

ユーザーボイス

東京大学
定量生命科学研究所
免疫・感染制御研究分野

新藏 礼子 教授



新藏礼子先生は、宿主の免疫システムによるIgAを介した腸内細菌叢の制御に関して精力的にご研究を進められている第一人者です。今回はお忙しい中、時間を頂いてお話を伺いました。

— 先生の研究室ではどのような研究が行われていますか？

セルソーターに関わるものでは、大まかに2つのテーマを扱っています。

まず1つ目として、腸管において産生されるIgAが腸内細菌叢とどのように相互作用しているかを追究しています。腸管で作られるIgAは、腸管内のどの細菌にも結合するわけではないので、IgAがどのような細菌に結合するかの答えを出すためにソーターを使っています。特にソーターは細かい領域を分画することができるので、この研究には重宝しています。

2つ目は免疫担当細胞に関わる研究で、リンパ節・パイエル板の(抗体遺伝子の組み換えや突然変異が起こる場である)胚中心と言われる場所に存在している細胞を詳細に解析しています(Fig. 1)。胚中心は、大半がB細胞で占められている非常に小さい組織で、さらに大きく分けて二つの場(light zone、dark zone)が存在しています。これらの組織にいるB細胞には、naiveなものから抗原刺激を受けて突然変異を起こした細胞まで様々な段階の細胞が含まれています。naiveな細胞はdark zoneにいますが、興味深いことに突然変異を起こした細胞は一旦light zoneに移動して、その後再びdark zoneに戻ってくることが分かっています。つまり、dark zoneにはnaive B細胞と突然変異を起こした後のB細胞が共存していることとなります。今後はこれらを分けうる特異的マーカーの特定とシングルセルソーティングと遺伝子解析を組み合わせることで、より詳細に胚中心におけるB細胞の成熟プロセスを明らかにしていければと考えています。

— 先生のご研究は免疫が中心ですが、免疫と出会われたきっかけは何でしたか？

そもそも私は学生の時はあまり勉強はせずテニスに明け暮れていまして…(笑)。卒業してからはすぐに麻酔科医になって6年間まるまる臨床しかやってませんでした。そこから大学院に戻りたいと思った時に、一生に1度は基礎研究に触れてみたいと思いました。そんな時、学生時代に所属していた硬式テニス部の大先輩に本庶先生がいらっちゃって、当時あんなにお偉い先生だという事も知らずに「先生、大学院でやらせてもらってもいいですか？」って聞きに行ったんです。そうして聞きに行った時にたくさんの論文を渡されて、それがまさに“免疫”との出会いだったんですね。その時渡された論文の中には有名なクラススイッチやIL2, ILの話も含まれていましたが、ちんぷんかんぷんでした。本庶先生の研究室で研究を始めたころ、ちょうどリンパ節やパイエル板ができなくなる自然発症の mutant マウスが日本国内で見つかったんです。このマウスは(当時)日本新薬の研究員の方が見つけたもので、国内の免疫の有力な研究機関に配られていて、そのうちのひとつが本庶先生の研究室だったんです。そうして本庶先生から「このマウスを何とかするように」と与えられてリンパ節やパイエル板は何をしているところかなど勉強を始めた、まさにこれが、今につながる研究のきっかけだったんです。ですから、自分が何かを勉強していて、これが面白いからと言って始めたわけではなかったんですね。もしそのマウスと出会わなかったら、今の研究とは別の事をやっていたと思います。実際に何から着手したかと言いますと、リンパ節やパイエル板にある胚中心は免疫が起こる“場”なので、胚中心が作られないこの mutant マウスの免疫応答を解析したんです。すると、このマウスの脾臓細胞における抗体遺伝子には、特異性の高い抗体産生に重要である突然変異がほとんど起こっていませんでした。これをまとめたのが私の学位論文で研究の始まりでした。

