Innate ability

自然免疫研究をリードする 静かなる日本人

Nature Vol.450 (475-477) / 22 November 2007

ノックアウトマウスの「生産工場」
を擁する^{あきら}審良静男は、鋭い洞察力と
静かな物腰で、世界の免疫学研究を
リードしている。日本における最高
レベルの研究センターを構築中であ
り、今、世界で最も論文が引用され
ている研究者を、David Cyranoski
が訪ねた。

2000年春、竹内理と辺見弘明は、黄色い液体で満たされた小さなプラスチックウェルの列を延々とスキャンしていた。そしてついに、無色のものを発見した。ウェルの中の液体は、ある特定の受容体を欠失したマウスの免疫細胞に、細菌の細胞壁やDNAのかけらなどの感染性病原因子を与えて培養し、採取したものである。黄色であれば、マウスの細胞が感染性病原因子と反応したことを、無色ならば反応しなかったことを意味している。つまり、無色の液体は、欠失している受容体が感染性病原因子に対する免疫応答において果たす役割を示唆している。2人は、免疫学研究に大変革をもたらしたタンパク質の1つである、Toll様受容体9 (Toll-like receptor; TLR-9) の機能を発見したのである。「世界中の誰も知らなかった真実を突き止めたのだとわかりました」と竹内は振り返る。「これはすごい論文になると思いました」。

トムソンサイエンティフィック（米ペンシルベニア州フィラデルフィア）のWeb of Scienceによれば、2000年に発表されたこの研究の論文¹は、その後約2000報の論文に引用されることになった。この発見で興奮していた竹内だったが、指導教官である大阪大学の審良静男の言葉で冷静になった。「先生はすぐ有頂天になるような人ではありません」と竹内は話す。「ただ一言、『それで?』とだけ、おっしゃったのです」。

K. MAYAMA

間違いを犯すな — 審良は研究に対して熱い人である。しかし、「結果に喜ぶ前に、慎重でなければいけません。最も恐ろしいのは誤った論文です」と審良は語る。

審良は寡黙でありながら、多くの論文を発表している。トムソンサイエンティフィックの被引用数に基づくランキングでは、2年連続で「世界一注目されている研究者」になった。審良が得たこの栄誉は、自然免疫系に関して多くの成果を生み出した研究に対するものであり、その研究によりノックアウトマウスが数多く作製され、TLRの役割に関する推論が進められるようになった。この研究領域の進歩には、多くの研究者が携わっているが、審良の貢献度の大きさは卓越している。システム生物学研究所（米ワシントン州シアトル）の免疫学者であるAlan Aderemは、「この自然免疫の領域は審良のものです」と話す。

審良の保守的な性格と物静かなふるまいは、進歩と競争の激しい領域で先頭に立つ研究者のイメージとはかけ離れてみえる。彼の研究室のメンバーは20～25人程度である。メンバーによれば、審良からプレッシャーを受けたりトップダウンで実験が進められたりすることはないという。遅くまで仕事をすることもなく、きっかり夕方5時に家路につく。発表前でも自分のマウスや情報を惜しみなく外部に提供する。

では、この穏やかな人物がトップランナーであり続けられるのはなぜだろう。同僚たちは、研究熱心な人材を選ぶ能力と、「ノックアウトマウス工場」実現に必要な研究資金の獲得能力にすぐれているためと考えている。もちろんいうまでもなく、審良の直観力と洞察力も認めている。審良研究室で現在准教授を務める竹内は、「先生は石油を掘ろうとするとき、どこを掘ればよいかわかる人なのです」と話す。

日本政府も審良の研究に期待している。2007年9月、審良は大阪大学に新しい免疫学研究センターを設立するプロジェクトで、今後10年間の研究助成金

を獲得した。これは文部科学省が支援する「世界トップレベル国際研究拠点形成促進プログラム（世界トップレベル研究拠点プログラム）」に選ばれた5件のプロジェクトの1つであり、同センターは国際的リーダーシップの役目を担うことが期待されている²。このプロジェクトは大胆なものであるが、審良がそれに値することは実績が示している。

