

2026年1月13日

第3581号

月刊(毎月第二火曜日発行)
発行=株式会社医学書院
〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23
TEL (03) 3817-5694 FAX (03) 3815-7850
E-mail: shinbun@igaku-shoin.co.jp
COPY 出版者著作権管理機構 委託出版物

医学界新聞



医学書院

www.igaku-shoin.co.jp

今月号の主な内容

- 特集 免疫の謎を解き明かす…1-10面
- ・[カラー解説] マウスとヒトの知見が交差する免疫学(藤尾圭志)
- ・[インタビュー] 制御性T細胞が問いかける、自己と非自己の境界線(坂口志文、藤尾圭志)
- ・[座談会] ヒト免疫の解明は医療に何をもたらすのか(藤尾圭志、西川博嘉、金井隆典、岡田随象)
- ・[インタビュー] 臨床免疫学が迎えるパラダイムシフト(田中良哉)
- ・[寄稿] 個別化医療の実現に挑む(梶島健治、平原潔)
- 新春随想……………11-14面

免疫の謎を解き明かす

東京大学大学院医学系研究科内科学専攻
アレルギー・リウマチ学 教授
藤尾圭志 ●監修

われわれの体内に広がる免疫系は、多種多様な細胞が相互作用し、精緻な秩序を形成する広大で深遠な世界である。18世紀末にジェンナーが種痘を開発してから200年余り――。免疫系の複雑なメカニズムの解明はモデル生物を用いた研究によって飛躍的に進み、人類の健康実現と寿命の延伸に大きく貢献してきた。

免疫学が次にめざすのは、ヒトそのものの免疫系の解明と、いまだ完全な治療法が見いだされていない数々の疾患の克服だ。これまで積み上げられてきた知見とマルチオミクス解析やAI技術などの最新テクノロジーとの組み合わせにより、研究・臨床応用のさらなる推進が期待される。

本特集では、ヒト免疫研究の現在地点を概観し、免疫の謎を解き明かすことが医療にどんな未来をもたらすのかを考えたい。

マウスとヒトの知見が交差する免疫学

●執筆
東京大学大学院医学系研究科内科学専攻
アレルギー・リウマチ学 教授
藤尾圭志

免疫系は本来、外来の病原体を排除し生体の恒常性を保つよう機能している(図1)。しかし、免疫系が自己抗原に過剰に反応すれば自己免疫疾患が惹起され、逆に反応が不十分であればがん細胞の増殖につながるなど、その機能異常はさまざまなヒト疾患を引き起こす。こうした病態は免疫介在性疾患と呼ばれ、免疫担当細胞の多様な応答により、複雑な臨床的表現型を呈する。これらの疾患の病態解明および創薬には免疫系の理解が不可欠である。これまではヒトとの免疫系の類似性を背景にマウスを用いた研究が免疫学の発展に大きく貢献してきた一方で、近年の技術進歩によって、ヒト検体を用いたゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム解析と、それらを統合したマルチオミクス解析が可能となり、ヒト免疫や免疫介在性疾患のさらなる解明が進む。マウスモデルは依然として重要な研究手段であるが、マウスとヒトの免疫系には本質的な違いも存在することから、マウスとヒトの双方向的な比較解析を通じた免疫学の再構築が求められている。

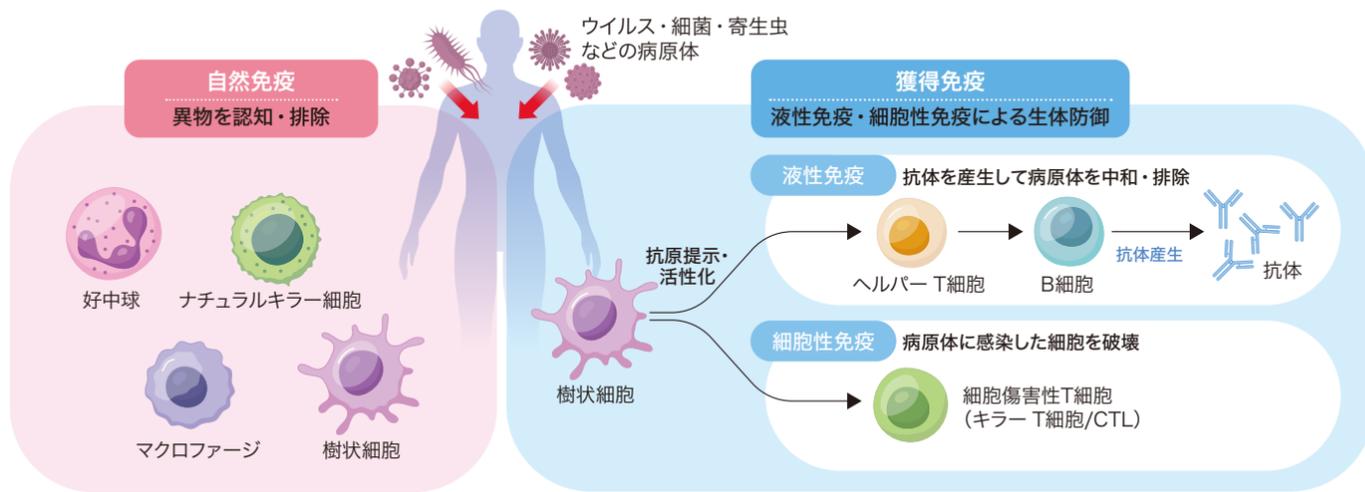
本稿では、免疫学の発展においてマウスモデルが果たしてきた役割と、マウスとヒトの免疫系における相違点に目を向けつつ、最新のヒト免疫研究の動向を概説する。

マウスを用いた免疫研究の歴史

マウスとヒトはタンパク質コード領域の約85%が一致するなど、一定の遺伝的相同性を有している。マウスを

図1 病原体に対する主な免疫システム

体内に侵入した病原体を感知・排除する自然免疫は、生物に生まれつき備わっているシステムである。一方、抗体とT細胞により病原体を特異的に排除する獲得免疫は後天的に得られ、抗原情報を記憶しておくことで、経路済みの異物に対してより迅速かつ強力な反応が可能になる。



用いた研究は、主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex: MHC) や T 細胞・B 細胞、胸腺の機能、Toll 様受容体 (Toll-like receptor: TLR) の同定など、免疫系への理解を飛躍的に進展させてきた(図2)。特に1980年代以降は、均一な遺伝的性質を持つ近交系マウスが免疫研究の主要な実験モデルとして用いられるようになった。C57BL/6やBALB/cに代表される近交系マウスは個体差が小さく、実験結果の再現性が高い。さらに多世代にわたる交配や遺伝子改変システムの迅速な作製が可能である。

加えて、マウスにおける programmed cell death protein1 (PD-1)/programmed death-ligand1 (PD-L1)

経路の研究から、この経路の阻害が腫瘍免疫応答を活性化し得ることが示され、免疫チェックポイント阻害薬の開発につながるなど、マウス実験にて病態の詳細なメカニズムを解明した上で、ヒト疾患の治療法を開発するという研究手法も確立された。

ヒトとマウスの免疫系の違い

マウスを用いた免疫系の解明が進む一方で、マウスモデルから得られた創薬候補がヒトの臨床試験で失敗する例が相次いで報告された¹⁾。その一因として、ヒトとマウスの免疫系の違いが考えられている。ヒトとマウスの進化系統は約6500万年前に分岐しており、その免疫システムには細胞表現型、遺伝子発現、炎症応答、受容体発現といった複数のレベルで相違が存在する。以下、代表的なものを紹介する。

●末梢血白血球の分画 ヒトは末梢血白血球のうち好中球が50~70%、リンパ球が30~50%と好中球が豊富だが、マウスにおいては好中球が10~25%、リンパ球が75~90%と、リンパ球が優勢である。

●免疫細胞の表面マーカー発現 マウスで同定された細胞がヒトには存在しない、あるいは異なる機能を持つことがある。例えばマウスのB-1b細胞は、T細胞非依存的に、感染に対する迅速かつ抗原特異的な液性応答を担っている一方、ヒトにおけるT細胞非依存性抗体応答は辺縁帯B細胞やIgM陽性/CD27陽性メモリーB細胞が主に担っており、マウスのB-1b細胞に相当する細胞は存在しない。

●遺伝子発現制御とエピゲノム構造 マウスとヒトの間で、特に免疫の遺伝子に隣接するシス調節領域(プロモーター、エンハンサー、サイレンサー等)の配列構造が大きく異なることが、遺伝子発現の違いの主因である可能性が示唆されている。外傷・熱傷・エンドトキシン血症を対象に末梢血 mRNA マイクロアレイ解析を行った比較研究では、ヒトとマウスの遺伝子発現変動

パターンが著しく乖離していた²⁾。さらにヒトで有意に発現変化を示した約5000個の遺伝子について発現変動を調べたところ、ヒト-マウス間の相関係数は0.0~0.1とランダムレベルであることが明らかになった³⁾。これらの結果は、マウスモデルをヒト臨床に応用する際には慎重な解釈が不可欠であることを示している。

●パターン認識受容体 (pattern recognition receptor: PRR) の発現 TLRの1つであるTLR9は病原体由来DNAを認識する。TLR9はヒトでは主に形質細胞様樹状細胞およびB細胞に発現するのに対し、マウスではそれらの細胞以外に単球や骨髄系樹状細胞にも発現している。そのためマウスTLR9研究の観察結果から、ヒトにおけるTLR9活性化の効果を正確に予測するのは困難である。

●免疫病態形成におけるサイトカインの役割 抗ウイルス作用を持つサイトカインの一種であるI型インターフェロン(IFN)は全身性エリテマトーデス(SLE)の病態に深く関与しており、ヒトではI型IFN受容体サブユニット1を標的とするモノクローナル抗体であるアニフロルマブがSLE治療薬として承認されている。しかしマウスの場合、同じSLEモデルの中でもNZB/WF1マウスではI型IFN阻害によりSLE様病態が改善し、MRL/lprマウスではI型IFNは保護的に作用し、むしろII型IFN(IFN- γ)が病態を悪化させるといった複雑性を呈している。

また免疫系そのものではなく、生物としての体のつくりや外部環境の違いも、免疫系の違いに影響を及ぼす重要な因子である。

●体重 ヒトとマウスの間には体重に顕著な差異が存在する。大型動物では1クローン当たりのB細胞数が体重に比例して増加する一方で、B細胞クローンの多様性やB細胞が体内を循環するのに要する時間の増加は、体重の増加に比して少ない。そのため体重が軽いと個々の細胞の代謝率が高くなり、細胞の増殖速度が上昇する。例えばウイルス感染後のCD8陽性T細胞

