

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI) Executive Summary (延長審査用)

ホスト機関名	大阪大学	ホスト機関長名	平野 俊夫
拠点名	免疫学フロンティア研究センター	拠点長名	審良 静男

A. 拠点形成報告書

I. 概要

2007年、IFReCは免疫ダイナミズムの統合的理解を目指して、イメージングとインフォマティックスのテクノロジーと免疫学（IFReCの3つの“I”）の融合によって免疫細胞や分子の時空間的および集合的挙動を明らかにする研究を開始した。異分野あるいは研究経歴の異なる研究者の協働にともなう様々な知的・技術的な問題点を融合研究の戦略的環境づくりによって解決してきた。その結果、800篇（平均引用率、29.2）以上の論文を発表したばかりでなく、多数の免疫学上の重要な発見ができた。とりわけ、免疫調節に関する新しい識見が得られたことは最大の成果である。この成果は免疫関連病の診断、治療、予防につながる臨床免疫学の研究シーズをもたらすことが期待される。

II. 各論

1. 拠点形成の全体像

IFReCは、免疫ダイナミズムの包括的理解を目指す免疫学、バイオイメージング、バイオインフォマティックスのトップクラスの研究者の糾合した拠点である。研究者は、それぞれの研究分野の最先端研究を進めつつ、異分野融合によって免疫学の新しい突破口を開こうとしている。また、十分な研究スペース、充実した動物飼育施設、最先端の機器類がそろっていることから、IFReCの研究環境は国際的にもトップクラスであると云える。さらに研究支援システムも円滑かつ効率的に機能するよう整備されており、外国人研究支援ばかりでなくIFReCのすべての研究者が研究に専心できるようになっている。

2. 研究活動

研究環境 相互に隣接した融合型生命科学総合研究棟とIFReC研究棟が建設され、27人の主任研究者の研究グループ（免疫学、18；イメージング、7；インフォマティックス、2）のうち、16の中核グループが、十分なスペースを利用し、緊密に連携しながら活動している。また、同じ敷地内にある微生物病研究所（RIMD）と研究目的に応じて使い分けのできる3棟の動物実験施設、最新設備を備えた中央実験施設等の共同運営を行っている。IFReCはこのようなまとまりのある研究環境を確立できたことを誇りとしている。

これまでの研究成果 IFReCは創設以来、極めて高いレベルの研究成果を出し続けている。800篇以上もの論文を発表しているが、全体としての質もきわめて高いことは、平均引用数の高さばかりでなく、免疫学研究分野において、IFReC研究者が中心となっている大阪大学を論文被引用率ランキング（Essential Science Indicators for 2003-2013 by Thomson Reuters©）の世界第一位に位置付けていることから窺える。また、総論文数に占める融合研究および臨床医学関連の論

文の割合も次第に増加している(A-3 参照)。さらに、進捗状況報告書に記載したトップ論文 40 篇は、臨床免疫学にとって非常に重要な成果と見做すことができる。

競争的およびその他の研究資金 IFRcCの多数のPIが、審良のJSPS最先端研究開発支援プログラム (FIRST) をはじめとする政府系大型研究補助金を獲得している。また、外国人研究者を含む多くの若手研究者が文科省の科学研究費補助金を獲得している。これらの事実は、IFReCの研究の質の高さと共に、大阪大学およびIFReCの研究費獲得支援システムが有効であることを示している。岸本基金からの毎年の多額の奨学寄付金は、寄付研究部門の設置と維持による研究活動の向上および国外からの研究者、学生がIFReCで研究するためのフェローシップ・スカラーシッププログラムの継続維持に不可欠となっている(A-4 参照)。

共同研究体制 大阪大学は情報通信機構 (NICT)および理化学研究所(理研) と包括的研究協定を締結した。これにより、NICTの脳情報通信研究センター(CiNet) と理研の生命システム研究センター(QBiC)が大阪大学吹田キャンパス内に建設された。両センターともにIFReCの副拠点長である柳田がセンター長である。また、IFReCは国立医薬基盤研究所(NIBIO)、理研統合生命医科学研究センターと研究連携協定を締結している。

社会および科学組織による評価 IFRcCの研究者が授与された数多くの賞の中でも特筆すべきは、岸本と平野へのクラフォード賞(2009)と日本国際賞(2011)、審良へのガードナー国際賞 (2011) である。また、2009年に審良が、2013年には柳田が文化功労者に選ばれた。また、審良と坂口はそれぞれ2009年、2011年に米国科学アカデミー(National Academy of Sciences) 外国人会員に選出された。

研究成果の社会への還元 特許出願は年々増加している。また、医学／臨床免疫学に関しては、臨床指向の論文が増加するとともに、多数の研究グループが大阪大学病院の臨床医と連携して臨床試料を用いた研究を始めている。さらに、少数ではあるが、免疫療法の治験も始められている。

広報活動 IFRcC は、一般市民や学生への入門セミナー、講義などの広報活動にも積極的に取り組んでいる。多くの研究者は、協力要請があれば、快く応じている状況は、広報活動の重要性の認識が拠点内に遍く行き渡っていることを示している。

3. 異分野融合

融合研究分野創出の方策 IFRcC 研究棟 3 階の半分のスペースを“生体免疫イメージング施設”へ改修したことは、IFReC が融合研究を積極的に推進するという決意の表明である。特定病原体除去環境として整備されたこの施設内には動物飼育室があり、研究者たちはマウス同一個体の免疫現象を数週間にわたって、11.7T MRI や多光子顕微鏡を用いて観測することができる。

IFReC は異分野融合研究を推進するために、次のような 3 つの研究支援プログラムを設定している。異分野融合研究支援プログラム (専門性あるいは研究歴の異なる若い研究者の共同研究の奨励)、デュアルメンタープログラム (異分野の複数の主任研究者の指導を受ける大学院生や若手ポスドクの支援)、融合研究ユニット (顕著な躍進が期待される異なる研究室所属の若手研究者が所属研究室から半ば独立して、共同研究に挑戦する研究組織)。IFReC と CiNet 及び QBiC との共同研究も次第に活発になっている。これは、免疫学者が融合研究によって免疫学の新しい突破口を切り開くためには、両センターの方法論やテクノロジーが必要とされることによる。

融合研究の成果 異なる研究グループの研究成果に基づく“融合”研究論文数は年々増加しており、2010 年には全体の 15%を超え、そのうち 14 篇は“high-impact”学術誌に掲載された。このような注目すべき融合研究の推進は、一部には最先端機器の導入をはじめとする充実した研究環境整備、融合プログラムの効果によるものであるが、免疫学実験の目的に合わせてテクノロジー

一の向上をはかる研究者の倦むことのない努力を十分評価されるべきである。

4. 国際的な研究環境の実現

2010年度に外国人研究者の割合は30%を超え、以降WPIプログラムの目標レベルをほぼ維持している（前述した岸本基金からの寄付の寄与が大きい）。最近の数年間では、IFReCに所属した研究者が、国内外の研究機関での研究ポストを獲得し始めている。このようにIFReCの国際的な知名度が高まるにつれて、海外の研究機関からも高い関心が寄せられている。現在、6つの海外機関と学術交流協定を締結している。また、毎年のように、海外の政府機関および製薬企業等からの訪問があり、研究者交流・将来における共同研究実施の提案がある。IFReCは、毎年開催する国際シンポジウムのほかに、世界的な視点で若手免疫学研究者の育成するため、2010年、シンガポール免疫ネットワーク（SIgN）と「最先端免疫学ウィンタースクール」を共催することに合意し、2012年から毎年、両機関で交互開催している。

5. システム改革

意志決定システム 大阪大学公認のもとで、拠点長が人事、予算に関する主要な事項を決定している。これに対して、事務部門長が副拠点長との調整と事務業務の遂行によって支援している。このようなトップダウン方式による意思決定システムは、学内の他の部局や研究所の運営方法とは異なるが、組織全体に十分に理解され実行されている。

研究支援システム IFReCの管理運営システムは、総務、会計の両セクションと企画室（RPMO）で構成されている。スタッフの2/3以上が英語による事務業務ができる。は、また、RPMOは研究経験と博士号を有する5人のスタッフおよびバイリンガル事務スタッフで構成され、シンポジウムやセミナーの管理運営、外部資金獲得支援、知財管理、設備購入手続き、広報活動などを担当している。また、RPMOは研究者と事務スタッフの間のコミュニケーションを円滑にするうえで効果的である。

システム改革 前述したトップダウン方式による意思決定システムと迅速かつ柔軟な管理運営業務の遂行を通して、IFReCは、研究者が研究に専念できる日本ではユニークな組織を構築した。大学の大型教育研究支援室（2009年度設置）は、RPMOをロールモデルとして、外国人研究者の外部競争資金獲得支援をしている。

ホスト機関のコミットメント 大阪大学のキャンパス内への他の国立機関の研究所（CiNetおよびQBiC）の建設は国立大学法人として先例がない。IFReCとこれらの研究センターとの密接な連携は、大学の内外の研究組織施設に大きなインパクトを与えている。大阪大学の第二期中期計画（2010-2015年度）では、IFReCの維持と発展を最重要事項の一つとされている。大学は、総合型生命科学融合研究棟（ILS棟）の建設および動物実験施設建設の財政支援を行った。さらに、大学は、外国人研究者のための住環境整備として、「春日丘ハウス」を建設した。このような施設環境の改善および経験豊富な事務スタッフの配置をはじめとして、IFReCのホスト機関としての支援する役割を適切に果たしている。

6. その他特筆すべき事項

毎年の新人オリエンテーションに加えて、構成員の規則遵守意識、モラル、スキルの向上をはかるために、2013年度から一連のセミナー/講義を実施した。研究者のオリエンテーションでは、IFReCにおける施設利用に関する規則と安全対策に重点を置いている。IFReCのスタッフが異なるキャリアパスや発展方向を知るために、傑出した経歴のある研究者をセミナーの話題提供者として招へいする一方、事務スタッフがIFReCで行われている研究の概略を理解するための講義を

センターの研究者たちが行う。

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

拠点形成報告書（延長審査用）

ホスト機関名	大阪大学	ホスト機関長名	平野 俊夫
拠 点 名	免疫学フロンティア研究センター	拠 点 長 名	審良 静男

全様式共通の注意事項：

※特に指定のない限り、平成26年3月31日現在の内容で作成すること。

※添付様式を除き30ページ以内で記載すること。また各項目に記した頁数を守ること。

※文中で金額を記載する際は円表記とすること。この際、外貨を円に換算する必要がある場合は、使用したレートを併記すること。

1. 形成拠点の全体像（このページを含め2ページ以内）

現在の拠点のアイデンティティなど全体像について記述すること。また、拠点長が交代した拠点では、その経緯と効果も記述すること。

- ・主任研究者、構成員員数、運営組織、拠点施設配置、事業費について[添付様式1]に記載すること。

IFReC は、免疫ダイナミズムの包括的理解を目指す免疫学、バイオイメージング、バイオインフォマティックスの研究者の糾合した拠点である。研究者は、それぞれの研究分野の最先端研究を進めつつ、異分野融合によって免疫学の新しい突破口を開こうとして、生体内における免疫系の細胞や分子の時空間的、集合的な挙動の解析を進めている。このような研究から得られた成果は、医学臨床免疫学に大いに貢献しており、基礎免疫学への新たな研究シーズをもたらしている。

IFReC は 25 研究室（免疫学、15；イメージング、8；インフォマティックス、2）から成り、相互に隣接した融合型生命科学総合研究棟(ILS)と IFReC 研究棟で、中核となる 16 研究室が密接に協働しながら研究活動を行っている。また、同じ敷地内にある微生物病研究所（RIMD）と共に 3 棟の動物実験施設、最新設備を備えた中央実験施設等の共同運営を行っている。

このような自己充足型の研究環境のもとで、質的にも量的にも極めて高いレベルの研究成果が生み出され続けている。平均引用数 29.2、800 本以上もの論文が発表されており、トムソンローイター社による論文被引用率ランキングの免疫学研究分野において IFReC 研究者が中心である大阪大学がトップを維持し続けている等の客観的データからも明らかである。また、総論文数に占める臨床医学関連の論文の割合も次第に増加している。さらに、多くの研究グループが大阪大学医学部附属病院の臨床医・医学研究者の協力のもとに臨床サンプルを用いた共同研究プロジェクトを開始し、免疫治療の臨床実験もすでに始められている。

IFReC の研究者に授与された数多くの賞の中で特筆すべきは、岸本と平野へのクラフォード賞(2009)と日本国際賞(2011)、審良へのガードナー国際賞(2011)である。また、2009年に審良が、2013年には柳田が文化功労者に選ばれた。また、審良と坂口はそれぞれ2009年、2012年に米国科学アカデミー(National Academy of Sciences, NAS)外国人会員に選出された。

IFReC の多数の PI が、審良の内閣府最先端研究開発支援プログラム（FIRST）をはじめとする政府系大型研究補助金を獲得していることや、外国人研究者を含む若手研究者の科研費獲得数が増加していることも、本センターにおける研究の質の高さを表している。

異なる研究グループの共著論文数、また免疫学研究に有用な新技術の開発に関する論文数は確実に増加している。これは、これまで IFReC が異分野融合研究を推進するため設定した次のプロ

グラムの効果の顕在化と見做せる。**異分野融合研究支援プログラム**（異分野の若い研究者の共同研究の支援）、**デュアルメンタープログラム**（異分野の複数の主任研究者の指導を受ける大学院生や若手ポスドクの支援）、**融合研究ユニット**（異分野の准教授、助教クラスの若手研究者が、IFReC からの直接支援により、所属する研究室から半ば独立して共同研究に挑戦する研究組織）、及び若手 PI に対する研究室開設にかかる財政的支援。これらのプログラムは、次世代を担う若い有能な研究者の育成という IFReC の使命と合致しており、今後の女性 PI の雇用にもつながるものである。

異分野融合をより実効的にすすめる戦略は、**他研究機関との研究連携である**。情報通信研究機構（NICT）の脳情報通信融合研究センター（CiNet）及び理化学研究所の生命システム研究センター（QBIC）が、IFReC と同じ大阪大学キャンパス内に開設され、両機関とも IFReC 副拠点長の柳田がセンター長を務めている。CiNet は、脳における細胞活動の直接画像化に関する技術革新を目指し、一方、QBIC では、生物学的活動を予測あるいは制御するための定量的かつ統合的な研究が行われている。複雑な生命システムを解明しようとする両センターの使命及び目標は、IFReC の融合研究における研究戦略と合致するものである。したがって、これらのセンターとの共同研究は、大阪大学のみならず日本の研究機関における新しい研究機構のロールモデルとなりうる。

2010 年度に外国人研究者の割合は 30% を超え、以降 WPI プログラムの目標レベルをほぼ維持している。これには外国人の研究者、学生の IFReC 滞在を支援する岸本基金フェローシップ・スカラシッププログラム（2009 年設定）の寄与が大きい。一方、最近の数年間では、IFReC に所属した研究者が、国内外の研究機関での研究ポストを獲得し始めている。

このように IFReC の国際的な知名度が高まるにつれて、海外の研究機関からも高い関心が寄せられている。現在、4 つの海外機関と学術交流協定を締結している。また、毎年のように海外の政府機関および製薬企業等からの訪問があり、研究者交流の提案を受けている。

IFReC は毎年大規模な国際シンポジウムを主催あるいは海外の免疫学研究機関と共催している。特筆すべきは、若手免疫学研究者の育成のため、シンガポール免疫ネットワーク（SIgN）と「最先端免疫学ウインタースクール」を共同開催することに合意し、2012 年から毎年、両機関で交互開催していることである。

IFReC では、大学内の他の部局や研究所の運営方法とは異なり、トップダウン方式による意思決定が組織全体に十分に理解され実行されている。また、研究経験と博士号を有する 5 人のスタッフおよびバイリンガル事務職員からなる企画室（RPMO）を置いて、シンポジウムやセミナーの企画、研究者の外部資金申請サポート、知財管理、設備購入手続き、アウトリーチ活動等を行っている。また、下部組織であるリエゾンオフィスはバイリンガル事務職員で構成される外国人支援チームであり、施設オリエンテーションなどの提供、研究資金獲得支援、生活面の支援などを行っている。これら RPMO の支援活動は、大阪大学での URA システムのロールモデルとなっている。

大阪大学は IFReC の拠点形成を、中長期計画における科学技術分野での中核として位置づけ、IFReC を維持発展させるため様々な方策を講じてきた。なかでも、設備の充実（ILS 棟および動物実験施設建設の支援）、外国人研究者のための住環境整備（「春日丘ハウス」の建設）などのホスト機関としての役割を適切に果たしている。さらに大学は WPI スキームに見合う様々な新しいプログラムを開始しており、IFReC も様々な面で恩恵を受けている。

2. 研究活動（15 ページ以内）

2-1. 研究成果

拠点が挑戦した世界的な課題とその成果について記述すること。成果の記述に際しては、2007～2014年3月までの代表的研究成果20件を挙げ、それぞれ解説すること。なお各成果には [1]～[20]までの通し番号を付すこと。さらにWPI拠点なくしては不可能であった研究成果には通し番号の前にアスタリスク（*）を付して示すこと。

・上記の研究成果を裏付ける論文一覧（40編以内）とその解説を[添付様式2]に記載すること。

IFReC 所属の研究者による論文数は、2008年以降確実に増え2013年まで計800編以上が発表された。それらの平均被引用数は 29.2、h-index（論文の生産性とインパクトを計る指標, Hirsch, J. E., PNAS 102: 16569–72, 2005）は65であった。こうしたIFReC の研究者の貢献もあり、免疫学分野における研究機関世界ランキング（論文当たりのインパクト）において大阪大学は第1位にランクされた(米トムソン社 Essential Science Indicators for 2003-2013)。

論文の傾向として、異分野融合研究領域の増加があげられる(3-3 参照)。40編のトップ業績(添付様式2)のうち、14編が添付様式3 に示した融合研究の業績でもある。医学免疫学領域の論文には、炎症疾患(審良, 荒瀬の各グループ)、様々な自己免疫疾患(黒崎, 坂口, 熊ノ郷, 菊谷, 木下, 岸本, 平野の各グループ)、感染症(Coban, 石井健, 竹田, 山本の各グループ)、骨粗鬆症(石井優), 生活習慣病(審良)などがある。2-6-1 に示すように、これらの基礎研究から自己免疫疾患の診断薬、治療薬、予防薬の発展に結びつく医学/臨床免疫学のシーズが生まれている。そして、すでにいくつかの臨床実験が大阪大学附属病院と共同で進められている。

*[1] 病原体認識と自然免疫応答

様々な病原体に対する初期応答は免疫機能と生理学の理解に重要である。審良をはじめとするIFReC の研究グループは、自然免疫系における多くの新しいモデルを提唱してきた。

斉藤と審良のグループは、CタイプレクチンのMincleがFc受容体のガンマ鎖と会合しマクロファージによる炎症性サイトカインやケモカイン産生を活性化することを示した ([添付様式 2-1] 1)。

審良グループは、TRIM56 を二重鎖 DNA によるインターフェロン誘導の調節因子として同定した。TRIM56 の過剰発現は二重鎖 DNA 刺激により IFN-βプロモーターを活性化したが、TRIM56 ノックダウンでは観測されなかった ([添付様式 2-1] 2)。

審良グループは neutrophil extracellular traps (NETs) がヒト免疫不全ウイルス(HIV)-1 を捉えるところを観察し myeloperoxidase と α-defensin による HIV-1 除去を促進することを示した。超分解能顕微鏡 SR-SIM (Zeiss)によって DNA が網状に広がり HIV-1 を捉える瞬間が世界で初めて撮影された ([添付様式 2-1] 3)。

*[2] インフラマソーム形成と炎症反応

炎症応答の制御メカニズムにおいて、インフラマソーム活性化は重要な働きをする。審良グループはインフラマソーム形成と炎症の関係を明らかにしてきた。

審良グループはAtg16L1 (autophagy-related 16-like 1) がエンドトキシン誘導のインフラマソーム活性化を制御することをマウスで示した ([添付様式 2-1] 4)。また、同グループは様々な自己成分による炎症の誘導に関わる自然免疫機構であるNLRP3インフラマソームの研究から、痛風の発症・炎症が進行するメカニズムの詳細を明らかにした ([添付様式 2-1] 5)。

*[3] M2マクロファージの新たな知見

そのうち、M2マクロファージは寄生虫感染、再組織化、血管新生および腫瘍進行に重要な役割を果たす。

審良グループは免疫応答におけるM2マクロファージの機能を明らかにしてきた。同グループは、Jumonji domain を持つH3K27脱メチル化酵素Jmjd3は寄生虫感染やキチンに対してのM2マクロファージへの分化に必須であることを示した ([添付様式 2-1] 6)。

同グループは、タンパク分解におけるアダプターであるTrib1の欠損は骨髄、肺、脂肪組織など様々な臓器でM2様マクロファージの減少を起こすことを示した。Trib1欠損マウスで脂肪組織の減少すなわち脂肪分解症を起こすことから、Trib1がM2様マクロファージを制御し、脂肪組織の過度な減少とメタボリック症候群を抑制することが示された ([添付様式 2-1] 7)。

***[4] 効果的なワクチン開発に向けて**

臨床的に使えるワクチンを開発するには、ワクチンがいかにして効くかを効果と安全性の観点から理解する必要がある。

審良と石井健のグループは、IkappaB kinase であるTANK-binding kinase 1 (TBK1)がDNAワクチンのアジュバント効果を調節し免疫効果に必須であることをマウスの生体で示した ([添付様式 2-1] 8)。

石井健のグループは、アラム（アルミニウムベースのアジュバント）が細胞死とその後の宿主DNA放出を引き起こし、そのDNAがアラムの働きを調節する内在的な免疫刺激因子として働くことを示した ([添付様式 2-1] 9)。

***[5] 粘膜免疫学における新たな知見**

腸管は常に食物タンパク質と共生細菌に曝されている。腸管免疫系の研究は、免疫寛容および炎症性腸疾患に置いて重要である。

審良グループは、小腸においてTLR5を発現するCD11chiCD11bhi lamina propria 樹状細胞(LPDCs)のサブセットを特定した。この発見はLPDCsのユニークさと小腸の獲得免疫におけるTLR5の重要性を示した ([添付様式 2-1] 10)。

竹田グループは、共生腸内細菌が出すアデノシン3リン酸(ATP)がサブセットCD70highCD11clowを活性化しTh17の分化を促すことを示した ([添付様式 2-1] 11)。また同グループは、IgA分泌細胞を生成する主要部位として盲腸の役割を明らかにした (Nat Commun 2014)。

***[6] マラリア感染における免疫応答**

世界人口の半分に当たる34億人がマラリア感染の危険にさらされている。2012年現在、1億8800万人に及ぶマラリア患者がいる (World Malaria Report 2013, WHO)。

Cobanグループは、マラリア感染時に鉄を隔離するホストのタンパク質としてLipocalin 2(Lcn2)を決定した。Lcn2はマラリア免疫に複数の機能を持ち、ホストの生き残りに必須の分子であった ([添付様式 2-1] 12)。さらに同グループは、嗅球が初期の脳マラリア診断に使えることを示した (published in FY2014)。

***[7] トキソプラズマへの免疫応答**

トキソプラズマ症は、食品が媒介する疾患に起因する死亡の主要な原因であると考えられている。アメリカでは60万人以上がトキソプラズマ原虫のキャリアである。妊娠した女性が初めてトキソプラズマに感染すると深刻な症状をもたらす可能性がある (米国疾病対策予防センター)。

竹田、山本、Standleyのグループは、ROP16を欠損したトキソプラズマ寄生虫を作製し、感染したマクロファージにおいてIL-6、IL-12 p40の多量産生というStat3活性化における重大な障害を発

見した ([添付様式 2-1] 13)。

竹田と山本のグループは、ATF6 β がトキソプラズマ毒性因子ROP18の細胞標的であることを示した([添付様式 2-1] 14)。

山本グループはguanylate-binding protein (Gbp) 遺伝子の一群がトキソプラズマ原虫の寄生する細胞の免疫に必要であることを示した。彼らは、トキソプラズマに対する宿主防御において重要な役割を果たすインターフェロン γ 誘導性のp65 GTPaseのクラスターを同定した ([添付様式 2-1] 15)。

*[8] 免疫応答における PILR の働き

単純ヘルペスウイルス1 (HSV-1)は、一般に皮膚粘膜病変を引き起こす多様な α ヘルペスウイルスファミリーの原型だが、致死的な脳炎にも関与する。

荒瀬グループは、PILR α がglycoprotein Bと結合しPILR α を持つ細胞がHSV-1に感染しやすくなることを示した ([添付様式 2-1] 16)。同グループは、ITIMsを含む受容体PILR α が、炎症時に好中球の患部浸透を負に制御していることを発見した ([添付様式 2-1] 17)。

*[9] Regnase-1 による免疫制御とmRNA不安定化

トル様受容体 (TLRs) によって誘導される免疫応答はホストに過剰な炎症反応を起こさないよう制御されている。自然免疫反応の過程でTLRシグナルは様々な遺伝子発現を伴う。そこで、これらTLR誘導型の遺伝子研究は免疫反応の制御メカニズムを明らかにする上で重要である。審良をリーダーとする研究グループは、mRNA不安定化による転写後の免疫制御について新しいコンセプトを明らかにしてきた。

審良とStandleyのグループは、TLR誘導型の Zc3h12a が炎症性遺伝子群の安定性を直接制御して免疫不全を防ぐ重要なRNA分解酵素であることを示した ([添付様式 2-1] 18)。Zc3h12a はregulatory RNase-1 (Regnase-1) と命名された。

審良グループは、Regnase-1 が 3'非翻訳領域におけるステムループ提示を経て自身のmRNAを負に制御することを見いだした。すなわち Regnase-1 はIL-6 mRNAのブレーキとしてだけでなくアクセルとしても働くのである ([添付様式 2-1] 19)。

さらに審良グループは、Regnase-1 がaberrant effector CD4+ T細胞による自己免疫疾患を防ぐのに必須であることを示した。T細胞における Regnase-1 発現の動的制御こそT細胞の活性化に重要である ([添付様式 2-1] 20)。

*[10] Arid5a による免疫制御とmRNA安定化

IL-6 は様々な自己免疫疾患で重要な働きをする分子だが、その不安定化により自己免疫疾患を防ぐRegnase-1 (審良により発見)を除くと、IL-6 転写後制御に関する知見はほとんど得られていない。

岸本グループは、AT-rich interactive domain-containing protein 5A (Arid5a) をIL-6 mRNAの3' 非翻訳領域に結合し安定させるユニークなタンパク質として同定した。Arid5a は Regnase-1 のIL-6 mRNAに対する不安定化効果を阻害する。すなわち、Regnase-1 と反対の機能を持っている ([添付様式 2-1] 10-21)。

*[11] 自己免疫疾患とTh17細胞

最新の研究によると、Th17 細胞がリウマチ関節炎などの自己免疫疾患で重要な役割を演じている。

いかにして病理学的な自己反応性 Th17 が生まれ活性化し自己免疫疾患を引き起こすかが問われている。IFReC の研究者はこの分野でめざましい成果をあげてきた。

坂口グループは、補体活性化とC5A（3補体経路を介して活性化される成分）の産生がある種の自己免疫疾患と微生物感染による免疫の発動に関与することを発見した（[添付様式 2-1] 22）。

岸本グループは、Aryl hydrocarbon receptor (Ahr) の欠損がリウマチ関節炎のマウスモデルにおいてコラーゲン誘導性関節炎 (CIA) を改善することを示した。興味深いことに、T細胞の Ahr の欠損は CIA を顕著に抑えたがマクロファージにける欠損は効果がなかった。これらの効果は Th17生成および炎症誘発性サイトカイン産生の阻害から生じたと考えられる。以上の発見は、自己免疫性関節炎の悪化が T細胞 Ahr の存在に依存することとそのプロセスにおけるTh1/Th17バランスの重要性を示している（[添付様式 2-1] 23）。

*[12] 自己免疫疾患と IL-6 amplifier

IL-17Aが自己免疫疾患および炎症にどのように寄与するかは充分に分かっていない。

平野グループは、非造血細胞におけるIL-17A の引き金による IL-6 発現の正の増幅ループが種々の自己免疫疾患の発症機構を説明できるとした（[添付様式 2-1] 24）。

同グループは、活性化T細胞による組織抗原認識が存在しなくても、局所の微少出血が IL-6 及びIL-17 依存の関節炎を促進することを示した（[添付様式 2-1] 25）。

*[13] 制御性T細胞に関する新しい知見

CD25⁺CD4⁺ 制御性T細胞 (Treg) は、転写制御因子 Foxp3 を特異的に発現しており、自己免疫疾患やアレルギーを含む免疫応答の暴走を抑制している。さらにTreg の機能を制御することで効果的なガン免疫や移植寛容に拡張できる。この分野のパイオニアとして、坂口とその研究グループは、Tregの分化と機能に関して重要な成果をあげてきた。

同グループは、Treg-specific cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) の欠損により、Treg の免疫抑制機能は in vivoと in vitro 両方で著しく低下することを発見した。CTLA-4は、自己免疫疾患、アレルギー、腫瘍免疫などにおける生理学的・病理学的な免疫応答の分子ターゲットとなりうる（[添付様式 2-1] 26）。

同グループは、T細胞受容体からの刺激によるエピジェネティクスな状態変化と Foxp3 発現の両方が Treg への分化に必要な不可欠であることを示した（[添付様式 2-1] 27）。

