

## 授賞業績

# インターロイキン6の発見から 疾患治療への応用

岸本忠三博士 1939年5月7日生まれ(71歳) 大阪大学名誉教授、元総長

平野俊夫博士 1947年4月17日生まれ(63歳) 大阪大学教授、医学系研究科長・医学部長

## 概要

私たちの体は、外部から侵入してきた細菌やウイルスなどを察知し、これを排除する「免疫」という仕組みを持っています。免疫は、リンパ球(T細胞、B細胞)、マクロファージなどさまざまな細胞が係わる複雑なシステムですが、細胞同士の情報を伝達するのに重要な役割を果たしている物質がインターロイキンです。岸本忠三博士と平野俊夫博士は、抗体を作るのに重要な役割を果たしているインターロイキン6(IL-6)を純化し、1986年に遺伝子のクローニングに成功しました。また、両博士は、IL-6には多種多様の機能があることを解明し、こうした研究成果は生命科学の進歩や炎症性疾患治療薬の開発などに貢献しました。

## 免疫細胞の指令を伝達する物質を探す

一度病気にかかると体に抵抗力ができるなど、人の体が持つ免疫の働きは古くから知られていました。そして、近代医学は、免疫機構の解明を目指す研究者の挑戦から始まりました。19世紀末、北里柴三郎とドイツの医学者ベーリングは、破傷風やジフテリアの血清療法の研究から感染症にかかると体内にその病原体を攻撃する物質が生じることを発見。免疫における抗原とそれを認識し排除する抗体の概念が確立しました。同じ頃、ロシアの微生物学者メチニコフは血液中の白血球が細菌など病原体を攻撃する「食菌作用」を提唱するなど免疫学の基礎が生まれました。

20世紀に入ると抗体の物質としての特徴が明らかになると同時に、人の免疫は広い意味で白血球の仲間であるリンパ球、マクロファージ、樹状細胞など、多様な細胞が係わる複雑なシステムであることが明らかになりはじめました。そして、免疫機構の本質にかかわる研究が急速に進んだのは、1960年代後半のことです。リンパ球はT細胞とB細胞の2種類があることが発見され、両者が互いに情報を伝え合うことで多種多様な抗体が効率よく作られていることも明らかになったのです。情報伝達のメカニズムを明らかにすることで、複雑な免疫を知ることに繋がります。細胞同士の情報伝達に使われるタンパク質のことをサイトカインといいますが、なかでも免疫に深く関わっているインターロイキンの研究に世界中の研究者が競って取り組みました。

1969年に大阪大学大学院医学研究科を修了した岸本博士が目指したのも、すでに熾烈な競争が始まっていた免疫学でした。きっかけは医学部5年生のときに日本

の免疫学研究の草分けともいえる故山村雄一博士の講義を聞いたことだったといえます。自分の体を病原体から守るはずの免疫が反乱し、自分の体を攻撃してしまう自己免疫疾患の話に引き込まれたのです。

岸本博士は、1970年から4年間、米国・ボルチモアにあるジョンズ・ホプキンス大学で免疫グロブリンEの発見者として知られる石坂公成教授(2000年第16回日本国際賞受賞者)の下で研究しました。帰国後は、大阪大学医学部助手となりましたが、75年に岸本博士の研究に注目していたスローン・ケタリングがん研究所長のロバート・グッドの下で3ヶ月間研究することができました。短期間ではありましたが、その間にT細胞から発せられB細胞に抗体を作らせる新規インターロイキンの候補物質を発見。研究成果は、英国の科学雑誌『Nature』に投稿し掲載されました。

## 苦労の末、遺伝子クローニングに成功

順風満帆のようですが、じつは岸本博士にとって研究のはじめにすぎませんでした。サイトカインの特徴は1種類で多様な機能を兼ね備え、しかも作用が重複する仲間が多いこと。発見した物質の生理活性を調べても、本当に新規の物質なのかを証明するのが困難なのです。学会は、物質を作り出す遺伝子が単独で取り出されること(クローニング)によって、はじめて新規物質として認知するようになっていました。

発見した物質の遺伝子を探し始めた岸本博士にとって追い風となったのは、1982年に大阪大学に生命科学研究の拠点となる細胞工学センターが設立されたことです。翌年、センターの教授となった岸本博士がパートナーとして招き入れたのが平野博士です。平野博士は、1972年に大阪大学医学部を卒業し、免疫学を学ぶた

めに米国・ボルチモアにある米国立衛生研究所(NIH)に留学、岸本博士とは米国時代からの知り合いでした。しかも、平野博士は帰国後、大阪府立羽曳野病院、熊本大学医学部などで研究を続け独自にインターロイキンを発見、そのクローニングに取り組んでいたのです。

両博士は、研究手法に当時の最先端の遺伝子工学を取り入れ、遺伝子探しを続けることになりました。なかなか思うような成果は得られず、地道な実験をくり返す毎日が何年も続き、ときには挫折感を味わうこともありました。1986年の5月について特定の遺伝子を捕まえることに成功しました。そして、1988年の国際会議において両博士がクローニングした物質にインターロイキン6(IL-6)という名称がつけられました。

### 研究成果を関節リウマチ治療薬に応用

遺伝子のクローニングに成功すると遺伝子組み換え技術によって、純度の高いIL-6を得られるようになり、その作用メカニズムの解明も進みました。両博士を中心とした研究グループはIL-6の受容体の構造を解明。さらにIL-6の情報を細胞内の核に伝える細胞内シグナルを明らかにするなど、IL-6のメカニズムについて重要な論文を次々と発表し世界の研究をリードしました。

両博士にとって幸運だったのは、研究が進むにつれ、

IL-6は抗体産生を増強するだけでなく、多種多様の機能を持つことが明らかになったことでした。体内に急性の炎症が起きたとき肝臓内に生じるタンパク質(CRP)の産生を促す作用、ケガをしたときに血をかたまりさせる血液成分の血小板を増やす作用、心臓の筋肉を肥大させる作用など、研究すればするほど新たな機能が発見され、医学の進歩に貢献することができたのです。

なかでも特筆すべきは、IL-6が自己免疫疾患の代表ともいえる関節リウマチの発症に関与していることが明らかになったことでした。両博士は、研究の初期段階からIL-6が体内の炎症反応と深く関わっていることに注目していましたが、関節リウマチ患者の関節液中にはIL-6が多量存在することが明らかになったことで、その発症メカニズムについて重要な成果を得ることができました。

両博士は現在も精力的に研究活動を続けています。岸本博士は、基礎研究を基に製薬企業と共同でIL-6の作用を阻止する抗体医薬トシリツマブを開発。2008年に日本で承認されて以来、現在は欧米をはじめとして世界70カ国で承認されています。平野博士は、自己免疫病の発症機構を明らかにするとともに、魚類の初期発生においてIL-6が必須の働きをしていることを発見しました。IL-6発見からはじまった研究は、いまでは最新医療から生命科学まで裾野を広げつつあります。

### リンパ球が産生するインターロイキン6の作用