図2 免疫学の発展と臨床応用の歴史

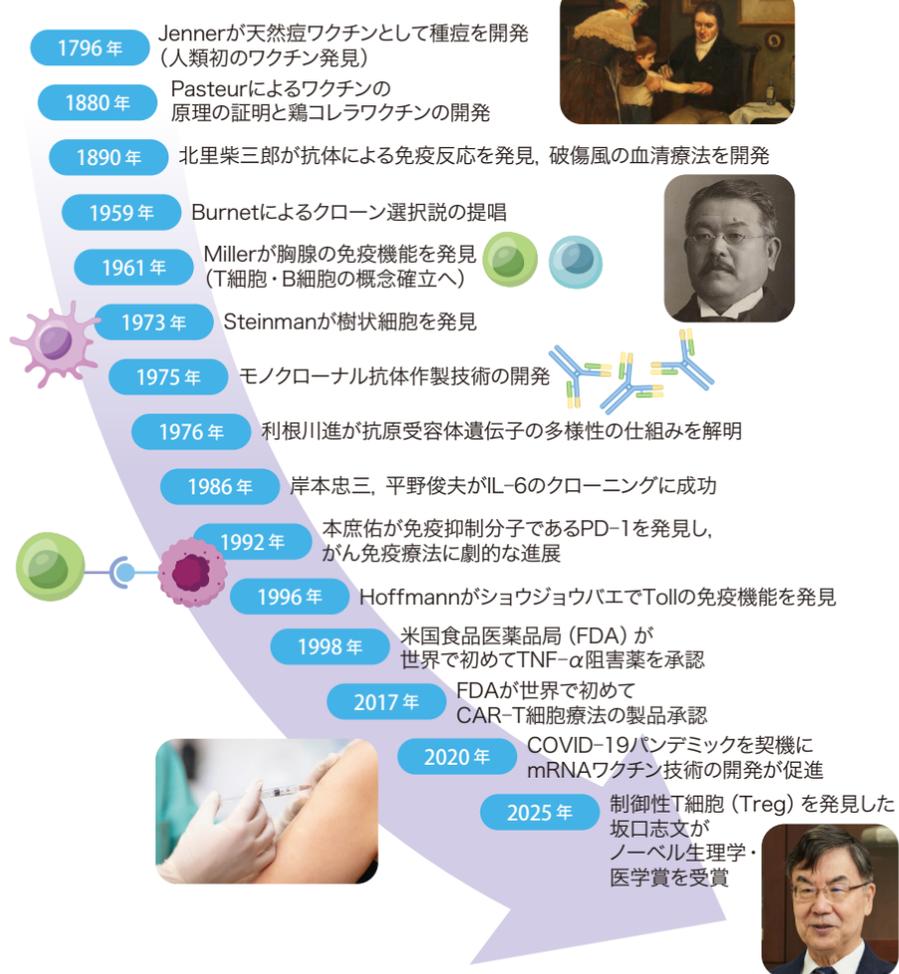
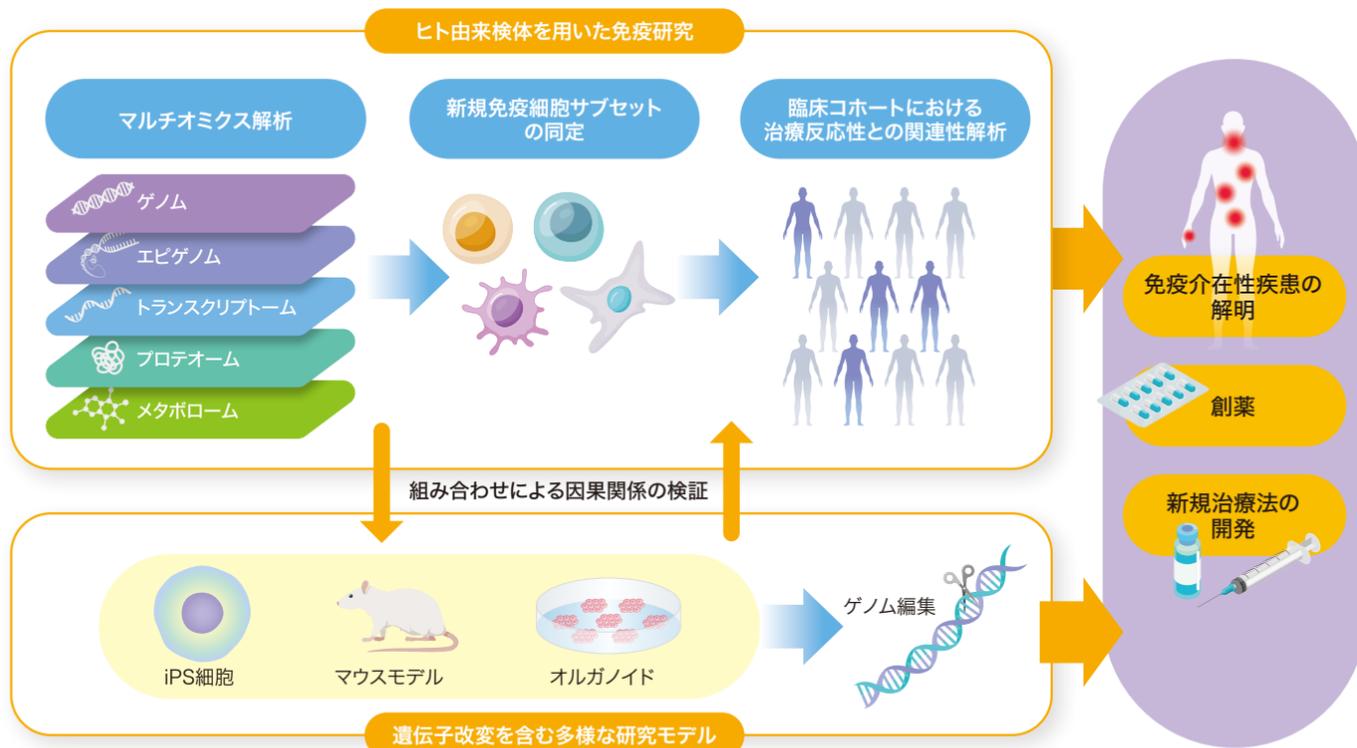


図3 ヒト免疫研究が臨床応用に至るまで

マルチオミクス解析技術の発展により、ヒトの複雑で多様な生体情報をひも解くことが可能になってきている。得られた生体情報や疾患との相関性を他の研究モデルに応用し、そこで得られた情報を還元してさらに詳細な解析を進める循環の繰り返しが、免疫介在性疾患の解明・治療法の開発につながっていく。



の増殖速度は、マウスではアカゲザルの約2倍あると報告されている⁴⁾。

●生活環境 ヒトの生活環境と異なり、マウスはSPF (specific-pathogen-free) 環境で飼育される。よってマウスモデルとヒト免疫介在性疾患の類似性は限定的であり、マウスで得られた知見のヒトへのトランスレーションには、注意を払う必要がある。

ヒト由来検体を用いたマルチオミクス解析技術

マウスモデルに基づく研究の限界が次第に明らかになるとともに、ヒト自身の免疫機構を、ヒト由来の検体を用いて直接的かつ詳細に解析する必要性が強調されるようになった。そうした論調を後押ししたのが、実際の患者サンプルを用いた精密な解析を可能にする技術的進歩である。

細胞の解析技術として代表的なフローサイトメトリーは、多数の蛍光標識抗体を同時に使用することで複数の細胞表面マーカーや細胞内タンパクを一細胞レベルで同時解析できるため、免疫細胞を詳細に分類できる。さらに次世代シーケンシング (Next-Generation Sequencing: NGS) が2000年代後半頃から実用化され、大量のDNAとRNAの配列データを高速かつ安価に取得できるようになった。従来は特定遺伝子のmRNA発現を定量PCRで個別に測定していたが、現在ではRNAシーケンシングやsingle-cell RNAシーケンシングなどのNGS技術を用いて、細胞集団あるいは単一細胞レベルのトランスクリプトームを網羅的に解析することが可能である。近年は組織切片内で遺伝子発現を同定する空間トランスクリプトーム解析や、タンパク発現を同定する空間プロテオーム解析の活用も進み、組織内の細胞配置や相互作用を視覚化できるようになった。

細胞や遺伝子の網羅的なデータが得られるようになるとともに、データ間、あるいはデータと疾患の関連性を解析する技術も発展した。ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) により特定の疾患や形質に関連する遺伝的特徴 (疾患感受性多型) を同定し、さらにトランスクリプトーム情報を統合して疾患感受性多型の遺伝子発現への影響を評価する

eQTL (発現量の形質遺伝子座: expression quantitative trait locus) 解析が可能になった。これにより、個人の遺伝的背景と免疫表現型との関連を明らかにすることが可能になってきた。

機能ゲノムデータベース ImmuNexUTの構築

代表的な自己免疫疾患の1つである関節リウマチ (RA) のGWASでは、100以上の感受性多型および遺伝子が同定され、病態とT細胞など適応免疫系やサイトカイン経路との関連が示唆された⁵⁾。また同じく自己免疫疾患であるSLEのGWASでは、自然免疫系やI型IFN免疫細胞と病態の関連が示唆された⁶⁾。しかし、GWASでは疾患と特定の遺伝的特徴、あるいは免疫系との関連性の有無を示すことはできても、それらが疾患の発症や病態とどう関連しているのかを明らかにすることは困難である。解明には疾患感受性多型とゲノム配列に関する膨大なデータの解析が必要であり、世界的に免疫細胞の機能ゲノムデータベースの構築が進んだ。国内では、筆者らが2021年にImmuNexUT (Immune cell gene expression atlas from the University of Tokyo) を構築している (7面・図1参照)。

ImmuNexUTは、日本人免疫介在性疾患337例と健常対照79例の計416例の末梢血から得た、28種類の免疫細胞遺伝子発現データとゲノム多型情報を統合した大規模機能ゲノムデータベースである。ImmuNexUTによって各免疫介在性疾患の遺伝的リスクと免疫細胞の関連を調べることが可能になり、RAの遺伝的リスクと制御性T細胞との関連性や、SLEの遺伝的リスクとB細胞との関連性などが明らかになった⁷⁾。

このように、ヒト由来検体を用いたマルチオミクス解析は免疫介在性疾患の理解を深めるとともに、疾患分類や治療戦略の個別化・層別化に向けた重要な基盤を提供することが可能である (図3)。これを踏まえ次の項では、免疫介在性疾患に関するいくつかの領域に焦点を当て、研究・臨床における近年の進歩を概観する (皮膚疾患領域、呼吸器疾患領域については10面を参照)。

臨床応用における近年の進歩

自己免疫疾患

1990年代以降、TNF- α 阻害薬やIL-6阻害薬に代表される分子標的薬の開発が進み、自己免疫疾患の治療は飛躍的に進展した。自己免疫疾患のメカニズムは未解明な部分が多く、層別化治療の確立ははまだ課題であるが、マルチオミクス解析の貢献もあり、主要な疾患の病態理解が大きく進歩している。

RAではリンパ臓器の外でB細胞の機能をヘルプするperipheral helper T (TPH) 細胞が同定された⁸⁾ ほか、炎症と関連するMerTK陰性マクロファージが同定された⁹⁾。さらにマルチオミクス解析で得られる免疫パラメータと治療反応性との関連についての研究も進んでおり、最近では滑膜の遺伝子発現によってTNF- α 阻害薬、IL-6阻害薬、抗CD-20モノクローナル抗体製剤の反応性を予測し、治療薬を選択するアルゴリズムが提案されている¹⁰⁾。またSLEでは免疫細胞におけるミトコンドリア経路の亢進が臓器障害の蓄積と関連することが判明した¹¹⁾ ほか、マルチオミクス解析により同定されたT細胞サブセットの活性化がSLEの病勢と強く関連することが示され¹²⁾、これらの細胞に対する新規治療戦略の可能性が示唆されている。

がん

21世紀に入り、CTLA-4やPD-1/PD-L1を標的とする免疫チェックポイント阻害薬やCAR-T細胞療法の実用化が進んだ。これら免疫療法は手術・化学療法・放射線療法に続く「第4の治療法」として確立し、従来治療で奏効が得られにくかった進行がんにも新たな希望をもたらしている。一方で、免疫療法の効果には患者間で大きな差異が存在し、一部では無効例や免疫関連有害事象、再発も報告されている。そのため、治療反応性を予測するバイオマーカーの確立と、個別化免疫治療戦略の構築が重要な課題となっている。近年は、ゲノム・エピゲノム・トラ

ンスクリプトーム・プロテオーム・腸内細菌叢などを統合したマルチオミクス解析により、腫瘍免疫応答や免疫抑制的腫瘍微小環境 (tumor microenvironment: TME) の分子基盤の理解も進む。その成果として、腫瘍抗原提示経路の破綻やT細胞疲弊の機構解明が進み、個々の病態に応じた層別化モデルの構築や新規治療標的の同定が加速している。個別化がんワクチン (mRNAワクチンを含む) やTCR遺伝子改変T細胞療法、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) 療法などの開発推進と並行し、AIによる免疫プロファイリング解析や空間多層オミクス技術の導入も進んでおり、腫瘍免疫学は新たな段階に入りつつある。

感染症

COVID-19パンデミックにおいて、mRNAワクチン技術が初めて大規模に実用化された。従来は開発に10年以上を要したワクチンが1年足らずで実現し、ワクチン開発史における画期的な転換点となった。近年はマルチオミクス解析やウイルス抗原の高精度構造解析 (例: クライオ電子顕微鏡解析) の技術発展により、感染症に対する免疫応答ネットワークの全体像が明らかになりつつある。その知見を基盤として、ワクチン抗原の構造最適化設計や新規抗ウイルス治療標的の同定が加速している。実際に、ウイルス表面スパイクタンパク質の立体構造情報に基づく抗原デザインは、COVID-19 mRNAワクチンの高い免疫原性と有効性に大きく寄与した。

現在、広範なウイルスに対して作用するユニバーサルワクチンや、mRNAプラットフォームを応用したRSウイルス・インフルエンザワクチンの開発が国内外で進展している。今後は免疫記憶の持続期間を延長するブースター戦略、新興変異株に迅速対応できるmRNA改良技術、そして全世界的な公平供給とアクセス格差の是正が重要な課題である。これらの課題解決に向け、AIを用いた抗原設計や免疫応答予測、mRNA製造の自動化など、新たな技術融合による感染症対策の高度化が期待されている。

ヒト免疫研究のさらなる発展をめざして

今後のヒト免疫疾患研究を進展させる鍵は、ヒトのマルチオミクス解析にあると言える。しかし、同解析で得られる情報の多くは、因果関係ではなく相関関係であるという制約を伴う。そこで同定された免疫パラメータの検証において、遺伝子改変マウスを中心とするモデルマウス、iPS細胞、オルガノイドなどを組み合わせることは、非常に有用であると考えられる。ヒト免疫の解明を促進していくことで、疾患の層別化や新たな治療法の開発、正確な予後予測の実現など、さらなる医療の進歩が期待される。

