

第20章

坂口志文 (M.D., Ph.D.)

大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任教授

制御性T細胞を発見

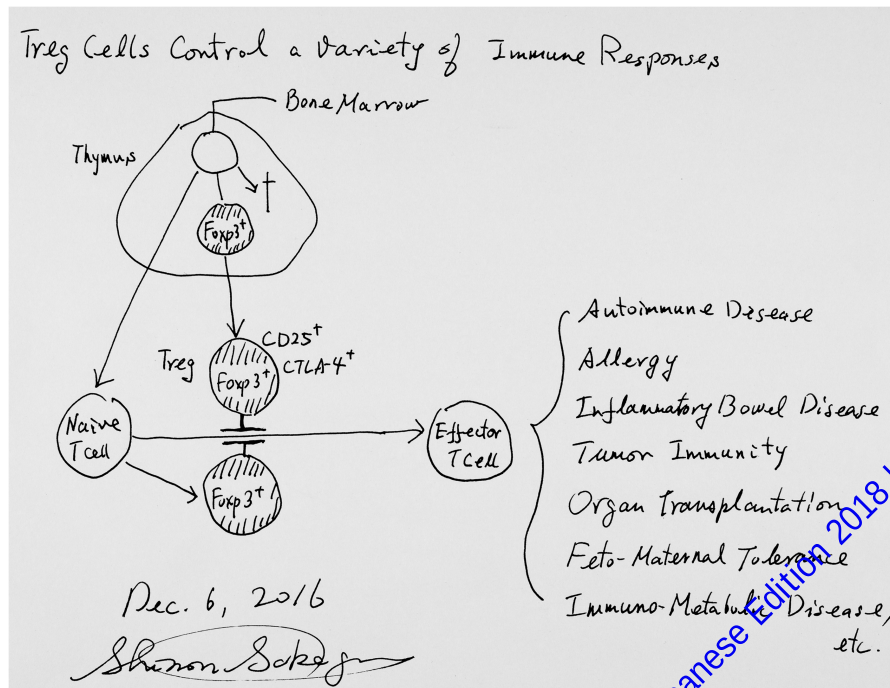


「T細胞生物学の全体が瓦解し、全員が抑制性T細胞の研究から手を引きました。悲しいですが、現実でした」
——坂口志文

坂口志文 (Shimon Sakaguchi) は1951年に滋賀県の田園地帯に生まれた。京都から東に電車で1時間ほどの場所である。

「母はまだそこに住んでいます」と彼は言う。「ですから私にとっては特別な場所です」。母親は村の医師の家系の出だったため、志文少年は同じ道を歩むことを期待されていた。けれどもこの伝統は、父親似の少年の興味の対象とは相容れなかった。父親は高校教師で、大学では哲学を専攻し、フランス語を話すことができた。「父は人文学を教えていたので、私も文学や芸術など、人文学に関連した学問を学びたかったのです」。少年時代の坂口は絵を描くのが好きで、芸術家になることを夢見ていた。「画家とか……ロマンチックなものになりたいと思っていました」。

第二次世界大戦がなかったら、その夢は実現していたかもしれない。けれども、坂口の父親が若き日に大学で学んだ人文学(特にフランス語)は、彼を仏領インドシナの前線に送り込んだだけだった。凄惨な戦いを生き延びてきた父親は、戦後に生まれた息子を次の戦争に行かせないためにはどうすればよいかを第一に考えていた。そうして出たのが、医学でなくてもいいから自然科学を学ばせておけば徴兵されないだろう、徴兵されたとしても戦闘に駆り出されることはないだろうという結論だった。「そこで私はある種の妥協をしました」と坂口は言う。医師にはなる。けれども、もっと面白いタイプの医師、心理学者のようなもの。「精神病理学者とか……そんな感じの医師になろうと考えました。そうすれば父は喜び、たぶん母も喜ぶだろうと思ったのです」。



坂口志文
『Tregの仕事』

左の図中から抜粋: Treg細胞はさまざまな免疫応答を制御する (Treg cells control a variety of immune responses), 胸腺 (thymus), 骨髄 (bone marrow), 正常T細胞 (naïve T cell), エフェクターT細胞 (effector T cell), 自己免疫疾患 (autoimmune disease), アレルギー (allergy), 炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease), 腫瘍免疫 (tumor immunity), 臓器移植 (organ transplantation), 母児間免疫 (feto-maternal tolerance), 免疫代謝疾患 (immune-metabolic disease)

