

## 授賞業績

Bリンパ球・Tリンパ球系列の発見と  
それがもたらした疾患の病態解明と治療法開発

マックス・クーパー博士

1933年8月31日生まれ(84歳 米国)  
エモリー大学医学部 教授

ジャック・ミラー博士

1931年4月2日生まれ(86歳 オーストラリア)  
ウォルター・アンド・イライザ・ホール医学研究所 名誉教授

## 概 要

マックス・クーパー、ジャック・ミラー両博士は、体内に侵入してきた異物に対する適応免疫をつかさどる2つの主要な細胞系列、「Bリンパ球」と「Tリンパ球」の存在を明らかにしました。Bリンパ球が抗体を産生して病原体などの異物を攻撃する一方、Tリンパ球はウイルスに感染した細胞やがん細胞を攻撃したり、Bリンパ球の抗体産生を補助したりします。ミラー博士は、謎の臓器とされていた胸腺がTリンパ球誕生の場であることをマウスを使って特定し、クーパー博士は、適応免疫に機能の異なる細胞系列があることを予見して、ニワトリを使った実験で2種類の細胞系列の存在を実証しました。両博士の先駆的な業績は、その後半世紀あまりにわたる免疫学の基礎・応用研究の発展の礎となりました。近年、注目を集めるがん治療薬や、免疫疾患に対する新薬も、両博士の発見があったからこそ誕生したと言えるでしょう。

胞が担当するかの理解には、両博士の研究成果を待つ必要があったのです。

## 適応免疫の主役「Bリンパ球」と「Tリンパ球」

生物には巧妙な生体防衛のしくみ「免疫」が備わっています。外部から侵入して正常な機能や状態を脅かす病原体などの異物から身を守り、「疫」病から「免」れる仕組みです。過去に侵入した異物を記憶し、再度同じ病原体などが入ってくると、これを即座に迎え撃つことによって、生物は命を守ってきました。

生体を防衛する仕組みには、生物に生まれた時から備わっている「自然免疫」と、自然免疫の防御壁を突破して侵入してきた異物に対して特異的に発動される「適応(獲得)免疫」があります。

病原体などの異物が上皮バリアを突破して体内に侵入すると、ただちに自然免疫が対応し、マクロファージ、好中球、ナチュラルキラー細胞などの細胞群が攻撃を開始します。しばらくすると、さらに高度な仕組みを備えた適応免疫が働き始めます。この主だった構成員が「Bリンパ球」(B細胞)と「Tリンパ球」(T細胞)です。

マックス・クーパー、ジャック・ミラー両博士が研究を始めた1960年代のはじめまで、研究者たちの関心は抗体に強く寄せられていました。抗体を中心とした免疫現象、すなわち「液性免疫」が20世紀前半の免疫学の中心的な関心事だったと言えるでしょう。

血液の液体部分である血清に含まれる抗体に対して、血球部分に含まれるリンパ球などが担う免疫現象を「細胞性免疫」と呼んでいます。1940年代以降、液性免疫以外にリンパ球がかかわる免疫反応が少しずつ知られるようになり、やがて免疫には2種類の系統があることを示唆する事実も報告されるようになりました。しかし、2系統が存在することの確証や、それぞれをどの細

## 謎の器官「胸腺」がTリンパ球をつくっていた

ジャック・ミラー博士は、シドニー大学医学部で学んだのち1958年に渡英し、ロンドン大学などでマウスのリンパ性白血病の病因研究を始めます。当時の博士に強い影響を与えたのが、優れた免疫学者のピーター・メダワー教授と弟子のジェームズ・ゴワンズでした。2人は、移植片の拒絶反応において、リンパ球が重要な役割を演じることを、ラットを用いた実験で見いだしていました。

ミラー博士が研究していたマウスのリンパ性白血病は、ウイルス感染によって胸腺から発生し広がります。胸腺がウイルス増殖の場ではないかと考えた博士は、生後まもないマウスの胸腺を摘出し、ウイルスを注射して白血病が起きるかどうかなを見ることにしました。ところが処置したマウスは予期しなかった衰弱をみせ、解剖してみるとリンパ節や脾臓でリンパ球が減少していることが判明したのです。

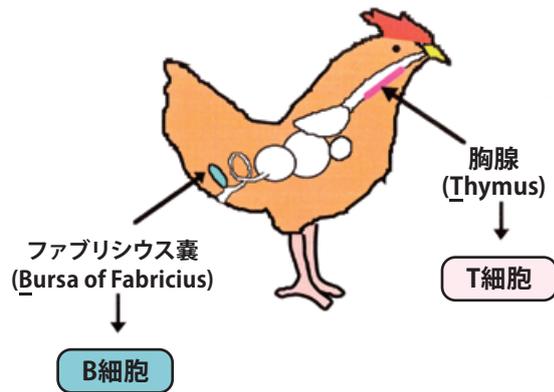
次に、皮膚片をこのマウスに移植し、拒絶されるかどうかを調べました。移植片の拒絶はリンパ球によって起きることを、メダワー教授らの研究から知っていたからです。驚いたことに、本来なら拒絶されるはずの異種マウスの皮膚移植片が、胸腺を摘出されたマウスには生着しているのが認められました。