参考文献

- 1) J Clin Invest. 2025 [PMID: 40519165]
- 2) J Exp Med. 2011 [PMID: 22110166]
- 3) Proc Natl Acad Sci USA. 2013 [PMID: 23401516]
- 4) Front Microbiol. 2015 [PMID: 25954270]
- 5) Nat Genet. 2022 [PMID: 36333501]
- 6) Nat Genet. 2015 [PMID: 26502338]
- 7) Cell. 2021 [PMID: 33930287]
- 8) Nature. 2017 [PMID: 28150777]
- 9) Nat Med. 2020 [PMID: 32601335]
- 10) Nat Commun. 2025 [PMID: 40603860]
- 11) Ann Rheum Dis. 2022 [PMID: 35236659]
- 12) Sci Immunol. 2024 [PMID: 38330141]

新年号特集 免疫の謎を解き明かす

ノーベル生理学・医学賞 受賞記念インタビュー

制御性 T 細胞が問いかける、自己と非自己の境界線

1995年に制御性 T 細胞 (Treg, 図 1) を発見し、「自己免疫寛容」の実態解明に多大な貢献をした坂口志文氏が、2025年のノーベル生理学・医学賞を受賞した。「免疫のブレーキ役」として知られる Treg の存在に、坂口氏はどのようにしてたどり着いたのか。そして、免疫寛容の解明の先にどのような臨床応用を見据えているのか。本特集号の監修を務める藤尾氏が話を聞いた。

藤尾 このたびはノーベル生理学・医学賞のご受賞、誠にありがとうございます。私が所属する日本リウマチ学会や日本臨床免疫学会においても、今回のニュースは自分のことのように喜びの声が上がっており、「われわれもさらに研究を加速させよう」と大変な熱気に包まれています。ここ10年以上、受賞者の事前予想で坂口先生のお名前が挙がっていましたが、ついに受賞の日を迎えられました。今の率直なお気持ちはいかがでしょうか。

坂口 ありがとうございます。毎年「今年を受賞できるんじゃないか」と言ってくれる方は確かにいました。しかし医学の世界は広大です。毎年1つのテーマの、さらに一部の研究者だけが選ばれるので、これまで声がかからなかったことも全く不思議ではありませんでした。ですから今回の受賞は光栄ですし、同時に非常に幸運でもあったと思います。

藤尾 私が大学院で研究を始めた1990年代後半、先生が95年に発表された Treg の発見に関する論文¹⁾を読んで、「こんな細胞があるのか」と大変興奮したことを覚えています。本日

は、免疫学はもちろん医療全体にとっても重要な発見である Treg の研究について、先生が歩んでこられた道程から今後の展望までを伺えればと思います。

「自己を壊す謎」への関心から免疫研究の道に

藤尾 まずは、免疫研究の道に進まれた経緯を教えてください。

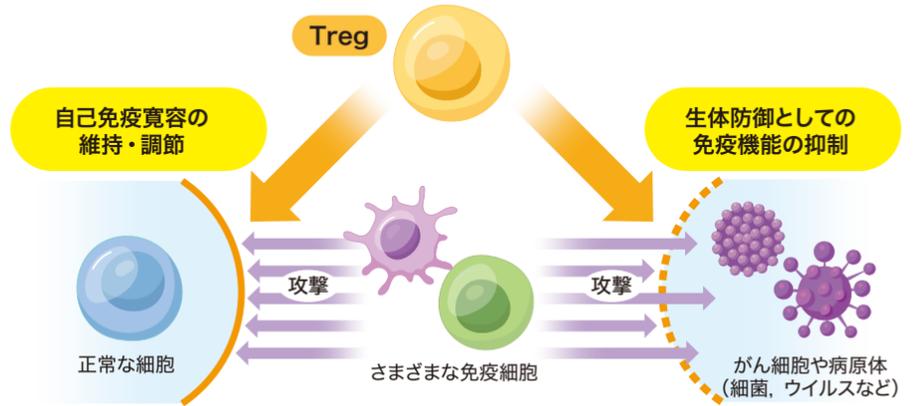
坂口 きっかけは医学部在籍時の講義です。当時は分子生物学が発展途上であり、免疫学の分野では抗体の構造こそわかっていて、それ以上の詳細なメカニズムは闇の中でした。正直に申し上げれば、講義の内容自体もそれほど面白いものではなかったです。しかし学んでいくうちに、「自己免疫による疾患の発症」という現象に興味を持つようになりました。免疫とは本来、外敵から自分を守るためのシステムです。それがなぜ、自分自身を攻撃し、破壊してしまうのか。例えば、怪我をして出血した時に血液が凝固するのは正常な反応ですが、同じことが血管内で起これば脳梗塞や心筋梗塞といった致命的な疾患につながります。分子レベルのメカニズムは同じはずなのに、反応が起こる場所やタイミングが悪いと病気になる。「自分を守ってくれるべきものが自分を壊す」という矛盾にも近い現象とその背後にあるメカニズムを知りたいと考えたのが、私の研究の原点です。

藤尾 先生が研究を始めた当時は自己免疫疾患の原因も定かではなく、研究手法も限られていた時代ですね。

坂口 ええ。実験系においては、NZB/NZW F1 マウスのような自然発症モデルを観察するか、EAE (実験的自己免疫性脳脊髄炎) のように外部から抗原を加えて無理やり炎症を起こすか、その2択しかありませんでした。けれどもそれらのモデルを研究したとして、果たして免疫の本質に迫れるの

図1 制御性 T 細胞 (Treg) の主な動き

Treg は免疫細胞が自身の細胞や組織を攻撃することを防いで自己免疫寛容を維持しており、その破綻は自己免疫疾患を引き起こす。また、Treg は生体防御としての免疫機能の抑制にもかかわり、過剰な抑制はがんや病原体の増殖を、抑制の不足は過度の免疫反応による炎症を引き起こす。



だろうかとの疑問が常にあったのです。ヒトの疾患と似た現象を記述するデータが得られても、根本的なメカニズムが見えてこないもどかしさがありました。

1960年代初頭には、Millerらによって胸腺が免疫の重要臓器であることがすでに示されており²⁾、その後ほどなくして日本でも免疫系と胸腺の関係に着目した研究が進められていました。私は胸腺の除去と自己免疫疾患発症の関係性を確かめるべく、医学部卒業後は愛知県がんセンター研究所で実験を開始しました。そこで、一度胸腺を切除し、時間を置いて元に戻したマウスでは臓器が破壊されてしまうことを確認したのです。自己抗体の数値が多少上昇したり、リンパ球が浸潤したりといったレベルの変化ではなく、臓器そのものが壊れる完全な「自己免疫疾患」が発症することは大きな驚きでした。つまり、生体には自己攻撃を防ぐ細胞が存在し、それを胸腺除去によって失うことで病気を発症する。これが、免疫系にブレーキ役が存在すると確信した瞬間でした。

進化の中で保存されてきた「免疫寛容」のメカニズム

藤尾 サプレッサー T 細胞 (註) に代表されるように、当時は免疫抑制機能を持つブレーキ役の細胞の概念が提唱されていたものの、なかなか明確な実態がつかめなかった時期かと思えます。その中で先生は、CD25 や Foxp3

といった確固たる分子マーカーを同定し、Treg という概念を確立されました^{1,3)}。ブレーキ役の細胞の存在を一貫して追究できた理由は何だったとお考えですか。

坂口 サプレッサー T 細胞は概念自体が複雑なこともあり、研究者たちはその存在を決定づけることがとうとうできませんでした。一方で私は、胸腺を除去すると自己免疫疾患が発症する、すなわち「特定の細胞の有無によって疾患が発症するかどうか決まる」という、生体内で起こるシンプルな現象だけを唯一の基準として研究を進めました。サプレッサー T 細胞の仮説が誤りだったことで免疫抑制的な細胞の存在そのものが疑問視されてはいましたが、そうした逆風に動じず、自分の手元で確実に証明された現象を信じて一つひとつ積み重ねていこうと思えたことが大きかったのかもしれない。

藤尾 Treg の大きな特徴には、マウスとヒトとの共通性が高く、病態理解や治療法開発に応用しやすい点があると思います。マウスで得られた知見がヒトには当てはまらないケースも多い中で、なぜ Treg はこれほど種を超えた共通性を有しているのでしょうか。

坂口 私たちの研究は大きく言えば「自己免疫寛容 (immunological self-tolerance)」をテーマにしていると言えます。免疫は「非自己」、いわゆる病原体や異物を認識して攻撃する一方で、通常は自分自身の細胞や組織を攻撃することはありません。おそらくこのメカニズムが生物の進化的に強く保

●聞き手
東京大学大学院医学系研究科内科学専攻
アレルギー・リウマチ学 教授

藤尾圭志氏



今月の新刊書籍 医学書院

医学 今日の治療指針 2026 年版
総編集 福井次矢/高木 誠/小室一成
デスク判: B5 頁2304
定価: 24,200円 [本体22,000+税10%]
[ISBN978-4-260-06248-0]
ポケット判: B6 頁2304
定価: 17,600円 [本体16,000+税10%]
[ISBN978-4-260-06247-3]

医学 治療薬マニュアル 2026
監修 矢崎義雄
編集 上野文昭/越前宏俊
B6 頁2944 定価: 5,610円 [本体5,100+税10%]
[ISBN978-4-260-06277-0]

医学 これで身につく! 感染症まるごと スタートダッシュ
感染症トライアングルと抗菌薬 マップで全体像を一気につかむ
編集 中西雅樹
B5 頁240 定価: 3,960円 [本体3,600+税10%]
[ISBN978-4-260-06282-4]

医学 基礎から学ぶ 楽しい疫学 (第5版)
中村好一
A5 頁240 定価: 3,520円 [本体3,200+税10%]
[ISBN978-4-260-06273-2]

医学 標準整形外科学 (第16版)
編集 田中 栄/高木理彰/松田秀一/谷口 昇/今釜史郎
B5 頁1120 定価: 10,450円 [本体9,500+税10%]
[ISBN978-4-260-06010-3]

リハ 標準言語聴覚障害学 地域言語聴覚療法 (第2版)
監修 半田理恵子/藤田郁代
編集 西脇恵子/佐藤妙子
B5 頁296 定価: 4,620円 [本体4,200+税10%]
[ISBN978-4-260-06260-2]

看護 (基礎教養コレクション) 生物学
増田隆一/北田一博/小川宏人/木村 敦
B5 頁344 定価: 2,860円 [本体2,600+税10%]
[ISBN978-4-260-06299-2]

看護 知って考えて実践する 国際看護 (第3版)
近藤麻理
A5 頁120 定価: 2,200円 [本体2,000+税10%]
[ISBN978-4-260-06290-9]

大阪大学免疫学フロンティア研究センター実験免疫学 特任教授(常勤)

坂口志文氏



1951年	滋賀県長浜市で誕生
1976年	京都大学医学部卒業
1977年	愛知県がんセンター研究所 研究生
1983年	京都大学大学院医学研究科修了 博士号取得
1983年	ジョンスホプキンス大学 卒後研究員
1987年	スタンフォード大学 客員研究員
1989年	スクrips研究所免疫学部 助教授
1991年	カリフォルニア大学サンディエゴ校 客員助教授
1992年	新技術事業団(当時)「さきがけ研究21」専任研究員
1995年	理化学研究所真核生物研究室 研究嘱託 東京都老人総合研究所(当時)免疫病理部門 部門長 制御性T細胞(Treg)の発見に関する論文発表 (J Immunol. 1995 [PMID: 7636184])
1999年	京都大学再生医科学研究所(当時)教授
2003年	Tregに特異的に発現する遺伝子「Foxp3」同定 (Science. 2003 [PMID: 12522256])
2007年	同研究所 研究所長
2011年	大阪大学免疫学フロンティア研究センター 教授
2016年	現職
2025年	ノーベル生理学・医学賞受賞 (受賞理由:「末梢の免疫寛容における発見」)

主な受賞歴	
ウィリアム・コーリー賞	
慶應医学賞	
紫綬褒章	
朝日賞	
ガードナー国際賞	
クラフォード賞	
文化勲章	
ロベルト・コッホ賞	

存されていることが、Tregの共通性につながっていると考えます。例えば甲状腺炎、1型糖尿病、アジソン病といった自己免疫疾患はしばしば合併しますが、こうした病態の重複はヒトだけでなくマウスやニワトリ、犬などの動物でも見られます。種を超えて同じような病気が起こり、同じようなスペクトラムを呈する事実は、その背後にある共通のメカニズムが進化的にずっと続いていることを示唆しているのだと考えます。

