



INVITATION

大阪大学

免疫学フロンティア研究センター

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター棟 (IFReC棟) (右側) と
融合型生命科学総合研究棟 (融合棟) (左側)

制御性 T 細胞が拓く、 医療の新時代

名誉教授 坂口志文 氏 (京都大学 名誉教授)

免疫反応を起こさないメカニズムを探る

生物の体を異物から守る「免疫」のシステムは、細菌やウイルスなどの非自己である異物が体の中に侵入すると、免疫細胞が自己の細胞や組織と区別して、それらを排除する仕組みである。

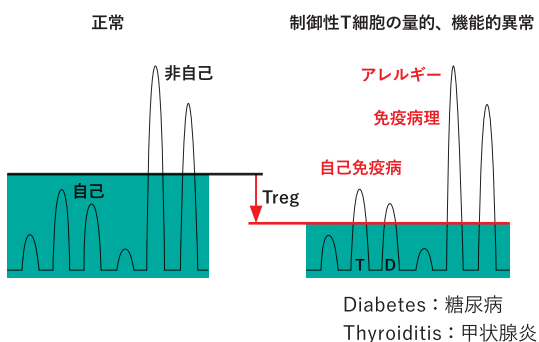
異物を無差別に排除する自然免疫は、多くの生物が先天的に備えている。これに加え、人間を含む脊椎動物では獲得免疫も備える。異物(抗原)に対し、特異的に反応するタンパク質(抗体)をつくって排除するとともに、抗原の情報を記憶しておき、次に同じ抗原が侵入したとき速やかに対処するメカニズムだ。未知と既知、どちらの脅威にも適切に対処する高度な免疫システムによって、私たちの健康は守られている。

大阪大学免疫学フロンティア研究センターの坂口志文名誉教授は、こうした免疫反応を抑制する機能を持つ細胞を発見したことで世界的に知られる、免疫学の第一人者だ。

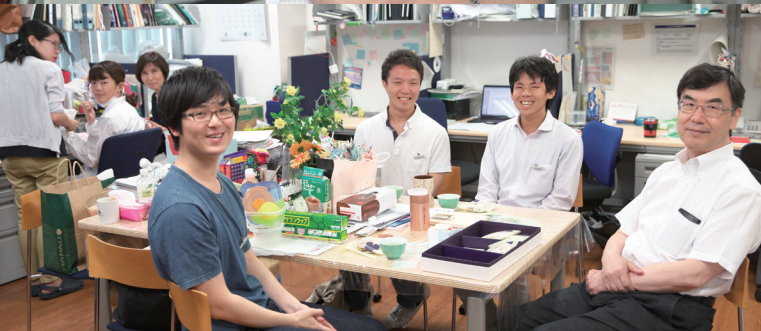
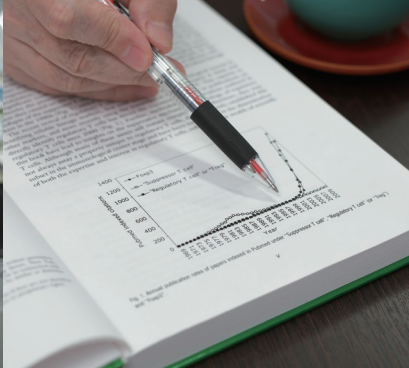
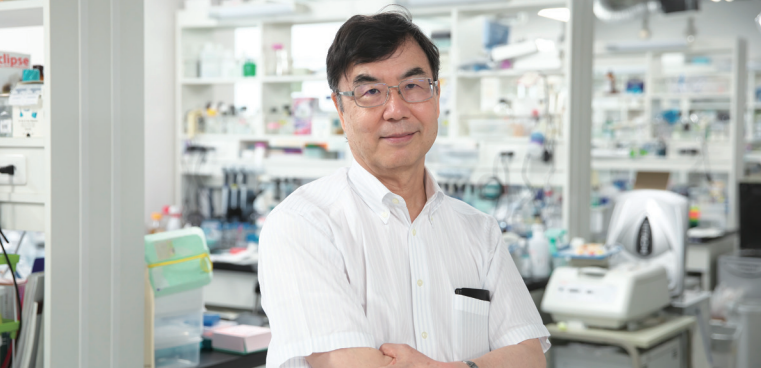
「疫を免れると書くように、免疫学はもともと、獲得免疫のメカニズムを利用してワクチンによる免疫反応を起こし、感染症を予防することをめざして発展してきました。私は逆に、免疫反応を起こさないメカニズムを探ってきたのです」と坂口氏は自身の研究について話す。