臨床から基礎へ

審良は医師として2年間働いた後、1980年、大阪大学の高名な免疫学者である岸本忠三の研究室に入った。T細胞とB細胞の相互作用を研究するつもりだった。だが研究室に入ったその当日、岸本はこの28歳の研究者をほんじよたすく本庶佑の研究室に託した。本庶の研究室は、岸本の臨床研究棟と連絡橋でつながった隣接の基礎研究棟にあった。「（岸本先生は）私には分子生物学を学ぶ必要があるとおっしゃったのです」と審良は語る。「カルチャーショックでした。プラスミドやキ口塩基対が何であるのかも知らなかったのです」。しかし審良は岸本の命を受け入れた。2年間毎日、岸本研究室に通い、名札を「出席」に裏返してから橋の向こう側へ渡った。

分子生物学、特に遺伝学の基礎が審良の役に立った、と岸本はいう。「コンピューターのデータベースを使わずに、審良は机に向かって重要な配列を発見しました。私にはただの文字の集まりにしか見えませんでした」。審良はこの仕事のコツを心得ていたようである。「超能力をもつ子供の映画を見ているようでした」と岸本は振り返る。審良はカリフォルニア大学パークレー校での2年間を除いて1996年まで岸本研究室で働き、2年ごとに主要論文に名前を載せた。この成功が、時として退屈な研究にメリハリをつけていた。「憂鬱になることはまったくありませんでした」と審良は語る。しかし同僚は、審良の一匹狼的な性格にはっきり気づいていた。岸本は、かつての隣の研究室の教授 — 人好きのする多

弁な谷口ただつぐ維紹 — から「審良は私が嫌いなのか。挨拶もしない」と尋ねられた日を思い出して笑う。

むしろ谷口は、審良の研究に目を見張っていた。免疫シグナル伝達タンパク質STAT3に関する1994年の研究³のために、審良は6か月間でマウスを6000匹も使った。プロジェクト完了時にはマウスの納入業者から「もう日本にはマウスの在庫がありません」といわれた、と岸本は語る。STATファミリーのタンパク質は、インターフェロンやインターロイキン、上皮成長因子（EGF）などの細胞外免疫調節因子からのシグナルを細胞核に伝え、特定の応答遺伝子を作動させる。STAT3は各シグナルが特定の応答を生ずる機序を理解するうえで重要であり、急速に研究が進展していた。審良の論文が発表されたのは、ロックフェラー大学（米ニューヨーク州）のJames Darnell研究室が出した論文⁴の1週間後だった。「岸本先生が会議でその研究のことを聞いてこられるまでは、競争があることすら知りませんでした」と審良は話す。多くの論文を発表して業績を積んだ審良は独立し、1996年より兵庫医科大学で研究活動に従事した後、1999年に大阪大学に戻った。自然免疫の研究がまさに始まるうとしているときだった。

数十年来、研究者の注目が集まっていたのは獲得免疫、つまり侵入者をねらって破壊するためにDNAを再配列させるT細胞とB細胞の領域であった。脊椎動物で感染を記憶して免疫系が機能する能力は、獲得免疫によるものである。一方、

J. NICHOLS / WELLCOME IMAGES

自然免疫は、防御の第一線で機能する。かつて自然免疫は、侵入した微生物を無差別に飲み込んで消化し、全身性で時として強力な炎症反応を生じ、侵入してきた細菌やウイルスの情報を次元の高い獲得免疫応答に伝達するという大雑把な、進化の遺物とみなされていた。

