

## 第9回 In vivo実験医学シンポジウム

# 免疫疾患における動物モデルを用いた病態解明と治療への応用

### プログラム

開会挨拶	(公財) 実験動物中央研究所 理事長 野村龍太	13:00 ~
オーガナイザー挨拶	東京大学大学院 医学系研究科アレルギー・リウマチ学 教授 山本一彦	
<b>第一部</b>	<b>座長</b> 東京大学大学院 医学系研究科アレルギー・リウマチ学 教授 山本一彦	<b>13:10 ~ 15:10</b>
<b>【病態解明】</b>	<b>1) 「関節リウマチのモデル動物」</b> 東京理科大学 生命医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター 教授 岩倉洋一郎	- 30分 -
	<b>2) 「免疫細胞の生体イメージング」</b> 大阪大学大学院 医学系研究科 免疫細胞生物学 教授 石井優	- 30分 -
	<b>3) 「遺伝性炎症疾患の動物モデル」</b> 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 教授 安友康二	- 30分 -
	<b>4) 「ヒト化マウスにおけるヒト免疫システムの現状と展望」</b> (公財) 実験動物中央研究所 副所長 伊藤守	- 30分 -
	<b>休憩</b>	<b>15:10 ~ 15:25</b>
<b>第二部</b>	<b>座長</b> 東京理科大学 生命医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター 教授 岩倉洋一郎	<b>15:25 ~ 16:55</b>
<b>【治療への応用】</b>	<b>1) 「腸管免疫と疾患」</b> 慶應義塾大学 医学部微生物学・免疫学 教授 本田賢也	- 30分 -
	<b>2) 「免疫制御性サイトカインと疾患制御」</b> 東京大学大学院 医学系研究科アレルギー・リウマチ学 講師 藤尾圭志	- 30分 -
	<b>3) 「制御性T細胞による疾患制御」</b> 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター実験免疫学 教授 坂口志文	- 30分 -
閉会挨拶	(公財) 実験動物中央研究所 所長 秦順一	16:55~17:00
懇親会		17:00~19:00

# 2015/12/3 (木)

学士会館 (東京都千代田区神田錦町 3-28)

シンポジウム 13:00 ~ 17:00  
懇親会 17:00 ~ 19:00

## 第9回 In vivo 実験医学シンポジウム

### 「免疫疾患における動物モデルを用いた病態解明と治療への応用」

#### <シンポジウム主旨>

自己免疫、炎症、アレルギーなど免疫が関与する疾患の病態においては、多くの免疫担当細胞とその中の多くの分子が関与していることから、解析が容易ではありません。ヒトの疾患や検体を直接研究する「ヒト免疫学」の進展も望まれています。それと同時に、詳細な解析システムを有するマウスをはじめとする動物モデルでの解析が不可欠です。動物モデルでは、生体の中の病態を直接観察しやすいことや病態形成における因果関係を確かめやすいなどの利点があります。また、最終的な治療法の開発、その効果判定、全身への影響などの解析にも重要な情報を与えてくれます。一方、動物モデルはあくまでもモデルであり、実際のヒトの疾患と同一ではありません。その限界を認識しつつ、そのギャップを新たな技術的な進歩で埋めていく努力も必要と考えます。本シンポジウムでは、病態解明と治療への応用という二つの側面から見た、動物モデルの有用性、問題点を、最先端の研究者の方々に論じていただき、明日の研究に役立てることを目的としました。

2015年12月

第9回 In vivo 実験医学シンポジウムオーガナイザー  
東京大学大学院 医学系研究科アレルギー・リウマチ学  
教授 山本 一彦

公益財団法人実験動物中央研究所  
理事長 野村 龍太  
所長 秦 順一

第9回 In vivo 実験医学シンポジウム  
「免疫疾患における動物モデルを用いた病態解明と治療への応用」

プログラム

---

開会挨拶 野村 龍太（公益財団法人実験動物中央研究所 理事長）

13:00～

オーガナイザー挨拶 山本 一彦（東京大学大学院 医学系研究科  
アレルギー・リウマチ学 教授）

---

第1部【病態解明】 座長：山本 一彦 13:10～15:10

- 1) 「関節リウマチのモデル動物」  
岩倉 洋一郎（東京理科大学 生命医科学研究所  
ヒト疾患モデル研究センター センター長、教授） … P6
- 2) 「免疫細胞の生体イメージング」  
石井 優（大阪大学大学院 医学系研究科／生命機能研究科 教授） … P8
- 3) 「遺伝性炎症疾患の動物モデル」  
安友 康二（徳島大学大学院 医歯薬学研究部 教授） … P10
- 4) 「ヒト化マウスにおけるヒト免疫システムの現状と展望」  
伊藤 守（公益財団法人実験動物中央研究所 副所長、研究部門長） … P12

