



富山県薬事総合研究開発センター 所長
富山大学 客員教授
高津聖志

【略歴】

- 1967年 富山大学薬学部卒業
- 1973年 大阪大学大学院医学研究科修了(医学博士)
- 1973年 ジョーンズ・ホプキンス大学博士研究員
- 1976年 大阪大学医学部・助手、助教授(1978年)
- 1982年 熊本大学医学部・教授(～1991年)
- 1990年 東京大学医科学研究所・教授併任
- 2007年 東京大学医科学研究所・東京大学名誉教授
- 2007年 富山県薬事研究所(現薬事総合研究開発センター)・所長
富山大学・客員教授
現在に至る

免疫現象の面白さに魅せられて

研究者になろうとした理由はよく覚えていない。小中学校時代は気象観測に興味があり、気象庁に就職したいと漠然と考えていた。高校時代、化学に興味を沸き、薬学部に進学した。入学後、微生物学の面白み、分子生物学に魅力を感じるようになった。大学の卒業研究が「再生肝の抗体産生に及ぼす影響」を調べることであり、免疫学に触れる機会が多くなった。修士課程で受講した、大阪大学・山村雄一教授による病態生化学の特別講義「がん免疫」に魅了され、宿主の免疫力を強化することによりがんの増殖を抑制する研究を目指すことにした。そこで、博士課程は大阪大学大学院医学研究科に進学し、生理系・腫瘍発生学専攻で北川正保先生と濱岡利之先生の指導を受けた。当時、免疫学の最大の話は「抗体産生をするB細胞の増殖分化に必須のT細胞がB細胞をヘルプする細胞性機構の解明」であり、濱岡先生は日本のリーダーの一人だった。私は「ヘルパーT細胞とB細胞が異なる抗原エピトープ」に関する研究結果をまとめ、学位を取得した。免疫学の面白みに魅了され、この道を歩みたいと思うようになった。

私は1971年から、かれこれ50年以上、インターロイキン5(IL-5)の研究を続けている。なぜそんなに長い間IL-5の研究を継続できるのか、と聞かれる。その理由は「IL-5を産生する細胞集団の探索とその作用の実態を知りたい」ことに尽きる。私がどのような経緯でIL-5のテーマにたどり着き、研究の面白みを感じてきたか、IL-5の発見から臨床応用に至

る研究の一端を紹介したい。

大学院時代、感染寄生体や腫瘍細胞に対する免疫応答がタンパク質抗原に対する免疫応答と同じメカニズムで制御されるかに大きな疑問を抱いた。結核ワクチンとして利用する BCG が「がんの増殖を抑える」のみならず、「免疫応答を増強する」ことを確認し、結核菌体成分の免疫増強活性を調べることにした。初めて「自分のしたい研究、興味」に気づき、免疫細胞を操作する手技を身に着けることに専念した。

結核菌産物に反応する T 細胞をツベルクリンで刺激するとマウスの活性化 B 細胞に作用し、抗体産生を促進する T 細胞代替因子 (TRF) が産生されることを見出した。TRF の本態を知りたくて、恒常的に TRF のみを産生する T 細胞ハイブリドーマ (B151 株) を樹立し、TRF に反応する株化 B 細胞 (BCL1) を選抜した。B151 株の培養上清から TRF を精製し、ラットに免疫、その脾細胞を用いて TRF を特異的に中和する単クローン抗体(今日の抗 IL-5 抗体) を初めて作出した。さらに、京大・本庶教授、木梨博士らと共同し TRF をコードする cDNA を単離した。リコンビナント TRF がマウス B 細胞のみならず、好酸球や T 細胞などに多彩な作用を発揮することを報告し、TRF を IL-5 と呼ぶことを提唱した (Nature 1986 年)。

IL-5 はヘルパー T 細胞により産生されることが知られているが、我々は IL-5 レポーターマウスを作出し (2012 年)、自然リンパ球 (ILC2) が恒常的に微量の IL-5 を産生すること、上皮細胞より分泌される IL-33 が ILC2 による IL-5 産生を増強することを見出した。アレルギー患者の肺では ILC2 が健常人の 100 倍以上増えている。全く予想外であり、今後の展開に期待している。