生体防御システムであるはずの免疫反応が、健康を損なうケースがある。免疫システムが自分の正常な細胞を異物とみなして攻撃する自己免疫疾患、通常では異物とはみなさない腸内細菌に対して免疫反応が起きてしまう炎症性腸炎、異物に過剰反応するアレルギーなどだ。なぜそんなことが起きるのか、その疑問が医学生だった坂口氏

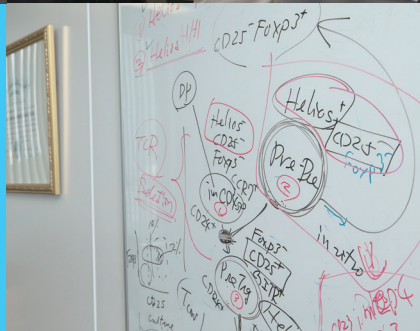
制御性T細胞による免疫制御 (自己、非自己に対する免疫応答制御の連続性)



制御性T細胞(Treg)の減少や機能異常によって、免疫反応の抑制レベルが下がり、正常な自己の細胞も攻撃する自己免疫疾患や、異物に過度に反応するアレルギー疾患を発症する。制御性T細胞が、自己と非自己の境界線を左右しているとも言える。



上左：実験室にて。
上中央：制御性T細胞に関する研究論文数の推移。2001年ごろから急増しているのが分かる。
上右：真の国際化を目指すIFReCには海外からの留学生も多い。実験室にいた彼の出身はシンガポール。
下左右：活気ある研究室。この日も他の学校から学生が訪問していた。



を免疫学の世界に導いた。「自己を守るはずの免疫が自己を攻撃してしまうというのは、免疫システムにとっての自己と非自己の境界が変動するということです。それは不可解であるし、ある種、哲学的な匂いもしました。このメカニズムがわかると、その裏にある生物学的に普遍的な原理が見えるかもしれないと思ったことがきっかけでした」。

常識を覆した、制御性T細胞の発見

免疫システムが自己の正常な組織には反応しないことを免疫自己寛容と呼び、そのメカニズムの解明は免疫学における近年の大きなテーマとなってきた。

さまざまな種類が存在する免疫細胞の中で、とくに重要な役割を担うのがリンパ球の一種、T細胞だ。T細胞は表面に持つTCR(T細胞抗原受容体)を利用して、体内に侵入した異物を認識し、活性化する。そして、ヘルパーT細胞がマクロファージや好中球などに指令して異物を攻撃させ、キラーT細胞が異物を直接攻撃する。

TCRの形はT細胞それぞれで異なるため、さまざまな種類の異物に対応できる。TCRの形が多様なのは、T細胞が胸腺でつくられ、分化する過程で、ランダムな遺伝子の組み換えが起きることによる。その過程で、自己と強く反応して攻撃する可能性のあるT細胞も生まれるが、そうした明らかに危険なT細胞は胸腺の中で排除される。一方で、自己とまったく反応しないT細胞も排除される。これは、簡単に説明すれば、自己が認識できなければ、ウイルス感染などによって変化した自己も識別できないためである。

したがって、すべてのT細胞は自己と反応する可能性

を持っている。それが通常では反応しないということは、自己に対する免疫反応を抑制している何かがあるためだ。実際、1969年に愛知県がんセンターの西塚泰章博士らが発表した論文では、生後3日目のマウスの胸腺を摘出すると、自己免疫疾患の症状が表れるという結果が示されていた。「この結果を見ると、自己を攻撃するような免疫細胞がすでにマウスの体内にあり、その働きを抑える免疫細胞が胸腺の中にあつたのではないかと推察できます。その正体を突き止めようと、タイミングを変えてマウスの胸腺を摘出する実験などを繰り返した結果、1995年に、ヘルパーT細胞(CD4+T細胞)の中で、表面にCD25という分子を持つグループが抑制能を持つことを発見したのです。そして、それを制御性T細胞と名付けました」と坂口氏は振り返る。

「制御性T細胞(Treg:Regulatory T cell)」以前にも、日本の研究グループから、免疫反応の抑制機能を持つT細胞が存在するという仮説が提唱されていた。しかし、明確な証明ができなかったためにその仮説は否定され、坂口氏が解明に取り組んでいた1980年代は、抑制機能を持つT細胞の研究は傍流にすぎなかった。制御性T細胞の発見は、免疫学のそれまでの常識を覆したことになる。以降、制御性T細胞の研究は免疫学の一大分野となり、次々とその働きが解明されていった。坂口氏はこの功績により、2015年にノーベル賞の登竜門と言われるガードナー国際賞を受賞する。

