

医学博士岸本忠三君の「インターロイキン6 (IL-6) に関する研究」  
に対する授賞審査要旨

抗体は生体の免疫の働きにおいて中心的役割を担う分子であり、生命の存続に必須である。抗体はBリンパ球によって作り出されるが、Bリンパ球が抗体産生細胞へと増殖・分化するプロセスにはTリンパ球の存在が必要である。一九六〇年代の終わりに抗体産生におけるT-B細胞間相互作用が発見されて以来、Bリンパ球に抗体産生を指令する分子の本体は何かと言ったことが、免疫学の中心課題の一つであり続けてきた。

岸本君の研究は、この抗体産生を指令する分子（現在ではインターロイキン6と呼ばれる）を発見し、その構造を決定し、抗原で刺激されたBリンパ球が抗体産生細胞に増殖分化するプロセスの全貌を明らかにしたものである。この結果は、免疫学では古くからの問題であった「ウィルスなどの抗原が侵入したとき生体はどの様にして短時間の間に大量の抗体を作り出すことが出来るのか」という問いかけに解答を与えることになった。

岸本君のその後の一連の研究により、この分子が単に抗体産生に必須であるのみならず、造血・炎症防御にも必須の分子であり、IL-9は生体防御に中心的な役割を担う分子であることが明らかとなった。即ちIL-9は血小板を作らせるトロンボポエチン様作用をもつこと、炎症時に肝細胞に種々の急性期蛋白を作らせる肝細胞刺激因子の本体でもあることが明らかとなった。

ヒポクラテスの昔から「病気は血の濁りである」と言われてきた。血沈やCRP（C-反応性蛋白）は古くより病気の診断に重要な役割を演じている。従って、炎症時における急性期反応を引き起こす本体は、医学上重要な標的であった。一方、肝細胞で多くの急性期蛋白の発現が歩調を揃えて調節されると言う現象は、分子生物学における遺伝子の発現の制御という観点からみても格好の研究目標であった。

岸本君は $\text{P}19$ の遺伝子発現を制御する転写因子（ $\text{NF-}\kappa\text{B}$ と名付けられている）の遺伝子をも単離し、その構造を明らかにしたが、その後の一連の研究から、 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ は $\text{P}19$ の発現を調節するのみならず、 $\text{P}19$ により誘導される急性期蛋白遺伝子の転写因子でもあることが明らかとなった。彼による $\text{P}19$ と $\text{NF-}\kappa\text{B}$ の発現は急性期反応のメカニズムを分子のレベルでその全貌を解明することにつながった。

更に、岸本君は $\text{P}19$ がミエローマ（多発性骨髄腫）細胞の自己増殖因子であることを見出し、 $\text{P}19$ の遺伝子をマウス受精卵に移入した遺伝子導入マウス（トランスジェニックマウス）に抗体産生細胞の癌を発生させることに成功した。従来癌遺伝子を用いた発癌実験は報告されているが、これは正常増殖因子遺伝子を用いてマウスに癌を発生させた世界で最初の例となった。この発見は、ミエローマの治療に新しい局面を開いた。フランスにおいて行われた、末期ミエローマ患者への抗 $\text{P}19$ 抗体の投与は、病気の劇的な寛解をもたらした。

$\text{P}19$ を含め、多くの免疫・造血系を調節する分子（サイトカインと総称される）の特徴はその機能の多様性と重複性である。この現象を説明するためにはレセプター（受容体）の構造と情報伝達のメカニズムを知ることが必須である。サイトカインレセプターは一つの細胞上に約 $10^5$ 、 $10^6$ コしか発現されておらず、従って一九八八年ま

で、どれひとつとしてその構造は明らかではなかった。一九八八年、 $\text{IL-1}$ のレセプターが岸本君によってその遺伝子が単離され、一九八九、一九九〇年に至って、同じ様な方法を使って、他の多くのサイトカインレセプター遺伝子が次々と単離され、新しく「サイトカインレセプターファミリー」の存在が明らかとなった。