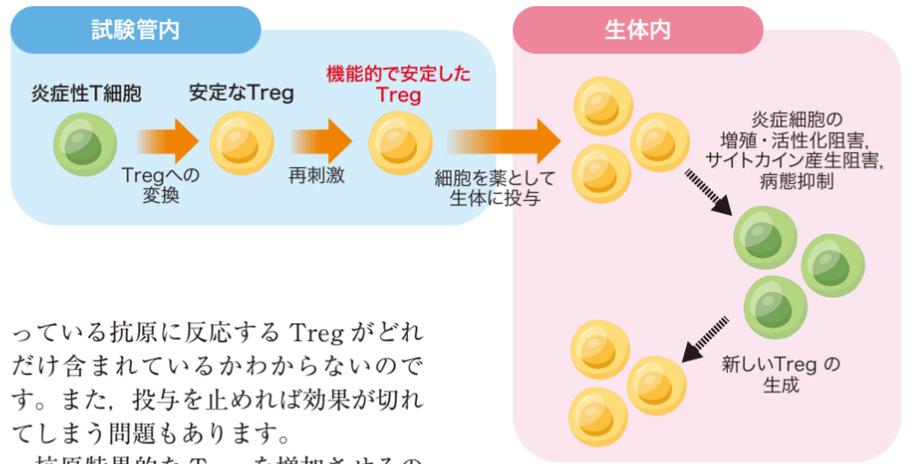
Tregの研究が見据える治療法の開発

藤尾 私が専門とする関節リウマチや全身性エリテマトーデス(SLE)など

の患者さんも、Tregを調べると何らかの機能異常が見られます。これらの自己免疫疾患をはじめ多くの領域でTregを応用した治療法開発への期待が高まっていると思いますが、どの程度進んでいるのでしょうか。
坂口 シンプルなTregの応用法として、疾患の進行時に過剰に反応している免疫細胞の抑制を狙った細胞療法が考えられます。これには患者からTregを採取して増加させる、あるいは患者の体内でTregを増加させるという2通りがあります。例えば、低用量IL-2療法はCD25を高発現するTregを選択的に増加させる試みとして知られていますが、これには課題もあります。非特異的にTreg全体を増加させても、その中に疾患の原因とな

図2 新規 Treg 製剤の誘導法

従来は生体にもともとあったTregを採取して体外で増殖させる手法が広く用いられていた。これとは別に、現在は疾患の原因となる炎症性のT細胞を原料とし、人工的にTregを誘導する手法の研究が進む。培養方法の改良もあり、より機能的で安定したTregの誘導が可能になってきている。



っている抗原に反応するTregがどれだけ含まれているかわからないのです。また、投与を止めれば効果が切れてしまう問題もあります。

抗原特異的なTregを増加させるのはなかなか難しいことがわかってきたので、最近では発想を変え、病気を起こしている抗原特異的なリンパ球をTregに転換し、かつその機能をできるだけナチュラルなTregに近づけて安定化させるアプローチに注力しています(図2)。

藤尾 病気を引き起こしている「悪者」の細胞を利用するということですね。坂口 その通りです。T細胞が悪さをしているなら、それを遺伝子操作して機能を安定化させた上で強力な抑制機能を持つTregへ転換すればいい。この方法の最大の利点は、もともと病気の原因となっていた細胞を出発点にするため、必然的にその疾患の原因抗原に対する特異性を持っていることです。1型糖尿病やSLEのように複数の抗原が関与する場合でも、患部に集まるT細胞集団をTregに転換して患者に戻せば、その中には確実に抗原特異的な細胞が含まれています。転換された細胞は生体内で抗原に出会うと、Tregとして機能しつつ増殖し、持続的な免疫抑制効果を発揮するはずで、まだ理論段階ですが、有力な治療戦略として今後も開発に注力していきたいと考えています。

次代を担う研究者たちへ

藤尾 自分が追究したいと思える対象に出合い、それを研究・解析し、具体的な治療や病態解明に生かすべく臨床へトランスレーションしていくことは、physician scientistの夢だと思います。今後、日本の若い研究者が先生のような業績を上げていくために、あるいは日本の研究を推進していくために必要なことは何だと考えますか。
坂口 臨床と研究の両面に注力されている方々には、臨床現場から生まれる疑問やヒントを大切にしてほしいです。病気が身近なものであり、現在の治療の限界を理解していることは研究する上でも強みになります。どちらかに軸足を置き続けるのもいいですが、

「ベッドサイドからベンチへ、そしてまたベッドサイドへ」という循環を大切にしてほしいですね。また、研究で成果を積み上げていくには論文を書く技術はもちろんのこと、医師・研究者として必要な技術を洗練しつつ、独りよがりの研鑽ではなく他者との切磋琢磨を大切にしなければなりません。「やりたい」だけでなく「技術を身につける努力」をする。そういう基本的な姿勢があれば、よい結果につながっていくと思います。

そして何より、研究においては「ロングショットの目標」を掲げてほしいです。例えば移植医療では急性拒絶反応はコントロールできるようになりましたが、慢性拒絶反応はまだ難しいです。究極的には、他人の臓器を免疫系が攻撃せずに、あたかも自分のものとして安全に生着する「完全な免疫寛容」をめざすべきでしょう。自己免疫疾患も同様で、「完全な治癒」をめざすならば、基本的なメカニズムの理解と、それをいかに応用するかという視点が必要です。ある程度射程の長い目標を持ち、現実の病気をいかに理想的な形で治して患者さんに研究を還元していくか。サイエンスやテクノロジーは進歩していくので、その時代の技術を積極的に使ってチャレンジしてほしいです。

藤尾 素晴らしいメッセージをありがとうございます。改めて、ご受賞おめでとうございます。(了)

注：1970年代、免疫学の世界では「免疫反応を抑える細胞」としてサブプレッサーT細胞の存在が提唱されており、多くの研究者が注目していた。しかし遺伝子解析技術の発展とともに実態がないことが徐々に判明し、1980年代には誤りであるとの認識が一般的になった。実際に免疫抑制機能を持ち、坂口氏が発見した制御性T細胞とは、分子生物学的に全く別の概念である。

【参考文献】

- 1) J Immunol. 1995 [PMID: 7636184]
- 2) Lancet. 1961 [PMID: 14474038]
- 3) Science. 2003 [PMID: 12522256]
- 4) Sci Transl Med. 2025 [PMID: 41124284]

百問は一見にしかず! 図、動画、音声でわかる身体診察のエンサイクロペディア

フィジカル大全 読んで、見て、聴いて、身体診察を完全マスター

好評を博したmedicina2022年増刊号「フィジカル大全一読んで、見て、聴いて、身体診察を完全マスター」が待望の書籍化! 書籍化にあたりオールカラー化し、さらに見やすく使いやすい1冊となった。写真やイラストに加えて、動画・音声を豊富に収録。通読することで身体診察の要諦を押さえることができる内科医・総合診療医必携のエンサイクロペディア。

編集 石井大太
徳田安春



あなたならどう考える? 厳選症例で磨くClinical Problem Solving

集中治療×内科の診断戦略

重症患者診療の思考の軸のきたえ方



▶重症患者診療における診断と治療の実践的な考え方を学べる一冊。重症患者の救命に必要な「迅速で正確な診断推論」を可視化し、「思考の軸」を鍛える。多様で判断が困難な症例に対する向き合い方や、限られた時間と情報で鑑別を絞るまでの思考過程を、厳選した21の症例を通して具体的に示した。集中治療医をはじめ、総合内科医、救急医の日々の診療に役立つ。

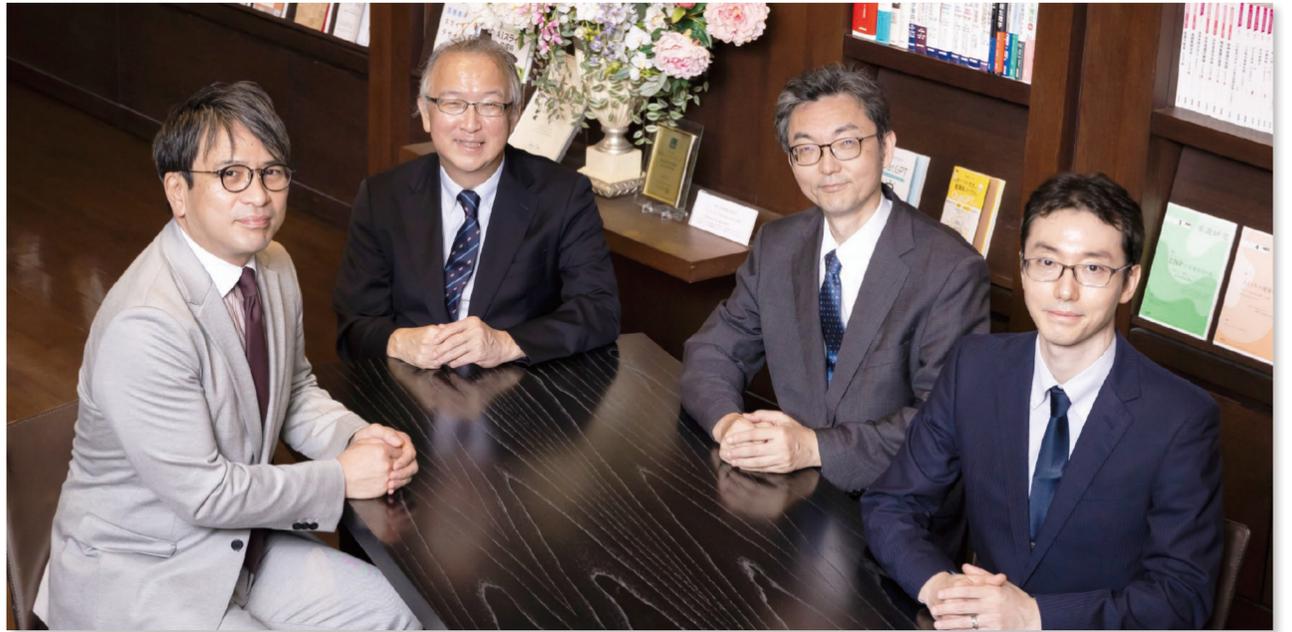
編集代表: 植西憲達 藤田医科大学 救急総合内科
編集: 石塚紀貴・川本雄也・塩住忠春・神宮司成弘・玉井道裕

定価7,150円(本体6,500円+税10%)
B5 頁360 図41・写真33 2025年
ISBN978-4-8157-3144-1

ヒト免疫の解明は医療に何をもたらすのか

自己免疫疾患、感染症、アレルギー、がん、神経難病……。免疫が何らかの形でかかわる疾患領域は膨大であり、免疫の異常そのものが病態の根幹をなしている疾患も少なくない。ヒト免疫の解明はこうした疾患群の根本的治療の実現に欠かせないだけでなく、再生医療や移植医療、がん治療やワクチン開発といった次世代医療の発展においても重要な意義を持つ。

医療の未来の鍵を握るヒト免疫研究の現在地点と展望を、トップランナーたちが語り合った。



国立がん研究センター
腫瘍免疫研究分野 分野長
西川博嘉氏

慶應義塾大学医学部
内科学教室消化器内科 教授
金井隆典氏

東京大学大学院医学系研究科
内科学専攻アレルギー・リウマチ学 教授
藤尾圭志氏=●司会

東京大学大学院医学系研究科
遺伝情報学 教授
岡田随象氏

藤尾 モデル動物を用いた研究により、免疫の基本的なメカニズムは20世紀までに概ね明らかになりました(2面・図2参照)。今は免疫介在性疾患の個別具体的な治療法を開発すべく、ヒトの免疫検体を用いた研究が加速している時代と言えるでしょう。本日は、消化器内科医として炎症性腸疾患(IBD)の免疫研究を牽引される金井先生、日本を代表するがん免疫の研究者であり、特に制御性T細胞(Treg)研究の臨床応用に尽力されている西川先生、そして大規模コンピューターを用いたゲノム解析で免疫疾患の解明や創薬をめざす遺伝統計学の分野をリードする岡田先生という、各領域のエキスパートにお集まりいただきました。ヒト免疫研究の現状や今後の展望について、広くお話しできればと思っています。よろしくお祈りします。

科学の進歩でヒトの多様性・複雑性に挑む

金井 ヒト免疫の重要性を痛感したのは、IBDや関節リウマチ(RA)の特効薬として登場したTNF-α阻害薬がきっかけでした。実はマウスの研究ではあまり効果が出ていなかったにもかかわらず、ヒトでは劇的な成績を収めたのです。この時、「動物とヒトの免疫システムは違う」と思い知らされました。

