

# 第51回 小島三郎記念文化賞

## 瀬谷 司博士 推薦の辞

かさ はら まさ のり  
**笠原 正典**  
 Masanori KASAHARA

この度は第51回小島三郎記念文化賞という大変  
 栄誉ある賞を本研究科の瀬谷司特任教授に授与して  
 いただき、誠にありがとうございます。選考委員の  
 皆様をはじめ、財団関係者各位に心よりお礼を申し  
 上げます。

瀬谷博士は1976年に北海道大学医学部を卒業さ  
 れた後、村尾誠教授が主宰しておられた第一内科に  
 進まれ、そこで臨床研修を受けられた後、北海道大  
 学薬学部において長澤滋治助教授のご指導の下に自  
 然免疫、特に補体の研究を行われ、薬学博士を取得  
 されました。その後、米国ワシントン大学のJohn  
 Atkinson教授の研究室に留学されて、膜型補体制  
 御因子CD46の同定という特筆すべき成果を挙げら  
 れました。1987年には、大阪府立成人病センター  
 研究所に帰国先を得て、CD46に関する研究を継続  
 されました。1994年からは、大阪府立成人病セン  
 ター総長をされていた豊島久真男先生のご指導を受  
 けて抗がん免疫アジュバントの開発を志し、Toll様  
 受容体(TLR)の非自己識別と免疫応答の解析を通

じてTLRのI型インターフェロン誘導経路を同定  
 しました。2004年に医学研究科教授として母校に  
 戻られてからは、精力的にアジュバントの開発を続  
 けておられます。

瀬谷博士の業績は多岐にわたっておりますが、大  
 きく三つに分けられます。一つはCD46に関する研  
 究です。博士が研究を開始された当時、自然免疫は  
 非特異的に微生物や異物を貪食して排除すると考え  
 られておりました。このような中で、瀬谷博士は自  
 然免疫による微生物認識の法則性を分子論的に証明  
 することにチャレンジされました。この過程でCD46  
 という補体阻害性の膜分子を発見しました。ヒト補  
 体は自己細胞を傷害いたしません、CD46を特異  
 的抗体で阻害しますと、補体が沈着して細胞傷害を  
 きたすことを示しました。この成果は、補体の非自  
 己標識は同一膜面上に存在するCD46によって制御  
 される分子反応であり、結合した補体を貪食細胞が  
 見て非自己と認識するという新しい概念の確立に繋  
 がりました。瀬谷博士が作製されたヒトCD46の阻



小島三郎記念文化賞贈呈式全景

害抗体は世界的にも広く使用されることとなり、その後の研究の発展に大きく寄与しました。

業績の二つ目は、TLRに関する研究です。貪食の誘導機構は補体・抗体のオプソニン作用から解明されましたが、微生物感染が大量のサイトカインやインターフェロンを誘導する自然免疫の仕組みは分かっていませんでした。1997年にJanewayとMedzhitovがハエTollのオーソログをヒトで同定して、TLRの微生物成分認識能とサイトカイン誘導能を報告しました。このような膜蛋白質による微生物のパターン認識の研究は21世紀に入って爆発的に進みました。瀬谷博士のグループはヒトTLRの阻害抗体を作製し、機能同定を進めました。TLR3にインターフェロン誘導活性があることを初めて証明したのは瀬谷グループの松本美佐子博士です。瀬谷グループによって作製されたヒトTLR3抗体は標準抗体として世界中で用いられております。また、同じく瀬谷グループの一員であった押海裕之博士はyeast two-hybrid法を用いてTLR3、TLR4の下流で機能するTICAM-1、TICAM-2と呼ばれるアダプター分子を同定し、これらの分子はサイトカインだけでなく、インターフェロンを誘導する新規経路のアダプターであることを証明しました。その後、細胞内のウイルスセンサーRIG-I/MDA5が京都大学の藤田尚志博士のグループによって発見されるに及んで、TLRのインターフェロン誘導経路の意義はウイルスの検知にあるのではなく、樹状細胞の活性化と獲得免疫へのリンクにあるという免疫学における新発見に繋がりました。2003年にNature Immunologyに発表

された松本、押海両博士の論文はこの新発見の嚆矢となったことが認められて、800回近く引用されております。

瀬谷博士の三つ目の業績は、免疫の増強剤であるアジュバントの開発です。アジュバントは古くからワクチンやがん免疫増強などに使用されてきましたが、大量のサイトカインの発現を誘導するため毒性の問題がありました。TLRのインターフェロン誘導経路の発見と樹状細胞の活性化は、アジュバントの本質がサイトカインの誘導にあるのではなく、細胞性免疫の起動にあることを示しました。現在、瀬谷博士のグループはサイトカイン毒性の無い免疫アジュバントとしてTLR3だけを選択的に活性化するARNAXを開発されています。これによりがん免疫、ワクチン免疫学に大きなインパクトを与えていることは周知のとおりですが、この成果が上に述べたような地道な基礎研究から生まれたことに対し、心から敬意を表する次第であります。

以上に述べた瀬谷博士の業績は、その時々的重要な課題を的確に把握し、その解決に全力を傾注された成果です。自然免疫という大きなテーマのもとで、連続性をもった高いレベルの研究が行われ、その成果が今日の最先端のがん免疫療法に貢献していることは素晴らしいことであると考えます。伝統ある小島三郎記念文化賞の受賞者に瀬谷博士をご選考下さいました選考委員会の諸先生、理事の方々のご慧眼に敬意を表しますとともに、貴財団の益々のご隆盛を祈念して、推薦の辞とお礼の言葉とさせていただきます。