*[14] セマフォリンに関する新しい知見

セマフォリンは、当初神経の発達におけるガイド因子として同定された。その後の研究で、セマフォリンは心臓の発生、血管新生、腫瘍の進行、免疫応答を含む生理学的なプロセスにおいて多様かつ重要な役割を持つことが分かっている。熊ノ郷と IFReC の研究者は、セマフォリン群の免疫学的・生理学的な機能を次々と明らかにしてきた。

熊ノ郷グループは、樹状細胞がリンパ管を通過するために必要な Semaphorin 3A の媒介シグナルの重要性を示した。さらに、移動細胞の尻部でアクトミオシン収縮を促進する未知のメカニズムを解明した（[添付様式 2-1] 28）。

同グループは、セマフォリン3A (Sema3A) が、骨再吸収を抑制することおよび骨芽細胞の骨形成を増大させることによって骨保護効果を及ぼすことを示した。Sema3A は、骨および関節疾患新しい治療ターゲットになりうる（[添付様式 2-1] 29）。

同グループは、Sema4A 遺伝子に点突然変異を有する種々の遺伝子改変マウスを作成し、その

特定位置のアミノ酸変異が網膜色素変性症の原因となることを証明した。さらに動物モデルにおける光受容体の変性は、Sema4A 遺伝子の補給によって改善された。以上の成果は、網膜色素変性症の新たな病態メカニズムを明らかにし新たな治療法につながる ([添付様式 2-1] 30)。

*[15] 免疫細胞の脳神経系への通り道の発見

多発性硬化症のような脳神経系の免疫病が存在することからも免疫細胞は血管から脳神経系に到達できるはずだがその機構は分かっていなかった。平野と村上のグループは多発性硬化症のモデルマウスを使い、自己反応性T細胞が第5腰椎を経て中枢神経系に侵入することを示した ([添付様式 2-1] 31)。

[16] イメージングでとらえたT細胞活性化

共刺激を介したT細胞の適切な活性化を誘導するために、共刺激受容体およびそれらのシグナルの発現は、動的かつ定量的な方法で適切に制御される。

齊藤グループは、central supramolecular activation cluster (cSMAC)におけるマイクロクラスタ (MC)の蓄積がT細胞の共刺激に重要であり、MC移動により動的に制御されることを見いだした ([添付様式 2-1] 32)。

同グループは、最新のバイオイメージング技術を用いcSMACにおけるCTLA-4が媒介するT細胞抑制の動的なメカニズムを示した ([添付様式 2-1] 33)。

*[17] B細胞のプラズマ細胞分化の制御因子

免疫応答の際、B細胞は抗原特異的B細胞のクローンである記憶細胞を作る。それらは、それぞれの病原体に関する情報を保持し体内に残る。根本的な問題は、それが再び同じ病原体に出会ったとき、いかにして免疫系がより素早く応答するかである。

黒崎グループは、転写制御因子 Bach2 の発現量が記憶B細胞では低下するため、抗体産生細胞への分化能力が高くなることを示した ([添付様式 2-1] 34)。

*[18] 多発性硬化症においてB細胞を制御するカルシウムセンサー

多発性硬化症は、中枢神経系の障害により脳内の情報の流れが阻害される予測が難しい免疫疾患である (National Multiple Sclerosis Society, USA)。

黒崎グループは、カルシウムセンサー STIMs が IL-10 産生を介して制御性B細胞を制御することを示した。同グループはヒトの多発性硬化症に類似する脳脊髄炎のマウス実験モデルを用いて、制御性B細胞への細胞外からのカルシウム流入が脳脊髄炎を抑制することを発見した ([添付様式 2-1] 35)。

*[19] 細胞生物学における糖タンパク質の機能解析

哺乳動物の細胞においては、糖タンパクを含む多様なタンパク質が恒常性維持に働いている。

木下グループは、ゴルジ装置のpH上昇の原因となっていた新規タンパク質を同定しGPHRと命名した ([添付様式 2-1] 36)。

同グループは、post-GPI-attachment to proteins 5 (PGAP5)によるGPIアンカー一部の改変がGPIアンカー型タンパク質の小胞体からの効率的な輸送に必須の役割も果たしていることを明らかにした ([添付様式 2-1] 37)。

*[20] 破骨細胞の制御

骨粗鬆症は骨密度が下がる疾患であるが、骨が弱くなった結果、くしゃみや家具にぶつかっただけでも骨が折れる様な深刻な事態も生じる (National Osteoporosis Foundation, USA)。骨粗鬆症の予防と治療法を開発することは、日本のように急速に高齢化が進む国にとって重要な課題である。

石井優グループは、最新の多光子励起顕微鏡によって生きたマウスの骨組織内を直接観察することに成功した。これにより、血液中に存在する脂質メディエーター sphingosine-1-phosphate が破骨細胞前駆細胞の遊走を制御していることを明らかにした ([添付様式 2-1] 38)。同グループは、ビタミン D で治療し骨破壊が抑えられている骨の内部では破骨細胞を骨に引き寄せる効果が減少していることを証明した ([添付様式 2-1] 39)。

石井優、熊ノ郷、菊地による研究グループは、個々の破骨細胞の運動性・機能を観察し、骨吸収している細胞としていない細胞の識別に成功した (published in FY2014)。

審良グループは、AP-1 ファミリーの一つ Jdp2 が破骨細胞と好中球分化を調節することにより、生体における骨の恒常性と宿主防御において重要な役割を果たしていることを示した ([添付様式 2-1] 40)。

2-2. 拠点の施設・設備等の研究環境

「世界トップレベル研究拠点」としてふさわしい施設・設備、必要な研究支援体制等の研究環境の整備および機能状況について記述すること。

IFReC とその母体である微生物病研究所 (微研) は同じ敷地内に位置しており、そこに融合型生命科学総合研究棟 (10 階建て、9,300 m²) が 2009 年に、IFReC 棟 (9 階建て、6,600 m²) が 2011 年に建設された。これらの建物は渡り廊下でつながっており、IFReC の 17 人の主任研究者に、生体動物を使った実験用の、または細胞・分子生物学、高度なイメージングなどの専門に応じて設計された広々とした研究室を提供している。

これらの新しい二つの建物と以前からある微研の研究棟は IFReC/微研コンプレックスとして大きな総合研究施設を形成している。この総合研究施設には中央実験室と動物実験施設が含まれており、この二つは IFReC と微研による共同運営を行っている。中央実験室は最新の実験機器が装備されている。ここでは IFReC と微研双方からの教員の指導のもと、熟練した技術職員が細胞ソーティング、DNA 塩基配列決定、電子顕微鏡、質量分析といった受託解析を行っている。

動物実験施設としては、既存の 2 つの微研の動物棟に加え、SPF 動物 (特定微生物に感染していない動物) 用に 3 つ目の動物棟が 2009 年に建設されたことにより、研究者が目的に応じて動物飼育室を選択できるような大規模動物飼育施設が完成した。

2011 年、IFReC 研究棟の 4 階に新しいサーバーとネットワークシステムが導入され、イメージング、インフォマティクス、免疫グループからのデータの行き来を促進し、共有できるようになった。この費用は一部大阪大学の学内研究支援プログラムから支弁された。さらに 2012 年、生体免疫イメージング施設が IFReC 研究棟の 3 階に設立された。この施設は 700 匹ものマウスが飼育でき、11.7T の MRI と二光子顕微鏡が SPF 環境のもとに整備されているため、研究者は同一動物内の免疫現象を数週間に渡って観察することができる。この新しい実験システムは免疫の研究に新しい展開をもたらしつつある。

全体として IFReC/微研コンプレックスは自己充足型の研究施設であり、IFReC の研究者達はそこで効率的かつスムーズに実験を行うことができるため、融合研究のための協力を結びつくような他の研究者との自然な関わりが持てるようになっている。(3-1, 3-2 参照)

IFReC/微研コンプレックス内で働き、放射性同位体、動物、遺伝子組換え体を扱う研究者に対して、施設利用のオリエンテーションを日本語と英語で毎年開催している。この中では IFReC の施設

を使用する際は、規則と安全を遵守しなければならないことを強調している。IFReC企画室に属する学位を持つ教員が微研教員と協力しながらこの研究者向けガイダンスと中央実験室、動物実験施設の運営を行っている。

2-3. 競争的資金等

拠点の研究者による競争的資金等研究費の獲得実績について記述すること。

・研究プロジェクト費の獲得実績の推移、および特筆すべき外部資金について[添付様式2]に記載すること。

IFReC 研究者による競争的資金等の獲得額は毎年増大し、2009 年度以降からは WPI プログラム補助金額を十分に上回る額を獲得している。これは IFReC 研究者の優れた業績と、研究目的およびその研究が目指すものについての、科学および社会における意義が認められたことにより、多くの競争的資金を獲得できたからである。特に審良拠点長は、最先端研究開発プログラム（内閣府、FY2009-FY2013、25.2 億円）を遂行する 30 人の中心研究者の 1 人として選ばれ、免疫に関与する分子と細胞の様々な動態を解明することに成功した。また、この研究資金により、IFReC において免疫現象の生体観察研究にとって中核的計測機器となる超高磁場 MRI 装置等の最先端機器の導入が可能であった。さらに、この資金によって、IFReC は、国際シンポジウム「Towards Comprehensive Understanding of Immune Dynamism (TCUID)」を 2011-2013 年において毎年開催することができ（4-2 参照）、および様々なアウトリーチ活動を行うことができた（6-2 参照）。

審良拠点長以外の IFReC 研究者も、添付資料 2-2 に示されるように大型研究費を次々と獲得している。IFReC が最近 PI として採用した若手研究者も、最先端・次世代研究開発支援プログラム（熊ノ郷）やさきがけ (Smith、鈴木、華山) などの高い評価を伴う研究資金を多く獲得している。また、IFReC の効果的な支援によって、IFReC では外国人研究者が日本人研究者と同等の割合で科研費を獲得していることは特筆すべきことである。このように IFReC 研究者は十分な額の自己の研究資金を自らで獲得することに成功している。

IFReC は他にも岸本基金や製薬会社等の民間からの資金を多く受け入れている。岸本基金からの寄付金は IFReC の研究力強化および国際化に大きく寄与しており、現在までに岸本フェロシップによって 34 名の海外からの若手研究者を短期および長期で受け入れ、改正を PI とする寄附研究部門を新設した。

競争的資金等の獲得のために、大阪大学のアドバイザーシステム、研究費獲得セミナー、および IFReC における研究費申請支援等が効果的であった。また、IFReC 企画室の支援により、審良が獲得している米国 NIH 等の海外研究資金に対する円滑な研究資金管理および米国研究資金申請時に必要な大阪大学全体の研究資金登録管理システムの運用が可能となった。

2-4. 共同研究の状況

国内外の研究機関との共同研究実績について記述すること。

QBiC および CiNet: 大阪大学は 2009 年に情報通信研究機構（NICT）と、2010 年に理化学研究所（RIKEN）と基本契約を締結し、共同研究体制が整備され稼働を始めた。NICT により設立された脳情報通信融合研究センター（Center for Information and Neural Networks, CiNet）と RIKEN により設立された生命システム研究センター（Quantitative Biology Center, QBiC）は、大阪大学キャンパス内に開設され、IFReC の柳田副拠点長が双方のセンター長を務めている。CiNet はヒューマン-マシンインターフェースと情報処理の新しい原理を創出するために脳機能の解明を目的とし、QBiC は分子から臓器・個体へと階層を越えた生体システム動態の解明を目指している。これらの目的は IFReC とは異なるが、方法論および活用技術は IFReC での融合研究に極めて有用である。したがって、3 に示すように、IFReC は CiNet および QBiC との協力関係の構築を積極的に進

めてきた。

国内サテライト機関：IFReC では、4 つの国内研究機関（医薬基盤研究所、理化学研究所統合生命医科学研究センター（理研 IMS）、京都大学、兵庫県立大学）とサテライト契約を締結し、各機関の研究者を IFReC の PI とすることで強い連携関係を構築している。

医薬基盤研究所のアジュバント開発プロジェクトのプロジェクトリーダーである石井健は、より効果的で安全なワクチンおよびそれらのアジュバントの開発に中心的な役割を担っており、免疫反応によるがん治療の研究を推進するための「革新的がん免疫療法コンソーシアム」の中心メンバーでもある。IFReC は大阪大学附属病院および国立がんセンター東病院とともに当該コンソーシアムに参加する予定である。

理研 IMS との人事協力関係は IFReC においては極めて重要である。理研 IMS のグループ・ディレクターである黒崎および齋藤は、IFReC において PI でもあり、黒崎は主に IFReC にて研究活動を行っている。また、改正は 2011 年度に理研 IMS より IFReC に PI として異動した（2-3 参照）。京都大学再生医科学研究所所長であった坂口は 2011 年 4 月に IFReC に PI として異動し、京都大学においても客員教授として研究室を維持している。畑は兵庫県立大学の研究者とともに、新規画像計測および解析手法の開発等を推進している。

その他：大阪大学医学部および附属病院とは緊密な協力関係を構築している。大阪地域の医院から提供された血清等を保管し、希少疾患研究に対する検体の提供などを行うサンプル保管センターを共同で運営している。また、大阪大学病院は、IFReC におけるヒト検体の提供、ならびに IFReC 研究者との臨床試験の実施等、IFReC においてトランスレーショナル研究を進展させる上で欠くことのできない役割を果たしている。審良を中心研究者とする最先端研究開発プログラム（2-3参照）においては、東京大学、北海道大学、京都大学、奈良科学技術先端大学のイメージングおよびインフォマティクス研究者との緊密な協力関係による共同研究を行った。

2-5. 社会・学会からの評価

科学的成果に対する社会・学会からの評価について記述すること。

・主要な賞の受賞・招待講演・基調講演等を[添付様式2]に記載すること。

添付様式 2-3-1に示したようにIFReCの科学者たちは、その業績と社会に与えたインパクトにより輝かしい表彰歴を誇っている。その中でも2011年ノーベル賞受賞者のJules A. Hoffmann教授と審良が共同受賞したGairdner国際賞（2011）は世界的に最も権威ある賞の一つである。岸本と平野（2009）は日本人として初めてのCrafoord賞受賞者となった。同賞の受賞は基礎科学だけでなく医療への応用と貢献が認められてのものである。加えて、受賞者は折に触れ記念講演に招かれている。例えば審良と坂口はそれぞれ伝統ある英国の Royal Society Lecture（2010）、スウェーデン Karolinska Research Lectures at Nobel Forum（2013）で記念講演を行った。

文部科学省は、審良（2009）と柳田（2013）の科学への功績を称え文化功労者に選出した。1990年に選ばれた岸本を加えてIFReCには文化功労者が3人存在することになる。さらに、米国科学アカデミーの外国人会員として審良（2009）と坂口（2013）が選出されたため、やはり1991年に選ばれた岸本を含め3人の米国アカデミー会員を擁することになった。

2-6. 研究成果の社会還元

2-6-1. 研究成果の実用化など

成果の実用化、Innovationへの効果、IP実績、企業との共同研究等について記述すること。

IFReC からの特許出願数は増加している。最先端研究開発プログラムによる申請費用支援は特に効果的であった。菊地の高選択性プローブ技術や、吉岡のMRI性能を飛躍的に向上させるイメー

ジグ技術、免疫を制御するアジュバント、ワクチンおよび治療薬などについて特許出願が行われた。吉岡が開発した MRI 装置のための共鳴回路をもとにしたベンチャー企業が設立された。また、大阪大学発の特許として大成功を収めた岸本のもつトシリズムマブの特許をもとにした研究も IFRcC においてさらに進展している。

さらに、IFReC 研究者は民間との共同研究を推進しており、研究成果の社会還元を進めている。多くの IFRcC 研究者が企業からの研究資金を受け取っており、共同研究契約をもとにした研究を実施している。

トランスレーショナル研究

IFReC における優れた研究成果をもとに、それを実際の医療に応用するための研究が進められている。その内のいくつかはすでに臨床試験が開始されている。

(1) **臨床試験:DNA アジュバント (石井健)** 審良らの研究成果により、ワクチンにアジュバントが有効であること、特に DNA 等の核酸がアジュバントとして有効であることが知られている。石井健は CpG 配列を用いたマラリアワクチンに対する DNA アジュバントを開発しており、前臨床試験によって安全性と有効性が確認され、現在は大阪大学初の医師主導治験として第 I 相臨床試験を実施している。

(2) **臨床試験・Treg 制御によるがん免疫治療法 (坂口)** 坂口は様々ながんの腫瘍浸潤 T 細胞には末梢血に比べて活性化 Treg 細胞が多く含まれることを発見した。これら活性化 Treg 細胞は、CCR4 を発現しており in-vitro では抗 CCR4 モノクローナル抗体によって抑制される。この成果をもとに、抗 CCR4 抗体を用いた Treg を標的とした固形腫瘍治療法の第 I 相臨床試験が進行中であり、既存のがんワクチンと抗 CCR4 モノクローナル抗体を用いた Treg 制御による免疫療法の医師主導による第 II 相/第 III 相臨床試験を計画している。この Treg 免疫療法はがんワクチン療法試験として世界初の試みである。

(3) **臨床試験：トシリズムマブ適応疾患の拡張 (岸本・熊ノ郷)** 岸本が開発した関節リウマチ治療薬トシリズムマブ (商品名アクテムラ, Roche-Chugai Pharmaceutical) は世界で初めて承認された国産抗体医薬品であり、ブロックバスターとして知られる。最近、このトシリズムマブが多くの他の難治性自己免疫疾患に対して効果があることがわかってきた。岸本と熊ノ郷は中外製薬と共同で、アミロイド A アミロイドーシス、全身性硬化症、高安動脈炎、視神経脊髄炎、リウマチ性多発筋痛症、および多発性筋炎に対して国内あるいは海外において、臨床試験を完了もしくは進行している。また、再発性多発軟骨炎への適用についても臨床試験を計画中である。

基礎研究による研究成果の臨床応用研究への展開

免疫関連疾患の診断・治療・予防につながるシーズが見出されており、シーズ応用に向けたトランスレーショナル研究が、臨床医学研究者や製薬企業との共同研究等を通じて行われている。

(1) **セマフォリン標的抗体医薬の開発 (熊ノ郷)** 菊谷・熊ノ郷が明らかにしたセマフォリン分子群の免疫疾患への関与をもとに、熊ノ郷は中外製薬とセマフォリンを中心にした関節リウマチ、血管炎治療のためのセマフォリンを標的とする抗体医薬の開発を進めている。

(2) **自己炎症性疾患の診断マーカーの同定 (坂口・熊ノ郷)** 坂口・熊ノ郷は、IFReC と大阪大学医学部付属病院により設置された血清バンクに保存された患者血清を用いることで、ベーチェット病および間質性肺炎の診断のための血清マーカーの同定に成功した。

(3) **M2 マクロファージ創薬 (審良)** 審良は疾患特異的 M2 マクロファージの発見をもとにした新しい創薬戦略に基づいて、に、中外製薬をはじめとする複数の製薬会社と治療法のない難治性疾患の治療法開発のための共同研究を開始した。

研究力強化のための企業との連携

- (1) **ライカセンター** 石井優を中心にライカマイクロシステムズと共同研究を行い、2012年にIFReCとライカの共同研究施設であるライカセンターをIFReC棟内に開設した。免疫反応をin-vivo観察するための多光子顕微鏡観察技術の大きな向上が期待される。
- (2) **BioLegend社** IFReCは、BioLegend社とIFReCでの研究において必要となるモノクローナル抗体の開発に対する包括的な協力関係を構築した。BioLegend社はこの関係をもとに、2013年にIFReC近隣地域に日本国内初の研究開発拠点を新設し、密接なコミュニケーションを通じて、IFReC研究者が必要とするモノクローナル抗体の効率的な開発支援を行う。現在、すでに坂口との共同研究が開始されたほか、4件の共同研究が検討されている。
- (3) **MRI用高感度測定コイル開発・販売ベンチャー企業設立** 吉岡グループにおいて博士研究員としてMRI高感度化するためのコイルの開発を行っていた朱が、ベンチャー企業（大松医療電子工業）を設立し、高性能コイルを製品化し販売を開始した。大阪市等からの公的補助金も受けながら吉岡らと共同開発を続けている。
- (4) **遺伝子組み換えマウスの提供** IFReC研究者によって過去に作製された遺伝子組み換えマウスは大阪大学との研究成果有体物移転契約書（MTA）を経て、国内外の企業・研究機関に提供され、免疫研究あるいはその応用に大きな貢献をしている。特に審良らの作製したノックアウトマウスは年間百件以上の提供実績がある。

2-6-2. アウトリーチ活動

特色のあるアウトリーチ活動実績や特記すべき事項があれば記述すること。

- ・メディア報道掲載等の実績を[添付様式2]に記載すること。

2010年に策定されたWPIのアウトリーチ政策以降、IFReCの一般市民・生徒向けPR活動は急激に発展した。IFReCのアウトリーチ担当者が大阪大学の“アウトリーチワーキングメンバー”として大学のアウトリーチ政策の策定に貢献した。WPI合同事業においては、IFReCのアウトリーチ担当者と事務スタッフがチームとして様々なイベントに参加した。2011年の京都における科学技術フェスタ、2012年の全米科学振興協会（AAAS）総会参加時にはIFReCのアウトリーチ担当者が幹事を務めた。以降のAAAS参加時には、IFReCのメンバー2名が研究所の公式プレス担当者としての参加を認められている。また、WPI合同シンポジウム、サイエンスアゴラといったイベント以外に以下のような活動を行った。

出版

- IFReCからは日本の記者クラブ向けに年間10-15本のプレスリリースを出してきた。メジャーな新聞紙への掲載率は極めて高い。
- IFReCはIFReCとWPIプログラムを紹介するオリジナルのパンフレット（英日）を作成し、10000部に及ぶ冊数を配布してきた。これらのパンフレットは、毎年更新されIFReCでの最新の研究を紹介している。
- 審良拠点長の監修のもと、IFReCのスタッフが『新しい自然免疫学』と題する書籍を出版した。以後、この本は生命科学分野の書籍売り上げランキングで上位をキープしている。
- アウトリーチメンバーによる論文（Jpn J Sci Commun 9:65-72, 2011）は、IFReCの事務部門における科学コミュニケーションを扱っており1400回以上ダウンロードされた。

一般市民向けイベント

- IFReCは“カフェオンザエッジ”と題するサイエンスカフェを主催し最新研究を紹介してきた。毎年500名以上の参加者を集めている。

- 審良拠点長は京都における“FIRST サイエンスフォーラム 3”において高校生向けの記念講演を行った。この講演はNHK教育テレビを通じて放映された。
- 一般市民向け公開シンポジウム“免疫研究が拓く未来医療”を最先端審良プロジェクトと共同で東京において開催した。ガンやアレルギーにおける新しい免疫治療について活発に討論した。

生徒向けイベント

- 大阪大学における授業“免疫学 –その歴史から最新研究まで”が大阪大学豊中キャンパスで開講され、地域の高校生にも公開された。合計30回の授業が行われ、IFReCの様々な研究者が交互に講義をした。
- “最新のバイオイメージング技術で見る生命の神秘”と題した高校生向け教育プログラムを2010年に行った。その際使用したオリジナルテキストはウェブ上でダウンロード可能にした。
- 審良拠点長は“スーパーサイエンスハイスクール (SSH)”の全国大会(神戸, 2011)において記念講演を行った。さらに福岡と大阪の講演でも同様な講演を行ったが、いずれもこれまでの輝かしい業績を生徒向けに分かりやすく解説したものであった。
- IFReCの主任研究者、Smith、Standleyによる“In touch with Science”と題する授業がOsaka International School of Kwansai Gakuin で2012年に行われた。
- IFReCと科学未来館の共催で研究を効果的に発信するためのサイエンスコミュニケーションセミナーが開かれた。
- IFReCは2012年に“若い世代のためのキャリア形成セミナー”と題するセミナーを中学校、高校、女子大学で開催した。セミナーでは複数の研究者自らが“研究者とは？研究者の人生とは？”について生徒たちに語った。
- IFReCは高校生と高校教師をアウトリーチ対象として重要視している。IFReCは、高校理科の副読本(数研出版)において“免疫学研究の最先端研究”として写真付きで紹介された。IFReCはNHK教育テレビの高校理科講座(2013以降)への協力が決定している

3. 異分野融合 (3 ページ以内)

3-1 拠点が融合領域創出へ向け戦略的に行った取り組み

IFReC は融合研究促進のため、いくつかの戦略的な取り組みを行った。

融合研究を促進させるプログラム：異分野融合研究支援プログラムは異なる専門分野や研究経験をもつ IFReC の研究者が挑戦的な新しいプロジェクトに向かって協力することを奨励している。デュアルメンタープログラムは、異なる分野からの二人の指導教官のもと、融合プロジェクトを進める大学院生もしくは若手 PD を支援する。選ばれたいくつかのプロジェクトは毎年の経済支援を受け、3 年間にわたるプロジェクト期間の途中と終了後に評価を行う。2009 年以来、合計 26 のプロジェクトが選ばれ、これらの成果は数本の論文発行に結びついている。

融合研究ユニット：このプログラムは能力のある若手を次世代に向けて育成することを目的としている。それぞれのユニットは助教か准教授レベルの異なる分野・研究経歴を持つ若手研究者で構成される。IFReC 内から業績と意欲により選ばれた若手研究者は、財政、人件費の支援を IFReC から直接受け、研究設備は出身研究室と共有する。今までに 3 つのユニットが設立された。

生体免疫イメージング施設：2-2 で記述されたこの施設は、IFReC の研究者が特定病原体のいない飼育環境で同一動物内の免疫現象を高性能 MRI や二光子顕微鏡を用いて数週間にもわたって観察することを可能にした。この施設を用いた融合研究の要望は着実に増加しており、いくつかのプ

ロジェクトは論文を出すところにまでに至っている。

IFReC コロキアム：2ヶ月に一回のペースでコロキアムを開催している。IFReC 構成員のみを対象として二または三研究室からの演者が未発表データを含む最新の研究について講演を行う。融合研究の結果を含む発表が強く推奨されている。コロキアムの後は毎回 Happy Hour と呼ばれる集まりが行われ、参加者がなごやかな雰囲気の中で意見交換や、今後の共同研究についての議論を行っている。

CiNet と QBIC との協力体制：2-4 で述べたように、これらの研究センターの使命と目的は IFReC のものとは異なる。しかし、広い範囲にまたがる要素から形成される複雑なネットワークやシステムを包括的に理解するために技術・方法の開発は欠かせないものであるという基本的な認識はこれらのセンター間で共有されている。CiNet と QBIC の研究者は複数の要素からなるネットワーク、脳、細胞をまるごと解析、モデル化するために自身の技術を発展させている一方、体内の免疫システムという複数の要素からなる新たなシステムを解析するため、進んで IFReC の研究者と協働している。別の言い方をすれば、これは一方的なゲームではなく、それぞれの強みや持てる力を生かして作られた創造的な努力の相乗効果であり、三機関の全てに利益をもたらすものである。

CiNetは2013年に大阪大学吹田キャンパス内に新しい建物を開設した。そこに装備された3Tと7TのMRIを用いてCiNetの計測基盤技術部門の研究責任者を務めている吉岡は、ヒトの免疫系を理解するために大阪大学医学研究科と大学病院の研究者との共同研究を始めた。また2014年の4月からCiNetのBen SeymourをIFReCの主任研究者として招き、免疫系と精神神経系の関係を調べる脳・免疫系相互作用研究室を立ち上げ、昔からある「病は気から」ということわざを科学的に解明することを目指す。

3-2 研究者からの融合領域創出を促進するための取り組み

臨床研究者と基礎研究者の関わりを活発にするため、熊ノ郷と竹田により大阪大学免疫スクールが開かれた。“免疫最前線: From Bench to Bed and from Bed to Bench”というセミナーシリーズも坂口の主導により始まった。

また数名のIFReC若手研究者が自主的に「生命機能数理モデル検討会」を立ち上げた。これは免疫学だけでなく、理論生物学、数学、物理学、ロボット科学などの広い研究分野にまたがる研究者の間で知識を共有するための定期セミナーである。参加者は学内また学外からも参集する。上記で述べた融合研究ユニットのうちの1つに所属する研究者達がこの集まりの主要メンバーである。

3-3 異分野融合による研究成果

異分野融合研究の実績と成果の概要について記述すること。

- ・異分野融合研究についての主要な論文(20編以内)とその解説を[添付様式3]に記載すること。

添付様式 3 に新しいものから順に示したが、IFReC における異分野融合研究の成果は確実に増えてきた。また、添付様式 2-1 に示した最近のトップジャーナルに載った研究成果のうち14編が融合領域のものである。

多光子励起顕微鏡による破骨細胞の研究：石井優グループは、生体2光子イメージングシステムを開発し世界初の骨内部における免疫細胞の動的な観察に成功した。このシステムにより、破骨細胞の動態および骨恒常性にスフィンゴシン-1-リン酸とその受容体が果たす重要な役割を示した(添付様式 3-20, 3-14, 3-5 および 3-3)。

MRI の免疫学への応用：吉岡グループは、生体中において細胞の詳細な機能を明らかにするた

めに MRI 計測技術を開発してきた。彼らのシステムを使用して、Trib1 の欠損が骨髄、肺および脂肪組織を含む様々な臓器におけるM2マクロファージの深刻な低下を引き起こすことが示された(添付様式 3-4)。吉岡グループと菊地グループは共同で 19F-MRI による細胞の遺伝子発現を細胞固定なしで検出することに成功した。こうしたテクノロジーは、生体中での遺伝子発現のモニターを可能にし、様々な疾患の診断や治療への応用可能性を秘めている(添付様式 3-9)。

