

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

エグゼクティブサマリー (最終評価用)

ホスト機関名	国立大学法人大阪大学	ホスト機関長名	西尾章治郎
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

作成上の注意事項：

このサマリーは、拠点形成報告書、進展計画に記載された内容に基づいて、以下の項目についての概要を6ページ以内の記述で作成してください。(添付資料は不用)

A. 拠点形成報告書

I. 概要

IFReCは免疫学における持続可能で革新的な世界トップレベル研究機関として我が国のWPIプログラムのもとに誕生した。IFReCのWPI拠点としての使命は、免疫学研究の加速に加え、他領域との融合研究の発展、ホスト機関のシステム改革、そして大学や社会の国際化への貢献である。卓越した免疫学者である審良静男を拠点長とし、免疫学、生体イメージング及びバイオインフォマティクス分野の専門家約30名がPIとして国内外から結集した。2011年3月には大阪大学吹田キャンパス内にIFReC研究棟が竣工し、研究活動に専念できる優れた研究設備と国際的な環境が整備された。

免疫学は人類の健康と社会福祉にとって極めて重要な学問分野である。2007年から2015年までIFReCの研究者は1000報を超える論文を発表した。そのうち10%以上の論文が、Science、Cell、Nature及びそれらの姉妹誌を含む高インパクトファクターの科学誌に掲載された。IFReC研究者が獲得した競争的資金の総額は、WPI補助金をはるかに超えるものである。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。

その中でも世界的に最も権威ある賞の一つであるガードナー国際賞を審良(2011)および坂口(2015)が受賞した。岸本と平野(2009)は、基礎科学としてだけでなく医学応用に対する功績により、日本人として初めてのクラフォード賞受賞者となった。このような論文や受賞歴などにみられる評価からもIFReCのサイエンスが「世界トップレベル」に達していることが明らかである。こうした研究成果は広報やアウトリーチ活動を通じ、一般にも情報発信を行ってきた。

IFReCは融合研究を促進するため、以下の戦略的な取り組みを行っている。IFReC研究棟の中に生体免疫イメージング施設を整備し、動物飼育施設とMRI、二光子顕微鏡といった高性能のイメージング機器を備えている。IFReCの若手研究者による融合研究を推進するために、「異分野融合研究プログラム」と「デュアルメンタープログラム」を創設した。理化学研究所生命システム研究センター(QBiC)、情報通信研究機構(NICT)の脳情報通信融合研究センター(CiNet)などの外部研究機関との連携も深めている。これらの協働はIFReC内に融合研究領域を創出する上で非常に大きな影響を与えている。

IFReCの高い研究水準は、国内外から多くの優秀な若手研究者を惹き付けており、応募者総数318名より49名の博士研究員を国際公募により採用した。IFReCにおける外国人研究者の比率は、最近2年間を除けば、WPI期間を通じて概ねWPIの目標とする30%を満たしている。企画室は事務部の総務セクションと共に、外国人研究者に対して研究と日常生活の様々な支援を行っている。IFReCは、4つの海外研究機関と学術交流協定を締結している。これらの協定の最大の成功例として、Singapore Immunology Network (SIgN)と2012年より毎年冬季に開催している「NIF Winter School on Advanced Immunology (最先端免疫学ウインタースクール)」が挙げられる。これにより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とIFReCの国際的ビジビリティ向上及び拠点の国際化推進に寄与している。

IFReCは大阪大学の中長期的戦略において最優先事項に位置付けられており、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」が重点研究として掲げられた。IFReC拠点長は大阪大学により権限を与えられ、人事や予算配分に関する主要な決定を行っている。事務部門長は拠点長を全面的にサポートしている。2017

年のWPI補助金終了後にIFReCの運営と研究の独立性を確保するため、IFReCと大阪大学は、産学間の連携強化を含む将来戦略を立ててきた。

II. 各論

1. 形成拠点の全体像

IFReCの掲げる最大の使命は、医学研究に強いインパクトを与える世界最先端の基礎免疫学の研究である。IFReCは次世代の若い科学者および、サイトカイン、自然免疫学、細胞死、免疫制御において世界的な貢献をしてきた科学者に、高度な研究プラットフォームを提供している。PI構成は、世界的に著名な研究者を有しつつ国内外から若く精力的な研究者を集めることで、高いレベルに保たれている。拠点長、副拠点長、事務部門では研究者の招致を続けており、IFReCでの研究を奨励してきた。

IFReCでは、優秀な研究者が研究し成長する場として志望するような卓越した研究環境を提示している。また、若手研究者を育成し、国際的ビジビリティを高めるため様々な戦略的取り組みを行ってきた。IFReCコロキウム、異分野融合研究プログラムおよびウインタースクールなどがその一例である。これらプログラムの下、研究者たちはトップレベルの免疫学に貢献すべく活発に研究を行ってきた。

創設以降の9年間で、WPIの4つの使命を達成すべく様々な活動を行ってきた。その結果、WPIプログラム委員会は、IFReCが「世界トップレベル水準に達し、WPIプログラムの目標を十分に達成した」と結論付けた。WPI補助金の60%は人件費であるため、ホスト機関および国からの支援措置を含むWPI補助期間終了後、IFReCが世界トップレベル研究拠点であり続けるための措置の重要性は十分認識されている。IFReCは、WPIの掲げる目標達成を目指すことで、大阪大学の最高峰研究機関となるべく最大級の努力を継続してきた。そのうえで大阪大学とIFReCは、キャンパスの境界を超えて様々な企業や研究機関と連携する次世代の革新的な研究機関としての姿を模索している。

2. 研究活動

IFReCの研究は、設立以来、量的にも質的にも非常に高いレベルで維持されている。2007年から2015年までの間にIFReCに所属する著者による論文の総数は1090であった。2015年現在、これら論文の平均被引用数は38.4であり、IFReC全体のh-indexは84(Thomson Reuters®のWEB OF SCIENCE™による)である。これらの値の2013年(総論文数809、平均被引用数29.2、およびh-index65)からの大幅な増加は、IFReCが免疫学研究において着実に進歩していることを示している。上位1%論文と上位10%論文(同じ研究分野で出版された論文、出版年、文献タイプにおける)は、それぞれ58と290であった(Thomson Reuters® InCites)。トップ1%とトップ10%の割合は平均値の5.3倍と2.7倍であり、IFReCの科学者による科学論文の質が世界トップレベルに達していることが証明された。

IFReCの研究複合施設の研究室は、生体動物実験、細胞・分子生物学、高度なイメージングなどを含む17の研究グループの専門に合わせてデザインされている。動物施設では、免疫学の研究に不可欠な特定病原体フリーの(SPF)環境が維持されている。この施設では数多くの動物が飼育できるようになっており、感染実験や細胞移植、イメージング実験等の様々な実験が行える場が研究者に提供されている。また、生体免疫イメージング施設は高性能の11.7Tの核磁気共鳴画像法(MRI)機器および700匹ものマウスをSPF環境で飼育できる動物室を備えている。この施設により、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可能になった。

IFReCの研究支援体制の特徴として、事務部門に設置した企画室が挙げられる。企画室は、IFReCの研究者に対して様々な支援を行っている。

IFReC研究者による競争的資金等の獲得額はWPIプログラム補助金額を十分に上回っており、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といえる。2007年の創立以来IFReCが獲得した競争的資金の総額は92.15億円であった。IFReCは他にも岸本基金(FY2010-FY2015、6.5億円)や製薬会社等の民間からの資金を多く受け入れている。これらの寄附金による支援を得て、IFReCは海外からの研究者を受け入れ、優秀な研究者を招致することが可能となった。

IFReC は大阪大学医学部付属病院、理研 QBiC、および情報通信研究機構の CiNet を含む多くの機関との共同研究を推進してきた。

IFReC 設立以降出版された論文のうち、海外の他研究機関との共著によるものが 60%、国内の研究機関との共著によるものが 40%であった。

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。その中でも世界的に最も権威ある賞の一つであるガードナー国際賞を審良 (2011)および坂口 (2015) が受賞した。過去を通じて日本人としては全分野を通じて 46 名しかいない米国科学アカデミー(NAS)の外国人会員のうち、4 名(岸本(1991)、審良(2009)、坂口 (2013)、長田(2015))が IFReC に在籍することとなり、IFReC には突出した研究者が集まっていることがわかる。

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。

IFReC は、講演・サイエンスカフェ・プレスリリース発信・出版といった多岐にわたる広報・アウトリーチ活動を数多く行ってきた。

3. 異分野融合

IFReC は融合研究を促進するため、コロキウム、異分野融合研究プログラム、融合研究ユニットおよびセミナーシリーズなどトップダウンおよびボトムアップによる戦略的取り組みを実施してきた。IFReC での最近の論文傾向は、学際的研究論文の数が増加していることである。免疫学、バイオイメージング、およびバイオインフォマティクス間の「融合研究」は、すでに IFReC の主流になっている。

4. 国際的な研究環境の実現

IFReC では世界で活躍する優秀な若手研究者を、PI として採用した。また、多くのトップレベル研究者が IFReC を訪問し、IFReC セミナーや国際シンポジウムなどの講師として講演を行った。IFReC の高い研究水準は、多くの優秀な若手研究者を惹きつけている。IFReC から転出した博士研究員は、IFReC での業績や経験が高く評価され、IFReC 以外の異動先において 11 名が助教に昇進し、外国人の 2 名は母国において准教授として迎えられている。

IFReC では、4 つの海外研究機関と学術交流協定を締結している。とりわけ、Singapore Immunology Network (SIgN)とは、2012 年より毎年冬季に「最先端免疫学ウインタースクール」を開催しており、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と IFReC の国際的ビジビリティ向上及び拠点の国際化推進に寄与している。ウインタースクールは、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および講師から極めて高い評価を受けている。

多くの国際シンポジウム、ワークショップを主催した。トピックは免疫学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、寄生虫学にまで及んでいる。研究者間での活発な討論により、融合研究を見据えた共同研究の促進が期待される。特に若手研究者にはポスター発表等を通じ、トップ研究者と活発な議論の場を提供してきた。

企画室は事務部の総務セクションと共に、外国人研究者に対して研究と日常生活の様々な支援を行っている。スタッフは子供の教育など、家族に関する問い合わせにも対応している。IFReC のホームページには日本の生活に必要な情報を掲載している。また、「若手研究者海外派遣支援プログラム」を 2013 年度に創設し、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してきた。

5. システム改革

大阪大学により権限を与えられ、IFReC 拠点長は人事や予算配分に関する主要な決定を行っている。事務部門長は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る。新規に研究室を開設する若手 PI に 3 年間の資金援助を提供している。IFReC における融合研究を促進するための独自のプログラムを開始することにより、若手研究者が、斬新だが難しい、従って外部からの資金獲得が容易ではない研究テーマにもチャレンジできる体制を整備した。また、女性研究者数を増加させるために 3 つの対策を講じた。ほぼすべての事務スタッフが外国人スタッフと英語によるコミュニケーションを

行うことが可能である。事務部門下に設置された企画室では、博士号をもち研究経験がある准教授及び助教が研究者のニーズを把握するとともに、英語ネイティブの翻訳者を配置することで、英語による支援体制を強化している。

「世界トップレベル拠点」を確立するため、大阪大学の戦略の中で IFRc は最優先事項となった。大学は第二期中期計画 (FY2010-FY2015)の中で、「主として世界トップレベル研究拠点の先導的役割により推進される免疫学」を重点推進項目として位置付けた。ホスト機関として、大学は IFRc に対しテニュアポジションを含む多くの支援を提供した。既存の大学システムでは、WPI ミッション達成のために生じる問題に対処することができない。このため IFRc では数々の先駆的な取り組みがなされ、大学に波及効果をもたらしてきた。

6. その他特筆すべき事項

IFReC は研究推進に加え、リトリートや免疫学講座シリーズなどのスタッフ教育にも努めた。2017年のWPI補助金終了以降もIFReCの継続的発展のための基盤を構築するための対策を検討中である。

B. 進展計画

1. これまでの成果に基づく中長期的な研究課題・戦略

IFReC は我が国の免疫学研究を先導してきた研究実績をもとに 2007 年に WPI 拠点のひとつとして設立された。そのミッションとして免疫学、イメージング、インフォマティクスの統合による「免疫システムの包括的理解」を目指した研究活動に全力を挙げてきた。とりわけ医学、基礎免疫学領域で極めて高い水準の研究実績を積み上げており、プログラム委員会においても「World Premier Status」に到達したと評価された。しかしながら、我が国の WPI として、最初の 10 年間でその役割を完遂したというべきものではない。IFReC の活動を長期的に、ホップ・ステップ・ジャンプの 3 期としてとらえるべきである。最初の 10 年間で飛躍的な第一歩を踏み出し、その後もその勢いを継続していくことがより重要である。次の 10 年間のステップの時期ではトップを走る研究者を支援するとともに、次の新しい目標や課題を的確に定め、その領域への積極的な投資と支援を重ねていくことが重要である。IFReC は今後 10 年間の目標を掲げ、次に示す。

1-1 IFRc、革新的免疫学研究者の揺籃

将来にわたり IFRc および免疫学を発展させる人材、特に、バイオインフォマティクス、イメージングの技術の強化により融合研究を推進する人材及び国際的に活躍が期待される人材の育成および活用を行う。若手人材の積極的な登用と流動性をもとに「国際的頭脳循環のハブ」としての使命を果たす。また大阪大学の国際化のために WPI で育んだ国際化対応システムを普及し、発展を促す。そして我が国の WPI として一層国際的認知度を高め、我が国の科学水準への信頼を図る。

1-2 革新的免疫療法の創出

IFReC で得られた免疫制御メカニズムに関する新しい知見の発展・展開・応用は、難病の解明に極めて重要であるという認識のもと、IFReC は研究成果の医学/臨床免疫学への応用展開を加速していく。

1) 革新的免疫制御技術の開発

自然免疫系が、様々な病気や症候、例えばがん細胞の転移・浸潤、アレルギー、メタボリックシンドローム、心疾患、自己免疫疾患及び精神疾患などに関与している。IFReC では、サイトカイン mRNA の転写後調節が病気に関与・影響していることを明らかにしている。

これらの研究成果に基づき、前述の疾患の新たな予防・治療につながる自然免疫制御法の開発を進める。

2) 革新的がん免疫療法の開発

がん免疫療法は、様々な免疫応答を狙ってがんを攻撃する免疫反応を惹起し増強することで効果を発揮する。最近の臨床研究で、進行がん治療に制御性T細胞 (Treg) をコントロールし、エフェクターT細胞を活性化することで、いくつかの免疫治療薬が奏功することが明らかとなってい

る。選択的にTregをターゲットとすることのできる小分子、あるいは自然免疫を刺激する小分子も新たに発見されていることから、これらを用いた治療への応用を目指している。

3) 自己免疫疾患の診断・治療法開発

厚生労働省が指定する特定疾患のおおよそ3分の1を免疫関連疾患が占める。このような疾患の病態を臨床現場における免疫医学者が集積した患者診断情報をバイオインフォマティクス解析によって分析し、基礎免疫学研究者、創薬研究者の連携によって自己免疫疾患症状の診断や治療効果の評価を通じて新規の抗体医薬品開発のための体制を構築する。

4) 革新的PET/MR およびPET/CTによる新薬開発の促進

新薬候補化合物の前臨床試験を行うための「信頼性（GLP）基準」に基づいた小動物用PET/MR施設が大阪大学に設置されている。前臨床段階のPET画像研究をこの施設を用いて行うことによって、免疫治療法に向けた新薬の開発の促進と安全性の向上を図る。

5) 最先端ワクチンの開発

感染症、がん、様々な生活習慣病を包含する広い疾患に対するワクチン開発の研究を大阪大学微生物病研究所、医薬基盤・健康・栄養研究所（NIBIOHN）およびワクチンメーカーである阪大微生物病研究会と連携して推進する。そのために産学官での共同研究・人材交流を行う。

2. 研究組織運営

IFReCは中長期的な研究課題を着実に実行するために、基礎研究から、医学、臨床免疫学への応用展開をシームレスに発展させる仕組みを構築する。また、創薬、診断薬等の開発を、各研究者が、その重要性を踏まえることによって、より社会連携にコミットできる体制を形成する。そのための資金的裏付けを、研究センター自らの努力によって獲得する体制を構築する。

1) 高いポテンシャルをもつPI構成

基礎研究から、医学、臨床免疫学への応用をシームレスに発展させ、また融合研究を一層推進するために新たなPIの参画を促す。2017年度より新たに3名を兼任PIとして追加する。

2) 優秀な研究者の活用

年齢を超えた人材の活用によって高い研究水準の維持を図ることが重要である。IFReCでは、単に年齢でその研究者の活動を停止させることのないように配慮する。研究者が持続して優れた研究成果を生み出し、外部資金として年間1億円を獲得することができるかと判断される場合、IFReCでの研究環境を提供する。

3) 若手PIを育成するテニュアトラック制度の導入

次世代の中心研究者となる若手PIを育成するために、テニュアトラック制度を導入し女性および外国人研究者を中心に若手PIを採用する。

4) 医学・臨床免疫学への展開のための企業活力の活用

IFReCとしての運営の主体性および研究者の研究に対する独立性を確保した上で、産学協同の新しい契約形式を通じて企業（中外製薬株式会社）から年間10億円を10年間（2017-2026）に渡って受領する包括連携契約を締結した。これにより、WPI助成終了後のIFReCの継続的発展の基盤が確立された。この契約における企業に対する対価は、開示可能な研究成果に対する優先的開示であり、それに関する共同研究をはじめとして知財化、実施権の申し入れに関する優先権である（First Refusal Right）。この場合重要な点は、IFReCの総活動経費における企業提供経費の比率に応じた範囲内に限定することで、研究者の自主的な研究が担保されることである。また、連携企業が選択した課題以外の、その他の大部分の研究課題に対しては、他の企業が共同研究を申し込むことが可能である。IFReCにおいてはこのような他企業との連携、共同研究についても「オープンイノベーションラボラトリー」を設置することにより引き続き積極的に受け入れていく方針である。

5) 国際的な頭脳循環のハブとしての機能強化

世界トップレベルの研究水準を維持するには海外から、特に若手研究員を積極的に採用し、あるいは国内の研究員が海外経験を積むなどして発想の多様性を確保することが重要である。国際的な頭脳循環のハブとして機能するために、IFReCは海外機関に協力研究拠点の設置を検討している。当該研究拠点の若手研究者交流による相互育成を進め、IFReC研究者の活躍を促す。

6) 研究支援体制の維持

海外、国内の研究者らとの幅広い連携によりさらに強い競争力を獲得し、「より活性化された頭脳循環のハブ」となるべく支援することが重要である。これらを実施するためには、組織の中で研究支援を行う事務職員や技術員などスタッフの人材養成とその活用を推進する。

3. ホスト機関における位置付け及びリソース措置

大阪大学は第3期中期目標期間の6年間を「進化の期」と位置付け、たゆまぬ自己変革の指針を「OU(Osaka University)ビジョン 2021」として策定した。これにより世界最高水準の基礎的、基盤的研究や学際融合研究が生み出す多様な知の創出と深化を図る。

「世界最先端研究機構（仮称）」を設置し、卓越した研究力と先端的な設備を備えた IFRc の組織継続を図るとともに、IFReC に続く世界最先端研究拠点形成を行う。大阪大学は、WPI 支援プログラム期間終了時(2016 年度末)までとしている IFReC の設置期限を撤廃し、恒久的な研究組織として承認した。大阪大学はこれまでの IFReC 研究支援部門への事務職員等の配分措置（7 名）、雇用形態の多様化のためのクロスアポイントメント（混合給与）制度の確立、および、2015 年度に措置された外国人研究員に対するテニュアポジション（3 名；教授 1、准教授 2）に関しては継続して支援する。更に、新たに 5 ポストのテニュア職（そのうち教授 2）を措置し、3 研究部門を配置する。

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（最終評価用）

ホスト機関名	大阪大学	ホスト機関長名	西尾 章治郎
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

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。

全様式共通の注意事項：

※特に指定のない限り、平成28年3月31日現在の内容で作成すること。

※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、事業費の推移、事業費、WPI補助金支出について[添付様式1-1～7]に記載すること。

IFReCは免疫学における持続可能で革新的な世界トップレベル研究機関として我が国のWPIプログラムのもとに誕生した。その第一の使命は医学研究に強いインパクトを与える世界最先端の基礎免疫学の研究である。IFReCは次世代の若い科学者および、サイトカイン、自然免疫学、細胞死、免疫制御において世界的な貢献をしてきた科学者に、高い設備を誇る研究プラットフォームを提供している。PI構成は、世界的に著名な研究者を有しつつ国内外から若く精力的な研究者を集めることで、高いレベルに保たれている。拠点長、副拠点長、事務部門では研究者の招致を続けており、優秀な研究者が、研究し成長する場として志望するような卓越した研究環境を提示している。また、若手研究者を育成し、国際的ビジビリティを高めるため様々な戦略的取り組みを行ってきた。IFReCコロキウム、異分野融合研究プログラムおよびウインタースクールなどがその一例である。これらプログラムの下、研究者たちはトップレベルの免疫学に貢献すべく活発に研究を行ってきた。

IFReCのWPI拠点としての使命は、免疫学研究の加速に加え、他領域との融合研究の発展、ホスト機関のシステム改革、そして大学や社会の国際化への貢献である。創設以降の9年間で、これら4つの使命を達成すべく様々な活動を行ってきた。その結果、WPIプログラム委員会は、IFReCが「世界トップレベル水準に達し、WPIプログラムの目標を十分に達成した」と結論付けた。WPI補助金の60%は人件費であるため、ホスト機関および国からの支援措置を含むWPI補助期間終了後、IFReCが世界トップレベル研究拠点であり続けるための措置の重要性は十分認識されている。IFReCは、WPIの掲げる目標達成を目指すことで、大阪大学の最高峰研究機関となるべく最大級の努力を継続してきた。そのうえで大阪大学とIFReCは、キャンパスの境界を超えて様々な企業や研究機関と連携する次世代の革新的な研究機関としての姿を模索している。

世界トップレベルの研究：2007年から2015年までIFReCの研究者は1000報を超える論文を発表してきた。そのうち10%以上の論文が、Science、Cell、Nature及びそれらの姉妹誌を含む高インパクトファクターの科学誌に掲載された。これらの論文の平均引用数およびIFReC全体のh-indexは、米国のLa Jolla Institute for Allergy and Immunologyなどの世界クラスの研究機関に匹敵するものである。また、トップ1%および10%論文数は平均を大きく超えるものである。このような客観的な分析結果からもIFReCのサイエンスが「世界トップレベル」に達していることが明らかである。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)、審良(2011)、坂口(2015)へのガードナー国際賞で

ある。2015年現在、IFReCの4人の研究者(岸本、審良、坂口、長田)が米国科学アカデミー(National Academy of Sciences, NAS)外国人会員に選出されており、IFReCは世界でも稀有な研究機関となった。

融合研究の促進: IFReCは融合研究を促進するため、以下の戦略的な取り組みを行っている。IFReC研究棟の中に整備された生体免疫イメージング施設は動物飼育施設とMRI、二光子顕微鏡といった高性能のイメージング機器を備えている。IFReCの若手研究者による融合研究を推進するために、「異分野融合研究プログラム」と「デュアルメンタープログラム」を創設した。加えて、優秀な若手研究者が新しい融合分野を創り出すために融合研究ユニットを開始した。IFReCコロキウムは、IFReC研究者が厳しい批評と議論を通じて新しい研究概念を構築することを目指すセミナーシリーズである。理化学研究所生命システム研究センター(QBiC)、情報通信研究機構(NICT)の脳情報通信融合研究センター(CiNet)などの外部研究機関との連携も深めている。

大学及び社会のグローバル化: IFReCは、活発に研究活動を行う優秀な若手研究者を海外からリクルートしてきた。これは岸本基金フェローシップに寄与するところが大きい。外国人研究者のIFReCにおける研究成果や経験は非常に高く評価され、IFReCの後もより高いポジションを得ている。事務部門においては、企画室および総務セクションが協力し、外国人研究者に対し研究支援にとどまらず日常生活においても様々な支援を提供している。また、設立以来、数多くの国際シンポジウムやワークショップを開催してきた。世界トップクラスの研究者が参加することもあり、参加者の活発な研究交流により異分野融合研究を含めた共同研究につながることを期待される。若手研究者には、海外の研究者やトップ研究者と研究討議をする好機となっている。

ホスト機関におけるシステム改革: 大阪大学は、IFReC運営のため規定を制定し、拠点長が人事や予算配分について独自の決定を行い、拠点の管理運営が行えるよう権限を与えた。大学の既存の支援システムではWPIミッションの達成を目指す上で生じる問題に対応できるわけではなかった。そのため取られた対応は大阪大学では先駆的であり、様々な波及効果をもたらしてきた。大学の戦略の中でIFReCは最優先事項となり、大学は第二期中期計画の中で「主として世界トップレベル研究拠点の先導的役割により推進される免疫学」を重点推進項目として位置付けた。IFReCと産業界との共同研究構想は、大阪大学が掲げる新しい産学共創の枠組みに組み込まれている。

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、2007～2016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2-1]に記載すること。

IFReCにおける様々な専門分野の研究者たちは、自己免疫疾患、感染症、メタボリックシンドロームなどの幅広い分野を研究してきた。これらの研究成果は、感染症、癌および自己免疫疾患に対抗するワクチンおよび免疫療法の、新しくより効率的な開発戦略につながるだろう。

IFReCの研究は、設立以来、量的にも質的にも非常に高いレベルで維持されている。2007年から2015年

までの間にIFReCに所属する著者による論文の総数は1090であった（WPI-Articles のリスト参照）。2015年現在、これら論文の平均被引用数は38.4であり、IFReC全体のh-indexは84（Thomson Reuters®のWEB OF SCIENCE™による）である。これらの値の2013年（総論文数809、平均被引用数29.2、およびh-index65）からの大幅な増加は、IFReCが免疫学研究において着実に進歩していることを示している。上位1%論文と上位10%論文（同じ研究分野で同一年、同一形式で出版された論文で比べた高被引用論文）は、それぞれ58と290であった（Thomson Reuters® InCites）。トップ1%論文とトップ10%論文は平均値よりそれぞれ5.3倍と2.7倍多く発表されており、IFReCの科学者による科学論文の質が世界トップレベルに達していることが証明された。

IFReCは2014年のWPI延長審査の後、新しい研究テーマを探求し、その成果を得てきた。鈴木グループは、神経系と免疫システム間の相互作用に注目し、交感神経がリンパ球動態を制御する分子メカニズムを明らかにした。その成果は一般雑誌に掲載され、広く一般市民の関心を集めた。

* [1] 病原体の認識と自然免疫応答

様々な病原体に対する一時反応は、免疫機能や生理機能を理解するために非常に重要である。審良とIFReCの研究グループは、自然免疫系において様々な新しいモデルを提案している。

齊藤らは、主にマクロファージで発現するマクロファージ誘導性C型レクチン（Mincle）が、Fc受容体共通のγ鎖と選択的に会合してマクロファージを活性化し、炎症性サイトカインおよびケモカインを産生させることを示した（〔添付様式2-1〕1-1）。

審良グループは、二本鎖DNA媒介型I型インターフェロン誘導の調節因子としてTRIM56を同定した。TRIM56過剰発現は、二本鎖DNA刺激後にIFN-βプロモーター活性化を増強したが、TRIM56ノックダウンはそれを無効にした（〔添付様式2-1〕1-2）。

審良グループは、好中球細胞外トラップ（NET）がヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1を捕捉し、ミエロペルオキシダーゼおよびαデフェンシンを介してHIV-1排出を促進することを示した。彼らは、超解像顕微鏡を用いてNETs-HIV複合体を直接観測することに成功した（〔添付様式2-1〕1-3）。

* [2] インフラマソームの形成と炎症

炎症反応の調節機構において、インフラマソーム活性化は重要な役割を担う。審良グループは、インフラマソーム形成と炎症との間に重要な関係があることを示した。

同グループは、外毒素誘導性の炎症性免疫応答の制御を担う自食作用機構の必須成分としてAtg16L1を同定した（〔添付様式2-1〕2-4）。同グループは、NLRP3インフラマソームの活性化が、微小管によって運ばれるミトコンドリアの空間配置によって促進されることを示した。この知見は、古典的な痛風治療の機能的メカニズムを説明している（〔添付様式2-1〕2-5）。

* [3] M2マクロファージの新しい知見

マクロファージは、微生物感染および宿主の調節因子に反応してM1およびM2型に機能的に分化する。M2マクロファージは、寄生虫感染、組織再生、血管新生および腫瘍の進行に対する応答において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について新たな洞察を提供している。同グループはヒストンH3K27me3特異的脱メチル化酵素、Jmjd3が-Irf4を介してM2マクロファージ分化および蠕虫感染に対する宿主応答を調節することを示した（〔添付様式2-1〕3-6）。彼らはまた、偽キナーゼTrib1