Toll ゲート

しかし、自然免疫は見かけよりもはるかにすぐれており、その能力はTLRの機能がキーポイントになっている。TLR (Toll-like receptor) の名前の由来となったTollは、もともとショウジョウバエの胚発生に関与する遺伝子として同定された。分子細胞生物学研究所（仏ストラスブール）のJules Hoffmannが1996年に行った実験で、Toll遺伝子にはショウジョウバエを真菌感染から守る役割もあることがわかり⁵、1997年にはヒトのホモログであるTLRが免疫機能をもつことが見

いだされた⁶。さらに1998年には、スクリプス研究所（米カリフォルニア州ラホヤ）の遺伝学者であるBruce Beutlerが、ある系統のマウスがグラム陰性細菌に感染したときに、しばしば致命的な毒性ショック反応を生じる原因がTlr-4遺伝子の変異であることを、遺伝子マッピング技術を利用して突き止めた⁷。このタンパク質が細菌の存在を認識して応答することがなければ、マウスが自身の命を絶つほどの強力な免疫反応を示すことはなかった。Beutlerの論文が発表されたとき、偶然にも審良は、Tlr-4をノックアウトするとBeutlerのものと似た表現型のマウスが得られるという論文を作成していた⁸。

遺伝子のデータから、マウスにはTLRをコードする遺伝子が12個あり、そのうち9個はヒトのTLRに極めて近いものであることがわかった。この領域の研究のノウハウをもち、別のノックアウトマウス

で他に一步先んじていた審良は、すぐさまTLRのうち7個について機能の究明に取りかかり、どのような侵入者を認識するのか、一部についてはどのように作用を発揮するのかを明らかにした。TLRの能力は予想外のもので、さまざまな抗原成分に特異的なパターンを認識していた。TLR-4は、リポ多糖（グラム陰性細菌の表面に存在する脂質と炭水化物残基からなる巨大な物質）で活性化されるが、ほかのTLRは、リボタンパク質、特異的なDNAパターン、二本鎖RNA、または細菌のフラジェリン（鞭毛を構成する粒状タンパク質）に、それぞれ応答する（図を参照）。「TLRはみな同じような役割をもっていると考えていたのですが、実際にはすべて異なっていたのです」と審良は話す。なかでも、竹内、辺見らと行ったTLR-9の機能の発見が自身の最も重要な研究であると考えている。A、T、C、GからなるDNAの長い鎖には、CとGが多い部分がある。哺乳類のゲノムでは通常この部分がメチル化されているが、細菌ではメチル化されていない。TLR-9は非メチル化DNAを認識する。一見原始的な自然免疫応答に、このように微妙な特異性が存在することは予想されていなかった。「誰も信じませんでした」と審良は話す。この成果により、審良の名は約600報の論文に掲載されることになった。しかしその多く、本人いわく、だいたい半分は、主にマウス提供者として協力した共同研究であった。審良が最も注目される研究者となった理由の1つは、このいきさつによるものであることは確かである。しかし、共同研究者は喜んで審良の名を加えている。Aderemによれば、著者にマウスを供与した研究者の名は、そのマウスを用いた研究に関する1～2報の論文に掲載されるのが慣例であるという。「審良の名前は、ずっと掲載され続けているのです」とAderemは語る。

成果の共有

審良が引用され続けていることには、理由があると考えられる。Aderemは、リ

ポカリン2が細菌感染に対する免疫応答の主要な因子であることを明らかにしたが⁹、実験に際し審良にリポカリン2欠損マウスの供与をお願いしたとき、その気前のよさに驚いた。「ただで提供してくれたのです」。自分たちの研究室で利用し尽くしていない研究材料を他者に供与するのは極めてまれなことであると、Aderemは付け加える。「審良のマウスがなければ、この領域の研究は進んでいなかったろう」。

