

国際共同研究事業  
スイスとの国際共同研究プログラム  
平成28年度実施報告書

平成29年4月12日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

所属機関・部局 徳島大学・先端酵素学研究所

職・氏名 (ふりがな) 教授・高濱 洋介  
たかはま ようすけ

1. 事業名 国際共同研究事業スイスとの国際共同研究プログラム
2. 研究課題名 (和文) 胸腺上皮細胞の分化と機能を裏付ける転写エピゲノム分子機構の研究  
(英文) Transcriptional control and Epigenetic Mechanisms of Thymic Epithelial Cell  
Development and Function

3. 共同研究実施期間（全採用期間）

平成29年1月1日 ～ 平成31年12月31日（3年0ヶ月）

4. 研究参加者

(1) 日本側参加者 3 名 (2) スイス側参加者 3 名

5. 主要な物品購入状況（一品又は一組若しくは一式の価格が50万円以上のもの）

物品名	仕様 型・性能等	数量	単価(円)	金額(円)	設置研究機関名

備考：50万円以上の物品を購入等した場合のみ記入してください。

6. 人件費使用状況

氏名	金額	雇用期間	専門および本研究における役割

備考： 研究者及び専門技術員・研究補助者を雇用した場合のみ記入してください。  
 雇用期間の欄の記入例：「平成 25 年 6 月 1 日～平成 27 年 5 月 31 日」

7. 渡航実施状況

(a) 日本側参加者（代表者を含む）の国内出張

出張者 (氏名)	出発地 (都市名)	用務先 (都市名)	旅行期間*	用 務 (用務先・用務内容)	経費負担**
近藤 健太	徳島市	京都市	3月13～18 日、6日間	京都大学芝蘭会館・Kyoto T Cell Conference 2017 国際 シンポジウムに出席し、情 報交換を行った。	有
計 1 名 (延べ人数)			計 6 日		

\* 旅行期間の欄の記入例：「6月10～19日、10日間」

\*\* 本経費使用予定の有無を記入すること

(b) 当該年度にスイスを訪問した日本側参加者

出張者 (氏名)	出発地 (都市名)	用務先 (都市名)	旅行期間*	用 務 (用務先・用務内容)	経費負担**
計 0 名 (延べ人数)			計 0 日		

\* 旅行期間の欄の記入例：「6月10～19日、10日間」

\*\* 本経費使用予定の有無を記入すること

## (c) 当該年度にスイス以外の国を訪問した日本側参加者\*

出張者 (氏名)	出発地 (都市名)	用務先 (国名・都 市名)	旅行期間**	用 務 (用務先・用務内容)	経費負担***
計 0 名 (延べ人数)			計 0 日		

\* 外国出張の渡航先は原則としてスイスのみとします。ただし、当該共同研究の研究成果発表を目的とする学会等への出席や、フィールドワーク等で当該第三国へ行くことが必須である研究上の理由がある場合に限り、スイス以外の国を訪問することが可能です。

\*\* 旅行期間の欄の記入例：「6月10～19日、10日間」（現地到着日～現地出発日）

\*\*\* 本経費使用予定の有無を記入すること

## (d) 当該年度に受入れたスイス側参加者

出張者 (氏名)	用務先	旅行期間*	用 務
Georg Hollander	京都大学芝蘭会館	3月13日～3月18日、6日間	Kyoto T Cell Conference 2017 国際シンポジウムに出席し、情報交換を行った。
Saulius Zuklys	京都大学芝蘭会館	3月13日～3月18日、6日間	Kyoto T Cell Conference 2017 国際シンポジウムに出席し、情報交換を行った。
計 2 名 (延べ人数)		計 12 日	

\* 旅行期間の欄の記入例：「6月10～19日、10日間」（来日日～離日日）

## 8. 研究実施状況

※ 申請書の内容及び当該年度実施計画書の「6. 本年度実施計画の概要」と対応させつつ、当該年度の研究の実施状況を簡潔に日本語にて記入してください。

胸腺は、免疫システムの司令塔として自己と非自己の識別を担うT細胞を分化させるとともに、産生するT細胞の抗原認識特異性レパトア（レパートリー）が自己生体に有用でしかも寛容になるように選択する免疫器官である。T細胞の「レパトア選択」は、胸腺皮質上皮細胞による「正の選択」を介した有用レパトアの選別と、胸腺髄質上皮細胞と樹状細胞の連携による「負の選択」を介した有害レパトアの排除および「制御性T細胞の生成」による自己寛容導入を通して確立される。これら胸腺内T細胞レパトア選択の各プロセスに必須の役割を果たす皮質上皮細胞と髄質上皮細胞は、いずれも第三咽頭嚢の内胚葉上皮に由来し、転写因子 Foxn1 に依存して分化する。しかし、胸腺上皮細胞の分化機構のうち、皮質上皮細胞と髄質上皮細胞への分岐機構および系列決定後の維持機構については、これまで殆ど理解されていない。そこで本研究では、胸腺上皮細胞の皮質と髄質への分岐（皮髄分岐）と系列維持を担う転写制御とエピジェネティック機構に焦点を絞り、長年に亘って胸腺上皮細胞の分化と機能について共同研究を進めてきたスイス側研究者との緊密な共同研究を推進していくことによって解明を目指す。本共同研究の成果は、自己と非自己を識別し外来非自己のみを攻撃するという、私たち人類が地球上にて健康に生きていくために不可欠の免疫システムの根幹的性状の形成と維持の機構解明に貢献すると考えられる。