マウスの株化 B 細胞を用いて IL-5 レセプター (IL-5R) を解析し、機能的な IL-5R は高親和性であり、IL-5 結合分子 (α 鎖) とシグナル伝達分子 (β 鎖) から構成されることを報告した。そこで、抗 IL-5R α 鎖単クローン抗体を作出し、発現クローニング法によりマウス IL-5R α 鎖 cDNA を単離した。リコンビナント IL-5R α 鎖は低親和性で IL-5 と結合するが IL-5 シグナルを伝達しない。IL-5 に反応しない造血細胞株 FDC-P1 に IL-5R α 鎖を発現させると IL-5 に反応することを利用し、IL-5R β 鎖を同定、それが IL-3R β 鎖と同一であることを報告した。ヒト好酸球上の IL-5R α 鎖 cDNA の単離と β 鎖を同定、シグナル伝達系を報告できた。

そもそも、IL-5 はマウス B 細胞の成熟・分化を制御する可溶性因子として発見された。驚くことに、ヒト IL-5 は B 細胞に作用せず、好酸球の増殖や分化を促進し好酸球性炎症に関与することが分かった。喘息を初めとするアレルギー性疾患の患者は世界中で増加している。喘息は気道の慢性炎症を本態とし、局所への好酸球浸潤と病態の重篤度が相関する病気である。IL-5 や IL-5R の遺伝子改変マウスや抗マウス IL-5、抗 IL-5R α 鎖抗体を利用し、IL-5 が好酸球性の気道炎症やアレルギー発症に関与することを報告した。多くの研究者により、ヒト型化抗ヒト IL-5 抗体 (メポリズマブ)、ヒト型化抗ヒト IL-5R α 鎖抗体 (ベンラリズマブ) が既存治療に耐性の重篤な好酸球性喘息患者の症状悪化を軽減できることが明らかにされ、抗体医薬として認可された。私は協和発酵キリン (株) の研究者と共同でベンラリズマブの初期開発研究に加わった。ベンラリズマブは ADCC 活性を示し低濃度で IL-5R α

鎖発現する好酸球や好塩基球を殺傷し、炎症局所から排除する。アストラゼネカ社は壮大な臨床試験を実施し、ベンラリズマブが重篤な好酸球性喘息患者の症状悪化を軽減できることを示し、FDA から 2017 年に認可された。基礎研究の成果が重症喘息患者の抗体医薬に繋がったことに微かな喜びを覚えた。

私は IL-5 研究を通じて多くの体験をした。免疫学が隆盛になる時代に研究生活を送ることができたのは幸運であった。恩師に学び、共同研究者に学び、異分野に学び、異国の友人に学んだ。IL-5 の研究は大阪大学で始まり、熊本大学で花開き、東京大学で成熟し、富山大学で IL-5 を産生する ILC2 の研究に従事できた。それぞれの大学で大学院生やポストドクと汗を流し、激論を交わし、教えられた。研究を支えてくれたスタッフや大学院生は、新しい技術や手法をふんだんに取り入れ難問を解決した。業績は彼らの精進の賜物である。薬学部を卒業し、医学系大学院で免疫学を学び、IL-5/IL-5R の遺伝子単離や遺伝子改変マウスの作出のため分子生物学/遺伝子工学の手法を利用するなど、異分野から多くを学んだ。ヘテロな場に身を置く大切さ、ヒトとの出会いを大切にすることの重要性を認識している。また、諸外国の多くの友人に巡り合い、国際学会で発表の機会を頂いた。また、国内の学会に外国の友人を招聘し意見交換した。長年研究を継続するには、個人的な親交を深める友人に接し国際感覚を磨くことが必須であると実感している。

未来を担う若い研究者には、自然現象を素直に観察し、自分の興味や知りたいことを意識し、不思議かつ深淵な世界をとことん探って欲しい。次世代の研究者に栄光あれと祈ります。