の欠損が、骨髄、脾臓、肺および脂肪組織を含む種々の臓器におけるM2様マクロファージの顕著な減少を引き起こすことを示した。この結果は、Trib1が組織常在M2様マクロファージの分化を制御することにより、脂肪組織の維持および代謝障害の抑制に重要であることを示唆している（〔添付様式2-1〕3-7）。

* [4]効果的なワクチンの開発に向けて

臨床応用に最適なワクチンを開発するためには、ワクチンが有効性と安全性の面で免疫システムに影響を与えるメカニズムを理解することが重要である。

審良と石井健のグループは、非古典的IkBキナーゼであるTANK結合キナーゼ1がDNAワクチンのアジュバント効果を調節し、マウスの免疫原性に必須であることをin vivoで実証した（〔添付様式2-1〕4-8）。

さらに石井健グループは、死んだ宿主細胞から放出されたDNAが、ヒトのワクチン接種に広く使用されているアルミニウム系アジュバントの活性を調節することを明らかにした（〔添付様式2-1〕4-9）。

* [5]粘膜免疫学に関する新しい知見

腸管は、常に食物タンパク質や共生細菌に曝されている。腸内免疫系の研究から、免疫寛容および炎症性腸疾患に関する重要な情報が得られてきた。

審良グループは、TLR5を発現する粘膜固有層樹状細胞（LPDC）による腸内の体液性免疫と細胞免疫の重要性を明らかにした。この発見は、腸内獲得免疫におけるLPDCのユニークな性質とTLR5の重要性を示した（〔添付様式2-1〕5-10）。

竹田グループは、ATPと腸内細菌がTh17細胞の分化に重要であることを示し、Th17細胞が腸固有層に特異的に存在する理由を説明した（〔添付様式2-1〕5-11）。彼らはまた、IgA分泌細胞の生成のための主要な器官として虫垂の役割を明らかにした。

* [6]マラリア感染に対する免疫応答

世界人口の約半分の約34億人がマラリアの脅威にさらされている。顕微鏡検査によって得られたマラリア患者の数は、2012年には1億8800万人であった（World Malaria Report 2013, WHO）。マラリア対策は先進国がその責任を担っている。

Cobanグループは、鉄を隔離する宿主タンパク質であるリポカリン2が、ヒトおよびマウスの血液ステージのマラリア感染中に大量に分泌され、*P. yoelii*NL寄生虫血症、貧血および宿主生存を制御するのに不可欠であることを見出した。彼らは、リポカリン2がマラリアに対する免疫において複数の役割を有すると結論づけた（〔添付様式2-1〕6-12）。

Coban, 石井健, 吉岡のグループは、実験的脳マラリア（ECM）中のPlasmodium寄生虫による嗅球の物理的および機能的損傷（嗅覚喪失）を超高磁場MRIおよび多光子顕微鏡で示した。嗅球を含む柵状微小毛細血管は、寄生虫の蓄積および細胞の閉塞に続いて微小出血を示し、高熱およびサイトカインストームを示す。したがって、嗅覚損失の早期検出および病原性細胞の遮断は、ECMの将来の治療戦略を提供し得る（〔添付様式2-1〕6-13）。

* [7]トキソプラズマに対する免疫応答

トキソプラズマ症は、食品媒介疾患に帰する主要な死因であると考えられている。米国では6000万人以上がトキソプラズマ寄生虫を保有している。妊娠中にトキソプラズマに新たに感染した女性や、易感染状態の人がトキソプラズマに感染すると、重大な結果をもたらす可能性があることを知るべきである（米国疾病管理予防センター）。

竹田, 山本, およびStandleyのグループは、*Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) キナーゼROP16上の単一の多

型アミノ酸がStat3の直接および株特異的活性化に重要であることを示した（〔添付様式2-1〕 7-14）。

竹田と山本のグループは、ATF6βが *T. gondii* 毒性因子ROP18の宿主細胞標的であることを示した（〔添付様式2-1〕 7-15）。

山本グループは、グアニル酸結合タンパク質（GBP）遺伝子のクラスターが、細胞内の *T. gondii* に対する宿主細胞性免疫に必要なことを示した。彼らは、*T. gondii* に対する宿主防御に重要な役割を果たすインターフェロン-γ誘導性p65GTPaseのクラスターを同定した（〔添付様式2-1〕 7-16）。

* [8] 免疫応答におけるPILRの働き

単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）は、多様なαヘルペスウイルス亜科のプロトタイプであり、一般に皮膚粘膜病変を引き起こすが、致死性脳炎にも関与する。

荒瀬グループは、糖タンパクBおよび糖タンパクDの両方の細胞受容体がHSV-1感染に必要であり、免疫グロブリン様2型受容体α（PILRα）が糖タンパク質Bと会合する共受容体としてHSV-1感染に重要な役割を果たすことを示した（〔添付様式2-1〕 8-17）。グループはまた、炎症応答における好中球の動員がPILRαによるインテグリン活性化の調節を介して行われることを示した（〔添付様式2-1〕 8-18）。

* [9] Regnase-1による免疫制御とmRNA分解

Toll様受容体（TLR）によって誘導される免疫応答は、宿主の過剰な炎症を防ぐために厳密に制御される。自然免疫応答の過程において、TLRシグナル伝達はいくつかの遺伝子の発現を誘導する。これらのTLR誘導性遺伝子の研究は、免疫反応の制御機構を明らかにするために重要である。審良グループは、mRNA分解による転写後免疫制御の新しい概念を明らかにしようとしてきた。

同グループは、Standleyグループとともに、IL-6 mRNA分解を調節することによって免疫病を予防するのに必須の役割を果たす免疫応答調節物質としてTLR誘導性遺伝子Zc3h12aを同定した（〔添付様式2-1〕9-19）。Zc3h12aはその後 regulatory RNase-1（Regnase-1）と名付けられた。

審良グループはまた、Regnase-1の mRNAが3'末端非翻訳領域に存在するステムループ領域を介してRegnase-1自身によって負に調節されることを示した。このデータは、Regnase-1がIL-6 mRNA発現における「ブレーキ」としてだけでなく「アクセル」としても機能することを示した（〔添付様式2-1〕 9-20）。さらに、審良グループは、Regnase-1が異常なエフェクターCD4 + T細胞の生成を自律的に予防するために不可欠であることを示した。彼らの結果は、Regnase-1が、転写因子、表面分子およびサイトカインをコードする複数のmRNAを標的とすることによって、望ましくないT細胞の免疫反応を抑制するために不可欠であることを実証した。TCRシグナル伝達によるRegnase-1の動的制御は、強いT細胞活性化に寄与する（〔添付様式2-1〕 9-21）。

* [10] Arid5aによる免疫制御とmRNA安定化

IL-6は、種々の自己免疫疾患における重要な分子である。その転写後制御としては、IL-6 mRNAを不安定化することによって自己免疫を予防するRegnase-1が近年、特定された（〔9〕参照）。

岸本グループは、IL-6 mRNAの3'非翻訳領域に結合することによりこれを安定化させるユニークなRNA結合タンパク質として、AT-rich interactive domain-containing protein 5A (Arid5a)を同定し、Arid5aがRegnase-1のmRNA不安定化を阻害することを示した（〔添付様式2-1〕 10-22）。

* [11] 自己免疫疾患とTh17細胞

最近の研究は、Th17細胞が関節リウマチ（RA）のような自己免疫疾患において重要な役割を果たすことを示唆している。病原性の自己反応性Th17細胞がどのように生成され、活性化され、自己免疫疾患に至る

かは今後の研究課題である。IFReCの研究者はこの分野で目覚ましい成果をあげてきた。

坂口グループは、補体活性化およびC5a (3つの補体経路すべてを介して産生される補体活性化の主要成分) 産生が、ある種の自己免疫疾患と微生物免疫の開始に決定的に関与することを示した ([添付様式2-1] 11-23)。

岸本グループは、アリル炭化水素受容体 (Ahr) ノックアウトマウスを用いて、マクロファージではなくT細胞におけるAhr欠損がコラーゲン誘導関節炎発症を抑制することを証明した。

この効果は、Th17生成および炎症促進性サイトカイン産生の阻害によるものである。RAIにおいて、Ahrは主にTh1とTh17細胞の分化に機能するが、他の細胞においては自己免疫疾患に寄与する可能性がある。この発見は、実験的自己免疫性関節炎の発症は、T細胞におけるAhrに依存し、Th1 / Th17バランスがこの過程に特に重要であることを示す ([添付様式2-1] 11-24)。

* [12]神経系による免疫制御に関する新しい知見

免疫反応のいくつかは、神経系の活動によって影響を受けることが長い間提唱されてきた。

鈴木グループは、リンパ球上に発現する β 2-アドレナリン作動性受容体 (β 2AR) が、ケモカイン受容体CCR7およびCXCR4の応答性を変化させることによってリンパ節からのリンパ球脱出を制御することを明らかにした。マウスモデルの炎症において、 β 2ARを介するシグナルは、病原性リンパ球の輸送を阻害し、炎症組織に到達する数を減少させることが示された ([添付様式2-1] 12-25)。

* [13]制御性T細胞に関する新しい知見

転写因子Foxp3を特異的に発現するCD25 + CD4 +制御性T細胞 (Tregs) は、自己免疫疾患およびアレルギーを含む異常な免疫応答を抑制する。さらに有効な腫瘍免疫または移植寛容を引き起こすために、Tregの減少または増加を利用することができる。

この分野の先駆者として、坂口志文とそのグループは、Tregの分化と機能において重要な成果をあげた。彼らは、Treg特異的細胞傷害性Tリンパ球抗原4 (CTLA-4) の欠損が生体およびインビトロでTregの抑制機能を損なうことを示した。CTLA-4は、自己免疫、アレルギーおよび腫瘍免疫を含む生理学および病理学的免疫応答におけるTreg抑制機能を制御するための重要な分子標的である ([添付様式2-1] 13-26)。

彼らはまた、T細胞受容体刺激誘発性のエピジェネティックな変化およびFoxp3の発現がTreg細胞の発生に必要な独立した条件であることも見出した ([添付様式2-1] 13-27)。

さらに、Tregは、抗原提示細胞の補助刺激機能を制御することによって、自己反応性ヒトCD8 + T細胞をインビトロでアネルギー性にすることができることを示した。これらの結果は、Tregによる自己免疫T細胞におけるアネルギー誘導が自己寛容を維持するために重要であることを示唆している ([添付様式2-1] 13-28)。

* [14]セマフォリンに関する新しい知見

セマフォリンは、当初神経発生の際の軸索因子として同定された。加えて、心臓の発生、血管成長、腫瘍進行および免疫応答を含む他の生理学的過程において、多様で重要な機能を有する。

熊ノ郷をはじめとするIFReCの研究者は、セマフォリン群における分子の様々な免疫学的および生理学的機能を発見した。

熊ノ郷グループは樹状細胞の輸送、特にリンパ管通過のためのSemaphorin 3A (Sema3A) 仲介シグナルの重要性を示し、これまで知られていなかった移動する樹上細胞の後縁におけるアクトミオシン収縮を促進するメカニズムを解明した [添付様式2-1] 14-29)。

熊ノ郷らはまた、Sema3Aが破骨細胞性骨吸収を抑制し骨芽形成を増加させることによって骨保護効果を発揮することを示した。Sema3Aは、骨および関節疾患における潜在的な新しい治療薬になり得る（〔添付様式2-1〕14-30）。

熊ノ郷グループは、セマフォリン4A（Sema4A）遺伝子の突然点変異が網膜変性疾患を引き起こし、構造モデリング分析がそれを支持することを示した。Sema4AF350C / F350CおよびSema4A ノックアウト マウスにおけるSema4A遺伝子導入は、光受容体変性を防止する。これらの知見は、網膜変性疾患の新しい治療標的を提供する（〔添付様式2-1〕14-31）。

* [15]免疫細胞の神経系への通り道の発見

中枢神経系（CNS）は、固く結合した特定の血管から形成される血液脳関門（BBB）によって保護され免疫からは隔絶された環境である。しかしこの障壁は特定の病原体および感染の侵入によって損なわれるため、末梢リンパ器官の免疫細胞がCNS関連免疫応答に寄与することを示唆している。

平野・村上グループは、免疫細胞がBBBを通過するための通り道を探し、自己反応性T細胞が第5腰椎を介してCNSに入り込むことを発見した（〔添付様式2-1〕14-32）。

[16] T細胞活性化および視覚化

共刺激によってT細胞の適切な活性化を誘導するために、共刺激受容体の発現とそのシグナルは、適切な強度およびタイミングで制御されるべきである。

斉藤グループは、超分子活性化クラスター中心（cSMAC）における微小クラスター（MC）の蓄積が、MC 転座の動的制御を介したcSMACにおける特有の共刺激性領域の生成によって媒介されるT細胞共刺激に重要であることを見出した（〔添付様式2-1〕16-33）。

同グループは、最新のバイオイメージング技術を採用することにより、cSMACにおけるCTLA-4媒介性T細胞抑制の動的メカニズムを示した（〔添付様式2-1〕16-34）。

* [17]プラズマ細胞分化に必要なメモリーB細胞因子

免疫応答の際、抗原特異的B細胞は、各病原体情報を保持し体内に残る記憶細胞を作り出す。重要な問いは、同じ病原体に再び遭遇した場合、免疫系がどのように迅速な応答を起こすかである。黒崎グループは、転写因子Bach2の減少がIgG1記憶B細胞から形質細胞に導くことを示した（〔添付様式2-1〕17-35）。

* [18] B細胞調節機能を制御するカルシウムセンサー

多発性硬化症は、脳内、および脳と身体との間の情報の流れを妨害し、しばしば機能不全を起こさせる中枢神経系の疾患である（National Multiple Sclerosis Society, USA）。

黒崎グループがカルシウムセンサーとして示したStromal Interaction Molecules（STIMs）は、IL-10産生を調節しB細胞の機能を制御する。マウスの多発性硬化症モデルの結果は、自己免疫を制限するために必要とされるB細胞調節機能の鍵となるシグナルとして、STIM依存性貯蔵作動カルシウム（SOC）の流入を示した（〔添付様式2-1〕18-36）。

* [19]細胞生物学におけるタンパク機能の解析

哺乳類細胞における恒常性維持のためには、糖タンパクを含む様々なタンパク質が不可欠である。

木下グループは、ゴルジ酸性化に関する新規な分子メカニズムを見出した。同グループは、Golgi pH regulator（GPHR）と命名された新規ゴルジ体膜タンパクを発見した。GPHRは、ゴルジ装置のpH恒常性にとって必須の制御物質である（〔添付様式2-1〕19-37）。

同グループは、PGAP5によるGPI（グリコシルホスファチジルイノシトール）グリカンリモデリングがGPI

アンカータンパクの小胞体からゴルジ体への輸送を制御することを示した（〔添付様式 2-1〕 19-38）。

* [20]破骨細胞の制御

骨粗鬆症とは、骨形成が少な過ぎたり骨量が著しく減ったり、両者が組み合わされて骨が壊れやすい病態をいう（米国NIH-関節炎および皮膚病研究所）。骨粗鬆症の予防と治療法の開発は、日本など急速に高齢化している国にとって重要である。

石井優グループは、細胞挙動を直接視覚化するための新規なシステムを開発した。同グループは、血液に富む脂質メディエータであるスフィンゴシン-1-リン酸が、血液と骨表面との間の破骨細胞前駆体の動きを制御することを見出した（〔添付様式2-1〕 20-39）。

破骨細胞分化の際により酸化的な代謝プロセスへのシフトが起こる。石井グループは、これらの代謝変化を破骨細胞分化に結びつける転写因子としてDnmt3aを同定した。また、破骨細胞形成の必須サイトカインであるnuclear factor- κ B ligand (RANKL)の受容体活性化剤は、S-アデノシルメチオニン産生の増加を伴う酸化的代謝へのシフトを誘導することも明らかにした（〔添付様式2-1〕 20-40）。

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の研究複合施設は、隣接した二つの研究棟と、中央実験室、そして動物施設から構成されている。二つの研究棟は渡り廊下でつながれ、IFReCメンバーが自由に行き来できるようになっている。また生体動物実験、細胞・分子生物学、高度なイメージングなどを含む17の研究グループの専門に合わせて研究室がデザインされている。中央実験室と動物施設は大阪大学微生物病研究所と共同で運営されている。中央実験室の最先端の機器は十分に整備されており、研究者が常時使用できるようになっている。また、中央実験室では細胞ソーティング、DNA塩基配列決定、電子顕微鏡、質量分析の受託解析を熟練した技術職員が提供している。動物施設では、免疫学の研究に不可欠な特定病原体フリーの(SPF)環境が維持されている。この施設では数多くの動物が飼育できるようになっており、感染実験や細胞移植、イメージング実験等の様々な実験が行える場が研究者に提供されている。

2011年に免疫学とインフォマティクスの融合を目指して新しいサーバーとネットワークシステムがIFReC棟に導入された。このサーバー設置の費用はホスト機関である大阪大学が負担した。サーバーは数回更新され、融合研究を促進するためのデータの拠点として機能している。

2012年、IFReC棟にさらに生体免疫イメージング施設が建設されたことは特筆すべきことである。この施設は高性能の11.7Tの核磁気共鳴画像法(MRI)機器、二光子顕微鏡、そして700匹ものマウスをSPF環境で飼育できる動物室を備えている。この施設により、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可能になった。この新しい実験系が立ち上がったことで、免疫研究に全くの新しい展望を切り開くことができた。

IFReCの研究支援体制の特徴として、事務部門に設置した企画室が挙げられる。この企画室には研究経験がある博士号取得者が5名おり、IFReCの研究者に対して様々な支援を行っている(4-3, 5-2参照)。新規着任者が新しい研究室を立ち上げる際には、企画室は研究室のレイアウトや装置の設置、動物飼育室の確保や化学薬品の管理等について手助けを行う。企画室は研究活動の支援も行っている。例えば、MTA(material transfer agreement)の手続き、倫理ガイドラインや病原体所持、実験計画書の提出等について

企画室の教員がサポートしている。これらの手続はしばしば互いに関連しているため、このような包括的な支援は世界トップレベルの研究を効果的、かつ効率的に進めるために重要である。

上記に加え、IFReCは安全衛生、研究資金の使用などについての規則の順守に重きを置いている。企画室は日本語、英語の両方で研究者に対するオリエンテーションを毎年開催しており、法令順守について情報を提供している。

これらの結果として、IFReCは研究者がスムーズかつ効率的に研究が進められる世界トップレベル研究機関の構築に成功している。

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2-2]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WPIプログラム補助金額を十分に上回っている。2007年の創設以来IFReCが獲得した競争的資金の総額は92.15億円であり、その内訳は科研費（31.4億円）、受託研究費（56.82億円）、その他（4.55億円）であった。これとは別に特筆すべき大型予算として、審良拠点長は、30人の中心研究者のみが採択される最先端研究開発プログラム（内閣府、FY2009-FY2013、25.2億円）を獲得し、IFReCにおける中核的計測機器となる超高磁場MRI装置等の大型最先端機器を導入した（2-2参照）。他のIFReC研究者も、大型研究費を獲得している。（添付様式2-2）若手PI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の獲得に成功しており、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（FY2010-FY2015、6.5億円）や製薬会社等の民間からの資金を多く受け入れている。岸本基金からの寄附金により、IFReCは海外からの研究者を短期および長期で受け入れておりその国際化に大きく寄与したほか、2011年に改正を理化学研究所から迎え入れ寄附研究部門を新設し、研究力を向上させた。また、中外製薬株式会社からの寄附金により、2015年に長田を京都大学から迎え寄附研究部門を新設した。2014年のWPIプログラム延長申請においてIFReCが提案した医学・臨床研究への発展に向け、民間製薬会社との共同研究を強化している。製薬企業のオープンイノベーション戦略に基づく公募研究型研究費を含む54件の共同研究から3.35億円の共同研究資金を獲得した。

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。

共著論文：創設以来これまでに1,090報が発表され、そのうち海外の他研究機関との共著によるものが658報（60%）、国内の研究機関との共著によるものが438報（40%）であった。これらの多くは研究者の自主的な国際協力活動により生み出されたものである。

CiNetおよびQBiC：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、イメージング技術およびインフォマティクス技術を用いた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、IFReCはCiNetおよびQBiCとの協力関係の構築を積極的に進めており、QBiC内に柳田グループが設置され、CiNetに所属するSeymourはIFReCのPIとなり(2014年4月)、精神神経免疫学研究を推進している。

国内サテライト機関：IFReCでは、次の4つの国内研究機関とサテライト契約を締結し、各機関の研究者をIFReCのPIとし強い連携関係を構築している。

(1) **医薬基盤・健康・栄養研究所 (NIBIOHN)** 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もある石井健は、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を行っている。IFReCがNIBIOHN、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免疫反応によるがん治療の研究を推進する「革新的がん免疫療法コンソーシアム」の中心的役割を担っている。

(2) **理化学研究所統合生命医科学研究センター (理研IMS)** 理研IMSのグループ・ディレクターである黒崎および齊藤は、IFReCのPIを兼務しており、齊藤は理研にて、黒崎は主にIFReCにて研究活動を行っている。

(3) **京都大学** 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として参加した。研究活動は主にIFReCにて行っているが、京都大学においても企業との連携により研究成果を用いた医学応用研究を行っている。

(4) **兵庫県立大学** 畑は兵庫県立大学において新規画像計測および解析手法の開発等を推進している。

大阪大学医学部附属病院：IFReCは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、大阪大学医学部附属病院は、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。

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[添付様式2-3] に記述すること。

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。その中でも世界的に最も権威ある賞の一つであるガードナー国際賞を審良(2011)および坂口(2015)が受賞した。岸本と平野(2009)は、基礎科学としてだけでなく医学応用に対する功績により、日本人として初めてのクラフォード賞受賞者となった。過去を通して日本人としては全分野を通じて46名しかいない米国科学アカデミー(NAS)の外国人会員のうち、4名(岸本(1991)、審良(2009)、坂口(2013)、長田(2015))がIFReCに在籍することとなり、IFReCには突出した研究者が集まっていることがわかる。Thomson Reuter社の選出する引用栄誉賞(Citation Laureate)には審良(2008)と坂口(2015)が選出され、Most Cited Researchersにも審良、坂口に加え竹田のグループの研究者が常連として選出されている。

また、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人在籍する。2016(平成28)年3月9日付日本経済新聞にも「阪大免疫学、ノーベル賞級学者集う」として紹介されるなど、その研究レベルの高さは一般社会にも高く評価されていると考えられる。

大阪大学は、2011年に坂口に学内留保ポスト(教授)を提供し、2013年には審良、坂口を大阪大学特別教授とした。

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。

IFReCI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。

トランスレーショナル研究

(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、大阪大学初の医師主導治験として、熊ノ郷の協力のもと、2015年3月に第I相臨床試験を終了した。現在はアフリカ(ブルキナファソ)で第II相臨床試験の実施に向け準備中である。

また、急性白血病に対するがんペプチドワクチンのアジュバントとしての臨床試験を準備中である(IRB承認済み)。

石井グループが開発した第二世代CpGアジュバントは企業に導出され、各種ワクチンの臨床試験でのトランスレーショナル、リバーストランスレーショナル研究がアカデミアおよび企業において進められている。

(2) 臨床試験・制御性T細胞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制御性T細胞が多く含まれることを発見した。これら活性化制御性T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。抗CCR4抗体による制御性T細胞抑制と既存がんワクチンの組み合わせた免疫療法の医師主導による第II相/第III相臨床試験を2016年2月より開始し、同3月には成人T細胞リンパ腫(ATL)患者に対する第1例目の試験を大阪大学医学部附属病院で実施した。

(3) 臨床試験・HVJアジュバント(熊ノ郷) 金田教授(大阪大)との共同研究にて、悪性胸膜中皮種に対してのHemagglutinating Virus of Japan(HVJ, センダイウィルス)アジュバントを、医師主導型第I相臨床試験を2016年から実施している。

(4) 臨床試験:トシリズ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。熊ノ郷らは、トシリズマブによる成人発症ステイル病(2014年開始)、および全身性硬化症(2015年開始)に対する臨床試験を実施している。また、世界中で、糖尿病、心筋梗塞、高安動脈炎、視神経脊髄炎、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染等の多くの疾患に対する臨床試験が行われ、適応拡大が進められている。

企業との共同研究: IFReCIは、医学・臨床免疫学の発展に向けて企業との共同研究を進めている。(2-3参

照)

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[添付様式2-4] に記述すること。

IFReCは、講演・サイエンスカフェ・プレスリリース発信・出版といった多岐にわたる多くの広報・アウトリーチ活動を数多く行ってきた。2010年にWPIのアウトリーチ活動についての指針が決定されて以来、IFReCは納税者や学生を含めた様々なステークホルダーに対して一層強く意識を払い、研究成果の説明責任を果たし市民の理解醸成に努めた。以下に示すようなIFReC独自の活動は、IFReCを「目に見える」拠点にすると共に人々の科学リテラシーの向上にも貢献した。

出版

- 日本の記者クラブに対し年間 10-15 報のプレスリリースを発信し、主要新聞各紙に高確率で掲載された。
- IFReC および WPI プログラムを説明するオリジナルの冊子（日本語版および英語版）を作成し、1 万部以上を学生に配布した。冊子には最新の研究情報を盛り込み、年ごとに改訂を行った。
- IFReC の主任研究者やスタッフが執筆した一般市民向けの本が出版され、科学分野のベストセラーランキングにもとりあげられた。
- IFReC の企画室スタッフが、IFReC 事務組織としての科学コミュニケーションに関する論文を発表し、論文は 1400 回以上ダウンロードされた。

一般市民向けの活動

- サイエンスカフェシリーズ「サイエンスカフェ・オンザエッジ」を開催し、IFReC の最新の研究を紹介した。延べ 1000 名以上の参加があった。
- 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。がんやアレルギー等の疾患に対する新しい免疫治療について活発に討論した。
- IFReC ホームページおよびフェイスブックページを開設し、visibility 向上のため様々な情報を発信している。

学生向けの活動

- 大阪大学の全学共通教育科目の講義「免疫学 -その歴史から最新研究まで」を開講し、地元の高校生も聴講可能とした。また、「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 8 月に実施した。
- 2011 年 8 月に神戸で開催されたスーパーサイエンスハイスクール生徒研究発表会にて審良拠点長が記念講演を行った。本会は毎年開催されており、IFReC の研究者がミニレクチャーの講師として複数回登壇した。
- IFReC の研究者は中学校、高校、大学に訪問し講演を行った。講演内容には研究者としてのキャリアアディベロップメントも含まれていた。
- IFReC は、高校理科の副読本に「日本の最先端研究所」として紹介された。加えて、IFReC は NHK 教育テレビの高校理科講座 (2013 以降)の制作に協力している。
- 大阪大学は大規模オープンオンラインコース (MOOC) のひとつである edX へ参加した。IFReC の

研究者は、大阪大学教育学習支援センターによる作成支援を受け、OsakaUx（大阪大学が提供するedXコースの総称）第1号となるコースの講義を提供した。延べ1万2千人以上が講義に登録し受講した。

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は動的な免疫反応を包括的に理解するため、免疫学とイメージング、そして免疫学とインフォマティクスの融合研究領域の創出を目指している。そのため、IFReCは以下のようないくつかの戦略的な取り組みを行った。

IFReC コロキアム：コロキアムを二か月に一回開催している。参加はIFReC構成員のみに限定されており、3つの研究室からの演者は、未発表の結果を含めた最新の研究の進展を発表する。融合研究の成果に基づいた発表は最も期待される場所である。コロキアムの後には毎回小規模な集まりが若手研究者や大学院生を含む参加者向けに催され、打ち解けた雰囲気の中で意見交換や今後の共同研究に向けた議論が行われている。

研究支援プログラム：IFReCは3年間の資金援助により、異なる研究分野の融合を促進させる2つのプログラムを設立した。一つは「異分野融合研究支援プログラム」であり、もう一つは「デュアルメンタープログラム」である。前者では、異なる専門分野のIFReC研究者に、新しいプロジェクトを立ち上げ協働することを促す。後者は、大学院生もしくは若手博士研究員が、二人の異なる分野の主任研究者からの指導を受けながら融合プロジェクトに取り組むことを支援する。プロジェクトは公募によって選ばれ、毎年IFReCの主任研究者により発表審査を受ける。2009年以来、全部で26のプロジェクトが選ばれた。これらのプロジェクトの成果から論文発表に結びついたものもある。

融合研究ユニット：このプログラムは次世代を担う優秀な若手に半独立のポジションを与え、育成することを目的とする。それぞれのユニットは異なる分野・研究経歴を持つ助教又は准教授レベルの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、資金および人件費の支援をIFReCから受け、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。

生体免疫学イメージング施設：セクション2-2で記述されたこの施設は、IFReCの研究者が特定病原体フリーの環境で、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わたって観察し、追跡することを可能にした。この新しい実験設備を近傍に有することでIFReCの研究者は免疫学研究に新しい展望を開くことができた。この施設を用いた融合研究の数は着実に増加しており、いくつかのプロジェクトは論文提出段階へ到達している。