様々なイメージング技術の免疫学への応用: 審良グループは、高輝度超解像顕微鏡を用いて、neutrophil extracellular traps (NETs) がヒト免疫不全ウイルス (HIV)-1 を捉えるところを観察し myeloperoxidaseと α -defensin による HIV-1 除去を促進することを示した(添付様式 3-10)。同グループは、超分解能顕微鏡 SR-SIM (カールツァイス) を使用して、ミトコンドリア上の ASC と小胞体上の NLRP3 が近接することにより NLRP3 インフラマソームが活性化することの直接観察に成功した(添付様式 3-2)。熊ノ郷グループは、plexin-A1 の働きにより骨髄由来樹状細胞 (BMDC) がリンパ管に入り込む様子を三次元のコラーゲンマトリックス中で共焦点時間分解ビデオシステムにより観察した(添付様式 3-17)。齊藤グループは、同グループが開発した全反射照明蛍光顕微鏡 (TIRF) を用いてT細胞の活性化を負に制御する補助刺激受容体 CTLA-4 もミクロクラスターを形成し、免疫シナプスの中心に集まり、活性化を担う CD28/PKC θ の集合を阻害して活性化シグナル伝達を時間的空間的に抑制することを発見した(添付様式 3-16)。

Smith、Cobanの共同研究グループは、マラリア感染後のマウス血球と血漿を一週間に渡ってラマン分光で観察し、ヘモグロビンとヘモゾインによるスペクトルを詳細に解析した。その結果、血漿成分のラマン法による観察はマラリアの初期感染の検出に有用であると結論した(添付様式 3-6)。

バイオインフォマティクスによる免疫学へのアプローチ:

IFReC のバイオインフォマティクスグループ、特にStandleyグループは、免疫ダイナミズムの理解の深化に大きく貢献してきた。同グループは、免疫に関わる分子の構造・機能の広い分野をカバーしており、特に審良グループに対しては多くの知見をもたらした。以下にStandleyグループが貢献した研究例を示す。

審良とStandleyのグループは、TLR 誘導性遺伝子 Regnase-1 (Zc3h12a としても知られる) を欠損したマウスは深刻な出血性ショックに陥ることを発見した。Regnase-1 は炎症性遺伝子群の安定性を直接制御して免疫不全を防ぐ重要なRNA分解酵素であった(添付様式 3-19)。

Jmjd3 が寄生虫感染やキチンに対してのM2マクロファージへの分化に必須であることを示した(添付様式 3-15)。

IKK 複合体が IL-1R や TLR 刺激時に Regnase-1 リン酸化により IL-6mRNA の安定性を制御することを示した(添付様式 3-13)。

AP-1 family の転写制御因子である Jdp2が破骨細胞と好中球分化を調節することにより、生体における骨の恒常性と宿主防御において重要な役割を果たしていることを示した(添付様式 3-7)。

さらに同研究グループは、Regnase-1 が aberrant effector CD4⁺ T細胞による自己免疫疾患を防ぐのに必須であることを示した(添付様式 3-1)。

審良とStandleyのグループは、細胞の動的挙動を定量的にモデル化するために、生化学反応よりも偶然性と異質性を重視した手法を開発した。この方法は、各分子状態の予測にもとづく線形微分方程式の有限集合によって表すことができる(添付様式 3-12)。

竹田とStandleyの研究グループは、ROP16 を欠損したトキソプラズマ寄生虫を作製し、感染マクロファージにおいて IL-6、IL-12 p40 の多量産生というStat3活性化における重大な障害を発見

した (添付様式 3-18)。

次の2編の論文は、バイオインフォマティクスによる手法が免疫学の種々の現象解明に役立つという好例だ。

坂口グループは、制御性T細胞 (Treg) の特異的メチル化パターン形成が Foxp3 発現誘導とは独立の事象として成立し、Treg の維持安定に必須であることを明らかにした。本研究におけるDNAメチル化パターンの計算はスーパーコンピューターシステムによるバイオインフォマティクス手法によるものである (添付様式 3-8)。

Miranda-Saavedraグループは、抗炎症性応答 (AIR) の STAT3 制御因子を特定するため体系的なアプローチを行った。この研究は、次世代シーケンスによる AIR の最初の詳細な研究であり、基礎生理的反応における新しい情報を提供する (添付様式 3-11)。

4. 国際的な研究環境の実現 (4 ページ以内)

4-1 国際的頭脳循環

4-1-1 海外で活躍する世界トップレベルの研究者の拠点滞在実績

海外世界トップレベル研究者の主任研究者としての参加、共同研究者としての滞在について記述すること。

- ・全研究者中の外国人研究者数とその年次推移を[添付様式4]に記載すること。

バイオインフォマティクス研究者である Diego Miranda-Saavedra は 2011 年にジュニア PI(Bioinformatics and Genomics グループ)として IFRcC に加わり、2013 年に New Castle 大学(UK) の Institute of Cellular Medicine に Reader として転出した。IFReC の海外 PI であり、Basel Institute of Immunology (スイス) の所長であった Fritz Melchers は 2012 年に 2 週間 IFRcC に滞在し、審良拠点長を初めとする IFRcC の PI と意見交換を行った。Shiraz University of Medical Science (イラン) の教授である Abbas Ghaderi は、2010 年に 4 か月間滞在し岸本との共同研究を進めた。

さらに、多くのトップレベル研究者が、日本で開催された国際会議に出席する際に IFRcC を訪問し、IFReC セミナーにおいて講演を行い、IFReC 研究者との共同研究となる議論を行った。

4-1-2 若手研究者の採用・就職状況

ポスドクを含む若手研究者の採用・就職の状況について記述すること。

- ・ポスドクの国際公募の実施と応募・採用状況、外国人ポスドク比率、ポスドクの就職先の実績を[添付様式 4]に記載すること。

IFReC の高い研究水準は、多くの優秀な若手研究者を引き付けており、現在まで 39 の博士研究員公募に対して 296 名の応募があった。毎年、海外から数名の JSPS 特別研究員を受け入れている。岸本基金フェロウシップによる海外博士研究員の採用は IFRcC の国際化に大きく貢献しており、2009 年の同制度の導入以来、10 か国から 16 名の海外研究員を受け入れてきた。原則的に IFRcC における博士研究員の雇用期限は 3 年間と制限されているが、13 名の博士研究員が助教へと昇進し、1 名が准教授へと昇進している。

添付資料4-4に示すように、IFReCからの転出者の多くは、IFReCでの業績や経験が高く評価され、異動先においてより高い職位に就いている。特に、40代前半であった7名の准教授は、異動先において教授として迎えられている。また、若い研究者を積極的にPIに採用した結果、PIの平均年齢は2014年3月の時点で53歳であり、2008年4月に比べて2歳若返っている。

4-1-3 国外サテライトおよび連携機関等

- ・国外サテライト、連携機関等との協定締結状況について[添付様式4]に記載すること。

IFReC 設置当初(2007 年)においては、IFReC における生体イメージング技術の水準を向上させることを目的に、National Institute of Allergy および Infectious Diseases (NIAD) and University of

California, San Francisco (UCSF)を含む世界でも有名なアメリカの6つのイメージング研究機関とサテライト契約を結び、各サテライトに博士研究員を1名雇用した。この研究協力関係の終了までに20報の論文が発表された。また、石井優 (NIH) および鈴木 (UCSF) をそれぞれの機関からIFReCにおけるPIとして雇用した。

添付資料4に示すように、4つの研究機関と学術交流協定を締結している。2010年に開催した「IFReC-New Zealand (NZ) Immunology Workshop」、2011年に Convergent Research Consortium for Immunologic Diseases (CRCID)、Pohang University of Science and Technology (POSTECH)とIFReCとが共催した「International Symposium on Immunologic Diseases」等、これらの研究機関と様々な活動を行った。

とりわけ、2009年に開催した「Singapore Immunology Network (SIgN)-IFReC Joint Symposium」はIFReCにとって重要なものであった。これを契機に次世代の免疫学研究を担う若手研究者の世界規模での育成を目的とした「Network of Immunology Frontier (NIF)」が結成され、2012年より毎年冬季に「NIF Winter School on Advanced Immunology」が開催されている(4-4に詳述)。

4-2 国際シンポジウム、ワークショップ、研究会、講習会等の実績

- ・主な国際的研究集会の開催実績について[添付様式4]に記載すること。

IFReCは創設以来添付様式2-5に示したような多くの国際シンポジウム、ワークショップを主催してきた。これらの会議におけるトピックは免疫学だけにとどまらずイメージングやバイオインフォマティクス分野、寄生虫学、マラリアにまで及んでいる。融合研究分野も含め研究者間での活発な討論が期待される。特に若い研究者にはポスター発表やシニア研究者との討論時間を設け活発な議論を促進してきた。

IFReCは毎年国際シンポジウムを開催し若手からシニアまでの招待研究者と最新の研究成果を活発に討議してきた。2009年と2010年のシンポジウムには若手研究者を招いたが、シンポジウム後には招待者とIFReCの若手研究者との交流の場を設けた。

IFReCは海外の機関と合同シンポジウムを5回開催した。内閣府最先端プログラム審良プロジェクトとは共同で「Towards Comprehensive Understanding of Immune Dynamism (TCUID)」を2011, 2012, 2013の3回に渡って開催した。参加した研究者の専門分野は免疫学からバイオインフォマティクスまで幅広いが、その垣根を越えて活発な討論が行われた。

4-3 外国人研究者への研究生活支援体制

- 例えば多言語による生活支援、家族の生活支援等、外国人研究者が研究に専念できる環境を整備する取組みについて記述すること。

数名のバイリンガルのスタッフが事務部門の会計・総務セクションに配置されており、また海外からの研究者へ総合的な支援を行うため、リエゾンオフィスと呼ばれるワンストップサービスカウンターを設置している。リエゾンオフィスは5名のバイリンガルスタッフからなり、外国人研究者が滞在する部屋を見つける、銀行口座を開設する、というような日本に定着するための支援を行っている。さらに子供の教育やビザの申請、緊急時対応など家族の問題に対しても問い合わせに応じている。

リエゾンオフィスは日本で生活する上で必要な情報を提供するホームページを立ち上げた。これは既に日本に着任している研究者ばかりでなく、新たに雇用が決まった研究者が日本での新しい生活を準備するためにも有用である。

また外国人研究者が日本人研究者、他のスタッフ、地域の人達と円滑にコミュニケーションを取れるように、リエゾンオフィスは資格を持つ日本語教師を雇い、2つのレベルの日本語教室を

毎週開いている。この教室は IFRcC 研究棟の中で夜間に行われるため、研究者が仕事と教室を両立させるのに好都合である。日本語カフェも定期的で開催され、和やかな雰囲気の中で日本語を学ぶことができるようになっている。アンケートを取ると、IFReC の外国人研究者がこれらの取り組みについて非常に満足していることが伺える。

IFReC は、実験をどのように行うべきかという情報を提供する必須オリエンテーションを毎年英語で開催し、実験の際に守るべき規制やルールを周知徹底している。

研究助成金情報や申請書は依頼があれば企画室やリエゾンオフィスのスタッフで翻訳を行っている。また企画室の学位取得者が申請時に相談に応じている。

4-4 その他

日本人研究者への国際経験の促進策や、世界的な頭脳循環を背景として当該拠点が研究者のキャリアパスに組み込まれている好例があれば記述すること。

若手研究者に対して海外の学会等への参加および海外の研究グループとの共同研究を促進するため、若手研究者海外派遣支援プログラムを 2013 年度に創設し、9 名の若手研究者がこの制度を利用した。

また、4-1-3にて言及した Winter School においては IFRcC 若手研究者に対して特別枠(2-3名)を確保し、世界の同世代の若手研究者達との意見交換、交流を深める機会を提供している。このスクールは、免疫学における次世代のリーダーとなる世界の若手研究者の育成を目的とし、大学院生もしくは博士号を取得後3 年以内のポスドクを対象に参加者を公募し、毎年200名を越える応募者から厳しい選考によって50名程度の参加者を選出している。このプログラムにおいては、4-5日間にわたって免疫学の世界トップレベル研究者による講義や、参加者の口頭およびポスターによる研究発表が行われる。このスクールは、若手研究者の最先端免疫学への理解を深め、彼らの人的なネットワーク形成や将来的な共同研究に役立つ優れた教育プログラムであると参加者から極めて評価が高い。また、海外の若手研究者にとって IFRcC の研究水準の高さおよび優れた研究環境を知る機会としても評価されており、参加した優秀な若手研究者が将来 IFRcC に参加することが期待されている。

5. システム改革 (3ページ以内)

5-1 意思決定機構

拠点長の強いリーダーシップによる拠点運営とその効果、ホスト機関側の権限の分担との関係について記述すること。

大阪大学はWPIホスト機関として、拠点長に対しIFReCを柔軟に管理運営するための実質的な人事や予算配分に関する決定権を与えた。事務部門長は拠点長と副拠点長間のコーディネータとして、また事務部門の管理運営業務を行い、拠点長を全面的にサポートしている。この、トップダウン型の意思決定システムは学内の他部局、機関と大きく異なるものであり、IFReCの組織全体で十分に理解され実施されている。

5-2 事務支援スタッフの配置および適切な支援体制の整備

英語その他必要な専門性を有する事務支援スタッフの配置並びに適切な体制の確立への取組みとその効果について記述すること。

IFReCでは、以下に示すように国際的水準の研究環境と基盤で拠点長をはじめとする研究者が研究に専念できる組織を構築してきた。

- (1) 学術研究ばかりでなく研究の企画・管理の経験を有する事務部門長(教授)をトップとして、総務セクション、会計セクションからなる事務部門及び企画室を置いている。事務部門の各セクションには、業務に精通し、かつ英語による業務遂行の能力がある職員を配置している。
- (2) 企画室では、室長を事務部門長が兼任し、博士号をもち研究経験がある准教授及び助教、並びにバイリンガルスタッフを配置している。セミナーやシンポジウムの企画・運営、アウトリーチ活動の他、知的財産に関する管理、安全衛生管理等の業務を行っている。
- (3) 企画室の下部組織であるリエゾンオフィスのバイリンガルスタッフは、外国人研究者に対し、5-3に記載するような十分なサポートを提供している。
- (4) 各年度初めの新人のオリエンテーションにおいて、拠点長と事務部門長によるWPIプログラムの概要、IFReC設立の趣旨や果たすべき使命、最終目標、組織及び運営管理の説明がなされ、職員個々が果たすべき任務や目標について自覚を促すことで、管理運営をより円滑に進めることができるようになってきている。

5-3 WPIプログラムにより進めたシステム改革と波及効果

WPI拠点による研究運営上若しくは組織運営上のシステム改革事項とその背景・効果について簡潔に箇条書きで記載すること。またホスト機関全体への波及効果を記述すること。(他機関への波及効果もあれば記述すること)

- (1) IFReC企画室は、外国人研究者が競争的外部資金、とくに文部科学省科学研究費補助金獲得のための申請手続きや採択後の支援等を行っているが、その有用性が全学に波及し、2012年から大学全体(研究推進部)のオリエンテーションとして実施されている。
- (2) IFReC企画室の組織運営をモデルとして、全学の大型教育研究プロジェクト支援室(2009年設置)はURA体制を構築し、全学の研究支援体制の強化を推進した。
- (3) IFReCでは、構成員すべての年俸及び契約更改の決定を評価(研究業績、職務遂行能力、WPIプログラムへの貢献度等)に基づき実施している。
- (4) 企画室はサイエンスカフェ等、アウトリーチ活動開催マニュアルを作成し、他の部局や他大学のアウトリーチ活動にも役立ててもらえるように提供した。
- (5) IFReCは微生物病研究所(RIMD)と共同で、動物実験施設及び中央実験室の運営を行っている。これらの共用施設を担当する博士号所有の管理者を採用し、施設の英語オンライン予約シス

テムの導入、動物実験施設の英語版ユーザーマニュアルを作成した。さらに、遺伝子組換え生物、病原体、動物等を使用する特定の実験を行う研究者のため日本語と英語で毎年オリエンテーションを行っており、法令や安全基準を順守して研究活動を行うことの重要性を強調している。施設利用に関して英語で同様のオリエンテーションを実施する予定の他の部局や研究施設から度々情報やアドバイスの提供を求められている。

(6) 企画室教員の主導のもとバイリンガルスタッフによるリエゾンオフィスを設置し、外国人研究者及びその家族に対して、査証（ビザ）手続き、宿舎手配、日常生活、医療福祉面で手厚いサポートを行っている。これらの IFRc のサポート内容（ノウハウ）は、大阪大学サポートオフィスでの活動に対し、物心両面に渡り影響を与えており、全学の外国人スタッフ及び留学生へのサービスの向上に効果をもたらした。

(7) 大阪大学は、情報通信研究機構（NICT）と理化学研究所（RIKEN）との間で共同研究に関する協定書をそれぞれ取り交わした。これらの協定の効果は項目 2-4 に述べた通りである。IFReC とこれらの先駆的かつ国際的なトップレベルの研究センターとの共同研究により得られる成果と発信される情報は、他の研究機関に対しても大きな波及効果をもたらしている。

5-4 ホスト機関による支援

申請の際あるいは中間評価時等の更新の際にホスト機関からコミットした事項を含め、ホスト機関による支援について、拠点構想の実現・持続のために機能的に措置されているかを以下の項目に沿って記述すること。

5-4-1 ホスト機関による支援の実績と効果

・ 具体的措置については[添付様式5]に記載すること。

(1) 大阪大学は融合型生命科学総合研究棟（2009 年）を建設し、IFReC 所属の主任研究者に十分な研究スペースを与えた。また、同棟に隣接して IFRc 専用の研究棟（2011 年）を建設するための土地を確保した。竣工後、両棟に研究者が集結することが可能になり、研究が進展した。

(2) WPI プログラム補助金に間接経費が措置されていた間（2007-2010）は、その全額が IFRc に充てられた。

(3) IFRc が SPF 動物実験用の動物実験施設（2009 年）を建設するに当たり、大阪大学は建設費用捻出のための新たな制度（学内貸付制度）を設置し、資金的な支援を行った。

(4) 大阪大学は、IFReC や他の部局からの要望を受け、海外からの招聘教授及び研究者等の滞在環境を向上させるため、国際的な水準を満たす宿泊施設（春日丘ハウス）を建設した

(5) 大阪大学は、海外から来日する研究者のビザ取得サポート等のワンストップ・サービスを提供するため、2008 年度からサポートオフィスを本格的に移動した。同オフィスは、IFReC が外国人研究員を受け入れる上で大きな支援となった。

5-4-2 ホスト機関の中長期的な計画への位置付け等

・ 「中期目標」・「中期計画」等の表紙とWPI関連箇所を[添付様式5]に添付すること。

(1) IFRc は大阪大学の第 1 期中期計画（2004～2009 年度）の後半に発足し、IFReC の世界拠点としての構築を最優先事項とされ、中期的戦略プランに加えられた。添付様式 5 付録 (1) に示すように、第 2 期中期計画（2010～2015 年度）においては、「世界トップレベル研究拠点を中心として推進している免疫学」が重点プロジェクト研究の推進として掲げられた。すなわち、大学として IFRc の維持発展に対する積極的支援は第 2 期中期計画における最優先課題の一つとなっている。

(2) 現代社会は多くの課題に直面しており、1つの分野にとどまらない学際領域を超えた創造的なアプローチが必要であるとの見地から、大学は2011年、「大阪大学未来戦略機構（IAI 2012-2015）」を創設し、分野横断的な教育及び研究を推進することを目指している。総長の強いリーダーシップの下、IAIでは分野を超えた中長期的な視野での教育や研究、全体を俯瞰した将来戦略を推し進めようとしている。この基本姿勢と共に、将来新しい“WPI”研究拠点となる研究組織の育成が試みられようとしている。ここでは、IFReCは大阪大学がその伝統を誇る免疫学をひきついだ大学のトップの研究センターであり、大学の研究をリードするロールモデルであると位置づけられている。（添付様式5付録(2)）

5-5 その他

若手研究者の活躍促進（スタートアップ経費や自律的な研究環境）、女性研究者の登用等に関する独自の取組について記述すること。

- ・女性研究者の人数については[添付様式5]に記載すること。

(1) 将来を担う優秀な若手研究者をPIとして採用した場合には、3年間に亘ってスタートアップのための財政支援を行う「若手研究者育成プログラム」を創設した。

(2) 異分野融合研究支援プログラムを創設した(3-1、3-2)。これは、斬新だが困難を伴う研究課題への挑戦で、そのため外部資金を獲得しづらい若手研究者を支援する目的が含まれている。

(3) 女性研究者数を増加するための戦略として以下の3つを実施した。

- 1) 毎年1月に開催されるWinter Schoolに多くの女性若手研究者が参加しているため、その機会を利用して、国際的にレベルの高い優秀な若手女性研究者の募集案内を行った。
- 2) 大阪大学キャンパス内に設置されている保育所などの大学のサポートシステムをより積極的に周知した。
- 3) 融合研究ユニット(3-1)では、若手女性研究者を積極的に起用し、将来の主任研究者候補としている。

6. その他特筆すべき事項

- ・1.~5.以外に「世界から目に見える拠点」に相応しい先導的な取組や、見出される特質等の特に優れた点がある場合は、記述すること。

ファカルティーおよびスタッフディベロップメント WPIプログラムが目指す「目に見える国際的研究拠点の形成」には、研究支援スタッフが高いレベルで業務を遂行することがきわめて重要である。IFReCでは、スタッフの役割と位置付けを明確にするとともに個々の責務の重要性を認識させ、自覚と資質の向上を図ることが不可欠との見地から、新規採用者に毎年オリエンテーションを行いWPIの理念やIFReCの概要を説明して、スタッフの士気向上とコンプライアンス遵守の自覚を促している。

また、2013年以降はスタッフディベロップメントのためのセミナーや講演シリーズを行ってきた。中でも女性研究者の将来をエンカレッジするために、素晴らしいキャリアを有する女性研究者、中村桂子博士（JT生命誌研究館館長）、原田慶恵博士（京都大学iCeMS教授）、郷道子博士（大学共同利用機関法人/情報・システム研究機構理事）および田中順子博士（広島大学教授）を招待し講演を行っていただきいずれも参加者から好評を博した。さらに、IFReCで行われている研究の理解を深めるため基礎免疫学について学ぶ免疫学講座シリーズを2013年度に行った。今後も若手研究者（助教、ポスドク）により免疫学講座を継続する予定である。

スタッフディベロップメントのための取り組みの一つとして、総務セクションや会計セクションのスタッフにもウインタースクールやアウトリーチ活動の支援スタッフとして参加するよう促

している。これらの活動に参加することは、他機関で実施されている IFRc とは異なったアプローチに触れる良い機会となるためである。

7. 平成 25 年度フォローアップ結果（現地視察報告書を含む）への対応

※平成25年度フォローアップ結果への対応を記述すること。ただし、既に記載済みの場合は〇〇ページ参照、などと記載箇所を明示することに代えて良い。

7-1 平成 25 年度フォローアップ結果におけるプログラム委員からの提言への対応

(1) 優秀な若手研究員のため、研究の独立性を持ちテニユア付与の可能性のあるポジションを創設することが強く求められる。このような若手研究者は、科学的展望、独創性、卓越性、プロジェクトの提案などに基づいて選出されるべきである。彼らは新しいアイデアをもたらすだけでなく、日本における科学界の文化を変革するきっかけになるであろう。

〈IFReC の対応〉IFReC は若手研究者のための支援プログラムを開始した。異分野融合研究支援プログラム、デュアルメンタープログラムは、有望な助教、ポスドクの研究活動を、経験豊富なシニア研究者による監督と評価のもと支援し、育てるためのプログラムである。また、融合研究ユニットプログラムは、異分野の若手研究者が IFReC からの直接支援により、所属する研究室から半ば独立して共同研究に挑戦する研究組織である(項目 3 参照)。これらのプログラムはまさに提言(1)への対応である。際立った成果を上げたポスドクの数名が助教に昇格した。

(2) 臨床免疫学は延長期間における IFReC の重要な目標となりつつある。実際、日本はこの分野において世界の後塵を拝しており、臨床/医学免疫学研究が可能な研究機関はない。それゆえ、基礎免疫学で世界をリードする IFReC がこの方向を目指すのは非常に歓迎すべきことである。プログレスレポートによると、拠点の 3 分の 2 のグループが臨床免疫学に携わっているとのことである。しかし、このような研究も未だ個々の主任研究者の間の橋渡し研究の段階にとどまっており、IFReC は基本方針、拠点戦略とその将来への展望を明確に提示する必要がある。

〈IFReC の対応〉

1) 坂口 (IFReC 将来構想検討委員会「医学・臨床応用専門委員会」担当)、熊ノ郷 (医学研究科)、石井健 (NIBIO) を中心メンバーとして「革新的がん免疫療法コンソーシアム」が 2014 年 5 月に設立された。参加機関は、IFReC のほか大阪大学医学部付属病院、国立がん研究センター東病院、NIBIO である。このコンソーシアムでは臨床への視点を明確に持つ基礎研究者と、新しい治療法の成功と失敗の多数を経験している臨床医師が相互に補完し合って、日本における革新的がん免疫療法を進展させ世界をリードする地位を獲得することを目指すとともに、厚生労働科学研究費補助金などの大型研究プロジェクトを立ち上げられる研究組織構築を視野に入れた議論を進める。

2) 2014 年 4 月には、ケンブリッジ大学から CiNet に招聘されている Ben Seymour を IFReC の新 PI (招へい教授) として「脳-免疫系相互作用研究室」を立ち上げ、精神神経免疫学研究の積極的展開を図ることとなった。5 月 14 日には、研究室のキックオフセミナーが行われ、IFReC から多くの研究者が参加した。

3) 坂口、熊ノ郷の主導により、大学附属病院の臨床医と IFReC 研究者の連携による医学・臨床免疫学への研究展開を加速するための戦略について、活発な議論が続けられた。その結果、臨床医や企業研究者とともに IFReC 所属の研究者数名が、2014 年 4 月に設立された最先端医療イノベーションセンター(CoMIT)に参加することとなった。

4) IFRcC での研究活動の成果に基づいた臨床治験が、いまだ個々のレベルにおいてではあるものの、実施されていることは、IFReC の当初のミッションスキーム“異分野融合→免疫系の統合的理解→医学・臨床免疫学への展開”が達成不能な目標ではなかったことを示している。

7-2 現地視察チームから提案されたアクションプランへの対応

(1) IFRcC が、国内外の有能な若手研究者にとってより魅力ある研究センターとなるためには、以下の点に取り組むことが望ましい：優れたポストドクに対し、資金支援を提供し研究面で完全に独立したポジションを与え、主要研究施設をすべて使用可能にし、技術的支援も提供する。また、可能であれば、博士課程学生の指導を行う。さらに、5 年間の雇用後、評価の結果次第でテニユアを付与する可能性を提示。これらのポストドクは科学的展望や独創性、優秀な頭脳と研究計画の提案などに基づき選出されるべきである。10 またはそれ以上の若手グループが結成されれば拠点に新しいアイデアをもたらすだけでなく、日本の科学界の文化を変えるきっかけとなるであろう。

<IFReC の回答> 7-1-(1)にて回答。

(2) ハイレベル内部戦略委員会あるいは大阪大学本部と将来計画について協議するため設置された「拠点将来構想委員会」の活用が重要である。

< IFRcC の回答> 拠点長、副拠点長、事務部門長などの執行部が拠点の将来計画について議論を重ね、重要事項については研究推進担当理事を通じて大学に報告、相談を行っている。

(3) IFRcC は、PI あるいはジュニア PI レベルの優秀な外国人と女性研究者を招致するための現在の努力を継続するべきである。

< IFRcC の回答> 5-5にて回答。さらに6(その他特筆すべき事項)には、女性研究者向けのスタッフディベロップメントについて記載した。

(4) IFRcC は異分野融合研究とヒト/医学免疫学研究を推進する環境の整備に尽力してきたが、これを継続すべきである。また IFRcC 所属のすべての研究者は、世界レベルでの更なる向上をめざし IFRcC の掲げる使命を共有するべきである。この意味で、QBiC、CiNet との連携は極めて興味深くエキサイティングではあるが、その連携をよりよいものにしていく必要がある。

(5) QBiC、CiNet との協同を強みとして、イメージンググループが十分な科学的成果を生み出すことにより、IFReC の総合評価および5年間の延長の可能性を押し上げるべきである。

< (4) ・ (5) に対する IFRcC の回答> 異分野融合研究推進のための所期からのプログラムについては7-1-(1)、ヒト免疫学については7-1-(2)に記載

QBiC との連携：柳田グループ（藤田、山口）および融合研究ユニット(熊谷、寺口)に代表されるように、QBiC と IFRcC の共同研究が活発に行われている。両機関の研究者はそれぞれで行われているセミナーなどの研究イベントに参加している。

CiNet との連携：吉岡研究室に加えて、セイモア研が最近設立された。現在、11.7T、7T、3T の世界トップレベルの高感度 MRI を備えマウスから人体に至るまで様々な生体の観察を行うことが可能となっており、精神神経免疫学に向けた新しい展開の準備が整っている。

(6) 国内、国際的ネットワークを利用した協同の促進 IFReCにおける医学/臨床免疫学をさらに加速させるため、医療および企業セクターとの間によりシステム化された国内外の協同ネットワークを構築することが求められる。しかし、専門でないにもかかわらず多くの活動を取り入れようするあまり中庸に陥っている施設もあることを忘れてはならない。

<IFReCの回答> 7-1-(2)にて回答

(7) 臨床免疫学のための包括的戦略 現在、免疫グループのほぼ2/3が臨床免疫学に関わっており、延長期間において有望な目標となりうることから、ヒト免疫学の継続的発展に向けた科学技術基盤の構築について包括的戦略が詳細に計画されるべきである。