制御性T細胞のコントロールによる治療

今、制御性T細胞に期待されているのは医療への応用

記事はWebでも
閲覧できます。

<http://www.labscope.net>



Lab SCOPE WEB

だ。坂口氏は言う。「1つは、がん治療への応用ですね。がん細胞は自己細胞が変異したものですから、非自己として排除されるはず。それが排除されないのは、制御性T細胞をうまく利用して免疫反応を抑制しているためです。制御性T細胞の働きを抑えることができれば、がん細胞に対する免疫反応を高められる可能性があります」。

免疫システムを利用したがんの治療法では、抗体療法や免疫細胞療法、免疫チェックポイント阻害療法などが実用化されているが、どれも万人に効果があるわけではない。今後は患者の遺伝子情報を活用して適した治療法を選択していくことになると思われるが、制御性T細胞の働きを抑える薬が開発できれば、他の治療法の作用を高めようという使い方もできるだろう。

逆に、制御性T細胞を増やす方向にコントロールすれば、自己免疫疾患やアレルギーの治療、臓器移植の拒絶反応の抑制などに応用できる。自己免疫疾患には、関節リウマチ、I型糖尿病、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎をはじめとする、さまざまな難治性の疾患がある。例えば関節リウマチは、人口の1%が罹患し、痛みや炎症を抑えるための対症療法として長年薬を飲み続けなければならない人も多い。最近では効果の高い新薬も開発されているが、制御性T細胞を増やすという治療法が可能になれば、完治も可能になるかもしれない。

制御性T細胞の増やし方としては、いったん体外に取り出して培養し、再び戻す方法がある。それ以外に、坂口氏が理想としてめざす方法は、体内で通常のT細胞を薬剤を使って制御性T細胞に転換するというものだ。「難易度は高いですが、細胞培養よりも手軽な治療法が実現できれば、患者さんへの負担も少なくて済みます。もともと自分の体にあるT細胞を活用するわけですから体にやさしく、また薬をやめても効果が持続することが期待できます。自己免疫疾患だけでなく臓器移植でも、マウスによる実験では、制御性T細胞を増やすことで免疫抑制剤を使わずに拒絶反応を抑えられることが確認されていますから、今後、人間への応用が期待できます」。



終始穏やかに、ことばを選びながら語る坂口氏。後ろの棚には整然とたくさんの書籍が並ぶ。訪問2ヶ月前の大きな地震では、書棚の本が全部落ち、書類が散乱したそう。

崩れやすい自己と非自己のバランス

こうした制御性T細胞の医療応用をできるだけ早く実現するため、免疫学フロンティア研究センターでの研究活動に加え、再生医療分野の起業支援をしている株式会社iPSポータルと共同で、2016年にレグセル株式会社を設立した。「免疫学フロンティア研究センターはもともと基礎的な免疫学研究の発展を目的に設立され、現在では製薬企業との産学連携による実用化に近い研究も手がけています。ただ、より早く臨床応用を進めるには、身軽なベンチャーが向いていると考えました。まずは制御性T細胞を増やすメカニズムを確立し、幅広い自己免疫病、あるいは花粉症などのアレルギー疾患の治療に応用することをめざしています」と坂口氏は今後をにらむ。疾患ごとの調整は必要だと言うが、同じメカニズムが幅広い疾患に応用できることも、制御性T細胞による治療の特徴だろう。

自己の健全な細胞を非自己と認識したり、非自己として排除されるべきがん組織を自己として守ったり、腸内細菌は自己とみなして共生させたり、免疫システムにおける自己と非自己の境界は、私たちが自分と他者を区別するよりもっと柔軟で、かつ崩れやすいバランスの上にありそうだ。

制御性T細胞の数は、ヘルパーT細胞の10%程度にすぎないと言う。そんなごく少数の細胞が、命にもかかわる免疫のバランスを司っている。そして、ある日突然アレルギーを発症するように、このバランスはいつ崩れるかわからない。「私も昨年あたりから花粉症の症状が出始めていて、少しバランスが崩れたのかなと感じています。理想を言えば、薬を口から飲むだけでそのバランスがコントロールでき、自己免疫疾患やアレルギー、がんの治療につながるようにしたいですね」と坂口氏が語る次世代の医療が、一日も早く実現されることを期待したい。（取材・文 関亜希子）