展してきた。それとともに免疫システムの特徴が数多く明らかにされてきた（図

表2）。

#### ①記憶

1789年、エドワード・ジェンナー（英）は、一度かかった病気が治れば同じ病気には二度とつかない（2度なし現象：免疫記憶）という経験的事実をもとに、牛痘の膿を子供に接種すること（種痘）によって天然痘が予防できることを発見した。19世紀末、ルイ・パスツール（仏）は、種痘の方法に基づいて、種々の家畜の病気が弱毒化した細菌を用いて予防できること（ワクチン療法）を発見した。

その後、20世紀初頭までに確立した免疫の「記憶」という現象の理解とワクチンの普及は、さまざまな感染症から世界中の人々を救う多大な貢献を果たしてきた（図表3）。

#### ②特異性と多様性

免疫系は、無数の抗原に対して特異的に応答する抗体をつくりだす。1970年代後半以降、免疫学に遺伝子工学が導入されるようになると、多様な抗体を作るメカニズムは、遺伝子再編成（遺伝子断片の間で組換えがおこり、新たな遺伝子として編成される現象）によっていることが証明された。これは、日本人で初めてノーベル医学生理学賞を受賞した利根川進博士の業績である。

ヒト抗体の場合、遺伝子座（V領域、D領域、J領域）の数の組み合わせから計算すると、多様性の種類は $2.6 \times 10^6$ である。これにN配列付加や体細胞高頻度変異による多様性（ $10^5 \sim 10^{10}$ と諸説がある）を考慮すると、最低でも $10^{11}$ を超える多様性があると考えられている。

免疫システムの特異性・多様性の解明は、1970年代～1990年代後半における免疫学の大きな成果である。これらの成果は、がん検診などの臨床検査や、食中毒菌検出や環境化学物質の検査といった形でも活用されている。

#### ③自己・非自己の識別

免疫系における「自己」と「非自己」の識別も免疫システムの重

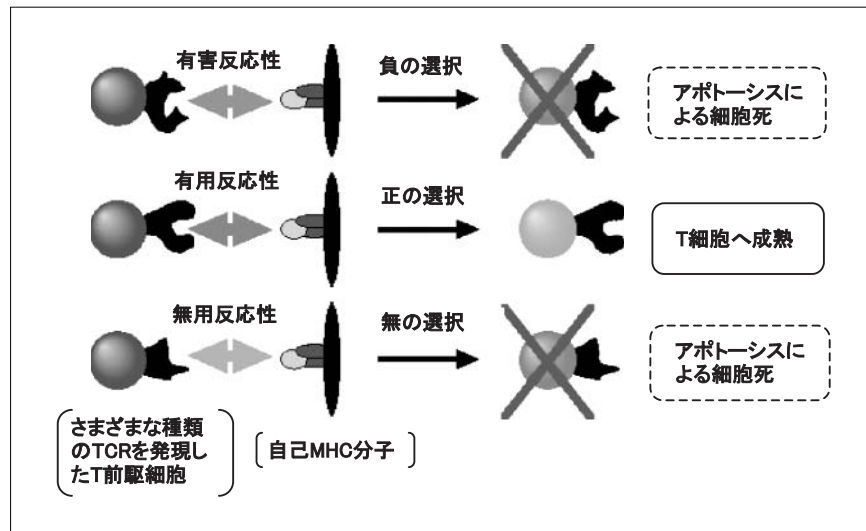
図表3 米国におけるワクチンによる疾患の減少

疾患名	患者数（人）		減少率（%）
	最大数	1997年	
ジフテリア（Diphtheria）	206,939	4	99.99
はしか（Measles）	894,134	138	99.98
おたふくかぜ（Mumps）	152,209	683	99.55
百日咳（Pertussis）	265,269	6,564	97.52
小児麻ひ（Polio）	21,269	0	100.00
風疹（Rubella）	57,686	181	99.69
先天性風疹症候群（Congenital rubella syndrome）	20,000*	5	99.98
破傷風（Tetanus）	1,560#	50	96.79
インフルエンザ（Influenza）〈5才未満〉	20,000*	165	99.18

\*推計値、#死亡者数

(Nature Reviews Immunology, 2000をもとに科学技術動向研究センターにて作成)

図表4 胸腺におけるT細胞の選択



(徳島大学ゲノム機能研究センター 高濱洋介教授作成資料より引用)

