第67回野口英世記念医学賞

野口英世記念医学賞は、野口英世博士が生前に行った研究に関係のある優秀な医学研究に対し、その功績を表彰するものである。

受賞者

筑波大学 医学医療系
医学博士　澁谷　彰

澁谷　彰　博士

研究課題

免疫、炎症疾患の制御を目指した免疫受容体の研究

授賞式

令和6年11月16日　午後2時
野口英世記念感染症ミュージアム
（野口英世至誠館）

受賞研究課題概要

免疫反応は感染症やがんなどから身体を守る一方で、アレルギーや炎症などの病気を引き起こす諸刃の刃ともなります。免疫受容体は免疫細胞の細胞膜上にある蛋白で、侵入した病原体やアレルギー抗原、あるいはがん、炎症などの情報を最初にキャッチするセンサーとなります。したがって、免疫受容体は身体を守る免疫と病気を引き起こす免疫の両方に関与し、ヒトの健康に重要な役割を持っていると言えます。

澁谷博士は、長らく医師として内科臨床の第一線で活躍してきましたが、現在の医学医療では救えない難病の患者の診療を多数経験するうちに、基礎医学研究の重要性に気づきました。そこで、未知の免疫受容体を発見し、その働きを制御することができれば、有効な治療法のない疾患を克服することができるのではないかと考え、基礎医学研究者として免疫学の研究をスタートしました。その結果、DNAM-1 (CD226), MAIR-I (CD300a), MAIR-II (CD300c), Fcα/μR (CD351), Allergin-1 など の新しい免疫受容体を次から次へと発見しました。これらの多くがHLA国際ワークショップにて、新しいヒト白血球分化抗原 (Cluster of Differentiation, CD) として認定されました。

さらに澁谷博士は、遺伝子欠損マウスや疾患モデル動物などを用いて、これらの免疫受容体が、感染症、がん、アレルギー、炎症などの発症を防いだり、あるいは促進したりする働きがあることを解明しました。また、これらの免疫受容体の働きを制御する抗体を樹立し、免疫難病を治療できる可能性も示しました。さらに、大学発創薬ベンチャーを起業するとともに、筑波大学革新的創薬開発研究センターの初代センター長として、難病克服を目指して国内外の製薬企業と共同で抗体医薬を作製し、自らの基礎研究の成果を臨床応用するための開発研究を強力に推進しています。

以上のように、数多くの新しい免疫受容体の発見から臨床応用までを一貫して進めてきた澁谷博士の研究業績は、野口英世記念医学賞にふさわしい類い稀なものであると言えます。

授賞式次第

開式の辞　理事　太田　伸生
選考経過報告　選考委員長　木下タロウ殿
医学賞授与　理事長　倉根　一郎
式辞　理事長　倉根　一郎
来賓祝辞
福島県知事　内堀　雅雄殿
駐日ガーナ共和国特命全権大使　ジェネヴィーヴ・エドゥナ・アパルゥ殿
猪苗代町長　二瓶　盛一殿
筑波大学医学医療系長　高橋　智　殿
祝電披露
受賞者謝辞　澁谷　彰　殿
記念講演　澁谷　彰　殿
閉式の辞　理事　平山　壽哉

医学賞を受賞された澁谷彰博士夫妻

賞牌を受け取る澁谷博士

謝辞を述べる澁谷博士

研究概要ポスター

第67回野口英世記念医学賞を受賞して

澁谷　彰

はじめに

この度は輝かしい歴史のある野口英世記念医学賞を受賞し、身に余る光栄に存じます。選考委員長の木下タロウ先生を始めとして選考委員会委員の先生方、推薦いただいた筑波大学医学医療系長の高橋智先生、並びに野口英世記念会の関係者の皆様には心から厚くお礼を申し上げます。昭和32年の第一回からこれまでの歴代の受賞者は錚々たる日本を代表する世界的な研究者の方々ばかりで、その末席に加えさせて頂いたことは身に余る光栄であるとともに、これを機会に今後も一層精進し、賞に恥じないように社会に還元していかなければならないと身の引き締まる思いでおります。

生い立ち

私は秋田県の出身で、奥羽山脈と出羽丘陵で囲まれた横手盆地で生まれ育ちました。雪の多い土地で、かまくらで知られています。生家の近くには平安時代に当地に勢力を広げた源氏と地元の豪族との戦いであった後三年の役の跡地があります。幼少の頃の私は、しばしば熱を出しては幼稚園や小学校を休んでいたものでした。そのような日は、布団の中から旧家の高い天井を見上げ、その木目が作る模様を日がな眺め、空想に耽ってはまた眠り、一日を過ごしていたことを思い出します。往診の医師からは、「小学校に上がる頃まで生き延びられれば」と言われていたと、その後母からよく聞かされました。白衣や薬や注射さえも身近な幼少期でしたが、長じて高校生になってもなお、両耳の難治性中耳炎で1年ほどの入院生活を余儀なくされ、その後補聴器を必要とする難聴が残りました。

