受賞者の声

若き研究者へ贈る言葉

荒瀬　尚 博士
大阪大学 教授

『新たな発見を目指して』

早いもので研究に携わって四十年近くになりますが、その原動力は常に新たな発見への探求心です。実験から予想もしなかった結果が現れ、誰も知らなかった仕組みが少しずつ見えてくる――その瞬間ほど、研究者として胸が躍ることはありません。一方、ＡＩの進化は著しく、問いかければ研究計画までも立ててくれる時代になりました。しかし、いまでもＡＩに聞くと「論文にならない」「面白くない」と一蹴される現象から始まった、「ネオセルフ」発見の経緯を紹介します。

まだ独立する前になりますが、私はナチュラルキラー細胞の抑制性受容体 KIR2DL1 を介した病原体の免疫逃避機構を研究しておりました。その過程で KIR2DL1 が認識する MHC クラスⅠの一つの HLA-C をほとんど発現しない細胞株に気づき、未知の MHC クラスⅠ発現制御機構があると考えました。そこで、テクニシャンと私の二人で HLA-C 高発現細胞から cDNA ライブラリーを作り、発現クローニングによってその誘導分子の探索を始めたのです。失敗のリスクが高い一方、未知の分子に出会えるかもしれないという期待が、当時の私には大きな魅力でしたが、最近のＡＩに聞くと面白くないテーマとのことです。

幸運にも HLA-C の発現を誘導する分子をクローニングできましたが、得られたのは予想外にも MHC クラスⅡの一つの HLA-DR でした。驚くと同時に、何か新しい現象を捉えたのではないかと期待が膨らみました。MHC は免疫学において最も研究され尽くされた分子であり、両者の発現は無関係というのが常識です。この矛盾の解明には苦労しましたが、最終的に判明したのは、MHC クラスⅡによって誘導されるのは正常な MHC クラスⅠではなく、通常は細胞表面に出ないミスフォールドした MHC クラスⅠという事実でした。これは、MHC クラスⅡのペプチド結合溝に未成熟タンパク質の非構造領域が結合することで、細胞内分子をペプチドに分解させずタンパク質のまま細胞表面へ運ぶという、MHC クラスⅡのシャペロン様機能がもたらす現象でした。当初の目的からは大きく外れた結果でしたが、新たに見つかったシャペロン

様機能に面白さを感じ、MHC クラスⅡが提示する異常タンパク質を「ネオセルフ」と名付けて研究を続けました。しかし、そこからも暗中模索の連続でした。

それでもネオセルフは自己免疫疾患で産生される自己抗体の標的となること、さらに、T細胞がネオセルフを特異的に認識し、SLEなどの自己免疫疾患ではネオセルフ応答性T細胞が著しく増加し、自己免疫応答に重要な役割を担うことが分かりました。また、ネオセルフは、MHC クラスⅡのペプチド提示に必要なインバリアント鎖の発現が低下すると提示され、その誘因の一つがEBウイルスなどの持続感染ウイルスの再活性化であることも明らかになってきました。

「T細胞は MHC 分子に提示されたペプチドを認識する」というのは長年の免疫学の定説であり、あらゆる研究の大前提でした。しかし実際には、MHC クラスⅡは細胞内タンパク質全体をネオセルフとして提示し、T細胞は通常のセルフペプチドとネオセルフを厳密に識別していたのです。私自身も既存概念に縛られ、ネオセルフがT細胞に認識されていると明らかにするまでには多くの歳月を要してしまいました。



しかし、誰も見たことのない現象に出会い、その意味を自分の手で解き明かしていくことこそ、研究の醍醐味です。ナチュラルキラー細胞から始まった研究が、予期せずT細胞によるネオセルフ認識という新たな概念へと結実しました。ネオセルフの機能には今なお未解明な点が多く、次に何が分かるのかを考えるだけでも楽しみでなりません。

AIは極めて優秀で、膨大な文献を学習しており、人間の頭脳を超えているのは明らかです。私自身もAIを様々な用途に活用しております。しかし、既存の枠組みから外れた「ネオセルフ」のような予期せぬ生命現象をAIが見出すことはできません。AIが「面白い」と言ってくれる研究ばかりを追っていては、真に新しい発見の機会が失われる可能性があります。既存概念にとらわれず、目の前の実験結果を―たとえそれが予想外のものであっても―真摯に見つめ、新たな発見を追い求める姿勢こそが、これからの研究者に何より求められていると信じています。