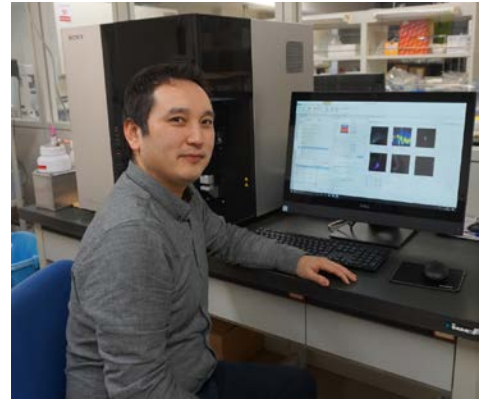


## ユーザーボイス

九州大学  
生体防御医学研究所  
附属システム免疫学統合  
研究センター 粘膜防御学  
澤 新一郎 教授



澤新一郎先生は、九州大学生体防御医学研究所にご所属の気鋭の研究者です。3型自然リンパ球（Innate Lymphoid Cell type 3, 以下、ILC3）の発見者のお一人であり、現在世界中から注目されている研究者です。今回はお忙しい中、時間を頂いてお話を伺いました。

—澤先生はILC3の発見者のお一人ですが、ILC3の発見につながった研究の動機はどのようなことでしたでしょうか？

大阪大学在籍中に実施していた関節炎の実験が動機の一つです。この関節炎はサイトカインの一つ、インターロイキン6の細胞内シグナル伝達の異常で起こる(Re. S. Sawa, JEM, 2006)のですが、飼育の環境により関節炎が起きたり、起きなかったりといった現象がみられました。つまり、環境からのシグナルが疾患に何らかの形で関わるのではないかと、一番環境の影響を受けやすいのは腸ではないかと考えたのがきっかけです。当時はまだ腸内細菌叢の研究は、あまり進んでいませんでした。腸の中にリンパ節のような組織構造があるのですが、ここで凝集しているリンパ球、LTI細胞をROR $\gamma$ tのレポーターマウスできれいにみる研究者がおりまして、それが、私自身の留学先のボス、パスツール研究所のProfessor Gérard Eberlでした。

その時点では、LTI細胞のことはよくわからないことが多く、腸の中で何かしら重要な役割をしようだ、という発想がROR $\gamma$ t陽性自然リンパ球であるILC3の研究につながりました(Ref: S. Sawa, Science 2010)。

—自然リンパ球 (ILC) の研究が免疫学でも非常に注目されています。

粘膜組織内には、ILCのように表面抗原だけでは分類不可能だった免疫細胞群が比較的多量に存在することが近年明らかになり、T細胞やB細胞を中心として説明されてきた粘膜免疫学のパラダイムシフトが起こりつつあるといわれています。(Ref: Spits H, Nature review Immunology 2013)。私自身は、自然リンパ球 (ILC) の発見によって、免疫学のプレーヤーが増えたと考えています。今まで、B細胞やT細胞、特にTh1, Th2, Th17細胞で説明がつかなかった現象の一部が、自然リンパ球というポピュレーションで説明がつくケースが出てきました。例えば、理化学研究所の茂呂先生が研究されているようなILC2は、アレルギー、喘息、肺の線維症において、T細胞がなくても自然リンパ球があれば、疾患になることがわかっています。

—現在、着目されている研究をお聞かせください。

ILC3は腸の中で、上皮を守る、リンパ節を形成するなどの機能があることが判ってきました (Ref: G. Eberl, Nature Immunology, 2003; S.Sawa Nature Immuno, 2011)。しかし、ILC3のみを特異的に欠損するマウスモデルが存在しないため、生体内におけるILC3の本当の役割は明らかになっていませんでした。そこで、ILC3を外的な毒素で殺すようなマウスの系を作って *in vivo* でILC3の機能を証明しようとしたのが、私の最近のメインのプロジェクトです。

