

癌を「非自己化」する「自然免疫」の探求

瀬谷 司

北海道大学大学院医学研究科 免疫学分野

それはまだTLR (Toll-like receptor) が見つかる前のことでした。1987年に私はSt.Louisから大阪府立成人病センターの研究所に赴任しました。着任してから自分の赴任した組織は癌の研究組織で、私は癌免疫をしなければならないとわかりました。当時はパソコンもメールもなく手紙で意思疎通を図る時代でした。私は補体の制御因子の専門家として第一線の研究者のつもりでした。夜に日を次いで補体が自己細胞を攻撃しない「自己・非自己識別機構」を研究し、CD46という自己細胞のマーカーを発見した¹⁾翌年のことでした。世界で私しか知らない研究領域は私にとっては人生そのものでダイヤの勲章のようでしたが、この研究所では石ころではないのか？と失望が去来しましたが、今のように「テーマが合わなければ他に職場があるさ」という時代ではありません。癌細胞を非自己として排斥する手段を必死に模索しました。

どうやって補体と癌を結びつけることができるでしょうか？当時普通の免疫学者は癌特異抗原を探す、という方向に向かい、癌特異的CTLが誘導できるとかエピトープがどうしたという研究がハイライトのときでした。私は根が補体学者のため、ここできっと獲得免疫に浸かるのはどうも馴染まず、「自然免疫の腫瘍識別」機構を(そんなものがあると仮定して)探索するというテーマを選びました。周辺領域を見渡しましたが自然免疫は血液の凝固系などと同様「非特異的」だから特別な識別機構はない、という記載で溢れていました。たまたま阪大微研でセミナーをする機会があり、微研の角永先生からそんな人生を捨ててかかるような研究はやめたほうがいいよ、などと初対面からそっぽでした。事実、当時、癌の世界で自然免疫は冷笑と無視で、そんな非特異免疫なんかで癌が治るの〜？という中山叡一先生(成人病センターから岡山大)のお言葉も

ありました。たまたま大阪で癌学会があったとき、生まれて初めて癌学会のワークショップに選ばれて、すごくうれしかったことを覚えています。会長は豊島久真男先生でした。

BRM (biological response modifier) と呼ばれるサイトカインや抗癌免疫応答を高める物質があるとこのころ知りました。浸潤性の強い癌に炎症が伴い、TNF- α というサイトカインが癌細胞にアポトーシスを誘導するなど自然免疫からみると面白い論文を見つけたのもこのころでした。Karreらが提唱したNK細胞のmissing-self説を引くまでもなく、どんな細胞でも自己・非自己の規定因子というものがあり、これを壊せば免疫細胞から攻撃を受けます。私も補体の自己マーカーであるCD46、CD55を両方阻害して癌細胞を非自己化する(自己補体で壊せる細胞にする)ことに成功していました²⁾。このとき癌細胞は補体(C3)がたくさん沈着して破壊されます。

ヒト腫瘍細胞株のC3沈着を網羅的にスクリーニングすると、何と自己マーカーを発現しているにもかかわらず補体が付く(非自己のような)p39というマクロファージ系の細胞垂株(p39+株)がありました。自己細胞を(補体によって)非自己化できる、という予感を感じました。このようなセオリーから外れた現象はアウトサイダーの私には大変魅力でした。松本美佐子研究員(現 北大准教授)とこの担当分子をクローニングすることを決めました。まだNCBIのデータベースも整備されていないころです。発現クローニングが単クローン抗体でp39+株のみにあり、親株にない分子をサブトラクション法で採ってくればよい、と言ってもBrian-SeedやTim Springerのラボかんなんにいるのではありません。また夜昼ない研究人生と艱難辛苦の末、この分

子を同定し抗体の名前にちなんでM161Agと名づけました。この仕事は松本研究員の努力によるものです。

この分子をマクロファージに加えるとTNF- α を誘導し、補体感受性に変えました³⁾。その年に奇しくもMedzhitovとJanewayによるTLR4の発見がNatureに公表されました。直感的にこれはM161AgによるTNF- α の誘導も説明できると思いました。その後の研究から私たちが同定したM161Agは補体を活性化するだけでなくTLR2のリガンドでもあったと証明しました⁴⁾。補体活性化部位はTLR2の活性部位とは異なりましたが、分子の機能同定を通じてTLRの世界が開けました。この分子がリポタンパク質で結局は*Mycoplasma fermentans*に由来することがわかったので、当初の非自己マーカーという概念は確立できませんでした⁵⁾。神様も微笑んでくれませんでした。

研究の本質はその自由性にあります。たまたま当たれば成功が祝福してくれます。時代がその研究を評価できなければ研究を担うものは不幸かもしれません。しかし、自分の感性が面白いという研究をすることが社会的に恵まれなくても不幸でしょうか？私は慢性的に評価が低かったため、幸い自由を失わず暇なく働くことを通じてサイエンスを楽しむことができました。成人病センターの下積み16年間に感謝と申し訳なさを感じています。この研究期間は多くのことを教えてくれました。

癌免疫は今抗原ペプチドの投与のみでは起動しないことが判明してきています。TLR研究を通じて、感染には必ず微生物のパターン分子(PAMP)が抗原とともに提示されて強い免疫を起動することが示されました。癌と関係ない(ように見える)自然免疫

の研究は感染を模倣すると癌免疫は起動するよ、と教えてくれています。PAMPの識別機構がじつはアジュバントの開発の鍵となることも判明してきています。TLR領域で私たちの見つけたTICAM-1経路が⁶⁾抗癌アジュバントの鍵となることもMPLA(monophospholipid A)やRNAアジュバントの開発過程で明らかになっています。年を経て、真に残るものは何でしょう？名誉とは無縁な泥まみれの研究でしたが、真理は必ず実を結びます。それは個人に還元されなくても時代を越えて次に伝わります。私はそのような基礎研究を目指したいと願っています。

大学に赴任してすぐ独法化になり、5年経ちました。国が実用化研究と称して研究費をばらまいていますが、底の浅い研究の上に実用化企画は成り立つのでしょうか。むしろ研究にとって政治的な成功は墮落を生むものです。研究の形に似せて政治をやっている方々も国の方針を考えれば必要なのですが、これでは若い研究者の優れた素質は育ちにくいでしょう。国の方針が陽の当たらない領域を支えることに薄い状況でも大学はアカデミアであってほしいと思います。金をいくら積んでも若い人の探究心は買えないのです。科学基盤の充実とは大型予算を丸投げすることではなく、研究のマインドを育てることだと信じています。人のマインドはいつの時代も地道な研究と思いやりを通じてしか^{かんよう}涵養し得ないものと心得ています。

[文献]

- 1) Seya T, et al: J Exp Med (1986) 163: 837-855
- 2) Seya T, et al: J Exp Med (1990) 172:1673-1680
- 3) Matsumoto M, et al: Nat Med (1997) 3: 1266-1270
- 4) Nishiguchi M, et al: J Immunol (2001) 166: 2610-2616
- 5) Matsumoto M, et al: J Biol Chem (1998) 273: 12407-12414
- 6) Oshiumi H, et al: Nat Immunol (2003) 4:161-167