要な特徴である。「非自己」は排除するが「自己」とは反応しない自己寛容のメカニズムの解明は、現代の免疫学が目標とする大きなターゲットの一つである。それは、免疫システムを正常に機能させる自己寛容機構が崩壊すると自己免疫疾患を発症することや、自己寛容機構の制御が可能になれば移植・再生医療における拒絶反応の問題が解決するという理由からである。

「非自己」の識別に最も重要な役割を果たすT細胞は、胸腺でつくられる。骨髄でつくられた造血幹細胞のうち胸腺に入ったものは、急速な分裂・増殖を繰り返し、大量にT前駆細胞をつくりだす。T前駆細胞は、発現したTCR（T細胞受容体）と自己分子であるMHC（主要組織適合抗原）との反応性によって選択され、「正の選択」を受けたものだけがT細胞へと成熟する（図表4）。

MHCとの反応性が強い細胞は、将来「自己」と反応してしまう可能性があるため、有害であるとして「負の選択」を受けて死にいたる。MHCとの反応性が無い細胞は、将来免疫応答において役に立たない無用のものであるとして「無の選択」を受けて死にいたる。MHCと中程度の反応性をもつ細胞

が、将来はたらく見込みがある有用なものとして「正の選択」を受け、T細胞へ成熟する。この際、MHCとの反応性が低すぎても生き残ることはできない。胸腺では、このような厳格な選択によって、90%以上のT前駆細胞が排除されてしまう。

このプロセスがうまく機能しないと、自己免疫疾患などの原因となる。なお、このような自己寛容の機構は胸腺以外の末梢リンパ組織にもあり、このような免疫制御系の異常も自己免疫疾患発症の原因となる。

近年、再生医療や遺伝子治療などの研究が重要課題として盛んに進められている。しかし、これらの医療技術で導入されるES細胞（胚性幹細胞）や遺伝子導入のためのベクター（遺伝子の運び役となるウイルス等）などは、「非自己」として拒絶されてしまうという大きな課題が未解決のまま残されている。

現在は、免疫抑制剤により拒絶反応が抑えられているものの、患者の免疫力全体を落とすことによる副作用や薬剤の継続服用の必要性など、問題も多い。従って、免疫抑制剤に頼らない新たなアプローチによる解決法が求められている。

そこで、リンパ球による免疫制

御機構や免疫制御分子などを解明し、その機能を制御することにより、この問題を解決しようとする研究が現在のホットなテーマの一つとなっている。

## 免疫学における最近の成果の一例

### ①免疫制御機構

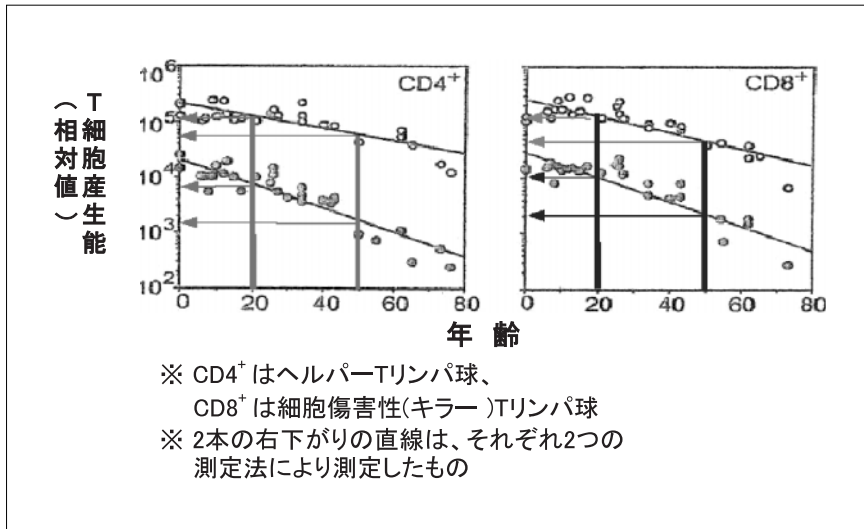
近年、免疫制御を専門とするT細胞の存在が明らかとなっており、これまでに日本人研究者の成果により、2種類の免疫制御T細胞（CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞及びNKT細胞）が発見されている。免疫制御T細胞の機能は、臓器移植の生着維持、がんの発症抑制、アレルギー制御のほか、自己免疫疾患の発症制御などとの関与も明らかにされており、これまで未解決であった免疫難病の解決への寄与にも期待されている。