審良の「工場」にはノックアウトマウスが100～200種類あると、竹内は推測する。大学院生が1人あたり5～10種類を作製しているのであるが、これは驚くべき数字である。2007年のノーベル医学生理学賞授賞の対象にもなったノックアウトマウス作製では、試行錯誤を繰り返すことが必要であり、1系統の完成に1年半かかることもある。そのうえ、作製したノックアウトマウスが明確な表現型を示さない場合もある。「表現型が示されなければ、その遺伝子の機能の解明には役立ちません」と大学院在籍4年目のHimanshu Kumarはいう。それでおもしろいのかと問うと、「いいえ全然。でもよい結果が出るとゾクゾクしますよ」と返ってきた。

研究室のメンバーは審良のアドバイスに感謝しているが、審良がメンバーをけしかけることはない。「その必要がないのです。この研究領域自体、競争が激しいのです」と語るCoban Cevayirは、博士号をもつトルコ人学生で、審良のもとで4年間研究を行っている。

審良は現在TLRの研究を離れ、自然免疫のシグナル伝達メカニズムを広く取り扱っている。着眼点を広げたことで、2007年8月にBeutlerおよびHoffmannと開始した共同研究の舞台が整った。この研究チームは、ウイルス感染に対する宿主の防御に関する研究で、米国立衛生研究所から5年間の助成金を受けている。「審良の研究は、免疫学にルネッサンスをもたらしているのです」とBeutlerはいう。

同僚の熊谷勇太郎（中央）、竹内理（奥）と談笑する審良静男（左）。

また、文部科学省からは「世界トップレベル研究拠点プログラム」の助成金を受けている²。この助成金は研究所の新設に数十億円を拠出するもので、まず7億円をかけて審良研究室の近くに10階建ての免疫フロンティア研究センターを建設する。同センターの目標は遠大である。「さまざまな画像化技術を用いて生体内の免疫細胞を可視化することにより、動的な免疫系の全貌を明らかにすることをめざします」。審良によれば、さまざまな分子がどのように免疫応答に機能するのかはこれまでの研究で明らかにされたが、細菌やウイルスが実際に細胞に侵入したときの応答の重要性に関しては研究が進んでいないという。画像化技術によって「時空間的な関係」が明らかにされると考えられ、「さまざまな細胞がどの程度免疫応答に寄与しているのかわかります」と審良は話す。「免疫系の全貌を明らかにしたいのです」。

同センターの主任研究員には、岸本を含む大阪大学の免疫学者9名、制御性T細胞の研究を推進してきた京都大学の坂口志文など国内の研究者3名、さらに

マックスプランク感染生物物理学研究所（独ベルリン）のFritz Melchersの就任が予定されている。1分子イメージングの先駆者である大阪大学の柳田敏雄¹⁰と、米国の6共同研究機関を含む大きな画像化部門も創設される。

この国際的で有能なプロジェクトをまとめることは、物静かな免疫学界の第一人者、審良の腕の見せどころである。ここ2年ほどの名声とメディアの注目で、審良はずいぶんオープンで外向的になった、と岸本はみている。しかしこれからも、やはりコメントは最小限にとどまり、多くを語るのはその研究成果であろう。 ■

David Cyranoski は *Nature* のアジア・パシフィック特派員。

1. Hemmi, H. *et al. Nature* **408**, 740-745 (2000).
2. *Nature* **447**, 362-363 (2007).
3. Akira, S. *et al. Cell* **77**, 63-71 (1994).
4. Zhong, Z., Wen, Z. & Darnell, J. E. Jr *Science* **264**, 95-98 (1994).
5. Lemaître, B., Nicolas, E., Michaut, L., Reichhart, J. M. & Hoffmann, J. A. *Cell* **86**, 973-983 (1996).
6. Medzhitov, R., Preston-Hurlburt, P. & Janeway, C. A. *Nature* **388**, 394-397 (1997).
7. Poltorak, A. *et al. Science* **282**, 2085-2088 (1998).
8. Hoshino, K. *et al. J. Immunol.* **162**, 3749-3752 (1999).
9. Flo, T. H. *et al. Nature* **432**, 917-921 (2004).
10. *Nature* **408**, 764-766 (2000).