外部機関との連携：2-4で記述したように、IFReCは情報通信研究機構の脳情報通信融合研究センター（CiNet）と理研の生命システム研究センター（QBiC）との共同研究を促進した。数名のIFReCの研究者はCiNetを兼任しており、またQBiCで研究を行っているIFReCの研究者も数名いる。これらの協働はIFReC内に融合研究領域を創出する上で非常に大きな好影響を与えている。

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

融合研究ユニットのメンバーによって「生命機能数理モデル検討会」が自主的に運営されている。これは免疫学にとどまらない幅広い学際分野、例えば理論生物学、数学、物理学、ロボットサイエンス等を研究する学内外の研究者の間に、数学と理論生物学の知識を共有することを目的としたセミナーシリーズである。審良拠点長を含む参加者はトピックについて率直に議論し、理解を深めている。この検討会は今までに45回開催され、融合研究分野の研究者達に高い評価を得ている。英語での検討会も開始され、学内の外国人研究者の間に新しいネットワークを形成しつつある。

臨床研究者と基礎研究者の関わりを深めるために、製薬会社の協力の下、「大阪免疫塾」が熊ノ郷と竹田によって立ち上げられた。2015年度末までに7回開催されている。

またセミナーシリーズ「Immunology Frontier: From Bench to Bed and from Bed to Bench」が坂口の主導により始められた。

IFReCの外国人研究者の提案により、IFReCの研究者間の定期的な交流の場 Happy Hour が企画室のサポートを得て、2012年に自主的に立ち上がった。この集まりは気軽な雰囲気の中で互いを深く知りあえる良い機会となった。実際に、Happy Hourでの会話が新しい融合研究に発展した例もある。5回のHappy Hourを開催後、センター全体の集まりとしてコロキアムの後に行われるようになった。

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。

IFReCでの最近の論文傾向は、添付様式3に示すように学際的研究論文の数が増加していることである。添付様式2-1に記載された40の論文は、添付様式3の学際的研究分野における15の論文を含む。免疫学、バイオイメージング、およびバイオインフォマティクス間の「融合研究」は、すでにIFReCの主流になっている。代表的な結果を以下に示す。

免疫反応の観察のための多光子顕微鏡：石井優グループは、二光子顕微鏡を用いて破骨細胞力学および骨の恒常性を研究した（添付様式3-6, 14, 20）。この手法は、実験的脳マラリア中のPlasmodium寄生虫による物理的および機能的損傷（嗅覚喪失）を受けた嗅球の観察に用いられた（添付様式3-2）。

MRIの免疫学への応用：吉岡グループは、生体での正確な細胞機能を明らかにするための非侵襲的評価のためにMRIの技術を改良してきた。この系を用いて、Trib1欠損が様々な臓器におけるM2様マクロファージの重度の減少を引き起こすことが示された（添付様式3-5）。吉岡と菊地の共同研究グループは、細胞固定なしで、19F-MRIによる細胞遺伝子発現を検出した。この技術は、生体内で遺伝子発現をモニターすることを可能にし、潜在的な様々な疾患診断および治療に利用できる（添付様式3-10）。吉岡とCobanのグループは、脳マラリアにおいてPlasmodium寄生虫によって損傷された嗅球を観察した（添付様式3-2）。

レーザーラマン顕微鏡による免疫細胞観察：Smithグループは、レーザー光を走査して細胞内に金粒子の文字を書き込むことによって空間制御を実証した。このような光による細胞内粒子生成反応の制御は、生命を対象とするプラズモニクデバイス作成方法を提供する（添付様式3-1）。Smithグループによって開発されたシステムを使用して、Cobanグループは、マウスにおけるマラリア感染中の赤血球および血漿の変化を連続観察した（添付様式3-7）。

他のイメージング技術の免疫学への応用：審良グループは、超解像構造照明顕微鏡を用いて好中球細胞

外トラップ (NET) が HIV-1 を捕捉することを示した (添付様式 3-11)。同グループはまた、NLRP3 インフラマソーム形成を観察することに成功した (添付様式 3-4)。

熊ノ郷グループは、共焦点ビデオ顕微鏡法を用いて、プレキシシン A1 が樹状細胞のリンパ管への侵入に決定的に関与していることを示した (添付様式 3-17)。

斎藤グループは全反射蛍光顕微鏡法を開発し、超分子活性化クラスター中心における CTLA-4 媒介性 T 細胞抑制の動的機構を示した (添付様式 3-16)。

免疫学へのバイオインフォマティクスの応用：IFReC の、特に Standley のバイオインフォマティクスグループは、免疫の理解を深めるために大きな貢献をした。Standley 研究室の論文 (Katoh & Standley, Mol Biol & Evol 30:772-780, 2013) は、IFReC の 9 年間の実績で最高の引用スコアであるトップ 0.01% にランクされた (Thomson Reuters©)。

Standley グループは免疫系における重要な分子の構造/機能関係の広範囲をカバーしており、審良グループにとって最も重要なデータを提供した。TLR 誘導遺伝子 Regnase-1 (Zc3h12a としても知られる) 欠損マウスは、致命的な出血性ショックを生じることが判明した。Regnase-1 は、炎症遺伝子の安定性を直接制御することによって免疫障害を予防する RNase である (添付様式 3-19)。Jumonji ドメインを持つ Jmjd3 は M1 応答には必要ないが、蠕虫感染およびキチンに反応する M2 マクロファージ分化には必須である (添付様式 3-15)。転写因子 NF- κ B (IKB) キナーゼ (IKK) 複合体の阻害剤は、IL-1 受容体または TLR による刺激に反応して Regnase-1 をリン酸化することにより IL-6 の mRNA の安定性を制御した (添付様式 3-13)。AP-1 ファミリー転写因子 Jdp2 は、骨代謝だけでなく好中球の分化においても重要な役割を果たす (添付様式 3-8)。Regnase-1 は、異常なエフェクター CD4 + T 細胞生成細胞を自律的に予防するために必須である (添付様式 3-3)。審良と Standley グループは、生化学反応ではなく、確率論的および異質性に基づき、細胞の動的挙動を定量的にモデル化するための手法を開発した (添付様式 3-12)。山本と竹田グループは、Standley グループと共同で、多型性の寄生虫由来キナーゼ ROP16 欠損 I 型トキソプラズマが寄生虫誘発 Stat3 活性化に重大な欠陥を起こし、IL-6 および IL-12 p40 の高産生を起こすことを見出した (添付様式 3-18)。

坂口グループは、Foxp3 の発現と Treg 特異的 CpG 低メチル化パターンという 2 つの独立したプロセスの組み合わせによって、Treg の発生が起こることを示した。DNA メチル化の計算は、東京大学のスーパーコンピュータシステムを用いたバイオインフォマティクス手法により行われた (添付様式 3-9)。

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4-1]に記載すること。

IFReC では世界で活躍する優秀な若手研究者を PI として採用した。また、多くのトップレベル研究者が IFReC を訪問し、IFReC セミナーや国際シンポジウム、ウインタースクール (IFReC 及び Singapore Immunology Network による共催、4-4 に詳述) 講師として講演を行った。また、多くの研究者が IFReC

研究者との共同研究の進展のために IFReC を訪問・滞在した。

PIとしての参加

バイオインフォマティクス研究者である**Diego Miranda-Saavedra**は、2010年にジュニアPI (Bioinformatics and Genomicsグループ)としてIFReC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。3年間で19報の論文を出版した。**Daron Standley**は、2008年にジュニアPI (Systems Immunologyグループ)としてIFReCに加わり、2014年には教授としてPIに昇格した。2015年に京都大学と大阪大学とのクロスアポイントメント契約により両大学での教授を兼任している。シニアPIでは、世界的に著名な免疫学者であり、Basel Institute of Immunology (スイス)の元所長である**Fritz Melchers**が、IFReCの海外PIとして参加している。これまでに4回IFReCに滞在し、国際シンポジウム等の研究集会へ参加、また審良拠点長を始めとするIFReCのPIと免疫学研究について多角的な意見交換を行っている。

海外著名研究者の滞在

免疫の分子機構についての著名研究者であり、The Rockefeller University Howard Hughes Medical Institute (米国)の教授および米国科学アカデミー会員である**Michel C. Nussenzweig**は、2012年に10日間IFReCに滞在し黒崎との共同研究を行った。IFReCは生化学研究者である**Michel L. Tremblay** (教授および所長、McGill University Rosalind and Morris Godman Cancer Research Center, カナダ)をサバティカル休暇期間において受け入れた。Tremblay 教授は、2011年に10ヶ月間IFReCに滞在し主にMiranda-Saavedraおよび黒崎との共同研究を行った。**Florent Ginhoux** (Senior Principal Investigator, Singapore Immunology Network(SiGN), シンガポール)は2014年に1ヶ月間滞在し改正との共同研究を行った。さらにその際には、IFReCがSiGNと共同で開催するウインタースクールについてIFReCとの意見交換を行った。The University of QueenslandのAustralian Infectious Diseases Research Centreの現副所長である**Khromykh Alexander** (The University of Queensland, Australia)は ウィルスと宿主の相互作用の分子機構を研究する審良との共同研究のために2008年に5ヶ月間滞在した。

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4-2~4]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、現在までに113名(日本人42名、外国人71名)の博士研究員を採用した。応募者総数318名より49名を国際公募により採用した。そのうちの94%が外国人であり、採用者のうち39名が外国人であった(添付資料4-2参照)。特に、岸本基金フェローシップはIFReCにおける海外博士研究員の採用に大きく貢献しており、2009年の同制度の導入以来、12か国から25名の海外研究員を雇用し、短期滞在者は12か国から19名を受け入れた。

原則的にIFReCにおける博士研究員の雇用期限は3年間と制限されており、在籍を継続するには助教等への昇任が必要であるが、16名(外国人6名を含む)の博士研究員がIFReCにおいて助教へと昇進し、そのうちの1名がさらにその後、准教授へと昇進している。また、添付資料4-4に示すように、IFReCから転出した博士研究員は、IFReCでの業績や経験が高く評価され、IFReC以外の異動先において11名が助教に昇進し、外国人の2名は母国において准教授として迎えられている。その好例は、2009年に博士研究員としてIFReCに着任し、2013年4月には助教に昇進した**Nam Trung Nguyen**である。2013年内にはIFReCを離れ

出身国であるベトナムのNational Key Laboratory of Gene Technology, Institute of Biotechnology (IBT), Vietnam Academy of Science and Technology (VAST)でのグループリーダーに就任した。IFReC離任以降も2013年および2015年にはそれぞれ3ヶ月IFReCに滞在し岸本との共同研究を継続している。57名中22名(39%)の外国人がIFReCにおける博士研究員の後、日本で職を得ている。また、40代前半の准教授15名は、異動先において教授あるいは研究グループリーダーとして迎えられている。鈴木、華山、山本、Smithらの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2016年3月の時点で55歳となっている。IFReCにおける外国人研究者の比率は、最近2年間を除けば、WPI期間を通じて概ねWPIの目標とする30%を満たしている。近年の外国人比率の減少は、PIを含む外国人研究者の昇任による転出のためである。一方で、WPIプログラムの終了までの限られた期間での雇用となるため、外国人研究者の採用が困難であるという事情もある。IFReCと大阪大学は、すでにIFReCの継続のための戦略の策定をしており、現在の雇用契約期間の延長を可能とする手続きを準備している。IFReCは外国人研究者数を増加させるために再び積極的な採用を行う予定である。

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4-5]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 and Infectious Diseases (NIAID)および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(NIAID)および鈴木(UCSF)をそれぞれの機関からIFReCのPIとして雇用した。添付資料4に示すように、4つの海外研究機関と学術交流協定を締結している。これらの研究機関と国際研究集会を開催する等の活動を行った。とりわけ、Singapore Immunology Network (SIgN)とは、2012年より毎年冬季に「NIF ウィンタースクール on Advanced Immunology (ウィンタースクール)」を開催しており、これにより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とIFReCの国際的レジビリティ向上及び拠点の国際化推進に寄与している(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4-6]に記載すること。

IFReCは創設以来 添付様式 4-6 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た。トピックは免疫学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議論により、融合研究を見据えた共同研究の促進が期待される。特に若手研究者にはポスター発表等を通じ、トップ研究者と活発な議論の場を提供してきた。

- 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いる。2009年と2010年のシンポジウムでは若手研究者を積極的に招き、シンポジウム後には招待者とIFReCの若手研究者が個別に交流する機会を設けた。
- IFReCは海外の機関と合同シンポジウムを5回開催した。(シンガポール1回、韓国2回、中国1回、ニュージーランド1回)

- 内閣府「最先端研究開発支援プログラム(FIRST)」 審良プロジェクトと共同で“Towards Comprehensive Understanding of Immune Dynamism (TCUID)”を2011, 2012, 2013 の3回開催した。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、専門分野の垣根を越えて活発な討論が行われた。
- 世界的研究者による講演「岸本基金レクチャー」シリーズを微生物病研究所との共催で6回開催した。
- 2014年にBristol-Myers社と共催で"Cancer Immunotherapy Forum"を開催した。これはIFReCの目標の一つである、がん免疫療法の更なる促進を目指したものである。
- 2014年及び2015年、IFReC国際シンポジウム“Immunology at the Forefront”を主催し、免疫学の多岐にわたる研究の最新の成果を討議する場を設けた。2015年の国際シンポジウムは、IFReCとSIgN共催の第五回ウインタースクールウインタースクールのプログラムに組み込まれ、若手研究者が世界的研究ネットワークを構築するための好機となった。

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。

企画室は事務部の総務セクションと共に、外国人研究者に対して研究と日常生活の様々な支援を行っている(5-2参照)。日常生活においては、外国人研究者が日本で落ち着いて生活するために、住居探し、銀行口座開設、携帯電話契約などについてバイリンガルスタッフが手助けを行っている。スタッフは子供の教育、ビザ申請、緊急時対応など、家族に関する問い合わせにも対応している。IFReCのホームページには日本の生活に必要な情報を掲載しており、日本に既に居住している外国人研究者だけでなく、新規採用が決まり日本滞在の準備を始める研究者の助けとなっている。さらに、資格を持った日本語教師による日本語教室を週2回開き、外国人研究者が日本人研究者やその他のスタッフ、地域の人達とコミュニケーションが取れるようにサポートしている。この教室はIFReC研究棟で夜間開かれており、研究者が仕事の折り合いを付けて参加しやすいようにしている。この教室と共に、日本の文化を紹介する交流イベントも開催している。アンケート結果によるとIFReCの外国人研究者はこのような取り組みを高く評価していることが分かる。

研究面では、実験活動や施設利用の上で必要となる情報を提供するオリエンテーションを、企画室が毎年英語で開催しており、守るべき規制やルールを外国人研究者にも周知徹底している。研究助成金情報や申請書は依頼があれば企画室のスタッフが翻訳を行い、学位を持つ企画室教員が申請時に相談に応じている。加えて、実験を行う上で必要な計画書や書類の書き方についても支援を行っている。

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、22名の若手研究者がこの制度を利用した。また、4-1-3にて言及したウインタースクールにおいてはIFReC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、毎年約50か国、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おり、今までに251名が参加した。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および講師から極めて評価が高い。また、海外の若手研究者にとってIFReC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IFReC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。

大阪大学により権限を与えられ、拠点長は人事や予算配分に関する主要な決定を行っている。事務部門長は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。

2015年4月に阪口薫雄が新しい事務部門長（特任教授）に着任した。医師及び免疫学研究者である阪口は、熊本大学の元理事・副学長として大学運営の経験を持つ。阪口の下で、IFReC事務スタッフは研究者が研究に専念できるための効果的な支援を継続している。ほぼすべての事務スタッフが外国人スタッフと英語によるコミュニケーションを行うことが可能である。事務部門下に設置された企画室では、博士号をもち研究経験がある准教授及び助教が研究者のニーズを把握するとともに、WPI関連業務やWPIの4つのミッションを達成するため必要な支援を行っている。加えて、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。また、英語ネイティブの翻訳者を企画室に配置することで、英語による支援体制を強化している。

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）

既存の大学システムでは、WPI ミッション達成のために生じる問題に対処することができない。このため IFReC では数々の先駆的な取り組みがなされ、大学に波及効果をもたらしてきた。

(1) IFReCは、外国人研究者の文部科学省科学研究費補助金（科研費）獲得を支援するため、2011年にオリエンテーションを開始した。大阪大学はその重要性・有用性を認め、2012年から大学全体のオリエンテーションとして実施している。IFReCの外国人研究者が講演者としてオリエンテーションに招待され、科

研費申請および獲得に関する実践的な情報を提供した。

(2) 企画室(5-2参照)はサイエンスカフェ等の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。

(3) IFRcC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。

(4) IFRcCは微生物病研究所(RIMD)と共同で、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を対象としたオリエンテーションを毎年日本語と英語で行っており、このうちヒトゲノム遺伝子解析研究のセッションは、大阪大学研究倫理審査委員会の要請により全学の研究者にも開放して実施された。

(5) IFRcCの全構成員のコンプライアンスと理解を高める目的で不正防止セミナーを開催した。また、IFRcCでは、研究不正防止に関する大学からの通知はすべてバイリンガルスタッフにより翻訳され、IFRcCの外国人研究者に通知されている。

(6) 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、日常生活でサポートを行っている。リエゾンオフィスで蓄積されたノウハウは、大阪大学サポートオフィスでの活動に大きな影響を与え、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つながった。

(7) 2014年度、大阪大学と京都大学が協定を結び、IFRcC所属の外国人PIにクロスアポイントシステムが適用された。これにより、世界レベルの研究環境の向上およびIFRcCにおける融合研究のさらなる推進につながることを期待される。

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5-1]に記載すること。

(1) 大阪大学は、NICTおよび理研との契約を通じてCiNetおよびQBiCを大阪大学吹田キャンパス内あるいは近傍に設置し、日本におけるイメージング技術集積拠点を形成した。これはIFRcCの融合研究に必要なイメージング技術の進展を大きく助けるものであった。

(2) 大阪大学は、IFRcCにおけるトップダウンの意思決定を尊重し(5-1参照)、センター運營業務に必要な主要案件に関する拠点長の大きな決定権を例外的に認めている。

(3) 大阪大学は融合型生命科学総合研究棟(2009年)を建設し、同棟に隣接してIFRcC専用の研究棟(2011年)を建設するための土地を確保した。これらの竣工によって両棟にIFRcCの主要研究者が集結することが可能となった。

(4) 大阪大学は新たな制度(学内貸付制度)を設けることで、IFRcCのSPF動物実験用の動物実験施設(2009年)建設の資金調達支援を行った。

(5) 2007-2010年においてWPIプログラム補助金で措置されていた間接経費の全額がIFRcCに充てられた。

(6) 大阪大学は、IFRcC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

(7) 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稼働した。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。

(8) 優れた研究力を持つIFReC外国人研究者の活躍が大阪大学のグローバル化に重要であることから、大阪大学は2015年、IFReCの外国人研究者に対して3つの任期なしのポスト（教授1、准教授2）を提供した。大阪大学総長とIFReCは現在、WPI支援後のIFReC主要構成員のポスト確保のための準備を進めている。

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5-2]に添付すること。

(1) IFReC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が、最優先事項として中期的戦略プランに加えられた。添付様式5-2-(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、大学が発展をとげるためにIFReCは最優先課題の一つとなっている。

(2) 大阪大学は、分野を超えた中長期的な視野での教育や研究、社会全体を俯瞰した将来戦略を推進するために、2011年に「大阪大学未来戦略機構（IAI 2012-2015）」を創設した。そこでは、WPI研究拠点に匹敵する高い研究水準をもつ研究組織の育成を目指し、IFReCを、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ている。（添付様式5-2-(2)）

(3) 2016年に発表した「Osaka Universityビジョン2021」においては「世界トップレベル研究拠点(WPI)である免疫学フロンティア研究センター（IFReC）の組織継続を図る」ことが明記されている。さらに、世界屈指の研究型総合大学に向け、大阪大学の強みと個性を最大限に発揮した世界最高峰の研究拠点を複数形成し、研究活動の多面的・多角的な展開を推進するとし、「卓越した研究力を有し、先端的な設備を備えた大阪大学が誇る世界トップレベル研究拠点(WPI) および共同利用・共同研究拠点等は、その先導的役割を担う」とされている。

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5-3]に記載すること。

(1) IFReCは「ジュニアPIプログラム」によって、新規に研究室を開設する若手PIに3年間の資金援助を提供している。

(2) IFReCにおける融合研究を促進するための独自のプログラムを開始することにより（3-1、3-2参照）、若手研究者が、斬新だが難しい、従って外部からの資金獲得が容易ではない研究テーマにもチャレンジできる体制を整備した。

(3) 女性研究者数を増加させるために以下の対策を講じた。

a. 毎年1月に開催されるウインタースクールに参加した女性参加者（博士課程学生、ポスドク）に向けて、

積極的に採用情報を提供した。

b. 大阪大学内にある保育所などのサポート制度の周知に努めた。

c. 優秀な若手女性研究者を融合研究ユニット（3-1）のリーダーとして抜擢し、将来PIとなるキャリアパスを提供した。

(4) 2013年以降開催しているSD研究の一環として、優れたキャリアを持つ女性研究者を講師に迎え、女性が研究者を目指すことを奨励している。

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。

IFReCは2012年の11月にリトリートを行った。この拠点全体行事は同僚やその研究プロジェクトを知る良い機会になった。IFReCの技術職員や秘書にも参加を促し、WPIプログラムを紹介するためのワークショップに出席するように奨励した。このような取り組みを通して、研究支援職員に世界トップレベル研究拠点を積極的に支援するように促した。

企画室は、スタッフ教育として「免疫学講座」を開催している。これは2013年に開始され、免疫学の基礎的な知識を技術職員や秘書、事務職員に対して提供することを目的としている。IFReCの若手研究者が講師となり、自身の研究の基礎から最先端までを分かりやすく講演する。大阪大学の全ての職員に対して開放している。この講座はIFReCの研究支援職員をWPI拠点の一員として教育し、IFReCの存在を大阪大学にアピールし、IFReCの研究者から選ばれた若手講演者に教育的価値を与えるのに効果的な方策であった。この企画は大阪大学の「阪大力向上アイデアコンテスト」において、アイデア賞を受賞した。その他のスタッフ教育活動としては、科学コミュニケーションセミナーがある。このセミナーでは日本科学未来館からの講師が自分の研究を効果的に伝える技術について講演を行った。

IFReCの継続的発展のための基盤を構築し、2017年のWPI補助金終了後にIFReCの運営と研究の独立性を確保するため、包括連携契約という形での産学間の新しい契約を中外製薬株式会社との間で締結し、年10億円の資金提供を10年間（2017年度-2026年度）受けることになる。さらにIFReC研究者と、IFReCまたは阪大内に所在する企業との間の共同研究に基づいた共同研究部門や協働研究所の設立を促進するために、オープンイノベーションラボラトリーが計画されている。

7. 平成 27 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27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。

(プログラム委員会からのコメント)

1. 将来のチャレンジとして、IFReCは免疫学における先端医療と臨床研究への先導をおこなうべきである。これにはさらなる時間と努力、ある程度の資金的援助が必要であろう。IFReCは、新規治療法を開発するための「実験台から臨床への移行」について大阪大学の過去の成功例に学ぶ必要があるだろう。

2. 大阪大学は私企業との密接な交流に入る前に、知的財産権 (IP)や研究の自由等を含む、新しいシステム／規則を作ることが望ましい。

(IFReCの回答)

上記の二つのコメントについて、以下の通り回答する。

大阪大学においては、基礎免疫学研究を実用化させた成功例として、インターロイキン6受容阻害剤であるトシリズマブ（製品名アクテムラ）がある。これは、製薬企業との強い協力関係があって初めて可能となった。IFReCがトランスレーショナル研究および臨床研究を推進する上では、企業の資金的援助および技術的な援助が必要であり、その連携を強化する必要がさらに高まっている。

そのために大阪大学は2015年10月のフォローアップにおいてWPI補助金終了後もIFReCを維持する方針を表明している。具体的には、「阪大スタイル」として産学協働の新しい形式を通じて資金・技術援助を受け、企業との連携をさらに深め、その一層の競争力を得るというものである。フォローアップ時点ですでにこの方針に基づき企業との交渉が開始されていることを明らかにしており、中外製薬と2017年度から年間10億円を10年間に渡って受け取る包括連携契約を締結した(進展計画2-2参照)。

基礎研究の成果を基にした共同研究は、たとえ優れた基礎研究の成果であっても、応用研究のシーズとして成熟していない成果については、企業との共同研究を行うことはなかった。また、企業が提供するのとは特定の研究課題に対する直接的な研究費であり、その成果を対価としていた。

この連携契約では、IFReCは、企業に対して開示可能な研究成果に対する優先的開示と、それに関する共同研究から知財化および実施権の申し入れ優先権（First Refusal Right）を設定することを対価として支払う。これにより、従来の企業との共同研究の範囲を越え、まさにシーズを創出する端緒となる基礎研究の段階から従来の応用研究領域を含む、長期的視点に立った一貫した研究活動を行うことが可能となった。また、この優先権の適用範囲は限定されており、当該企業が選択した課題以外の大部分の研究課題に対する他企業との連携について積極的に受け入れる。また、大阪大学とIFReCは本契約における知的財産の取扱について、十分に検討し当該企業と同意している。

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料1-1. 平成27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。
- ・昨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(添付様式1-1(別紙))を添付すること。

		【平成27年度実績】						主任研究者 計27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*(63)	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*(76)	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*(65)	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*(64)	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*(49)	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	

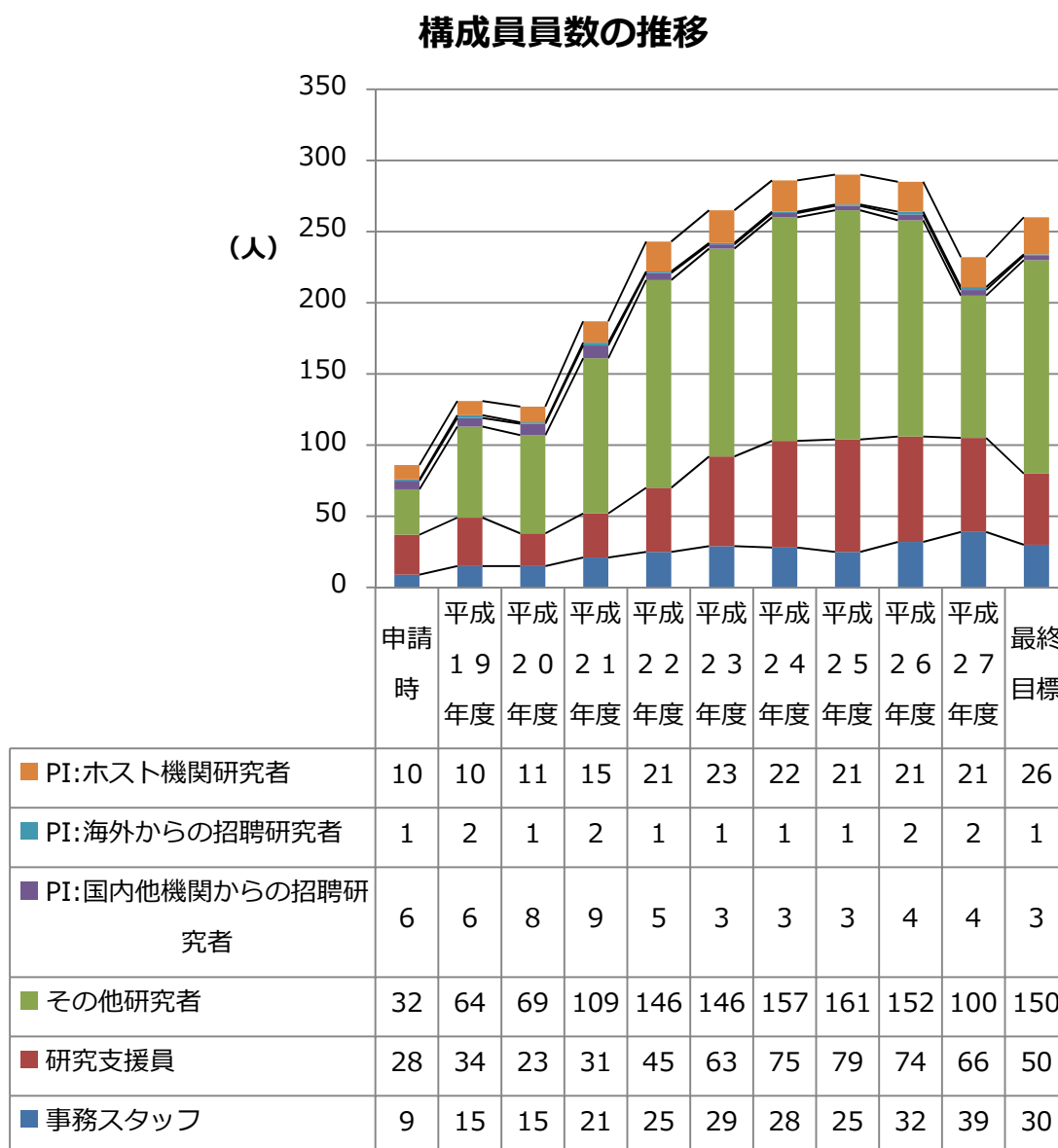
竹田 潔*(49)	大阪大学大学院医学系研究科教授	医学博士 免疫学	70%	0%	0%	30%	01/11/2007	常時拠点に滞在して参画
荒瀬 尚*(50)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授	医学博士 免疫学	95%	0%	0%	5%	01/10/2007	常時拠点に滞在して参画
坂口 志文*(65)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授・副拠点長	医学博士 免疫学	50%	10%	17%	23%	01/12/2007	常時拠点に滞在して参画
斉藤 隆*(65)	理化学研究所統合生命医科学研究センターグループディレクター	医学博士 免疫学	20%	0%	70%	10%	03/12/2007	理研IMSサテライトにおいて参画
黒崎 知博*(60)	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*(79)	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*(69)	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*(62)	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*(54)	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 (48)	大阪大学免疫学フロンティア 研究センター教授	Ph.D 化学	20%	0%	80%	0%	01/10/2008	拠点にある自身の研究室に週1回程度 滞在して参画
畑澤 順*(62)	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(42)	大阪大学大学院生命機能研究 科教授	医学博士 バイオイメージ ング	30%	0%	70%	0%	01/12/2008	常時拠点に滞在して参画
菊地 和也(50)	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 (43)	大阪大学免疫学フロンティア 研究センター教授	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 (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 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*(47)	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*(56)	和歌山県立医科大学先端医学 研究所教授	医学博士 免疫学	5%	5%	70%	20%	01/03/2011	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
鈴木 一博(40)	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(41)	金沢大学医学系免疫学教授	医学博士 細胞生物学	5%	5%	70%	20%	01/10/2011	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
山本 雅裕(37)	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%	01/04/2012	常時拠点到滞して参画
長田 重一*(66)	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 免疫学	100%	0%	0%	0%	01/04/2014	常時拠点到滞して参画
Seymour Benjamin John(43)	NICT 特別招へい研究員、 Wellcome Trust Intermediate Clinical Fellow (Cambridge University)	PhD 神経科学	20%	5%	65%	10%	01/04/2014	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