更に岸本君は、 $\text{IL-9}$ レセプターシステムが $\text{IL-9}$ を結合する $\text{IL-9}$ レセプターと、情報伝達に関与する分子(gp 130)より構成されることを明らかにした。これまでにはどのレセプターシステムにも見出されていなかったこのユニークなレセプターシステムの存在が発見されたことによって、サイトカインの機能の重複性と多様性が説明されるようになった。その後、この様なレセプターシステムは単に $\text{IL-9}$ に限らず、神経成長因子(NGF)レセプターや造血因子(GM-CSF)レセプター等でも、同じシステムの存在が次々と発見された。従って、岸本君の発見は新しいレセプターシステムの概念を提唱したものとして高く評価されている。

$\text{IL-6}$ の産生異常は、多発性骨髄腫やエイズ患者にしばしば見られるカポシ肉腫などの癌の発生につながるのみならず、リウマチ等の自己免疫疾患の発症にも深く関わっている。リウマチの活動性とCRPや血沈の増加、血小板の増加が比例することは、医者なら誰でも知っていた。 $\text{IL-6}$ の発見は一見無関係に見えたCRPと血小板の増加が実は、1つの分子の異常によって起こっていることを明らかにした。その他、キャッスルマン氏病、メサンギウム増殖性腎炎、心房内粘液腫等の発症に $\text{IL-6}$ の異常産生が関与することが証明された。

岸本君の研究は、抗体産生に必須の分子としての $\text{IL-6}$ を発見し、 $\text{IL-6}$ 、 $\text{IL-9}$ レセプター、 $\text{IL-9}$ 情報伝達分子(gp 130)、転写因子NF- $\text{IL-6}$ 、をコードする遺伝子をとことく単離し、それらの構造に基盤をおいて、抗体産生

機構とサイトカインの機能の多様性と重複性の発現機構を解明するとともに、これまで全く原因不明であったいくつかの病気の発症機構を解明し、それに基づいた新しい治療法確立への道を開いたものである。

岸本君の研究は単なる免疫学でも単なる分子生物学でもなく、これこそ Molecular Medicine (分子医学) と呼ぶべきものであるとして、国内外で高い評価を受けており、一九九一年にはアメリカ国立科学アカデミー外国人会員にも選ばれている。また、国内では文化功労者 (一九九〇年)、朝日賞 (一九八八年) をはじめ、ペーリング・北里賞 (一九八二年)、大阪科学賞 (一九八三年)、ヘルツ賞 (一九八六年)、武田医学賞 (一九八八年)、日本医師会医学賞 (一九九〇年) 等を受けている。

本研究に関連する主要な発表論文目録

1. Hirano, T., K. Yasukawa, H. Harada, T. Taga, Y. Watanabe, T. Matsuda, S. Kashiwamura, K. Nakajima, K. Koyama, A. Iwamatsu, S. Tsunasawa, F. Sakiyama, H. Matsui, Y. Takahara, T. Taniguchi, and T. Kishimoto. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* 324: 73-76, 1986.
2. Hirano, T., T. Taga, K. Yasukawa, K. Nakajima, N. Nakano, F. Takatsuki, M. Shimizu, A. Murashima, S. Tsunasawa, F. Sakiyama, and T. Kishimoto. Human B cell differentiation factor defined by an anti-peptide antibody and its possible role in autoantibody production. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84: 228-231, 1987.
3. Yasukawa, K., T. Hirano, Y. Watanabe, K. Muratani, T. Matsuda, S. Nakai, and T. Kishimoto. Struc-

