

熊杏 第62号 原稿

西村 泰治（大学院生命科学研究部長、大学院医学教育部長、医学部長、
免疫識別学分野 教授）

退任にあたっての挨拶「免疫学の基礎研究から臨床への応用に魅せられて」



私が九州大学・生体防御医学研究所の遺伝学部門の助教授より、熊本大学の教授に就任いたしましたのは、平成4年(1992年)4月1日でございます。就任当時は40歳でしたので、25年間の永きに渡って教授職に就任させて頂きましたことに、心より厚くお礼を申し上げます。お陰様で教育・研究を中心にして、また大学のよりよい環境を整備するための管理運営において、貢献させていただくことができ、大学教授としての任務を無事に遂行できましたことを、ありがたく思っ

ております。これも皆様方の御支援のお陰でありまして、厚くお礼を申し上げます。

1. 研究室の立ち上げと確立

私が担当いたしました研究室は、当時は多くの教授と研究室が所属する部局であった医学部には属さず、また研究所やセンターとも異なる、改組により新設された大学院独立専攻の、大学院医学研究科 脳・免疫統合科学系の免疫識別学講座でありました。今考えて見ますと大学院の部局化に向けた、先進的な組織に光栄にも教授職を得たこととなります。この大学院独立専攻系には、免疫識別学、分子病理学(故神原教授)、神経化学(故田中教授)、脳回路構造学(川村教授)が所属しておられました。免疫識別学分野は、元 医学部附属 中毒研究施設と免疫医学研究施設の改組により出来た組織でした。

就任当初は私は単身で赴任し、秘書も院生も誰もいない文字通りの孤軍奮闘で、旧医学部基礎医学系 C 棟 (現在の発生病学研究所の前のプレハブ研究室の位置にありました) の3階で研究を開始いたしました。当初は研究に使用できる設備がないどころか、中毒研究施設時代に使用されていた有機合成化学の試薬や備品があるのみで、まずはこれを処分することからスタートいたしました。単身赴任でもあり眠れない日々が続きましたが、メンタルには独立した研究室を持てた喜びの方が勝っておりまして。その後、米国留学先より九大生医研時代に研究を共にした、九大医学部卒の松下祥助教授、千住覚助手、少し遅れて東工大理学部出身の入江助手が研究に参画してくれて、5年後にやっと研究室の態勢が整い、研究を加速することが出来ました。

2. 研究成果について

① HLA 遺伝子の多型による疾患感受性の形成機序と、T 細胞が認識する抗原ペプチドと T 細胞応答の多様性に関する研究

初期の研究テーマは、九大在任中より手がけておりました、HLA 対立遺伝子の多型による、疾患感受性の個体差の形成機序に関する免疫遺伝学的研究でした。特にインスリン自己免疫症候群に強い疾患感受性を示す、HLA クラス II 分子に結合するためのユニークな、ペプチドのアミノ酸配列のモチーフを決定し、疾患感受性 HLA クラス II により自己反応性 Th 細胞に提示される、インスリン由来のペプチドを同定することに成功しました。その他、慢性関節リウマチ(RA)、小児の重症筋無力症、I 型糖尿病ほかについても同様の研究で成果を上げました。

さらに自己反応性 Th 細胞の活性化と強く関連する、ヒト CD4⁺Th 細胞クローンが認識可能な抗原ペプチドの可塑性と、多様なペプチドを認識した T 細胞に誘導される、活性化の多様性に関する基礎研究で成果を上げました。その成果を基にして、自己抗原ペプチドに自己反応性を示す T 細胞を活性化し、微生物由来の非自己抗原ペプチドを同定するシステムを開発しました。つまり微生物への感染をきっかけとして、自己免疫疾患が発症する可能性を示す、研究成果を得ることができました。

② 抗腫瘍免疫を誘導する理想的ながん抗原の探索

しかし、ヒトを対象とする自己免疫疾患の研究に限界を感じ、1990 年代の半ばより自己免疫現象と表裏一体でかつ有益な免疫応答である、腫瘍免疫の基礎研究とがん免疫療法の開発に着手しました。当初は Ras, p53, TEL-AML1 などの癌化と密接に関連するミスセンス変異蛋白質や融合蛋白質由来のペプチドで、HLA クラス II 分子に結合して Th 細胞を活性化できるものを幾つも同定しました。これは現在、脚光を浴びている次世代シーケンサーを利用して網羅的に同定された、がん細胞に発現するミスセンス変異ペプチド（いわゆる Neo-antigen）を標的とする腫瘍免疫の、「先駆け」とも言うべき研究でした。