— 先生のごこれまでの研究で一番印象的な発見は何でしたか？

いっぱいありすぎて(笑)。でも本庶研でポストドクを始めたときに一番うれしかったのは、先ほどの胚中心がつかられない自然発症の mutant マウスの原因遺伝子が、NF κ B 活性化経路の途中 kinase (Nf-kappa b-inducing kinase) であることを、ポジショナルクローニングで同定したことです⁽¹⁾。当時はポジショナルクローニングはまだ難しい時代で、実は、同じ時期に別の免疫不全マウスの原因遺伝子同定で、アメリカのグループに負けてしまったところでした…。でも、リンパ節・パイエル板ができないこのマウスでのクローニングではライバルがいる中で勝ったのです。もちろんポストドク一人でできることではなく、当時の本庶研スタッフの先生方と学内共同研究者が挙って成し遂げたわけで、グループで研究する素晴らしさを実感しました。

そこからは、行った先々でそれぞれに「あー、よかった、これは面白かった」と思った発見があり、どれが一番というのは難しいですね…。独立してからの研究で面白かったことのひとつは、やはり、私たちが今やっている IgA の仕事です。腸管で IgA を作る細胞を集めてハイブリドーマを作成し、これを何の selection もかけずにすべてを調べてみました⁽²⁾。すると、その中で見つかった一番細菌に強く結合する抗体を調べてみると、“悪い”菌だけに反応するのです(Fig. 2)。

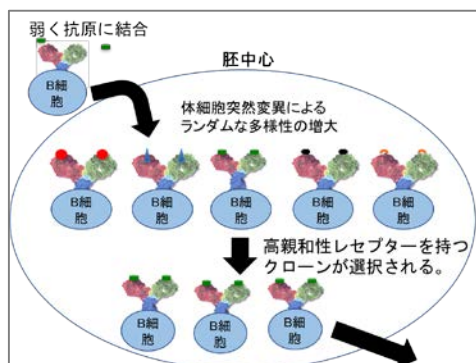


Fig. 1 胚中心におけるB細胞の成熟過程

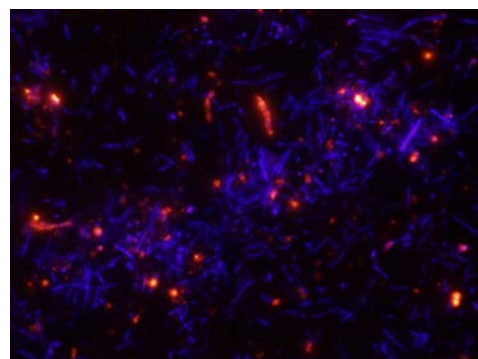


Fig. 2 野生型マウスの腸内細菌(DAPI:青)と腸管IgA抗体(PE:赤)を2重染色した蛍光顕微鏡観察像

この抗体はある代謝酵素に反応するもので、ほとんどの菌が持っている代謝酵素ですが、悪い菌の、その代謝酵素のアミノ酸配列だけを特別に認識して、“良い”菌には反応しないのです。これは多分、AIなどを使ってみても、これほど都合のよい抗体は作れないと思うのです。言い換えますと、体の中で作られ選別されるからこそ、そういう抗体ができるので、やっぱり「生きているってすごい！」と思うのです。この発見が、最近の発見の中では一番印象的でした。

— 今後の先生の研究室での研究の展望は何ですか？

教科書には、敵と味方を見分けるのが免疫系と書いてあるのですが、どうやって敵と味方を見分けるかはどこにも書いていません。そこは、腸管のIgAを調べていく中で分かるのではないかなと思っています。その中でも今は特に、“誰が見分けているのか”を知りたいと思っています。B細胞自身が敵と味方を見分けられるわけではなく、免疫応答の中で誰かにそれを見分けてもらって指令を受けているのだと思います。それはおそらく、T細胞や樹状細胞なわけで、これからはさまざまな表面マーカーを駆使して、それぞれの細胞群を見ていかないと、と思っています。