西川 がん免疫の分野では同じ治療法でも効果に個人差が認められることが明らかになり、ヒトの複雑性、特にヒトという種の中での多様性を強く実感します。私がヒトのがん免疫研究に注力し始めた2000年代初頭は、まだまだヒトの複雑性・多様性へのアプローチが難しい状況がありました。しかし今はゲノムをはじめとするオミクス解析技術の発展により、こうした部分に正面からチャレンジできる時代になりました。その意味で、われわれの世代はラッキーであるとも感じています。

岡田 おっしゃるようにオミクス解析の発展は著しく、技術の高品質化、低価格化、スケールアップに伴い、ゲノムはもちろんですがシングルセル解析や空間トランスクリプトーム解析などが数多く実施されています。得られるデータ量が増え、既存の基礎医学研究や先生方が進められている臨床研究と結びつけて病態を分析できるようになり、私の専門とする遺伝情報学の観点からも非常に面白いフェーズに突入したと感じています。

藤尾 マルチオミクス解析技術の進歩の大きなポイントとして、ゲノムワイド関連解析(GWAS)では見えてこなかった、「なぜその遺伝子が疾患に関係するのか?」「免疫系のどこが病態と関係しているのか?」といった部分の解明に寄与している点が挙げられます。全身性自己免疫疾患の分野でも、私が構築に携わった大規模機能ゲノム

データベースImmuNexUT(図1)での解析情報などの大規模オミクスデータをもとに、RAや全身性エリテマトーデス(SLE)の病態や発症リスクの解明が大きく前進しました。

西川 研究スタイルもかつてはマウスからスタートし、得られた結果をヒトで検証していました。けれども今は治療効果が出ない患者群と治療が奏功している患者群の比較解析などから新しい分子を特定して、その重要性をマウスで確認し、ヒトへの応用につなげる「ヒトからマウスへ、マウスから再びヒトへ」という手法も可能な時代になっています。

藤尾 マウスとヒトの相互的な検証に加え、オミクス解析など基礎研究の知見がそのまま臨床に応用でき、臨床で得られたデータが再び基礎研究を加速させるという好循環は、免疫学ならではの魅力と言えるかもしれません(3面・図3参照)。

ヒト免疫研究の臨床応用に向けて

岡田 網羅的な俯瞰が可能になりつつある生体情報の中でも、血液はそのアクセスしやすさもあり、大量のデータを生み出す源泉となっています。組織としての血液は現段階でかなり詳細な理解が得られていると言っているでしょう。一方で多くの免疫疾患は血液以外のアクセスしにくい臓器と関連しており、これらにおけるオミクス情報の統合はまだ不十分です。今後は血液以外の情報をいかに取得していくかが課題です。得られたデータを網羅的に分析して終わりとするのではなく、バイオマーカーを見つけ、特許を取得し、治療パッケージを作り、具体的な臨床利用につなげるという出口戦略までを考えていかなければなりません。

金井 自己免疫疾患は血液から病態の本質を読み取れるタイプと、そうでないタイプに大別されると思っています。私が専門とするIBDは後者に該

当すると考えており、局所の組織採取を積極的に増やす必要性は身を持って感じています。

しかしながら大学病院という特性上、紹介をされてきた時点で既にステロイドなどの治療介入がなされている患者が一定数存在します。仮に検体が得られたとしても、研究対象に含めてよいのか迷う部分があることも事実です。例えばどの程度のステロイド投与量であれば研究対象に加えてよいのか、加えたとして果たしてその研究結果は真実を表しているのかといった点は、常に自問自答しています。IBDに対してもバイオ製剤や分子標的薬の活用が進んでおり臨床面での進歩を実感しますが、病態の解明という点では課題が多いですね。

藤尾 治療介入があった検体を研究上どう扱うかはおそらくどの領域も頭を悩ませるポイントでしょう。今後は日本全体で議論や仕組みづくりを進めていかねばなりません。

検体採取も含めヒト免疫において研究、臨床応用ともに進んでいるのががん領域だと思いますが、このあたりの議論を踏まえて西川先生いかがでしょうか。

西川 免疫学での解析は、どれだけ分子発現の解析が進んだとしても機能解析こそが王道かつ最重要だと私は思っています。例えばある細胞に対してTregと思われるマーカーの発現が見られたとしても、最後は免疫抑制機能の解析がない限り、「この細胞はTregだ」とは言い切れません。そして機能解析のためにはやはり生きている細胞(検体)が必要になります。この点、がん研究領域は組織に直接アプローチできるので、他の疾患領域に比べると局所へのアクセスに関してアドバンテージがあると言えます。

以前は技術的な問題もあり、がん組織の微細な解析は難しいとされていました。しかし今ではがん細胞のゲノム情報をもとに、がん免疫応答がどう調節されるかを明らかにする研究も進

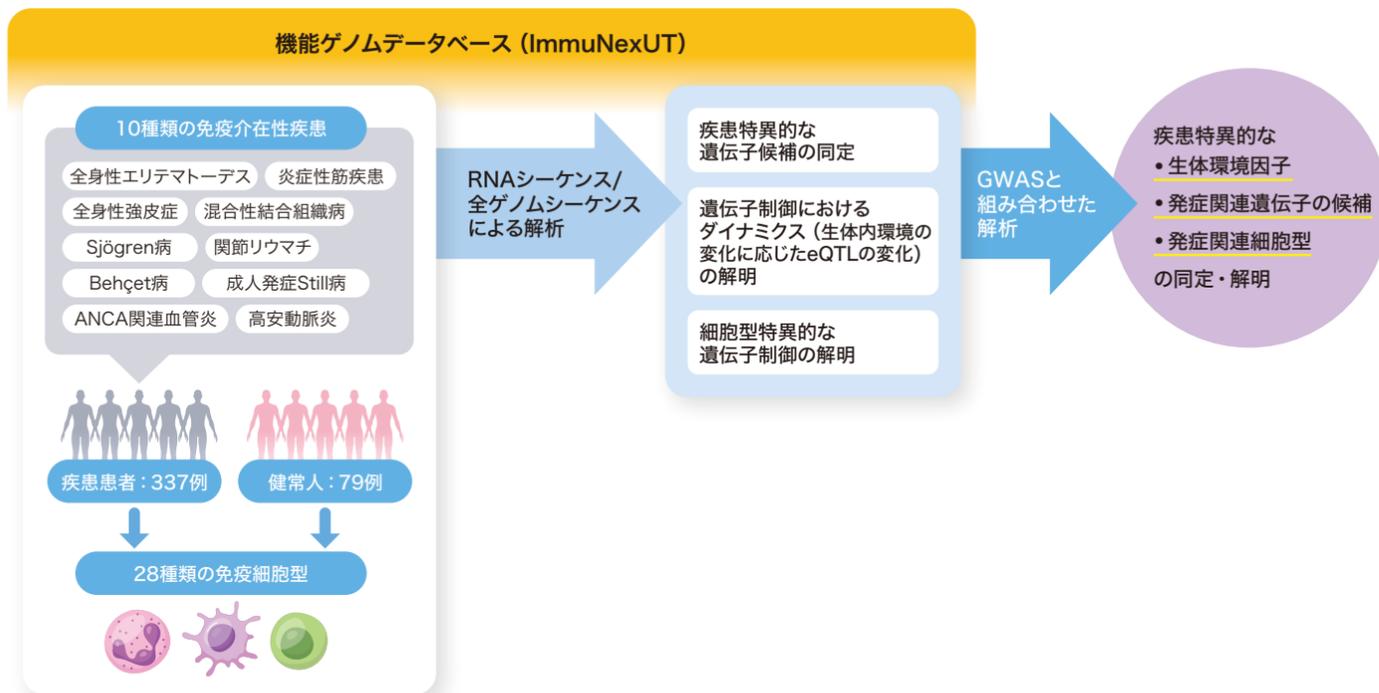


藤尾圭志氏

ふじお・けいし 1995年東大医学部卒。2001年日本学術振興会特別研究員。02年東大大学院医学系研究科内科学専攻博士課程修了。06年東大病院アレルギー・リウマチ内科助教、17年より同科科長および現職。臨床に従事する傍ら自己免疫疾患を中心としたヒト免疫の研究に尽力し、21年には東大病院アレルギー・リウマチ内科の患者データを基に構築した世界最大規模の機能ゲノムデータベース「ImmuNexUT(Immune cell gene expression atlas from the University of Tokyo)」の構築に携わる。

図1 大規模サンプルデータと遺伝情報解析による疾患の解明

ある遺伝的特徴がどのように疾患の発症にかかわるかを解明するには、免疫細胞遺伝子発現データとゲノム情報に関する膨大なデータの解析が必要となる。国内では藤尾氏らが世界最大級の機能ゲノムデータベース (ImmuNexUT) を日本人患者のデータをもとに構築し、GWASとの組み合わせにより、免疫介在性疾患と関連する細胞や遺伝子を明らかにしている。



んでいます^{1,2)}。また、ゲノム異常はがん細胞の増殖だけでなく免疫応答にも直接作用していることが明らかになってきており、がん細胞のゲノム解析と免疫解析を融合した研究が活発に進んでいます。

藤尾 臨床応用に関連して、薬物療法では免疫チェックポイント阻害薬や抗がん薬などさまざまな治療薬が選択肢になると思います。患者ごとの薬剤の有効性はどのように予測しているのでしょうか。

西川 がん免疫療法(図2)の薬物療法では、PD-L1の発現や遺伝子変異量(TMB)といったバイオマーカーの検討に基づいて、最適な薬剤使用に向けた試みが実施されています。治療薬開発の発展とともに、近年は単剤での治療から併用療法が中心になってきました。ところが薬剤の併用により治療効果は向上したものの、逆に免疫関連有害事象(immune-related adverse events: irAE)の増加という新たな問題も生じています。そこで今後はバイオマーカーで患者を層別化し、より個別化するフェーズに移行しつつあります。

ここで難しいのがバイオマーカー研究です。論文文化の際は統計的有意差が重要ですが、実際の臨床はそれだけでは十分ではありません。偽陽性・偽陰性をどれだけ減らせるかが重要で、理想は100%、少なくとも90%以上の精度がほしいかと思っています。残念ながら、そこまでの結果はまだ出てきていないのが現状です。治療の順番や組み合わせの検討は進んでいる一方、「この治療はこの患者さんには効果が期待できないので、選択肢から外しても問題ない」との結論を出せるような段階には至っていません。

AI・ビッグデータ時代に求められるwet・dryの二刀流

金井 基礎と臨床の距離が近いことがヒト免疫研究の魅力であることは事実です。しかし、いざ研究に注力するとき、実際は臨床と研究それぞれにかなりのエフォートを要しますので、この魅力はそのままハードルの高さにも直結します。私自身は内視鏡が導入された黎明期に医師になったこともあり、日中に内視鏡診療を行い、得られた検

体の抽出・解析を夜通し行っていた時代もありました。けれども今の時代にそうした働き方、研究スタイルの励行はできません。ヒト検体を用いたwetの研究はどうしても時間的なコストがかかりますし、遺伝学的な解析やAI・データサイエンスの活用など、dryの研究手法もますます求められる時代になりました。こうした時代の変化を考慮すると、ヒト免疫の研究はかなりハードな道とも言える気がしています。

西川 研究を効率的に進めることは重要だと思います。私はアメリカの企業と協力し、組織検体を最大72時間安定して保存できる保存液や、組織検体を長期に凍結保存し、解凍後も生きたままの標本として細胞機能解析や組織の形態を維持したまま解析が可能な凍結液の開発を進めてきました。すでに商品化されており、こうした技術を駆使して効率的に研究を進め、研究者としてのQOL向上を見据えられればとの思いがあります。

岡田 ヒト免疫の研究においてwet・dry両面からのアプローチが重要になってきたことは間違いなく、今後は両方に精通した研究者が強い時代になっていくのでしょうか。もともと、免疫学はAIを用いた研究と相性が良い分野とされてきました。さらに現在主流になっている生成AIは、実はゲノミクスとの親和性が非常に高いです。

藤尾 ツールとしてのAIはコモディティ化が加速し、誰でも使いこなせるようになってきた点も重要ですね。

岡田 オミクス情報をはじめとする膨大なデータを臨床検体から手に入れ、それをもとに自身で実験・解析することも今では可能になりました。Wetの研究者はdryの手法を学ばないとデータの解析ができず、私のようなdryの研究者はwetの知見が不足していると得られたデータを正しく解釈できない恐れがある。そういう時代に突入した印象があります。

西川 がん研究領域でもwetとdryの両方の視点から取り組む研究者は増えています。Wetの研究者がdryの手法を取り入れるという視点で私の研究室が現在取り組んでいるのは、免疫学者の1つの夢ともいえる、T細胞受容体(T-Cell Receptor: TCR)の多様性解明です。TCRがどのような抗原を認識しているのかを、TCR情報から特定すべく、日本がアドバンテ