### ②後天的免疫寛容誘導

後天的免疫寛容誘導とは、胸腺に「非自己」成分（移植片やベクター）を導入し、後天的に「自己」の再プログラム化を図ることにより、特異的に免疫寛容をおこそうとする研究である。しかし、この実現のためには、成人でも胸腺の機能がはたらいっている必要がある。



図表5 胸腺におけるT細胞産生能の年齢依存性



(Douek, et al. Nature (1998) より引用)

これまで、「自己」及び「非自己」の確立は小児の間に起こり、思春期を過ぎると胸腺は脂肪組織に置き換わると言われ、成人の胸腺機能は疑問視されてきた。しかし、テキサス大学サウスウェスタンメディカルセンターに所属していたDouek（現米国国立衛生研究所）らが行った最近の研究では、TREC法（ある特定のT細胞集団が胸腺において発生してからどのくらい時間が経過したかを推察するための指標）を用いて、成人の胸腺は脂肪組織に完全に置き換わっているわけではなく、新しいT細胞をつくり続けていることが明らかにされた（図表5）。このよう

に、胸腺の機能の基本的な概念が見直され始めている。

③胸腺の形成・機能に関わる分子機構

胸腺という臓器の特徴を分子レベルで解明しようとする研究も急速に進展してきている。例えば、成体における胸腺機能の維持再生を担う分子や、胸腺形成を担う分子などがいくつか分かってきている。しかし、胸腺そのものをつくるような仕組みはまだ分かっていない。

そこで例えば、メダカの変異体のうち胸腺の発生が見られないものを用いて、胸腺器官の形成や再

生・発生を支配するような分子機構の仕組みを解明しようとする試みも始められている（徳島大学ゲノム機能研究センター高濱洋介教授、科学技術振興事業団創造科学技術推進事業（ERATO）近藤誘導分化プロジェクトらの共同研究）。

免疫研究の全体像

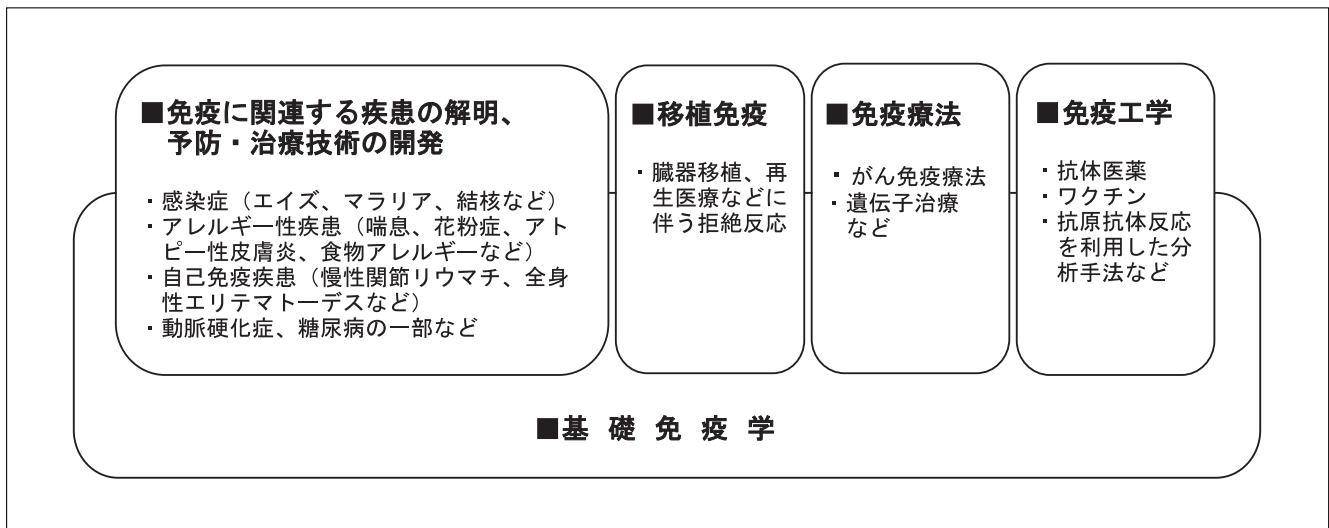
図表6に、免疫研究の全体像を示す。

これまで免疫学は、免疫システムの特徴、免疫応答を担う個々の細胞・分子とその機能、免疫に関わる疾患との関連性など多くの基礎概念を明らかにしてきた。また、これらの成果をもとに、ワクチンや免疫抑制剤の開発による感染症の予防や移植医療の実現、免疫応答を利用した免疫療法の開発など、広く臨床応用がなされてきた。