（休憩 15 分間）

第2部【治療への応用】

座長：岩倉 洋一郎

15:25～16:55

1) 「腸管免疫と疾患」

本田 賢也 (慶応義塾大学 医学部微生物学免疫学教室 教授) …… P16

2) 「免疫制御性サイトカインと疾患制御」

藤尾 圭志 (東京大学大学院 医学系研究科アレルギー・リウマチ学 講師)  
…………… P18

3) 「制御性T細胞による疾患制御」

坂口 志文 (大阪大学 免疫学フロンティア研究センター  
実験免疫学分野 教授) …… P20

---

閉会挨拶 秦 順一(公益財団法人実験動物中央研究所 所長) 16:55～17:00

---

## 第1部【病態解明】

座長：山本 一彦

(東京大学大学院 医学系研究科内科学専攻アレルギー・リウマチ学 教授)

1) 「関節リウマチのモデル動物」

岩倉 洋一郎 (東京理科大学 生命医科学研究所)

ヒト疾患モデル研究センター センター長、教授)

… P6

2) 「免疫細胞の生体イメージング」

石井 優 (大阪大学大学院 医学系研究科／生命機能研究科 教授)

… P8

3) 「遺伝性炎症疾患の動物モデル」

安友 康二 (徳島大学大学院 医歯薬学研究部 教授)

… P10

4) 「ヒト化マウスにおけるヒト免疫システムの現状と展望」

伊藤 守 (公益財団法人実験動物中央研究所 副所長、研究部門長)

… P12

## 座 長 略 歴

山本 一彦（やまもと かずひこ）

東京大学大学院 医学系研究科内科学専攻アレルギー・リウマチ学 教授

### [学歴および職歴]

- 1977年 3月 東京大学医学部医学科卒業  
1979年 6月 東京大学 医学部物療内科 医員  
1982年 9月 ドイツ癌研究センター 免疫遺伝学研究所 客員研究員  
1991年 5月 東京大学 医学部物療内科 講師  
1993年 7月 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授  
1995年 4月 九州大学 生体防御医学研究所臨床免疫学部門 教授  
1997年 10月 東京大学大学院 医学系研究科内科学専攻  
アレルギー・リウマチ学 教授（現職）  
2000年 4月 理化学研究所 遺伝子多型研究センター  
関節リウマチ関連遺伝子研究チーム・チームリーダー  
(H25年4月より組織改編により下記となる)  
統合生命医科学研究センター自己免疫疾患研究チーム  
チームリーダー（兼任）  
2007年 4月 東京大学 医学教育国際協力センター・センター長（兼任）  
※H25年より組織改編により「医学教育国際研究センター」と名称変更

### [主な専門分野]

内科学、免疫学、リウマチ学、アレルギー学

### [主な学会活動歴]

日本内科学会  
日本リウマチ学会  
日本免疫学会  
日本アレルギー学会  
日本臨床免疫学会  
日本炎症・再生医学会

## 関節リウマチのモデル動物

岩倉 洋一郎 東京理科大学 生命医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター

関節リウマチ(RA)は全身性の慢性炎症性自己免疫疾患で、世界人口のおよそ1%が罹患していると言われる。我々は人に於ける関節リウマチによく似た自己免疫性の関節炎を自然発症する動物モデルとして、HTLV-I トランスジェニックマウスと IL-1 レセプターアンタゴニスト欠損(KO)マウスの2つのモデルを作製した。いずれのモデルでも過剰な IL-1 シグナルが関節炎の発症に関与しており、関節で発現誘導された IL-17A が病態形成に重要な役割を果たすことが分かっている。さらに、このような炎症性サイトカインの他に、*Clqtnf6* (遺伝子産物: CTRP6)が 両モデルの関節炎局所で共通に発現亢進していることをマイクロレイ解析により見いだした。CTRP 6 は C1qTNF ファミリー分子の一つで、C 末端に球状 C1q ドメインを持ち、N 末側にコラーゲンドメインを持つ可溶性分泌蛋白質である。我々は *Clqtnf6* KO マウスを作製し、このマウスがコラーゲン誘導関節炎(CIA)に対し、高い感受性を示すことを見いだした。逆に、*Clqtnf6* トランスジェニックマウスは CIA 誘導時に、よりマイルドな関節炎を発症する。CIA 誘導時に、これらの KO マウスの血中には高濃度の補体の活性化フラグメント(C3a および C5a)が検出され、関節への C3b の沈着が亢進していることが分かった。そこで、KO マウスにおける補体系を調べたところ、第2経路が特異的に活性化していた。さらに、CTRP6 は特異的に C3(H<sub>2</sub>O)と結合して第2経路の活性化を阻害することが示され、CTRP6 は内在性の第2経路特異的な補体活性制御因子であることが示された。さらに、ヒト組換え CTRP 6 の関節への投与により、CIA による関節炎を治療することができることが分かった。また、実験的自己免疫性脳脊髄炎など他の炎症性疾患の発症も KO マウスで亢進することが分かった。これらの結果は、CTRP6 が補体系の内因性の制御因子であり、この因子が補体第二経路の関与する RA や多発性硬化症などの炎症性疾患の治療薬として有望であることを示している。