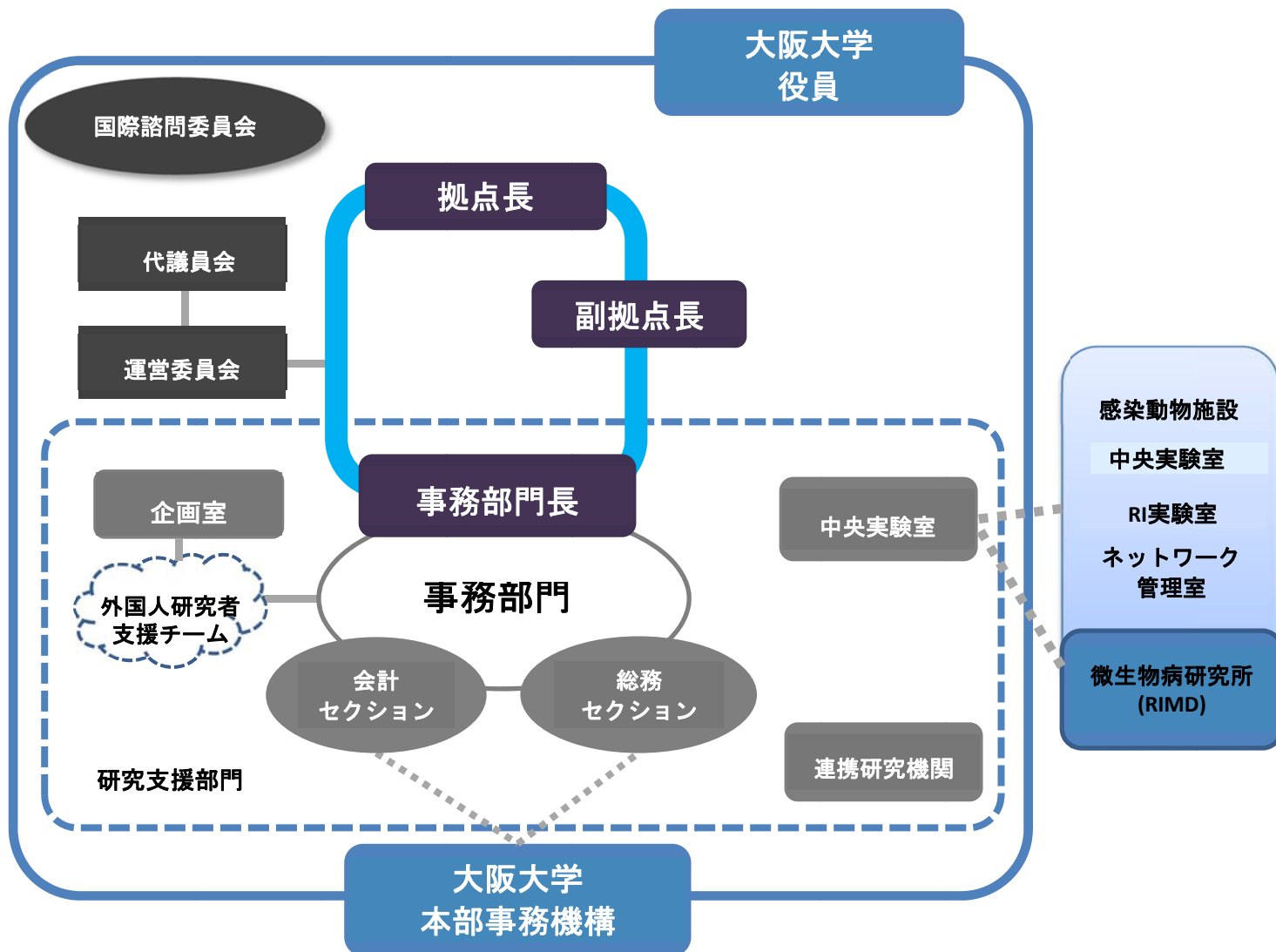
世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI） 添付資料1-2. 構成員員数の推移

※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)

添付資料1-3. 運営組織図



世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料1-4. 拠点施設配置図

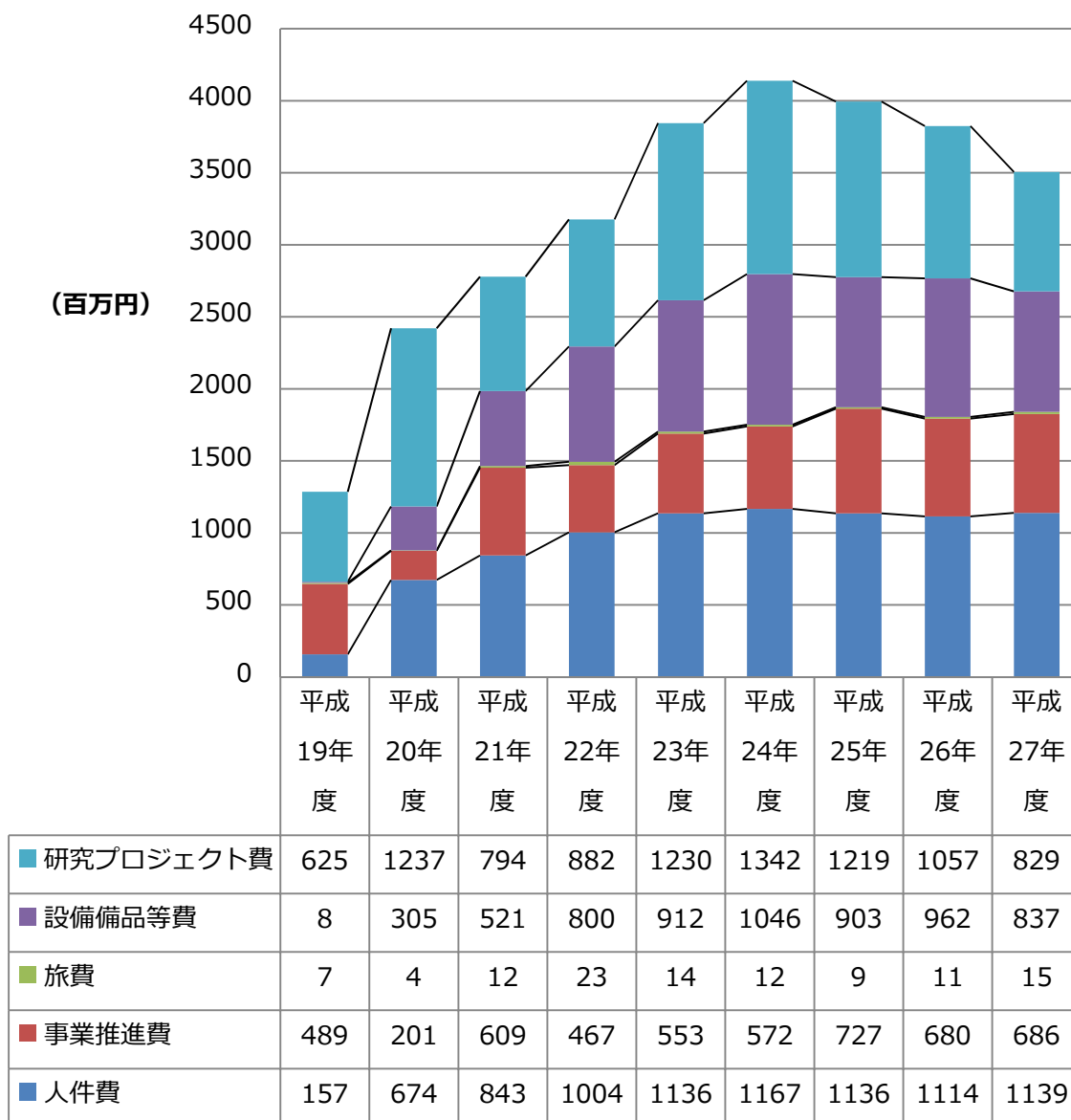


世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料1-5. 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。

事業費の推移



世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料1-6. 平成27年度事業費

i) 拠点活動全体

(単位：百万円)

(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	31
	・主任研究者 22人	155
	・その他研究者 165人	623
	・研究支援員 66人	235
	・事務職員 18人	95
	計	1,139
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 12人	30
	・スタートアップ経費 1人	10
	・サテライト運営経費 3ヶ所	0
	・国際シンポジウム経費 1回	25
	・施設等使用料	14
	・消耗品費	2
	・光熱水料	65
	・その他	540
	計	686
旅費	・国内旅費	3
	・外国旅費	4
	・招へい旅費 外国7人	5
	・赴任旅費 国内5人、外国3人	3
	計	15
設備備品等費	・建物等に係る減価償却費	158
	・設備備品に係る減価償却費	679
	計	837
研究プロジェクト費	・運営費交付金等による事業	62
	・受託研究等による事業	412
	・科学研究費補助金等による事業	355
	計	829
合	計	3,506

平成26年度WPI補助金額

1309

平成27年度施設整備額

0

平成27年度設備備品調達額

63

・個別換気ケージシステム

55

・NanoDrop One 超微量分光光度計

2

・小動物用麻酔器(麻酔器・回収装置一体型)

1

・ビーズ式細胞破碎装置

1

・中央実験台

2

・コールカウンター

1

・その他

1

ii) 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 5人	
	・研究支援員 2人	
	・事務職員 0人	
	計	
事業推進費		0
旅費		0
設備備品等費		0
研究プロジェクト費		6
合	計	31

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料1-7. 平成27年度WPI補助金支出

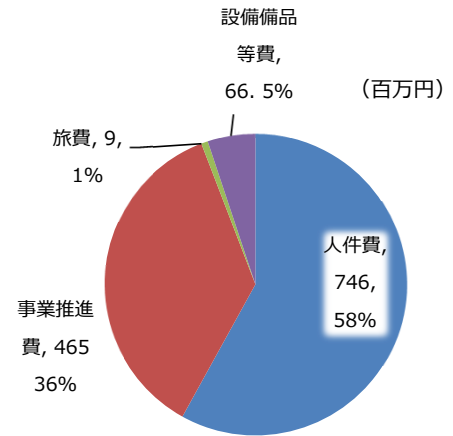
i) 総額

※Cost Itemsを色分けした円グラフを作成してください。

(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	31
	・主任研究者 (10人)	74
	・その他研究者 (105人)	365
	・研究支援員 (58人)	220
	・事務職員 (12人)	56
	計	746
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 (12人)	30
	・スタートアップ経費 (1人)	0
	・サテライト運営経費 (3ヶ所)	0
	・国際シンポジウム経費 (1回)	25
	・施設等使用料	14
	・消耗品費	2
	・光熱水料	65
	・その他	329
	計	465
旅費	・国内旅費	2
	・外国旅費	4
	・招へい旅費 (国内：0人) (外国：0人)	0
	・赴任旅費 (国内：5人) (外国：3人)	3
		計
設備備品等費	・設備備品調達額	66
	計	66
合	計	1286

平成27年度WPI補助金の支出状況



ii) 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 (0人)	
	・事務職員 (0人)	
	計	3
事業推進費		0
旅費		0
設備備品等費		0
合	計	3

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料2-1. 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。

* 研究成果[1]病原体の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性C型レクチン（ミンクル）は、主にマクロファージで発現し、様々な刺激およびストレスにさらされると誘導される。齋藤と審良のグループは、MincleがFc受容体共通のガンマ鎖および活性化マクロファージに選択的に会合して炎症性サイトカインおよびケモカインを産生することを示した。ミンクル発現細胞は死細胞の存在下で活性化され、小さな核リボ核タンパク質の成分であるSAP130が、死細胞から放出されるMincleリガンドとして同定された。ミンクルが生体内での細胞死に対する正常な応答に必要であるかどうかを調べるために、マウスに胸腺細胞死を誘導し、好中球の胸腺への一過性浸潤がミンクル特異的抗体の注射によってブロックされることを見出した。こうした結果は、Mincleが非恒常性細胞死を感知し、それによって炎症性サイトカインの産生を誘発して好中球の損傷組織への浸潤を誘発する受容体であることを示唆する。

* 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、病原体やサイトゾルに曝露された宿主由来二本鎖DNAを検出し、I型インターフェロン（IFN）や他のサイトカインを誘導する。審良グループは、二本鎖DNA媒介型I型インターフェロン誘導の制御因子としてインターフェロン誘発三成分モチーフ（TRIM）56を同定した。TRIM56過剰発現は、二本鎖DNA刺激後のIFN-βプロモーター活性化を増強したが、TRIM56ノックダウンはそれを無効にした。TRIM56はSTINGと相互作用し、それをリジン63結合ユビキチン化の標的とした。この改変は、抗ウイルスキナーゼTBK1の動員およびその後のIFN-βの誘導のための前提条件であったSTING二量体化を誘導した。以上より、TRIM56が、二本鎖DNA媒介の自然免疫応答を与えるためにSTINGを調節するインターフェロン誘発性E3ユビキチンリガーゼであることを示している。

* 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.

好中球細胞外トラップ（NET）は、ミエロペルオキシダーゼおよびαデフェンシンなどの抗ウイルス因子を発現するが、抗ウイルス応答におけるNETの関与は不明である。審良グループは、NETsがヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1を捕捉し、ミエロペルオキシダーゼおよびαデフェンシンを介してHIV-1排出を促進することを示した。好中球は、ウイルス核酸を認識するToll様受容体（TLR）TLR7およびTLR8によってHIV-1を検出する。TLR7およびTLR8の関与は、NET形成を引き起こす活性酸素種の生成を誘導し、NET依存性HIV-1排出を導く。しかしHIV-1は、樹状細胞によるインターロイキン（IL）-10のC型レクチンCD209依存性産生を誘導してNET形成を阻害することにより、この応答を妨げる。IL-10がTLR7とTLR8の関与の際に誘導されるNETの活性酸素種依存性の産生を抑制し、その結果、NET依存性HIV-1排出が破壊される。つまり、NET形成は、HIV-1によって妨げられる抗ウイルス応答である。

* 研究成果[2]インフラマソームの形成と炎症

* 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の根底にある機構はほとんど分かっていない。審良グループは、クローン病に關与するAtg16L1が、マウスにおけるエンドトキシン誘発性のインフラマソーム活性化を調節することを示した。Atg16L1欠損は、Atg12-Atg5共分子が単離膜に動員することを妨げ、ホスファチジルエタ

ノールアミンに対する微小管関連タンパク質LC3共分子の喪失をもたらす。その結果、Atg16L1欠損細胞において、オートファゴソーム形成および長命タンパク質の分解の両方が著しく損なわれる。TLR4のリガンドであるリポ多糖で刺激した後、Atg16L1欠損マクロファージは炎症性サイトカインIL-1 β およびIL-18を多量に産生する。これらの結果は、Atg16L1がエンドトキシン誘発炎症性免疫応答の制御を担う自食作用機構の必須成分であることを示す。

* 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はそのアダプターASCとインフラマソームを形成し、その過剰な活性化は炎症性疾患を引き起こす可能性がある。しかしインフラマソーム複合体の集合を制御する機構についてはほとんど知られていない。審良グループは、微小管がNLRP3インフラマソームの集合を媒介することを示した。NLRP3インフラマソームの誘導物質は異常なミトコンドリア恒常性を引き起こし、補酵素NAD⁺の濃度を低下させ、NAD⁺依存性 α -チューブリン脱アセチル化酵素sirtuin2を不活化した。これはアセチル化 α -チューブリンの蓄積をもたらした。アセチル化 α -チューブリンは、ミトコンドリアのダイニン依存性輸送を媒介し、続いて小胞体上のNLRP3へのミトコンドリア上のASCの並列を媒介した。そのため、NLRP3の直接的活性化に加えて、微小管によるシグナル伝達のための最適な配列は、NLRP3インフラマソーム全体の活性化に必要である。

* 研究成果[3] M2マクロファージの新しい知見

* 6. Satoh, Takashi; Takeuchi, Osamu; Vandenberg, 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.

M1またはM2細胞へのマクロファージの分極は、それぞれ細菌性および蠕虫性感染に対する応答のために重要である。ヒストン3 Lys27 (H3K27) 脱メチル化酵素である Jmjd3は、マクロファージの活性化に関与することを指摘されてきた。審良グループは、Jmjd3がM1応答に必要ではないが、蠕虫感染およびキチンに反応するM2マクロファージ分極に必須であることを示した。さらに、Jmjd3 (Kdm6bとしても知られる) は、固有の骨髄マクロファージ分化に必須であり、この機能はJmjd3の脱メチル化活性に依存する。Jmjd3欠損は、限られた遺伝子においてのみH3K27のトリメチル化に影響を及ぼした。その中から、Irf4がM2マクロファージ分極を制御する重要な転写因子をコードすると同定された。以上より、Jmjd3媒介性H3K27脱メチル化が、抗蠕虫宿主応答へのM2マクロファージ分化制御に決定的に重要である。

* 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、タンパク質分解に関与するアダプタータンパク質Trib1がF4/80+MR+組織常在性マクロファージ (M2様マクロファージ) および好酸球の分化に重要であるが、M1骨髄細胞の分化には重要でないことを示した。Trib1欠損は、骨髄、肺および脂肪組織を含む様々な臓器におけるM2様マクロファージの重度の減少を引き起こす。造血細胞中のTrib1を欠くマウスは、正常な食餌を与えても、脂肪分解の増加を伴う脂肪組織量の減少を示す。M2様マクロファージの注入はこうした病態を改善する。高脂肪食に反応して、造血細胞中のTrib1を欠くマウスは、高トリグリセリド血症およびインスリン抵抗性を発現し、炎症性サイトカインの遺伝子誘導が増加する。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制御することによって、脂肪組織の維持および代謝障害の抑制に重要であることを示した。

* 研究成果[4]効果的なワクチンの開発に向けて

* 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、マウス生体において、非標準IkBキナーゼであるTANK結合キナーゼ1 (TBK1) がDNAワクチンのアジュバント効果を媒介し、免疫原性に必須であることを示した。既知のCpGによる自然免疫シグナル伝達がなくとも起こる抗原特異的B細胞およびT細胞の誘導には、プラスミドDNAによる活性化を受けたTBK1依存性シグナル伝達および結果として生じるI型インターフェロン受容体媒介シグナル伝達が必要であった。さらに骨髄移植により、造血細胞におけるTBK1媒介シグナル伝達が抗原特異的BおよびCD4 (+) T細胞の誘導に重要であることを明らかにしたが、非造血細胞TBK1は、CD8 (+) T細胞誘導に必要であった。これらのデータは、TBK1が、造血細胞および非造血細胞を介してDNA活性化自然免疫シグナル伝達を独立に制御することにより、DNAワクチン誘発免疫原性の重要なシグナル伝達分子であることを示唆している。

* 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、マウスでアラム（アルミニウムベースのアジュバント）が細胞死を引き起こし、次いで宿主細胞DNAの放出を引き起こすことで強力な内因性免疫刺激シグナルとして作用することを報告した。さらに彼らは、宿主のDNAシグナル伝達が、アラムアジュバント免疫後にIgEおよびIgG1産生を独立に調節することを示した。彼らは、まず宿主DNAがインターフェロン応答因子3（Irf3）非依存性の機構を介して、IgG1産生を含む初期B細胞応答を誘導することを示した。その一方で、宿主DNAは、Irf3依存性機構を介して、IgEアイソタイプスイッチングおよび末梢エフェクター応答に関連する標準的な2型ヘルパーT細胞応答も刺激することを示唆している。死んでいる細胞から放出された宿主DNAが、アラムアジュバント活性を媒介するダメージ関連分子として作用するという知見は、現在のワクチンの作用機序の理解を高め、新しいアジュバントの設計に寄与する可能性がある。

* 研究成果[5]粘膜免疫学に関する新しい知見

* 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、小腸でToll様受容体5（TLR5）を発現するCD11chiCD11bhi固有層樹状細胞（LPDC）のサブセットを同定した。TLR5リガンドであるフラジェリンによって刺激された場合、TLR5 + LPDCは、腸関連リンパ組織とは無関係の機構によりナイーブB細胞のIgA産生形質細胞への分化を誘導した。さらに、TLR5刺激に依存する機構により、これらのLPDCは、抗原特異的インターロイキン17産生ヘルパーT細胞および1型ヘルパーT細胞の分化を促進した。脾臓DCとは異なり、LPDCはレチノイン酸を特異的に産生した。レチノイン酸は、用量依存的に腸内細菌中のIgA産生細胞の生成および保持を促進し、インターロイキン17産生ヘルパーT細胞の分化を正に制御した。この知見は、LPDCのユニークな特性、および腸における獲得免疫に対するTLR5の重要性を示した。

* 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、共生細菌に由来するアデノシン5'-三リン酸（ATP）が、腸内細菌のサブセット、CD7highCD11clow細胞を活性化し、TH17細胞の分化をもたらすことを示した。無菌マウスは、特異的病原体フリーのマウスと比較して、より薄い固有層TH17細胞を伴い低濃度の内腔ATPを示す。これらの無菌マウスへのATPの全身または直腸投与は、固有層TH17細胞の数の顕著な増加をもたらす。固有層細胞のCD70highCD11clowサブセットは、ATP刺激にตอบสนองしてIL-6、IL-23p19およびトランスフォーミング増殖因子-β-活性化インテグリン-αV、-β8などのTH17発達分子を発現し、共培養したナイーブCD4+T細胞をTH17に誘導した。こうした発見は、健康および疾患におけるTH17分化のための共生細菌とATPの重要性を理解し、TH17細胞が腸固有層に特異的に存在する意義を説明する。

* 研究成果[6]マラリア感染に対する免疫応答

* 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

マラリア寄生虫は増殖に宿主の鉄を必要とするが、宿主鉄の恒常性とマラリア感染への影響はまだ明らかではない。Cobanグループは、鉄を隔離する宿主タンパク質であるリポカリン2（Lcn2）が、ヒトおよびマウスの血液段階のマラリア感染中に豊富に分泌され、マラリア血症、貧血、および宿主の生存に重要であることを示した。感染中、Lcn2は、宿主マクロファージ機能および顆粒球の両方を増強し、網状赤血球症またはP.yoeliiNLの標的細胞である未成熟赤血球の増加を制限する。さらに、Lcn2欠損による慢性鉄不均衡は、マラリア原虫に対する獲得免疫応答の障害をもたらす。すなわち、Lcn2は、鉄のホメオスタシスを維持し自然免疫および獲得免疫応答を促進することにより、抗寄生虫効果を発揮する。

* 13. Zhao, Hong; Aoshi, Taiki et al. Olfactory Plays a Key Role in Spatiotemporal Pathogenesis of Cerebral Malaria. *Cell Host & Microbe* 15:551-563, 2014.

Coban、石井健、吉岡の共同研究グループは、超高磁場MRIと多光子顕微鏡を用いて、脳マラリア感染中のマラリア寄生虫による嗅球の物理的および機能的損傷（嗅覚喪失）を報告した。嗅球を含む小柱毛細血管は、寄生虫の蓄積および細胞の閉塞に続いて微小出血を示し、高熱およびサイトカインストームを起こす。嗅球はケモカインCCL21を上昇させ、その受容体CCR7およびCXCR3の喪失または機能的遮断はCD8 T細胞の活性化および減少ならびに生存期間の延長をもたらす。したがって、嗅覚損失の早期検出および病理学的細胞補充の遮断は、脳マラリアの将来の治療戦略を提供し得る。

* 研究成果[7]トキソプラズマに対する免疫応答

* 14. 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、山本およびStandleyのグループは、リバーズジェネティクスによって多型性の寄生虫由来キナーゼ ROP16欠損型I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、寄生虫誘発Stat3活性化、インターロイキン (IL) 6およびIL-12p40の産生における重大な欠陥を発見した。さらに、哺乳動物細胞におけるROP16 (ROP18ではなく) の過剰発現は、Stat3リン酸化およびStat3依存性プロモーターの強力な活性化をもたらした。さらに、キナーゼ不活性ROP16はStat3を活性化することができなかった。I型とII型のROP16を比較したところ、キナーゼドメインにおける単一のアミノ酸置換がStat3活性化の点で株の相違を決定することを明らかにした。さらに、ROP16はStat3に結合し、この転写因子のリン酸化を直接誘導した。これらの結果は、寄生虫誘発Stat3活性化におけるROP16の必須かつ直接的な必要性、およびII型 ROP16の機能における単一のアミノ酸置換の重要性を明らかにする。

* 15. 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キナーゼが宿主小胞体結合転写因子ATF6βを標的とすることを示した。ROP18 遺伝子の破壊は、I型RH株による急性トキソプラズマ症を大きく阻害する。他の病原因子ROP16キナーゼはN末端部分を介して免疫応答を調節するので、グループは宿主細胞機能の転位におけるROP18のN末端の役割に焦点を当てた。ROP18のN末端伸長は、ATF6βと相互作用し、それを不安定化することによってATF6β依存性病原性に寄与する。ROP18のキナーゼ活性は、ATF6βのプロテアソーム依存性分解および寄生虫毒性にとって必須である。この細胞内病原体に対する耐性におけるATF6βの重要な役割に応じて、ATF6β欠損マウスは、ROP18 欠損寄生虫による感染に対する高い感受性を示す。この結果は、ATF6β依存性免疫応答の妨害が、ROP18によって誘導される新規な病原性機構であることを明らかにしている。

* 16. 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、グアニル酸結合タンパク質 (Gbp) 遺伝子のクラスターが、細胞内寄生虫トキソプラズマに対する宿主細胞性免疫に必要であることを示した。同グループは、標的化された染色体工学によって第3染色体 (Gbpchr3) に位置する6つのGbp遺伝子の全てが欠損したマウスを生成した。Gbpchr3を欠くマウスは、トキソプラズマ感染に非常に高感受性であり、その結果、免疫器官における寄生虫負荷が増加した。さらに、Gbpchr3欠損マクロファージは、トキソプラズマの細胞内増殖のIFN-γ媒介性抑制および寄生虫性液胞へのIFN-γ誘導性p47 GTPアーゼIrgb6の動員に欠陥があった。さらにGbpchr3の一部は、Gbpchr3欠損細胞におけるトキソプラズマに対する防御応答を回復させた。この結果は、Gbpchr3が抗トキソプラズマ反応において、IFN-γ媒介性のIrgb6依存性細胞性自然免疫を制御することにより中心的な役割を果たすことを示唆している。

* 研究成果[8]免疫応答におけるPILRの働き

* 17. Satoh, Takeshi; Arie, 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.

糖タンパク B (gB) は、単純ヘルペスウイルス-1 (HSV-1) による感染に必須の成分である。ヘルペスウイルス進入調節因子 (HVEM) およびネクチン-1などの糖タンパク質 D (gD) と会合するいくつかの細胞レセプターが同定されているが、gB と会合して HSV-1 感染を媒介する特異的分子は解明されていない。荒瀬グループは、ペア型免疫グロブリン様 2 型受容体 (PILR) α が gB に会合し、PILRα で形質導入された細胞が HSV-1 感染に対して高感受性になることを見出した。さらに、HVEM および PILRα の両方を発現するヒト初代細胞の HSV-1 感染は、抗 PILRα 抗体または抗 HVEM 抗体のいずれかによって遮断された。これらの結果は、gB および gD の両方の細胞受容体が HSV-1 感染に必要であり、PILRα が gB と会合する共受容体として HSV-1 感染において重要な役割を果たすことを示す。以上は、HSV-1 感染の根底にある重要な機構を明らかにしている。

* 18. 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.