しかし、新たな課題も多く残されている。例えば、現代の人々を脅かすエイズなどの新興感染症やマラリア、結核などの再興感染症への取組は今後も重要な課題である。

アレルギー性疾患や免疫難病は増加傾向にあり、またその治療法においては、現在行われている対症療法に替わって、免疫システムに基づいた根治療法の開発が望まれている。また、アレルギー性疾

図表6 免疫研究の全体像



(科学技術動向研究センターにて作成)

患の発症原因には、ストレスや大気汚染など複数の要素が関与すると考えられており、これらについても今後明らかにしていく必要がある。

さらに、先にも述べたように、再生医療や遺伝子治療などの実用化にあたっては、免疫システムにおける拒絶反応の問題は解決しな

ければならない重要な課題である。

今後は、これらの臨床ニーズに呼応した課題に対する研究開発や、免疫に特化したデータベースの構築など基盤技術の開発等の推進が必要である。さらに、探索的な基礎研究の成果を臨床試験へ応用するトランスレーショナルリサーチの推進などが求められる。

また、基礎免疫学においては、依然として免疫システムの未解明な部分も多い。今後も、独創的な発想に基づいた個性的な免疫研究を推進していくことで、複雑な免疫システムの全体像を理解していくことが必要である。

## 免疫学の研究推進体制

### 我が国における免疫研究

我が国では、基礎的な免疫研究を文部科学省が、感染症対策や臨床研究を厚生労働省が中心となって推進してきた。平成14年度の免疫・アレルギー研究関連予算は、文部科学省で約53億円、厚生労働省で約13億円（厚生労働科学研究費補助金）を計上した。厚生労働科学研究費補助金では、そのほか、新興・再興感染症研究に約15億円、エイズ対策研究に