## 略 歴

岩倉 洋一郎 (いわくら よういちろう)

東京理科大学 生命医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター センター長、教授

### [学歴及び職歴]

1970年 3月 京都大学理学部化学科卒業  
1976年 3月 京都大学理学博士  
1974年 4月 京都大学ウイルス研究所細胞ウイルス部助手  
1978年 9月 米国 Sloan-Kettering Cancer Institute associate researcher  
1985年 10月 東京大学医科学研究所ウイルス感染研究部助教授  
1992年 11月 東京大学医科学研究所実験動物研究施設教授、施設長  
1998年 7月 東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター長、教授  
2012年 4月 東京理科大学生命医科学研究所実験動物研究部門教授  
2013年 4月 東京理科大学生命医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター長、教授

### [主な専門分野]

発生工学手法を用いた疾患モデルの作製と発症機構の解析。これまでに IFN- $\gamma$  や、IL-1、IL-17 などのサイトカイン、Dectin-1 や Dectin-2 などの C 型レクチンを中心として 150 系統を超える遺伝子改変マウスを作製し、関節リウマチを中心とした炎症性疾患の発症機構を解析している。

### [主な学会活動歴]

日本実験動物学会理事、評議員、第 56 回日本実験動物学会総会会長  
日本インターフェロン・サイトカイン学会幹事、学会会長、学術集会会長  
日本免疫学会評議員  
日本炎症・再生医学会評議員、功労会員  
2009年度日本リウマチ学会賞、2012年度日本実験動物学会安東田嶋賞



## 免疫細胞の生体イメージング

石井 優 大阪大学大学院 医学系研究科/生命機能研究科 免疫細胞生物学教室

動物の本質はその名の通り、「動き」にある。生体内においても、多彩な生命活動の維持のためには、様々な細胞が動き続けている。特に免疫細胞は体内をくまなく動き回り、適当な場所で、適当な細胞種が相互作用を行うことで、免疫システムが維持されている。ところが、従来の組織・形態学の解析では、注目する組織・臓器を「固定」して観察していた。いわば「生体」を「死体」にして観察していたので、細胞の動きに関する情報を得ることはできなかった。近年、低侵襲で深部組織の観察に適した「2光子励起顕微鏡」の登場により、生体を「生きたまま」で観察することで、*in vivo*での細胞動態をリアルタイムで解析することが可能となってきた。本演者は、従来から極めて困難であると考えられていた生きた骨組織・骨髓腔の内部を初めとして、様々な臓器・組織における生きた免疫細胞動態を、高い時空間分解能で観察することに成功してきた。本講演では、これら最新の蛍光生体イメージングの研究技術を駆使した、骨組織での破骨細胞・骨芽細胞の動態と機能や免疫細胞による調節機構や、慢性炎症部位におけるマクロファージ動態に関する新たな知見を紹介する。

## 略 歴

石井 優 (いしい まさる)

大阪大学大学院 医学系研究科／生命機能研究科 教授

### [学歴及び職歴]

1998年 3月 大阪大学医学部医学科卒業  
2000年 4月 大阪大学大学院医学系研究科助手  
2005年 4月 医学博士 (大阪大学)  
2005年 6月 国立病院機構大阪南医療センター リウマチ科医員  
2006年 6月 米国国立衛生学研究所・アレルギー感染症研究所 客員研究員  
2009年 4月 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任准教授 (PI)  
2011年 4月 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任教授  
2013年 4月 大阪大学大学院医学系研究科／生命機能研究科 教授

### [主な専門分野]

免疫学  
リウマチ学  
細胞生物学  
骨代謝学  
バイオイメージング

### [主な学会活動歴]

日本リウマチ学会 (評議員)  
日本薬理学会 (評議員)  
日本骨代謝学会 (評議員)  
日本炎症・再生医学会 (評議員)  
日本骨免疫学会 (理事)  
日本分子生物学会  
日本内科学会  
日本免疫学会  
日本癌学会