ROR $\gamma$ t 陽性やIL22産生能など、ILC3はTh17と遺伝子発現プロファイルが非常に類似しています。Th17は炎症が起きた時に誘導されてくる細胞タイプですが、ILC3はもともと腸に存在していて、最初からエフェクター、つまり活性化されて存在している状態の細胞です。つまり入ってきた外敵に対して、常にReady to goの状態で反応できるような免疫細胞です。それが無かったときは、非常に急性期の、最初のディフェンスに影響するのだろう、と発見当時から言われていました。それをILC3だけが欠損したマウスで証明したいのですが、それは難しい。何故かというと、ILC3はT細胞と似ているので、T細胞の分化に影響がある、あるいは免疫の場であるリンパ節そのものの形成にも影響を与えてしまうので、発生の段階から欠損させるのではなく、ある程度大人になってから欠損させる、つまり誘導的に欠損を発生させるモデルマウスを作る必要があります。現在はまさにそのモデルマウスを作製しているところです。リンパ節形成やT細胞系に影響を与えずに、ILC3のみを欠損させるマウスが構築されつつあります。

ILC3を欠損したマウスの腸の内容物にも興味があります。メタゲノム解析や細菌種特異的な16S リボゾームRNAのシーケンス解析により、腸内細菌叢の変化がおこるかを検証する予定です。仮説としては、若い時に腸内細菌の変化がおこれば、その後の腸内細菌の変化の維持につながり、それが契機になって大人の肥満や糖尿病等につながるのではないか、という大きな仮説が立てることができます。

腸以外では、リンパ節形成に関して、LTi 細胞のパートナーになるような間葉系細胞に興味があります。間葉系の細胞が放出するサイトカイン：RANKLを起点にしてリンパ節が形成されていきますが、このようなILC3のパートナーの同定もしています。

—ILC3は粘膜免疫でどのような役割をしているのでしょうか？

腸内のILC3が外に出て直接的に活動しているのではないかと、という仮説が一つ。

あとは、間接的なことで腸における腸内細菌の形成、または腸内細菌由来の代謝産物が体中に回って腸管外での作用をしているのではないかと、いずれも仮説の段階ですが、これを一つ一つ解明していくのが、まさに我々の課題なのかな、と考えています。

腸内細菌叢とILC3の相互作用も重要な課題です。腸内細菌がILC3に働きかけている可能性はあります。炎症が起きているときは、ILC3が非常に活性化されます。ILC3は最初から活性化されていますが、炎症がおこることで、さらに一段階高い状態になることがあります。逆にILC3が腸内細菌に働きかけることも考えられます。

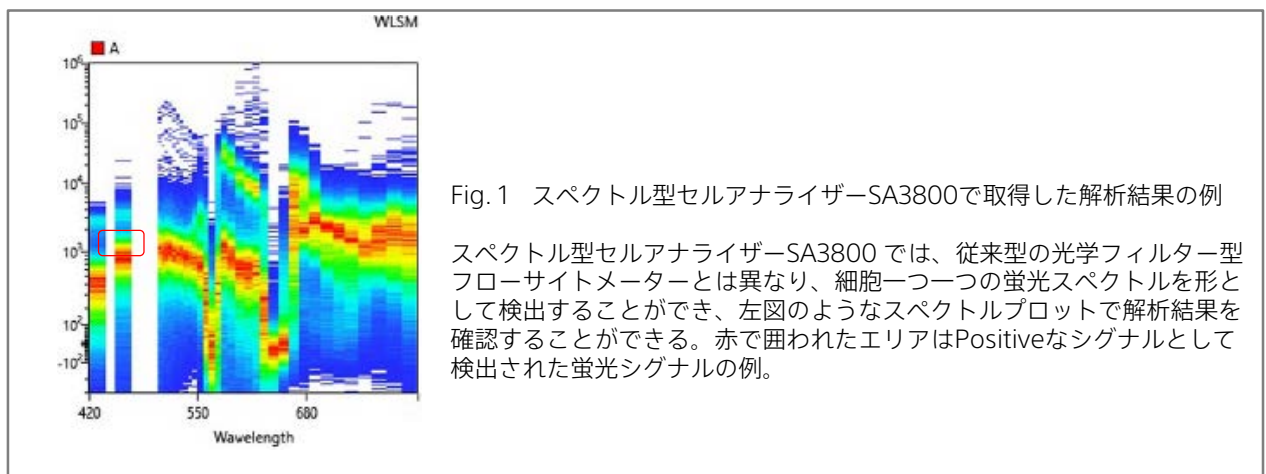
### —ILC3とヒトの疾患との関連はいかがでしょうか？

新生児にみられる壊死性腸炎（Necrotizing Enterocolitis : NEC）は重篤な新生児消化器疾患の一つです。NECに関して、ILC3が関与している可能性はありますが、まだわかっていないことが多いのです。今、ヒトのNEC検体を調べているところですが、ILC3の減少がみられるのか、機能低下が起こっているのか検討しようと思っています。

