

1. はじめに

2018 年度 Funai Overseas Scholarship 奨学生の大岸誠人と申します。2018 年 9 月から 2024 年 5 月までロックフェラー大学博士課程に在籍しておりました。PhD を取得後、2024 年 6 月から現在までスタンフォード大学 Chris Garcia ラボにてポスドクとして研究に従事しております。スタンフォードに移ってから早くも一年近くが過ぎ去ってしまいました。

2. スタンフォードでの研究以外の諸々

今年一月には NCI F99/K00 Awardee の研究発表会でベセスダの NIH キャンパスに行って来ました。大したことはしていませんが Organizing committee として招待講演者の選考や口頭発表演題の選考などに関わらせてもらいました。また、Casanova lab 時代に発表した PD-1 と B 細胞性免疫についての論文に対して、UJA という日本人研究者の会から Outstanding Paper Award をいただくことができました。その受賞発表のために 4 月にはオハイオ州のシンシナティ小児病院の講堂まで行って来ました。カリフォルニアからオハイオまでは絶妙に飛行機の乗り合わせが悪く移動は大変でしたが、ヒトオルガノイド研究が盛んで日本人 PI も多いということで、来たるべきジョブハントの際には要チェックだと感じました。



今年一月の NCI F99/K00 Meeting より。

3. 研究

細胞選択的免疫抑制についてのプロジェクトはラボのもう一人のポスドク（Q 君）と共同筆頭という形で論文を進めています。Q 君は関連する別のプロジェクトでもう一つ単独筆頭で論文を書いているので、こちらの免疫抑制の論文のほうでは今のところ僕の名前のほうが前に来るという予定になっています。ボスと Q 君との三者面談が入ったときには「何事？」と思いましたが、Authorship をめぐっての話し合いでした。とりあえず円満に解決してよかったです。この際共同筆頭でも全然構わないので、なんとか大きな論文を出したい、そしてバズりたい…という気持ちです。8 月頃までには投稿までもっていければと思っていたのですが、ヒトの細胞やオルガノイドでは非常に良いデータが出ているものの、マウス実験のほうはなかなか期待したほどの効果が出ていません。どうもマウスの受容体とヒトの受容体の構造的な違いが原因で、マウスに投与するほうのタンパク質が十分な細胞選択性を発揮できていないことが原因のようです。この壁さえ超えれば論文まで王手がかかる、という状況なので非常に歯がゆいところです。選択性を上げるためのタンパク質工学の様々なテクを学ぶいい機会になっていることは間違いありませんので、これも勉強と思うことにします。

シグナル Mix & Match による T 細胞リプログラミングについてのプロジェクトもそれなりに進んできました。まずは、免疫系の制御に重要な JAK/STAT シグナルを駆動させるサイトカインと呼ばれる一群のタンパク質群のなかでも代表的な 4 種類を改変し、T 細胞選択的に送り届けることができるようになりました。試験管内での評価では、T 細胞にこれらのシグナルを与えることで、過去に報告はあるものの普通とは言えないような特性を強く引き出せることが見えてきました。ということで、ラボのもう一人のポスドク（Y さん）にマウスのメラノーマ CAR-T モデルを教えてもらい、というか CAR-T のあたりはほぼやってもらい、腫瘍内に入った CAR-T 細胞たちがこれらの T 細胞選択的サイトカイン存在下でどのように変化するかをプロファイリングする系を立ち上げています。プロファイリングは高次元フローサイトメトリーに加えて、ParseBio の scRNASeq も取り入れるべく検討を進めています。最終的な目標は、これらの T 細胞選択的サイトカイン同士を連結することで、単一細胞上でのシグナル経路の Mix & Match を実現すること、そして T 細胞の何らかの新たな特性を引き出すことです。n

4. 最後に

初めの数か月間は手探り状態すぎて本当に成果が出るのだろうかという重圧と不安を感じていましたが、今年に入ってから急展開が続き一気に論文が見えてきました。PhD の時にも初めの一年間はほぼ何の成果もなかったことを改めて思い出しました。こうして考えてみると、研究成果は非線形的ではありますが、それでもかいた汗の量に対して単調に増加する関数であることは間違いありません。ということで今日も新たなタンパク質を求めて精製に励みます。このような貴重な経験を得る機会を与えてくださっている船井財団の皆様方にあらためて感謝申し上げたいと思います。