<IFReCの回答> 7-1-(2)にて回答

(8) 日本の医学部卒業生の大多数が、研究者ではなく臨床医を選ぶ傾向にある中、IFReCには若い医学生を基礎健康科学分野の医師研究者に導き、免疫学、イメージング、バイオインフォマティクス分野の研究に惹きつける努力を期待したい。

<IFReCの回答> IFReCは、大阪大学医学部の学生に研究を行う機会を提供している。昨年、医学部の6か月間の研究室体験プログラムに参加する100名の学生のうち、IFReCは20名を受け入れた。数名がIFReCでの研究に興味を持ち、プログラム期間終了後もIFReCでの研究を続けた。「MD 研究者育成プログラム（基礎医学研究医養成のための特別教育プログラム）」が医学系研究科で開始され、数名の医学生がIFReC研究室をホスト研究室として選択した。

学生に対するアウトリーチ活動としては2-6-2で記載したように、2013年IFReC教員が大阪大学の一般教養科目として「免疫学—その歴史と最近の発見」と題し講義シリーズを行った。このシリーズではIFReCの若手准教授、助教が講義を行い、医学部進学課程の学生が受講した。また、若手研究者たちには学園祭などの機会をとらえて自分の研究を積極的に紹介するよう奨励している。

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

1. 平成25年度主任研究者一覧

作成上の注意：

- ・「氏名」欄で、海外の機関に所属する研究者には下線を付すこと。また、世界トップレベルと考えられる研究者氏名の右側には*（アスタリスク）を付すこと。
- ・平成24年度拠点構想進捗状況報告書に名前がなかった研究者が参加した場合には、新規主任研究者個人票を添付すること。

【平成25年度実績】									
主任研究者 計 25 名									
氏名 (年齢)	所属機関・部局・職	学位 専門	作業時間 (全仕事時間:100%)				拠点構想 参加時期	拠点構想への参画状況 (具体的に記入)	海外の機関に 所属する研究者の 拠点構想への貢献
			拠点関連		拠点以外				
			研究	研究以外	研究	研究以外			
拠点長 審良 静男*(61)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授・拠点長	医学博士 免疫学	90%	10%	0%	0%	01/10/2007	常時拠点に滞在して参画	
岸本 忠三*(74)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授	医学博士 免疫学	70%	0%	30%	0%	01/11/2007	常時拠点に滞在して参画	
菊谷 仁*(63)	大阪大学微生物病研究所教授	医学博士 免疫学	70%	10%	20%	0%	01/10/2007	常時拠点に滞在して参画	
木下 タロウ*(62)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授・副拠点長	医学博士 免疫学 生化学	66%	4%	0%	30%	01/10/2007	常時拠点に滞在して参画	
熊ノ郷 淳*(47)	大阪大学大学院医学系研究科教授	医学博士 免疫学	50%	0%	0%	50%	01/10/2007	常時拠点に滞在して参画	

竹田 潔*(47)	大阪大学大学院医学系研究科教授	医学博士 免疫学	70%	0%	0%	30%	01/11/2007	常時拠点に滞在して参画	
荒瀬 尚*(48)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授	医学博士 免疫学	95%	0%	0%	5%	01/10/2007	常時拠点に滞在して参画	
坂口 志文*(63)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授	医学博士 免疫学	50%	10%	17%	23%	01/12/2007	常時拠点に滞在して参画	
斉藤 隆*(63)	理化学研究所統合生命医科学研究センターグループディレクター	医学博士 免疫学	20%	0%	70%	10%	03/12/2007	理研IMSサテライトにおいて参画	
黒崎 知博*(58)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授	医学博士 免疫学 分子生物学	80%	10%	10%	0%	03/12/2007	常時拠点に滞在して参画	
Fritz Melchers*(77)	Max Planck Fellow	Ph.D 免疫学	10%	0%	10%	80%	01/10/2007	シンポジウム等で年に数回拠点を訪れている他、定期的にEメールで連絡を取り合っている。	
柳田 敏雄*(67)	大阪大学大学院生命機能研究科教授・副拠点長	工学博士 分子イメージング	25%	0%	65%	10%	01/11/2007	常時拠点に滞在して参画	
吉岡 芳親*(60)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授	理学博士 生物物理	100%	0%	0%	0%	01/02/2008	常時拠点に滞在して参画	
畑 豊*(52)	兵庫県立大学大学院工学研究科教授	工学博士 情報工学	20%	0%	30%	50%	10/12/2007	シンポジウム等で年に数回拠点を訪れている他、定期的にEメールで連絡を取り合っている。	

Daron M. Standley (46)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター准教授	Ph.D 化学	100%	0%	0%	0%	01/10/2008	常時拠点に滞在して参画	
畑澤 順*(60)	大阪大学大学院医学系研究科教授	医学博士 核医学	5%	5%	45%	45%	16/01/2009	常時拠点に滞在して参画	
石井 優(40)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授	医学博士 バイオイメージング	100%	0%	0%	0%	01/12/2008	常時拠点に滞在して参画	
菊地 和也(48)	大阪大学大学院工学研究科教授	薬学博士 ケミカルバイオロジー	28%	2%	50%	20%	01/08/2009	常時拠点に滞在して参画	
Cevayir Coban (41)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター准教授	Ph.D 臨床微生物学	100%	0%	0%	0%	01/04/2008	常時拠点に滞在して参画	
Nicholas Isaac Smith (39)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター准教授	Ph.D 応用物理学	100%	0%	0%	0%	01/06/2009	常時拠点に滞在して参画	
石井 健*(45)	医薬基盤研究所プロジェクトリーダー	医学博士 免疫学 ワクチン学	15%	5%	75%	5%	01/11/2007	拠点にある自身の研究室に週1回程度滞在して参画	
改正 恒康*(54)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授	医学博士 免疫学	100%	0%	0%	0%	01/03/2011	常時拠点に滞在して参画	
鈴木 一博(38)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター准教授	医学博士 免疫細胞ダイナミクス	100%	0%	0%	0%	01/04/2011	常時拠点に滞在して参画	

華山 力成(39)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター准教授	医学博士 細胞生物学	100%	0%	0%	0%	01/10/2011	常時拠点に滞在して参画	
山本 雅裕(35)	大阪大学微生物病研究所教授	医学博士 寄生虫免疫学	90%	10%	0%	0%	01/4/2012	常時拠点に滞在して参画	

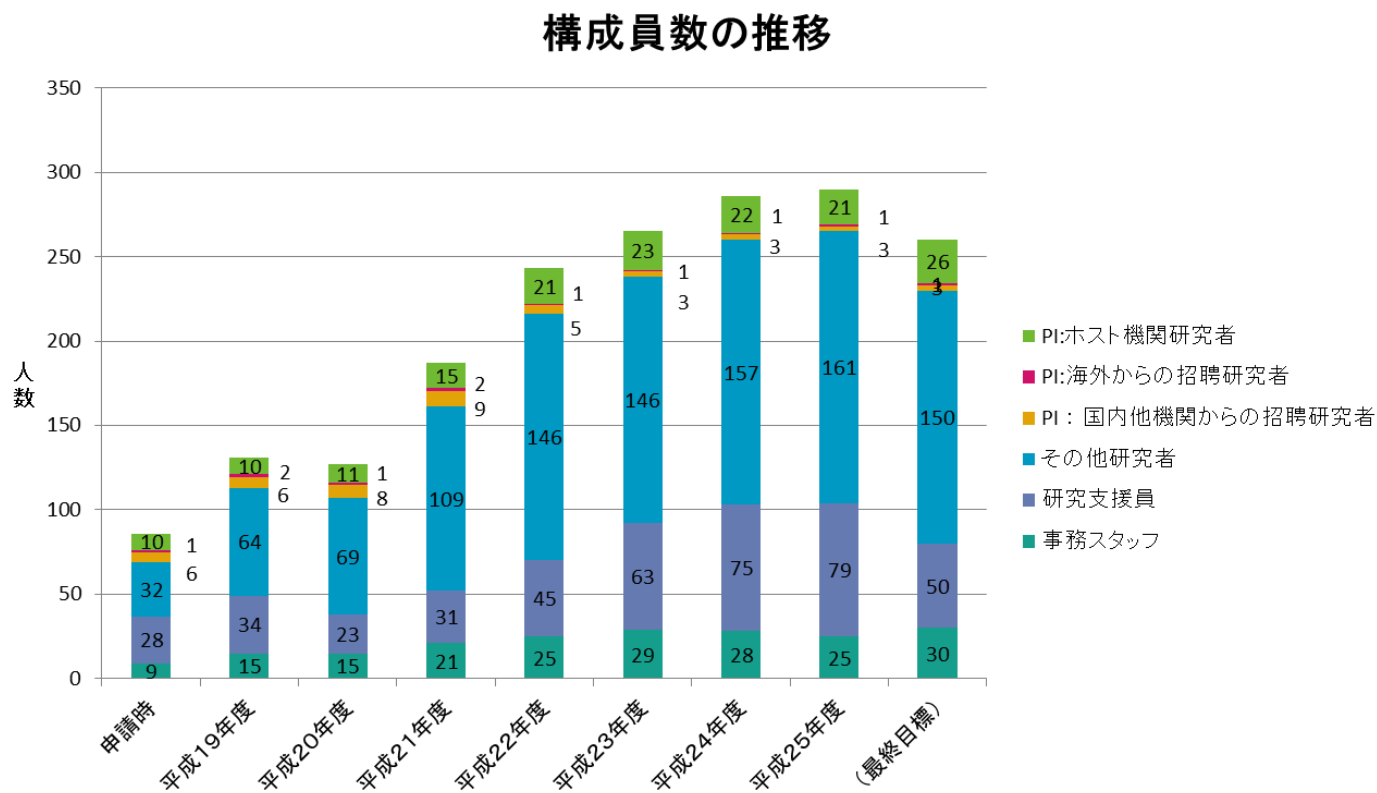
平成25年度に拠点構想に不参加となった研究者

氏名	所属機関・部局・職	拠点構想 参加時期	理由	対応
Diego Miranda-Saavedra	Team Leader, Institute of Cellular Medicine, Newcastle University Medical school, UK	16/1/2010	2013.9.1付けでTeam Leader, Institute of Cellular Medicine, Newcastle University Medical school, UKに異動 のため	

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

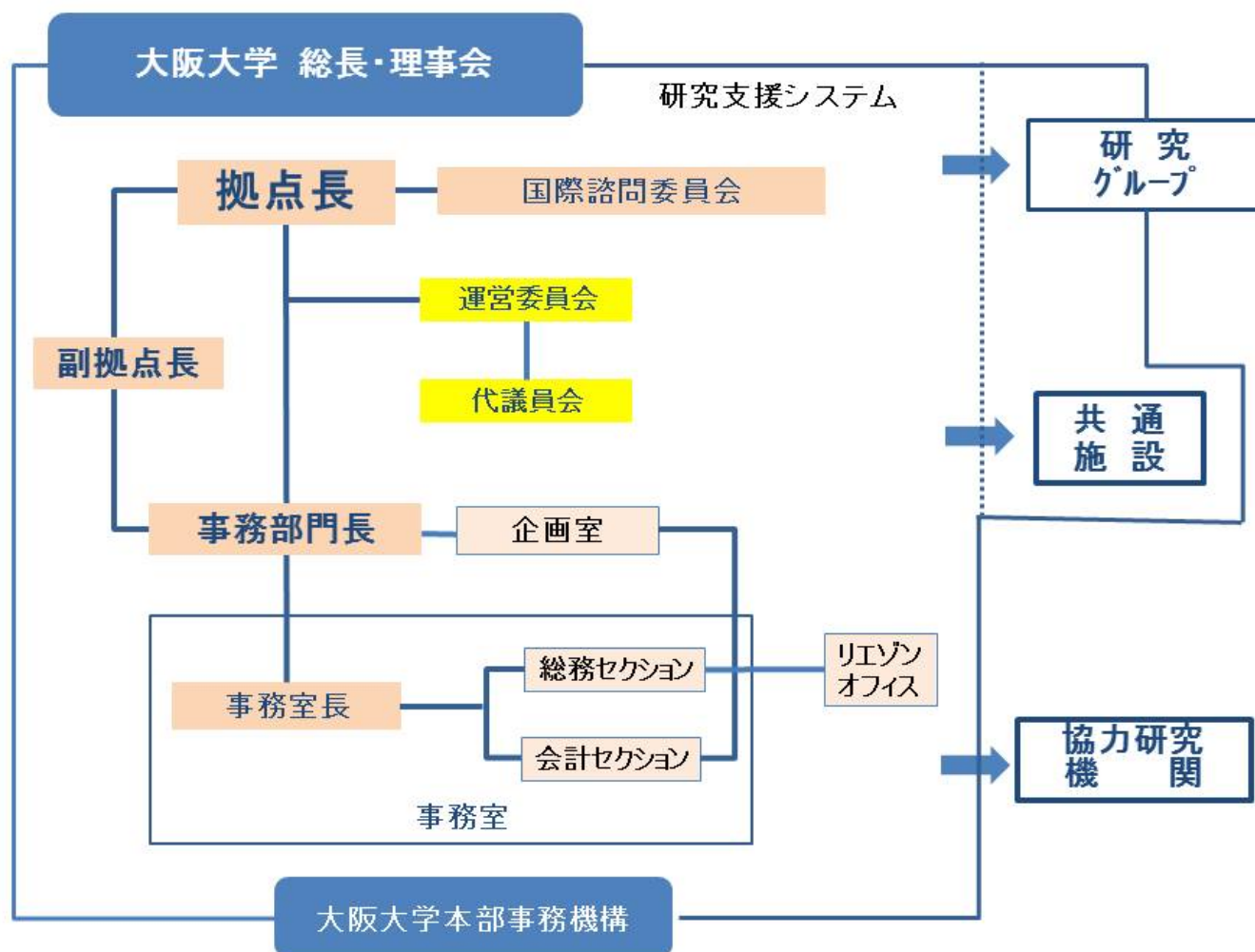
2. 構成員員数の推移

※申請時及び発足時からの人数の推移を棒グラフで表すこと。



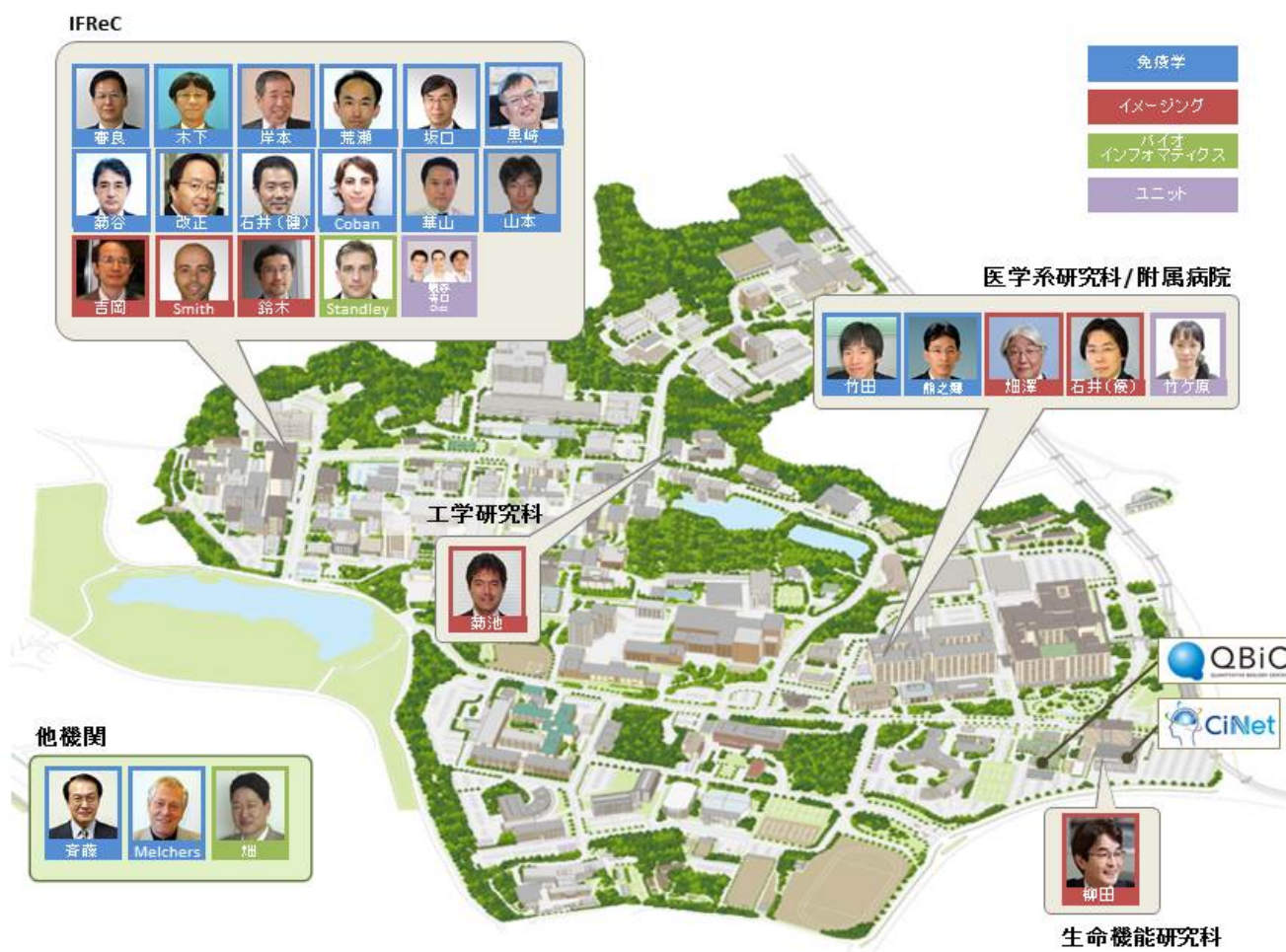
世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

3. 運営組織図



世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

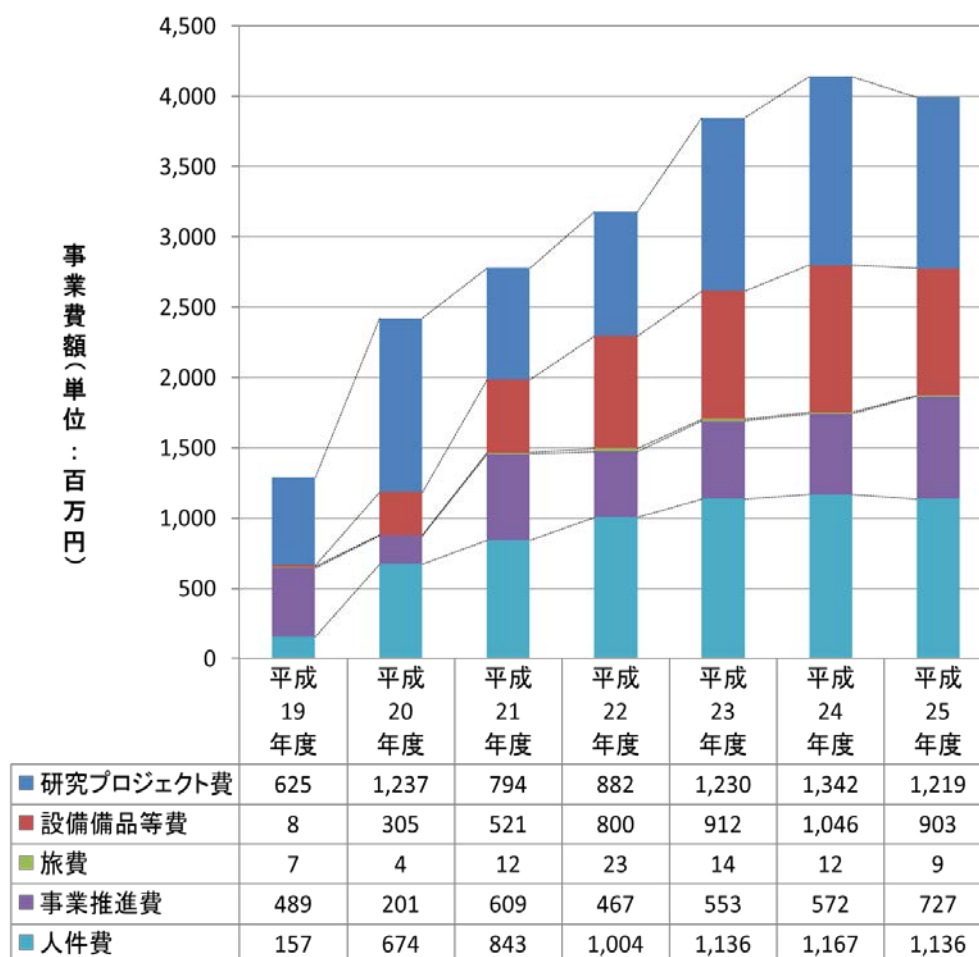
4. 拠点施設配置図



世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

5. 事業費の推移

※拠点活動全体の事業費額の推移を棒グラフで表すこと。



6. 平成25年度事業費

○拠点活動全体

(単位：百万円)

経費区分	内訳	事業費額
人件費	・拠点長、事務部門長	29
	・主任研究者 21人	161
	・その他研究者 152人	599
	・研究支援員 66人	234
	・事務職員 22人	113
	計	1136
事業推進費	・招へい主任研究者等謝金 0人	0
	・人材派遣等経費 10人	17
	・スタートアップ経費 1人	19
	・サテライト運営経費 0ヶ所	0
	・国際シンポジウム経費 1回	1
	・施設等使用料	8
	・消耗品費	4
	・光熱水料	62
	・その他	616
		計
旅費	・国内旅費	1
	・外国旅費	3
	・招へい旅費 国内0人、外国5人	4
	・赴任旅費 国内1人、外国1人	1
		計
設備備品等費	・建物等に係る減価償却費	290
	・設備備品に係る減価償却費	613
		計
研究プロジェクト費	・運営費交付金等による事業	37
	・受託研究等による事業	998
	・科学研究費補助金等による事業	184
		計
合	計	3994

(単位：百万円)

平成24年度WP I 補助金額	1344
平成25年度施設整備額	0
平成25年度設備備品調達額	99
HiSeq2500 システムアップグレード 1式	12
バイオイメージングナビゲータ 1式	6
561nmレーザーアップグレードキット 1式	9
空気ばね式除振台 1式	1
倒立型顕微鏡 1式	1
STP120-2スピントリッシュプロセッサ 1式	3
超低温フリーザ 1式	2
パラフィンブロック作製装置 1式	1
凍結切片作製装置 1式	5
13C 1H volume resonator 1式	6
11.7T 1H RES QD T/R型RFコイル 1式	3
マウスベッド 1式	1
GaAsP NDD EPI ユニット 1式	6
個別換気ケージシステム 1式	12
顕微鏡用培養装置 1式	1
電子増幅デジタルCCDカメラ 1式	3
ナノ粒子解析システム 1式	8
Cell Analyzer EC800 2レーザー 1式	7
超小型全固体イエローレーザー 1式	1
共焦点スキャナユニット 1式	6
その他	5

○サテライト等関連分

(単位：百万円)

経費区分	内訳	事業費額
人件費	・主任研究者 1人	/
	・その他研究者 2人	
	・研究支援員 4人	
	・事務職員 0人	
	計	11
事業推進費		
旅費		
設備備品等費		
研究プロジェクト費		59
合	計	70

7. 平成25年度WPI補助金支出

○総額

(単位：百万円)

経費区分	内訳	事業費額
人件費	・拠点長、事務部門長	29
	・主任研究者 (12人)	107
	・その他研究者 (102人)	372
	・研究支援員 (56人)	213
	・事務職員 (11人)	57
	計	778
事業推進費	・招へい主任研究者等謝金 (0人)	0
	・人材派遣等経費 (10人)	17
	・スタートアップ経費 (1人)	19
	・サテライト運営経費 (0ヶ所)	0
	・国際シンポジウム経費 (1回)	1
	・施設等使用料	8
	・消耗品費	4
	・光熱水料	62
	・その他	341
	計	452
旅費	・国内旅費	1
	・外国旅費	3
	・招へい旅費 (国内：0人) (外国：0人)	0
	・赴任旅費 (国内：1人) (外国：1人)	1
	計	5
設備備品等費	・設備備品調達額	99
	計	99
合 計		1334

○サテライト等関連分

(単位：百万円)

経費区分	内訳	事業費額
人件費	・主任研究者 (1人)	/
	・その他研究者 (1人)	
	・研究支援員 (4人)	
	・事務職員 (0人)	
	計	
事業推進費		0
旅費		0
設備備品等費		0
合 計		0

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

1. 代表的な研究成果を裏付ける論文一覧

※「2. 研究活動」の「2-1. 研究成果」で挙げた代表的な研究成果[1]～[20]を裏付ける論文を挙げ（全部で40編以内）、それぞれについてその意義を10行以内で解説すること。

※それぞれの論文は箇条書きとし、著者名・発行年・雑誌名・巻号・掲載ページ・タイトルを記載すること。（記載順番は様式中で統一してあればこの限りではない）なお、著者が複数ある場合には、拠点の研究者に下線を記すこと。

※著者が多数（10名以上）の場合は、全著者名を記載する必要はない。

※WPI拠点なくしては不可能であった研究論文にはアスタリスク（*）を付すこと。

*[1] 病原体認識と自然免疫応答

1. Yamasaki, Sho; Ishikawa, Eri; Sakuma, Machie; Hara, Hiromitsu; Ogata, Koji; Saito, Takashi. Mincle is an ITAM-coupled activating receptor that senses damaged cells. *Nature Immunology* 9:1179-1188, 2008.

マクロファージ誘導型のCタイプレクチンMincleは刺激因子やストレスに曝されるとマクロファージに発現する。齊藤と審良のグループはMincleがFc受容体のガンマ鎖と会合しマクロファージによる炎症性サイトカインやケモカイン産生を活性化することを示した。Mincleが発現した細胞は死細胞により仮性化するが、死細胞から放たれるSAP130がMincleのリガンドであった。生体内におけるMincleの役割を調べるため、マウス胸腺細胞死を引き起こすと、胸腺への好中球の急激な浸入がMincle特異性抗体により妨げられた。以上の結果から、Mincleが、非恒常的な細胞死を感知する受容体であり、その結果として活発なサイトカイン産生が損傷組織に好中球の浸潤を誘導することが分かった。

*2. Tsuchida, Tetsuo; Zou, Jian; Saitoh, Tatsuya; Kumar, Himanshu; Kawai, Taro; Akira, Shizuo. The ubiquitin ligase TRIM56 regulates innate immune responses to intracellular double-stranded DNA. *Immunity* 33:765-776, 2010.

自然免疫系は、病原体や宿主由来の二重鎖DNAを認識しタイプIインターフェロンおよび他のサイトカインを誘導する。審良グループは、TRIM56を二重鎖DNAによるインターフェロン誘導の調節因子として同定した。TRIM56の過剰発現は二重鎖DNA刺激によりIFN-βプロモーターを活性化したが、TRIM56ノックダウンでは観測されなかった。TRIM56はSTINGと相互作用し63リジンのユビキチン化を標的としている。一方、in vitroにおいてTRIM56とDNAの結合は認められなかったことから、TRIM56自身はDNAセンサーとして機能しているわけではなく、STINGの調節分子として機能していると予想される。

*3. Saitoh, Tatsuya; Komano, Jun; Saitoh, Yasunori; Misawa, Takuma; Takahama, Michihiro; Kozaki, Tatsuya; Uehata, Takuya; Iwasaki, Hidenori; Omori, Hiroko; Akira, Shizuo. Neutrophil Extracellular Traps mediate a host defense response to Human Immunodeficiency Virus-1. *Cell Host & Microbe* 12:109-116, 2012.

neutrophil extracellular traps (NETs)は重要な反ウイルス反応だが、その機構ははっきりしていない。審良グループはNETsがヒト免疫不全ウイルス(HIV)-1を捉えるところを観察しmyeloperoxidaseとα-defensinによるHIV-1除去を促進することを示した。好中球は、ウイルスの一本鎖 RNA を感知する病原体センサーTLR7/TLR8によりHIV-1の存在を認識し、NETを介した感染防御応答を誘導する。TLR7/8は、NADPHオキシダーゼによる活性酸素種の産生を誘導して分泌小胞・リソソームの膜に障害を与える。これらの解析から、好中球によるNET産生自然免疫が、細胞外HIV-1に対する感染防御応答に寄与していることが明らか

かになった。

*[2] インフラマソーム形成と炎症反応

*4. Saitoh, Tatsuya; Fujita, Naonobu; Jang, Myoung Ho; Uematsu, Satoshi; Yang, Bo-Gie; Satoh, Takashi; Omori, Hiroko; Kawai, Taro; Takeuchi, Osamu; Yoshimori, Tamotsu; Akira, Shizuo. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1 beta production. *Nature* 456:264-268, 2008.

オートファジーによる炎症反応の調節メカニズムはあまり明らかにされていない。審良グループはクローン病で増殖するAtg16L1 (autophagy-related 16-like 1)がエンドトキシン誘導のインフラマソーム活性化を制御することをマウスで示した。Atg16L1を欠損したマウスのマクロファージは、グラム陰性菌のエンドトキシンを認識すると、大量の炎症性サイトカインIL-1beta, IL-18を産生し強い炎症応答を引き起こす。さらに、Atg16L1を欠損した細胞では痛風の原因となる尿酸結晶による炎症性サイトカイン産生の過剰な誘導も認められた。また、血球系細胞においてAtg16L1分子を欠損したマウスは大腸炎の実験モデルにおいて高い感受性を示し、オートファジーの制御異常が腸炎の発症に関わる可能性が示唆された。

*5. Misawa, Takuma; Takahama, Michihiro; Kozaki, Tatsuya; Lee, Hanna; Zou, Jian; Saitoh, Tatsuya; Akira, Shizuo. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nature Immunology* 14:454-460, 2013.