## 遺伝性炎症疾患の動物モデル

安友 康二 徳島大学大学院 医歯薬学研究部・生体防御医学分野

遺伝性疾患の原因遺伝子を同定する研究は、疾患の発症に決定的に寄与する分子経路を明らかにすることに大きく貢献してきた。最近のエクソーム解析あるいは全ゲノム解析法の進展により、遺伝性疾患の原因を同定する研究は飛躍的に拡大しつつある。一方で、例えば一家系の解析から得られた候補変異が、病的な変異であるかを知るためには培養細胞を用いた研究に加えて、動物モデルを用いた研究が極めて有用である。

我々は、炎症性疾患の家族例を集積しその原因遺伝子を同定することから、炎症病態の分子経路を明らかにし、炎症性疾患の治療法の開発に資する研究を目指している。これまで、脂肪萎縮症を伴う新しいタイプの自己炎症性疾患の原因遺伝子として免疫プロテアソームの構成分子である PSMB8 の変異を同定した。PSMB8 の変異により免疫プロテアソーム機能が減弱していることが病態を引き起こす原因であると考えられた。また、家族性寒冷蕁麻疹の原因遺伝子として NLRC4 の変異を同定した。NLRC4 の変異により NLRC4 の重合が促進され、その結果産生されるインターロイキン $\beta$ が炎症を引き起こしていると考えられた。前者は 2 家系から、後者は 1 家系の解析から原因遺伝子を同定した。いずれも、細胞を用いた解析に加えてヒトと同変異を持つマウスを樹立することによってその分子機構の解析を行った。

本シンポジウムでは、家族性疾患と同変異を持つマウスモデルが疾患の病態を知る上でどれくらい有用であるか、またどこに限界があるかについて議論したい。

## 略 歴

安友 康二 (やすとも こうじ)

徳島大学大学院 医歯薬学研究部 教授

### [学歴及び職歴]

- 1990年 3月 徳島大学医学部医学科卒業
- 1996年 4月 日本学術振興会特別研究員(DC2)
- 1997年 3月 徳島大学大学院医学研究科(小児科学講座)卒業
- 1997年 4月 アメリカ国立衛生研究所 Visiting Scientist
- 2000年 4月 徳島大学医学部附属病院・医員(小児科学講座)
- 2001年 2月 徳島大学医学部・助手(小児科学講座)
- 2001年 7月 徳島大学医学部・教授(生体防御医学分野)
- 2004年 4月 徳島大学大学院医歯薬学研究部・教授(大学院改組による)

### [主な専門分野]

免疫学

小児遺伝学

### [主な学会活動歴]

日本免疫学会(評議員)

日本小児科学会

日本リウマチ学会

四国免疫フォーラム(代表世話人)

# ヒト化マウスにおけるヒト免疫システムの現状と展望

伊藤 守 公益財団法人実験動物中央研究所

2000年代前半に新たに開発された重度免疫不全マウス NOG、BRG および NSG マウスは、異種細胞の生着性と増殖性が従来の免疫不全マウスと比較して格段に高い。特に、ヒト臍帯血や胎児肝由来のヒト造血幹細胞を移入することによって、多様なヒト造血細胞が分化し、維持される。このことから、従来困難とされてきたヒト免疫系を保有する「ヒト化マウス」に期待が寄せられた。Dr. Manz, M. らのグループは、当初、このヒト化マウスを Humanized immune system (HIS) マウスと呼んでいた。しかし、実際にこれらマウスでヒト免疫系を再構築するには問題点は多い。ヒト造血幹細胞を移入すると、早期に骨髄系細胞、続いて B 細胞、その後 T 細胞が分化してくる。それら細胞が機能性を保持しているか？実際に機能しているのか？体内での分布や数的なバランスはどうか？また、分化しない細胞種は？など、これらはヒト化マウスでの免疫システムを考える時、極めて重要な問題である。我々が調べる限りでは、分化した細胞は機能性を有している。一方で、ヒト赤血球や好中球は全く血液中に検出できない。NK 細胞は検出できるが少なく、innate lymphoid cells (ILC) は検出できない。腸粘膜に特徴的なリンパ系構造も構築されない。また、免疫に重要な抗原特異的な抗体産生や細胞障害性細胞も検出できない。もちろん、マウスの中でヒト免疫系を完全構築するのは難しいが、これらの幾つかを克服することで部分的なヒト免疫系マウスが可能である。そのため、主にヒト遺伝子を挿入することでこれら重度免疫不全マウスの改良が世界で行われている。例えば、HLA を導入したマウスでは、抗原特異的な抗体産生や細胞障害性細胞が観察される。また、ヒト GM-CSF/IL-3 を導入したマウスでは好中球をはじめとする各種顆粒球が検出できるようになる。後者のマウスを用いたヒト化マウスにヒト花粉症患者の血清を皮内注射することで、ヒト IgE 特異的な受身皮膚アナフィラキシー (PCA) を観察できる。また、これに IL-5 をさらに加えたヒト化マウスに、IL-33 を投与することによって好酸球性気道炎症を観察できる。ヒト IL-6 を導入したマウスでは、腫瘍内に MDSC や TAM などが観察できるようになる。本シンポジウムでは、免疫系ヒト化マウスとして有用にすべく行っている我々の試みと今後の展望について話してみたい。