坂口は京都大学医学部に入学した。やがて心理学への興味は薄れ、代わりに、(当時は)ほとんど研究されていない免疫学という「問題箱」への興味が芽生えた。とはいえ、人文学への興味が消えたわけではなかった。免疫学には芸術があり、哲学もあったからだ。

坂口は、ここで言う芸術の意味を説明してくれた。彼の趣味は美術館を訪れることで、世界各地で講義を行うたびに、たっぷりと楽しんでくるといふ。それは、自分を芸術通だと思っているからではなく、ものごとをふつうとは違った視点から眺めることや、ユニークな視点を通じて知識の世界を広げようとする姿勢に強い共感を覚えるからだ。「芸術家は作品にオリジナルな要素を追加します。ほかの人と同じ景色を見ていても、芸術家は違った見方をしています」と坂口は言う。科学も同じだ。「科学者が見ているものは人によって違います。それは芸術と科学、科学者と芸術家で非常に共通しています。そこが魅力的なのです。私は美術館に行き、絵画を見て、作者がどのようにして描いたか、その静物や風景や人物をどのように見ていたかを想像します」。真の芸術や、洗練された科学の成果は、まったく新しいもの、それまで誰も見たことがなかったものを見せてくれる。

哲学についてはこうだ。「私は確実に父のものの見方の影響を受けています。免疫学には哲学的なところがあります」。形而上学的なもの、坂口にとっては、懐かし、馴染みのあるものだ。陰と陽のバランス、免疫学の用語で言えば、自己と非自己の識別という現象である。「医学生だった私は、そこに強い魅力を感じました」と坂口は言う。「学生は最初に免疫系が病原性微生物の侵入から体を守る仕組みを学び、次に、免疫系が自分自身の組織を攻撃する自己免疫疾患について学びます」。

一見、相対するこれらの力は道理に反しているように思われるが、坂口はすぐにほかの例を知った。「怪我をしたときには、血液はその場で凝固して出血を止めなければなりません。その点は問題ありません。けれども、同じことが血管のなかで起きたら血栓となり、大きな問題になります。これは善と悪の二分法です。これらはどのようにして分けられ、調節され、背景にどのようなメカニズムがあるのでしょうか？」そう問いかける坂口は、真新しいコンパスを携えた探検家のように微笑む。「そのメカニズムは単純なものであるはずがありません。絶対に、精妙なものであるはずですよ」。そうでなければならない。彼には確信があった。「それが私の免疫学研究の始まりでした」。坂口志文は1976年に京都大学医学部を卒業し、1982年に同大学で医学博士号を取得した。

「そのメカニズムは単純なものであるはずがありません。絶対に、精妙なものであるはずですよ」

皆様!「ザ・ティーレグズ」の登場です!

Tregは「ティーレグ」と読む。バンド名のような響きだが(「ザ・ティーレグズ!」)、制御性T

細胞(regulatory T cell)のことである。坂口がこの細胞を発見したときは、がんのことはまったく念頭になかった。彼が注目していたのは、自己免疫疾患と、それを防ぐ可能性のあるものだった。坂口は当時を振り返り、「きっかけは、ある日本人科学者による非常に奇妙な発見に興味をもったことでした」と言う。それは、非常に奇妙な実験の結果だった。「生後3日のマウスから胸腺を摘出したところ、卵巣が破壊されたという実験です」。しかし、生後7日のマウスから胸腺を摘出してみると、卵巣は正常に発育した。

研究チームのメンバーは内分泌学者であったため、卵巣が破壊されたのは、胸腺が産生するなんらかのホルモンが失われた結果だろうと考えた。一方、免疫学者である坂口は、違った見方をした。卵巣が破壊されたのは、胸腺の摘出により誘発された自己免疫疾患の結果ではないかと考えたのだ。