NLRP3はアダプターであるASCとインフラマソームを形成する。そしてその過剰な活性化が炎症反応を引き起こす。しかし、インフラマソーム複合体の制御についてはほとんど知られていない。審良グループは様々な自己成分による炎症の誘導に関わる自然免疫機構であるNLRP3インフラマソームの研究から、痛風の発症・炎症が進行するメカニズムの詳細を明らかにした。痛風の発症要因となる尿酸結晶はマクロファージなどの自然免疫担当細胞を強く刺激しミトコンドリアの損傷を引き起こす。ミトコンドリアの損傷は、健康・長寿に関わるSIRTファミリーに属する微小管機能の調節酵素SIRT2の活性低下につながり、その活性低下は微小管を介したミトコンドリアの空間配置変動を引き起こし、損傷ミトコンドリアを介したNLRP3インフラマソームの活性化が強く促進される。

[3] M2マクロファージの新たな知見

*6. Satoh, Takashi; Takeuchi, Osamu; Vandenbon, Alexis; Kumagai, Yutaro; Miyake, Tohru; Saitoh, Tatsuya; Standley, Daron M.; Akira, Shizuo. The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection. *Nature Immunology* 11:936-944, 2010.

マクロファージのM1型, M2型への分化は、それぞれ細菌・寄生虫感染に対して重要である。Jumonji domainを持つH3K27脱メチル化酵素Jmjd3はマクロファージの活性化で増殖する。審良グループはJmjd3が寄生虫感染やキチンに対するM2マクロファージへの分化に必須であることを示した。さらに、Jmjd3は骨髄のマクロファージ分化にも必須であり、この能力はJmjd3の脱メチル化活性に依存する。Jmjd3欠損は限られた遺伝子のH3K27のtrimethylationに影響した。それらの中からIrf4をM2マクロファージ分化を調節するキー転写因子と同定した。以上より、Jmjd3によるH3K27脱メチル反応がM2マクロファージ分化を調節することに決定的因子であり、寄生虫防御反応につながっている。

*7. Satoh, Takashi; Yamamoto, Masahiro; Takemura, Naoki; Yoshioka, Yoshichika; Takeuchi, Osamu; Akira, Shizuo. Critical role of Trib1 in differentiation of tissue-resident M2-like macrophages.

Nature 495:524-528, 2013.

審良グループはタンパク分解におけるアダプターであるTrib1がF4/80+MR+組織常在マクロファージ（M2様マクロファージ）および好酸球の分化に必要であることを示した。しかし、M1骨髄性細胞には必要ではなかった。Trib1の欠損は骨髄、肺、脂肪組織など様々な臓器でM2様マクロファージの減少を起こした。Trib1欠損マウスで脂肪組織の減少すなわち脂肪分解症を起こした。M2様マクロファージ添加でこの病態は改善した。高脂肪ダイエットにおいては、造血性細胞のTrib1欠損マウスは、増大した炎症誘発性サイトカイン遺伝子誘導とともに高トリグリセリド血症とインシュリン抵抗を増大させる。以上の結果は、Trib1が組織常在M2様マクロファージの分化をコントロールすることによって脂肪の組織のメンテナンスとメタボリック症候群の抑制に重要であることを示している。

*[4] 効果的なワクチン開発に向けて

*8. Ishii, Ken J.; Kawagoe, Tatsukata; Koyama, Shohei; Kumar, Himanshu; Kawai, Taro; Uematsu, Satoshi; Takeuchi, Osamu; Coban, Cevayir; Akira, Shizuo. TANK-binding kinase-1 delineates innate and adaptive immune responses to DNA vaccines. Nature 451:725-729, 2008.

石井健と審良のグループは、IkappaB kinase であるTANK-binding kinase 1 (TBK1)がDNAワクチンのアジュバント効果を調節し免疫効果に必須であることをマウスの生体で示した。プラスミド-DNAで活性化されたTBK-1依存のシグナルとI型インターフェロン受容体によるシグナルは抗原特異的なB細胞とT細胞の誘導に必須であった。この反応はよく知られたCpG DNAによるTLR9に対する刺激がなくても生じた。さらに骨髄移植の実験により、造血細胞でTBK1に調節されるシグナルは抗原特異的なB細胞とCD4(+)T細胞誘導に必要であった。一方で、非造血細胞においてはTBK1はCD8(+)T細胞誘導に必要であった。以上より、TBK1が造血細胞と非造血細胞においてDNAワクチンで誘導される免疫原性の生成にキーとなる分子であることがわかった。

*9. Marichal, Thomas; Ohata, Keiichi; Kobiyama, Kouji; Lekeux, Pierre; Coban, Cevayir; Akira, Shizuo; Ishii, Ken J.; Desmet, Christophe J. DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity. Nature Medicine 17:996-1002, 2011.

石井健グループはマウスにおいてアラム（アルミニウムベースのアジュバント）が細胞死とその後のホストDNA放出を引き起こし、そのDNAがアラムの働きを調節する内在的な免疫刺激因子として働くことを示した。さらに、ホストのDNAシグナルはアラムアジュバント接種後にIgEとIgG1産生に異なる機構で働くことを示した。ホストのDNAは、Irf3に依存しないメカニズムでIgG1産生を含む本来のB細胞の反応を誘導した。その一方で、ホストのDNAは、Irf3依存のメカニズムを通してIgEアイソタイプの切り替えと末梢反応に伴う「正規の」TH2反応も刺激することを示した。死細胞から放出されたホストDNAがアラムアジュバント活性を調節する組織損傷分子として働くという発見は現在のワクチンメカニズムの理解や将来のワクチンアジュバント設計において助けとなる。

*[5] 粘膜免疫学における新たな知見

*10. Uematsu, Satoshi; Jang, Myoung Ho; Yang, Bo-Gie; Kiyono, Hiroshi; Miyasaka, Masayuki; Ishii, Ken J.; Akira, Shizuo. Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5. Nature Immunology 9:769-776, 2008.

審良グループは、小腸においてTLR5を発現するCD11chiCD11bhi lamina propria 樹状細胞(LPDCs)のサブセットを特定した。TLR5のリガンドであるフラジェリンの刺激によって、TLR5+ LPDCsは腸管のリンパ組織から独立なメカニズムによりナイーブB細胞からIgA産生プラズマ細胞への分化を起こした。さらに、TLR5刺激に依存するメカニズムによって、これらのLPDCsは抗原特異的IL-17産生T細胞とI型ヘルパーT細胞への分化を促した。脾臓の樹状細胞と異なり、LPDCsは特異的にレチノイン酸を産生し、IgA産生細胞の生成と維持をサポートし、またTh17への分化をプラスに制御した。これらの発見はLPDCsのユニークさと小腸の獲得免疫におけるTLR5の重要性を示す。

*11. Atarashi, Koji; Nishimura, Junichi; Shima, Tatsuichiro; Umesaki, Yoshinori; Yamamoto, Masahiro; Onoue, Masaharu; Yagita, Hideo; Ishii, Naoto; Evans, Richard; Honda, Kenya; Takeda, Kiyoshi. ATP drives lamina propria T(H)17 cell differentiation. *Nature* 455:808-812, 2008.

竹田グループは、共生腸内細菌が出すアデノシン3リン酸(ATP)がサブセットCD70highCD11clowを活性化しTh17の分化を促すことを示した。無菌マウスはSPFマウスに比べてATP濃度が低くTh17もほとんどなかった。これらの無菌マウスへATPを投与したところ lamina propria Th17は増加した。lamina propriaのCD70highCD11clowサブセットは、ATP刺激に呼応してTH17に特有の分子(IL-6、IL-23p19、TTGF- β -作動インテグリンなど)を発現しナイーブCD4+T細胞のTH17分化を優先的に引き起こす。これらの発見は健康状態と病態におけるTh17への分化を制御する共生細菌やATPの重要性を示し、腸管に特別に存在するTh17の存在理由を説明するものである。

*[6] マラリア感染における免疫応答

*12. Zhao, Hong; Konishi, Aki; Fujita, Yukiko; Yagi, Masanori; Ohata, Keiichi; Aoshi, Taiki; Noha H.; Horii, Toshihiro; Akira, Shizuo; Ishii, Ken J.; Coban, Cevayir. Lipocalin 2 bolsters innate and adaptive immune responses to blood-stage Malaria infection by reinforcing host iron metabolism. *Cell Host & Microbe* 12:705-716, 2012.

マラリア原虫は自己の複製にホストの鉄を必要とするが、鉄がいかんにして原虫の代謝に使われるかはよく分かっていなかった。チョバングループはヒトとマウスのマラリア感染時に鉄を隔離するホストのタンパク質としてLipocalin 2(Lcn2)を決定した。Lcn2はホストの生き残りに必須の分子であった。感染時には、Lcn2はホストのマクロファージ機能と顆粒球の呼び寄せを支え、マラリアの標的となる網赤血球増加と未成熟赤血球の増加を制限する。さらに、Lcn2欠損による慢性の鉄不均衡はマラリア感染に対する獲得免疫の不全を生じる。以上より、Lcn2は鉄の恒常性を維持し、自然免疫と獲得免疫の促進でマラリア駆除の効果を及ぼす。

*[7] トキソプラズマへの免疫応答

*13. Yamamoto, Masahiro; Standley, Daron M.; Kayama, Hisako; Matsuda, Tadashi; Soldati-Favre, Dominique; Takeda, Kiyoshi. A single polymorphic amino acid on *Toxoplasma gondii* kinase ROP16 determines the direct and strain-specific activation of Stat3. *Journal of Experimental Medicine* 206:2747-2760, 2009.

竹田、山本、スタンレーのグループはリバースジェネティクス的手法によりROP16を欠損したトキソプラズマ寄生虫を作製し、感染したマクロファージにおいてIL-6、IL-12 p40の多量産生というStat3活性化における重大な障害を発見した。さらに哺乳動物の細胞におけるROP16(ROP18ではない)の過剰発現は、Stat3

リン酸化およびStat3依存プロモーターの強い活性化を生じた。タイプ I とタイプII ROP16の比較から、キナーゼドメインにおける単一のアミノ酸変化によりStat3活性化の違いが生じることが分かった。さらにROP16はStat3に結合し直接この転写調節因子のリン酸エステル化を誘導する。以上の結果から、寄生虫感染により誘導されるStat3活性化におけるROP16の必要性とタイプII ROP16の機能における一残基のアミノ酸置換の重大さが明らかにされた。

*14. Yamamoto, Masahiro; Ma, Ji Su; Mueller, Christina; Kamiyama, Naganori; Kayama, Hisako; Matsuura, Yoshiharu; Soldati-Favre, Dominique; Takeda, Kiyoshi. ATF6 beta is a host cellular target of the *Toxoplasma gondii* virulence factor ROP18. *Journal of Experimental Medicine* 208:1533-1546, 2011.

竹田と山本のグループは、ROP18キナーゼがホストの細胞内原形質網状組織をターゲットとすることを示した。ROP18 欠損トキソプラズマ原虫を作成したところ、原虫は、野生型に比べて病原性が著しく低下したことから ROP18 が I 型トキソプラズマ原虫の高病原性を決定する病原性因子であることが分かった。野生型 (完全長) ROP18 を発現させた原虫に比べて、病原性の回復が不十分であったことから ROP18 の N 末端が ROP18 の高病原性に重要であることが分かった。ATF6β欠損マウスは野生型マウスに比較して ROP18 欠損原虫感染に対して感受性が著しく高まることから、ATF6βが原虫に対する免疫機能を有することが示唆された。さらに ATF6β欠損マウスでは原虫排除に重要な免疫システムである I 型免疫応答の一部に機能不全があることを見出した。

*15. Yamamoto, Masahiro; Okuyama, Megumi; Ma, Ji Su; Kimura, Taishi; Kamiyama, Naganori; Sasai, Miwa; Kayama, Hisako; Huang, David C. S.; Soldati-Favre, Dominique; Takeda, Kiyoshi. A cluster of Interferon-gamma-inducible p65 GTPases plays a critical role in host defense against *Toxoplasma gondii*. *Immunity* 37:302-313, 2012.

山本グループはguanylate-binding protein (Gbp) 遺伝子の一群がトキソプラズマ原虫の寄生する細胞の免疫に必要であることを示した。彼らは染色体工学的手法を用いて 3 番染色体上に存在する全てのGBP6個のGBP ファミリー分子を欠損するマウス (GBPchr3 欠損マウス) の作製し解析した。GBPchr3 欠損マウスと野生型マウスに感染させ比較すると、GBPchr3 欠損マウスはトキソプラズマ感染に対して生存率が低かった。また、GBPchr3 欠損マウス内では野生型マウスと比べて劇的にトキソプラズマが増殖していた。GBPchr3欠損マクロファージではIFNγ によるトキソプラズマの増殖を野生型細胞と比較して抑制できないことを見出した。以上より、IFNγによって誘導される GBPchr3 が自然免疫細胞マクロファージ内でトキソプラズマ増殖を防ぎ、生体レベルでのトキソプラズマに対する感染防御反応に重要であることが分かった。

*[8] 免疫応答における PILR の働き

*16. Satoh, Takeshi; Ariei, Jun; Suenaga, Tadahiro; Wang, Jing; Kogure, Amane; Uehori, Junji; Arase, Noriko; Spear, Patricia G.; Lanier, Lewis L.; Arase, Hisashi. PILR alpha is a herpes simplex virus-1 entry coreceptor that associates with glycoprotein B. *Cell* 132:935-944, 2008.

glycoprotein B (gB) は単純ヘルペスウイルス(HSV-1)の感染で重要な働きをする分子の一つである。glycoprotein D (gD)の受容体はいくつか知られているものの、HSV-1感染時にgBと結合する特異的な分子は明らかにされていなかった。荒瀬グループは、PILRaがgBと結合しPILRaを持つ細胞がHSV-1に感染しやすくなることを示した。さらに、HVEMとPILRaを発現しているヒト細胞において抗PILRa抗体または抗HVEM抗

体により機能が阻害された。以上の結果は、HSV-1感染にはgBとgDの細胞受容体が必要でありPILRaがgBと結合する補助受容体としてHSV-1感染に重要な役割を果たすのを証明した。

*17. Wang, Jing; Shiratori, Ikuo; Uehori, Junji; Ikawa, Masahito; Arase, Hisashi. Neutrophil infiltration during inflammation is regulated by PILR alpha via modulation of integrin activation. *Nature Immunology* 14:34-40, 2013.

急激な炎症は命にかかわるような事態を引き起こすため、その応答制御は生体防御において重要である。荒瀬グループはITIMsを含む受容体PILRaが、炎症時に好中球の患部浸透を負に制御していることを発見した。PILR α ノックアウトマウスは炎症部に好中球を大きく呼び寄せてエンドトキシンショックを起こしやすかった。PILR α ノックアウトマウスは好中球の患部への移動を強化し、 β 2インテグリン配位子ICAM-1の粘着性を増大させた。PILR α ノックアウトマウスはITIMによるシグナルを強化し β 2インテグリンの活性化を調節した。以上のデータは、炎症応答における好中球の呼び寄せはPILR α とそれによるインテグリン活性化により制御されていることを示す。

*[9] Regnase-1 による免疫制御とmRNA不安定化

*18. Matsushita, Kazufumi; Takeuchi, Osamu; Standley, Daron M.; Kumagai, Yutaro; Kawagoe, Tatsukata; Miyake, Tohru; Satoh, Takashi; Nakamura, Haruki; Akira, Shizuo. Zc3h12a is an RNase essential for controlling immune responses by regulating mRNA decay. *Nature* 458:1185-1190, 2009.

審良とスタンレーのグループはTLR誘導性遺伝子 Zc3h12aを欠損したマウスは深刻な出血性ショックに陥りほとんどが12週齢以下で死亡することを発見した。Zc3h12aノックアウトマウスはプラズマ細胞増大と血清免疫グロブリンレベル上昇に加え肺へのプラズマ細胞の浸透も示した。ノックアウトマウスのマクロファージはTLR刺激に対してIL-6とIL-12p40の産生が増大した。TLRシグナル伝達活性化は正常でもZc3h12a $^{-/-}$ ノックアウトマウスのマクロファージではIL-6mRNAの不安定化は大きく損なわれた。以上の結果は、Zc3h12aが炎症性遺伝子群の安定性を直接制御して免疫不全を防ぐ重要なRNA分解酵素であることを示す。

*19. Iwasaki, Hidenori; Takeuchi, Osamu; Teraguchi, Shunsuke; Uehata, Takuya; Kuniyoshi, Kanako; Satoh, Takashi; Saitoh, Tatsuya; Standley, Daron M.; Akira, Shizuo. The I kappa B kinase complex regulates the stability of cytokine-encoding mRNA induced by TLR-IL-1R by controlling degradation of regnase-1. *Nature Immunology* 12:1167-1175, 2011.

TLRシグナルは炎症時にT転写因子NF- κ B (IkB) kinase (IKK)を活性化する。RNA分解酵素Regnase-1はサイトカインのmRNA安定性を制御することで自己免疫疾患を防ぐ重要な遺伝子である。審良グループは、IKK複合体がIL-1RやTLR刺激時にRegnase-1リン酸化によりIL-6mRNAの安定性を制御することを示した。IkB kinase 複合体の一部の IKK β によって Regnase-1 はリン酸化されていた。Regnase-1 は3'非翻訳領域におけるステムループ提示を経て自身を負に制御した。すなわち、IKK複合体がIkB α だけでなくRegnase-1をリン酸化し、さらにRegnase-1の自身の mRNAを分解していた。今回発見されたIkBkinase 複合体の作用であるIL-6 mRNA 安定化は新しい知見である。

*20. Uehata, Takuya; Iwasaki, Hidenori; Vandenbon, Alexis; Hernandez-Cuellar, Eduardo; Kuniyoshi, Kanako; Satoh, Takashi; Mino, Takashi; Standley, Daron M.; Takeuchi, Osamu; Akira, Shizuo.

Malt1-induced cleavage of Regnase-1 in CD4(+) Helper T cells regulates immune activation. *Cell* 153:1036-1049, 2013.

Regnase-1 (Zc3h12aとしても知られる)が働かないマウスにおいては、T細胞活性化と免疫グロブリン過剰による自己免疫疾患悪化が起こるが、Regnase-1による免疫制御機構はまだ明らかになっていない。審良グループはRegnase-1がaberrant effector CD4+ T細胞による自己免疫疾患を防ぐのに必須であることを示した。さらにRegnase-1はT細胞において3'UTRs開裂によってc-rel, Ox40, およびIL2を含む遺伝子のmRNAを制御する。興味深いことに、T細胞受容体(TCR)刺激はMalt1/paracaspaseによりR111でRegnase-1の開裂を引き起こし、T細胞はRegnase-1による制御から解放される。さらに、Malt1プロテアーゼ活性はT細胞エフェクター遺伝子のmRNA安定性をコントロールする重要な因子である。以上より、T細胞におけるRegnase-1発現の動的制御こそT細胞の活性化に重要である。

*[10] Arid5a による免疫制御とmRNA安定化

*21. Masuda, Kazuya; Ripley, Barry; Nishimura, Riko; Mino, Takashi; Takeuchi, Osamu; Shioi, Go; Kiyonari, Hiroshi; Kishimoto, Tadamitsu. Arid5a controls IL-6 mRNA stability, which contributes to elevation of IL-6 level in vivo. *Proceedings of National Academy of Sciences USA* 110:9409-9414, 2013.

IL-6mRNAの不安定化により自己免疫疾患を防ぐRegnase-1を除くと、IL-6の転写後制御に関する知見はほとんど得られていない。岸本グループはArid5をIL-6 mRNAの3' 非翻訳領域に結合し安定させるユニークなタンパク質として同定した。Arid5aは、LPS、IL-1 β 、およびIL-6に応じてマクロファージにおいて増加した。Arid5aの欠損はLPSを注入したマウスの血清IL-6レベルの上昇を抑制し、自己免疫性の脳脊髄炎においてIL-6レベルとTH17の分化を抑制した。重要なのは、Arid5aはRegnase-1のIL-6 mRNAに対する不安定化効果を阻害することである。以上から、Arid5aは自己免疫疾患における炎症プロセスに重要な働きをすることが分かる。

*[11] 自己免疫疾患とTh17細胞

*22. Hashimoto, Motomu; Teradaira, Shin; Akizuki, Shuji; Prieto-Martin, Paz; Sakaguchi, Noriko; Koehl, Joerg; Heyman, Birgitta; Takahashi, Minoru; Fujita, Teizo; Mimori, Tsuneyo; Sakaguchi, Shimon. Complement drives Th17 cell differentiation and triggers autoimmune arthritis. *Journal of Experimental Medicine* 207:1135-1143, 2010.

坂口グループは活性化T細胞から取り出されたgranulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)がC5a刺激を受けたマクロファージにおけるIL-6の産生を促すことを実験室系で示した。生体系においては、SKGマウスのC5a受容体(C5aR)欠損により、マンナンやベータグルカン摂取後のTh17の分化と増殖を阻害し、その後の関節炎の悪化も抑えた。SKGのT細胞を移植するとTh17の分化と増殖、さらにC5aR-sufficient recombination activating gene (RAG)-/- miceでの関節炎をもたらしたがC5aR-deficient RAG-/-マウスでは避けられた。生体内におけるマクロファージの枯渇はSKGマウスの病状の悪化を阻害する。以上のデータをまとめると、微生物の感染時における外因性または内生性刺激がTh17の分化・増殖を開始できることを示唆する。したがって、C5aRのブロックはTh17による炎症と自己免疫疾患の制御に有用だろう。

*23. Nakahama, Taisuke; Kimura, Akihiro; Nam Trung Nguyen; Chinen, Ichino; Hanieh, Hamza; Nohara, Keiko; Fujii-Kuriyama, Yoshiaki; Kishimoto, Tadamitsu. Aryl hydrocarbon receptor deficiency in T cells suppresses the development of collagen-induced arthritis. *Proceedings of National Academy of Sciences*

USA 108:14222-14227, 2011.

アリルヒドロカーボン受容体(Ahr)のリューマチ性関節炎の病態への寄与ははっきり分かっていなかった。岸本グループはAhrの欠損がリウマチ関節炎のマウスモデルにおいてコラーゲン誘導性関節炎(CIA)を改善することを示した。コラーゲン免疫されたAhr KOマウスは、血清中のIL-1 β , IL-6のような炎症性サイトカインの減少を示した。これらのマウスのリンパ節中のTh17は減少しTh1は増加したがTregは変化しなかった。興味深いことに、T細胞のAhrの欠損はCIAを顕著に抑えたがマクロファージにおける欠損は効果がなかった。以上の発見は実験的な自己免疫性関節炎の悪化がT細胞Ahrの存在に依存し、このプロセスにおけるTh1/Th17バランスの重要性を示している。

*[12] 自己免疫疾患と IL-6 amplifier

*24. Ogura, Hideki; Murakami, Masaaki; Okuyama, Yuko; Tsuruoka, Mineko; Kitabayashi, Chika; Iwakura, Yoichiro; Hirano, Toshio. Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via Interleukin-6 induction. *Immunity* 29:628-636, 2008.

サイトカインの発現やシグナルの制御エラーは数々の自己免疫疾患主要な原因となっている。IL-17, IL-6は自己の認識を介して起こる自己免疫疾患において重要であり、IL-6はTh17の分化を誘導することが知られる。平野と村上のグループは、繊維芽細胞においてNF-kappaBとSTAT3の活性化を生じるようなIL-17AをきっかけとするIL-6のシグナルの増幅ループを明らかにした。このIL-6増幅ループの暴走が自己免疫性関節炎(F759関節炎)および自己免疫性脳脊髄炎(EAE)に重要である事をマウスの生体内で証明した。以上はTh17が関わる他の自己免疫疾患の発症にも通じるプロセスである可能性がある。

*25. Murakami, Masaaki; Okuyama, Yuko; Ogura, Hideki; Asano, Shogo; Arima, Yasunobu; Sawa, Yukihiisa; Iwakura, Yoichiro; Takatsu, Kiyoshi; Kamimura, Daisuke; Hirano, Toshio. Local microbleeding facilitates IL-6- and IL-17-dependent arthritis in the absence of tissue antigen recognition by activated T cells. *Journal of Experimental Medicine* 208:103-114, 2011.

平野と村上のグループはリウマチ関節炎モデルのF759マウス実験室系において、Th17が微少出血と組み合わせることでケモカインCCL20の産生、T細胞の関節蓄積そして局所でのIL-6産生を起こすことを示した。その発症機序を検討した所、以下の4ステップ 1)CD4+T細胞の活性化に伴うサイトカイン発現、2)活性化CD4+T細胞の標的臓器への集積、3)標的臓器での一過性のIL-6増幅、4)標的臓器のT細胞由来サイトカイン感受性亢進、が重要であった。この4ステップの結果として、IL-6アンプの標的臓器における"慢性的"活性化亢進が起こり、大量のIL-6やケモカイン等が局所で発現されて臓器特異的な慢性炎症に発展する。"CD4+T細胞の活性化"は多くの自己免疫疾患におけるサイトカインのソースとして重要であるが、必ずしも標的臓器抗原に特異的である必要はない。

*[13] 制御性T細胞に関する新しい知見

26. Wing, Kajsja; Prieto-Martin, Paz; Yamaguchi, Tomoyuki; Miyara, Makoto; Fehervari, Zoltan; Nomura, Takashi; Sakaguchi, Shimon. CTLA-4 control over Foxp3(+) regulatory T cell function. *Science* 322:271-275, 2008.

Foxp3+CD4+である制御性T細胞(Treg)は免疫自己寛容や免疫恒常性を保つのに必須である。坂口グループは、マウスTreg上に発現したCTLA-4の欠損により、Tregの免疫抑制機能はin vivoとin vitroの両方で著しく

低下することを発見した。特に、Tregによる樹状細胞上のCD80とCD86に対する発現抑制効果が減少したが、Tregは抗原提示細胞による他のT細胞活性化能を下げることで免疫応答を抑制しており、そのためにはCTLA-4が必須であると考えられる。

*27. Ohkura, Naganari; Hamaguchi, Masahide; Morikawa, Hiromasa; Tanaka, Atsushi; Nakai, Kenta; Sakaguchi, Shimon. T cell receptor stimulation-induced epigenetic changes and Foxp3 expression are independent and complementary events required for Treg cell development. *Immunity* 37:785-799, 2012.

坂口グループは、全ゲノムにわたるTreg細胞のDNAメチル化パターンを解析し、Treg細胞にはTreg特異的なDNAメチル化パターンがあることを明らかにした。さらに、このTreg特異的なパターン形成はFoxp3発現誘導とは独立の事象として成立し、Treg機能発現、全遺伝子発現パターンの形成、Treg細胞の維持安定に必須な要素であることも明らかにした。以上のモデルは、どのようにTregが生まれ可塑性が制御されるか、さらに機能的に安定しているTregがいかに生成されるかを説明する。

*[14] セマフォリンに関する新しい知見

*28. Takamatsu, Hyota; Takegahara, Noriko; Friedel, Roland H.; Rayburn, Helen; Tessier-Lavigne, Marc; Okuno, Tatsusada; Mizui, Masayuki; Kang, Sujin; Nojima, Satoshi; Toyofuku, Toshihiko; Kikutani, Hitoshi; Kumanogoh, Atsushi. Semaphorins guide the entry of dendritic cells into the lymphatics by activating myosin II. *Nature Immunology* 11:594-600, 2010.

白血球のリンパ管への侵入を調節する分子メカニズムはこれまで不明であった。熊ノ郷グループはplexin-A1（セマフォリンIIIとVIの受容体成分）が樹状細胞のリンパ管への侵入に重要であることを示した。さらに、Sema3A（Sema6CまたはSema6Dではない）が、樹状細胞の侵入に必須であり、Sema3Aは樹状細胞の尻部においてアクトミオシン収縮を促進した。以上の発見は、セマフォリンシグナルが樹状細胞の移動だけでなく、細胞が狭いパスを通れるよう誘導する機構を示している。

*29. Hayashi, Mikihiro; Nakashima, Tomoki; Taniguchi, Masahiko; Kodama, Tatsuhiko; Kumanogoh, Atsushi; Takayanagi, Hiroshi. Osteoprotection by semaphorin 3A. *Nature* 485:69-74, 2012.

熊ノ郷グループは、セマフォリン3A（Sema3A）が、骨再吸収を抑制することおよび骨芽細胞の骨形成を増大させることによって骨保護効果を及ぼすことを示した。Sema3AのNrp1への結合RANKL誘導の破骨細胞分化を阻害した。さらにSema3AとNrp1の結合は脂肪細胞分化を抑制した。Sema3Aは、骨および関節疾患新しい治療ターゲットになりうる。

*30. Nojima, Satoshi; Toyofuku, Toshihiko; Okuno, Tatsusada; Takamatsu, Hyota; Ito, Daisuke; Kang, Sujin; Ikawa, Masahito; Takahashi, Masayo; Kumanogoh, Atsushi. A point mutation in Semaphorin 4A associates with defective endosomal sorting and causes retinal degeneration. *Nature Communications* 4:-1406, 2013.