当時は、どこの家でも囲炉裏がありました。そこは家族が集まる団欒の場であった一方で、危険な場所でもありました。近くに住む幼馴染は、囲炉裏の周りで遊んでいるうちに、誤って頭から落ちて炭火で大火傷をおいました。冬には、豆たんや練炭を置き、やぐらを被せて炬燵としていましたが、私はその中に潜り込んで眠ってしまい、一酸化中毒になったことがありました。近くの開業医に運ばれ、御自宅となっている診療所の2階の部屋に一晩寝かされ、すんでのところで命をとりとめたこともありました。野口博士の囲炉裏での事故は伝記の世界だけではなく、身近で現実的なものでした。その一方で、火傷による手指の不自由を乗り越えて、その後世界的な医学研究者となった野口博士は、まさに伝記の中の伝説の人として子供心に大きな影響を残しました。私がその後医学の道に進んだことの背景には、意識はしなくても、同じような境遇－比ぶるほどではないものの、私も多少の身体的ハンディを持つ－で、しかも同じ雪深い東北の地の偉人の存在もあったように思います。

臨床医として

その後、北海道大学医学部に入学し、北の大地での学生生活を謳歌し、無事に卒業して医師となりました。東京にある三井記念病院での研修医生活が始まりました。次から次へと様々な病気の患者さんに出会い、新しい知識と技術を学び、刺激に満ち、充実した毎日

でした。そのうち、アカデミアで専門領域を深く学びたいと思うようになりました。４年も過ぎようとした頃、縁を得て、筑波大学附属病院の血液内科のレジデントとなり、その後講師として大学教員となりました。血液内科の主な対象疾患である白血病や悪性リンパ腫などの血液がんは、治療により劇的に良くなったり、あっという間に悪くなったり、病状がダイナミックに変化する病気です。日夜緊張の連続でしたが、やりがいのある毎日でした。当時の最先端医療であった白血病に対する骨髄移植療法も手探りの中、初めて取り入れました。しかし、どんなに頑張っても治療の甲斐なくお亡くなりになった患者さんも数多くいました。私が主治医として直接担当し、お見送りした患者さんだけでも２００名を超えました。12年間に及んだ臨床医としての生活の中で、医学医療の限界を知らされました。

転機

そのような中で、専門領域の海外の論文を勉強したりするうちに、新たな医療を生み出すには、基礎研究によって新たな医学を切り拓くしかないと気づきました。また、研究は自然の真理を紐解き、知的好奇心を満たしてくれ、また常に世界につながっており、自分の可能性を拡げてくれるものとして魅力的でした。当時、理化学研究所筑波ライフサイエンスセンターにおられた中内啓光先生（その後筑波大学、東京大学教授、現スタンフォード大学教授）は、「何か、誰も見つけていないことを初めて見つけたら、すぐ世界で一番になれるよ」と、きわめて安易で無責任な話をされ、私も「そんなものか」ときわめて安易に納得し、それでは本気で研究をしてみようと思ったのでした。しかし、そのような研究が多忙な臨床医の片手間でできるようなものでもないと思い定め、アメリカに行って一から研究を学ぼうと決心しました。そこで大学に辞表を出したのですが、その時点ではまだ行き先が決まっていませんでした。たぶん順序が逆だったかもしれません。退路を断ったといえば聞こえはいいのですが、楽天的だが計画性がなく、しばしば場当たり的で深く考えない生来の私の性格が、よく表れていたと思います。基礎研究のトレーニングも受けたことのなかった私が、それは無謀だと周りの多くの人の反対もある中で、筑波大学での職を辞し、2歳になる長男と妻と一緒に渡米しました。３ヶ月したら38歳になる１９９３年春のことでした。

医学賞受賞された　澁谷博士

DNAX分子細胞生物学研究所

DNAX分子細胞生物学研究所は、米国のカリフォルニア州パロアルトにあるスタンフォードリサーチパークにありました。分子生物学の開拓者であり、ともにノーベル賞受賞者でもあったアーサー　コンバーグ博士やポール　バーグ博士らが設立した免疫学研究所でした。多くの著名な研究者がいる有名な研究所のわりには、2階建ての小さな建物であったのは意外でした。私は、当時その領域で日の出の勢いにあったルイス　ラニアー博士（その後、カリフォルニア大学サンフランシスコ校教授）に師事するために、インター