1970年代初頭のことでした。免疫学の観点からは、胸腺はまだ魅力的な臓器でした」と坂口は説明する。「胸腺はリンパ球をつくっています。胸腺の除去によりリンパ球に影響が及び、自己免疫疾患を引き起こすのです。これを説明するために、私たちは制御性T細胞の概念を考えました」(つまり、リンパ球集団のなかにあり、免疫反応を抑制する細胞だ)。仮説を立てた坂口は、このアイディアを裏づけ、擁護する証拠を揃えることにした。このアイディアはのちに、もっともらしいが間違っていると批判され、坂口を大いに苦勞させることになる。

精妙なものを追いかける

坂口の仮説を探究するのは大仕事で、その大半が、抑制性T細胞(suppressor T cell)を研究するには最悪の時期に行われた(この時期についてはあとで詳しく述べる)。論理的な出発点は、「問題箱」から胸腺を取り除くことだった。坂口は、胸腺が全体像に関係していないことを確信していた。そのことは簡単な実験で証明できた。生まれたばかりのマウスから胸腺とT細胞を取り除き、除去したT細胞の代わりに、遺伝的に同一で胸腺を除去していない生後7日以後のマウスのT細胞を移植するのだ。その結果は? 胸腺もT細胞もないが、正常なマウスのT細胞を移植されたマウスは、自己免疫疾患にはならず、死ぬこともなかった。

次にすべきことは、どの種類のT細胞がマウスを救ったかを決定することだった。一般に、T細胞にはCD4⁺とCD8⁺の2種類がある。CD8⁺細胞がいわゆる「キラー」T細胞で、T細胞の抑制とほとんど関係ないことは、すでにわかっていた。そこで坂口は、CD4⁺T細胞を調べはじめた。「私たちはさまざまな細胞表面分子を利用して、CD4⁺T細胞を詳しく調べました」。

まずは、正常なマウスの脾臓からリンパ球懸濁液を作り(哺乳類は脾臓にリンパ球を貯蔵している)、CD5というT細胞表面分子(CD5はT細胞受容体シグナルを負に制御すると考えられているが、便利なタグでもある)に対する抗体を使って濾過した。このプロセスにより、試験管に

入ったT細胞から抑制性T細胞をすべて除去できると期待された。自分自身のT細胞をもたないマウスにこれを移植したところ、免疫反応を抑制するT細胞をもたないマウスは数日以内に自己免疫疾患を発症して死んだ。「私たちは、これらのマウスが自然に自己免疫疾患を発症すると予想し、実際にそうなることを確認したのです」と坂口は言うが、このアプローチではTreg以外のものも除去してしまっている可能性があることも知っていた。「次の課題は、厳密にTregだけを除去することでした」。

彼らの研究と同じ時期に、オックスフォード大学の別のグループが、CD45RC分子(チロシンホスファターゼという酵素の1種)に対する抗体を使って、同様の細胞分離実験を行い、同様の結果を得た。抑制性T細胞を除去したT細胞の移植により、マウスが死んだのだ。「私はある方法で抑制性T細胞を除去し、彼らは別の方法で抑制性T細胞を除去しました。ですから、私たちが探しているのはCD45RCとCD5をもつ細胞だということになります」。しかし、両方のマーカーを用いて細胞を分離する方法は厄介すぎた。坂口は、より簡単な方法を探した。そこで目をつけたのが、活性化したT細胞のマーカーであるCD25だった。「CD25はCD45RCとCD5をもつ細胞を選択するので、うってつけだったのです」と坂口は言う。「CD25を使うことによって、そうしたT細胞を取り除くことができ、すばらしい結果が得られました。マウスは自然に自己免疫疾患になったのです」。抑制性T細胞は実在し、坂口は、その探し方を明らかにした。「私たちは1995年に、CD25が抑制性T細胞の最高のマーカーであることを示しました。この論文は今でも“*Journal of Immunology*”で最も多く引用されている論文です」。

この成功には少々皮肉な背景がある。1995年に“*Journal of Immunology*”のエディターだったイーサン・シェヴァックは(Ethan Shevach)は、Tregの概念を毛嫌いしていたからだ。その上、(抑制性T細胞とは無関係の目的で)CD25抗体を作ったのはシェヴァックの研究室だった。「私の研究を見たイーサンは、『この研究はだめだと思う。彼の実験を再現してみなすれ』とポストドクに指示しました。そこで彼女が実験をすると、同じ結果が出たのです。それを見たイーサン・シェヴァックは、坂口の論文を出版しただけでなく、Tregの最も重要な支持者の1人になった。