ジを持つwetの知見を生かしながら、AIを用いて解析を進めているところです。

藤尾 TCRの全容解明は疾患治療への応用の面でも待望されています。抗原特異性のメカニズムが明らかになれば新たな免疫細胞のサブセットも見つかり、免疫介在性疾患の病態解明や治療法の開発も大きく前進するはずですね。

金井 素晴らしいですね。正直なところ、消化器病領域ではAIやデータサイエンスといった部分を十分にキャッチアップし活用している研究者はそう多くないと思います。リウマチやがんなど臨床研究において先行する分野から学びながら試行錯誤しているのが現状です。ただ、医療者のマンパワー不足という問題も踏まえると、wetとdryを両立できる個人の育成と並行して、数理科学に長けた医療以外の人材から協力を得ることも重要でしょう。

西川 同感です。そもそも免疫学自体が、医学の枠を超えて生命科学として現象をとらえていく必要がある領域です。研究を推進する中で異分野の知見も今後増えていくでしょうから、異分野との掛け合わせで発展させていく仕組み作りも必要なのだと思います。さらに言うならば免疫は臓器を問わず生体全体にかかわっており、関連する疾患も膨大です。医学の枠組みの中でも



西川博嘉氏

にしかわ ひろよし 1995年三重大医学部卒。2002年同大学院医学研究科内科学専攻博士課程修了。03年メモリアル・スローン・ケタリングがんセンターリサーチフェロー、06年三重大大学院医学系研究科病態解明医学講座講師、10年阪大免疫学フロンティア研究センター実験免疫学特任准教授を経て、15年より現職。16年より名大大学院医学系研究科微生物・免疫学講座教授をクロスアポイント。24年からは京大大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センター がん免疫多細胞システム制御部門教授も兼任する。

診療科をまたいだ領域横断的な連携を推進することが、ヒト免疫の解明には必要でしょう。

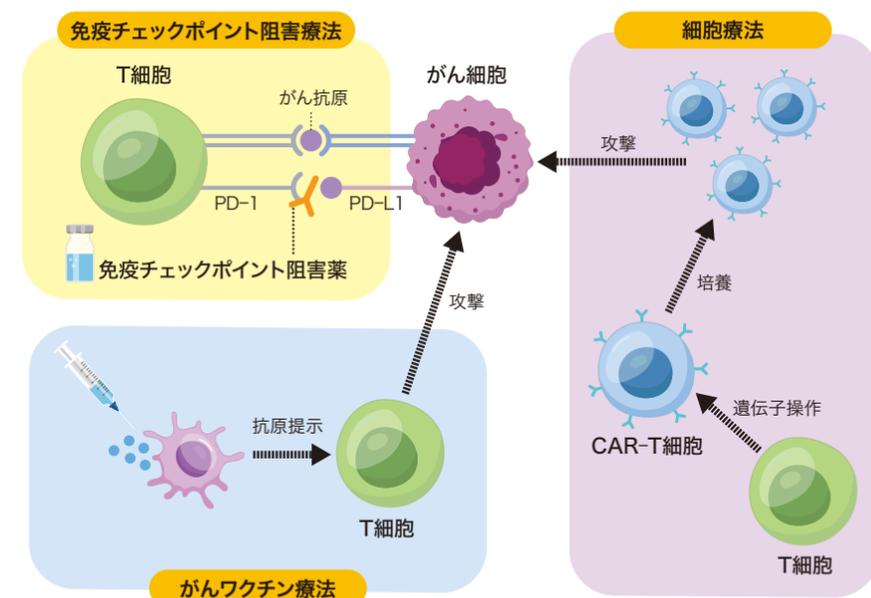
藤尾 昨今はAI解析でもマルチオミクス解析でも、研究ではとにかく膨大なデータが求められるようになってきた側面があると思います。ただ、臨床では何万、何十万以上といったデータやその解析から得られた有意差ではなく、例えば数百例規模でも有意差が見えるような、エフェクトサイズの大きなパラメータこそが重要との見方もできます。つまりデータ数を増やして初めて見つかるものは、サイエンスとして大事であっても、臨床にはすぐには使えないかもしれない。このあたりのギャップについてはどう考えているのでしょうか。

岡田 重要な指摘です。個人的には、それらは今後も区別して考えていかざるを得ないのだと思います。大量のデータを収集・解析するようなタイプの研究を推進しつつ、そこで導出された学習モデルや新たなデータを用いて、臨床に直接還元できるエフェクトサイズの大きな結果を目的とする研究も進めていくべきではないかと。

例えば「ある免疫細胞がどんな特徴を持つのか」を調べるのは、ビッグデー

図2 主ながん免疫療法

免疫チェックポイント阻害療法では、がん細胞による免疫のブレーキを解除し、再活性化したT細胞でがん細胞を攻撃する。細胞療法においては、患者自身のT細胞を遺伝子操作し培養したCAR-T細胞(キメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞)によりがん細胞を攻撃する治療法が主に行われている。がんワクチン療法にはがん抗原を提示した樹状細胞の投与や、がん細胞の遺伝子情報に基づくがん抗原のmRNAワクチンなどがあるが、その多くは開発・臨床試験段階である。



新年号特集 | 免疫の謎を解き明かす

タから統計的な有意差を見いだす試みです。一方、「その結果が特定の疾患や患者群に対してどのような意味を持つか」を追求するには、臨床的意義の高い独自のデータセットをどれだけ作れるかが重要になります。これはやはり、臨床の先生方の独自性が強みになってくると思います。

西川 先ほどの話にも通じますが、統計的有意差だけに惑わされずに臨床的意義のある結果を判別するには、免疫学の理解を基盤としつつ、wetとdry両面への知見が重要になってくるのだと思います。

グローバル競争における日本の立ち位置とは

藤尾 ヒト免疫の分野でも、研究における国際競争は今後激化していくことが予想されます。現在の日本の立ち位置について、先生方の考えをお聞かせください。

金井 正直なところ、「日本に強みはあるのか……」と考え込んでしまうぐらい、悲観的な状況だと思います。それほどアメリカをはじめとする海外の勢いがあるとも言えます。

西川 IL-6やインターフェロンなどのサイトカイン関連の研究をはじめ、2000年代頃までの基礎免疫学では日本が国際的にも圧倒的な優位性を誇っていたと思います。そこから残念ながら徐々に国際的なプレゼンスが低下してきた原因について、金井先生はどう見えていますか。

金井 私が痛感しているのは、2003年のヒトの全ゲノム解読完了がターニングポイントになったことです。あそこで日本は「これで目標を達成した」と

感じ、アメリカは「ここからスタートだ」ととらえた。そこから研究や臨床応用への投資に如実に差が出てきたように感じます。確かに多くのサイトカインを日本が発見した実績はあります。しかし抗体(治療薬)を作る段階で、海外のビッグファーマに先行を許してしまいました。基礎免疫学のレベルの高さに甘んじ、それを臨床開発するところ、いわゆる「死の谷」への投資をしなかったことが、今に至るまで響いている気がしています。見方を変えれば、臨床開発の岩盤たる基礎免疫学においてトップクラスの研究者を現在も多く抱えている点は、日本の極めて大きな強みです。それをいかに臨床開発につなげていくかが、これからの課題なのでしょう。

藤尾 率直な意見をありがとうございます。リウマチ領域に限った話ではないかもしれませんが、欧米諸国ではトップクラスの専門医が研究のために企業に移り、その後またアカデミアに戻ってくるケースをよく見かけます。彼らが臨床試験を主導して、非常に楽しそうに取り組んでいる点も印象的です。今後は日本も企業やアカデミアの垣根をより低くして、人材交流の活発化を図ることが1つのポイントになると考えています。

西川 日本ではアカデミア以外で研究することに対する心理的なハードルがまだまだ高いと感じます。ここは医師や研究者側の意識改革も必要ですね。がん研究領域では製薬企業からアカデミアへの進路がようやく開かれてきた印象があります。加えて、今日皆さんからお話を伺っていても、私個人の感覚としても、今後はヒト免疫の多様性・複雑性にアプローチするデータ解析の方面への投資が大事になってくるのでしょうか。

岡田 AI分野で日本はデベロッパーからユーザーになりつつあり、国際競争でも厳しい立ち位置にいます。取り巻く環境は厳しいですが、AIはあくまでツールであり、データ解析の専門家がこうした状況下でいかに国際的なイニシアチブと強みを生み出しているか、そこが問われていると感じます。

また、皆さんの考えと一部異なるかもしれませんが、私は免疫やオミクス解析の分野に関して、日本は良い立ち位置にいると考えています。例えば自己免疫疾患の領域では藤尾先生のグループが国際的にもリードしていると思います。もちろん研究成果もそうですが、質の担保という意味でも、日本に対する国際的な評価は決して悪くはないはずです。

藤尾 ポジティブな意見も伺うことができ、心強いです。

岡田 ただし、臨床を離れた立場として気になっているのは、臨床の先生方が忙しすぎるのではないかとことです。臨床業務だけでなく研究にも時間を割ける仕組みを国としても支援す

る必要があると思います。医学生も昔とは比べられないほどに忙しくなりました。現在の教育システムは医療従事者の質の担保を主眼におけば理にかなっていると言えますが、粹にはまらない、ある種突き抜けた研究者を生み出す土壌になっているとは言い難いです。この点を踏まえた環境整備は考えていく必要があります。

免疫研究の行く手に広がる、生命現象の全体像

藤尾 せっかくの機会ですので、最後はあえて抽象的な話を伺いたいと思います。免疫学の発展の先に、医療や健康などの面で人類にどんな変化がもたらされ得ると考えているのか。皆さんが見据える未来を聞かせてください。

西川 私は2040年に向けて「がんをゼロにする」ことを目標とするムーンショット事業のプロジェクトマネージャーを務めていることもあり、やはりめざすところはがん克服です。これには、がんを早期に発見して完全に治療することはもちろん、長期的にはがんを予防し発症をゼロにすることも含まれます。後者に関しては、人の生活習慣や意識を変えてがんのリスクをどれだけ減らしても、発症をゼロにすることは相当難しいかもしれません。ヒト免疫の研究は、この点で大きな希望だと考えています。がん化した細胞の増殖や活動を、免疫系はなぜいつしか防げなくなるのか。免疫寛容の基本である自己と非自己の認識の謎にもかかわる疑問でもありますが、このような疑問を明らかにし免疫系をコントロールしていくことで、リスク低減だけでは防げないがんの発症も克服できるようになると期待しています。その先には人々がより長く、健康に生きられる社会の実現が待っているはずですよ。

金井 免疫はこれまでがんや感染症などまさに「疫を逃れる」ための仕組みとして研究が進められてきました。最近では免疫の神髄はそこだけではなく、生体の恒常性維持にこそあるのではと思ふようになりました。さまざまな疾患によって免疫の乱れが引き起こされるのではなく、免疫の乱れが疾患の起点になっているのではないかと。例えば免疫と同じように恒常性にかかわる代謝の異常では糖尿病や肥満が知られており、免疫を制御することで、このあたりのコントロールも可能になるかもしれません。そうして広げて考えていくと、脳や精神、筋肉など生体のあらゆる機構が免疫の制御によってコントロールできる可能性までもが見えてきます。このようにヒト免疫の解明は医療の未来を大きく変えるポテンシャルを秘めているからこそ、日本が再び免疫分野で世界をリードすべく、国全体として力を合わせて研究を進めていきたいですね。



岡田随象氏

おかだ・ゆきのり 2005年東大医学部卒。臨床研修を修了後、基礎研究者になることを決意し同大学院医学研究科内科学専攻へ進学し、11年に博士課程修了。大学院ではヒゲノムデータの解析手法を学ぶ。日本学術振興会特別研究員(DC2, PD)、米ハーバード大プリガム・アンド・ウイメンズ病院ブロード研究所研究員などを経て、16年より慶大大学院医学系研究科遺伝統計学教授。21年より理化学研究所生命医科学研究センターチームディレクターを併任。22年より現職。

藤尾 生命現象の根幹としての免疫について考えさせられる興味深い視点です。人の運命を決めるプロセスの1つには老化があり、細胞や臓器の老化にも、やはり免疫老化がかかわっていると感じます。最近ではシングルセル解析で免疫老化をスコア化する試みも出始めました³⁾。疾患や機能異常に限らず、加齢と免疫の関係も今後明らかになっていくとの期待があります。

岡田 私は小さい頃から、「なんでこんな世界があるのだろう」「われわれはどこから来て、どこに向かうのだろう」と疑問に思いながら生きてきました。宇宙の片隅に居住可能な惑星ができて、生物が誕生し、意識と自我と文明を得て今に至っていることは、ふと冷静になるととても不思議なことです。