## 略 歴

伊藤 守 (いとう まもる)

公益財団法人実験動物中央研究所 副所長、研究部門長

### [学歴及び職歴]

- 1976年 3月 帯広畜産大学畜産学部獣医学科卒業
- 1976年 3月 帯広畜産大学大学院獣医学専攻修士課程修了
- 1980年 7月 北海道大学獣医学部研究生
- 1981年 6月 国際協力事業団・医療プロジェクト長期専門家 (グアテマラ住)
- 1985年 6月 公益財団法人実験動物中央研究所 (現、副所長・研究部門長)

### [主な専門分野]

実験動物学 (遺伝子改変動物・免疫不全動物)

寄生虫学

免疫学

### [主な学会活動歴]

日本実験動物学会評議員、

日本無菌生物ノートバイオロジー学会理事

## 第2部【治療への応用】

座長：岩倉 洋一郎

(東京理科大学 生命医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター センター長、教授)

1) 「腸管免疫と疾患」

本田 賢也 (慶応義塾大学 医学部微生物学免疫学教室 教授) …… P16

2) 「免疫制御性サイトカインと疾患制御」

藤尾 圭志 (東京大学大学院 医学系研究科アレルギー・リウマチ学 講師)  
…………… P18

3) 「制御性T細胞による疾患制御」

坂口 志文 (大阪大学 免疫学フロンティア研究センター  
実験免疫学分野 教授) …… P20

## 座長略歴

岩倉 洋一郎 (いわくら よういちろう)

東京理科大学 命医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター センター長、教授

### [学歴及び職歴]

1970年 3月 京都大学理学部化学科卒業  
1976年 3月 京都大学理学博士  
1974年 4月 京都大学ウイルス研究所細胞ウイルス部助手  
1978年 9月 米国 Sloan-Kettering Cancer Institute associate researcher  
1985年 10月 東京大学医科学研究所ウイルス感染研究部助教授  
1992年 11月 東京大学医科学研究所実験動物研究施設教授、施設長  
1998年 7月 東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター長、教授  
2012年 4月 東京理科大学生命医科学研究所実験動物研究部門教授  
2013年 4月 東京理科大学生命医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター長、教授

### [主な専門分野]

発生工学手法を用いた疾患モデルの作製と発症機構の解析。これまでに IFN- $\gamma$  や、IL-1、IL-17 などのサイトカイン、Dectin-1 や Dectin-2 などの C 型レクチンを中心として 150 系統を超える遺伝子改変マウスを作製し、関節リウマチを中心とした炎症性疾患の発症機構を解析している。

### [主な学会活動歴]

日本実験動物学会理事、評議員、第 56 回日本実験動物学会総会会長  
日本インターフェロン・サイトカイン学会幹事、学会会長、学術集会会長  
日本免疫学会評議員  
日本炎症・再生医学会評議員、功労会員  
2009年度日本リウマチ学会賞、2012年度日本実験動物学会安東田嶋賞