深い闇夜

坂口のひらめきによって最高潮に達したこの研究は約15年がかりで進められたが、その間には抑制性T細胞研究の信用が失墜した時期があった。

坂口は静かにため息をつき、「話せば長くなります」と言う。この物語は非常に専門的で、職業上の配慮と敬意から、ここでは匿名とする1人の著名な科学者がかかわっている。かいつまんで説明すると、ある科学者チームがマウスにT細胞を注入し、その結果の1つとし

て、抗I-J決定基(anti-I-J determinant)という抗体様の可溶性分子の産生が見られた。このような名前が付けられたのは、抗体がT細胞抑制機構の一部と考えられるものに結合しているように見え、抑制性T細胞の研究に大いに役立つことが期待されたからである。しかし、当時の技術はまだ荒削りなものであったため、I-Jの位置と機能に関する情報のほとんどは間接的な観察に基づいて提案されていた。それにもかかわらず、I-Jの信憑性は広く認められ、抑制性T細胞に関する多くの研究の概念的な基礎となった。

そこまではよかった。基礎科学はよどみなく進んでいて、この分野に関連した研究には安定的に資金が流入していた。1980年代初頭になると、技術面が追いついてきた。細胞を分子や遺伝子のレベルで調べる技術が登場し、これらの技術がもたらした発見のなかには目を見張るようなものもあった。そんな1983年、遺伝子シーケンシング技術に革命を遂げたリロイ・フッド(Leroy Hood)が、I-J決定基の遺伝子があるとされてきたDNA上の位置に、それが存在しないことを示す論文を発表した。

学界は大混乱に陥った。抑制性T細胞研究への支援は一夜にして吹き飛んだ。助成金は失われ、研究室は消えてなくなり、高い地位にいた研究者は降格の憂き目にあった。「T細胞生物学の全体が瓦解し、全員が抑制性T細胞の研究から手を引きました」と坂口は言う。「悲しいことですが、現実でした」。

それだけではなかった。坂口のT細胞研究の知見まで疑問視されるようになってしまったのだ。彼は当時を回想して、「一部のノーベル賞受賞者などから、『君がリンパ球を摘出したとき、マウスは免疫不全になって感染症に罹患し、それが原因となって自己免疫疾患になったのだろう』と言われるようになりました。多くの人がそう考えたのです」と言う。「私にとっては困った状況でした」。

それでも坂口は研究を続けることができた。「奨学金を探していたところ、幸運にも、ルシル・P・マーキー(Lucille P. Markey)生物医学賞を授与されたのです」。名誉ある賞だっただけでなく(授与されるためには所属機関により推薦される必要がある)、気前もよかった。「ポストドクから大学で職を得るまでの8年間も支給されるのです。本当に幸運でした」。奨学金は坂口の渡米と科学的探求の旅を支えた。彼は、ジョンズ・ホプキンス大学、スタンフォード大学、スクリプス研究所で研究したあと、日本に帰国し、やがて京都大学の教授になった。

原爆

少なくとも本書の目的に関しては、Tregの物語はこれでほぼ終わりだが、原爆について少しか話をしたい。原爆はTregの科学に2つの重大な寄与をした。1つは、未来の科学者に重要な助言をすることになる坂口の父親を戦地から無事に生還させたこと、もう1つは、テネシー州のオークリッジ国立研究所で、いわゆる「スカーフィー・マウス(scurfy mouse)」が

誕生するきっかけになったことだ(訳注:“scurfy”は「フケだらけ」という意味)。

スカーフィー・マウスにつき、坂口はこう説明する。「第二次世界大戦で広島と長崎に原爆が投下され、その後、冷戦が始まりました」。当時は、超大国の間で核戦争になる可能性は低いものの、十分にありえる話だと予想されていた。「米国政府は、放射線が哺乳類に及ぼす影響を調べる必要を感じ、国立研究所で、マウスに放射線を照射して突然変異体を選び出す研究が行われました。スカーフィー・マウスはそうした突然変異体の1つでした」。このマウスには自己免疫疾患の症状が見られる。