セマフォリン4A（Sema4A）は光受容体の生存に必須である。熊ノ郷グループは、Sema4A 遺伝子に点突然変異を有する種々の遺伝子改変マウスを作成し、Sema4A タンパクの特定位置(350C)のアミノ酸変異が網膜色素変性症の原因となることを証明した。さらに、変異が生じることにより Sema4A タンパクの立体構造が崩壊し、Sema4A が発現している網膜色素上皮細胞が「慢性的かつ恒常的な酸化ストレスである光刺激」

から網膜を保護する種々の物質を網膜に供給できなくなることを見出した。以上の成果は、網膜色素変性症の新たな病態メカニズムを明らかにし、新たな治療法につなげる。

*[15] 免疫細胞の脳神経系への通り道の発見

*31. Arima, Yasunobu; Harada, Masaya; Kamimura, Daisuke; Park, Jin-Haeng; Iwakura, Yoichiro; Marquez, Gabriel; Blackwell, Timothy S.; Hirano, Toshio; Murakami, Masaaki. Regional Neural Activation Defines a Gateway for Autoreactive T Cells to Cross the Blood-Brain Barrier. *Cell* 148:447-457, 2012.

多発性硬化症のような脳神経系の免疫病が存在することからも免疫細胞は血管から脳神経系に到達できるはずだがその機構は分かっていなかった。平野と村上のグループは多発性硬化症のモデルマウスを使い、自己反応性T細胞が第5腰椎を経て中枢神経系に侵入することを示した。重力によるヒラメ筋の活性化が感覚神経を刺激して第5腰椎の交感神経の活性化を誘導しIL-アンプを過剰に活性化するという一連の刺激が第5腰椎の背側の血管内皮細胞に過剰のケモカインCCL20を誘導して免疫細胞を引き寄せる。この成果は、さまざまな病気が精神ストレスなどで増悪する仕組みなど、今まで不明であった神経や精神と免疫系の相互作用が解明されることが期待される。

[16] イメージングでとらえたT細胞活性化

32. Yokosuka, Tadashi; Kobayashi, Wakana; Sakata-Sogawa, Kumiko; Takamatsu, Masako; Hashimoto-Tane, Akiko; Dustin, Michael L.; Tokunaga, Makio; Saito, Takashi. Spatiotemporal regulation of T cell costimulation by TCR-CD28 microclusters and protein kinase C theta translocation. *Immunity* 29:589-601, 2008.

齊藤グループは、T細胞の活性化を正に制御する補助刺激受容体CD28も、T細胞受容体と同じミクロクラスター(MCs)に集合し、リン酸化酵素プロテインキナーゼCqを呼び寄せることで、T細胞の増殖とサイトカイン産生を劇的に増加させることを発見した。また、T細胞と抗原提示細胞との接着が進むにつれ、T細胞受容体は接着面の中心に集まり不活性化されるのに対し、CD28とプロテインキナーゼCqはT細胞受容体から分離し、その周囲に輪状にとどまりながらT細胞の活性化を維持していることを明らかにした。このことは、T細胞の活性化がT細胞受容体-CD28-ミクロクラスターにより時間的かつ空間的に制御されていることを示唆する。

33. Yokosuka, Tadashi; Kobayashi, Wakana; Takamatsu, Masako; Sakata-Sogawa, Kumiko; Zeng, Hu; Hashimoto-Tane, Akiko; Yagita, Hideo; Tokunaga, Makio; Saito, Takashi. Spatiotemporal basis of CTLA-4 costimulatory molecule-mediated negative regulation of T cell activation. *Immunity* 33:326-339, 2010.

T細胞はまず抗原を感知して活性化し増殖・外敵への攻撃・サイトカインの放出などの免疫応答を起こす。このときT細胞は、抗原を取り込んで処理した抗原提示細胞と会合し、その接着面に「免疫シナプス」を形成して抗原の情報を受け取る。齊藤グループは、T細胞の活性化を負に制御する補助刺激受容体CTLA-4もミクロクラスターを形成し、免疫シナプスの中心に集まり、活性化を担うCD28/PKCθの集合を阻害して活性化シグナル伝達を時間的空間的に抑制することを発見した。さらに、このCTLA-4ミクロクラスターによる抑制が、制御性T細胞の不応答の要因であることも突き止めた。

*[17] B細胞のプラズマ細胞分化の制御因子

*34. Kometani, Kohei; Nakagawa, Rinako; Shinnakasu, Ryo; Kaji, Tomohiro; Rybouchkin, Andrei; Moriyama,

Saya; Furukawa, Koji; Koseki, Haruhiko; Takemori, Toshitada; Kurosaki, Tomohiro. Repression of the transcription factor Bach2 contributes to predisposition of IgG1 memory B cells toward plasma cell differentiation. *Immunity* 39:136-147, 2013.

記憶B細胞は素早い抗体生成や抗体二次応答に必須である。黒崎グループは、先天的にIgG型未分化B細胞を持つクローンマウスを作製した。記憶B細胞と未分化B細胞の主な遺伝子の発現量を比較したところ、記憶B細胞が転写因子Bach2の遺伝子発現量が顕著に低下していた。そこでIgM型ナイーブB細胞のBach2の発現量を減らすと、減らす前より抗体産生細胞に分化しやすくなった。以上の結果から、B細胞から抗体産生細胞への分化を抑制する機能を持つ転写因子Bach2の発現量が記憶B細胞では低下するため、抗体産生細胞への分化能力が高くなると分かる。

*[18] 多発性硬化症においてB細胞を制御するカルシウムセンサー

*35. Matsumoto, Masanori; Fujii, Yoko; Baba, Akemi; Hikida, Masaki; Kurosaki, Tomohiro; Baba, Yoshihiro. The calcium sensors STIM1 and STIM2 control B cell regulatory function through Interleukin-10 production. *Immunity* 34:703-714, 2011.

免疫細胞でCaイオンの流入を制御するのはstore-operated Ca²⁺ (SOC)であり、そのきっかけは小胞体からのカルシウムイオンの減少である。黒崎グループはヒトの多発性硬化症に類似する脳脊髄炎のマウス実験モデルを用いて、制御性B細胞への細胞外からのカルシウム流入が脳脊髄炎を抑制することを発見した。このカルシウム流入にはカルシウムセンサーであるSTIMが重要であった。B細胞でSTIMを欠損するマウスでは、脳脊髄炎を抑制することができず、神経麻痺症状の重篤化が観察された。以上の結果から、制御性B細胞におけるSTIMの機能を制御できれば、多発性硬化症などの自己免疫疾患の新たな治療法の開発につながる可能性がある。

*[19] 細胞生物学における糖タンパク質の機能解析

*36. Maeda, Yusuke; Ide, Toru; Koike, Masato; Uchiyama, Yasuo; Kinoshita, Taroh. GPHR is a novel anion channel critical for acidification and functions of the Golgi apparatus. *Nature Cell Biology* 10:1135-1145, 2008.

細胞で合成されるタンパク質は、合成の場である小胞体から目的地に至る過程で、ゴルジ装置と呼ばれる細胞内小器官を経由し、タンパク質が正しく機能できるように様々な糖鎖修飾やプロセッシング(切断)を受け仕分けされる。ゴルジ装置の機能に関連してそのpH調節の重要性が指摘されてきたが、その調節機構は不明だった。木下グループは、ゴルジ装置のpH上昇の原因となっていた新規タンパク質を同定しGPHRと命名した。GPHRはゴルジ装置に局在する膜型タンパク質であり、イオン(主に塩素イオン)チャンネルであることを証明した。

*37. Fujita, Morihisa; Maeda, Yusuke; Ra, Moonjin; Yamaguchi, Yoshiki; Taguchi, Ryo; Kinoshita, Taroh. GPI Glycan Remodeling by PGAP5 Regulates Transport of GPI-Anchored Proteins from the ER to the Golgi. *Cell* 139:352-365, 2009.

核内のタンパクの多くは、GPIアンカータンパク(GPI-APs)を介して細胞表面につながっているが、GPI-APsが細胞内小胞体(ER)から細胞表面に輸送されるかはよく分かっていなかった。木下グループは、GPIアンカー型タンパク質の輸送が遅くなる変異細胞を単離し、原因遺伝子を同定・解析した結果PGAP5がGPIアンカーの糖鎖部分の構造を改変(リモデリング)する活性を有していることを突き止めた。さらに、PGAP5によ

るGPIアンカー部の改変はGPIアンカー型タンパク質の小胞体からの効率的な輸送に必須の役割も果たしていることが明らかとなった。

*[20] 破骨細胞の制御

38. Ishii, Masaru; Egen, Jackson G.; Klauschen, Frederick; Meier-Schellersheim, Martin; Saeki, Yukihiro; Vacher, Jean; Proia, Richard L.; Germain, Ronald N. Sphingosine-1-phosphate mobilizes osteoclast precursors and regulates bone homeostasis. *Nature* 458:524-528, 2009.

破骨細胞あるいはその前駆細胞の遊走を調べるためには、骨組織の内部を動物が生きたままの状態を観察することが必要だがこれまで困難であると考えられていた。石井優らは、最新の多光子励起顕微鏡によって実験室系と生体内（生きたマウスの骨組織内）を観察することに成功した。これにより、血液中に存在する脂質メディエーター-sphingosine-1-phosphate (S1P)が破骨細胞前駆細胞の遊走を制御していることを明らかにした。さらに、S1P作用をもった薬剤が骨吸収抑制作用を持ち、新しい骨疾患治療薬として有望であることも示した。本研究は、破骨細胞の前駆細胞の遊走や場所の制御が骨代謝における臨床的に重要な作用点であることを示した初めての研究である。今後は関節リウマチや骨粗鬆症に対する新たな治療薬の開発につながることを期待される。

*39. Kikuta, Junichi; Kawamura, Shunsuke; Okiji, Fumie; Shirazaki, Mai; Sakai, Sadaoki; Saito, Hitoshi; Ishii, Masaru. Sphingosine-1-phosphate-mediated osteoclast precursor monocyte migration is a critical point of control in antibone-resorptive action of active vitamin D. *Proceedings of National Academy of Sciences USA* 110:7009-7013, 2013.

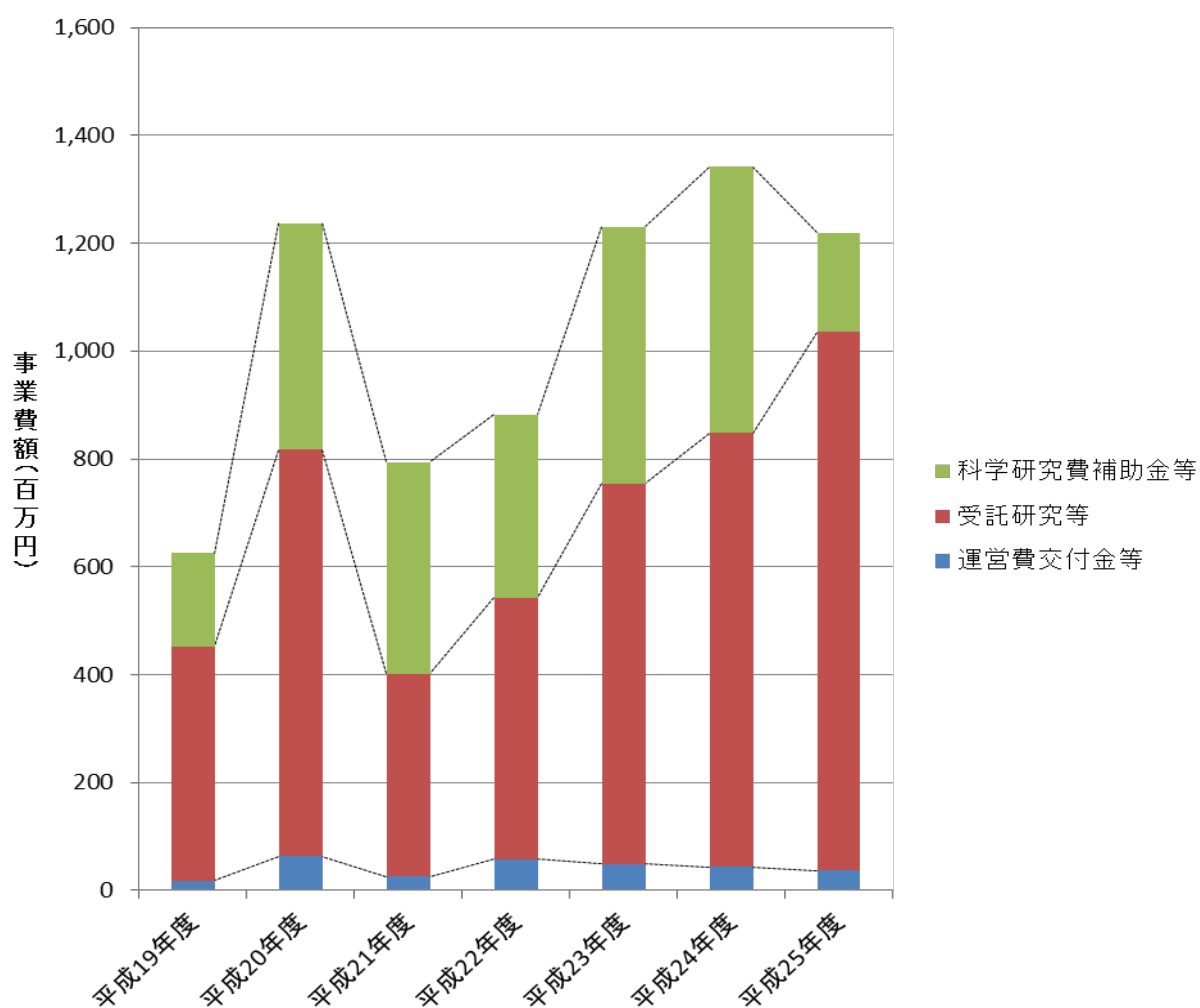
ビタミンD誘導体は骨粗しょう症を治療するために臨床的に使用されてきたが、その薬理機構はよく分かっていなかった。石井優グループは、活性型ビタミンDは実験室系および生体内での両方において破骨細胞前駆体のS1P受容体S1PR2発現の減少効果を発見した。すなわち、ビタミンDで治療し骨破壊が抑えられている骨の内部では破骨細胞を骨に引き寄せる効果が減少していることが証明された。以上の結果は、破骨細胞前駆体の制御に活性型ビタミンDが有効であることを示しており、骨粗鬆症等の治療に有効性を証明したものである。

*40. Maruyama, Kenta; Fukasaka, Masahiro; Vandenbon, Alexis; Saitoh, Tatsuya; Kawasaki, Takumi; Kondo, Takeshi; Standley, Daron; Takeuchi, Osamu; Akira, Shizuo. The transcription factor Jdp2 controls bone homeostasis and antibacterial immunity by regulating osteoclast and neutrophil differentiation. *Immunity* 37:1024-1036, 2012.

Jdp2はヒストンのエピジェネティック状態を調節するAP-1ファミリーの転写因子である。Jdp2は実験室系で破骨細胞形成に関与していることが分かっているが、生体内での役割と機能は不明な点が多い。審良グループはJdp2ノックアウトマウスを作製し、破骨細胞不形成から生じる大理石骨病を確認した。さらにこのマウスは、黄色ブドウ球菌およびカンジダ・アルビカンス感染に非常に高い感受性を示した。以上より、Jdp2は破骨細胞と好中球分化を調節することにより、生体における骨の恒常性と宿主防御において重要な役割を果たしている。

2. 研究プロジェクト費獲得実績の推移

※研究プロジェクト費獲得実績の推移を棒グラフで表示すること。また特筆すべき研究資金について記載すること。



[特筆すべき研究資金]

	プログラム名称	受給者	総額 (百万円)	期間
内閣府	最先端・次世代研究開発支援プログラム	審良静男	2,520	2009-2013
JSPS	科研費・特別推進研究	審良静男	873	2008-2012
		坂口志文	460	2008-2012
JSPS	科研費・基盤研究 (S)	菊地和也	219	2013-2014

		斉藤隆	218	2012-2016
		畑澤順	157	2012-2016
		黒崎知博	210	2009-2013
		菊谷仁	210	2008-2012
		斉藤隆	108	2007-2011
JSPS	科研費・若手研究 (S)	菊地和也	106	2008-2012
		竹田潔	115	2007-2011
JST	戦略的創造研究推進事業 (CREST)	荒瀬尚	230	2009-2014
		黒崎知博	160	2009-2014
		坂口志文	370	2012-2016
		竹田潔	341	2010-2016
		石井優	240	2011-2015
		石井健	112	2008-2013
		熊ノ郷淳	246	2012-2017
文科省	科研費・特定領域研究	斉藤隆	126	2007-2011
	科研費・特定領域研究	竹田潔	110	2007-2011
文科省	創薬等支援技術基盤プラットフォーム	Daron Standley	98	2012-2016
文科省	次世代がん研究戦略推進プロジェクト	石井優	44	2011-2015
文科省	地域イノベーションクラスター事業	石井健	123	2007-2011
文科省	ターゲットタンパク研究プログラム	石井健	88	2007-2011
厚労省	厚生科研費	石井健	888	2012-2016
		Daron Standley	46	2012-2016
		石井健	50	2010-2012
NEDO	基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発	石井健	63	2009-2011
内閣府	最先端・次世代研究開発支援プログラム	熊ノ郷淳	166	2010-2012
JST	戦略的創造研究推進事業 (さきがけ)	華山力成	52	2012-2014
		鈴木一博	52	2011-2013
		Nicholas Smith	52	2009-2012
HFSP	キャリア・デベロップメント・アワード	華山力成	30	2011-2014
		石井優	27.3	2009-2011

HFSP	若手研究者 Grant	石井優	36.1	2011-2013
民間	武田薬品工業	村上正晃	60	2011-2016
民間	武田科学振興財団	石井優	30	2013
民間	Bill & Melinda Gates Foundation	Coban	11	2008-2009
民間	塩野義製薬	石井健	12	2010-2011
民間	第一三共製薬	石井健	80	2011-2014
海外	アメリカ国立衛生研究所 (NIH, 米国)	審良静男	215	2012-2017

3. 主な受賞・招待講演・基調講演等一覧(2ページ以内)

1. 主要な賞の受賞

※既に受賞したあるいは内定している国際的に認知されている賞について新しいものから順に記載すること

※それぞれの受賞について、賞の名前、受賞年、受賞者名を記すこと。なお、共同受賞の場合には、拠点関係者に下線を記すこと

1. 柳田敏雄, 文化功労者 (2013).
2. 森勇樹, 村上正晃, 吉岡芳親 他, Bayer International Publication Award (2013).
3. 坂口志文, 米国科学アカデミー外国人会員 (2012).
4. 岸本忠三, タイ王国 The Royal Decoration (2012).
5. 柳田敏雄, 米国生物物理学会フェロー (2011).
6. 坂口志文, 朝日賞 (2011).
7. 坂口志文, 学士院賞 (2011).
8. 審良静男, Jules Hoffmann, 慶応医学賞 (2010).
9. 審良静男, Jules Hoffmann, ガードナー国際賞 (2010).
10. 岸本忠三, 米国臨床免疫学会会長表彰 (2010).
11. 岸本忠三, 平野俊夫, 日本国際賞 (2010).
12. 柳田敏雄, 米国 Genomics Award (一分子計測における特別表彰) (2010).
13. 審良静男, 文化功労者 (2009).
14. 審良静男, 米国科学アカデミー外国人会員 (2009).
15. 岸本忠三, 平野俊夫, Charles Dinarello, クラフォード賞 (2009).
16. 坂口志文, Fred Gage, 慶応医学賞 (2008).

2. 国際会議・国際研究集会での招待講演・基調講演等

・主要なもの20件以内について新しいものから順に記載すること

・それぞれの講演等について、講演者名、発表タイトル、国際会議等名、開催年を記載すること

1. Ken Ishii, Understanding vaccine developments and opportunities in Japan, The World Vaccine Congress & Expo, Mar. 24, 2014.
2. Tomohiro Kurosaki, Calcium signaling in B lymphocytes, Keystone Symposia: Biology of B Cell Responses, Feb. 11, 2014.
3. Masaru Ishii, S1P-mediated control of bone cell dynamics visualized by intra-vital microscopy, Gordon Research Conferences, Jan. 12, 2014.
4. Hisashi Arase, Misfolded proteins complexed with MHC class II molecules are targeted by autoantibodies, Germany-Japan Immunology Seminar, Dec. 5, 2013.
5. Atsushi Kumanogoh, Immune regulation by semaphorins and their receptors, EMBO Workshop, Oct. 31, 2013.
6. Tadimitsu, Kishimoto, IL-6: A new era comes for the treatment of inflammatory autoimmune diseases,

- 15th International Congress of Immunology, Aug. 22, 2013.
7. Shimon Sakaguchi, Plenary lecture: Control of immune responses by regulatory T cells, 15th International Congress of Immunology, Aug. 22, 2013.
 8. Taroh Kinoshita, Remodeling and function of GPI anchors in protein sorting, trafficking, and dynamics, FASEB SRC-Protein Lipidation, Signaling, and Membrane Domains, July 15, 2013.
 9. Jun Hatazawa, Molecular Stroke: another insight on evolving brain infarct based on astrocytic energy metabolism, BRAIN & Brain PET 2013, May 20, 2013.
 10. Kiyoshi Takeda, Regulation of gut homeostasis by innate immunity, Immunology 2013, May 3, 2013.
 11. Shizuo Akira, The role of mRNA stability in the immune response, Harvard Medical School Committee on Immunology Seminar, Apr. 17, 2013.
 12. Shimon Sakaguchi, Regulatory T cells for immune tolerance and homeostasis, Karolinska Research Lectures at Nobel Forum, Apr. 4, 2013.
 13. Toshio Yanagida, Single molecules in vitro and vivo, Gordon Research Conferences -Single Molecule Approaches to Biology, Jul. 18, 2012.
 14. Cevayir Coban, Innate immunity and malaria parasites, Molecular Immunology & Immunogenetics Congress, Apr. 28, 2012.
 15. Shizuo Akira, The Awardee Lecture for the Canada Gairdner International Award, Oct. 27, 2011.
 16. Tadimitsu Kishimoto, Memorial Lecture for the Gairdner Symposium, Oct. 28, 2011.
 17. Shizuo Akira, Innate Immune Responses: Pathogen Recognition and Signaling, The Nobel Forum 2010, Nov. 23, 2010.
 18. Shizuo Akira, Innate Immunity and vaccines, The Royal Society in London, UK, Nov. 15, 2010.
 19. Tadimitsu Kishimoto and Toshio Hirano, The commemorative lectures for the Crafoord Prize in Polyarthritis, May 11, 2009.
 20. Shizuo Akira, Pathogen recognition and signaling in innate immunity, Dyer lecture at National Institute of Health, USA, May 7, 2008.

4. アウトリーチ活動一覧

※以下の表を用いて、平成23～25年度のアウトリーチに関する活動実績（件数、回数）を整理すること。

種 別	H23年度実績 (件数、回数)	H24年度実績 (件数、回数)	H25年度実績 (件数、回数)
広報誌・パンフレット	4	4	4
一般向け講演会・セミナー	2	3	17
小・中・高向けの授業・実験・実習	4	2	0
サイエンスカフェ	4	7	3
一般公開	3	5	2
イベント参加・出展	3	4	4
プレスリリース	17	13	10

5. 平成19～平成25年度の主な研究成果等に係るメディア報道一覧(2ページ以内)

※プレスリリース・取材などの結果、平成25年度中に報道された記事（特に海外メディア）等について主なものを精選すること

1) 国内

番号	年月日	媒体名 (新聞、雑誌、テレビ等)	内 容 概 略
1	2013. 4. 1	読売新聞	免疫発達 寿命のばす (審良教授)
2	2013. 4. 8	読売新聞	マクロファージ役割多彩 (審良教授、熊ノ郷教授、佐藤助教)
3	2013. 4. 9	日経新聞、読売新聞、朝日新聞	ビタミンDの骨守る働き解明 (石井優教授)
4	2013. 4. 18	朝日新聞	痛風メカニズム 阪大教授ら解明 (審良教授)

5	2013. 5. 9 2013. 5. 16 2013. 5. 23	朝日新聞	上 フラフラするのが生物らしさ 中 「こらダメじゃん」 したいこと考えた 下 脳の仕組みで省エネコンピューター（柳田教授）
6	2013. 5. 14	日経新聞 読売新聞	リウマチ発症のタンパク質発見（岸本教授）
7	2013. 5. 24	朝日新聞 日経新聞	免疫の暴走止めるたんぱく質（審良教授）
8	2013. 5. 25	毎日新聞	関節リウマチ 治療薬に期待（岸本教授）
9	2013. 6. 25	朝日新聞	阪大「特別教授」年収1700万円も（審良教授）
10	2013. 7. 9	日経新聞	MRIで初期がん検出（菊地教授）
11	2013. 8. 15	日経新聞	「ウイルスから守れ」合図の物質（審良教授）
12	2013. 8. 15	読売新聞	「ふらふら」は普遍的原理（柳田教授）
13	2013. 9. 2	読売新聞	免疫反応の調整役 絶妙のバランス（岸本教授）
14	2013. 10. 25	日経新聞 毎日新聞	文化功労者 略歴と業績（柳田教授）
15	2013. 10. 26	朝日新聞	文化功労者15氏（柳田教授）
16	2013. 11. 10	読売新聞	白血病の新薬 更なる効果（坂口教授）
17	2013. 11. 25	朝日新聞	世界をリードする免疫学者（岸本教授）
18	2013. 11. 25	朝日新聞	体の中の宇宙（審良、石井優教授）

19	2013. 12. 5	朝日新聞	免疫抑制、逆風下の研究（坂口教授）上
20	2013. 12. 12	朝日新聞	面白い研究は誰かが見ている（坂口教授）中
21	2014. 1. 10	毎日新聞	公開シンポジウム 免疫研究が拓く未来医療（審良教授、黒崎教授）
22	2014. 1. 24	朝日新聞	予防接種 抗体を応用（齊藤教授）
23	2014. 2. 25	朝日新聞	関節リウマチ「主犯」発見（荒瀬教授）
24	2014. 2. 17	朝日新聞	がんの免疫療法（西川博嘉准教授）
25	2014. 2. 25	朝日新聞	関節リウマチ「主犯」発見（荒瀬教授）
26	2014. 3. 11	日経新聞	関節リウマチ原因の一端発見（荒瀬教授）
27	2014. 3. 13	朝日新聞	花粉症・関節リウマチ、予防？（坂口教授）
28	2014. 3. 18	読売新聞	私のOSAKA論、学問や文化 魅力発信を（岸本教授）
29	2014. 3. 25 2014. 3. 30	朝日新聞 日経新聞	ロッテ財団、奨励研究助成（齊藤准教授）

2) 海外

No.	Date	Type media (e.g., newspaper, magazine, television)	Description
1	Feb.25, 2014	"Editors' Choice" in Science	Rheumatoid Rescue? (Prof. Arase)
2	May 14, 2013	HOT Articles in Analyst; web Journal	Early malaria diagnosis (Dr. Coban & Dr. Smith)
3	May 13, 2013	chemistry world; web Journal	Early malaria diagnosis just one day after infection (Dr. Coban & Dr. Smith)

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

主要な融合研究論文の一覧

※融合研究の成果を裏付ける論文のうち代表的なもの20編以内を挙げ、それぞれについて10行以内で解説すること。

※それぞれの論文は箇条書きとし、著者名・発行年・雑誌名・巻号・掲載ページ・タイトルを記載すること。(記載順番は様式中で統一してあればこの限りではない)なお、著者が複数ある場合には、拠点の研究者に下線を記すこと。

※著者が多数(10名以上)の場合は、全著者名を記載する必要はない。

1. Uehata, Takuya; Iwasaki, Hidenori; Vandenberg, Alexis; Kuniyoshi, Kanako; Satoh, Takashi; Mino, Takashi; Standley, Daron M.; Takeuchi, Osamu; Akira, Shizuo. Malt1-induced cleavage of Regnase-1 in CD4(+) Helper T cells regulates immune activation. *Cell* 153:1036-1049, 2013.

審良グループは、Regnase-1(Zc3h12aとしても知られる)がaberrant effector CD4+ T細胞による自己免疫疾患を防ぐのに必須であることを示した。さらにRegnase-1はT細胞において3'UTRs開裂によってc-rel, Ox40, およびIL2を含む遺伝子のmRNAを制御する。興味深いことに、T細胞受容体(TCR)刺激はMalt1/paracaspaseによりR111でRegnase-1の開裂を引き起こし、T細胞はRegnase-1による制御から解放される。さらに、Malt1プロテアーゼ活性はT細胞エフェクター遺伝子のmRNA安定性をコントロールする重要な因子である。以上より、T細胞におけるRegnase-1発現の動的制御こそT細胞の活性化に重要である。スタンレーと彼のバイオインフォマティクスグループはトランスクリプトームタグの初期マッピングにUniversity of California Santa Cruz (UCSC)の開発した手法を用いた。

2. Misawa, Takuma; Takahama, Michihiro; Kozaki, Tatsuya; Lee, Hanna; Zou, Jian; Saitoh, Tatsuya; Akira, Shizuo. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nature Immunology* 14:454-460, 2013.

審良グループは、様々な自己成分による炎症の誘導に関わる自然免疫機構であるNLRP3インフラマソームの研究から、痛風が発症・炎症が進行するメカニズムの詳細を明らかにした。痛風の発症要因となる尿酸結晶はマクロファージなどの自然免疫担当細胞を強く刺激しミトコンドリアの損傷を引き起こす。ミトコンドリアの損傷は、健康・長寿に関わるSIRTファミリーに属する微小管機能の調節酵素SIRT2の活性低下につながり、その活性低下は微小管を介したミトコンドリアの空間配置変動を引き起こし、損傷ミトコンドリアを介したNLRP3インフラマソームの活性化が強く促進される。本実験においては、超分解能顕微鏡 SR-SIM (カルルツァイス) を使用して、ミトコンドリア上の ASC と小胞体上の NLRP3 が近接することにより NLRP3 インフラマソームが活性化することの直接観察に成功した。

3. Kikuta, Junichi; Kawamura, Shunsuke; Okiji, Fumie; Shirazaki, Mai; Sakai, Sadaoki; Saito, Hitoshi; Ishii, Masaru. Sphingosine-1-phosphate-mediated osteoclast precursor monocyte migration is a critical point of control in antbone-resorptive action of active vitamin D. *Proceedings of National Academy of Sciences USA* 110:7009-7013, 2013.