急性炎症反応は宿主防御において重要であるが、調節不全の炎症は生命を脅かす合併症を引き起こす。荒

瀬グループは、免疫受容体チロシンベースの阻害モチーフ (ITIM) を含有する阻害性受容体であるペア型免疫グロブリン様 2 型受容体アルファ (PILRa) が、炎症時の好中球浸潤を負に制御することを見出した。PILRa ノックアウトマウスは、炎症部位への好中球動員を増加させ、エンドトキシンショックに非常に高感受性であった。PILRa ノックアウト好中球は遊走能が増強され、 $\beta 2$ インテグリンリガンド ICAM-1 との接着が増加した。好中球上に発現した PILRa は、シス中にそのリガンドと構造的に会合し、化学誘引物質による刺激中に PILRa のクラスタリングを生じた。PILRa のクラスタリングは、ITIM 媒介性シグナル伝達を増強し、 $\beta 2$ インテグリンの裏返り活性化を調節した。これらのデータは、炎症応答における好中球動員が PILRa によってインテグリン活性化調節により制御されることを示す。

* 研究成果[9] Regnase-1による免疫制御とmRNA分解

* 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Standleyのグループは、TLR誘導性遺伝子Zc3h12a欠損マウスが重篤な出血性ショックを起こし、ほとんどが12週間以内に死亡したことを示した。また、Zc3h12aノックアウトマウスは血漿細胞の数が大幅に増加し、血漿細胞が肺に浸潤するとともに、血清免疫グロブリンレベルおよび自己抗体産生が増大していた。Zc3h12aノックアウトマウス由来のマクロファージは、TLRリガンドに応答して、インターロイキン (IL) -6およびIL-12p40の産生を非常に増加させた。TLRシグナル伝達経路の活性化は正常であったが、IL6mRNA分解はZc3h12a ノックアウトマクロファージにおいて大きく障害された。Zc3h12aの過剰発現は、その3'非翻訳領域を介してIL6 mRNA分解を促進し、IL6、IL12p40およびカルシトニン受容体遺伝子Calcrを含む遺伝子について3'UTRを有するRNAの不安定化を促進した。以上の結果は、Zc3h12aが、一連の炎症性遺伝子の安定性を直接制御することによって免疫不全を予防する必須RNaseであることを示している。

* 20. 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.

Toll様受容体 (TLR) シグナル伝達は、炎症中のNF- κ Bによる転写を支配する転写因子NF- κ B (IkB) キナーゼ (IKK) 複合体の阻害剤を活性化する。RNase である regnase-1は、サイトカインをコードするmRNAの安定性を制御することによって自己免疫を予防する重要な役割を果たしている。IKK複合体はIL-1受容体 (IL-1R) またはTLRを介した刺激に応答してregnase-1をリン酸化することによりインターロイキン6 (IL-6) のmRNAの安定性を制御することを示した。リン酸化されたregnase-1は、ユビキチン化および分解を受けた。Regnase-1は、より低発現の後にIL-1R-またはTLR-活性化細胞において再発現された。Regnase-1 mRNAは、regnase-1 3'非翻訳領域に存在するステムループ領域を介してregnase-1自身によって負に調節された。以上のデータは、IKK複合体がIkBaをリン酸化し、それによって転写を活性化するが、同時にregnase-1もリン酸化しIL-6 mRNA発現の「ブレーキ」を解放することを示した。

* 21. Uehata, Takuya; Iwasaki, Hidenori; Vandenberg, 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) 不活性化はマウスのT細胞活性化および高免疫グロブリン血症を特徴とする自己免疫疾患の発症につながるが、Regnase-1による免疫調節のメカニズムは不明である。審良グループは、Regnase-1が異常なエフェクターCD4 + T細胞生成細胞を自発的に予防するために不可欠であることを示した。さらにT細胞において、Regnase-1は、c-Rel、Ox40およびIL2を含む一連の遺伝子のmRNAをそれらの3'UTRの切断を介して制御する。興味深いことに、T細胞受容体刺激は、Malt1 /パラカスパーゼによるR111でのRegnase-1の切断をもたらし、Regnase-1による抑制からT細胞を解放する。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安定性を制御するのに重要である。以上より、T細胞におけるRegnase-1発現の動的制御が、T細胞活性化を制御するために重要である。

* 研究成果[10] Arid5aによる免疫制御とmRNA安定化

* 22. Masuda, Kazuya; Ripley, Barry; Nishimura, Riko; Mino, Takashi; Takeuchi, Osamu; Shioi, Go; Kiyonari, Hiroshi; Kishimoto, Tadimitsu. 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-6 mRNAの不安定化による自己免疫を防止するリボヌクレアーゼRegnase-1を除いて、IL-6の転写後調節はほとんど知られていない。岸本グループは、IL-6 mRNAの3'非翻訳領域への結合を介してIL-6を安定化するが、TNF- α mRNAを安定化させないユニークなRNA結合タンパク質として、ATリッチな相互作用ド

メイン含有タンパク質5A (Arid5a) を同定した。Arid5aは、LPS、IL-1 β およびIL-6に応答してマクロファージにおいて増強された。Arid5a欠損は、LPS投与マウスにおけるIL-6血清レベルの上昇を阻害し、実験的自己免疫性脳脊髄炎におけるIL-6レベルおよびTH17細胞の発生を抑制した。重要なことに、Arid5aは、IL-6 mRNAに対するRegnase-1の不安定化効果を阻害した。これらの結果は、Arid5aが炎症プロセスおよび自己免疫疾患の促進において重要な役割を果たすことを示している。

*研究成果[11]自己免疫疾患とTh17細胞

* 23. 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細胞によって分泌される顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) が、C5a刺激マクロファージによるin vitro IL-6産生を増強することを示した。生体内では、SKGマウスにおけるC5a受容体 (C5aR) 欠損は、マンナンまたは β -グルカン処理後のTh17細胞の分化/増殖を阻害し、結果的に関節炎の発症を抑制した。SKGT細胞の移植はTh17細胞の分化/増殖を誘導し、C5aR-十分な組換え活性化遺伝子 (RAG) ノックアウトマウスにおいて関節炎を生じたが、C5aR欠損RAG ノックアウトレシピエントでは生じなかった。生体でのマクロファージ欠損はまた、SKGマウスにおける疾患発症を阻害した。以上のデータは、外因性または内在性の刺激による補体活性化は、ある種の自己免疫疾患およびおそらく微生物感染におけるTh17細胞の分化および増殖を開始し得ることを示唆する。したがってC5aRの遮断は、Th17による炎症および自己免疫疾患を制御するために有用である。

* 24. Nakahama, Taisuke; Kimura, Akihiro; Nam Trung Nguyen; Chinen, Ichino; Hanieh, Hamza; Nohara, Keiko; Fujii-Kuriyama, Yoshiaki; Kishimoto, Tadimitsu. 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.

関節リウマチの発症機序におけるアリルハイドロカーボン受容体 (Ahr) の寄与は解明されていない。岸本グループは、Ahr欠損がリウマチ関節炎のマウスモデルであるコラーゲン誘発性関節炎を改善することを示した。コラーゲン免疫したAhr KOマウスは、IL-1 β およびIL-6のような炎症誘発性サイトカインの血清レベルの低下を示した。これらのマウス由来のリンパ節におけるTh17およびTh1細胞集団は、それぞれ減少・増加したが、制御性T細胞の割合は変化しなかった。興味深いことに、T細胞におけるAhrの特異的な欠損は、コラーゲン誘導関節炎発症を有意に抑制したが、マクロファージにおけるAhr欠損は効果がなかった。これらの知見は、実験的自己免疫性関節炎の発症が、T細胞におけるAhrの存在に依存し、Th1 / Th17バランスがこのプロセスに特に重要であることを示す。

*研究成果[12]神経系による免疫制御に関する新しい知見

* 25. Nakai, Akiko; Hayano, Yuki; Furuta, Fumika; Noda, Masaki; Kazuhiro, Suzuki. Control of lymphocyte egress from lymph nodes through β 2-adrenergic receptors. *Journal of Experimental Medicine* 211:2583- 2598, 2014.

「病気は気から」という言葉があるように、免疫反応は神経系の活動の影響を受けることが長い間考えられてきた。鈴木一博グループは、リンパ球上に発現する β 2-アドレナリン作動性受容体 (β 2AR) が、ケモカイン受容体CCR7およびCXCR4の応答性を変化させることによって、リンパ球のリンパ節からの退脱出を制御することを明らかにした。マウスの炎症モデルにおいて、 β 2ARは、病原性リンパ球の輸送を阻害し、炎症組織に集まるリンパ球の数を減少させることが示された。

*研究成果[13]制御性T細胞に関する新しい知見

26. Wing, Kajsia; 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.

自然由来のFoxp3 + CD4 +制御性T細胞 (Tregs) は、免疫学的自己寛容および免疫恒常性を維持するために必須である。坂口グループは、Tregsにおける細胞傷害性Tリンパ球抗原4 (CTLA-4) の特異的な欠損は、マウスにおける全身リンパ増殖、致死性T細胞性自己免疫疾患および免疫グロブリンEの過剰産生の自発的発生をもたらすこと、また抗がん効果ももたらすことを示した。Treg特異的なCTLA-4欠損は、Tregの生体およびインビトロでの抑制機能、特にTreg媒介性樹状細胞におけるCD80およびCD86発現の抑制制御を損なう。つまり天然のTregは、CTLA-4が抗原提示細胞の他のT細胞を活性化する能力に影響を与えることで免疫応答を抑制することを必要としているのだろう。

* 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.

転写因子Foxp3は、制御性T細胞 (Treg) の発生に必須であるが、その発現だけではTreg細胞系統の樹立には不十分である。坂口グループは、Foxp3の発現とTreg細胞特異的CpG低メチル化パターン確立の2つの独立したプロセスによってTregが発生することを示した。2つの事象は、T細胞受容体刺激によって誘導された。Treg型CpG低メチル化は、胸腺で始まり末梢で進行しFoxp3なしで完全に確立することができた。Foxp3 (+) T細胞がTreg細胞型遺伝子発現、系統安定性および完全抑制活性を獲得するためには、低メチル化が必要であった。したがって、2つの事象が同時に起こったT細胞は、発生学的にTreg系統に落ち着く。このモデルは、Treg細胞の運命および可塑性がどのように制御され、機能的に安定なTregが誕生するかを説明する。

* 28. Maeda, Yuka; Nishikawa, Hiroyoshi et al. Detection of self-reactive CD8+ T cells with an anergic phenotype in healthy individuals. *Science* 346:1536-1540, 2014.

坂口グループは、抗原提示細胞の補助刺激機能を制御することによって、インビトロでTregが自己反応性ヒトCD8 + T細胞をアネルギー (すなわち、抗原再刺激時に低増殖性および低サイトカイン産生) にすることを示した。アネルギーT細胞は表現型が未知であり、同族抗原に対するT細胞受容体親和性において活性化T細胞よりも低く、細胞傷害性Tリンパ球抗原-4 (CTLA-4) を含むいくつかの共阻害分子を発現した。これらの結果を使用して、研究グループは、健康な人において、自己免疫疾患白斑を標的とする皮膚抗原と反応性のアネルギー性T細胞を検出した。以上は、自己免疫T細胞におけるアネルギーのTreg媒介性誘導は、自己寛容を維持するために重要であることを示唆する。

* 研究成果[14]セマフォリンに関する新しい知見

* 29. 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.

白血球の再循環は、適切な免疫応答にとって必須である。しかし、白血球のリンパ管への侵入を調節する分子機構は依然として不明である。熊ノ郷グループは、クラスIIIおよびクラスVIセマフォリンの主要受容体成分であるプレキシンA1が、樹状細胞 (DC) のリンパ管への侵入に必須であることを示した。さらに、Sema6CやSema6DではなくセマフォリンSema3AがDC遊走に必要であり、リンパ芽細胞によって産生されるSema3Aは、移動するDCの後縁でアクチン収縮を促進することを示している。この知見は、セマフォリンシグナルがDC輸送に関与していることを示しているだけでなく、これらの細胞が狭いギャップを通過する際にアクチノシンの収縮を誘導するというこれまで知られていなかったメカニズムを明らかにした。

* 30. 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) が破骨細胞性骨吸収を抑制し、骨芽形成を増加させることによって骨保護効果を発揮することを示した。Sema3Aのニューロピリン-1 (Nrp1) への結合は、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ (ITAM) およびRhoAシグナル伝達経路を阻害することによって核因子- κ Bリガンド (RANKL) 誘導破骨細胞分化の受容体活性化を阻害した。さらに、Sema3AとNrp1の結合は、骨芽細胞を刺激し、標準Wnt / β -カテニンシグナル伝達経路を介して脂肪細胞の分化を阻害した。Sema3a2 / 2miceの骨減少症の表現型は、Nrp1のSema3A結合部位が遺伝的に破壊されたマウスによって再現された。マウスにおける静脈内Sema3A投与は、骨量を増加させ、骨再生を促進する。したがって、Sema3Aは、骨および関節疾患における有望な治療薬になりえる。

* 31. 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り、ヒトでは、Sema4Aの変異が網膜変性疾患に寄与していると考えられている。熊ノ郷グループは、Sema4A遺伝子に対応する突然変異 (D345H、F350CまたはR713Q) を有する一連のノックインマウス系統を作製し、Sema4AF350Cが網膜変性の表現型を引き起こすことを見出した。F350C突然変異は、Sema4Aタンパク質の異常な局在化をもたらし、光受容体の生存に不可欠な分子のエンドソーム配列を損なう結果となる。さらに、タンパク質構造モデリングは、350番目のアミノ酸の側鎖が適切なタンパク質立体配座を保持するために重要であることを明らかにした。さらに、Sema4A遺伝子導入は、Sema4AF350C / F350CおよびSema4A ノックアウトマウスにおける光受容体変性をうまく防止する。したがって、この発見は、ヒトおよびマウスの網膜恒常性におけるSema4Aタンパク質コンフォメーションの重要性を示すだけでなく、網膜変性疾患の新規治療標的を同定したのである。

*研究成果[15]免疫細胞の神経系への通り道の発見

* 32. 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.

神経が免疫応答に影響を及ぼすと考えられてきたが、それに関与する神経免疫相互作用、特に多発性硬化症（MS）などの神経免疫疾患において生じる免疫細胞の血液脳関門通過の調節因子についてはほとんど知られていない。平野と村上のグループは、MSのマウスモデルを用いて、実験的な自己免疫性脳脊髄炎、自己反応性T細胞が第5腰椎を介して中枢神経系にアクセスすることを示した。この場所は、関連する背側血管におけるケモカインCCL20のIL-6増殖依存性の増殖制御によって規定され、脚のヒラメ筋による感覚神経の重力誘発活性化に依存する。尻尾で吊り下げたことによるヒラメ筋収縮の障害は、局所ケモカイン発現を低下させ、第5腰椎における病原性T細胞の侵入を阻止するのに十分であった。これは、局所的な神経免疫相互作用が種々の神経疾患の治療標的を提供できることを示す。

研究成果[16] T細胞活性化および視覚化

33. 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.

T細胞活性化は、T細胞受容体（TCR）、キナーゼ、およびアダプター分子を含むマイクロクラスター（MC）によって媒介される。T細胞MCは、T細胞と抗原提示細胞との界面で免疫学的シナプスの超分子活性化クラスター中心（cSMAC）を形成するように転座するが、T細胞シグナル伝達におけるMC転座の役割は不明である。斉藤グループは、cSMACでのMCの蓄積がT細胞共刺激のために重要であることを発見した。共刺激受容体CD28は、最初にTCRからMCへと協調的に補充され、そのシグナルは、キナーゼPKC θ を用いた会合によって媒介された。cSMACにおけるMCの蓄積は、TCRからのCD28の分離を伴い、その結果、CD28およびPKC θ の両方がcSMACの空間的にユニークなサブ領域に転位した。以上より、共刺激は、MC転座の動的調節を介してcSMACにおける独特な共刺激区画の生成によって媒介される。

34. 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細胞の活性化は、それぞれ一对の補助刺激受容体であるCD28およびCTLA-4によって、正および負に調節される。これらの受容体はリガンド、CD80およびCD86を共有するので、CTLA-4の発現および挙動はT細胞共刺激調節に重要である。斉藤グループが超分子活性化クラスター中心（cSMAC）におけるCD28とのリアルタイム競合におけるCTLA-4の動的挙動を解析したところ、プロテインキナーゼC- θ およびCARMA1スカフォールドタンパク質の脱局所化が起こった。T細胞受容体マイクロクラスターへのCTLA-4転座およびcSMACは、その外部ドメインサイズによって厳密に調節され、cSMACにおける蓄積はその阻害機能に必要である。CTLA-4媒介抑制は、CTLA-4を構成的に発現する制御性T細胞におけるインビトロでのアネルギー誘導によって実証された。これらの結果は、cSMACにおけるCTLA-4媒介性T細胞抑制の動的機構を示す。

*研究成果[17]プラズマ細胞分化に必要なメモリーB細胞因子

* 35. 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、迅速かつ強い2次抗体応答を生成するために不可欠である。IgG特有の細胞質ドメインは、抗原接触経験のあるIgG記憶B細胞の迅速な活性化を引き起こすと考えられる。このモデルを評価するために、黒崎グループは、抗原に遭遇したことのないIgG1B細胞を含むマウスを作製した。抗原経験のあるIgG1記憶B細胞は急速に形質細胞に分化するが、経験のないIgG1B細胞は分化せず、過去の刺激の重要性を示唆した。さらに、抗原経験から生じる転写因子Bach2の減少が、IgG1記憶B細胞が形質細胞に分化する素因に寄与することを示した。

*研究成果[18] B細胞調節機能を制御するカルシウムセンサー

* 36. 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.

免疫細胞中の主なCa²⁺流入経路は、小胞体（ER）からのCa²⁺の枯渇により誘発されるCa²⁺（SOC）

流入である。しかし、B細胞におけるその生理的役割は依然として分かっていない。黒崎グループは、ERカルシウムセンサーSTIM1およびSTIM2誘導SOC流入が、B細胞調節機能にとって重要であることを示した。マウスにおけるSTIM1およびSTIM2のB細胞特異的欠失は、B細胞受容体（BCR）誘導性のSOC流入および細胞分裂に重大な欠陥を引き起こした。しかし、B細胞の分化および抗体応答は影響を受けなかった。注目すべきことに、両方のSTIMタンパク質を欠いているB細胞は、BCR刺激後のT細胞の核因子（NFAT）不活性化のために、抗炎症性サイトカインIL-10を産生しなかった。これは、多発性硬化症のマウスモデルである実験的自己免疫脳脊髄炎の悪化をもたらした。以上のデータは、STIM依存性SOC流入が自己免疫を制限するために必要なB細胞調節機能の重要なシグナルであることを示した。

* 研究成果[19]細胞生物学におけるタンパク機能の解析

* 37. 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.

哺乳動物細胞の分泌およびエンドサイトーシス経路内のオルガネラは酸性化された内腔を有し、そのpHの調節は、細胞タンパク質および脂質の輸送、プロセッシングおよび糖鎖付加ならびにオルガネラの形態的完全性にとって重要である。オルガネラルーメンのpHがどのように調節されているかはほとんど分かっていない。木下グループは、ゴルジ酸性化に關する新規分子を同定した。まずタンパク質輸送の遅延、糖鎖付加の障害およびゴルジ体の分解を示すゴルジ酸性化に欠陥のある突然変異細胞が樹立された。発現クローニングにより、Golgi pHレギュレーター（GPHR）と命名された新規ゴルジ体常在多重膜貫通タンパク質が、突然変異細胞の原因であると同定された。平面の脂質二重層で再構成した後、GPHRは、電圧依存性のアニオンチャンネル活性を示し、これがカウンターイオン電導として機能し得る。すなわち、GPHRは、酸性化の調節を通じてゴルジ体機能を調節している。

* 38. 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.

多くの真核生物のタンパク質は、グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）アンカーを介して細胞表面に結合している。GPIアンカータンパク質（GPI-AP）が小胞体（ER）から細胞表面にどのように輸送されるかはほとんど分かっていないが、GPI部分は選別および輸送のシグナルとして機能すると考えられている。木下グループは、GPI-APのERからゴルジへの輸送に選択的に欠陥がある突然変異細胞を樹立した。グループは、PGAP5と呼ばれる遺伝子を同定した。PGAP5は、二量体含有ホスホエステラーゼファミリーに属し、GPI-AP上のグリカン部分のリモデリングを触媒する。PGAP5触媒活性は、ERからのGPI-APの効率的な排出の前提条件である。これらのデータは、GPIグリカンがER出口シグナルとして作用し、PGAP5によって媒介されるグリカンリモデリングが初期分泌経路におけるGPI-AP輸送を調節することを示唆する。

* 研究成果[20]破骨細胞の制御

39. 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.

石井優グループは、血中に豊富に存在する脂質メディエーターであるスフィンゴシン-1-リン酸（S1P）が、培養中だけでなく生体内でも破骨細胞前駆体の走化性を調節し、骨の恒常性の動的制御に寄与すると報告した。破骨細胞前駆体の性質を有する細胞は、機能的S1P（1）受容体を発現し、インビトロでS1P濃度勾配に沿って走化性を示す。骨組織の生体内二光子イメージングは、強力なS1P（1）アゴニストであるSEW2871が、破骨細胞前駆体の生体内での運動性を刺激することを示した。破骨細胞/単球（CD11b）特異的S1P（1）ノックアウトマウスは、骨表面への破骨細胞付着の増加により骨粗鬆症の症状を示した。これらのデータは、S1Pが破骨細胞前駆体の移動を制御し、骨代謝を動的に調節し、今後の治療標的としての可能性を有することを示した。

* 40. Nishikawa, Keizo et al. DNA methyltransferase 3a regulates osteoclast differentiation by coupling to an S-adenosylmethionine-producing metabolic pathway. *Nature Medicine* 21:281-287, 2015.

石井優グループは、代謝変化を破骨細胞分化に結びつける転写因子としてde novo DNA methyltransferase 3a (Dnmt3a) を同定した。同グループは、破骨細胞形成の必須サイトカインであるRANKLの受容体活性化剤が、代謝シフトを酸化的代謝に誘導し、S-アデノシルメチオニン（SAM）産生の増加を伴うことも発見した。同グループは、Dnmt3aによるSAM媒介DNAメチル化が、抗破骨原遺伝子のエピジェネティックな抑制を介して破骨細胞形成を制御することを見出した。骨ホメオスタシスにおけるDnmt3aの重要性は、Dnmt3a欠損破骨細胞前駆細胞が破骨細胞に効率的に分化しないこと、およびDnmt3aにおける破骨細胞特異的欠損を有するマウスが破骨細胞の数が少ないために骨質量が上昇するという観察によって裏付けられた。さらに、theaflavin- 3, 3'-digallateによるDNAメチル化の阻害は、骨粗しょう症

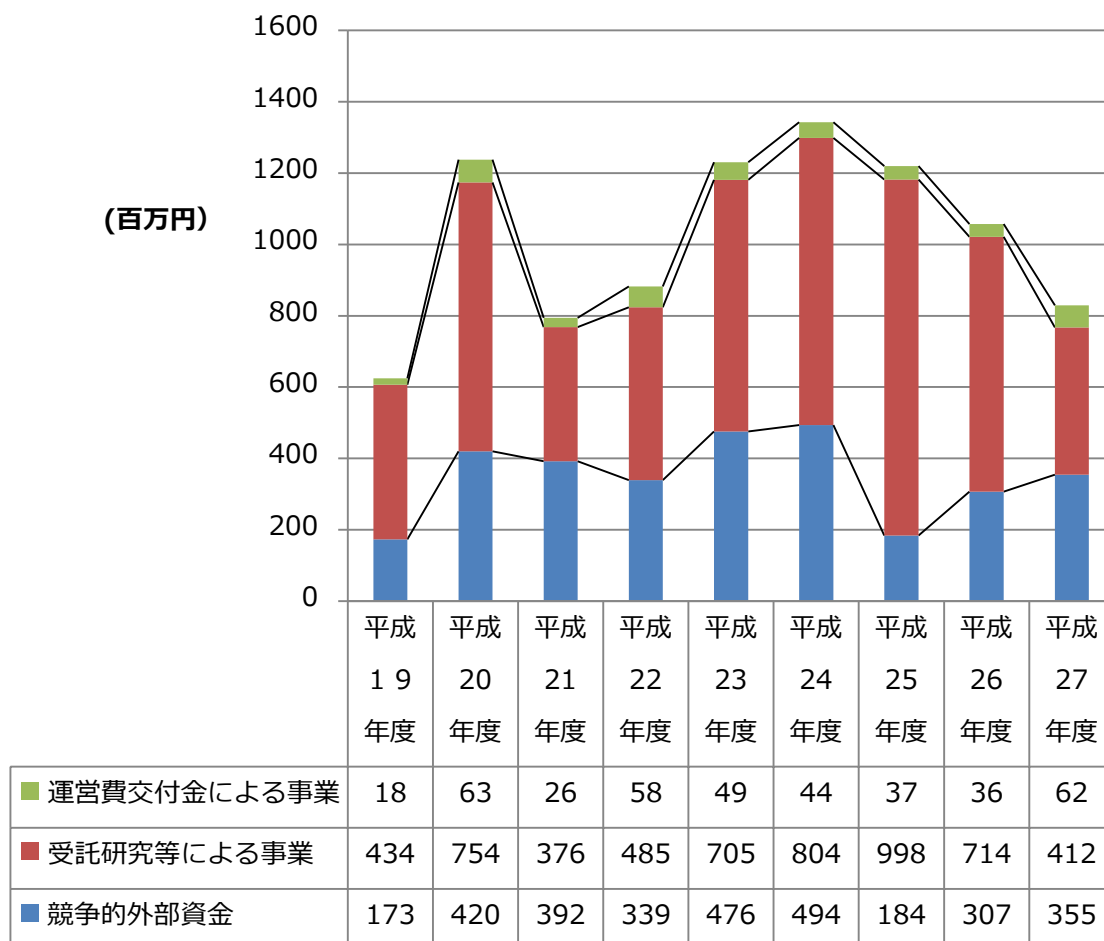
モデルにおける骨損失を無効にした。

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料2-2. 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。

研究プロジェクト費獲得実績の推移



[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
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	2009-2011
HFSP	若手研究者グラント	石井優	36	2011-2013
JSPS	科研費・特別推進研究	審良静男	873	2008-2012

		坂口志文	460	2008-2012
		長田重一	318	2010-2014
		審良静男	564	2015-2019
JSPS	科研費・基盤研究 (S)	黒崎知博	210	2009-2013
		斉藤隆	218	2012-2016
		畑澤順	157	2012-2016
		菊谷仁	210	2008-2012
		斉藤隆	108	2007-2011
		長田重一	169	2015-2019
		菊地和也	219	2013-2017
		黒崎知博	195	2014-2018
JSPS	科研費・若手研究 (S)	菊地和也	106	2008-2012
		竹田潔	115	2007-2011
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 (CREST)	石井健	112	2008-2013
		長田重一	255	2014-2018
		石井優	320	2015-2020
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
AMED	未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業	石井優	360	2015-2018
AMED	革新的先端研究開発支援事業 (AMED-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	2010-2014
		石井優	240	2010-2014
		熊ノ郷淳	246	2012-2017
AMED	次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム(P-DIRECT)	石井優	44	2011-2015
AMED	次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム(P-DIRECT)	坂口志文	110	2014-2015

MEXT	科研費・特定領域研究	齊藤隆	126	2007-2011
	科研費・特定領域研究	竹田潔	110	2007-2011
MEXT	創薬等支援技術基盤プラットフォーム	Daron Standley	98	2012-2016
MEXT	地域イノベーションクラスター事業	石井健	123	2007-2011
MEXT	ターゲットタンパク研究プログラム	石井健	88	2007-2011
MHLW	厚生科研費	石井健	888	2012-2016
		Cevayir Coban	106	2012-2016
		Daron Standley	46	2012-2016
MHLW	受託研究費	坂口志文	110	2014-2016
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
海外	アメリカ国立衛生研究所 (NIH, 米国)	審良静男	215	2012-2017
民間	武田科学振興財団	石井優	30	2013
民間	Bill & Melinda Gates Foundation	Cevayir Coban	11	2008-2009

AMED: 国立研究開発法人日本医療研究開発機構

HFSP: ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム

JSPS: 日本学術振興会

JST: 国立研究開発法人科学技術振興機構

MEXT: 文部科学省

MHLW: 厚生労働省

NEDO: 国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料2-3. 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) 木下タロウ, 国際複合糖質学会賞 (2015).
- 2) 坂口志文, トムソン・ロイター引用栄誉賞 (2015).
- 3) 審良静男, 坂口志文, 石井健, 竹田潔, 逸見弘明, 山本雅裕, トムソン・ロイター高被引用研究者 (2015).
- 4) 長田重一, 米国科学アカデミー外国人会員 (2015).
- 5) 坂口志文, カナダガードナー国際賞 (2015).
- 6) 審良静男, 学士院会員 (2014).
- 7) 柳田敏雄, 日本物理学会名誉会員 (2014).
- 8) 柳田敏雄, 文化功労者 (2013).
- 9) 坂口志文, 米国科学アカデミー外国人会員 (2012).
- 10) 岸本忠三, タイ王国叙勲 (2012).
- 11) 柳田敏雄, 米国生物物理学会フェロー (2011).
- 12) 坂口志文, 朝日賞 (2011).
- 13) 坂口志文, 学士院賞 (2011).
- 14) 審良静男, Jules Hoffmann, 慶応医学賞 (2010).
- 15) 審良静男, Jules Hoffmann, カナダガードナー国際賞 (2010).
- 16) 岸本忠三, 国際臨床免疫学会会長賞 (2010).
- 17) 岸本忠三, 平野俊夫, 日本国際賞 (2010).
- 18) 柳田敏雄, 単一分子生物学の分野における米国ゲノミクス賞 (2010).
- 19) 審良静男, 文化功労者 (2009).
- 20) 審良静男, 米国科学アカデミー外国人会員 (2009).
- 21) 岸本忠三, 平野俊夫, Charles Dinarello, クラフォード賞 (2009).
- 22) 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) 木下タロウ, "Glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins: biosynthesis, transport, shedding and deficiencies", 第23回国際糖鎖学会シンポジウム (2015).
- 2) 坂口志文, カナダガードナー国際賞記念講演 (2015).
- 3) 木下タロウ, "Shedding of Cripto-1 by PGAP6, a membrane-bound, GPI-specific phospholipase A2", ゴードン会議 (2015).
- 4) 竹田潔, "Regulation of antibody responses in the appendix", 第2回微生物へのB細胞の応答に関するシンポジウム (2015).
- 5) 荒瀬尚, "Cellular misfolded proteins complexed with MHC class II molecules are targets for autoantibodies in autoimmune diseases Cassis", 日仏免疫学会議 (2014).
- 6) 黒崎知博, "Mechanisms underlying rapid memory IgG responses", 第2回免疫記憶とワクチンに関する国際フォーラム (2014).
- 7) 齊藤隆, "Direct sensing of nucleotides by T cells induces Th2 differentiation", FASEB 会議 (2014).