# 腸管免疫と疾患

本田 賢也 慶應義塾大学 医学部微生物学・免疫学

哺乳類の腸管には、約 1000 種の細菌種が宿主と相互作用しつつ増殖しており、全体として「腸内フローラ」を構成している。最近の次世代シーケンサーを用いた腸内フローラ解析から、炎症性腸疾患、喘息、肥満、糖尿病、大腸がん、肝硬変など、様々なヒト疾患と腸内フローラの菌種構成異常が密接に関連していることが明らかとなってきた。腸内フローラの異常は「dysbiosis」とよばれており、構成菌種の「多様性の減少・単純化」がその特徴である。即ち腸内フローラ全体として保有する遺伝子数が減少し、全体として機能的に劣った細菌構成を指す。そして dysbiosis が、ある種の疾患の「原因」となり、その改善が極めて有効な治療法となることが、便秘の臨床治験などから明らかとなっている。一方、dysbiosis がなぜ疾患に結びつくのか、その理由は明らかになっていない。理由の一つとして想定されているのは、免疫系の恒常性が、dysbiosis によって破綻するというものである。即ち、免疫系を活性化するような細菌種が優位となり、逆に免疫系を抑制するような細菌が減少しているため、その総体として、免疫系の異常活性化が誘導されるのではないかと考えられている。こうした背景に基づき、還元化した研究システムの中で腸内細菌種の影響を個別に把握して行こうとする研究が注目されている。即ち、ある特定の細菌種だけを Germ-free マウスに投与し、その細菌だけが存在しているノトバイオートマウスを作成し、その細菌種単独の影響を調べようとするものである。ノトバイオート技術と次世代シーケンサー解析を組み合わせることによって、腸内フローラの構成細菌それぞれが、どのように宿主免疫細胞の分化や機能に影響を与えているかが徐々に明らかになってきている。本講演では特に免疫系を中心に、徐々に明らかになりつつある腸内フローラの宿主への影響に関する知見を紹介する。

## 略 歴

本田 賢也 (ほんだ けんや)

慶應義塾大学 医学部微生物学免疫学教室 教授

### [学歴および職歴]

1994年 神戸大学医学部卒業

2001年 京都大学大学院医学系研究科博士課程修了

2001年 東京大学医学系研究科免疫学講座助手・助教

2007年 大阪大学医学系研究科免疫制御学准教授

2009年 東京大学医学系研究科免疫学講座准教授

2013年 理化学研究所統合生命医科学研究センター消化管恒常性研究チーム  
チームリーダー (2014年6月まで専任、2014年7月から兼任)

2014年 慶應義塾大学医学部微生物学免疫学教室教授

### [主な専門分野]

免疫学

腸内細菌学

### [主な学会活動歴]

日本免疫学会 (評議員)

マクロファージ分子細胞生物学研究会

国際学術研究会運営委員

日本医学放射線学会

日本細菌学会

日本癌学会

日本分子生物学会

## 免疫制御性サイトカインと疾患制御

藤尾 圭志 東京大学大学院 医学系研究科アレルギー・リウマチ学

自己免疫疾患で産生される自己抗体は、臓器傷害を初めとする病態形成に重要であり、自己免疫疾患における治療標的となりうる。しかし自己抗体産生を抑制する生理的なメカニズムはあまり分かっていない。抗体産生を抑制する活性を持つサイトカインとしてはこれまでに TGF-beta1 が知られている。TGF-beta1 欠損マウスは激しい全身の自己免疫炎症を呈し、抗 RNP 抗体や抗 Sm 抗体などの自己抗体を産生する。しかし TGF-beta1 に線維化誘導能があることが、TGF-beta1 の治療応用を妨げている。我々はこれまでに IL-10 を高産生しアナジーと関連する転写因子 Egr2 を発現する CD4 陽性 CD25 陰性 LAG3 陽性制御性 T 細胞 (LAG3Treg) を同定し、LAG3Treg が TGF-beta3 を産生して、液性免疫応答を抑制することを報告した。LAG3Treg は TGF-beta3 依存性に、能動免疫時の抗体産生を抑制し、SLE モデルマウスにおいて治療効果を発揮する。TGF-beta3 は試験管内で B 細胞の抗体産生および細胞分裂を抑制しつつアポトーシスを誘導し、B 細胞シグナル伝達を抑制する。TGF-beta3 は線維化抑制能を持つことから、その治療応用は妥当と考えられる。しかし最近、TLR 刺激の加わった B 細胞に対しては、TGF-beta1, TGF-beta3 とも活性化を惹起し、試験管内、生体内の抗体産生を促進することが判明した。さらに興味深いことに TLR 刺激の加わった B 細胞は TGF-beta1 または TGF-beta3 に IL-10 の作用が加わることで強力に抑制された。B 細胞のトランスクリプトーム解析では、TGF-beta3 と IL-10 を作用させた B 細胞は IRF4, Blimp-1, XBP1 の発現が抑制され、無刺激 B 細胞に類似することが明らかとなった。これらの結果は生体内の液性免疫応答が、TGF-beta と IL-10 の協働作用により制御されていることを示唆している。TGF-beta と IL-10 の協働作用分子基盤の解析により、全身性自己免疫疾患の免疫応答のブレーキに相当する機構を解明し、新たな治療戦略につながる事が期待される。

## 略 歴

藤尾 圭志 (ふじお けいし)