ネットがまだなかった時代にＦＡＸで手紙を送り、さらに渡米して直接インタヴューを受けたりして、何とか研究員として研究室に入れて頂いたのです。ここで、私の第２のキャリアは始まりました。私に与えられたテーマは、免疫細胞の一つであるナチュラルキラー細胞の活性化を担う未知の免疫受容体タンパクを見つけることでした。知識も経験もない初心者には、とてつもなくハードルが高いプロジェクトでした。研究所内の多くの研究者と議論しながら、昼も夜も、ひたすら実験に没頭しました。片道切符の戻る先の当てもない中で、研究成果を出さねばならないという必死の思いもありました。しかし、それ以上に本当のサイエンスというものを肌で理解し、その面白さに目覚めたのです。一つの実験データを見せるとラニアー先生は、次はこのような実験をしてはどうかと、次から次へと助言をくれました。しかし、ラニアー先生のような人が言うのだから正しいだろうとその通りにやっても、必ずしも結果は予想通りとなりませんでした。自然の本当の姿は、人智を超えているところにあることを学びました。３年経った１９９６年、やっと目的とした免疫受容体を発見し、DNAM-1 と命名し、報告することができました。この発見が私のその後のライフワークにつながるとは、当時予想もしていませんでした。この間、学んだ免疫学、細胞生物学、分子生物学、生化学の技術と知識と、そして何より真摯に科学することの楽しさと重要性を知ったことは、その後の研究者としての私の基盤となり、財産となりました。

恩師のラニアー博士と妻の恩師のオガラ博士と日光で

免疫システム

免疫は、〝疫（病）から免れる〟という意味を語源としており、ウイルスや細菌などの病原体から身を守ることを意味しています。しかし、これがどのような仕組みによるものかという特に近年の分子細胞生物学を用いた研究によって、免疫は必ずしも病原体ばかりでなく、自分の体（自己）と自分以外の宇宙空間のすべてのもの（非自己）を識別し、自己に侵入した非自己を排除する生体防御システムであることがわかってきました。たとえば、花粉や食物などのアレルギー抗原や移植臓器など、さらにはがん細胞までも非自己として認識します。自己と非自己の識別機構に異常が生じれば免疫が自己組織を攻撃する様々な自己免疫病を発症させます。種々の原因で生じる発熱などを伴う急性炎症あるいは慢性炎症などもまた免疫反応です。

免疫反応を担う免疫細胞（血液中にある顆粒球やリンパ球などの白血球がこれに相当する）は骨髄で作られ、全身をくまなく巡る血管やリンパ管を経由して全身のいたるところに到達してそこに留まったり、また循環を繰り返したりしています。免疫細胞は、全身のどの臓器、組織にも例外なく存在することから、免疫はどの臓器の疾患にも関与しうることが容易に想像できます。

基礎研究者として

渡米してから3年半後の１９９６年の夏、帰国し、幸いにも岡山大学の中山睿一教授（免

疫学）の教室で講師として、１９９８年には理化学研究所から筑波大学教授となっていた中内啓光先生の研究室に助教授として採用して頂きました。２００１年には理化学研究所での免疫アレルギーセンターの発足に伴い、自分の研究室を立ち上げることができました。２００３年に筑波大学で教授に昇任してからは、大学院生をはじめとした仲間も徐々に増え、その後研究室は最多で40名近い規模になりました。

私の研究室では、DNAM-1 が病気の発症にどのような役割をもつかなどを解明することに取り組むと共に、これに次ぐ新しい免疫受容体を発見し、免疫反応における役割を明らかにすることに目標を絞りました。免疫受容体は、細胞外からの刺激（情報）をキャッチして細胞内に伝達し、免疫細胞を活性化します。いわば、免疫反応の起点となっています。したがって、この免疫受容体の働きを制御できれば、様々な疾患に対する革新的な治療法の開発に繋がる可能性があると考えたからです。

よく柳の下に二匹目のドジョウはいないと言われます。しかし、様々な手法を用いて見つけることができました。それも二匹で止まりませんでした。しかし、これらがどのような働きを持つかは、調べてみなければ誰にもわかりません。まして病気にどのように関わっているかなど、到底予想はつきません。自然の本当の姿は、人間の頭で考えてわかるほど、単純なものでないことは、DNAX 研究所で学んだことでした。謙虚に、ただひたすら実験を重ね、その結果を冷静に、また客観的に考えていくしかありませんでした。その結果、新しく見つけた免疫受容体は、どれもユニークな働きを持ち、様々な重症疾患に関与することが明らかとなってきました。幸運としか言いようがありませんでした。

