



福井大学医学部分子遺伝学分野

菅井 学

昨年3月より、大学院生時代から住み慣れた京都を離れ、福井という土地で新たに研究室を主宰する機会に恵まれました。福井大学医学部のキャンパスは他の学部とは離れた場所にあり、福井を代表する河川、九頭竜川を渡るとその全貌が見えてきます。九頭竜川は、自然で濾過された白山山系の雪解け水が流れ込む清流で、鮎の美味しいことで知られ、漁が解禁される季節にはたくさんの釣り人で賑わいます。また九頭竜川の古名、黒龍川に由来する日本酒「黒龍」の蔵元も近く、日本酒好きな方を惹きつける魅力的な立地にあります。基礎研究棟の5階にある私の研究室から見える景観は、遠くまで視界が開け、研究で煮詰まった頭をリフレッシュするには最適です。このように医学部キャンパスは、豊かな自然を満喫しながら研究するにはこの上なく恵まれた環境です。福井大学医学部は、福井医科大学として1980年4月に開学し、2003年に旧福井大学との統合を経て、現在の大学組織になりました。このように比較的新しい大学ですが、既に36年の年月が経っています。私の所属する分子遺伝学分野（旧医化学第一講座）は、初代教授である武藤明先生、二代目教授である横田義史先生が発展させてこられた教室であり、私が三代目となります。横田先生とは旧知の間柄であり、その科学者としての姿勢は強く印象に残っています。横田先生は、その時代における本質的な問題にじっくりと挑戦する科学者でした。私も横田先生の姿勢を引き継いで、小事にもこだわりながら、しかし大きな方向性を見失うことなく、物事の本質に迫る研究に邁進したいと考えています。

私は、獲得免疫細胞（T細胞やB細胞といった抗原特異的受容体を遺伝子再構成によって準備する細胞）の分化や活性化、機能発現の制御機構に興味を持って研究を続けてきました。私の研究者としてのスタートは、京都大学医学研究科において本庶佑先生のもと、近藤滋先生（現大阪大学）とともに「クラススイッチ組換えの分子機構の解明」を目指すプロジェクトに参加したことから始まりました。クラススイッチは、スイッチ領域と呼ばれる繰り返し配列間で起こる組換え反応であることから、相同組換え反応の関与も想定され、その分子機構の理解には、クラススイッチ特異的因子の同定が必要でした。そのため私たちは、世界中のB細胞研究者による熾烈なクローニング競争に加わるようになりました。たくさんの研究室から、おそらくクラススイッチには関与していないと思われる遺伝子のクローニングが報告される中で、私たちの研究チームは、奇跡的にスイッチ誘導因子であるAIDのクローニングに成功しました。この時、本質的に重要な問題に取り組む場合に

は、たとえ実現可能性が低いと思われる研究テーマであっても決して諦めず、目の前の課題を一つ一つ解決することの大切さを肌で感じることができました。大学院修了後、京都大学遺伝子実験施設の清水章先生の研究室に移り、IgEやIgAへのクラススイッチ組換えを制御する分子機構や、クラススイッチ組換えにおけるAIDの役割などを明らかにしました。

最近では、細胞の増殖と分化との関係に興味を持って研究を進めています。細胞増殖は、すべての細胞が持っている基本的な性質ですが、細胞が分化する際には細胞増殖の変化を伴うことも広く知られています。この時見られる細胞増殖の変化が、単に分化に付随した現象ではなく、細胞分化制御に積極的に関与する可能性を検索しました。その結果活性化B細胞では、細胞増殖の変化に先立って、ミトコンドリア活性が変化することを見出しました。この変化は、ミトコンドリアで発生する活性酸素量の違いを生み、発生した活性酸素はミトコンドリアでのヘム合成を抑制することも見出しました。この時、活性化B細胞内で合成されるヘムは転写因子Bach2の機能を抑制します。したがってミトコンドリア活性の低い活性化B細胞では、発生する活性酸素量が減少した結果、ヘムの合成が促進し、合成されたヘムがBach2機能を抑制することによって、形質細胞への分化が促進されることが明らかになりました（図1）。反対に、ミトコンドリア活性の高い活性化B細胞では、ヘム合成が抑制されるため、Bach2機能が維持されクラススイッチ組換えが誘導されます（図1）。このように活性化B細胞では、細胞増殖能の変化に伴うミトコンドリア活性の変化が、最終的に細胞内で合成されるヘムの量に変換され、細胞分化の方向を制御するシグナルとして機能してい

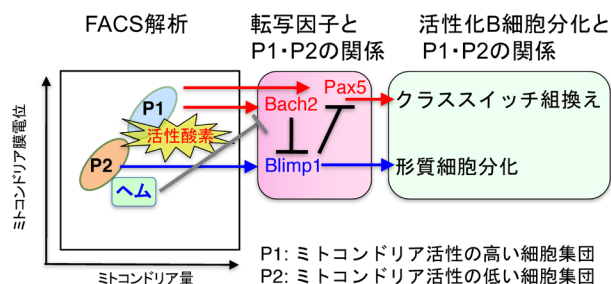
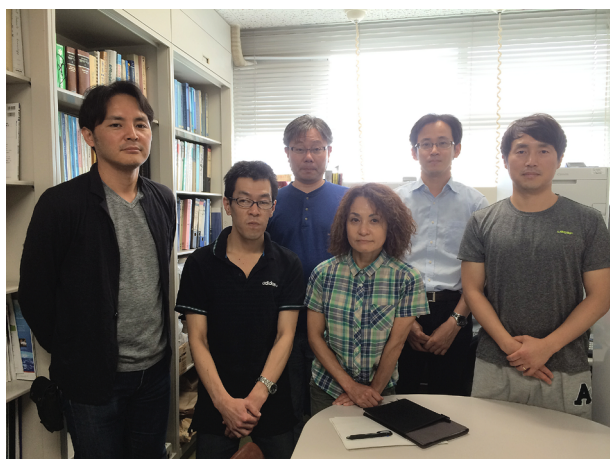


図1 活性化B細胞のミトコンドリア状態のFACS解析
活性化B細胞をミトコンドリア量・膜電位をモニターする蛍光色素で染色してFACS解析した。大きく二つの細胞集団に分けられたため、それぞれの分布する領域ごとにP1、P2と名付けた（医学のあゆみ、257巻13号、p. 1327の図1より改変）。



平成28年7月，研究室メンバー。後列右から3番目が筆者。

ることが明らかになりました。私たちはこのメカニズムの

一般性を他の細胞系列を用いて調べています。さらに，ミトコンドリア活性に依存して変化する代謝産物の中から，分化制御にかかわるものを検索しています。これらの知見をさらに発展させ，B細胞活性化に伴って分化してくる様々な細胞（短期生存形質細胞，長期生存形質細胞，IgM型記憶B細胞，クラススイッチ型記憶B細胞）への分化が生体内でどのように調節されているのかという未解決な問題を解くための研究も進めています。

今後も同様の視点からの研究を発展させ，活性化B細胞を様々な細胞系列に振り分けるしくみを明らかにし，生体内で起こっている細胞分化制御機構と免疫反応制御機構の理解に貢献したいと考えております。もし私たちの研究にご興味のある方がいらっしゃいましたら是非ご連絡ください（msugai@u-fukui.ac.jp）。ともに研究を行ってくれる勇気と情熱を持った若い力を求めています。