— セルソーターSH800をお使いの上で気に入っていることは何ですか？

色々ありますよ(笑) とにかくセッティングが楽ですね。SH800はオートセットアップの時にレーザーを動かすのではなく、Flow cellを動かすじゃないですか。これが本当に理に適ってると思います。このコンセプトがやっぱりすごいなど。ソフトウェアも使いやすいですし、ソフトウェアそのもののデザインもとてもきれいです。また、(他社様の装置だと)解析用に専用のソフトウェアを買わなければならないのに対して、ソニーはその必要がないのが良いです。さらに、サンプルラインを換えられるのも良いですね。なんといっても私たちは便を流しますので、細菌を扱うユーザーにとってはとても良いと思います。やはり、洗っても洗っても取れない汚れもありますし、特にエタノールを使ってしまうと細菌がこびりついてしまう時もありますので。それに、一旦キャリブレーションが通ってしまえば、あとはソーティングがうまくいかなかったという事もほとんどなく、ソニーのソーターはうまくいく確率がとても高いです。

— 最後にこれからの若い研究者の方々に送るメッセージなどはありますか？

「初めから答えを持たない方がいいよ」ということです。先入観を持たずにありのままを見る、そういう澄んだ心をもって研究してほしいなと思います。賢い学生さんだと失敗だと思って結果を見せなかったりするのですが、実は失敗ではなくそれが真実だったりするのです。それを伝えたいですね。自分が思ったのと違う結果は、失敗ではない。新しい発見かもしれない。そう思してほしいと思います。

—ありがとうございました。

引用文献

(1) Nat Genet. 1999 May;22(1):74-7.

(2) Nat Microbiol. 2016 Jul 4;1(9):16103. doi:10.1038/nmicrobiol.2016.103

“どなたにでも”“すぐ使える”“日本発”次世代セルソーター

ソニーが開発したセルソーターは、全自動セットアップ・小型化・低価格化を実現した新世代セルソーターです。ソーティング実施に必要な全調整（光軸調整/液滴形成/サイドストリーム調整/ディレイタイムの決定）をすべて自動化し、手間のかかる設定作業を不要にしました。ソーティングチップは、細胞の種類やアプリケーションに合わせて3種類のオリフィスサイズから選択可能です。また、ディスポーザブルタイプのためサンプルのキャリアオーバーによるコンタミネーションを防ぐほか、簡単に交換でき、メンテナンス作業も不要です。

初めてセルソーターを使われるお客様からヘビーユーザーの研究者の皆様まで、ワークフローの大幅な改善と低コスト化に貢献します。

SH800S

全自動セットアップ・小型化を実現した“日本発”セルソーター

◆ Compact Size – 小型&4レーザー

従来の一般的なセルソーターとの体積比で約1/3の小型化を実現。小型ながら最大4レーザー搭載可能で、前方散乱光、後方散乱光と合計6種類の蛍光を検出できます。

◆ Automatic Setup – オペレーター不要の全自動設定

光軸調整、液滴形成、サイドストリーム調整、ディレイタイム決定を自動化し、手間のかかる設定作業を不要にしました。

◆ Sorting Chip – コンタミネーションフリー/メンテナンスフリー

細胞の種類やアプリケーションに合わせて最適なソーティングチップを3種類のオリフィスサイズ(70/100/130 μ m) から選択できます。



MA900

最大12色の蛍光検出と4方向ソーティングに対応

全自動セットアップ&小型セルソーターのハイエンドモデル 新登場

新商品



MA900は12色の蛍光同時検出と4方向ソーティング機能を兼ね備え、多くの研究目的・アプリケーションに対応可能な最新型セルソーターです。

MA900は交換式マイクロ流路ソーティングチップをはじめとしたソニーの最新テクノロジーを取り入れることで、ユーザーを複雑な流路管理から解放しました。また高度な全自動セットアップ機能により、簡単な操作でもどなたでも信頼性の高い測定を行うことができます。

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