- 8) 審良静男, "Regnase-1, an endoribonuclease regulating", 第1回カロリンスカ研-大阪大学合同シンポジウム (2014).
- 9) 石井健, "Experience of clinical development of CpG ODN in vaccine", WHO 健康科学会議 (2014).
- 10) Cevayir Coban, "Host-Pathogen Interactions in the Context of Malaria", 第2回国際分子免疫&免疫遺伝学会議 (2014).
- 11) 審良静男, "Regnase-1, a ribonuclease involved in the immune regulation", ルードヴィヒ講義 (2014).
- 12) 長田重一, "Human Immunology in Health and Disease" クンケル講義, (2014).
- 13) 黒崎知博, "Calcium signaling in B lymphocytes, Keystone Symposia" B細胞会議 (2014).
- 14) 石井優, "S1P-mediated control of bone cell dynamics visualized by intra-vital microscopy", ゴードン会議 (2014).
- 15) 荒瀬尚, "Misfolded proteins complexed with MHC class II molecules are targeted by autoantibodies", 日独免疫セミナー (2013).
- 16) 熊ノ郷淳, "Immune regulation by semaphorins and their receptors", EMBO ワークショップ (2013).
- 17) 岸本忠三, "IL-6: A new era comes for the treatment of inflammatory autoimmune diseases", 第15回国際免疫学会議 (2013).
- 18) 坂口志文, "Plenary lecture: Control of immune responses by regulatory T cells", 第15回国際免疫学会議 (2013).
- 19) 木下タロウ, "Remodeling and function of GPI anchors in protein sorting, trafficking, and dynamics", FASEB 会議 (2013).
- 20) 畑澤順, "Molecular Stroke: another insight on evolving brain infarct based on astrocytic energy metabolism", 脳とPET 国際会議 (2013).
- 21) 竹田潔, "Regulation of gut homeostasis by innate immunity", 第15回国際免疫学会議 (2013).
- 22) 審良静男, "The role of mRNA stability in the immune response", ハーバード医学セミナー (2013).
- 23) 坂口志文, "Regulatory T cells for immune tolerance and homeostasis", ノーベル賞フォーラム (2013).
- 24) 柳田敏雄, "Single molecules in vitro and vivo", ゴードン会議 (2012).
- 25) 審良静男, カナダガードナー国際賞記念講演 (2011).
- 26) 岸本忠三, ガードナーシンポジウム記念講演 (2011).
- 27) 審良静男, "Innate Immune Responses: Pathogen Recognition and Signaling", ノーベル賞フォーラム (2010).
- 28) 審良静男, "Innate Immunity and vaccines", 英国王立アカデミー (2010).
- 29) 岸本忠三, 平野俊夫, クラフォード賞記念講演 (2009).
- 30) 審良静男, "Pathogen recognition and signaling in innate immunity", ダイヤー講義 (2008).

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料2-4. アウトリーチ活動一覧

※以下の表を用いて、平成19～27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	H19年度実績 (件数、回数)	H20年度実績 (件数、回数)	H21年度実績 (件数、回数)
広報誌・パンフレット	0	1	3
一般向け講演会・セミナー	0	0	4
小・中・高向けの授業・実験・実習	0	0	0
サイエンスカフェ	0	0	0
一般公開	0	0	1
イベント参加・出展	0	0	0
プレスリリース	1	32	26

種 別	H22年度実績 (件数、回数)	H23年度実績 (件数、回数)	H24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	16	2	3
小・中・高向けの授業・実験・実習	0	4	2
サイエンスカフェ	3	4	7
一般公開	1	3	5
イベント参加・出展	2	3	4
プレスリリース	20	17	13

種 別	H25年度実績 (件数、回数)	H26年度実績 (件数、回数)	H27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	17	8	17
小・中・高向けの授業・実験・実習	0	0	0
サイエンスカフェ	3	2	2
一般公開	2	2	1
イベント参加・出展	4	3	3
プレスリリース	10	17	10

平成19～平成27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19～27年度に報道された記事（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	日時	媒体名 (新聞、雑誌、テレビ等)	内容概略
1	2009.1.15	朝日新聞、毎日新聞、 読売新聞 他	岸本忠三教授と平野俊夫教授がクラフォード賞を受賞
2	2010.9.8	読売新聞	熊ノ郷淳教授が大阪科学賞を受賞
3	2010.9.11	日本経済新聞	審良静男拠点長が慶応医学賞を受賞
5	2010.11.20	WEDGE	柔軟な人が良い仕事をする(柳田敏雄副拠点長)
6	2010.12.24	読売新聞	骨粗鬆症の新しい治療法(石井優准教授)
7	2011.1.26	日本経済新聞 毎日新聞 他	岸本忠三教授と平野俊夫教授が日本国際賞を受賞
8	2011.3.26	朝日新聞、毎日新聞 読売新聞 他	審良静男拠点長がガードナー国際賞を受賞
9	2011.10.4	朝日新聞、毎日新聞 読売新聞 他	免疫学への多大な貢献(審良静男拠点長)
10	2011.10.6	朝日新聞	今年度のノーベル医学・生理学賞は自然免疫学へ
11	2012.1.1	朝日新聞	朝日受賞者の横顔(坂口志文副拠点長)
12	2012. 3.13	朝日新聞、毎日新聞 日本経済新聞 他	坂口志文副拠点長が学士院賞を受賞
13	2013.6.25	朝日新聞	審良静男拠点長、坂口志文副拠点長が大阪大学特別教授に選出
14	2013.10.26	朝日新聞	柳田敏雄 IFRc副拠点長が文化功労者に選出
15	2014.9.13	朝日新聞 TV ニュース 他	石井健教授が大阪科学賞を受賞
16	2014.9.23	日本経済新聞	免疫制御による癌治療の確立(西川博嘉准教授)
17	2014.10.9	毎日新聞	ノーベル化学賞に貢献した先端技術(柳田敏雄副拠点長)

18	2014.12.13	日本経済新聞 朝日新聞、毎日新聞 他	審良静男拠点長が学士院会員に選出
19	2015.3.26	日本経済新聞 朝日新聞、毎日新聞 TV ニュース 他	坂口志文副拠点長がガードナー国際賞を受賞
20	2016.3.9	日本経済新聞	阪大免疫学、ノーベル賞級学者集う

2) 海外

番号	日時	媒体名 (新聞、雑誌、テレビ等)	内容概略
1	2009.9.9	Nature Spotlight	IFReC: Whole body imaging of the immune system
2	2010.11.16	Nature	Spotlight on Foreign Researchers in Japan (Cevayir Coban)
3	2011.11.1	Science OSAKA IN FOCUS	IFReC: World –Class Interdisciplinary Research on Imaging the Human Immune System
4	2014.2.25	Editors' Choice in Science	Rheumatoid Rescue? (Hisashi Arase)
5	2013.5.13	Chemistry World	Early malaria diagnosis just one day after infection (Cevayir Coban & Nicholas Smith)
6	2013.5.14	HOT Articles in Analyst	Early malaria diagnosis (Cevayir Coban & Nicholas Smith)
7	2014.10.3	Nature Spotlight	IFReC: A stimulating environment for immunology

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料3. 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. Smith, Nicholas I.; Mochizuki, Kentaro; Nioka, Hirohiko; Ichikawa, Satoshi; Pavillon, Nicolas; Hobro, Alison J.; Ando, Jun; Fujita, Katsumasa; Kumagai, Yutaro. Laser-targeted photofabrication of gold nanoparticles inside cells. Nature Communications 5:5144, 2014.

Smith グループは、金イオン溶液注入と集束レーザー誘起による光還元によって、細胞内の正確な位置に金ナノ粒子を作製できることを示した。得られた粒子は純粋な金ナノ結晶であり、2~20nm のサイズ範囲でレーザー焦点領域に分布し、細胞外の金溶液を除去した後もその場所に留まる。同グループは、レーザー光を走査して細胞内に金の文字を書き込むことで、空間的制御の可能性を実証した。ナノ粒子からはプラズモンが強調された分子シグナルが検出されるが、このことは細胞内の分子フィードバックを用いて細胞内の標的とされた位置でのナノ化学プローブとして金粒子の使用を可能にする。このような細胞内粒子生成反応の光制御は、生命をターゲットとしたプラズモニックデバイス作成の道筋を示し、最終的に光学顕微鏡と電子顕微鏡を結びつけ得る。
2. Zhao, Hong; Aoshi, Taiki; Kawai, Satoru; Mori, Yuki; Konishi, Aki; Ozkan, Muge; Fujita, Yukiko; Haseda, Yasunari; Shimizu, Mikiko; Kohyama, Masako; Kobiyama, Kouji; Eto, Kei; Nabekura, Junichi; Horii, Toshihiro; Ishino, Tomoko; Yuda, Masao; Hemmi, Hiroaki; Kaisho, Tsuneyasu; Akira, Shizuo; Kinoshita, Manabu; Tohyama, Koujiro; Yoshioka, Yoshichika; Ishii, Ken J.; Coban, Cevayir. Olfactory Plays a Key Role in Spatiotemporal Pathogenesis of Cerebral Malaria. Cell Host & Microbe 15:551-563, 2014.

Coban、石井健、吉岡の共同研究グループは、実験的脳マラリア (ECM) 中のマラリア原虫により嗅球の物理的および機能的損傷 (嗅覚喪失) が生じることを超高磁場 MRI および多光子顕微鏡法により示した。嗅球を含む小柱毛細血管は、寄生虫の蓄積と細胞の閉塞に続いて微小出血を示し、高熱およびサイトカインストームを示す。この場合、嗅覚はケモカイン CCL21 を上昇させ、その受容体 CCR7 および CXCR3 の喪失または機能不全は、CD8 T 細胞の活性化および動員の減少ならびに生存期間の延長をもたらす。したがって、嗅覚損失の早期検出および病態細胞の遮断は、ECM のための潜在的な治療戦略を提供し得る。
3. Uehata, Takuya; Iwasaki, Hidenori; Vandenbon, 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、異常なエフェクターCD4 + T 細胞生成細胞を自律的に予防するために不可欠であることを示した。さらに、T 細胞において、Regnase-1 は、それらの 3'UTR の切断を介して、c-Rel、Ox40、および Il2 を含む一組の遺伝子の mRNA を制御する。興味深いことに、T 細胞受容体 (TCR) 刺激は、Malt1 /パラカスパーゼによる R111 での Regnase-1 の切断をもたらし、Regnase-1 を介した T 細胞抑制を回避する。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 安定性を制御するために重要である。これらの結果は、T 細胞における Regnase-1 発現の動的制御が、T 細胞活性化を制御するために重要であることを示している。Standley 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へのタグの初期マッピングのために、カリフォルニア大学サンタクルス (UCSC) の手法を用いた。
4. 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、微小管が NLRP3 インフラマソームの集合を調節することを示した。NLRP3 インフラマソームの誘導物質は異常なミトコンドリア恒常性を引き起こし、補酵素 NAD + の濃度を低下させ、NAD + 依存性 α -tubulin deacetylase sirtuin 2 を不活性化した。これはアセチル化 α -チューブリンの蓄積をもたらした。アセチル化 α -チューブリンは、ミトコンドリアのダイニン依存性輸送を媒介し、続いて小胞体上の NLRP3 へのミトコンドリア上の ASC の並置を

媒介した。したがって NLRP3 の直接的活性化に加えて、微小管によるシグナル伝達のための最適な部位の生成は NLRP3 インフラマソーム全体の活性化のために必要である。同グループは、SR-SIM (Carl Zeiss) を用いて、NLRP3 インフラマソームが誘導物質に反応して、小胞体上でミトコンドリア上 ASC の NLRP3 への近接を誘導する微小管の直接観察に成功した。

5. 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、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重要であるが M1 骨髄細胞の分化には重要ではない、タンパク質分解に関与するアダプタータンパク質である Trib1 を同定した。Trib1 欠損は、骨髄、肺および脂肪組織を含む様々な臓器における M2 様マクロファージの重度の減少を引き起こす。造血細胞中の Trib1 欠損マウスは、正常な食餌を与えても、脂肪分解の増加を伴う脂肪組織量の減少を示す。M2 様マクロファージの補充は、病態生を改善する。高脂肪食に反応して、造血細胞中の Trib1 を欠くマウスは、高トリグリセリド血症およびインスリン抵抗性を発現し、炎症誘発性サイトカイン遺伝子が増加した。吉岡グループは、MRI を用いて正常マウスおよび Trib1 欠損マウスの脂肪組織量を解析した。
6. 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、多光子生体顕微鏡法を用いてマウス骨組織中で蛍光標識された成熟破骨細胞をそのままの状態で見視化した。この成熟細胞集団では、異なる運動性と機能を有する細胞を病態生理学的条件に応じて変化する静的な骨吸収細胞 (R) と移動する非骨吸収細胞 (N) の相対比として観察した。同グループは、破骨細胞活性化因子 RANKL の素早い適用が、多くの N タイプ破骨細胞を R タイプに変換し、成熟破骨細胞機能の RANKL 媒介制御における新規な作用点であることも見出した。さらに、RANKL 発現 CD4 + T 細胞のサブセットである Th17 細胞が、細胞接触を介して成熟破骨細胞の迅速な N から R への変換を誘導し得ることを示した。以上の結果は、成熟した破骨細胞の生体での活性に関する新しい知見を提供し、炎症性骨破壊における RANKL 発現 Th17 細胞の役割を解明した。
7. 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.
 科学誌 *Analyst* の表紙を飾ったこの論文では、マウスのマラリア感染後の 7 日間にわたって赤血球と血漿のラマン散乱分光法による測定が行われた。双方のサンプルのラマンスペクトルは、ヘモグロビンおよびヘモゾインの共鳴増強を受けたスペクトルに依存する。血漿サンプルでは、低いヘムバックグラウンドのため、ラマンスペクトルのヘムに基づく変化は、寄生虫レベル 0.2 % というマラリア感染のわずか 1 日後の初期段階で検出することができた。これは既存の方法では検出が困難である。この結果は、血漿分析がマラリアの早期の定量、自動検出、および免疫系に対するマラリア効果を示す血清中ヘムレベルの定量化に重要であることを示す。
8. 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、AP-1 ファミリー転写因子 Jdp2 ノックアウトマウスを作製し、骨代謝だけでなく好中球の分化においても果たす重要な役割を発見した。Jdp2 ノックアウトマウスは、破骨細胞形成不全から生じる大理石骨病様を示した。Jdp2 ノックアウト好中球は形態学的に正常であったが、Ly6G の表面発現、殺菌機能、およびアポトーシスを損なう。また同グループは、ATF3 が好中球分化の阻害剤であり、Jdp2 がヒストンアセチル化の阻害を介してその発現を直接抑制することを見出した。驚くべきことに、Jdp2 ノックアウトマウスは、黄色ブドウ球菌およびカンジダ・アルビカンス感染に対して非常に感受性が高かった。つまり、Jdp2 は破骨細胞および好中球分化を調節することによって、生体での骨恒常性と宿主防御において中心的な役割を果たす。野生型および Jdp2 ノックアウト腹腔好中球における ChIP-seq プロファイルは、Standley のバイオフィオマテイクスグループが分析した。
9. 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、Foxp3の発現とTreg特異的CpG低メチル化パターンという2つの独立したプロセスの組み合わせによって、Tregへの分化が起こることを示した。両方の事象は、T細胞受容体刺激によって誘導された。TregタイプのCpG低メチル化は、胸腺で始まり、末梢で進行し、Foxp3なしで完全に確立することができた。Foxp3 (+) T細胞がTreg型遺伝子発現、系統安定性および完全抑制活性を獲得するためには、低メチル化が必要であった。したがって、2つの事象が同時に起こったT細胞は、Treg系統に発生的に設定される。このモデルは、Tregの運命および可塑性がどのように制御され、機能的に安定なTregを生成するかを明らかにした。DNAメチル化の計算は、東京大学のスーパーコンピュータシステムを用いたバイオインフォマティクス手法により行った。

10. 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.

磁気共鳴イメージング (MRI)は、他の方法では視覚化できない深部組織に関する重要な生体情報を提供する。吉岡と菊地の共同研究グループは、これまで常磁性緩和増強効果に基づいて酵素活性をモニターするためのオフ/オンスイッチング (19) F MRI レポータープローブを開発していたが、MRI プローブは細胞膜に浸透しないため、生きた細胞の生命現象をモニターすることは困難であった。今回共同研究グループは、細胞表面に出た β -ラクタマーゼと特別に設計された (19) F MRI プローブを利用して、生存細胞における遺伝子発現をモニターする新しい (19) F MRI システムを開発した。この系を用いることで、細胞固定を伴わない F MRI により細胞の遺伝子発現が検出された。こうしたイメージング戦略は、生体内での遺伝子発現モニターに有望性であり様々な疾患の診断および治療につながる可能性がある。

11. 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、好中球細胞外トラップ (NET) がヒト免疫不全ウイルス (HIV) -1 を捕捉し、ミエロペルオキシダーゼおよび α デフェンシンを介して HIV-1 排出を促進することを示した。好中球は、ウイルス核酸を認識する TLR7 および TLR8 によって HIV-1 を検出する。TLR7 および TLR8 の関与は、NET 形成を引き起こす活性酸素種生成を誘導し、NET 依存性 HIV-1 排出を導く。しかし HIV-1 は、樹状細胞によるインターロイキン (IL) -10 の C 型レクチン CD209 依存性産生を誘発して NET の形成を阻害することにより、NET に対抗する。IL-10 が TLR7 および TLR8 関与の際に誘導される NET の活性酸素種依存性の産生を抑制した結果、NET 依存性 HIV-1 排除が崩れる。本研究においては、DNA および HIV-1 を含む試料を超高解像度顕微鏡 SR-SIM (Zeiss) に供し、NET を直接観察した。

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 Standley グループは、生化学反応ではなく、確率論的および異質性に基づき、細胞の動的挙動を定量的にモデル化するための手法を開発した。同研究グループは、個々の細胞のレベルで各生化学的数値を 2 進数に減じ、各反応を連続時間確率過程として扱う。このシステムは、各分子状態の連続的な時間経過予測を提供する有限の線形微分方程式の組によって解析的に表現できる。同グループは、いくつかの例を挙げてこのモデルを実証した。

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、転写因子 NF- κ B (I κ B) キナーゼ (IKK) 複合体の阻害剤が、IL-1 受容体または TLR による刺激に応答して Regnase-1 をリン酸化することによって、IL-6 に対する mRNA の安定性を制御することを示した。リン酸化された Regnase-1 は、ユビキチン化され分解を受けた。Regnase-1 は、低発現期間の後に IL-1R-または TLR-活性化細胞において再発現された。

Regnase-1 mRNA は、regnase-1 3'非翻訳領域に存在するステムループ領域を介して Regnase-1 自身によって負に制御された。これらデータは、IKK 複合体が I κ B α をリン酸化し、それによって転写を活性化するだけでなく、Regnase-1 もリン酸化し、それによって IL-6 mRNA 発現に「ブレーキ」を放出することを示している。生化学方程式に基づいて Regnase-1 および IL-6 mRNA の活性を捉える数学モデルが Standley グループによって構築された。

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、負の走化性 (または化学反発) を調節する S1P 受容体である S1PR2 も発現することを示した。OP 陽性走化性は、S1P の最大濃度が低い勾配において顕著であるが、このような挙動は最大 S1P 濃度が高い分野では最小である。この逆の挙動は、S1PR1 アップグレード挙動を無効にするように作用する S1PR2 調節性化学反発作用によって引き起こされる。アンタゴニスト JTE013 による S1PR2 機能の阻害は、OP の局在化を制限し、骨表面に付着した成熟 OC の数を減少させることにより、マウスモデルにおける OP を含む単球様細胞の遊走行動およびマウスモデルにおける骨粗鬆症を変化させた。S1P 依存性走化性の相反する調節は、OP の局在を細かく調節することにより骨のリモデリングを制御する。この制御軸は、OC 依存性の骨リモデリングに影響を及ぼす疾患の治療標的として有望である。
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.
ヒストン 3 Lys27 (H3K27) 脱メチル化酵素 Jumonji domain-3 (Jmjd3) は、マクロファージの活性化に関与している。審良グループは、Jmjd3 が M1 応答に必要な反面、蠕虫感染およびキチンに応答する M2 マクロファージ分化に必須であることを示した。さらに、Jmjd3 (Kdm6b としても知られる) は、骨髄マクロファージの適切な分化に必須であり、この機能は Jmjd3 の脱メチル化活性に依存する。Jmjd3 欠損は、限られた遺伝子においてのみ H3K27 のトリメチル化に影響を及ぼした。それらの中から、Irf4 が M2 マクロファージの分化を制御する重要な転写因子をコードしていると同定された。以上は、Jmjd3 媒介性 H3K27 脱メチル化が、抗蠕虫宿主応答を導く M2 マクロファージ分化の調節に決定的に重要であることを示している。Standley のバイオインフォマティクスグループは、H3K27me3 のゲノムワイド分布を含む ChIP-Seq データを解析した。
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、超分子活性化クラスター中心 (cSMAC) における CD28 とのリアルタイム競合における CTLA-4 の動的挙動を観測しプロテインキナーゼ C- θ および CARMA1 スカフォールドタンパク質の脱局所化を示した。T 細胞受容体マイクロクラスターへの CTLA-4 転座および cSMAC は、その外部ドメインサイズによって厳密に制御され、cSMAC におけるその蓄積はその阻害機能に必須である。CTLA-4 媒介抑制は、CTLA-4 発現した Treg のインビトロにおけるアネルギー誘導によって実証された。以上の結果は、cSMAC における CTLA-4 媒介性 T 細胞抑制の動的機構を示す。単一蛍光分子のリアルタイムイメージングは、同グループが開発した全反射蛍光顕微鏡 (TIRF) によって行われた。
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、クラス III およびクラス VI セマフォリンの主要受容体成分であるプレキシン A1 が、樹状細胞 (DC) のリンパ管への侵入に決定的に関与することを示した。さらにセマフォリン Sema6C でも Sema6D ではなく、Sema3A が、DC 遊走に必要であり、リンパ管で産生される Sema3A は、移動する DC の後縁でアクトミオシン収縮を促進することを示している。こうした発見は、セマフォリンシグナルが DC トラフィッキングに関与することを示すだけでなく、これらの細胞が狭いギャップを通過するときにアクトミオシン収縮を誘導するという、これまで知られ

ていないメカニズムを示している。同グループの実験では、骨髄由来 DC の二次元移動が、共焦点ビデオ顕微鏡法を用いて三次元コラーゲンマトリックスにおいて観察された。

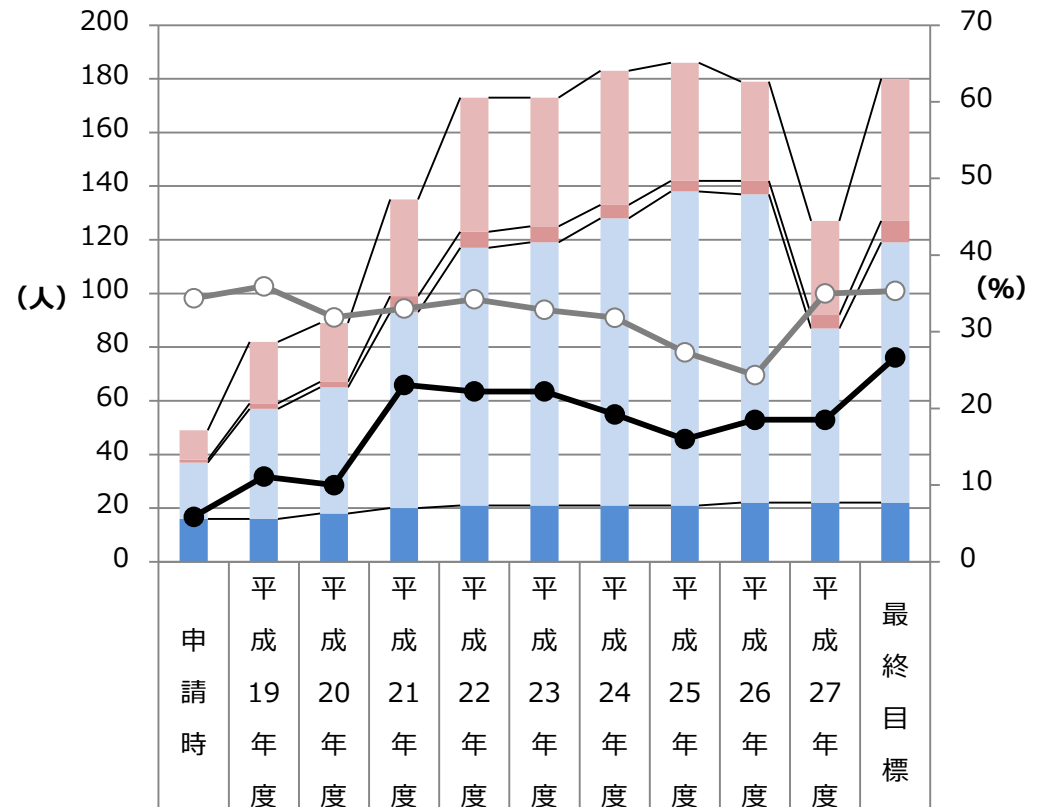
18. Yamamoto, Masahiro; Standley, Daron M.; Kayama, Hisako; Matsuda, Tadashi; Soldati-Favre, Dominique; Takeda, Kiyoshi. A single polymorphic amino acid on Toxoplasma gondii kinase ROP16 determines the direct and strain-specific activation of Stat3. *Journal of Experimental Medicine* 206:2747-2760, 2009.
竹田、山本、Standley の共同研究グループは、多型性の寄生虫由来キナーゼ ROP16 欠損 I 型寄生虫を作製した結果、寄生虫誘導 Stat3 活性化に重大な欠陥が生じ、最終的に感染マクロファージでのインターロイキン (IL) 6 および IL-12 p40 の産生が高まった。さらに、哺乳動物細胞における (ROP18 ではなく) ROP16 の過剰発現は、Stat3 リン酸化および Stat3 依存性プロモーターの強力な活性化をもたらした。さらに、キナーゼ不活性 ROP16 は Stat3 を活性化することができなかった。ROP16 は Stat3 に結合し、この転写因子のリン酸化を直接誘導した。これらの結果は、寄生虫誘導 Stat3 活性化における ROP16 の必須かつ直接的な必要条件、および II 型 ROP16 の機能における単一のアミノ酸置換の重要性を形式的に確立する。本研究における in silico、in vitro および in vivo による ROP16 キナーゼドメインの構造モデリングは、Standley のグループによって構築された。
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.
審良グループは、TLR 誘導性遺伝子 Zc3h12a を欠損するマウスが重度の出血性ショックを起こし、その大部分が 12 週間以内に死亡したことを示した。Zc3h12a ノックアウトマウスはまた、血漿細胞の数が大幅に増加し、血漿細胞が肺に浸潤するとともに、血清免疫グロブリンレベルおよび自己抗体産生が増大していた。Zc3h12a ノックアウトマウス由来のマクロファージは、TLR リガンドに応答して、インターロイキン (IL) -6 および IL-12p40 の産生を劇的に増加させた。TLR シグナル伝達経路の活性化は正常であったが、IL-6 mRNA 分解は Zc3h12a ノックアウトマクロファージにおいて重度に障害された。Zc3h12a は、炎症遺伝子の安定性を直接制御することによって免疫障害を予防するために必須な RNase である。Zc3h12a N 末端ドメインの構造モデリングは Standley のグループによって行われた。
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.
石井優グループは、血中に豊富な脂質メディエーターであるスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) が、実験室系だけでなく生体内でも破骨細胞前駆体の移動を調節し、骨の恒常性の動的制御に寄与すると報告した。骨組織の生体内 2 光子イメージングは、強力な S1P (1) アゴニストである SEW2871 が、破骨細胞前駆体含有モノサイト集団の生体内での運動性を刺激することを示した。破骨細胞/単球 (CD11b) 特異的条件付き S1P (1) ノックアウトマウスは、骨表面への破骨細胞付着の増加により骨粗鬆症の症状を示した。こうしたデータは、S1P が破骨細胞前駆体の移動を制御し、骨代謝恒常性を調節する治療標的になり得る破骨細胞形成における重要な制御点であることを示す。以上の実験のために、同グループは 2 光子生体内骨組織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）

