

シリーズ；新たな研究室を開くにあたり

日本でのヒト免疫学研究の難しさ

河上 裕 Yutaka Kawakami

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門

先端医科学研究所は、4つの研究室が統合されて発足しました。私は米国NIHから細胞情報研究部門教授として1997年9月に赴任いたしました。NIHでも最後は principal investigatorとして好きなことをやっていたのですが、日本の方がより拡張できると思い戻りました。実際、米国での私のグループは7人でしたが、現在、人も20人近く集まりました。

私は医学部卒業後、何でもできる内科医をめざして臨床に明け暮れていましたが、免疫学研究に興味をもち、6年後に研究トレーニングもろくに受けずに米国に行きました。結局、米国の3つの研究室で12年間の研究生活を送り、基礎の教室に戻るというまったく予想しなかった道を歩んでしまいました。

このような背景からか、ヒトの個体の免疫学をめざしています。米国では主にヒトメラノーマに対するT細胞応答の解析と免疫療法の開発に取り組みました。癌免疫は少しうさんくさい学問でしたが、NIHでは臨床試験を通じて、メラノーマ拒絶におけるT細胞の重要性を見出ししていましたので、何とか分子レベルでその免疫応答機構を見きわめたいと思い、メラノーマ認識T細胞の標的抗原同定に取り組み、T細胞を用いたcDNA発現クローニング法により抗原を単離し、MHC結合親和性の低い自己ペプチドであることを明らかにしました。

この応用として、アミノ酸置換により人工的に作製したMHC高親和性改変ペプチドを用いた免疫の臨床試験では、進行メラノーマ患者に対して42%の有効率を認めています(Nat. Med., 4:321, 1998)。私の興味は免疫制御にありますので、帰国後は癌だけでなく、自己免疫、移植、感染症にも取り組んでいます。抗腫瘍T細胞の標的は正常自己ペプチドであることも多く、癌免疫と自己免疫は紙一重の違いである場合があります。

日本では多くの基礎免疫研究者が世界的な成果をあげていますが、まだ臨床免疫学では同様なレベルに到達していないように思われます。その原因の一つが translational studyのためのインフラストラクチャーの不備にあることは明らかです。欧米では盛んに新しい臨床試験が行われ、その過程で、たとえば最近のHLAテトラマーを用いた抗原特異的T細胞の生体内動態解析のような新しい技術を用いた免疫学的解析が行われていますが、日本ではこのようなことは簡単ではなく、このままでは

だんだん欧米の議論に入っていけなくなるので、なんとかしたいと思っています。

ヒトの材料を用いた実験が日本ではやりにくいのは本当につらいことです。素晴らしい実験デザインはあっても、検体が十分でないために実験ができないことがよくあります。leukapheresisで 5×10^6 の末梢血単核球が得られたNIHが懐かしいです。検体を円滑に手に入れるために、たった1年の研究期間でも甘んじて臨床の教室の若い人に来てもらっています。また時に日本で感じることは、緊張感に欠ける研究者が目につくことです。米国ではテクニシャンからボスマドまで皆が良くも悪くも常にプレッシャーを感じながら働いていましたので、緊張感に欠ける研究者の存在には違和感を感じます。米国のシステムではあたりまえのことが、日本の雇用システムの中では問題が起こっています。今後、全国的な研究者の流動的な雇用と適正な評価システムの構築が望まれます。

私自身の研究はマウスの仕事から始まりましたが、マウスアレルギーになってしまったこと、またマウスだけではヒトの疾患を解明できないことをさまざまな具体例で実感し、今日のヒト中心の仕事になっています。科学研究において、方法の多様性は重要であり、私のような背景をもった者が地道に面倒でやりづらいヒトの研究を続けることも重要ではないかとも思っています。歴史的には一人の患者から構築したシステムで貴重な発見がされることがありますので、この道を極めてみたいと思っています。幸いなことに最近ヒトのほうが実験条件がよいこともあります。たとえばヒトゲノム計画のおかげでヒト遺伝子データベースは充実してきており、われわれも新しい癌抗原や自己抗原の同定に、遺伝子データベースをフルに活用しています。今後は遺伝子操作マウスモデルなども適宜使用していくつもりです。

免疫学の急速な発展により免疫応答に関わる役者が揃ってきましたので、少しでもヒト疾患の免疫病態を解明できればと思います。元内科医としましては免疫機構解明だけではなく、免疫制御法の開発も行いたいと思います。何とか多くの問題を克服して、基礎・臨床の教室と共同で研究を進めていきたいと思っています。免疫学会会員の皆様のご指導、また共同研究の機会があれば何卒よろしくお願ひ申し上げます。