２０００年には、IgM 抗体の受容体を初めて見つけ、Fcα/μ 受容体（CD351）と命名しました。これは、20年以上にわたって多くの研究者が熾烈な競争をして探し求めていた免疫受容体でした。その後の研究で、本受容体が肺炎の原因菌として最も多い肺炎球菌などの莢膜を有する細菌に対する免疫反応や、毒素を産生する大腸菌などによる敗血症を制御することを明らかにすることができました。２００３年には、顆粒球やマクロファージなどの骨髄球系細胞に発現する2つの免疫受容体を発見し、MAIR-I（CD300a）, MAIR-II（CD300c）と命名しました。その後、これらが敗血症や炎症性腸疾患などを制御することを明らかにしました。最近、MAIR-I が脳梗塞などの虚血性疾患など、免疫疾患とは関連がなさそうな疾患にさえ重要な役割をになうことを見出しました。免疫システムの奥深さに今更ながら驚かされました。２０１０年には、すべてのアレルギー発症に最も重要な役割をもつマスト細胞に発現する免疫受容体を発見し、Allergin-1 と命名しました。これは、マスト細胞からのヒスタミンなどの化学物質の放出を強力に抑制することを見出しました。さらに、２０１９年には、アトピー性皮膚炎の自然発症モデルマウスの原因遺伝子として Clec10a という免疫受容体の遺伝子変異を同定しました。Clec10a はダニによるアトピー発症に重要な役割を担うことを明らかにしました。

研究室メンバーと筑波山頂で

疾患制御に向けて

これまでの研究成果を社会に役立てるために、２０１８年に大学発スタートアップTNAX Biopharma 株式会社を創業しました。発見した免疫受容体を標的とした抗体医薬を開発する会社です。名称は Tsukuba Nobel Antibodies Express に由来します。第２のキャリアをスタートしたDNAX にも重なり気に入っています。当時の仲間たちが、笑ってくれるのもうれしく思います。２０１９年には、筑波大学国際産学連携本部に革新的創薬開発研究センターを設置しました。製薬企業との共同研究を推進することを目的としています。これで、基礎研究（大学研究室）からその成果を創薬に向けて育てる産学共同研究（革新的創薬開発研究センター）、さらに創薬開発研究（TNAX Biopharma）へと連結させる体制を築くことができました。

現在、DNAM-1 に対する抗体医薬の開発を進めており、２０２５年春からヒトを対象とした臨床試験（Ｐ１）を米国で開始できるところまできました。これは始めに難病である潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患に対する治療薬となる予定ですが、その他の炎症性疾患や臓器線維症など、より多くの難病の患者さんに役に立てることができるのではないかと期待しています。

また、CD300a に対する抗体医薬の開発も進めているところです。これは脳梗塞を対象としています。脳梗塞の患者数は毎年、国内でおよそ30万人、死亡者数はおよそ６万人であり、その医療費は年間１兆４５２億円に昇ります。世界では毎年７８０万人の膨大な人が発症すると報告されています。生存者であっても、その後遺症である神経障害による肉体的、精神的、社会的な質（QOL）は著しく低下します。医学的、経済的、社会的なあらゆる面で、脳梗塞に対する革新的な治療法の開発が求められているところです。この抗体医薬によって寝たきりのない健康長寿社会の実現に少しでも貢献できればと考えています。

おわりに

臨床医を辞めて基礎研究者としてDNAX研究所で研究を開始してから30年を超える歳月が経ちました。やっと、その最初の研究成果が、当初の目標通り、患者さんの役に立つ日が近づいてきています。これまで、多くの方々に出会い、その場、その場でご指導、ご支援を頂いてきました。これらの出会いはいずれも私にとって、かけがえのないものとなっています。この場を借りて、深甚の謝意を表したいと思います。また、私の研究室で共に研究をしてきたスタッフや大学院生は、計２００名を超えました。これまでの研究成果は、偏に若い彼らの努力によるものであることを記し、感謝したいと思います。そして、幼子を連れて共にアメリカに渡った妻は、同じようにDNAX 分子細胞生物学研究所で免疫学研究を行い、帰国後から現在まで同じ研究室でともに研究をしてきた共同研究者でもありました。今回頂戴した野口英世記念医学賞の栄誉は、妻と二人で分け合いたいと思います。二人で研究成果が本当に難病の患者さんの助けになるところを是非、見届けたいと願っています。

野口英世記念館で家族とともに