免疫疾患の多くは患者に大きな原因がないのに、なぜか免疫系に異常が生じて発症します。日ごろから感じている疑問と同様に、「どうしてこんな病気があるのだろう」と不思議に思いながら研究に臨んでいます。この疑問の先には苦しんでいる患者さんがいて、原因を明らかにし治療の手助けをすることが、ヒトの免疫を俯瞰できつつある現代に研究者として生きる自分の役割だと、皆さんのお話を伺って再認識しました。

藤尾 疾患を治し、患者の力になりたいという医療の核心が、ヒト免疫研究にとっても大きなモチベーションになっていることは間違いありません。本日は非常に興味深いお話をありがとうございました。(了)

参考文献

- 1) Sci Immunol. 2025 [PMID : 40153489]
2) Nat Rev Clin Oncol. 2024 [PMID : 38424196]
3) Nat Immunol. 2025 [PMID : 39881000]



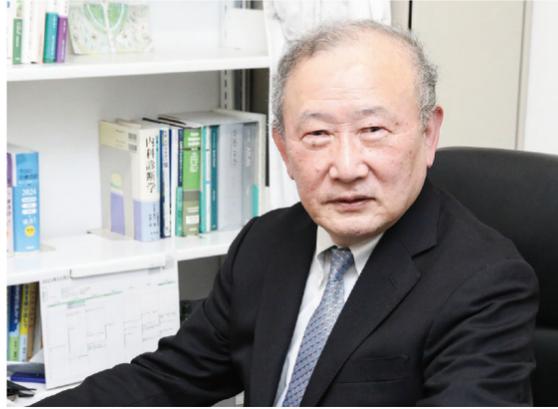
金井隆典氏

かない・たかのり 1988年慶大医学部卒。94年同大学院医学研究科博士課程修了。95年米ハーバード大学ベス・イスラエル医療センターリサーチフェロー、2000年東京医大(当時)病院第一内科学助手を経て、08年より慶大医学部消化器内科准教授。13年より現職。同年から慶大免疫統括医療センターセンター長、同大病院IBDセンターセンター長などを兼任する。20年にはCOVID-19パンデミックの中で、コロナ制圧タスクフォースの研究統括責任者を務めた。

最強の感染症内科トレーニングギアが登場！
感染症内科ドリル
みるトレ決定版 WEB版付
笠原敬/忽那賢志/佐田竜一
B5 頁346 2025年
定価：8,250円(本体7,500円+税10%)
[ISBN978-4-260-06017-2]
医学書院
180問超の臨床問題を収録した、内科医必携の感染症内科問題集 (WEB版付)。
リアルな症例をもとに、診断と治療の思考プロセスを徹底的に鍛える構成で、日常診療のブラッシュアップにはもちろん、内科系専門医・感染症専門医試験対策にも最適。
スマホやPCで利用できる付録のWEB版(1年間利用ライセンス)を活用すれば、スキマ時間に効率的な学習も可能。
本書収録！ WEB内科塾
1 THE 内科専門医問題集 123(約600問)
2 THE 総合内科ドリル (Ver.2) 1・2(300問)
3 目でみるトレーニング
認定内科医・認定内科専門医受験のための151題(151問)
4 目でみるトレーニング第2集
内科系専門医受験のための臨床実地問題(159問)
5 目でみるトレーニング第3集
内科系専門医受験のための必修臨床問題(143問)
6 目でみるトレーニング第4集
内科系専門医受験のための必修臨床問題(146問)
7 みるトレリウマチ・膠原病[WEB版付] 第2版(58問)
8 感染症内科ドリルみるトレ決定版[WEB版付] (182問)

臨床免疫学が迎える パラダイムシフト

免疫学の知見を疾患の病態解明や新たな治療法の開発につなげる「臨床免疫学」。免疫研究の対象がマウスからヒトへ移り、その重要性はますます高まっている。いまだ完全な治療法が見つからない無数の疾患に対し、創薬や研究においてどのような展望が見えており、国際的な研究競争が繰り広げられる中で日本の立ち位置はどこにあるのか。関節リウマチ(RA)や全身性エリテマトーデス(SLE)など全身性自己免疫疾患の専門家として研究・臨床をリードし、現在は日本臨床免疫学会の理事長を務める田中良哉氏に話を聞いた。



日本臨床免疫学会 理事長/日本リウマチ学会 理事長/
産業医科大学医学部分子標的治療内科学特別講座 特別教授

田中良哉氏

たなか・よしや 1984年産業医大医学部卒。88年同大大学院医学研究科修了。89年同大医学部第1内科学講座助手、同年より米国立衛生研究所(NIH)客員研究員。95年同大医学部第1内科学講座で講師を務め、2000年から同講座教授。25年同大医学部分子標的治療内科学特別講座特別教授に就任。19年から日本臨床免疫学会理事長、23年から日本リウマチ学会理事長を務める。23年に欧州リウマチ学会年次総会にて日本人で2人目の同学会名誉会員賞を受賞し、25年には日本人で2人目の米国リウマチ学会名誉会員(ACR Master)に選出された。

も過言ではありません。また近年では、SLEに用いられるI型IFN受容体拮抗薬であるアニフロルマブも欧米と共同治験³⁾の上で同時に承認されるなど、自己免疫疾患の分野を中心にドラッグ・ラグの解消が広がっています。

「寛解」から「治癒」の実現へ

— 分子標的薬によって疾患の寛解が現実的となった今、免疫分野の創薬は今後どのようなフェーズに向かっていくのでしょうか。

田中 寛解のさらに次のステップ、つまりは疾患の完全な治癒や、薬剤を使用せずとも寛解状態を維持できるドラッグフリーの実現に主眼を置いた研究がますます増えるでしょう。大きな視点では、既存の分子標的治療のさらなる精緻化と応用です。例えば、JAK阻害薬よりも選択性を高めたTYK2阻害薬や、免疫反応の司令塔である形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cells: pDCs)を標的とした抗体(BDCA2抗体など)の臨床試験⁴⁾が最終段階に入っています。また、がん治療で用いられる抗PD-1抗体などの免疫チェックポイント阻害薬は免疫のブレーキを外してがん細胞を攻撃させますが、このメカニズムを逆手にとって過剰な免疫にブレーキをかける、抗PD-1アゴニスト抗体の研究も進みつつあります^{5,6)}。

— さまざまな治療法の開発が進む中で、田中先生が特に注目している分野があれば教えてください。

田中 血液がんの治療で実績のあるキメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞(CAR-T細胞)療法の、自己免疫疾患への応用です。ドイツのSchettらの報告によれば、難治性SLE患者にCAR-T細胞療法を行ったところ、自己抗体が消失したまま長期間にわたりドラッグフリー寛解を維持できたそうです⁷⁾。CAR-T細胞によって除去された自己免疫性のリンパ球が、再生後は自己免疫反応を示さなかったのです。これは単なる病的細胞の除去ではなく免疫システムの再構築が起こったことを意味しており、今後多くの疾患治療に応用できるポテンシャルを秘めています。

— がん治療の技術が自己免疫疾患の治療につながるのには興味深いです。他方CAR-T細胞療法には時間的・金銭的コストなどの課題もあります。がん以外の領域への応用を見越した場合、これらのハードルを乗り越える算段はあるのでしょうか。

田中 有力な手立てとしてiPS細胞の活用がありま

ドラッグ・ラグを解消し、 患者に最新の医療を届ける

— 基礎免疫学の成熟を背景に、臨床免疫学も創薬や病態の解明において多様な展開を見せています。自己免疫疾患の専門家として診療・研究に長年従事されてきた先生から見て、治療法開発におけるターニングポイントはどのあたりだと考えていますか。

田中 やはり分子標的薬の登場でしょう。私が医師になった1980年代、自己免疫疾患の治療はグルココルチコイド(ステロイド)以外の選択肢がほとんどありませんでした。ただしステロイドの効果は痛みや炎症の抑制です。すなわち免疫の異常や疾患の原因は解消できず、加えて副作用も大きい。できるならば使いたくないとの気持ちがあったのも事実です。その後1990年代に最初の分子標的薬であるTNF- α 阻害薬が登場し、病態の原因分子を制御することが可能になりました。自己免疫疾患の分野でも臨床的寛解をめざせるようになったことは、極めて大きな変化でした。

— 以降は画期的な分子標的薬が次々と登場する一方で、海外で承認された薬が日本ではなかなか承認されない「ドラッグ・ラグ」の問題も生じています。

田中 そもそも分子標的薬の登場前、アメリカでは免疫抑制薬であるメトトレキサートがRAの治療薬として1988年に承認されていました。しかし日本で承認されたのは1999年です。その後も日本で2003年に最初の分子標的薬として承認されたTNF- α 阻害薬もアメリカでは1998年、ヨーロッパで1999年に承認済みであるなど、欧米に後れを取る状況が続きました。2000年に教授に就任して以来、「何とかこの差をゼロにしたい」との気持ちが、今日までの私の活動における原点の1つと言えます。

— ドラッグ・ラグ解消に向けた、田中先生ご自身の取り組みについてもお聞かせください。

田中 自己免疫疾患分野に限らず、かつて日本では欧米での治験が終わった後に同様の試験を国内で小規模に行う「ブリッジング試験」を実施するのが一般的でした。日本で1から始める治験より承認のスピードは上がるものの、この方法では欧米からの遅れは永遠に取り戻せません。ドラッグ・ラグをなくすには、開発の最初期からグローバルの開発コミュニティに入り、欧米と同時に治験を進めていくことが必須でした。そこで生物学的製剤による寛解後の休薬に関する研究¹⁾などの実績を積み重ねて「日本は質の高いエビデンスを出せる」との信頼を獲得し、欧米と共同で治験に取り組む機会を増やしていったのです。

こうした努力が結実したのが、RA治療薬として2013年に承認されたJAK阻害薬です。私たちがアメリカと連携して治験を主導した結果、最初のJAK阻害薬であるトファシチニブはアメリカにわずか1年遅れ、欧州と比較すると4年も早く日本で承認されました。続くバリシチニブ²⁾も日米欧での同時発売を成し遂げており、現在リウマチ領域に限っては日本が世界をリードする立場にあると言って

す。iPS細胞から作製したナチュラルキラー(NK)細胞や $\gamma\delta$ T細胞(白血球の一種)にCAR遺伝子を導入した、「iPS-CAR-NK細胞/T細胞」の実現に向けた研究が国内外で進んでいます⁸⁻¹¹⁾。iPS細胞は体外で大量に培養できますし、患者の免疫細胞に由来しないので、一律に安定した品質を保てます。抗原特異性や細胞の機能にも手を加えた上で戻せることも強みです。実現すればがんや自己免疫疾患の治療だけでなく、移植医療や感染症対策などあらゆる領域で活用されるはずです。

また、細胞療法ではなく抗体医薬と同様の効果を狙うT細胞エンゲージャー(T Cell Engager: TCE)の開発も進んでいます。これは病的な細胞や病原体に免疫細胞を誘導して攻撃させるもので、いわば投薬により体内のT細胞でCAR-Tのような現象を再現する画期的な技術です。CAR-Tと比べれば低コストでの利用も見込めます。

領域横断的な 臨床免疫学の推進に向けて

— お話を伺っていると、免疫という横軸があることで、本来全く異なる領域にある疾患同士の治療が相互補完的に発展していく印象を受けました。

田中 それこそが臨床免疫学の醍醐味です。例えば、最初にRA治療薬として承認されたTNF- α 阻害薬はその後、乾癬、炎症性腸疾患(IBD)、Behçet病など10以上の疾患に応用されました。かつては失明に至ることもあったBehçet病の予後を劇的に改善し、IBDにおける腸管合併症も激減させています。分子標的治療1つとっても、ある分野でのブレイクスルーが臓器別ではなく「メカニズム別」に展開できる点は、診療科ごとの壁を取り払った連携の促進にとっても重要であると感じています。

— 国際的な視点で見たとき、臨床免疫学における日本の立ち位置をどう評価されていますか。

田中 全体的には国内外での差はそこまでないと考えています。特に日本独自の強みとして、臨床と研究を両立させているphysician scientistが多いことが挙げられます。欧米では臨床医と研究者の分業化が進んでおり、両方の言語がわかるphysician scientistの存在は、グローバルの共同研究においても非常に重宝されます。もちろん欧米にリードを許している部分があるのも事実です。今後はRAやSLEのように日本が先進的な分野をもっと広げていかねばなりません。

— そのために、日本臨床免疫学会としては今後どのような点に注力していくのでしょうか。

田中 まずは基礎と臨床の橋渡しです。日本には基礎免疫学の素晴らしい知見があり、制御性T細胞やiPS細胞、PD-1などノーベル賞級の成果も少なくありません。日本の強みでもある基礎と臨床の垣根の低さを最大限に発揮させ、基礎研究を患者さんの治療にしっかりと結び付けるサポートをしていかねばならないでしょう。