東京大学大学院 医学系研究科アレルギー・リウマチ内科 講師

### [学歴及び職歴]

1995年 3月 東京大学医学部医学科卒業  
1995年 6月 東京大学医学部附属病院内科研修医  
1998年 4月 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻入学  
1998年 6月 東京大学医科学研究所 造血因子探索研究部  
2001年 4月 日本学術振興会特別研究員  
2002年 3月 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻卒業  
2006年 4月 東京大学病院アレルギー・リウマチ内科助教  
2013年 5月 東京大学病院アレルギー・リウマチ内科講師・入院診療担当副科長

### [主な専門分野]

アレルギー・リウマチ学  
臨床免疫学

### [主な専門分野]

日本リウマチ学会 指導医、評議員、基礎研究推進委員  
日本臨床免疫学会 評議員、あり方・プログラム委員  
第56回日本リウマチ学会学術集会総務担当

# 制御性T細胞による疾患制御

坂口 志文 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター実験免疫学

正常個体中に存在する制御性 T 細胞は、免疫自己寛容の維持、様々な免疫応答の抑制的制御に枢要である。内在性制御性 T 細胞の大部分は胸腺で、機能的に成熟した形で産生される。転写因子 Foxp3 は、制御性 T 細胞に特異的に発現しており、制御性 T 細胞の発生、機能発現を制御するマスター制御遺伝子である。Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性 T 細胞の量的・質的異常は、様々な自己免疫疾患／炎症性疾患の直接的原因となる。例えば、典型的な場合として、小児の免疫不全疾患である IPEX (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) 症候群では、高頻度に I 型糖尿病、甲状腺炎、炎症性腸疾患のみならず、重篤なアレルギー（皮膚炎、食物アレルギー）を発症する。制御性 T 細胞を標的としてその抗原特異的増殖により移植臓器に対する免疫寛容を誘導できる。逆に、その量的、機能的減弱を図ることで腫瘍免疫、微生物免疫を亢進させることができる。Foxp3 の重要な機能として、正常 T 細胞に Foxp3 を発現させると、機能、表現型の点で内在性制御性 T 細胞と同等の制御性 T 細胞に転換できる。しかしながら、Foxp3 の発現のみでは、制御性 T 細胞の遺伝子発現プロファイルあるいは機能的安定性を付与できない。制御性 T 細胞を標的とする免疫応答制御の臨床応用に向けては、Foxp3 遺伝子のみならず制御性 T 細胞特異的遺伝子のエピジェネティック制御が重要である。本講演では、制御性 T 細胞による免疫抑制の分子機構、および制御性 T 細胞機能、細胞系譜の維持機構について、ヒト制御性 T 細胞への展開を含めて議論する。ヒト制御性 T 細胞については、特に、がん免疫療法への応用について議論する。

## 略 歴

坂口 志文 (さかぐち しもん)

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター実験免疫学分野 教授

### [学歴および職歴]

1976年 3月 京都大学医学部医学科卒業  
1976年 5月 医師免許取得  
1976年 4月 京都大学大学院医学研究科入学  
1977年 10月 愛知県癌センター研究所実験病理部門研究生  
1980年 4月 京都大学医学部免疫研究施設及び附属病院輸血部医員  
1983年 9月 京都大学医学部博士号取得  
1983年 9月 Johns Hopkins 大学客員研究員  
1987年 7月 Stanford 大学客員研究員  
1989年 7月 Scripps 研究所免疫学部助教授  
1992年 10月 新技術事業団「さきがけ21研究」研究員  
1995年 4月 東京都老人総合研究所免疫病理部門部門長  
1999年 2月 京都大学再生医科学研究所生体機能調節学分野教授  
2007年 10月 京都大学再生医科学研究所所長  
2011年 4月 大阪大学免疫学フロンティア研究センター実験免疫学分野教授  
2013年 7月 大阪大学特別教授

### [主な専門分野]

免疫学

### [主な学会活動歴]

日本免疫学会、日本リウマチ学会、日本分子生物学会、日本癌学会  
アメリカ免疫学会 (American Association of Immunologists)



In-Vivo Science Inc.

# インビボサイエンス株式会社

～基礎研究から臨床医学、医療へ～

実験動物中央研究所の研究成果の事業化を目指し、  
人類の福祉と健康の増進に寄与する  
製品・サービスを開発、展開します

## 事業概要

弊社は、新薬開発・医療機器開発に欠く事のできない動物実験において試験計画のコンサルティング、疾患モデル動物の開発および供給、試験計画に即した受託試験サービスを提供させて頂く会社です。実験動物中央研究所、日本クレア株式会社との国内連携に加えて、米国タコニック社と協力体制を構築。3者の実験動物技術を駆使し、お客様の開発シーズの価値創成に重要なカギとなるインビボ実験のお手伝いをいたします。