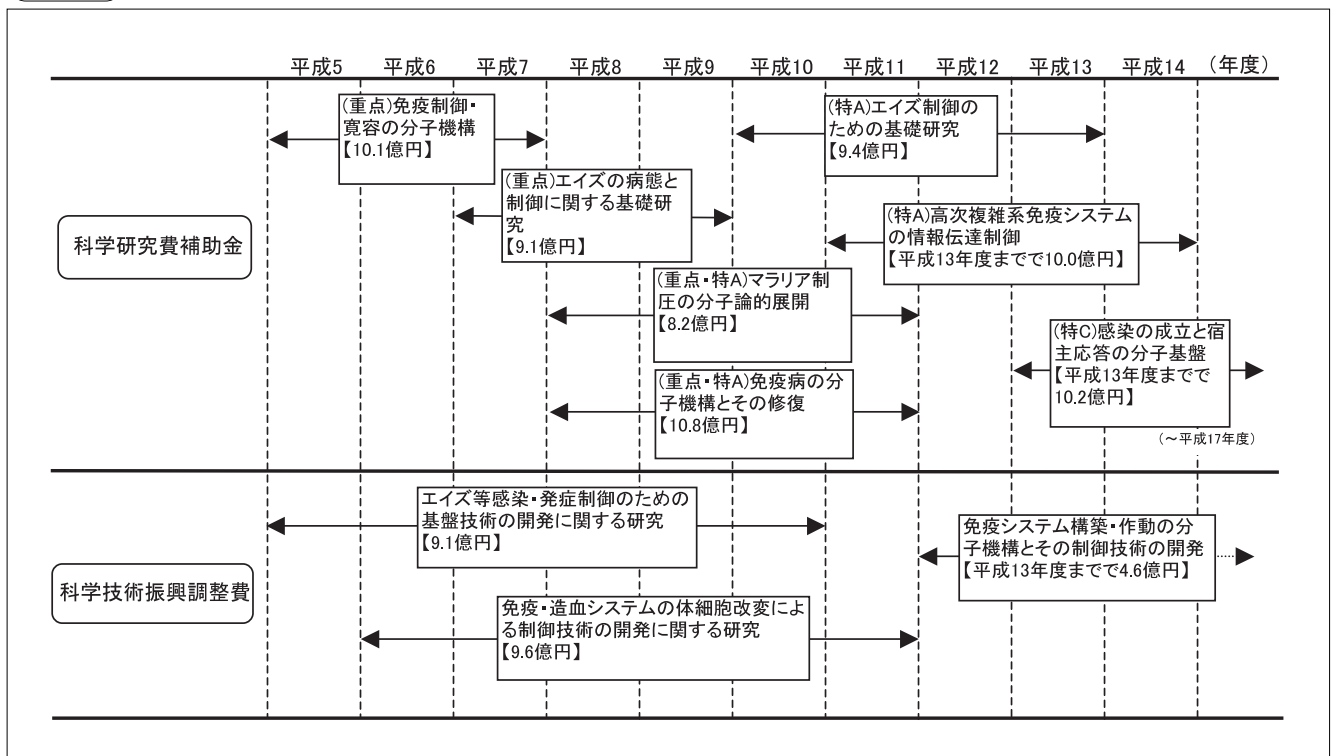
約18億円を計上している。

図表7には、感染症および免疫・アレルギー研究に関連する最近の科学研究費補助金および科学技術振興調整費の主な取組を挙げた。このほか、科学技術振興事業団の戦略的基礎研究推進事業（CREST）の一つとして平成13年度から開始された「免疫難病・感染症等の先進医療技術」などの取組がある。

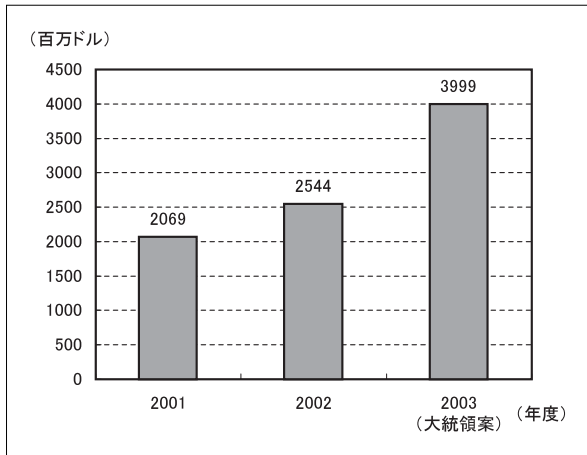
また平成13年度には、免疫・アレルギー研究に特化した我が国初の公的研究機関として、理化学

研究所に免疫・アレルギー科学総合研究センター（RCAI）が発足した。RCAIは、米国型研究所と同様の形態をとり、センター長からテクニシャンまで全てが契約に基づいた非常勤職員であり、5年毎に外部評価委員会の業績評価を受ける。RCAIでは、免疫に特化したDNAチップの開発やデータベースの構築など基盤技術の確立を目指すとともに、アレルギー制御や自己免疫疾患発症制御など、課題設定型の基礎研究の推進を目指している。

図表7 科学研究費補助金および科学技術振興調整費による取組

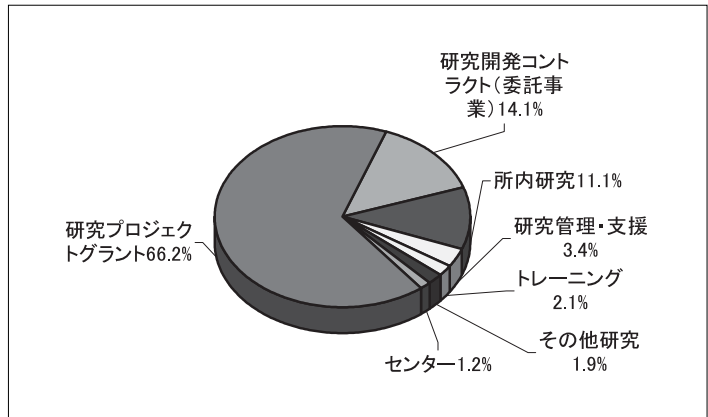


図表8 NIAIDの予算の推移



(NIAID ホームページをもとに科学技術動向研究センターにて作成)

図表9 NIAIDにおける2001年度予算の内訳



(NIAID Profile : Fiscal Year 2001より引用)