石井優グループは、活性型ビタミンDは実験室系および生体内での両方において破骨細胞前駆体のS1P受容体S1PR2発現の減少効果を発見した。すなわち、ビタミンDで治療し骨破壊が抑えられている骨の内部では破骨細胞を骨に引き寄せさせる効果が減少していることが証明された。以上の結果は、破骨細胞前駆体の制御に活性型ビタミンDが有効であることを示しており、骨粗鬆症等の治療に有効性を証明したものである。マウス生体中においてS1PR2で調節される破骨細胞前駆単核球の挙動は同研究グループの開発した多光子励起顕微鏡システムで直接観察された。

4. Satoh, Takashi; Yamamoto, Masahiro; Takemura, Naoki; Yoshioka, Yoshichika; Takeuchi, Osamu; Akira, Shizuo. Critical role of Trib1 in differentiation of tissue-resident M2-like macrophages. *Nature* 495:524-528, 2013.

審良グループはタンパク分解におけるアダプターであるTrib1がF4/80+MR+組織常在マクロファ-

ジ (M2様マクロファージ) および好酸球の分化に必要であることを示した。しかし、M1骨髄性細胞には必要ではなかった。Trib1の欠損は骨髄、肺、脂肪組織など様々な臓器でM2様マクロファージの減少を起こした。Trib1欠損マウスで脂肪組織の減少すなわち脂肪分解症を起こした。M2様マクロファージ添加でこの病態は改善した。高脂肪ダイエットにおいては、造血性細胞のTrib1欠損マウスは、増大した炎症誘発性サイトカイン遺伝子誘導とともに高トリグリセリド血症とインシュリン抵抗を増大させる。以上の結果は、Trib1が組織常在M2様マクロファージの分化をコントロールすることによって脂肪の組織のメンテナンスとメタボリック症候群の抑制に重要であることを示している。本実験におけるマウス生体内での脂肪組織の観察は吉岡グループのMRIによる画像化を用いて行った。

5. Kikuta, Junichi; Wada, Yoh; Kowada, Toshiyuki; Nishiyama, Issei; Mizukami, Shin; Maiya, Nobuhiko; Yasuda, Hisataka; Kumanogoh, Atsushi; Kikuchi, Kazuya; Germain, Ronald N.; Ishii, Masaru. Dynamic visualization of RANKL and Th17-mediated osteoclast function. *Journal of Clinical Investigation* 123:866-873, 2013.

石井優グループは、生体の骨内部を観察することに成功し、破骨細胞が実際に骨を壊していく様子をリアルタイムで可視化することに成功した。この可視化により、骨の表面で骨を壊している破骨細胞(R型)と、骨の表面を動き回るが骨を壊していない破骨細胞(N型)の2種類が存在し双方は遷移していることも分かった。骨粗鬆症などの状態では、破骨細胞の総数だけでなく、R型の割合が増えビスホスホネート製剤を投与すると破骨細胞の総数が減るだけでなくN型が増えることで骨の破壊が抑えられることが分かった。さらに、関節リウマチなどの骨破壊に関与するTh17は骨の表面で破骨細胞に接触し、N型をR型へと変換させることで骨の破壊を引き起こすことをライブイメージングで解明した。

6. Hobro, Alison J.; Konishi, Aki; Coban, Cevayir; Smith, Nicholas I. Raman spectroscopic analysis of malaria disease progression via blood and plasma samples. *Analyst* 138:3927-3933, 2013.

Analyst 誌表紙を飾った本研究はマラリア感染後のマウス血球と血漿を一週間に渡ってラマン分光で観察したものである。両試料においてヘモグロビンとヘモゾインによるスペクトルを詳細に解析した結果、血漿成分のラマン法による観察はマラリアの初期感染の検出に有用であると結論した。

7. Maruyama, Kenta; Fukasaka, Masahiro; Vandenbon, Alexis; Saitoh, Tatsuya; Kawasaki, Takumi; Kondo, Takeshi; Standley, Daron; Takeuchi, Osamu; Akira, Shizuo. The transcription factor Jdp2 controls bone homeostasis and antibacterial immunity by regulating osteoclast and neutrophil differentiation. *Immunity* 37:1024-1036, 2012.

審良グループはJdp2ノックアウトマウスを作製し、破骨細胞不形成から生じる大理石骨病を確認した。さらにこのマウスは、黄色ブドウ球菌およびカンジダ・アルビカンス感染に非常に高い感受性を示した。以上より、Jdp2は破骨細胞と好中球分化を調節することにより、生体における骨の恒常性と宿主防御において重要な役割を果たしている。野生型とJDP2ノックアウトマウスから取り出した好中球のChIP-seq enrichmentプロファイルデータは、スタンレーのグループによりバイオインフォマティクス手法で解析された。

8. Ohkura, Naganari; Hamaguchi, Masahide; Morikawa, Hiromasa; Tanaka, Atsushi; Nakai, Kenta; Sakaguchi, Shimon. T cell receptor stimulation-induced epigenetic changes and Foxp3 expression are independent and complementary events required for Treg cell development. *Immunity* 37:785-799, 2012.

坂口グループは、制御性T細胞 (Treg) には特異的なDNAメチル化パターンがあることを明らかにした。さらに、このTreg特異的パターン形成はFoxp3発現誘導とは独立の事象として成立し、Treg機能発現、全遺伝子発現パターンの形成、Treg細胞の維持安定に必須な要素であることも明らかにした。以上のモデルは、どのようにTregが生まれ可塑性が制御されるか、さらに機能的に安定しているTregがどのように生成されるかを説明する。本研究におけるDNAメチル化パターンの計算は東京大学のグループと同大学スーパーコンピューターシステムによるバイオインフォマティクス手法によるものである。

9. Matsushita, Hisashi; Mizukami, Shin; Mori, Yuki; Sugihara, Fuminori; Shirakawa, Masashiro; Yoshioka, Yoshichika; Kikuchi, Kazuya. F-19 MRI Monitoring of Gene Expression in Living Cells through Cell-Surface beta-Lactamase Activity. *Chembiochem* 13:1579-1583, 2012.

MRI（磁気共鳴画像）は、他の方法によって視覚化することができない生体深部組織の重要な情報を提供する。吉岡と菊地は細胞表面のベータラクタマーゼと特別に設計された(19F)MRIプローブを利用して生きた細胞における遺伝子発現を観察する新しい(19F)MRIシステムを開発した。こうしたイメージング戦略は生体での遺伝子発現のモニタリングを可能にし、様々な疾患の診断と治療技術につながる。

10. Saitoh, Tatsuya; Komano, Jun; Saitoh, Yasunori; Misawa, Takuma; Takahama, Michihiro; Kozaki, Tatsuya; Uehata, Takuya; Iwasaki, Hidenori; Omori, Hiroko; Akira, Shizuo. Neutrophil Extracellular Traps mediate a host defense response to Human Immunodeficiency Virus-1. *Cell Host & Microbe* 12:109-116, 2012.

審良グループは、neutrophil extracellular traps (NETs) がヒト免疫不全ウイルス (HIV)-1 を捉えるところを観察し myeloperoxidaseと α -defensin による HIV-1 除去を促進することを示した。好中球は、ウイルスの一本鎖 RNA を感知する病原体センサー Toll-like receptor TLR7/TLR8 により HIV-1 の存在を認識し、NET を介した感染防御応答を誘導する。好中球による NET 産生自然免疫が、細胞外 HIV-1 に対する感染防御応答に寄与していることが明らかになった。DNAとHIV-1を含む試料は SR-SIM (Zeiss)によって直接観察されDNAが網状に広がりHIV-1を捉える瞬間が世界で初めて撮影された。

11. Hutchins, Andrew Paul; Poulain, Stephane; Miranda-Saavedra, Diego. Genome-wide analysis of STAT3 binding in vivo predicts effectors of the anti-inflammatory response in macrophages. *Blood* 119:110-119, 2012.

ミランダ・サベドラグループは、抗炎症性応答 (AIR) の STAT3 制御因子を特定するため体系的なアプローチを行った。彼らは、STAT3 のゲノム標的を見つけ AIR 中のSTAT3の転写プログラムは、IL-10 刺激マクロファージに非常に特異的であることを示した。STAT3 は正の転写調節因子であり、さらなる研究により several putative AIR因子が決定できるだろう。この研究は、次世代シーケンシングによる AIR の最初の詳細な研究であり、基礎生理的反応における新しい情報を提供する。

12. Teraguchi, Shunsuke; Kumagai, Yutaro; Vandenbon, Alexis; Akira, Shizuo; Standley, Daron M.. Stochastic binary modeling of cells in continuous time as an alternative to biochemical reaction equations. *Physical Review E* 84:62903, 2011.

審良とスタンドレーのグループは、細胞の動的挙動を定量的にモデル化するために、生化学反応よりも偶然性と異質性を重視した手法を開発した。この手法においては、個々の反応を連続する時間における確率過程の一つとして捉える。彼らは線形微分方程式の組み合わせで表現されるいくつかのパターンであげて説明している。

13. Iwasaki, Hidenori; Takeuchi, Osamu; Teraguchi, Shunsuke; Uehata, Takuya; Kuniyoshi, Kanako; Satoh, Takashi; Saitoh, Tatsuya; Standley, Daron M.; Akira, Shizuo. The I kappa B kinase complex regulates the stability of cytokine-encoding mRNA induced by TLR-IL-1R by controlling degradation of regnase-1. *Nature Immunology* 12:1167-1175, 2011.

審良グループは、IKK複合体がIL-1RやTLR刺激時にRegnase-1リン酸化によりIL-6mRNAの安定性を制御することを示した。IkB kinase 複合体の一部の IKK β によって Regnase-1 はリン酸化されていた。Regnase-1 は3'非翻訳領域におけるステムループ提示を経て自身を負に制御した。すなわち、IKK複合体がIkBaだけでなくRegnase-1をリン酸化し、さらにRegnase-1 の自身の mRNAを分解していた。今回発見されたIkBkinase 複合体の作用である IL-6 mRNA 安定化は新しい知見である。本実験におけるRegnase-1とIL-6mRNA発現の数学モデルはスタンドレーのバイオインフォマティクスグループによるものである。

14. Ishii, Masaru; Kikuta, Junichi; Shimazu, Yutaka; Meier-Schellersheim, Martin; Germain, Ronald N. Chemorepulsion by blood S1P regulates osteoclast precursor mobilization and bone remodeling in vivo. *Journal of Experimental Medicine* 207:2793-2798, 2010.

石井優グループは、破骨細胞前駆体(OPS)がS1P受容体であり負の走化性（またはchemorepulsion）を調整するS1PR2を発現することを示した。OP走化性は高濃度のS1P濃度において最小であるのに対し、S1Pの低濃度で顕著であった。この逆方向の作用は、S1PR1のupgradientの動きを上書きするように作用するS1PR2によるchemorepulsionによって引き起こされる。すなわちS1PR1 という「アクセル」の受容体とS1PR2 という「ブレーキ」の受容体が存在していることを発見した。「アクセル」と「ブレーキ」をコントロールするスフィンゴシンーリン酸の作用は、同研究室が開発した骨内部のリアルタイムライブイメージング装置を用いて直接観察され効果が確かめられた。

15. Satoh, Takashi; Takeuchi, Osamu; Vandenbon, Alexis; Kumagai, Yutaro; Miyake, Tohru; Saitoh, Tatsuya; Standley, Daron M.; Akira, Shizuo. The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection. *Nature Immunology* 11:936-944, 2010.

審良グループはJmjd3が寄生虫感染やキチンに対してのM2マクロファージへの分化に必須であることを示した。さらに、Jmjd3は骨髄のマクロファージ分化にも必須であり、この能力はJmjd3の脱メチル化活性に依存する。Jmjd3欠損は限られた遺伝子のH3K27のtrimethylationに影響した。それらの中からIrf4をM2マクロファージ分化を調節するキー転写因子と同定した。以上より、Jmjd3によるH3K27脱メチル反応がM2マクロファージ分化を調節することに決定的因子であり、寄生虫防御反応につながっている。スタンレーグループは、H3K27me3 のgenome-wide distribution における ChIP-Sequence データの解析で本研究に貢献した。

16. Yokosuka, Tadashi; Kobayashi, Wakana; Takamatsu, Masako; Sakata-Sogawa, Kumiko; Zeng, Hu; Hashimoto-Tane, Akiko; Yagita, Hideo; Tokunaga, Makio; Saito, Takashi. Spatiotemporal basis of CTLA-4 costimulatory molecule-mediated negative regulation of T cell activation. *Immunity* 33:326-339, 2010.

齊藤グループは、T 細胞の活性化を負に制御する補助刺激受容体 CTLA-4 もミクロクラスターを形成し、免疫シナプスの中心に集まり、活性化を担う CD28/PKC θ の集合を阻害して活性化シグナル伝達を時間的空間的に抑制することを発見した。さらに、このCTLA-4ミクロクラスターによる抑制が、制御性T細胞の応答の要因であることも突き止めた。リアルタイムの単分子の蛍光発光は同グループが開発した全反射照明蛍光顕微鏡 (TIRF) を用いて観察された。

17. Takamatsu, Hyota; Takegahara, Noriko; Friedel, Roland H.; Rayburn, Helen; Tessier-Lavigne, Marc; Okuno, Tatsusada; Mizui, Masayuki; Kang, Sujin; Nojima, Satoshi; Toyofuku, Toshihiko; Kikutani, Hitoshi; Kumanogoh, Atsushi. Semaphorins guide the entry of dendritic cells into the lymphatics by activating myosin II. *Nature Immunology* 11:594-600, 2010.

熊ノ郷グループはplexin-A1（セマフォリンIIIとVIの受容体成分）が樹状細胞のリンパ管への侵入に重要であることを示した。さらに、Sema3A（Sema6CまたはSema6Dではない）が、樹状細胞の侵入に必須であり、Sema3Aは樹状細胞の尻部においてアクトミオシン収縮を促進した。以上の発見は、セマフォリンシグナルが樹状細胞の移動だけでなく、細胞が狭いパスを通れるよう誘導する機構を示している。本実験においては、骨髄由来樹状細胞 (BMDC) がリンパ管に入り込む様子が三次元のカラーゲンマトリックス中で共焦点時間分解ビデオシステムにより観察された。

18. Yamamoto, Masahiro; Standley, Daron M.; Kayama, Hisako; Matsuda, Tadashi; Soldati-Favre, Dominique; Takeda, Kiyoshi. A single polymorphic amino acid on *Toxoplasma gondii* kinase ROP16 determines the direct and strain-specific activation of Stat3. *Journal of Experimental Medicine* 206:2747-2760, 2009.

竹田、山本、スタンレーのグループは、リバーズジェネティクス的手法によりROP16を欠損したトキソプラズマ寄生虫を作製し、感染したマクロファージにおいてIL-6、IL-12 p40の多量産生というStat3活性化における重大な障害を発見した。タイプI とタイプII ROP16の比較から、キナーゼドメインにおける単一のアミノ酸変化によりStat3活性化の違いが生じることが分かった。さらにROP16はStat3に結合し直接この転写調節因子のリン酸エステル化を誘導する。以上の結果から、寄生虫感染に

より誘導されるStat3活性化におけるROP16の必要性とタイプII ROP16の機能における一残基のアミノ酸置換の重大さが明らかにされた。実験室系、生体、およびインシリコにおけるROP16のリン酸化ドメインの構造モデリングはスタンレーグループのによるものである。

19. Matsushita, Kazufumi; Takeuchi, Osamu; Standley, Daron M.; Kumagai, Yutaro; Kawagoe, Tatsukata; Miyake, Tohru; Satoh, Takashi; Nakamura, Haruki; Akira, Shizuo. Zc3h12a is an RNase essential for controlling immune responses by regulating mRNA decay. *Nature* 458:1185-1190, 2009.

審良とスタンレーのグループはTLR 誘導性遺伝子 Zc3h12a を欠損したマウスは深刻な出血性ショックに陥りほとんどが12週齢以下で死亡することを発見した。Zc3h12a ノックアウトマウスはプラズマ細胞増大と血清免疫グロブリンレベル上昇に加え肺へのプラズマ細胞の浸透も示した。ノックアウトマウスのマクロファージはTLR刺激に対して IL-6とIL-12p40 の産生が増大した。TLRシグナル伝達活性化は正常でも Zc3h12a ノックアウトマウスのマクロファージではIL-6mRNAの不安定化は大きく損なわれた。以上の結果は、Zc3h12a が炎症性遺伝子群の安定性を直接制御して免疫不全を防ぐ重要なRNA分解酵素であることを示す。本研究のZc3h12a のN-末端での構造モデリングはスタンレーグループによるインシリコ手法で行われた。

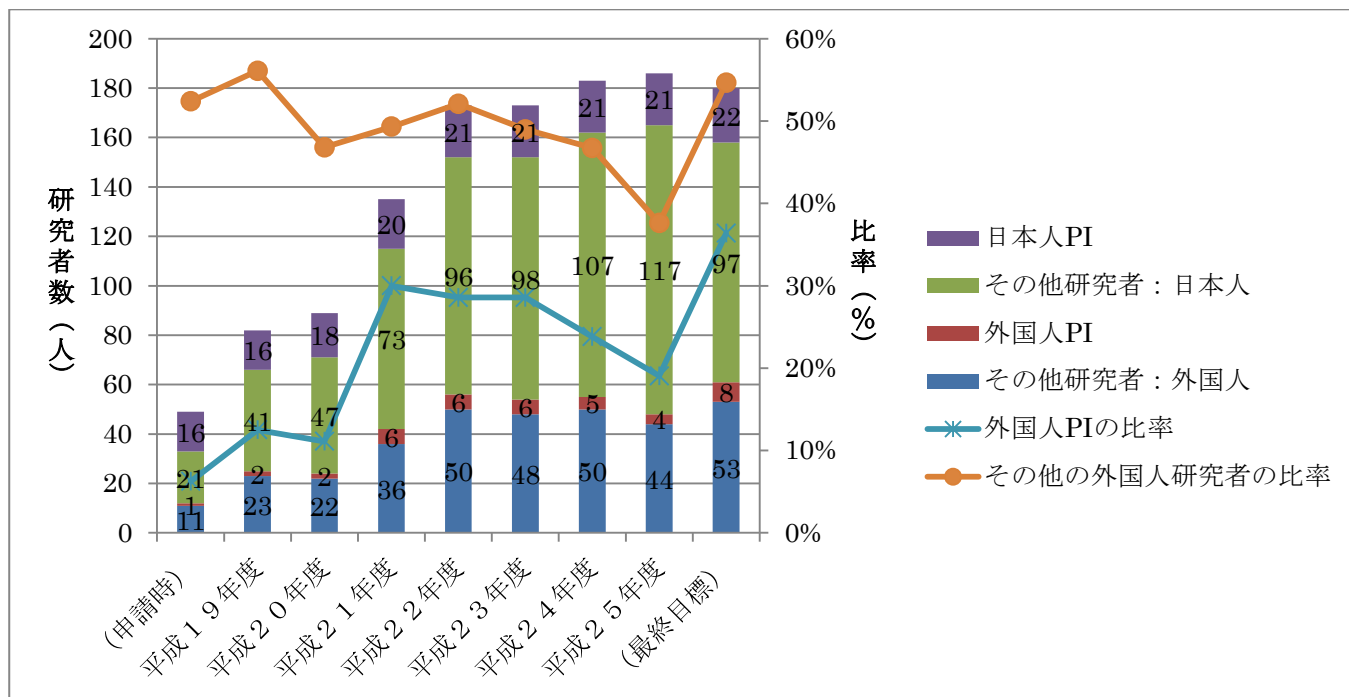
20. Ishii, Masaru; Egen, Jackson G.; Klauschen, Frederick; Meier-Schellersheim, Martin; Saeki, Yukihiko; Vacher, Jean; Proia, Richard L.; Germain, Ronald N. Sphingosine-1-phosphate mobilizes osteoclast precursors and regulates bone homeostasis. *Nature* 458:524-528, 2009.

石井優らは、最新の多光子励起顕微鏡によって生きたマウスの骨組織内を直接観察することに成功した。これにより、血液中に存在する脂質メディエーターsphingosine-1-phosphate (S1P)が破骨細胞前駆細胞の遊走を制御していることを明らかにした。さらに、S1P作用をもった薬剤が骨吸収抑制作用を持ち、新しい骨疾患治療薬として有望であることも示した。本研究は、破骨細胞の前駆細胞の遊走や場所の制御が骨代謝における臨床的に重要な作用点であることを示した初めての研究である。今後は関節リウマチや骨粗鬆症に対する新たな治療薬の開発につながることを期待される。研究グループは2光子励起顕微鏡による骨内部ビデオイメージング装置を独自に開発した。

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

1. 全研究者中の外国人研究者数とその比率の推移

※申請時からの人数の推移を棒グラフで表すこと。



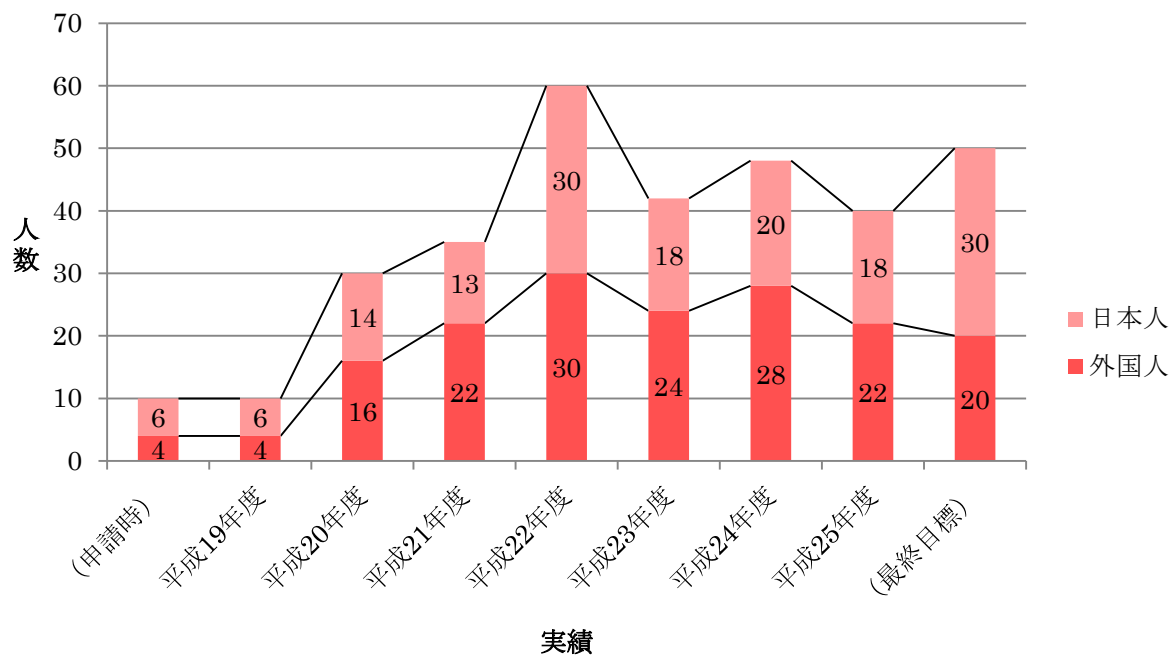
2. ポスドクの国際公募の実施と応募・採用状況

・応募人数、採用人数の欄の下段に<外国人研究者数, %>としてそれぞれ内数を記載すること。

年度	応募人数	採用人数
平成19年度	29 <29, 100 %>	3 <3, 100%>
平成20年度	42 <42, 100%>	0 <0, 0 %>
平成21年度	61 <61, 100%>	5 <5, 100%>
平成22年度	7 <7, 100%>	5 <5, 100%>
平成23年度	37 <32, 86%>	9 <6, 66.7%>
平成24年度	37 <24, 65%>	14 <7, 50%>
平成25年度	83 <83, 100%>	3 <3, 100%>

3. 外国人ポスドク比率の推移

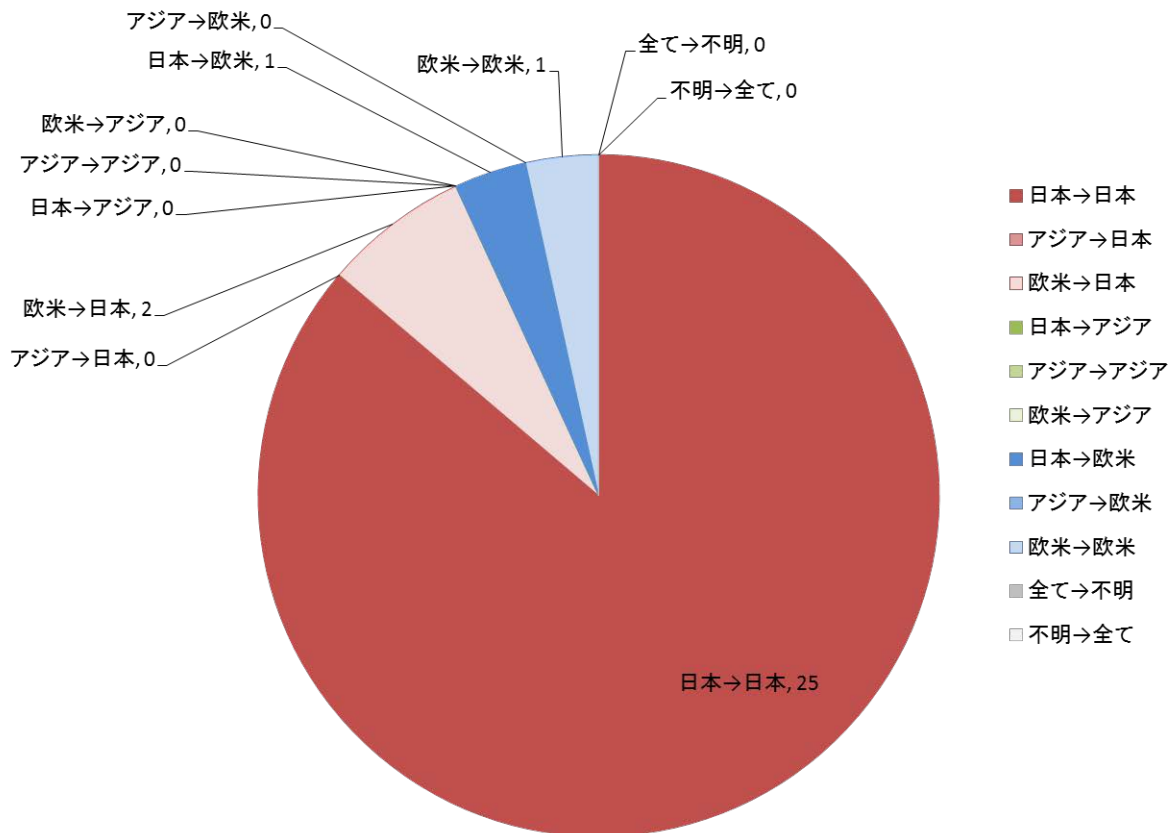
※申請時からの人数の推移を棒グラフで表すこと。



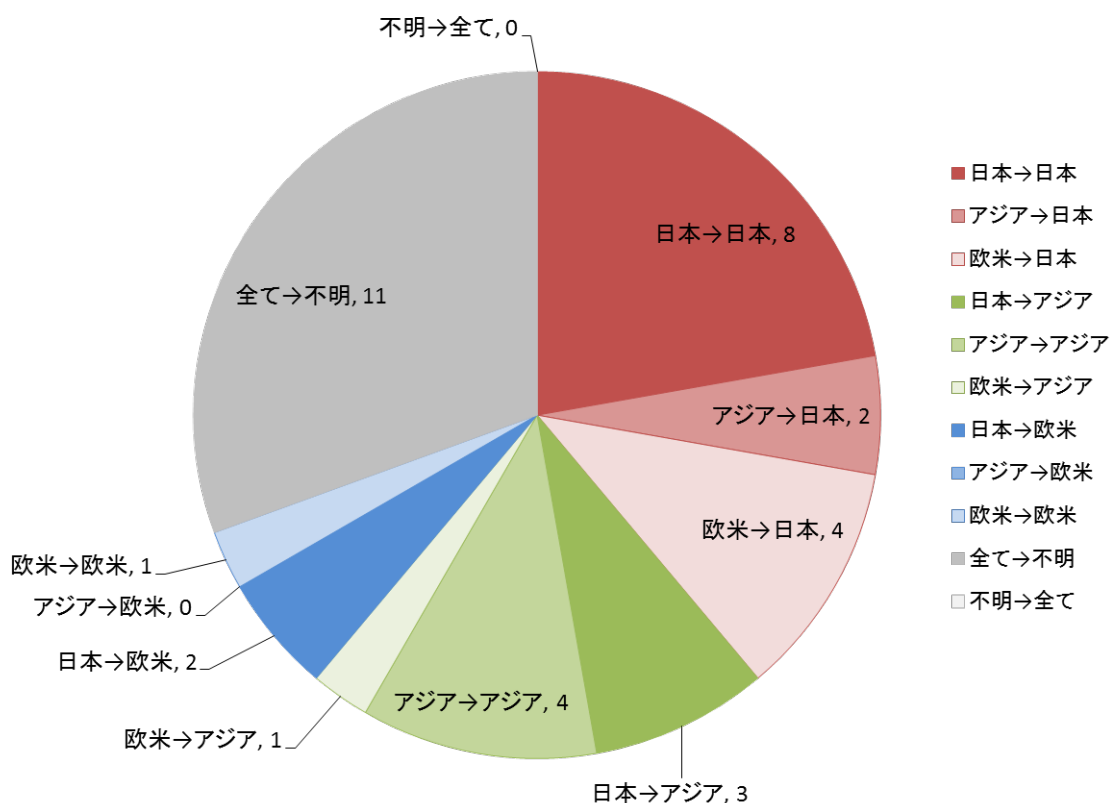
4. ポスドクの国際的就職状況

- ・ ○○→△△は、○○にある研究機関からWPI拠点に移動したのち、△△にある研究機関に移動したことを意味する。
- ・ n/aは、所属機関が不明や出産等による退職を意味する。