NECを発症する時期の新生児は、まだT細胞系もあまり発達していません。T細胞が無い状態のメジャーなエフェクター細胞はILC3であり、ILC3が何か関与しているという仮説を立てています。マウスはモデルがありませんが、新生児の時にはILC3がメジャーな存在なので何かしていることは間違いないです。

### —ILC3の研究は創薬にもつながる可能性はありますか？

最近、製薬会社やベンチャー会社の一部は、ROR $\gamma$ tのアンタゴニストの開発に着目しています。ROR $\gamma$ tによる転写を阻害することによって、Th17型の炎症を抑える研究が広く実施されています。ただ、阻害剤はTh17だけではなく、遺伝子発現プロファイルが類似したILC3にも作用することが考えられます。ILC3は急性期に体を守る役割をしているわけですので、ILC3の機能自体も落としてしまうと副作用が出やすくなるのではないかと考えられます。将来的には、ILC3を特異的に欠損させたマウスを作製して、ILC3には影響がないが、Th17にはうまくモジュレートできる薬剤開発につなげることができないか、と考えています。



### —スペクトル型セルアナライザーSA3800をご使用いただいています。

スペクトル型セルアナライザーを購入して一年程になりますが、大変使いやすく、ILC3の研究でほぼ毎日使用しています。流路系のトラブルもほとんどないですし、蛍光色素が増加しても簡単にスペクトラルリファレンスの登録をできるところが魅力です。今までフローサイトメーターの主流は光学フィルター型でしたが、今後はSA3800のようなスペクトルプロットで表示できるスペクトル型セルアナライザーが、スタンダードになっていくと思います（Fig. 1参照）。パスツール研究所も使用していますね。

(<https://research.pasteur.fr/en/equipment/spectral-analyzer/>)

SP6800Zのような異軸タイプのスペクトル型セルアナライザーでは、蛍光数が増えてさらに研究の幅が広がるのではないのでしょうか。

—今後の展望についておきかせください。

ILC3を中心に考えるとすると、ILC3とヒトの疾患とのかかわりを明確にしたいと思います。Depletion Mouseの系をしっかりと確立して、生体内でのILC3の役割を明確にすることが大事と考えています。もう一つは、特異的な細胞のDepletionのシステムを確立した後、ILC以外にも今まで注視されてこなかった小さなポピュレーションをマーキングして特異的に除去することができれば、その小さなポピュレーションでも生体で重要な役割を持っていることを示すことができるので、標的を絞った研究ができるのではないかと考えています。

—ありがとうございました。

## Spectral Cell Analyzer SA3800

多数の検体を高速・簡便に解析できる全自動スペクトル型セルアナライザー

### ◆ 先進機能で多数サンプルの長時間連続測定をサポート

- [イベント監視機能] 空気混入や空吸い・吸い切り等を検知し自動復旧
- [ハイスピード測定] 最大200  $\mu$ l/分のスピード測定が可能
- [10Lタンクシステム] 長時間連続測定をサポート

### ◆ 運用コスト削減

- [スペクトラルリファレンスライブラリー機能] 毎回の単染色サンプルの準備や蛍光補正が不要で時間もコストも削減
- [専用シース液不要]

### ◆ 先進のスペクトル解析機能で高精度解析

- [自家蛍光ファインダー機能] ウィザート形式で自家蛍光スペクトルを見つける手順をガイド。自家蛍光が高い組織由来の細胞、刺激などで自家蛍光が上昇する細胞を用いて実験され研究者の解析をサポート

### ◆ 再現性の追求

- [Standardization Mode:] 標準ビーズを基準にした蛍光強度補正機能を搭載。異なる装置間で取得したデータ、同一装置の異なる日に取得したデータを厳密に比較可能にする高い再現性を実現



仕様は予告なく変更されることがあります。本製品は研究用であり、診断および治療にはご利用いただけません。

ソニーイメージングプロダクツ&ソリューションズ株式会社  
ライフサイエンス営業部

〒243-0014 神奈川県厚木市旭町4-14-1  
TEL: 0120-667-010 / FAX: 0120-388-060  
MAIL: cytometry@sony.co.jp  
http://www.sony.co.jp/LS