添付資料4-1. 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。

外国人研究者比率とその年次推移



■ その他研究者：外国人	11	23	22	36	50	48	50	44	37	35	53
■ 外国人PI	1	2	2	6	6	6	5	4	5	5	8
■ その他研究者：日本人	21	41	47	73	96	98	107	117	115	65	97
■ 日本人PI	16	16	18	20	21	21	21	21	22	22	22
● 外国人PI比率 (%)	5.9	11.1	10.0	23.1	22.2	22.2	19.2	16.0	18.5	18.5	26.7
○ その他外国人研究者比率 (%)	34.4	35.9	31.9	33.0	34.2	32.9	31.8	27.3	24.3	35.0	35.3

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料4-2. ポスドクの国際公募の実施と応募・採用状況

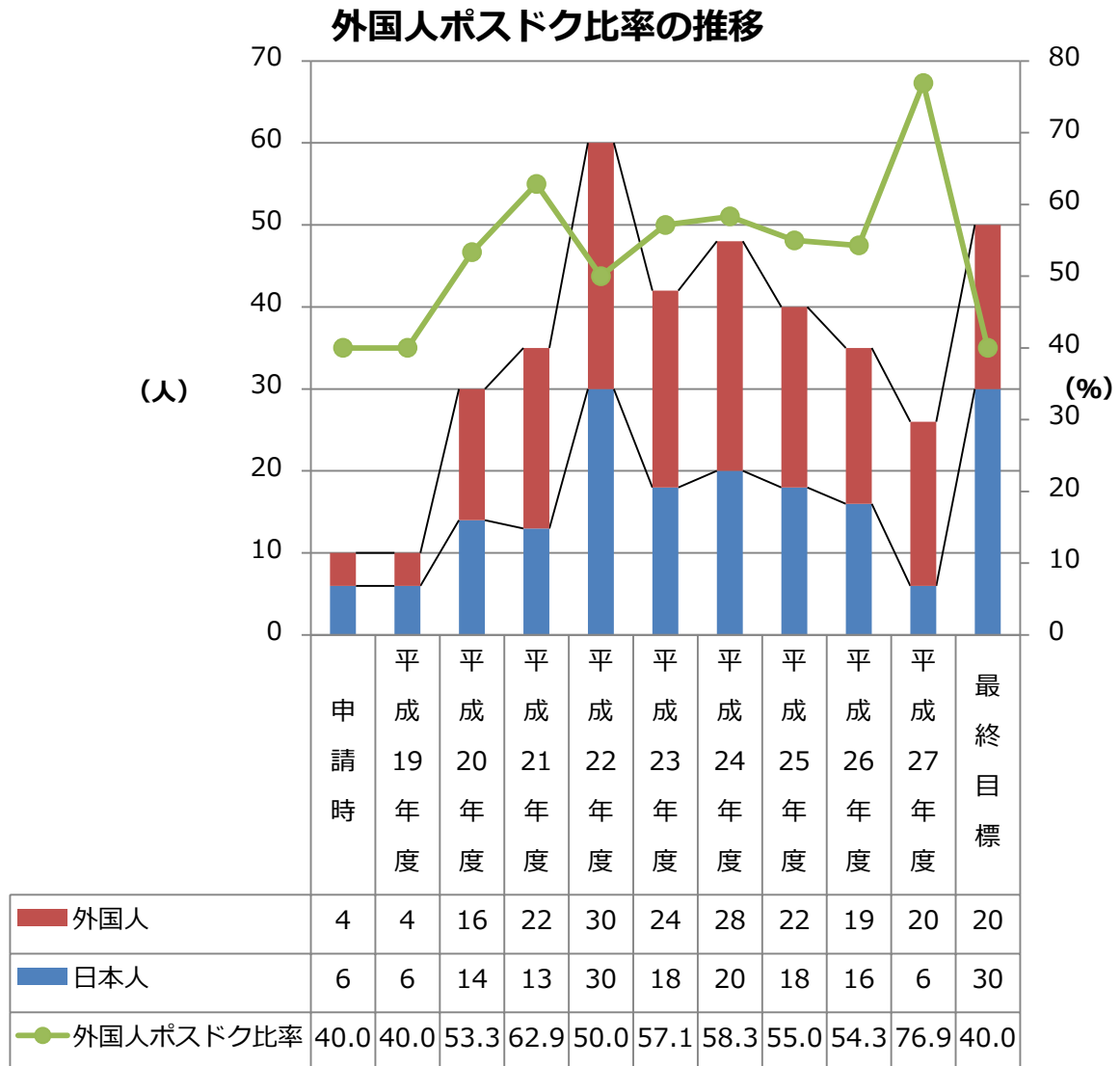
・応募人数、採用人数の欄の下段に<外国人研究者数,%>としてそれぞれ内数を記載すること。

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%>
平成26年度	10 <10, 100%>	5 <5,100%>
平成27年度	12 < 11, 92%>	5 < 5, 100%>

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料4-3. 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。



世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料4-4. ポスドクの国際的就職状況

・1名につき、1行で作成すること。記入欄が足りない場合は、適宜追加してもよい。

日本人ポスドク

拠点所属期間	前職機関・役職(所在国名)	就職先機関・役職(所在国名)
2008.4.1-2009.9.30	京都大学医学研究科AKプロジェクト、研究員 (日本)	日本学術振興会 (京都大学再生医科学研究所)、JSPS 特別研究員 (日本)
2008.10.16-2009.10.15	大阪大学大学院生命機能研究科、特任研究員 (日本)	大阪大学大学院医学研究科、特任研究員
2008.4.1-2011.3.31	京都病院内科・総合内科、医師 (日本)	京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学講座、助教 (日本)
2009.10.16-2011.3.31	大阪大学大学院医学系研究科、特任研究員 (日本)	(株)カン研究所、研究員 (日本)
2008.4.1-2011.3.31	京都大学再生医科学研究所、非常勤講師 (日本)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、特任助教 (常勤) (日本)
2010.4.1-2011.3.31	京都大学大学院工学研究科、大学院生 (日本)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、特任助教 (常勤) (日本)
2010.6.1-2011.6.30	大阪大学微生物病研究所、特任研究員 (日本)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、特任技術職員 (日本)
2010.9.1-2011.6.30	大阪大学附属病院、医員 (医師) (日本)	日本イーライリリー (日本)
2011.4.1-2011.9.30	日本学術振興会(大阪大学蛋白質研究所情報科学)、特別研究員 (DC2) (日本)	Department of Chemical & Biomolecular Engineering, Johns Hopkins University, Post-Doctoral Research Fellow (アメリカ)
2009.4.1-2012.3.31	日本学術振興会(大阪大学大学院医学系研究科)、特別研究員 (PD) (日本)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、特任助教 (常勤) (日本)
2010.4.1-2012.3.31	日本学術振興会 (京都大学大学院医学研究科)、日本学術振興会 特別研究員 (PD) (日本)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、特任助教 (常勤) (日本)
2011.4.1-2012.3.31	大阪大学大学院生命機能研究科、大学院生 (日本)	大阪大学大学院医学系研究科、特任研究員 (日本)
2010.4.1-2012.6.15	カルフォルニア大学サンディエゴ校、博士研究員 (アメリカ)	京都大学ウイルス研究所、助教 (日本)
2011.4.1-2012.7.31	京都大学再生医科学研究所、研究員 (日本)	独立行政法人国立病院機構 大阪南センター腎臓内科、医員 (日本)

2010.4.1-2012.10.15	北海道大学大学院生命科学院、博士後期課程学生（日本）	東京大学医科学研究所、特任助教（日本）
2010.4.1-2012.12.31	武田薬品工業株式会社医薬開発本部臨床企画部門、メディカルライター（日本）	アステラス製薬株式会社、開発職（日本）
2009.4.1-2013.3.31	朝日大学附属村上記念病院内科、助手（日本）	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、特任助教（常勤）（日本）
2009.4.1-2013.3.31	大阪大学微生物病研究所、特任研究員（日本）	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、特任技術職員（日本）
2010.4.1-2013.3.31	大阪大学大学院医学系研究科、大学院生（日本）	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、特任助教（常勤）（日本）
2010.4.1-2013.3.31	名古屋大学大学院理学研究科、特任助教（日本）	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、特任助教（常勤）（日本）
2011.4.1-2013.3.31	岩手医科大学医学部脳神経外科学講座、ポストドクター（日本）	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、特任助教（常勤）
2012.4.1-2013.3.31	大阪大学大学院生命機能研究科、博士課程学生（日本）	日本学術振興会（大阪大学大学院医学系研究科）、JSPS特別研究員（日本）
2010.4.1-2013.3.31	大阪大学大学院生命機能研究科、特任研究員（日本）	大阪大学大学院生命機能研究科、特任研究員、特任助教（常勤）（日本）
2012.4.1-2013.3.31	ロレアルパリ ジャパン、研究員（日本）	大阪大学未来戦略機構 特任助教（常勤）（日本）
2010.4.1-2013.4.15	大阪大学微生物病研究所、特任技術職員（日本）	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、特任技術職員（日本）
2010.1.1-2013.4.30	Paul O' Gorman Leukaemia Research Centre, Division of Cancer Sciences and Molecular Pathology, Section of Experimental Haematology, University of Glasgow, Gartnavel General Hospital（イギリス）	Babraham Institute, Researcher（イギリス）
2010.4.1-2013.5.15	茨城大学フロンティア応用原子科学研究センター、非常勤研究員（日本）	奈良先端科学技術大学院大学、非常勤研究員（日本）
2010.6.1-2013.6.30	オーストリア分子病理学研究所、非常勤研究員（オーストリア）	自然科学研究機構 基礎生物学研究所、研究者（日本）
2011.4.1-2013.11.30	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター 生体防御研究チーム、ジュニア・リサーチ・アソシエイト（日本）	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、寄附研究部門准教授（日本）

2013.4.1-2014.3.31	大阪大学微生物病研究所、 特任研究員（常勤）（日本）	大阪大学医学系研究科医学 専攻、感染症・免疫学講座、 特任研究員（常勤）（日本）
2013.4.1-2014.6.30	京都大学大学院医学研究 科、博士課程大学院生（日 本）	京都大学再生医科学研究 所、特定研究員（日本）
2012.4.1-2014.8.31	大阪大学大学院生命機能研 究科、大学院生（日本）	AbbVie合同会社メディカル サイエンスリエゾン（日本）
2013.4.1-2014.8.31	名古屋大学大学院医学系研 究科医科学専攻、博士課程 大学院生（日本）	大阪大学大学院生命機能研 究科、助教（日本）
2012.4.1-2015.5.31	大阪大学大学院薬学研究 科、大学院生（日本）	金沢大学、研究員（日本）
2011.8.1-2015.7.31	Research Associate, Department of Cell Biology, Johns Hopkins University, (アメリカ)	理化学研究所、技師（日本）
2012.11.16-2015.11.30	Postdoctoral fellow, University of Pennsylvania school of medicine, Dept. of Cell & Developmental Biology, (アメリカ)	金沢大学、助教（日本）

外国人ポスドク

拠点所属期間	前職機関・役職(所在国名)	就職先機関・役職(所在国名)	国籍
2008.3.1-2008.8.15	大阪大学微生物病研究所生体 防御研究部門分子免疫制御分 野、特任研究員（日本）	Department of Microbiology, Yogi vemana University, 准教授（インド）	インド
2008.1.1-2010.2.28	大阪大学大学院医学系研究 科、技術補佐員（日本）	(Pohang University of Science and Technology: POSTECH), Research Assistant Professor (韓国)	韓国
2008.8.1-2010.7.15	ウィスコンシン血液センター 血液研究所、Pre-doctoral Fellow (アメリカ)	St Jude Children's Research Hospital, Postdoctoral Fellow (アメリ カ)	中国
2009.5.16-2010.7.19	Become Japan Corporation, Principal Software Engineer (日本)	(株) ディー・エヌ・エー DeNA Co. Ltd (日本)	アメリカ
2008.3.1-2010.8.30	大阪大学大学院工学研究科、 特別研究員（PD）（日本）	大阪大学大学院工学研究科、 JSPS外国人特別研究員（日 本）	韓国
2008.4.1-2010.8.30	大阪大学大学院医学研究科、 技術補佐員（日本）	理化学研究所、特別研究員 （日本）	韓国
2009.11.1-2010.9.30	大阪大学大学院生命機能研究 科 日本学術振興会外国人特 別研究員（日本）	大阪大学免疫学フロンティア 研究センター、特任助教 （常勤）（日本）	イギリス

2008.11.1-2011.3.31	国立保健院、研究員（韓国）	出産	韓国
2008.4.1-2011.3.31	大阪大学大学院医学系研究科、大学院生（日本）	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、特任助教（常勤）（日本）	中国
2008.4.1-2011.3.31	科学技術振興機構(大阪大学微生物病研究所) JST研究員（日本）	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、特任助教（常勤）（日本）	イギリス
2010.6.16-2011.3.31	日本科学技術振興会（兵庫県立大学）前中センシング総合プロジェクト、研究員（日本）	Xiamen University, Research Fellow（中国）	中国
2010.10.1-2011.8.8	九州工業大学大学院情報科学府 情報科学専攻、博士後期課程学生（日本）	Department of Chemistry, University of Ottawa, Postdoctoral Research Fellow, (アメリカ)	キューバ
2010.8.16-2011.9.30	岡山大学大学院 自然科学研究科、TA（日本）	—	ヨルダン
2009.4.1-2011.10.31	Laboratory of Allergy and clinical Immunology, Department of Life Science, (Pohang University of Science and Technology: POSTECH), Postdoctoral Fellow,（韓国）	(Pohang University of Science and Technology: POSTECH), Postdoctoral Research Fellow（韓国）	韓国
2010.12.1-2011.10.31	University of Ulsan、ポスドク研究員（韓国）	—	韓国
2009.5.16-2011.11.15	Center for High Performance Computing, University of Utah、Visiting Fellow（アメリカ）	National Institute of Biological Resources (NIBR)、研究員（韓国）	韓国
2008.10.1-2012.3.31	東京大学医科学研究所、Postdoctoral Fellow（日本）	Epidemiology and Public Health, Facultad de Medicina Veterinaria, Ibague Colombia, Universidad del Tolima, Assistant Professor（コロンビア）	コロンビア
2010.1.1-2012.3.31	Department of Preventive Veterinary Medicine, Molecular Immunology and Pathogenic Microorganism, Jilin University, Graduate Student（中国）	Jilin University, Changchu, Associate Professor（中国）	中国
2010.4.1-2012.7.31	大阪大学微生物病研究所、特任研究員（常勤）（日本）	—	スリランカ
2009.10.1-2012.7.31	東京大学医科学研究所、Visiting Researcher（日本）	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、特任助教（常勤）（日本）	ベルギー
2011.9.1-2012.9.15	Miller School of Medicine, Diabetes Research Institute、Postdoctoral Fellow（アメリカ）	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、JSPS外国人研究員（日本）	ナイジェリア

2012.8.1-2013.3.31	Guangzhou Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences (GIAT)、Principal Investigator (中国)	—	中国
2009.4.1-2013.3.31	科学技術振興機構(微生物病研究所)、博士研究員(日本)	—	中国
2009.4.1-2013.3.31	Hanoi University of Science、Lecturer (ベトナム)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、特任助教(常勤)(日本)	ベトナム
2010.4.1-2013.3.31	Platform Computing Beijing Branch、Senior 2nd-line Technical Support Engineer and Team leader (中国)	IBM Investment Company Limited、Technical Support Professional (中国)	中国
2009.4.1-2013.3.31	新潟薬科大学 Department of Clinical Pharmacology、Postdoctoral Fellow (日本)	大阪大学大学院医学系研究科、JSPS外国人特別研究員(日本)	インド
2010.9.1-2013.3.31	Max Planck Institute for Infection Biology, Department of Lymphocyte Development、Postdoctoral Fellow (ドイツ)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、特任助教(常勤)(日本)	ドイツ
2009.4.1-2013.3.31	Institute of Pharmacology, Center of Biomedical Medicine and Pharmacology, Medical University of Vienna、大学院生(オーストリア)	—	オーストリア
2011.9.1-2013.6.30	College of Life Science, East China Normal University、大学院生(中国)	—	中国
2010.8.16-2013.8.15	Immunology Division, Indian Institute of Toxicology Research, Scientist (インド)	—	インド
2010.3.1-2013.8.15	Stem Cell and Development Biology, Genome Institute of Singapore、Pre-doctoral Fellow, (シンガポール)	Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health、Researcher (中国)	イギリス
2010.7.16-2013.9.30	Centre of Biological Resources, Teaching Hospital of Nancy/INSERM U724, Cellular and Molecular Pathologies of Nutrition, School of Medicine, University Henri Poincare, Nancy、Research Assistant (フランス)	理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター、研究員(日本)	フランス
2012.7.1-2013.11.15	Department of Chemistry, University of California, Irvine, Postdoctoral Researcher (アメリカ)	九州大学大学院総合理工学研究院、JSPS外国人研究員(日本)	中国
2010.7.1-2013.12.31	大阪大学大学院生命機能研究科 特任研究員(日本)	—	中国
2011.4.1-2014.3.31	Applied Molecular Biology Lab, School of Life Science,	北海道大学、研究員(日本)	インド

	Jawaharlal Nehru University、 大学院生（インド）		
2010.4.1-2014.3.31	大阪大学免疫学フロンティア 研究センター、派遣職員（技 術）（日本）	—	フランス
2011.4.1-2014.3.31	School of Life Sciences, Jawaharlal Nehru University, （インド）	—	インド
2010.4.1-2014.3.31	大阪大学免疫学フロンティア 研究センター、派遣職員（技 術）（日本）	—	フランス
2011.9.1-2014.4.30	九州大学、JSPS外国人特別研 究員（日本）	—	タイ
2008.2.1-2014.5.15	—	北海道大学遺伝子病制御研 究所、博士研究員（日本）	中国
2013.4.1-2014.6.15	大阪大学大学院医学系研究 科、博士課程大学院生（日本）	School of Medicine, University of Pennsylvania Postdoc researcher（アメリ カ）	韓国
2013.1.1-2014.9.30	東京大学大学院新領域創成科 学研究科、特任研究員（日本）	京都大学ウイルス研究所、特 定研究員（日本）	インドネシ ア
2014.4.1-2014.9.30	大阪大学大学院医学系研究 科、助教（日本）	大阪大学大学院医学系研究 科（保健学科）、助教（日本）	台湾
2014.10.1-2014.11.15	大阪大学免疫学フロンティア 研究センター、JSPS外国人特 別研究員（日本）	Dana Farber Cancer Institute, Harvard University Instructor/Research Fellow （アメリカ）	ナイジェリ ア
2011.1.1-2014.12.31	Postdoctoral fellow, Department of Dermatology, Seoul National University College of Medicine, Korea	大阪大学微生物病研究所、特 任研究員（常勤）（日本）	韓国
2011.4.16-2015.1.15	大阪大学免疫学フロンティア 研究センター、外国人招へい 研究員（日本）	Ewha Womans University Mokdong Hospital, Research Professor/Clinical Assistant Professor（韓国）	韓国
2011.4.1-2015.3.31	Postdoctoral Researcher, Department of Microbiology and Immunology National Cheng Kung University, Taiwan	大阪大学免疫学フロンティ ア研究センター、JSPS外国 人特別研究員（日本）	台湾
2012.1.16-2015.3.31	筑波大学大学院生命環境科学 研究科、大学院生（日本）	—	チュニジア
2014.5.1-2015.4.30	大阪大学微生物病研究所、特 任研究員（常勤）（日本）	大阪大学微生物病研究所、 JSPS外国人特別研究員（日 本）	中国
2014.12.16-2015.7.31	Graduate student, University of Texas Medical Branch, USA	—	台湾
2015.2.1-2015.7.31	Ph.D. Student, Middle East Technical University (METU), Turkey	—	トルコ

2015.4.1-2015.10.31	京都大学ウイルス研究所 技術補佐員(日本)	LINE Fukuoka Software, Engineer (日本)	スイス
2014.11.16-2015.11.15	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、JSPS外国人特別研究員(日本)	Novartis, Researcher (スロベニア)	スロベニア
2013.1.16-2015.12.31	-	京都大学ウイルス研究所、特定助教(日本)	中国
2015.4.1-2015.12.31	東京医科歯科大学大学院生命情報科学教育部、博士後期課程大学院生(日本)	National Institutes of Health Postdoctoral fellow (アメリカ)	エジプト

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料4-5. 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

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料4-6. 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
2008年 3月27-28日	WPI IFRcキックオフシンポジウム（大阪国際会議場）	600
2009年 2月12-13日	第2回IFReC国際シンポジウム – Dynamics of Immune Responses –（大阪大学）	400
2009年 3月11日	国際シンポジウム – Frontier Immuno-Imaging – （大阪大学）	60
2009年 3月25-27日	国際シンポジウム – Immune Regulation: Present and Future –（大阪国際会議場）	900
2009年 6月18-19日	SIgN & IFRc合同シンポジウム – Integrating Immune Networks with Immuno-Imaging –（シンガポール）	300
2009年 9月18-19日	IFReC& International Vaccine Institute国際シンポジウ ム – Regulation of Innate Immunity –（ソウル・韓国）	150
2009年 11月6日	国際ワークショップ – Bioinformatics in Immunology – （大阪大学）	80
2010年 6月1-2日	第4回IFReC回国際シンポジウム – Immunology at the Forefront –（大阪大学）	450
2010年 6月17-18日	IFReC& New Zealand immunologists合同ワークショッ プ（大阪大学）	70
2010年 11月3-4日	IFReC& Chinese Society of Immunology合同シンポジ ウム（杭州・中国）	80
2011年 3月1-2日	国際シンポジウム – Towards Comprehensive Understanding of Immune Dynamism 2011 – （大阪大学）	200
2011年 11月16-17日	IFReC&蛋白質研究所合同セミナー – Multilevel Systems Biology: Genomes, Structures, and Networks –（大阪大学）	80
2011年 12月18-20日	IFReC& Institute for Convergent Research Consortium for Immunologic Diseases (CRCID) 合同 シンポジウム（ソウル・韓国）	300
2012年 3月1-2日	The 5 th Immunoparasitology Meeting（大阪大学）	120
2012年 5月22-23日	国際シンポジウム – Dynamism of Immune Reactions & Regulation –（大阪国際会議場）	600
2012年 10月29-31日	国際シンポジウム – Towards Comprehensive Understanding of Immune Dynamism 2012 – （大阪大学）	200
2013年 11月18-20日	国際シンポジウム – Towards Comprehensive Understanding of Immune Dynamism 2013 –	200

2014年 1月15日	Malaria Immunopathology Symposium (大阪大学)	50
2015年 2月22-23日	第6回IFReC国際シンポジウム – Immunology at the Forefront – (グランフロント大阪)	250
2016年 1月21-22日	第7回IFReC国際シンポジウム – Immunology at the Forefront – (グランフロント大阪)	300

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料5-1. ホスト機関による支援の実績

1. ホスト機関からのリソース供与

(1) 資金、人員

※ <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。

(平成19年～平成24年)						
<資金>						(百万円)
年 度	19	20	21	22	23	24
人件費	106.20	318.15	234.83	220.34	335.46	350.60
教員（研究職員）	96.73	283.49	203.22	171.46	217.88	216.02
うち専任	0	0	0	0	53.83	45.39
うち併任	96.73	283.49	203.22	171.46	164.05	170.63
ポスドク	2.11	29.95	31.43	40.80	47.85	55.60
RA等	0.17	0	0	0	0	11.41
研究支援者	0	0	0	0	10.64	10.45
事務職員	7.19	4.71	0.18	8.08	59.09	57.12
事業推進費	253.64	143.03	600.05	268.12	177.22	200.53
旅費	0.77	0.94	0.88	10.27	6.81	4.70
設備備品等費	987.63	691.90	2229.8	33.00	118.93	0.15
研究プロジェクト費	23.24	28.42	27.43	73.12	49.20	44.30
合計額	1371.48	1182.44	3092.99	604.85	687.62	600.28
<人員>						(人)
年 度	19	20	21	22	23	24
人件費	34	36	42	49	66	119
教員（研究職員）	22	29	33	36	38	37
うち専任	0	0	0	0	5	4
うち併任	22	29	33	36	33	33
ポスドク	7	7	8	11	12	12
RA等	4	0	0	0	0	51
研究支援者	0	0	0	0	5	8
事務職員	(1) 1	0	1	(2) 2	(11) 11	(11) 11

(平成25年～平成28年)					
<資金>					(百万円)
年 度	25	26	27	28	計
人件費	358.26	310.46	369.64	358.68	2962.62
教員（研究職員）	226.35	225.00	287.55	275.69	2203.39
うち専任	53.78	23.49	26.90	24.39	227.78
うち併任	172.57	201.51	260.65	251.30	1975.61
ポスドク	32.91	26.58	27.88	26.06	321.17
RA等	21.86	0	0	0	33.44
研究支援者	10.99	8.16	8.44	11.51	60.19
事務職員	66.15	50.72	45.77	45.42	344.43
事業推進費	312.56	235.62	224.18	224.18	2639.13
旅費	4.29	4.65	0.60	0.60	34.51
設備備品等費	0.31	262.41	190.83	205.41	4720.37
研究プロジェクト費	36.61	34.77	63.26	57.37	437.72
合計額	712.03	847.91	848.51	846.24	10794.35
<人員>					(人)
年 度	25	26	27	28	計
人件費	131	78	81	75	711
教員（研究職員）	47	49	54	51	396
うち専任	5	7	7	7	35
うち併任	42	42	47	44	361
ポスドク	12	12	13	9	103
RA等	51	0	0	0	106
研究支援者	7	6	5	6	37
事務職員	(12) 14	(9) 11	(8) 9	(8) 9	(62) 69

(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台分
2輪駐車場（バイク）	9台分

(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-10	9,258	2,544	H21.7.1
IFReC動物実験棟(C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	H26.3.31
生命システム研究棟	145	研究室・実験室	H26.4.1	供用中
脳情報通信融合研究センター	410	M R I 実験室	H25.4.1	供用中
生命動態システム科学研究棟	100	実験室	H27.4.1	供用中

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。

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。

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（1）「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（2）「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（3）「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（4）「業績変動型の年俸制度」（平成26年1月1日）を制定した。

- ・WPI-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）を本格的に稼働させ、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。

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	54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	56人
留学生会館	4人
共同研究員宿泊施設	45人
春日丘ハウス	11人

③ 職員宿舎(大学宿舎)

区分	延べ利用者数
津雲台宿舎	24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
まちかね保育園	1人

⑤ 学内兼任PI研究者のラボスペース

所属部局	ラボ	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	3	柳田研究室	難波研究室	Seymour 研究室	
情報科学研究科	1	松田研究室			
工学研究科	1	菊地研究室			

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
ネットワーク管理室	20

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。

（データビリティ構想）

大阪大学はビッグデータの利活用促進を目指し、2016年4月にデータビリティフロンティア機構を創設した。データビリティ構想の下で大学が持つ知財および科学技術的資産を集めることにより、ビッグデータ社会において主要な役割を果たす。本機構では、データビリティ（利用可能な超大量データを将来にわたり持続可能かつ責任ある形で活用する能力）を通じた新しい科学の方法を探求する。その過程において、人工知能（AI）をはじめとする高度な通信関連技術を駆使し、生命科学、医歯薬学、理工学、人文科学等の科学技術・学術の新たな地平を切り拓き、さらには社会的、公共的、経済的価値の創造を推進するための学際融合研究を推進する。これにより、IFReCでの融合研究を加速し、学際的共創のための新しい機会を提供する。