もう1つは若い研究者の育成です。実は臨床免疫学に携わる若手はそう多くありません。将来的にグローバル研究の中心を担う人材を増やしていくためにも、教育体制の強化や国際交流の機会創出に学会としても注力していきたいと思っています。領域横断性の高さや基礎と臨床の距離の近さに裏付けされた臨床免疫学の魅力と可能性は他に類を見ないものだと思います。学会としても個人としても、でき得限りの貢献を続けていきたいです。(了)

参考文献・URL

- 1) Ann Rheum Dis. 2010 [PMID: 20360136]
- 2) N Engl J Med. 2017 [PMID: 28199814]
- 3) N Engl J Med. 2020 [PMID: 31851795]
- 4) N Engl J Med. 2022 [PMID: 36069871]
- 5) Sci Immunol. 2023 [PMID: 36638191]
- 6) J Graf, et al. Rosnilimab, a Selective and Potent Depletor of Pathogenic T Cells, Demonstrates Efficacy, Safety, and Translational Proof of Mechanism in a Rheumatoid Arthritis Phase 2B Trial. ACR onvergence 2025. 2025. <https://bit.ly/4rFvA76>
- 7) Nat Med. 2022 [PMID: 36109639]
- 8) Cell Stem Cell. 2018 [PMID: 30082067]
- 9) EBioMedicine. 2020 [PMID: 32853984]
- 10) Nat Commun. 2021 [PMID: 33462228]
- 11) Stem Cell Reports. 2023 [PMID: 36963392]

個別化医療の実現に挑む

免疫は全身性と局所性、内因性と外因性を問わず、膨大な数の疾患群にかかわっている。一方で各疾患が呈する病態は臓器ごとに多様性があるため、疾患を層別化して患者ごとに最適な治療を提供する個別化医療の実現に向けては、各臓器の専門領域に根ざした研究の深化が不可欠と言える。本稿では臓器別の免疫研究と臨床応用について、めざましい進歩が見られる2分野を取り上げる。

皮膚

京都大学大学院医学研究科皮膚科学教室 教授

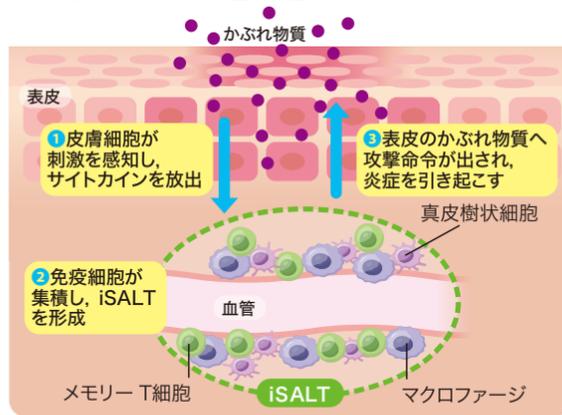
梶島健治

皮膚は、免疫系、神経、血管、上皮が数10μmという極めて近い距離で相互作用するユニークな臓器です。繰り返し観察やサンプル採取ができ、外用薬による介入も容易であるため、ヒト免疫研究の最前線として大きな役割を担っています。こうした特徴を背景に、皮膚疾患の診療は、病態を精密に層別化し、個々の患者さんに最適化された治療を提供する「個別化医療」の実現へと近づいています。その進展を象徴するのが、大きく3つの柱です。

第一の柱は「神経—免疫—バリアのつながり」の解明です。皮膚の痒みはもはや単なる症状ではなく、病態を悪化させる大きな要因ととらえられています。例えば、神経細胞に受容体が存在するIL-31を標的とした治療薬(IL-31受容体抗体)は、痒みを強力に抑制することで睡眠やQOLを劇的に改善し、時には行動様式にまで良い影響を与えます。痒みの確かなコントロールは、炎症の鎮静化と皮膚バリアの回復を促し、病態の悪循環を断ち切るための重要な鍵となります。

第二の柱は「再発に関わる免疫記憶」の解明です。皮膚には組織常在記憶T細胞(tissue-resident memory T cells: TRM)と呼ばれる免疫細胞が留まり、寛解後も炎症再燃の原因となります。筆者の研究グループが報告した、後天的に形成されるリンパ組織「iSALT(inducible skin-associated lymphoid

図1 iSALTの形成と炎症の発生



tissue)は、こうした免疫細胞の集積や再発に深く関与しています(図1)^{1,2)}。現在、OX40やIL-15などを標的とし、この免疫記憶を制御することで、長期的な寛解維持をめざす治療戦略が期待されています。

第三の柱は「バリア機能の低下と炎症を同時に断ち切る外用薬」の登場です。例えば外用JAK阻害薬は、炎症シグナルを強力に抑えながら、皮膚の角層機能を回復させることが可能です。これは「バリアを回復させる免疫治療」という新たな位置づけを確立しました。計画的な維持療法であるプロアクティブ療法や、痒みへの早期介入と組み合わせることで、副作用のリスクを抑えつつ患者さんの負担を大幅に軽減できます。

こうした研究成果は、実際の臨床にも大きな変化をもたらしています。アトピー性皮膚炎や結節性痒疹の臨床試験では、痒みが主要評価項目として標準化されました。さらに、患者さん自身の報告(PRO)と、TEWL(経皮水分蒸散量)や血清TARC値と



かばしま・けんじ 1996年京大医学部卒。2003年同大学院医学研究科博士課程修了。専門は皮膚免疫学、痒みの神経免疫回路、iSALT・TRM。二光子顕微鏡による生体可視化、IL-31受容体抗体、外用JAK阻害薬、抗OX40などの臨床応用を推進する。シンガポールA*STAR客員主任研究者、JACI編集委員。趣味はジョギングとゴルフ。

いった客観的指標を組み合わせることで、より精密な層別化が進んでいます。乾癬の領域では、IL-23/IL-17経路を標的とした薬剤により「皮疹の完全クリア」という目標が現実のものとなり、その概念はアトピー性皮膚炎の治療にも応用され始めています。

また研究のアプローチも進化しています。国際的なデータ共有や臨床データベースの活用により、「患者から学び、モデルで検証し、再び臨床へ還元する」という双方向の研究サイクルが加速しています。さらに、単一細胞解析や空間トランスクリプトーム解析、二光子励起顕微鏡による生体可視化といった先端技術により、個々の患者さんの病態変化を分子・細胞レベルで「見える化」できるようになりました。

今後は、①痒みの神経回路への精密な介入、②免疫記憶を標的とした寛解維持、③バリア機能と抗炎症の同時達成、④ヒトのデータに基づく層別化臨床試験、という4つの柱を統合することで、皮膚免疫学は「病態の発見→層別化→治療介入→再発予防」という理想的なサイクルを実現しつつあります。皮膚はまさに免疫学の臨床応用をリードする最前線であり、そこで得られた知見は、皮膚にとどまらず全身の疾患の理解と治療にも大きく貢献していくことが期待されます。

参考文献

- 1) Exp Dermatol. 2015 [PMID: 25865042]
2) Annu Rev Immunol. 2025 [PMID: 40279307]

呼吸器

千葉大学大学院医学研究院免疫発生学 教授

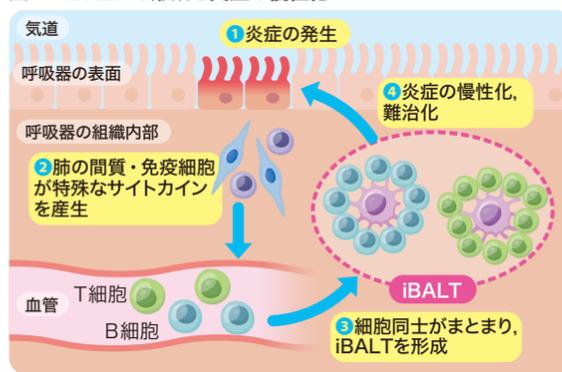
平原 潔

上気道から始まり肺の末梢肺胞へと続く呼吸器系はガス交換を担う器官であり、外界の空気を吸って吐くという、いわゆる“呼吸”を常に行っています。体外の異物に常に晒されている呼吸器系は、病原体排除のための物理的・免疫学的防御機構が発達している一方、免疫系が深く関与する呼吸器特有の疾患が多数あります。

病原体排除における呼吸器特異的な免疫機構は、COVID-19パンデミックを契機に研究が飛躍的に進みました¹⁾。特にSARS-CoV-2感染における適応免疫応答の詳細な解析から、呼吸器粘膜における局所免疫の重要性が改めて認識されました²⁾。具体的には、上気道および肺における組織常在記憶T細胞(TRM)の局所感染防御における重要性が明らかになり、血中の免疫細胞や抗体価という全身免疫応答だけでなく、呼吸器粘膜局所での免疫応答を評価することの臨床的意義が示されたのです²⁾。

また、COVID-19の病態形成における免疫系の役割として、早期のT細胞応答が軽症化と関連することが示されました³⁾。さらに、COVID-19の重症化に、インターフェロン(IFN)に対する自己抗体産生や免疫細胞の活性化による肺内の血管炎誘導が関与することが明らかになりました^{4,5)}。これらの知見は他の呼吸器感染症にも応用可能であり、抗IFN抗体などの自己抗体、血管炎の程度と相関する血中myosin light chain 9値などの重症化リスク評価への活用が期待されます。ワクチン開発においても、mRNAワクチンの成功により、呼吸器病原体に対する新規ワクチンプラットフォームの可能性

図2 iBALTの形成と炎症の慢性化



が示されました。特に、全身免疫と粘膜免疫の両方を誘導する次世代ワクチンの開発が注目されるほか、経鼻投与型ワクチンなど、呼吸器粘膜で直接免疫を誘導する手法は、他の呼吸器感染症への応用が期待されます⁶⁾。

免疫系が発症に深く関与する気管支喘息、COPDなどの慢性炎症疾患の分野では、病態形成の重要な役割を果たす上皮細胞由来のアラーミンサイトカイン(IL-33, TSLP, IL-25)を標的とした治療開発が進んでいます⁷⁾。アラーミンは、その受容体を高発現する2型自然リンパ球や炎症性CD4⁺TRMなど組織に常在する細胞集団を中心に活性化します。炎症性CD4⁺TRMは、転写因子HLFによって制御されることがわかっています⁸⁾。慢性炎症肺組織では異所性リンパ組織(TLS)の一種である「iBALT(induced bronchus-associated lymphoid tissue)」が形成され(図2)、同部位でB細胞の成熟や抗体産生が起こるだけでなく、特異的な抗原情報を記憶したTRMが維持されます⁹⁾。さらに、iBALT特異的に増加する脂肪酸は、CD4⁺T細胞でのIL-33受容体発現を通じて、炎症性CD4⁺TRMの誘導に関与します¹⁰⁾。一方、気道上皮細胞、線維芽細胞などは、エピジェネティックな機序を通じて非特異的な



ひらはら・きよし 2001年新潟大医学部卒。08年同大学院修了。09年米国国立衛生研究所 Visiting Fellow, 13年千葉大学大学院特任准教授、准教授を経て、22年より現職。呼吸器内科医として臨床医療に5年以上携わった後、基礎医学の世界へ飛び込み、肺の慢性炎症の原因となる組織炎症記憶を解明する研究に取り組む。

炎症情報を記憶します¹¹⁾。このように、TRMと炎症組織の構成細胞が相互に補完することで「組織の炎症記憶」を形成することから、TRM、炎症組織のTLSおよび構成細胞を「組織炎症記憶」として包括的にとらえて解析することが、難治性ヒト慢性炎症疾患の病態解明には重要と言えます。

今後は、単一分子標的治療から複数経路を同時に制御する治療への移行、TRMを標的とした新規アプローチ、気道上皮バリア機能の修復を促す治療法の開発などが期待されます。さらに、オミクス技術を活用した精密なバイオマーカー探索による個々の患者に最適な生物学的製剤を選択する真の個別化医療の実現が、呼吸器疾患治療の次なる目標となるでしょう。

参考文献

- 1) Cell. 2021 [PMID: 33497610]
2) Nat Immunol. 2025 [PMID: 39875584]
3) Cell. 2020 [PMID: 33010815]
4) Science. 2020 [PMID: 32972996]
5) Proc Natl Acad Sci USA. 2022 [PMID: 35895716]
6) Nature. 2025 [PMID: 40335714]
7) Immunity. 2019 [PMID: 30995510]
8) Science. 2025 [PMID: 41379973]
9) Nat Rev Nephrol. 2023 [PMID: 37046081]
10) Sci Immunol. 2025 [PMID: 41134875]
11) Nature. 2018 [PMID: 30135581]