## 米国における免疫研究

米国における免疫研究は、国立衛生研究所 (NIH) に所属する国立アレルギー・感染症研究所 (NIAID) や米国疾病対策予防センター (CDC) を中心に行われている。

国立アレルギー・感染症研究所 (NIAID) は、エイズなどの感染症、アレルギーや喘息などの免疫関連疾患、ワクチン開発などに関連した研究および研究支援を行っている。

2003年度の大統領予算案にお

ける NIH の研究開発予算は、1999年度から始まった NIH の予算倍増5ヵ年キャンペーンの最終年が2003年度であるという背景から、対前年の17.5%増と大幅に増加した。特に NIAID は、NIH においてバイオテロ対策やエイズ研究を主導する機関であることから、NIH の中でも特に予算が大幅に増え\*、対前年の約57%増にあたる約40億ドル (約4,800億円) が見積もられている (図表8)。

また、2001年度における NIAID の予算の内訳を図表9に示

した。研究プロジェクトグラントなどの研究グラントは、通常は基礎研究が対象であり、大学や研究所の研究者が発想したアイデアに基づく研究を対象とした助成金である。NIAIDに限らず NIH では、総予算の約7割を研究グラントに充てている。

※清貞智会「米国 R&D 政策動向～連邦政府 R&D 予算配分に見る重点領域の推移～」『科学技術動向』2002年2月号

## おわりに

### 免疫学の展開の方向性

今日、免疫学の分野では、エイズなど難治性感染症の制圧やワクチンの開発、先進国において増加しているアレルギー性疾患や免疫難病の発症解明、予防法・治療法の開発など、解決すべき多くの課題が残されている。また、最先端の医療として期待されている再生医療や遺伝子治療の実用化には、自己寛容機構を制御する技術の開発が必要である。今後は、これらの臨床ニーズに呼応した課題の解決や基盤技術の開発が求められる。

また、これまでに免疫学は、免

疫応答を担う個々の細胞や分子とその機能、免疫と疾患との関連性など多くの基礎概念を明らかにしてきた。しかし依然として未解明の現象も多く、更なる基礎的な知見の構築が必要である。そして、それら個々の細胞や分子が複雑な相互関係を介してつくりあげている免疫システムの全体像を総合的に理解していくことが必要である。

### 免疫学の推進方策

免疫・アレルギー疾患や感染症に関する研究開発など、臨床ニーズに呼応した課題や政策的に重点化された課題には、以下のような

組織的な研究開発の推進が必要である。

- 課題によっては (アレルギー発症の環境要因の解明など)、ゲノム研究のようなプロジェクト型の研究により、効率化を図っていくこと。
- 理化学研究所の免疫・アレルギー科学総合研究センターのような研究拠点と大学間との連携を図ることにより、人材交流や研究交流を促していくこと。
- ゲノム情報なども含めて免疫システム全体像を理解していくためには、免疫系に特化し

たデータベースなど基盤技術の開発を促進すること。

- 研究機関と付属病院等との連携を促進するなど、基礎研究で得られた成果を臨床へ応用するトランスレーショナルリサーチへの取組を推進すること。

また、依然として未解明な免疫系の現象を明らかにする基礎免疫学を育成していくためには、個人の知的好奇心や独創的発想に基づく個人発想型の研究の推進が必要である。これには、研究者個人の自由度が大きい科学研究費補助金などの研究助成の充実が望まれる。

これまで我が国の免疫学は、サ

イトカイン研究を中心に世界的にも高い評価の実績をあげてきた。これらのポテンシャルを活かして、さらに国際的な競争力のある研究の促進や免疫学における新たな領域の開拓などを目指していくためには、評価システムの改善も必要である。例えば、評価のレビューシートを公開し透明化を図ることや、海外の研究者を評価の審査員に加えるなど、国際化を図ることが必要であろう。

### 謝 辞

本稿は、科学技術政策研究所において2002年6月5日に行われた徳島大学ゲノム機能研究センター

教授・理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター免疫系発生研究チームディレクター高濱洋介氏による講演会「免疫学の最近の動向」をもとに、我々の調査を加えてまとめたものである。

本稿をまとめるにあたって、高濱教授には、ご指導をいただくとともに、関連資料を快くご提供いただきました。また、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター長・千葉大学大学院医学研究院教授谷口克氏には、各種情報をいただきました。文末にはなりますが、ここに深甚な感謝の意を表します。