## 具体的業務内容

- NOGマウスの普及、及び薬理・薬剤効果試験のご紹介
- ヒト化マウスを用いた実験モデルの普及、及び薬理・薬剤効果試験のご紹介
- 遺伝子組換え動物の作製
- 疾患モデル動物の遺伝子検査
- バイオメディカル研究に用いられる実験動物及び実験材料の作成、販売及び輸出入に関わる業務
- 上記に附帯する代行、代理、紹介、仲介業務
- 上記に附帯する一切の事業



## お問い合わせ

### 【本店】

〒153-8533 東京都目黒区東山1-2-7 第44興和ビル3階

Tel: 03-3715-7702

Email: [info@invivoscience.com](mailto:info@invivoscience.com)

URL <http://www.invivoscience.com>

### 【殿町分室】

〒216-0001 神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-12

(公財)実験動物中央研究所 内

Tel: 044-201-8518

Fax: 044-201-8519

# 腸管免疫・腸内細菌の研究を支援します！

日本クリアでは、ビニールアイソレーター (VI) を用いた原種動物の無菌管理を長年に渡り実施しております。このVI管理により培った技術を用いて、お客様の研究をサポートいたします！

## 1. 無菌動物を販売いたします！

ブリーダーとして種動物管理で培った技術によって生産した無菌動物を供給いたします。



MCH(ICR)[Gf]



C57BL/6N[Gf]

※その他系統につきましても、ご相談ください。

## 2. お手持ちの系統を無菌化いたします！

体外受精、無菌里親を使用して2腹程度の産仔を無菌化いたします。ご要望に応じ、増産にも対応いたします。



※凍結胚についても、ご相談ください。また、バックアップの為に VI を 2台 使用することをお勧めします。

## 3. 飼育技術者による技術サポートをいたします！

VIの取扱い経験が無いお客様にはVIの構築やVIによる飼育管理に関する技術サポートも可能です。



### VI 飼育パックでご提供

- ・ VIを含む飼育器材
- ・ 飼育技術のレクチャー

## 4. 腸内細菌の解析を承ります！

各分析により必要な検体量、送付方法が異なります。お気軽にお問合せください。

- ・ フローラ解析 (T-RFLP法)
- ・ 菌叢比較解析
- ・ 糞便中有機酸分析
- ・ 糞便中腐敗産物分析
- ・ 糞便中アンモニア分析
- ・ 糞便中PH測定
- ・ 微生物定量分析 (リアルタイムPCR法)

**ノトバイオ動物作製、無菌動物を使用した試験等につきましても、ご相談ください！**

### ■ お問合せ先



# 安全で効果的な消毒を



## 除塵・清掃

動物飼育管理の業務経験を生かし、飼育機材等は細かい部分まで分解・清掃します。

塵埃(汚染物質)を排除し、消毒剤の効果を最大限に引き出す為、重要な作業と位置付け、取り組んでいます。



## 消毒剤

商品名: Exspor (二酸化塩素殺菌剤)

特 徴: 細菌・ウイルスから芽胞菌まで殺菌可能、耐性菌も生じさせません。

EPAの認可を受けた、安全な殺菌・消毒剤です。

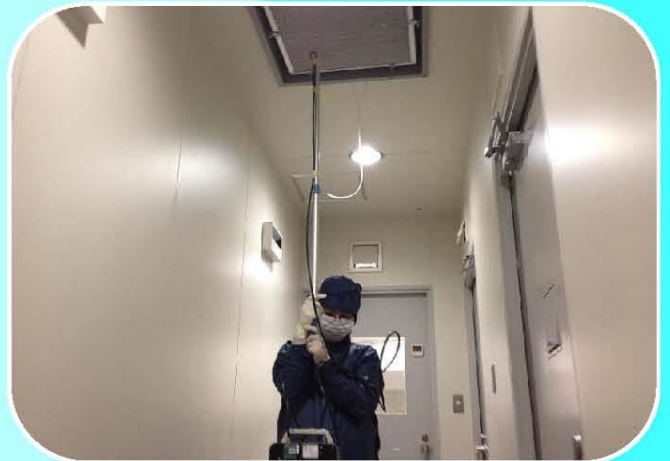


## 消毒作業

噴霧器で消毒剤(Exspor)を微粒子(10 $\mu$ m)にして、噴霧を行います。

目視確認を行いながら、部屋・機材の細部ま噴霧消毒を行います。

また、弊社独自の手法により、設備・機器の腐食はありません。



## 環境測定

浮遊・落下菌、室内塵埃測定など各種検査測定が出来ます。

検査測定は日本工業規格等の規定や御社規定に従い、クリーンルームの環境測定を行います。

---

**CIEA**

---

SINCE 1952

実中研