現代遺伝学の技術を手にした科学者たちは、速やかに責任遺伝子を追跡することができた。それがFoxP3だった。「ただ、この遺伝子が自己免疫疾患を引き起こす仕組みは不明でした」。IPEX症候群の患者の遺伝子にも同じ変異が見られることも明らかになった。坂口は、IPEX症候群の患者の症状がTreg欠損マウスの症状に似ていることに気づいた。坂口のチームはまもなく、FoxP3がTregに特有の転写因子であるだけでなく、Tregの機能のマスター調節因子であることを証明した。ナイーブT細胞(まだ活性化して機能したことがないT細胞)のFoxP3スイッチを入れると、そのT細胞はTregになる。FoxP3の同定はT細胞生物学における大発見であり、この研究に関する坂口の論文は2003年に権威ある科学誌『サイエンス』にて発表された(Hori et al., Science 2003;299:1057)。

がん

ちょっと待った。本書は自己免疫疾患ではなくがんについての本ではなかったか?「私にとっては、どちらも同じ問題です」と坂口は言う。「がん抗原は一種の自己抗原です。準自己抗原(quasi-self-antigen)です」。あなたの腫瘍はあなたが変異したものにすぎず、したがってT細胞はあなたを狙うことを躊躇する。あなたががんになり、T細胞が必要な強さでこれに反応しないなら、責任はTregにあることが多い。Tregはあなたを守ろうとしてくれるのであり、結果としてがんを守ってしまっているのだ。「まったく同じ原理が当てはまります」。この6年間、坂口は大阪大学の自分の研究室で、がん免疫療法の研究にこの原則を適用している。

がん免疫療法のアイデアは坂口のキャリアを救ったと言えるかもしれない。坂口は早口で「お話ししなければならぬことがあります」と言うと、しばらく沈黙してから話しはじめた。「私が制御性T細胞を発見し、マウスを使った実験について最初の論文を発表したとき、腫瘍免疫に利用できる可能性を指摘すると、メモリアル・スローン・ケタリングがんセンターのロイド・オールドが、すぐにこの研究に関心を示しました。彼は私をがん研究所の会合に招いてくれ、私はそこで講演をしました」。その頃には、Tregの存在はある程度は受け入れられていたものの、歓迎されていたわけでもなかった。この分野全体の評判が、ひどく損

なわれていたからだ。それにもかかわらず、正しいアイデアを見分ける特異な能力をもつロイド・オールドは全面的に彼を支持し、2004年には坂口博士と仲間のTreg擁護派であるイーサン・シェヴァックに、免疫学の基礎研究とがん免疫学の優れた業績に対して授与されるウィリアム・コーリー賞を贈った。

この賞は、深い傷を大いに癒してくれた。坂口は科学者らしい落ち着きを保とうとして苦労しながら、「ロイド・オールドにはどんなに感謝しても足りません。私にとって、祖父のような存在でした」。彼が私に荣誉ある賞を授与してくれたことで、人々が、『こいつの研究している制御性T細胞とやらは、がん免疫療法に役立つのかもしれない』と思うようになったのです。すべてはオールド博士のおかげだった。「私が米国で彼に会ったのはたった3回で、いつもがん研究所の会合でした」。坂口は感に堪えないといった様子で言う。「それなのに彼は私を米国科学アカデミーの会員に推薦してくれました。外国人が会員になるのは非常に困難で、米国人科学者の5倍か10倍も難しいのですが、私を推薦してくれたのです」。

坂口志文博士は2012年5月に全米科学アカデミーの外国人会員に選出された。

坂口の庇護者であるロイド・オールド博士は、その前年の11月に死去した。

坂口の長年にわたる研究がもたらしたのは、学界からの認知だけではない。現在、Tregを標的とする薬物は、膵がん、肺がん、皮膚がん、卵巣がん、および白血病の治療薬として、臨床試験が行われている。

科学と禅問答

科学者をやっていて最悪なことは?

「最悪なことですか? 中毒性が強いことですね。やめられないのです」。

科学者をやっていて最高なことは?

「最高なこと……」彼は少し考えてから答えた。「最高なのは、やめたくないと思えることです!」