日本人ポスドク



外国人ポスドク



5. 国外共同研究協定等締結一覧

1. 協定の相手方：浦項工科大学校（POSTECH）生命科学科（韓国）
 協定の名称：Agreement on Academic Exchange between WPI Immunology Frontier Research Center, Osaka University and Department of Life Science and Division of Integrative Biosciences and Biotechnology, Pohang University of Science and Technology
 締結時期：2009年11月11日
 協定の概要：IFReCとPOSTECHは、教育および学術研究の分野での協力を推進することを目的とし免疫学における共同研究活動を振興するための学術交流協定を締結した。
2. 協定の相手方：インド科学教育研究大学（IISER）、Bhopal（インド）
 協定の名称：Agreement on Academic Exchange between Indian Institute of Science Education and Research (IISER), BHOPAL and WPI Immunology Frontier Research Center, Osaka University
 締結時期：2010年2月3日
 協定の概要：IFReCとIISERは、教育および学術研究の分野での協力を推進することを目的とし、共同研究活動を振興するための学術交流協定を締結した。
3. 協定の相手方：オークランド大学モーリス ウィルキンス センター（ニュージーランド）
 協定の名称：Agreement on Academic Exchange between Immunology Frontier Research Center, Osaka University and Maurice Wilkins Centre, the University of Auckland
 締結時期：2011年12月22日
 協定の概要：IFReCとオークランド大学モーリス ウィルキンス センターは、免疫学における共同研究活動を推進するための学術交流協定を締結した。
4. 協定の相手方：カトリック大学ソウル聖母病院、CRCiDカトリック大学ソウル聖母病院（韓国）
 協定の名称：Agreement on Academic Exchange between the Catholic University of Korea Seoul St. Mary's Hospital and Convergent Research Consortium for Immunologic Disease, the Catholic University of Korea Seoul St. Mary's Hospital and WPI Immunology Frontier Research Center, Osaka University
 締結時期：2011年12月19日
 協定の概要：IFReCとカトリック大学ソウル聖母病院およびCRCiDは、教育および学術研究の分野での協力を推進することを目的とし、臨床免疫学における共同研究活動を振興するための学術交流協定を締結した。

契約期間を満了した共同研究

1. 協定の相手方：ハーバード大学医学大学院（米国）
 協定の名称：Contractual Agreement between Osaka University Immunology Frontier Research Center and President & Fellows of Harvard College, on behalf of Harvard Medical School for Research Exchange
 締結時期：2008年4月1日
 協定の概要：本協定は免疫細胞のイメージングに関する共同研究を行うことを目的とする。本協定に基づいて、IFReCの資金提供により協定相手先において博士研究員一名を雇用した。当該博士研究員は第4回IFReC国際シンポジウムに参加しその研究成果を発表した。
 契約満了時期：2011年3月31日
2. 協定の相手方：カリフォルニア工科大学（米国）
 協定の名称：Contractual Agreement between Osaka University Immunology Frontier Research Center and California Institute of Technology for Research Exchange
 締結時期：2008年4月8日
 協定の概要：本協定は免疫細胞のイメージングに関する共同研究を行うことを目的とする。本協定に基づいて、IFReCの資金提供によって協定相手先において博士研究員一名を雇用した。

当該博士研究員は第4回IFReC国際シンポジウムおよびIFReC研究室でのセミナーに参加した。
契約満了時期：2011年3月31日

3. 協定の相手方：ニューヨーク大学（米国）
協定の名称:Contractual Agreement between Osaka University Immunology Frontier Research Center and New York University of Medicine, an Administrative Unit of New York University for Research Exchange
締結時期：2008年5月6日
協定の概要：本協定はイメージングおよび細胞間相互作用に関わる共同研究を行うことを目的とする。本協定に基づいて、IFReCの資金提供によって協定相手先において博士研究員一名を雇用した。当該博士研究員は第4回IFReC国際シンポジウムおよびIFReC研究室でのセミナーに参加した。
契約満了時期：2011年3月31日
4. 協定の相手方：カリフォルニア大学サンフランシスコ校（米国）
協定の名称:Contractual Agreement between Osaka University Immunology Frontier Research Center and the Regents of University of California, San Francisco for Research Exchange
締結時期：2008年5月15日
協定の概要：本協定は細胞間相互作用のイメージング技術開発のための共同研究を行うことを目的とする。本協定に基づいて、IFReCの資金提供によって協定相手先において博士研究員一名を雇用した。
契約満了時期：2011年3月31日
5. 協定の相手方：スタンフォード大学（米国）
協定の名称:Contractual Agreement between Osaka University Immunology Frontier Research Center and Stanford University for Research Exchange
締結時期：2008年5月16日
協定の概要：本協定は単一分子イメージングに関する共同研究を行うことを目的とする。本協定に基づいて、IFReCの資金提供によって協定相手先において博士研究員一名を雇用した。当該博士研究員は第2回IFReC国際シンポジウムに参加し、その研究成果を発表した。
契約満了時期：2011年3月31日
6. 協定の相手方：アメリカ国立アレルギー・感染症研究所（米国）
協定の名称:Contractual Agreement between Osaka University Immunology Frontier Research Center and National Institutes of Allergy and Infectious Diseases for Research Exchange
締結時期：2008年6月18日
協定の概要：本協定はin-vivoイメージング技術を用いた免疫機構のダイナミクス解明に関する共同研究を行うことを目的とする。本協定に基づいて、IFReCの資金提供によって協定相手先において博士研究員一名を雇用した。当該博士研究員は第2回IFReC国際シンポジウムに参加しその研究成果を発表し、IFReC研究室を訪問し、セミナーに参加した。
契約満了時期：2011年3月31日

IFReCおよび上記機関所属の研究者の相互訪問により、IFReCにおける様々なイメージング技術向上のための情報交換等が行われた。これらの共同研究を推進するために各研究機関において博士研究員を雇用するために50,000米ドルを提供した。

7. 協定の相手方：Institute for Systems Biology（米国）
協定の名称：Agreement on Academic Exchange between Osaka University Immunology Frontier Research Center and Institute for Systems Biology for Research Exchange
締結時期：2008年5月5日
協定の概要：IFReCとInstitute for Systems Biologyは、学術研究の分野での協力を推進することを目的とし、バイオインフォマティクスにおける共同研究活動を振興するための学術

交流協定を締結した。
 契約満了時期：2013年5月4日

6. 国際研究集会の開催実績

※これまでに開催した主な国際会議等(20件程度)を以下に記載すること。

開催日時	会議名称・開催地	参加人数
Mar. 27-28, 2008	Kick-off Symposium of WPI IFReC -Immunology and Imaging-	600
Feb. 12-13, 2009	The 2 nd International Symposium of IFReC -Dynamics of Immune Responses-	400
May 11, 2009	International Symposium -Frontier Immuno-Imaging-	60
May 25-27, 2009	The International Symposium -Immune Regulation: Present and Future-	900
June 18-19, 2009	Joint Symposium by SIgN & IFReC -Integrating Immune Networks with Immuno-Imaging-	300
Sep. 18-19, 2009	The International Symposium by IFReC & International Vaccine Institute, Korea -Regulation of Innate Immunity-	150
Nov. 6, 2009	International Workshop -Bioinformatics in Immunology-	80
June 1-2, 2010	The 4 th International Symposium of WPI IFReC -Immunology at the Forefront-	450
June 17-18, 2010	Joint Workshop by IFReC & New Zealand immunologists	70
Nov. 3-4, 2010	IFReC & Chinese Society of Immunology Joint Symposium	80
Mar. 1-2, 2011	The International Symposium "Towards Comprehensive Understanding of Immune Dynamism (TCUID 2011)"	200
Nov. 16-17, 2011	IFReC & Institute for protein Research (IPR) Joint Seminar -Multilevel Systems Biology: Genomes, Structures, and Networks-	80
Dec. 18-20, 2011	IFReC & Convergent Research Consortium for Immunologic Disease (CRCID), Korea Joint Symposium	300
Mar. 1-2, 2012	The Immunoparasitology Meeting	120
May 22-23, 2012	International Symposium "Dynamism of Immune Reactions & Regulation"	600
Jun. 22, 2012	"LICHT Leica Center" opening seminar	100
Oct. 29-31, 2012	The International Symposium "Towards Comprehensive Understanding of Immune Dynamism (TCUID 2012)"	200
Jun. 19, 2013	Live Immuno-Imaging Facility Opening Workshop	80
Nov. 18-20, 2013	The International Symposium "Towards Comprehensive Understanding of Immune Dynamism (TCUID 2013)"	200

Jan. 15, 2014	Mini Malaria Immunopathology Symposium	50
---------------	--	----

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

1. ホスト機関による支援の実績

1-1. ホスト機関からのリソース供与

(1) 資金、人員

(平成19年～平成26年)									
<資金>									(百万円)
年度	19	20	21	22	23	24	25	26	計
人件費	106.20	318.15	234.83	220.34	335.46	350.69	358.26	351.58	2275.51
教員(研究職員)	96.73	283.49	203.22	171.46	217.88	216.02	226.35	216.19	1631.34
うち専任	0	0	0	0	53.83	45.39	53.78	49.56	202.56
うち併任	96.73	283.49	203.22	171.46	164.05	170.63	172.57	166.63	1428.78
ポストク	2.11	29.95	31.43	40.80	47.85	55.60	32.91	66.93	307.58
RA等	0.17	0	0	0	0	11.41	21.86	10.08	43.52
研究支援者	0	0	0	0	10.64	10.45	10.99	9.97	42.05
事務職員	7.19	4.71	0.18	8.08	59.09	57.21	66.15	48.41	251.02
事業推進費	253.64	143.03	600.05	268.12	177.22	200.53	312.56	138.60	2093.75
旅費	0.77	0.94	0.88	10.27	6.81	4.70	4.29	0	28.66
設備備品等費	987.63	691.90	2229.8	33.00	118.93	0.15	0.31	0	4061.72
研究プロジェクト費	23.24	28.42	27.43	73.12	49.20	44.30	36.61	33.59	315.91
合計額	1371.4	1182.4	3092.9	604.85	687.62	600.37	712.03	523.77	8775.55
<人員>									(人)
年度	19	20	21	22	23	24	25	26	計
総人員	34	36	42	49	66	119	131	114	591
教員(研究職員)	22	29	33	36	38	37	47	42	284
うち専任	0	0	0	0	5	4	5	4	18
うち併任	22	29	33	36	33	33	42	38	266
ポストク	7	7	8	11	12	12	12	13	82
RA等	4	0	0	0	0	51	51	46	152
研究支援者	0	0	0	0	5	8	7	3	23
事務職員	(1) 1	0	1	(2) 2	(11) 11	(11) 11	(12) 14	(8) 10	(45) 50

※ <資金>については、交付要綱第12条による実績報告書の区分に基づいて記入すること。

※ 研究者等が獲得した競争的資金（研究プロジェクト経費に当たるもの）は含まない。

※ <人員>について、事務職員のうち常勤職員の数を（ ）に記入すること。

(2) 土地建物・研究スペース等の現物供与

土地

目的	面積又は台数
建物敷地（融合棟、IFReC棟、動物棟）	2,644㎡
4輪駐車場（自動車）	70台
2輪駐車場（バイク）	9台

建物

建物名称	構造	延べ面積(㎡)	建築費(百万円)	供用開始
融合型生命科学総合研究棟	S-1 0	9,258	2,544	H21.7.1
IFReC動物実験棟	R3- 1	2,482	917	H21.7.16
IFReC研究棟	S-9	6,585	2,000	H23.4.1

研究スペース

建物名称	占用スペース(m ²)	利用目的	供用開始	供用終了
アネックス棟	63	研究室・実験室	H19. 10. 1	H24. 3. 31
ナノバイオロジー棟	36	実験室	H24. 4. 1	H25. 3. 31
バイオ関連多目的施設	85	研究室・実験室	H24. 7. 1	H25. 3. 31
バイオ関連多目的施設	145	研究室・実験室	H25. 4. 1	供用中
脳情報通信融合研究センター	410	MR I 実験室	H25. 4. 1	供用中
生命動態システム科学研究棟			H26秋完成	

1-2. 人事・予算面での拠点長による執行体制の確立

大阪大学は、拠点に係る規程の制定により、拠点長に対しIFReCを柔軟に管理運営するための実質的な人事や予算配分に関する決定権を与えた。

IFReCにおける年間予算、PIもしくは同等職位の教員の採用などの主要な案件については、IFReCの運営委員会あるいは代議員会での審議承認を得るが、その他、IFReC構成員の採用及び年俸の決定、予算執行面（重点配分、傾斜配分）やスタートアップ経費などについては、拠点長がトップダウン方式の意思決定で可能にする執行体制を確立させた。これにより、IFReCの主任研究者が研究に専念できる研究環境が確立した。

1-3. 機関内研究者集結のための、他部局での教育研究活動に配慮した機関内における調整

大阪大学は、他部局の教員がIFReCの常勤の主任研究者としてWPIプログラムに参画した場合、当該部局に対して人員補充（人件費の配分）を支援している。

また、IFReCが他部局の教員を兼任教員とする場合には、当該部局と調整の上、支障なく支援を受けるようにしている。

1-4. 新たな運営制度の導入に向けた制度整備

（例：英語環境、能力に応じた俸給システム、クロスアポイントメント、トップダウン的な意志決定システム等）

- 英語による職務（総務、会計等）遂行が可能な事務職員を、大阪大学内でもIFReCに最優先で配置している。また、新規事務職員の採用に当たっては、英語能力の高い職員を優先的に採用している。

- 世界的に業績が認められた優秀な研究者をIFReCに招へいするため、能力に応じた俸給支給が可能となる、既存の制度とは異なる「世界トップ拠点部局人事関連特別措置規程」（平成19年10月1日）、他機関の常勤研究者を本学に迎え、両機関から混合で給与を支給する「クロス・アポイントメント制度」（平成26年1月1日）、卓越した業績を活かし、先導的な役割を担う教員に対し称号と手当（年間最高600万円）を支給する「大阪大学特別教授制度」（平成25年4月1日）、及び業績により賞与を変動する「業績変動型の年俸制度」（平成26年1月1日）を制定した。

- IFReCやグローバルCOEプログラムのような政府支援の大型プログラムを支援するため、大型教育研究プロジェクト支援室（平成21年7月）を立ち上げた。

- 海外から来日する研究者のビザ取得のための在留資格認定証明書の申請代行等のサービスを行うため、平成21年10月からワンストップ・サービスオフィス（サポートオフィス：平成19年10月設置）を本格的に移動させ、IFReCが「世界トップレベルの国際研究拠点」となるべく全面的な支援を行った。

1-5. インフラ利用における便宜供与（※1以外で）

① 長期滞在外国人向け住居（春日丘ハウス）

区分	延べ利用者数
春日丘ハウス	39人

② 短期滞在者の外国人向け宿舎（国際交流会館・留学生会館等）

区分	延べ利用者数
国際交流会館	41人
留学生会館	4人
共同研究員宿泊施設	41人
春日丘ハウス	9人

③ 職員宿舎(大学宿舎)

区分	延べ利用者数
津雲台宿舎	23人
桃山台宿舎	1人
桜の町宿舎	1人

④ 学内保育園（たけのこ保育園）

区分	延べ利用者数
たけのこ保育園	2人

⑤ 学内兼任P I 研究者のラボスペース

所属部局	ラボ数	ラボ名			
医学研究科	4	熊ノ郷研究室	竹田研究室	石井研究室	畑澤研究室
微生物病研究所	4	菊谷研究室	山本研究室	伊川研究室	三木研究室
生命機能研究科	2	柳田研究室	難波研究室		
情報科学研究科	1	松田研究室			
工学研究科	1	菊池研究室			

⑥ 微生物病研究所（共同運営）

施設名	共同面積(m ²)
中央実験室	604
感染動物実験施設A棟	1391
感染動物実験施設B棟	1425
微研ホール、図書室、会議室等	422

1-6. その他

(テクノアライアンス構想)

大阪大学は「Industry on Campus構想」によるテクノアライアンス棟（平成23年3月竣工）を建設した。テクノアライアンス棟には企業の研究チームが入り、本学の研究者と共同研究を進めているが、これは、大学の基礎研究が生み出すシーズと新たな産業ニーズ、社会ニーズに応える次世代技術イノベーションを産みだす環境が整備されたことを意味している。したがって、このテクノアライアンス構想は、大学がIFReCに対して、その基礎研究成果が、新しいワクチンや免疫関連疾病の治療法の開発、さらには、感染症や癌に対するワクチン開発や、自己免疫疾患を始めとした免疫難病に対する治療法の開発につなぐtranslational researchを名実ともに具現化する場を提供したものである。

2. 女性研究者数の推移

※平成22年度～平成25年度の女性研究者数及び総数に対する割合を上段に、総研究者を下段に記入すること。

(単位：人)

		平成22年度		平成23年度		平成24年度		平成25年度		最終目標	
		人数	割合	人数	割合	人数	割合	人数	割合	人数	割合
研究者		35	20.2%	35	20.2%	39	21.3%	35	27.0%	38	21%
		173		173		183		186		180	
主任研究者		1	3.7%	1	3.7%	1	3.8%	1	4.0%	3	10%
		27		27		26		25		30	
その他の研究者		34	23.3%	34	23.3%	38	24.2%	34	21.1%	35	23%
		146		146		157		161		150	

参考資料(1) 大阪大学第2期中期目標・計画(2010-2015)におけるIFReCの位置付け
に関する記載の抜粋

国立大学法人大阪大学の達成すべき 業務運営に関する目標(中期目標)

阪大企推第 3 号
平成22年3月30日

文 部 科 学 大 臣 殿

国立大学法人大阪大学長
菅 田 清 一

国立大学法人大阪大学の中期目標を達成するための
計画(中期計画)の認可申請について

標記の件について、国立大学法法人法(平成15年法律第112号)第31条第1項の規定に基づき、当大学の中期計画を別添のとおり認可していただきたく申請します。なお、同条第2項第5号に関する資料を添えて提出します。



21文科高第799号
平成22年3月31日

国立大学法人大阪大学長 殿

文 部 科 学 大 臣
川 端 達 夫



国立大学法人大阪大学の中期目標を達成するための
計画(中期計画)について

平成22年3月30日付け阪大企推第3号をもって認可申請のあった標記の件については、別紙の留意点を付した上で認可します。

抜粋：国立大学法人大阪大学の中期目標

・平成22年4月1日から平成28年3月31日までの6年間とする。

・（世界トップレベルの研究の推進）

8. 世界トップレベルの研究を推進するという理念のもと、研究科・附置研究所・センター等の組織の特徴を活かし、多様な研究形態の下で、知の創造を行うとともに、学際的・融合領域研究を促進し、基礎から応用までの幅広いイノベーション創出拠点の構築を目指す。

抜粋：国立大学法人大阪大学の中期計画

2 研究に関する目標を達成するための措置

(1) 研究水準及び研究の成果等に関する目標を達成するための措置

（基盤的研究の充実）

8-1. 長期的な視野にたち、学問の発展に寄与する高度な基礎及び応用に関する基盤的研究を継続的に推進するとともに、学際的・融合的な学問分野の創出や、特色のある研究の推進などに取り組む。

（重点プロジェクト研究の推進）

8-2. 本学の重点的研究領域である生命科学・生命工学、先進医療、ナノサイエンス・ナノテクノロジー、環境・資源・エネルギー科学、光科学、物質と宇宙の起源、脳科学・ロボティクス、情報・コミュニケーション科学、サステナビリティ学、社会の多様性と共生、人間行動の社会科学、世界トップレベル研究拠点を中心として推進している免疫学・感染症学など、21世紀型の複合的諸課題や地球規模の諸問題の解決に必要な学問領域の開拓と発展に取り組むため、大型の重点プロジェクト研究を組織し、先端的な研究を推進する。

参考資料 (2) 大阪大学未来戦略機構 (2012-2015) からの抜粋

大阪大学未来戦略

(2012—2015)

— 22世紀に輝く —



www.osaka-u.ac.jp

抜粋**はじめに**

国立大学法人大阪大学は、「物事の本質を究める学問と教育が大学の使命であり、この使命を果たすことで大学は社会に貢献していく」という理念のもと、「地域に生き世界に伸びる」をモットーに、大阪大学を学問と教育の世界的拠点とするとともに、高い倫理観を保持した優秀なグローバル人材を育成するという志を有している。

—中略—

個々の構成員が澁刺と自由に活動でき、多様性を有するすべての教育研究組織が協力し、かつ独自性を発揮することが大学発展の根本である。そのうえで、総長のリーダーシップのもと、執行部、事務機構、教育研究組織、それぞれの構成員全員が社会の期待に応えることができるように、積極的に大学改革を推進していく。これらを踏まえ、大阪大学は原点である適塾や精神的源流となっている懐徳堂の精神を後世に引き継ぎながら、世界屈指のグローバル大学として22世紀においても輝き続ける基盤を、以下の8つの方針に基づき、構成員全員の英知と力を合わせて構築していく。

【注釈】

黄色のマーカ一部分：WPI理念に合致した箇所

灰色のマーカ一部分：IFReC支援のための大阪大学の計画

未来戦略8箇条

抜粋

- 1: 科学政策や国際戦略の策定、分野横断的な研究領域の開拓、深い専門性と多様性を有するグローバル人材の輩出、基礎研究の推進、若手研究者の育成など、大学全体が取り組むべき戦略的課題に柔軟かつ機動的に対応するために「大阪大学未来戦略機構」を設置する。総長のリーダーシップが発揮できるように、機構長を総長とし、本機構を大阪大学における大学改革の柱と位置づける。
- 2: 全学教育推進機構を核に、教育のグローバル化を強く推進する。学生の海外派遣・留学を支援する施策を充実させるとともに、地球規模での多様な人材により構成されるグローバルキャンパスの早期実現を目指す。
- 3: グローバルキャンパス実現のための国際戦略を策定する。この過程で海外拠点のあり方を見直すとともに、より実質的な大学間交流を目指す。
- 4: 個人の観点と組織の観点を共に活かし、中長期的な視点に立って全体像を見据えつつ、さらに総長や各部局長の考えに基づき、大阪大学の将来の発展につながるような基礎研究の推進や人材育成などに、限られた財源の有効活用が図れるよう、大学内の財源配分を再検討する。
- 5: 施設の維持管理を将来にわたって計画的かつ持続的に大学の責任で実行していく。このために必要となる財源確保の方策を策定し実行する。また、大学が保有する施設や土地等を中長期的展望に立ち、処分を含めてより有効活用するための施策を策定する。
- 6: 大阪大学の未来戦略に基づいて、同窓会組織とより緊密な連携を図るとともに、未来基金の恒常的な基金増加方策を計画し実行する。
- 7: 大阪大学の基本姿勢を広く社会や国に発信し、社会により開かれた大学を目指す。この目的に沿った広報・社会学連携活動を国内外の区別なく、さらに強化する。
- 8: 健康でより快適なグローバルキャンパスを目指し、施設の充実のみならず、学びがいや働きがいを感じ、安全で平穏に学習や研究に没頭できる、心身ともに健康で快適な環境の維持に資する施策を立案し実行する。

未来戦略8箇条等を実現するための具体案を以下に記載する。

大阪大学未来戦略機構の創設

—中略—

研究室部門の設置

- 専任教員を配置し、新しい学問領域の開拓を行うとともに、大阪大学の未来戦略に対する指針を示す。

- ◆ 博士課程教育リーディングプログラム等の大学院教育の実施
 - 革新的大学院教育を推進し、国際的視野と独創力を持った博士人材を育成する。

◆ 最先端研究グループの育成支援

- 本学で育成された独創的研究を国際的最先端研究へと発展させるため、部局横断型研究体制の構築を支援し、国際的研究拠点の創出を目指す。

本質を究め未来を創造する研究

◆ 研究支援体制の充実による基礎研究の推進

- 相談員制度及びチャレンジ支援の体制を充実させる。
- 時代を切り拓く基礎研究を長期的視点から支援する寄附講座の設立を目指す。
- 在外研究やサバティカル制度を活用し、研究者に自己研鑽やリフレッシュの機会を提供する各部局の取り組みを支援する。

◆ 大阪大学の最先端研究に対する支援

- 学際的・融合領域の研究を集中的に支援するため、最先端ときめき研究推進事業を実施する。
- リサーチ・アドミニストレーターを充実させ、最先端研究プロジェクト推進のための大型資金の獲得や研究環境の整備等を支援する。

◆ 研究推進環境の改善

- 研究に専念する時間を確保するため、部局の意思決定プロセスの見直しを促す。
- データ管理体制の一層の一元化を図り、研究に投入できる時間の拡大・確保を目指す。

—中略—

世界が大阪大学を目指す国際戦略

◆ 学生・研究者の受入れと派遣の促進

- 学生・研究者の受入れと派遣のプログラムの新規開発と既存プログラムの充実を図る。
- 優秀な留学生獲得のため、より組織的かつ効率的な留学フェアを実施する。また、海外の高等学校を対象とした指定校制度の導入を検討する。

◆ 国内外の大学及びコンソーシアム等に関する連携戦略の実施

- 海外の大学等との学術交流協定締結に関する基本方針の見直しを進め、協定に基づく実質的かつ効果的な学術交流及び共同研究を推進する。
- 二国間交流、多国間交流ネットワークに基づく各種コンソーシアムへの参加と活動に関する明確な方針を定め、活動の実質化、効率化を図る。

—中略—

豊かな社会を生み出す産学連携

- ◆ 産学官の連携の深化と拡充
 - 企業等との協働研究所や共同研究講座を通じた「インダストリー・オン・キャンパス」を深化させるとともに、これらを利用して産学連携での人材育成や挑戦的な研究への取り組みを進める。
 - 産と学、学と官の情報交換や人的交流を密にし、研究課題の発掘と設計を行い、新規プロジェクトなどの立ち上げを支援する。
 - 文理の分野を超えた産学連携の立ち上げを試みる。

—中略—

大学と人と地域が交流する社会学連携

- ◆ 大学知を軸にした相互市民教育の展開
 - 研究者の研究成果公開活動（アウトリーチ活動）を支援し、その推進を通じて、大学知と大学の人的資産を広く社会に浸透させるよう継続的に取り組む。

—中略—

質と倫理を兼ね備えた大学病院

—中略—

- ◆ 未来医療の開発・実践と地域医療への貢献
 - 未来医療センターと臨床試験部を発展的に統合・改組し、先端医療開発部（仮称）を設置して、創薬基盤を形成する拠点としての臨床研究体制の充実を図る。

—中略—

教育と研究の基盤を支える大学運営

【 未来を見据えた財務運営 】

- ◆ 財源配分の見直し
 - 基礎研究の促進を目指して、研究者への配分を含めた間接経費配分の見直しを行う。
 - 病院の経営努力や産学連携の推進により大学の収入を確保するとともに、未来を見据えた競争力の維持・向上のために大学内の財源配分を見直し、大阪大学未来戦略の実現に充てる仕組みを構築する。

—中略—

【 柔軟な組織・体制の整備 】

—中略—

- ◆ 教育研究組織の見直し

- 部局が果たすべき役割や機能の必要性を戦略的に判断し、教育研究組織の改組、統廃合、新設（基本的にスクラップ・アンド・ビルド方式）等に柔軟に取り組む。
- 未来戦略機構を活用し、中長期的視野のもと本学独自の部局横断的な活動計画を策定するとともに、その実現に必要な組織整備を進める。

【 柔軟な人事制度の構築 】

- ◆ 人事雇用制度の柔軟化による優秀な若手教員・外国人教員・研究者・医療技術者の確保
 - 任期付教職員に係る雇用制度の弾力化や特例教員制度の創設等、人事雇用制度の一層の弾力化を図る。
 - 退職金割増制度の改善を図ることなどにより、人事の活性化及び退職後の人生設計の選択肢の多様化をより一層推進する。
 - テニユアトラック制度の充実や大学留保ポストの活用等により、優秀な若手教員や女性教員の登用を促進する。
 - 医療従事者の勤務の特殊性に対応する柔軟な人事給与制度の構築を引き続き推進する。

—中略—

【 事務改革・業務改善の推進 】

- ◆ 柔軟かつ活力に満ちた組織の構築
 - 教育・研究のサポートの強化、さらには社会の要請に適切に対応できるよう、柔軟で活力を持った事務体制を構築する。
 - プロジェクトマネジメント・チーム（PMT）や未来戦略機構等において、将来を見据えて計画的に若手事務職員の育成を行う。
 - 全教職員の協力、相互扶助による快適な職場を構築するため、意識改革、構成員間のコミュニケーションの向上及び情報共有の強化を図る。

—以下略—