その後は、東大医科研ヒト・ゲノム解析センターのセンター長である中村祐輔教授との共同研究として、当時は新しく導入された革新的技術であったゲノムワイド cDNA マイクロアレイ解析結果を利用させて頂き、研究が飛躍的に発展しました。つまり、がん細胞とその母体である正常組織における遺伝子発現の、網羅的な比較解析により同定された多様ながんを高頻度に高発現する、がん精巣 (CT; Cancer testis) 抗原やがん胎児性抗原などの免疫療法の標的として有望な、がん抗原を多数同定しました。そして、これらのがん抗原を対象としてがんの診断と、免疫療法への臨床応用の橋渡し研究を、2000 年ごろより現在に至るまで精力的に行って参りました。

③ がん抗原ペプチドを利用した、がん免疫療法の基礎研究ならびに臨床研究

当初は日本人で頻度が高く、がん細胞を破壊するキラー T 細胞にがん抗原が分解されて出来た、がん抗原ペプチドを認識可能な形で提示して、その細胞傷害活性を誘導する HLA クラス I 分子である、HLA-A24 および HLA-A2 に着目しました。そして、これらの HLA クラス I 分子に結合する 9~10 個のアミノ酸により構成される、がん抗原由来の短鎖ペプチドを多数同定し、そのうちの一部を用いて歯科・口腔外科の篠原教授らにより、進行性の頭頸部扁平上皮がん患者に、がんワクチンとして投与する医師主導臨床研究が実施され、その安全性とワクチン投与群における全生存率の延長を観察できました。

さらに研究を進展させ、HLA クラス I に結合してキラー T 細胞を誘導できる短鎖ペプチドを内包し、HLA クラス II 分子に結合して CD4⁺Th 細胞を誘導できる、10 数個~20 数個のアミノ酸により構成される長鎖ペプチドを、多数のがん抗原について同定しました。これらの長鎖ペプチドの多くは、Th 細胞を活性化するのみならず、長鎖ペプチドが樹状細胞内に取り込まれた後に、分解されて出来た短鎖ペプチドを介して、キラー T 細胞をも同時に活性化できることを発見しました。これらの長鎖がん抗原ペプチドワクチンと、近年 20~30%の多様な進行がん患者で著効が観察されている、いわゆる免疫チェックポイント阻害抗体との併用療法の開発を目指しております。つまり、この併用療法により免疫チェックポイント阻害抗体の投与量を減らし、自己免疫疾患の発症リスクを減じることにより安全、安価かつ有効性の高い、がん免疫療法を開発できるのではないかと期待しております。

④ ES/iPS 細胞由来の免疫細胞のがん免疫療法への応用と、IL-6 シグナルを介した抗腫瘍免疫の抑制機序とその回避法に関する研究

また 2000 年ごろよりマウスならびにヒト ES 細胞および iPS 細胞から、樹状細胞やマクロファージを分化誘導し、がん免疫療法への応用に関するマウスモデル、あるいはヒト腫瘍を免疫不全マウスに移植した Xenograft モデルを用いた前臨床研究を開始いたしました。本プロジェクトについては、千住准教授が AMED より多額の研究費の支援を受けて、その臨床応用に向けて着々と成果を積み上げているところであります。さらに塚本助教（現在は免疫学分野に所属）らは、T 細胞の活性化と胸腺における T 細胞の分化において、B-Raf 分子を介したシグナルが重要であることを発見しました。さらに担癌あるいは老齢マウス個体における、IL-6 シグナルを介した Th1 細胞の分化抑制による抗腫瘍免疫の抑制機序と、その解除による抗腫瘍免疫の増強法の開発に関する、基礎研究および前臨床研究で優れた研究成果を上げております。

⑤ 研究成果の公表、研究資金の獲得ならびに学会活動

研究の実現に際しては、文科省の科研費（基盤研究、特定領域研究、重点領域研究、

新学術領域研究)、厚労科研費、AMED 研究費ならびに企業との共同研究により、多額の研究費を獲得して、その研究成果を約 240 編の英文論文にまとめ発表することが出来ました。また研究成果を演題として国内外の学会で多数発表し、特に最近では CIMT (Cancer Immuno-Therapy, Mainz 2014)、がん免疫学会国際シンポジウム(Matsuyama 2014)、高松宮妃癌研究基金国際シンポジウム(Tokyo 2014)、がん学会国際シンポジウム(2013-2016)、日本免疫学会・ヒト免疫研究賞受賞講演 (Sapporo 2015)、ESMO (European Society for Medical Oncology)-ASIA (Singapore 2016)などの、国際的な学術集會に招聘され講演を行う機会に恵まれました。

学会活動としては、日本組織適合性学会 (2013-2016 年 : 理事長、理事)、日本癌学会 (2013-2015 年 理事、評議員)、日本がん免疫学会 (2015-2017 副理事長、理事)、日本免疫学会 (評議員)、日本人類遺伝学会 (評議員) を主な活動の場といたしました。そして、2005 年 10 月 2~4 日に第 14 回日本組織適合性学会大会を、また 2010 年 7 月 22, 23 日には第 14 回日本がん免疫学会総会を、熊本市において主催する機会を得ました。学会では重要な役職や委員に就任し、特に若手学会員の育成や国際化の推進に貢献して参りました。