一方、リンパ球にマーカーをつけて体内を移動する様子を観察すると、リンパ球は謎の器官とされていた胸腺から全身に移動することが確認されました。これによって、胸腺はリンパ球をつくり、送り出す器官で

あることが明らかになったのです。1961年にこの成果を報告したとき、博士はこのリンパ球を胸腺依存性リンパ球と名付けましたが、やがて胸腺を意味するThymusの頭文字から、Tリンパ球と呼ばれるようになりました。

博士らはさらに、機能の異なる2種類のリンパ球が存在し、胸腺依存性リンパ球(Tリンパ球)は移植皮膚片を拒絶する免疫反応に関わるだけではなく、抗体産生をつかさどる骨髄依存性リンパ球(Bリンパ球)の働きを補助する役割も担うことを見いだしました。

### クーパー博士の実験結果



### ニワトリで2種類の免疫系列を実証する

マックス・クーパー博士は、米国チュレーン大学医学校を終えると小児科医になり、1963年から、免疫学研究のリーダーだったミネソタ大学のロバート・グッド教授のもとで研究に携わります。

当時、クーパー博士が強い関心を抱いたのは、ニワトリのファブリシウス嚢が抗体産生に関わっている可能性を示す報告でした。追試した別の研究者たちも、ファブリシウス嚢が胸腺とは別の免疫機能を担っていることを示唆する結果を得ていましたが、確証はありませんでした。

クーパー博士は一方、小児科医としての臨床経験から、2種類の免疫系統の存在を想定するヒントを得ていました。ある種の遺伝性免疫不全疾患の患者では、ヘルペスウイルスの異常増殖が生じているにもかかわらず、調べてみると抗体は十分にもっていました。ところが、別の種類の遺伝性免疫不全疾患の患者は、抗体反応が認められないのにウイルス感染には強かったのです。これらの症例から、免疫に抗体が関与する系統とそうでない系統が存在することを予見していました。

そこで、博士らは、ファブリシウス嚢と胸腺の役割、そして2種類の免疫系統の存在を確かめる目的で、次のような実験を行いました。

孵化直後のニワトリからそれぞれの器官を摘出し、その後、X線を照射して孵化前につくられた可能性のある細胞を破壊します。そのうえで、免疫機能を詳しく調べました。すると、ファブリシウス嚢を摘出した個体には抗体がなく、胸腺を摘出した個体では、胸腺摘出マウスと同じように移植皮膚片を拒絶する能力が失われていたのです(図)。

この実験の結果、ファブリシウス嚢由来の細胞は抗体反応に必須であり、胸腺由来の細胞は移植皮膚片の拒絶反応に関与することが明らかになりました。こうして、液性免疫を担うBリンパ球系列と、細胞性免疫を担うTリンパ球系列の存在が実証されたのです。ファブリシウス嚢由来の細胞は、嚢を意味するBursaの頭文字からBリンパ球と呼ばれるようになりました。

	抗体産生	皮膚移植片の拒絶
ファブリシウス嚢摘出ニワトリ	↓↓	OK
胸腺摘出ニワトリ	ほぼOK	↓↓

ニワトリはファブリシウス嚢を摘出すると抗体をつくれず、胸腺を摘出すると皮膚移植片の拒絶が起こらない。抗体産生を担当するBリンパ球と拒絶反応を担当するTリンパ球の存在が、この実験から明らかになった。

その後、クーパー博士らは、ヒトにおいてはBリンパ球が骨髄(Bone marrow、頭文字はB)でつくられることを明らかにしました。また、2種類のリンパ球系列によって適応免疫を制御する基本的な仕組みが、ヒトからヤツメウナギなどの無顎類に至るまで脊椎動物で広く保存されていることを示し、適応免疫の進化的な理解を深めることにも貢献しています。

### 現代免疫学、難病・がん治療にも画期的貢献

クーパー、ミラー両博士の研究成果は、免疫学の基礎的な概念をつくりあげ、これが原動力となって、その後、免疫学は大きな発展を遂げました。自己免疫疾患、アレルギー、慢性炎症性疾患など多くの免疫疾患の病態解明が進んだほか、免疫学を応用した数々の治療薬や診断薬も開発されました。

また最近では、がんに対しても抗体医薬、免疫チェックポイント阻害剤、遺伝子改変T細胞療法など、抗体や免疫細胞を活用した画期的な治療法が開発されて、がん治療をさらに大きく前進させる可能性に期待が集まっています。

いずれも現代免疫学がその力を発揮し、もたらした成果にほかならず、その発展の基礎を築いたクーパー、ミラー両博士の先駆的な研究成果は、これからも広く社会に貢献するものです。