本研究の具体的な研究計画は次の3点である。

**Specific Aim 1:** 独自の新手法により皮髄共通前駆細胞および髄質に系列決定したばかりの細胞を精製し、各細胞群で発現差違のある転写関連分子を対象に遺伝子欠損マウスでの胸腺の皮髄形成を系統的に解析することにより、皮髄分岐の鍵となる転写制御分子の発見をめざす。

**Specific Aim 2:** 胸腺プロテアソームの皮質上皮細胞特異的構成鎖  $\beta 5t$  遺伝子が転写因子 Foxn1 の直接ターゲットであるとの新知見をもとに、Foxn1 依存性の  $\beta 5t$  遺伝子発現について、マウス個体レベルでの免疫システム形成の観点から生理的意義の解明を図る。

**Specific Aim 3:** 胸腺上皮細胞特異的に Polycomb Repressive Complex 2 (PRC2) を欠損する遺伝子改変マウスでみられる髄質上皮細胞の成体期における維持異常と異常新生について解析を進め、髄質上皮細胞維持のエピジェネティック機構の解明に迫る。

以上の研究を進めることで、免疫システムの根幹的性状の形成と維持の機構解明に貢献したい。将来的には難治性免疫疾患の病態解明と治療法開発に向けて貢献することが期待される。

平成28年度は、これら3点についてそれぞれ研究に着手したところである。直接経費計上との関連で、具体的に次の通り研究を開始した。

まず、皮髄共通前駆細胞および髄質に系列決定したばかりの細胞を精製し、各細胞群で発現差違のある転写関連分子の抽出を推進し、抽出された候補分子について遺伝子欠損マウスでの胸腺皮髄形成の系統的解析を開始した。また、Foxn1 依存性の  $\beta 5t$  遺伝子発現解析を推進した。これらの実験を行うために、試薬や器具など実験用消耗品や実験動物マウスの購入経費を支弁した。

旅費としては、スイス側チームから研究代表者を含む2名が、3月に京都大学芝蘭会館で開催された Kyoto T Cell Conference 2017 国際シンポジウムに出席されたので、日本側研究チームメンバーも同席し、共同研究の情報共有と打合せをはじめ緊密に情報交換を行った。

また、研究の遂行に協力いただいた大学院生2名に研究協力謝金を支弁するとともに、本研究を遂行するために必須のマウスの飼育に必要な学内共同マウス飼育室への経費支払いを実施した。

9. 研究発表（平成28年度の研究成果）

【雑誌論文】 計（5）件    うち査読付論文 計（5）件

相手国研究代表者との共著の有無*	著者名	論文標題			
		Takahama Y, Ohigashi I, Baik S, Anderson G.	Generation of diversity in thymic epithelial cells.		
	雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
	Nature Reviews Immunology.	有	17	2017	印刷中
	著者名	論文標題			
	Uddin MM, Ohigashi I, Motosugi R, Nakayama T, Sakata M, Hamazaki J, Nishito Y, Rode I, Tanaka K, Takemoto T, Murata S, Takahama Y.	Foxn1-β5t transcriptional axis controls CD8+ T cellproduction in the thymus.			
	雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
	Nature Communications.	有	8	2017	14419 (10 pages)
	著者名	論文標題			
	Takada K, Kondo K, Takahama Y.	Generation of peptides that promote positive selection in the thymus.			
	雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
	Journal of Immunology.	有	198	2017	2215-2222
有	著者名	論文標題			
	Mayer CE, Zuklys S, Zhanybekova S, Ohigashi I, Teh HY, Sansom SN, Shikama-Dorn N, Hafen K, Macaulay IC, Deadman ME, Ponting CP, Takahama Y, Holländer GA.	Dynamic spatio-temporal contribution of single β5t+ cortical epithelial precursors to the thymus medulla.			
	雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
	European Journal of Immunology.	有	46	2016	846-856
	著者名	論文標題			
	Ohigashi I, Kozai M, Takahama Y.	Development and developmental potential of cortical thymic epithelial cells.			
	雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
	Immunological Reviews.	有	271	2016	10-22

【学会発表】 計（4）件    うち招待講演 計（0）件

発表者名	発表標題	
大東いずみ、Uddin Myn、竹本龍也、高濱洋介	Foxn1-binding cis-regulatory element required for optimal CD8+ T cell production in the thymus	
学会等名	発表年月日	発表場所
11th International Symposium of The Institute Network	平成29年1月26日～27日	徳島大学藤井節郎記念ホール
発表者名	発表標題	
大東いずみ、高濱洋介	胸腺髄質上皮細胞の再生におけるβ5t陽性上皮前駆細胞の寄与	
学会等名	発表年月日	発表場所
第36回日本胸腺研究会	平成29年2月4日	京都大学芝蘭会館
発表者名	発表標題	
高濱洋介	cTEC-dependent positive selection of CD8+ T cells in human	
学会等名	発表年月日	発表場所
Kyoto T Cell Conference 2017	平成29年3月15日	京都大学芝蘭会館
発表者名	発表標題	
大東いずみ、高濱洋介	A human Psmb11 polymorphism affects molecular processing of thymoproteasome and thymic production of CD8+ T cells	
学会等名	発表年月日	発表場所
Kyoto T Cell Conference 2017	平成29年3月13日～17日	京都大学芝蘭会館

【図書】 計(0)件

相手国研究代表者との共著の有無*	著者名	出版社		
	書名	発行年	総ページ数	
		. . .		

\*相手国研究代表者との共著がある場合は○、相手国研究代表者との共著であり論文内に事業名を明記している場合は◎と記入した上で、明記されている箇所（頁、巻頭、巻末等）を記入。

\*足りない場合は適宜行を追加して下さい。