3. 教育について

医学部医学科では 25 年間に渡って、免疫学の講義を担当し資料の配付と、OHP を利用して資料に重要な事項を書き込んで行く、独特のスタイルで講義を実施して参りました。この授業形態は学生に好評で、毎年のアンケート調査では、70~80%以上の学生より講義内容が分りやすく、理解できたとの評価を得たことを誇りに思っております。

大学院教育においては、上記の研究内容について 47 名の博士課程大学院生に博士(医学)の学位論文の作成を、また 8 名の修士課程大学院生に医科学修士の学位論文の作成を指導し、学位を取得させることが出来ました。また研究室の松下祥助教授は、2001 年 9 月に埼玉医科大学の免疫学講座の教授に、中面哲也助手は 2005 年 10 月に国立がんセンター東病院・臨床開発センターの室長に就任し、その後、国立がん研究センターの分野長に就任し、共に活躍しております。さらに研究室で学位取得後に、熊本大学大学院生命科学研究部や医学部附属病院の助教や講師に就任した博士課程修了者を、10 名以上輩出しております。

これらの若手人材が免疫識別学で学んだ知識を、それぞれの職場で存分に発揮することが、彼等のキャリアパスに繋がることを期待しております。

4. 大学の管理運営について

私の大学の管理運営に関連した、主な役職と任期について以下に列記いたします。平成 12 年 4 月 1 日~平成 16 年 3 月 31 日 アイソトープ総合センター長、平成 15 年 4 月 1 日~平成 17 年 3 月 31 日 評議員、平成 18 年 4 月 1 日~平成 27 年 3 月 31 日 遺伝

子組換え生物等実験安全主任者、平成 20 年 4 月 1 日～平成 27 年 3 月 31 日 大学院医学教育部副教育部長、平成 27 年 4 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日 大学院生命科学研究部長、大学院医学教育部長、医学部長などを歴任いたしました。

とりわけ私は研究の Activity と直結する、大学院教育の改革に携わって参りました。修士課程の設置、大学院の部局化、博士課程授業の実質化、e ラーニングの普及と推進、大学院教育の国際化、留学生の受入れ体制の整備などで、貢献できたのではないかと思っております。研究部の改革としては、個人活動評価の厳格化、助教への任期制・年俸制の導入などにより、若手研究者へのキャリアパスの形成ならびに、研究者自らを健全な競争的環境に置くことに尽力して参りました。平成 28 年度より始まった第 3 期中期目標・計画における、基礎医学系の定員削減や分野の統廃合につきましては、皆様方の中には私が御迷惑をおかけした方々がいらっしゃるかと存じますが、大学の将来を見据えて若手教授の要望も十分に織り込んだ取組みでございますので、何卒よろしく御協力を賜りますことを、お願い申し上げます。

5. 熊本大学の将来に幸あれ

本学を辞するに際して、皆様方をお願いしたいことがございます。本学の医学系はミッション再定義により、九州では九大と共に「最先端の研究・開発機能を強化する拠点」と定義されました。さらに熊本大学は、研究大学促進事業（いわゆる Research University(RU) 22）および、Super Global University (SGU)にも採択されました。しかし、大学の「痛みを伴う大改革」の時代を迎え、医学・生命科学の最先端教育・研究・診療拠点を構築すべく、自らの組織を時代の要請にフレキシブルに対応して変化させ、地域、日本そして世界に冠たる拠点を形成いただきたく、お願いを申し上げます。大学の構成員の一人一人が危機意識を強く持ち、大学改革を真剣に考えて熊本大学の特色を活かした、拠点形成に御貢献を賜りたく存じます。

昨年、4 月 14 日、16 日に発生した熊本地震による被害は甚大ではありましたが、教職員ならびに学生は一致団結して復旧にあたることにより、教職員の間には協力意識や連帯感が生まれたことが、迅速な復興を可能にしたと理解しております。私ども教職員ならびに学生が一丸となって、熊本地震と言う「災い」を転じて「福」となすべく本学の復興を継続し、以前にも増して優れた教育・研究・診療のレベルアップを目指し、地域、日本そして世界に冠たる拠点の形成に粉骨砕身の努力をすることは、言うまでもなく最も重要な課題であります。大学を辞する一教授として、本学の将来を担う教職員の皆様方にエールを送ると共に、また私が将来お役に立てることがございましたら、何なりと御相談を頂きたく存じます。「熊本大学の将来に幸あれ」と祈念して、退任の挨拶を締めくくらせて頂きます。