- ture and expression of human B cell stimulatory factor 2 (BSF 2/IL-6) gene. *EMBO J.* 6 : 2939-2945, 1987.
4. Taga, T., Y. Kawanishi, R. R. Hardy, T. Hirano, and T. Kishimoto. Receptors for B cell stimulatory factor 2 : Quantitation, specificity, distribution, and regulation of their expression. *J. Exp. Med.* 166: 967 - 981, 1987.
  5. Muraguchi, A., T. Hirano, B. Tang, T. Matsuda, Y. Horii, K. Nakajima, and T. Kishimoto. The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cell. *J. Exp. Med.* 167: 332 - 334, 1988.
  6. Kishimoto, T. and T. Hirano. Molecular regulation of B lymphocyte response. *Ann. Rev. Immunol.* 6 : 485 - 512, 1988.
  7. Kawano, M., T. Hirano, T. Matsuda, T. Taga, Y. Horii, K. Iwato, H. Asaoku, B. Tang, O. Tanabe, H. Tanaka, A. Kuramoto, and T. Kishimoto. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. *Nature* 332: 83 - 85, 1988.
  8. Yamasaki, K., T. Taga, Y. Hirata, H. Yawata, Y. Kawanishi, B. Seed, T. Taniguchi, T. Hirano, and T. Kishimoto. Cloning and expression of the human interleukin 6 (BSF-2/IFN $\beta$ 2) receptor. *Science* 241: 825 - 828, 1988.
  9. Kishimoto, T. The biology of interleukin-6. *Blood*. 74: 1 - 10, 1989.
  10. Taga, T., M. Hibi, Y. Hirata, K. Yamasaki, K. Yasukawa, T. Matsuda, T. Hirano, and T. Kishimoto. Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp 130. *Cell*. 58: 573 - 581, 1989.

11. Kishimoto, T., and T. Hirano. B lymphocyte activation, proliferation and immunoglobulin secretion. *In* Fundamental Immunology, Second Edition, ed. by W. E. Paul, Raven Press, New York, p. 385-411, 1989.
12. Yoshizaki, K., T. Matsuda, N. Nishimoto, T. Kuritani, L. Taeho, K. Aozasa, T. Nakahata, H. Kawai, H. Tagoh, T. Komori, S. Kishimoto, T. Hirano, and T. Kishimoto. Pathogenic significance of interleukin 6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood*. 74: 1360-1367, 1989.
13. Suematsu, S., T. Matsuda, K. Aozasa, S. Akira, N. Nakano, S. Ohno, J. Miyazaki, K. Yamamura, T. Hirano, and T. Kishimoto. IgG<sub>1</sub> plasmacytosis in interleukin 6 transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 86: 7547-7551, 1989.
14. Akira, S., H. Isshiki, T. Sugita, O. Tanabe, S. Kinoshita, Y. Nishio, T. Nakajima, T. Hirano, and T. Kishimoto. A nuclear factor for IL-6 expression (NF-IL 6) is a member of a C/EBP family. *EMBO J.* 9: 1897-1906, 1990.
15. Sugita, T., T. Totsuka, M. Saito, K. Yamasaki, T. Taga, T. Hirano, and T. Kishimoto. Functional murine interleukin 6 receptor with the intracisternal A particle gene product at its cytoplasmic domain: Its possible role in plasmacytomagenesis. *J. Exp. Med.* 171: 2001-2009, 1990.
16. Akira, S., T. Hirano, T. Taga, and T. Kishimoto. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). *FASEB J.* 4: 2860-2867, 1990.
17. Hibi, M., M. Murakami, M. Saito, T. Hirano, T. Taga, and T. Kishimoto. Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer, gp 130. *Cell*. 63: 1149-1157, 1991.
18. Hirano, T., S. Akira, T. Taga, and T. Kishimoto. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Im-*

- munol. Today 11 : 443 - 449, 1990.
19. Isshiki, H., S. Akira, T. Sugita, Y. Nishio, S. Hashimoto, T. Pawlowski, S. Suematsu, and T. Kishimoto. Reciprocal expression of NF-IL 6 and C/EBP in hepatocytes: Possible involvement of NF-IL 6 in acute phase protein gene expression. *The New Biologist*, 3 : 63 - 70, 1991.
  20. Taga, T., M. Hibi, M. Murakami, M. Saito, T. Hirano, and T. Kishimoto. A new cytokine receptor family and a novel signaling mechanism by receptor-associated IL-6 signal transducer, gp 130. *In* *Origins of Human Cancer: A Comprehensive Review*. Cold Spring Harbor Lab. Press, NY, USA, in press (1991).