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料5-2. 「中期目標」・「中期計画」の抜粋

(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
鷺 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**

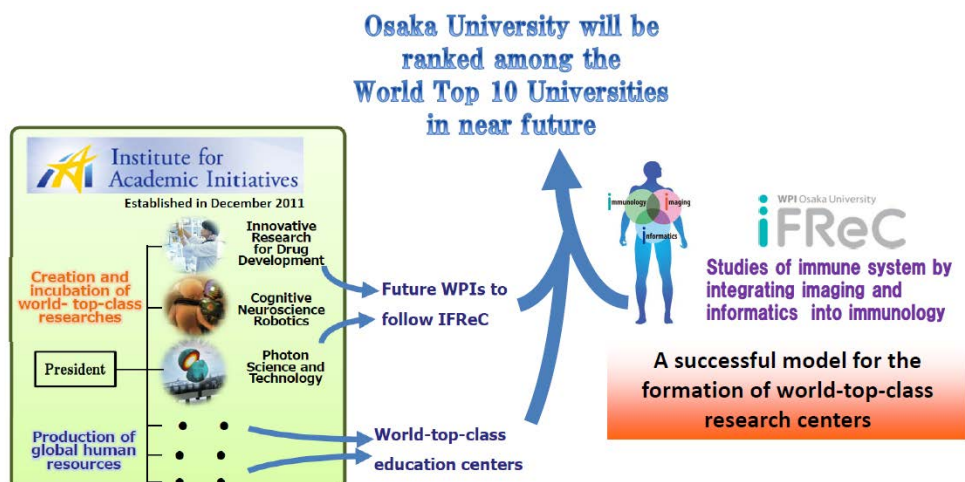
（基盤的研究の充実）

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。

(2) 大阪大学におけるIFReCの位置付け：大阪大学未来戦略機構 (2010-2015)



大阪大学におけるIFReCの位置付け：免疫学は大阪大学の中でももっとも長い伝統を誇る研究分野であり、分野における世界トップの地位*を誇ることから、大学にとって免疫学は非常に重要であり、IFReCはそのシンボルである。IFReCは大学内でも最高レベルの研究機関であり、世界トップレベルの研究センター形成の成功モデルである。そのため、大阪大学が将来世界トップ10入りする目標を達成するためにIFReCが大学をリードしてることが望まれている。

(*トムソン・ロイター社「Essential Science Indicators」による)

大学がIFReCを支援する理由：IFReCが免疫学研究および臨床応用や医薬品開発を含む学際横断的研究を更に推進することが期待される一方で、IFReCの設立により大学内のシステム改革を加速する上で波及効果を生み出している。このことから、大阪大学はIFReCに対して資金及び人事面で支援を行っていく。

大阪大学未来戦略機構：大阪大学の将来の発展に向けた基本戦略を実施し、将来のWPI拠点候補となる世界トップクラスの研究グループを創立し育成する目的で2011年に設立された。機構の理念は、財政改革や教員枠の再配分という経営面での視点をも包括している。大学の財政改革として、基礎研究と人材開発の推進、政府や産業界との研究プロジェクトに伴う間接経費、寄付金や附属病院の利益などの再配分を進めるため、様々な財源の効果的な利用が検討されてきた。教育と研究を発展させるため、学内で最も必要としている部局あるいは優れた将来計画を提案する部局への教員枠の再配分が行われている。そのような部局や機関の長は、配分された枠を自主裁量により利用することができる。

IFReCへの支援：このように、大阪大学はIFReCに対し、主にPIのための教員枠を配分することで引き続き財政的支援を行っていく。予算総額と研究員数は現行のWPIプログラムと同程度を維持していく。

(3) 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

【注釈】**黄色のマーカー部分：WPI 理念に合致した箇所****灰色のマーカー部分：IFReC 支援のための大阪大学の計画****はじめに****抜粋**

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。

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、安全で平穩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—

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料5-3. 女性研究者数の推移

※平成22年度～平成27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	平成 26 年度	平成 27 年度	最終目 標
研究者	35,20.2%	35,20.2%	39,21.3%	35,18.8%	35,19.5%	16,12.5%	38,21%
	173	173	183	186	179	127	180
主任研究者	1,3.7%	1,3.7%	1,3.8%	1,4.0%	1,3.7%	1,3.7%	3,10%
	27	27	26	25	27	27	30
その他の研 究者	34,23.3%	34,23.3%	38,24.2%	34,21.1%	34,22.3%	15,15%	35,23%
	146	146	157	161	152	100	150

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

進展計画 (最終評価用)

ホスト機関名	国立大学法人大阪大学	ホスト機関長名	西尾章治郎
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

※全体を6ページ以内で記載すること。

※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. これまでの成果に基づく中長期的な研究課題・戦略

補助金期間終了後の研究課題・研究戦略におけるチャレンジについて記述すること。新たに設定する拠点の研究課題、あるいは拠点長の交代等の重要な変更事項があれば その戦略的背景についても記述すること。

IFReCは我が国の免疫学研究を先導してきた研究実績をもとに2007年にWPI拠点のひとつとして設立された。そのミッションとして免疫学、イメージング、インフォマティクスの統合による「免疫システムの包括的理解」を目指した研究活動に全力を挙げてきた。その当時の異分野の先端研究を統合した融合研究という考え方は、大変斬新であり、未来志向的な構想であった。それから10年を経た現在では融合研究の重要性は極めて高く、国際科学雑誌の多くの論文がこのような研究の成果で占められている。この間、IFReCにおいて平均引用数38.4およびh-index84に達する1000編以上の論文が発表されるとともに、免疫系における分子及び細胞のシグナル伝達に新たな洞察をもたらす多くの発見がなされた。IFReC設立時、文部科学省がWPI構想において融合研究を重要なミッションとして立ち上げ、その運営を指導したことは国際的に高く評価されている。IFReCはとりわけ医学、基礎免疫学領域で極めて高い水準の研究実績を積み上げており、プログラム委員会においてもWorld Premier Statusに到達したと評価された。

これまで大阪大学の免疫学研究から多くの新規の研究成果、技術革新、知的財産が創出されてきた。ことにIFReCのPIである岸本の研究によって、企業と連携して開発された慢性リウマチ治療薬トシリズマブ（製品名アクテムラ）は世界の医薬品市場で大きな地位を占めている。我が国における研究によってのみ開発された生理活性物質治療薬の第一号であるといわれている。このような実績は海外からも注目され、今やIFReCの免疫学、生物学研究の国際的認知度は極めて高く、国内外の研究者のみならず、国際ビッグファーマからもWPI-IFReCの研究に対して熱い視線が注がれている。

21世紀に入り、先端研究の推進は先進主要各国のみならず、新興国においてもグローバルなレベルで最重要政策の一つとなっている。ドイツのMax Planck研究所を例にとれば、第一に早期に研究水準を高め、さらに将来にわたって持続的に先端研究を推進する仕組みが構築されている。IFReCはこれまでの10年間で免疫学研究の世界のトップグループの研究所の一つとして評価を受けることができているが、我が国のWPIとして、最初の10年間でその役割を完遂したというべきものではない。IFReCの活動を長期的に、ホップ・ステップ・ジャンプの3期としてとらえるべきである。最初の10年間で飛躍的な第一歩を踏み出し、その後もその勢いを継続していくことがより重要である。次の10年間のステップの時期ではトップを走る研究者を支援するとともに、次の新しい目標や課題を的確に定め、その領域への積極的な投資と支援を重ねていくことが重要である。

WPIの延長審査の結果、現状での延長に至らないことから、IFReCは大阪大学の恒久的研究組織として存続することとなった。

1-1 “IFReC、革新的免疫学研究者の揺籃”

IFReCでは、異なる分野のシニア研究者および若手研究者が集結し自らの専門分野を生かしつつ“融合”研究を進めてきた。世界トップクラスの研究者、それを支える充実した施設と効果的な研究支援体制により、ユニークで活気のある研究環境が構築された。ここで育った研究者たちは交流しつつ競争し、常に進化を続ける環境で新たな融合研究に取り組んでいる。いわば、IFReC

がWPI補助金終了後の「基盤を固めて、牙を蓄える」時期において、将来にわたりIFReCおよび免疫学を発展させる人材、特に、バイオインフォマティクス、イメージング技術の強化により融合研究を推進する人材及び国際的に活躍が期待される人材を育成し、活用を行う。若手人材の積極的な登用と流動性をもとに「国際的頭脳循環のハブ」としての使命を果たす。また大阪大学の国際化のためにWPIで育んだ国際化対応システムを普及し、発展を促す。そして我が国のWPIとして一層国際的認知度を高め、我が国の科学水準への信頼を図る。

- 1) **QBICとの連携** 同じキャンパス内でIFReCとQBICの研究者は、免疫学における重要な問題を解決するために連携することができる。最先端のイメージング技術を用いて分子や細胞の時空的および集団的動態観察を行い、集積するビッグデータをコンピュータ支援システム生物学による理論解析して、免疫システム全体像をモデル化する。多様な状況下で様々な要素（分子や細胞）が相互作用することにより免疫システムとそのダイナミクスが生み出される仕組みを理解することができる。このようにして免疫システム動態の制御法の発見ひいては新たな免疫療法の開発に道をひらき、若手研究者らが異なる分野の研究を推進するために、優れた研究環境を提供する。
- 2) **国際的頭脳循環のハブとしての機能確立** 若手研究者にとって国際的頭脳循環の中で優秀な研究者に成熟するためには、研究機関における主任研究者の適切な指導と適切な研究環境が必須である。また、同時に研究者個人の人的ネットワークを拡大し、研究分野においてその研究成果を広報することが求められる。IFReCとして行う協力研究拠点の設置や、広報・アウトリーチ活動等の対外宣伝活動のプロセスでより若手研究者を支援することが必要である。これによりIFReC研究者が他機関で高いポジションに着くことが可能となり、その結果、外部研究者をより一層引き付けることに繋がる。

1-2 革新的免疫療法の創出

IFReCでは、これまで蓄積した研究成果を活用し、大阪大学医学部附属病院との連携によって、研究成果の医学/臨床免疫学への応用展開が次第に加速している。この様なIFReCで得られた免疫制御メカニズムに関する新しい知見の発展・展開・応用は、難病の解明に極めて重要である。生活の質（quality of life）に大きな影響を与える様々な病気を予防し治療することにより、人間福祉に寄与する大きな一歩になる。医学/臨床免疫学への応用を通じて福祉へ貢献することは、基礎研究及び橋渡し研究を推進する若手研究者を育成する実践的なプラットフォームを提供することにつながる。

このような挑戦のためのプロジェクトを以下に記載する。

- 1) **革新的免疫制御技術の開発** 自然免疫系が、様々な病気や症候、例えばがん細胞の転移・浸潤、アレルギー、メタボリックシンドローム、心疾患、自己免疫疾患及び精神疾患などに関与している。IFReCでは、サイトカインmRNAの転写後調節がこのような現象に関与・影響していることを明らかにしており、その成果を自然免疫応答で重要な役割を担う単球・マクロファージの研究に展開している。これらの研究が新たな道を切り拓き、免疫学分野におけるIFReCの国際的優位性をさらに高めていくこととなる。これらの研究成果に基づき、前述の疾患の新たな予防・治療につながる自然免疫制御法の開発を進める。
- 2) **革新的がん免疫療法の開発** がん免疫療法は、がんを攻撃する免疫反応を様々な免疫応答の段階において惹起することで効果を発揮する。最近の臨床研究で、進行がん治療に制御性T細胞（Treg）をコントロールし、エフェクターT細胞を活性化することで、いくつかの免疫治療薬が奏功することが明らかとなっている。選択的にTregをターゲットとすることのできる小分子、あるいは自然免疫を刺激する小分子も新たに発見されていることから、これらを用いた治療への応用を目指している。
- 3) **自己免疫疾患の診断・治療法開発** 厚生労働省が指定する特定疾患のおおよそ3分の1を免疫関連疾患が占める。関節リウマチ治療において、IL-6阻害薬などの抗体医薬が奏功する一方、全身性エリテマトーデス(SLE)や、クローン病などに代表される自己炎症性疾患などその他の自己免疫疾患の治療には大きな進展はない。このような疾患の病態を臨床現場における免疫医学者が集積した患者診断情報をバイオインフォマティクス解析によって分析し、基礎免疫学研究者、創

薬研究者の連携による自己免疫疾患症状の診断や治療効果の評価を通じて新規の抗体医薬品開発のための体制を構築する。

4) 革新的PET/MRおよびPET/CTによる新薬開発の促進 IFReCでは、これまでの基礎研究の成果をもとに、免疫現象に介入する新薬候補化合物が合成されている。新薬候補化合物の前臨床試験を行うための「信頼性 (GLP) 基準」に基づいた小動物用PET/MR施設が大阪大学に設置されている。ここで選別された候補化合物は直ちに、阪大医学部附属病院の治験薬GMPレベルPET施設 (アジアで唯一) で、医薬品第I相臨床試験のヒトへの微量投与PET研究に移される。こうして、投与薬のヒト体内動態が画像化され、医薬品としての適否が極めて早期に判断される。このような前臨床段階と臨床のPET画像研究を組み合わせることによって、免疫治療法に向けた新薬の開発の促進と安全性の向上を図る。

5) 最先端ワクチンの開発 分子設計に基づいた次世代のワクチン開発に対して、IFReCでの研究成果が大きく貢献することが期待される。これには分子免疫学、構造生物学の進歩に基づいた防御抗原探索技術、自然免疫研究成果に基づいた次世代のアジュバント、粘膜免疫研究成果に基づいた粘膜免疫制御技術などが挙げられる。ワクチンのターゲットとなる疾患も、感染症、がん、様々な生活習慣病を包含する広い疾患分野に及ぶ。これらの疾患に対するワクチン開発の研究を大阪大学微生物病研究所、医薬基盤・健康・栄養研究所 (NIBIOHN) およびワクチンメーカーである阪大微生物病研究会と連携して推進する。そのために産学官の共同研究・人材交流を行う。

2. 研究組織運営

2-1. 上記で示した研究戦略・計画を実行するための研究組織運営について記述すること。

- ・ 進展・持続を確保するためのPI構成について[添付様式1]に記載すること。
- ・ 拠点の組織運営図を[添付様式2]に記載すること。

IFReCにはこれまでのWPIとしての運営が優れた実績を上げている。現在の研究体制・運営機構の機能を可能な限り維持し、その長所を十分に活用する。すなわち①拠点長のトップダウン運営、②潤沢な裁量経費の活用、③事務組織に研究マインドを備えたスタッフで構築する企画室を備え、④ほとんどの総務、会計セクションが十分に英語で対応することのできる体制等に関して、引き続き維持していきたい。このような体制を進化させることによって初めて、きわめて質の高い国際性を示すことができる。国際的に高い評価を得ているウインタースクールの運営、国際シンポジウムの開催、大阪大学の国際交流における活動、国際報道などは大阪大学の国際大学ランキングの向上に大きく貢献している。

IFReCは中長期的な研究課題を着実に実行するために、新たなPIの参画を促し、特に基礎研究から、医学、臨床免疫学への応用展開をシームレスに発展させる仕組みを構築する。また、創薬、診断薬等の開発に研究者が関わることにより、各研究者がより社会連携にコミットできる体制を形成する。そのための資金的裏付けを、研究センター自らの努力によって獲得する体制を構築する。

1) 高いポテンシャルをもつPI構成 基礎研究から、医学、臨床免疫学への応用をシームレスに発展させ、また融合研究を一層推進するために新たなPIの参画を促す。特に2017年度より新たに3名を兼任PIとして追加する。(1)岡田 随象 (おかだゆきのり) バイオインフォマティクスを専門としゲノム創薬を研究する若手研究者。35歳で大阪大学医学系研究科教授に就任。ベルツ賞 (二等) 受賞者 (2012年)。(2)山下 俊英 (やました としひで) 損傷神経回路再生の分子機構を解明する神経免疫学でここ数年Nat Medをはじめとするトップジャーナルに論文を連続して発表している。大阪科学賞受賞者(2011年)。(3)長澤 丘司 (ながさわ たかし) 造血幹細胞研究の第一人者。武田医学賞受賞者 (2014年)。加えて若手PIを、後述の新設するテニユアトラック制度により採用する。

2) 優秀な研究者の活用 IFReCの活動が10年を経る中で、優れた若手研究者人材が国内外の大学、研究所、企業等へ羽ばたき、人材の流動化が進んでいる。一方で、PIの平均年齢については上昇傾向がみられる。IFReCでは、単に年齢でその研究者の活動を停止させることのないように配慮する。特に米国では65歳の定年を過ぎても、研究活動の勢いがますます盛んで優れた成果を上げると期待できる研究者には研究環境を提供している。研究の継続性と研究遺産が将来に継承

できることで米国の科学水準が世界のトップを走っているとも言われている。IFReCでは研究者が持続して優れた研究成果を海外のトップジャーナルへ論文発表し、外部資金として1億円/年を獲得することができる場合、研究環境を提供する。一方で、若手PIを専任、兼任PIとして積極的な登用する。このような年齢を超えた人材の活用によって高い研究水準の維持を図ることが重要である。

3) 若手PIを育成するテニュアトラック制度の導入 テニュアトラック制度を導入し、ウインタースクールで形成した人的ネットワークを生かして女性および外国人研究者を中心に広く国際公募によって若手PIを採用する。新規PIに対するスタートアップ支援、既存の異分野融合研究プログラムや若手研究者のための海外渡航支援プログラム等を用いて財政的な支援を行い、IFReCの次世代の中心研究者となる若手PIとして育成する。

4) 医学・臨床免疫学への展開のための企業活力の活用 IFReCの基礎免疫学、医学、臨床医学の水準は非常に高く評価されている。これらの研究成果をより迅速に応用研究へ活かすためには、早期に知財として専門的な観点から実現可能性を検討することが重要である。このため、創薬企業などの専門家とともに研究成果を協議し検討することも一つの方策である。2-2に示す製薬企業との包括連携契約は、より迅速に応用研究を開始するための試みである。大阪大学キャンパス内に共同研究部門、協働研究所等を設置し常駐する産業界の研究者、知財の専門家と迅速に協議する制度（オープンイノベーションラボラトリー）を構築する(2-2参照)。海外の有力な大学の研究所、研究機関ではすでに、幅広く産業界からの人材を受け入れ、国際競争に打ち勝つための戦略が実効を上げている。IFReCの海外協力機関の一つSingapore Immunology Network (SigN)では国際製薬会社のみならず、ネスレなどの食品業界の企業も参加して研究の連携を図っている。このような世界の状況に鑑み、我々の試みについても、さらに多数の産業界の参入を促し、我が国の一大産官学連携拠点とすることを企図している。

5) 国際的な頭脳循環のハブとしての機能強化 世界トップレベルの研究水準を維持するには、海外から、特に若手研究員を積極的に採用し、あるいは国内の研究員が海外経験を積むなどして発想の多様性を確保することが重要である。国際的な頭脳循環のハブとして機能するために、IFReCは海外機関に協力研究拠点の設置を検討している。当該研究拠点の若手研究者交流による相互育成を進め、IFReC研究者の活躍を促す。Max Planck研究所(ドイツ)、La Jolla Institute(米国)、SigN(シンガポール)、Melbourne大学(豪州)は良いパートナーとなる(新規連携契約の検討)。また、国際シンポジウム、ウインタースクールおよび研究者対象のアウトリーチ活動を強化し、IFReCの研究活動、研究者のビジビリティの展開を強化する。

6) 研究支援体制の維持 現在まで企画室の博士号保持者を中心に、様々な研究支援を行っている。IFReCでは後述のように2017年より企業との連携をさらに強化する。特に知財等の企業連携に対する配慮を行う必要がある。また、海外、国内の研究者らとの幅広い連携によりさらに強い競争力を獲得するために、より活性化された頭脳循環のハブとなるべく支援することが重要である。これらを実施するためには、組織の中で研究支援を行う事務職員や技術員などスタッフの人材養成とその活用を推進する。IFReCの国際研究競争の環境で豊富な経験と実績を積んだ人材の中には、産業総研のプランナーとして採用された者、また大阪大学の正規の事務職員として採用された者など、多方面からの要請に応えている。このような活動が実際、若手の人材にモチベーションを与えながら、経験させることで、我が国の人材育成に貢献していることを実感している。

2-2. システム改革を先導する取組・計画

国立大学改革プラン・独立行政法人改革等に関する基本的な方針等への対応、ホスト機関全体を先導する取組の計画及び波及効果・貢献について記述すること(他機関を先導する取り組みの計画および波及効果・貢献等があれば記述すること)。さらに次世代研究者育成・確保の取組み(例えばテニュア・トラック制の導入等)、継続的な実行・検証(PDCA)システム等組織運営の進化を促すシステムへの取り組みについても記述すること。

IFReCの活動は大阪大学のシステム改革に展開されている。3-1で示す「OU(Osaka University)ビジョン2021」における教育のグローバル化、キャンパスライフなどの学習環境の整備、研究におけるクロスポイントによる国際共同研究の促進、リサーチアドミニストレーター(URA)の充実、大阪医歯薬ネットワークによるトランスレーショナルリサーチの事業化推進、アウトリーチ活動の推進、ワンストップによる受け入れ、派遣、交流支援体制の構築と多文化、多言語のグ

ローバルなキャンパス環境の整備など枚挙にいとまがない。引き続き、大阪大学のシステム改革に多大な影響を与えていくことが使命である。特に阪大方式の包括的産学共創の促進において、以下にあげる先導的事例を実施することが、今後の大阪大学にとって「世界最先端研究機構」として新たな競争的研究資金を獲得する上で極めて重要になると考えられる。

新しい枠組みによる企業活力の活用 2017年のWPIプログラムによる補助金終了後においてIFReCとしての運営の主体性および研究者の研究に対する独立性を確保した上で、産学協同の新しい契約形式を通じて企業（中外製薬株式会社）から年間10億円を10年間（2017-2026）に渡って受領する包括連携契約を締結した。これにより、WPI助成終了後のIFReCの継続的発展の基盤が確立された。この契約における企業に対する対価は、開示可能な研究成果に対する優先的開示であり、それに関する共同研究をはじめとして知財化、実施権の申し入れに関する優先権である（First Refusal Right）。この場合重要な点はIFReCの総活動経費における企業提供経費の比率に応じた範囲内に限定することで、研究者の自主的な研究が担保されることである。また、連携企業が選択した課題以外の、その他の大部分の研究課題に対しては、他の企業が共同研究を申し込むことが可能である。IFReCにおいてはこのような他企業との連携、共同研究についても引き続き積極的に受け入れていく方針である。

多くの企業活力を活用するためのオープンイノベーションラボラトリー構想 オープンイノベーションラボラトリーとして、IFReC内あるいは大阪大学内に常駐する企業が、IFReC研究者との共同研究を元に共同研究部門あるいは協働研究所を設置することを促す。IFReCの運営基盤の安定化を図るとともに、多企業との連携も促し、我が国の国立大学としての使命を果たす。

3. ホスト機関における位置付け及びリソース措置

以下の点について、実施期間終了後の取り組みについて記述すること。

3-1. ホスト機関の中長期的展望における拠点の位置付け

ホスト機関長のリーダーシップの下、当該拠点がホスト機関全体の今後の戦略においてどのような位置付けをされているか記述すること。

- ・ 今後の拠点のホスト機関における組織的位置付けが分かる図及び中長期的な計画等の抜粋、あるいはこれらの検討状況等について[添付様式3]に記載すること。

大阪大学は創立90周年に当たる2021年を見据えた第3期中期目標期間の6年間を「進化の期」と位置付け、たゆまぬ自己変革の指針を「OU(Osaka University)ビジョン2021」として策定した。学内と学外を隔てる「壁」、また、学内における部局間の「壁」を取り払い、大学の知を広く世のため人類社会の福祉のために開放することとし、「Open Education」、「Open Research」、「Open Innovation」、「Open Community」、「Open Governance」の5つの「Openness」を基軸に、卓越した知の探求を基礎としながら、学問分野間での知の交差に挑むとともに、社会の多様な担い手と協働することで、「知の協奏（Orchestration）と共創（Co-creation）」の実現を目指す。

Open Research 大阪大学は「Open Research」の考えのもと、世界最高水準の基礎的、基盤的研究や学際融合研究が生み出す多様な知の創出と深化を図る。新領域研究創出するためのインキュベーションとして、異分野複合領域を含めた世界屈指の学術領域を創出するための母体である「世界最先端研究機構」を設置し、卓越した研究力と先端的な設備を備えたIFReCの組織継続を図るとともに、IFReCに続く世界最先端研究拠点形成を行うことが、大阪大学教育研究評議会決定された。企業との連携契約の合意をもとに、大阪大学はWPI支援プログラム期間終了時（2016年度末）までとしているIFReCの設置期限を撤廃し恒久的な研究組織として承認した。IFReCの国際的な発信力、および高い研究力をさらに強化し、大阪大学を代表する研究機関として世界最高水準の研究レベルを維持することを強く期待し、その支援を行う。

Open Innovation 大阪大学はThomson Reuter社の産業界への寄与度を示すThe World Most Innovative Universities(2015年)で日本第1位（世界第18位）に選定されたように、産学連携における先進的な取り組みを行っている。「Open Innovation」においては、大阪大学方式の包括的産学共創の促進を謳い、社会のニーズに基づく新たな基礎研究の課題を発掘し、オープンな知識の相互流動を実現する「University-Industry Co-Creation」を実現する。大阪大学は、IFReCの卓越した研究力と先進性を産業界との連携に生かし「Open Innovation」に対する先導的役割を積極

的に果たすことを強く期待し、医学・臨床免疫学の発展への戦略のための財政的および技術的支援を行う。2-2に記載した企業との連携は、大阪大学にとって、第5期科学技術基本計画で求められる大学に対する企業活力の導入により、大阪大学の限られた運営費交付金の枠を越えてさらに飛躍するためのひとつの施策であり、IFReCにその先導的役割を求めている。

Open Community 大阪大学は文化、言語、ジェンダーを越えた多様性を育むキャンパスを実現するオープンコミュニティの形成を目指している。大学の国際化を支える制度の整備を続けている。IFReCには、国際的な頭脳循環に対する先進的な取組みにより、大学の国際化に寄与することが期待されている。

3-2. 世界トップレベル研究拠点たる活動の進展・持続についてのホスト機関の措置の実行計画（ポジション、財源等の措置）

「世界最先端研究機構（仮称）」に属するIFReCは、さらなる活動の継続を通じて、大阪大学の研究者のみならず、産業界に広く開かれた「Open Innovation」の頭脳循環のハブとして、幅広く活動する。産業界との連携における相当額の外部資金によって、今後のIFReCの研究活動の運営の礎を形成することが可能となる。大阪大学はホスト機関として以下の措置を実行する。

ポストの配分計画（研究部門及び支援部門） 大阪大学はこれまでのIFReC研究支援部門への事務職員等の配分措置（7名）、雇用形態の多様化のためのクロスアポイントメント（混合給与）制度の確立、および、2015年度に措置された外国人研究員に対するテニユアポジション（3名；教授1、准教授2）に関しては継続して支援する。更に、新たに5ポストのテニユア職（そのうち教授2）を措置し、3研究部門を配置する。

共用施設の維持・管理 センター及び共同実験施設における基幹機器や共有機器、感染動物施設の維持経費の支援を検討している。

企業連携によるIFReC運営費用の確保 2-2に記載した企業連携について、2016年5月19日、大阪大学総長は中外製薬株式会社社長と「包括連携契約」を締結した。これによりIFReC運営に必要な財政的基盤を強固にした。次年度以降の資金計画について大筋では順調に経緯しているものの、依然としてWPI拠点として確固たる使命を果たすためには十分でない。企業連携で導入される外部資金には、会計経理上の制約を考慮する必要がある、基礎研究、あるいは大学本来の教育活動、広い意味での社会貢献、大学の国際化推進等に充当する場合の懸念が生じるからである。IFReC国際的頭脳循環のハブとして機能するために、IFReCでの研究活動が、研究者としてのキャリア形成に直接繋がるものでなければならない。外国人研究者に対して着任後速やかに研究を開始し、遺伝子組み換えや動物実験といった各種法令を遵守するための支援を得て、研究費獲得と研究マネジメントの経験・実績を積むことができることが必要である。優秀な研究者をリクルートするためにIFReCの研究活動を広く広報するアウトリーチ活動や、人材ネットワークの場である国際シンポジウムおよびウインタースクールは重要である。これらの研究支援にはURA等の人材確保・育成がカギとなる。IFReCは設立10年を経過した後も持続してWPI拠点としての使命を果たし、医学・臨床免疫学の発展に寄与するために、大阪大学および文部科学省からの財政的支援は大変重要である。

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料1. 主任研究者リスト (進展計画用)

※主任研究者が10名を超える場合は、その数に応じて作成。

※「世界トップレベル」と考えられる研究者については、その氏名の右側に「*」印を付す。

※年齢は、2017年4月1日時点とする。

※進展計画開始時点で、当該構想に参加できないものについては、備考の欄に、参加予定時期を明記する。

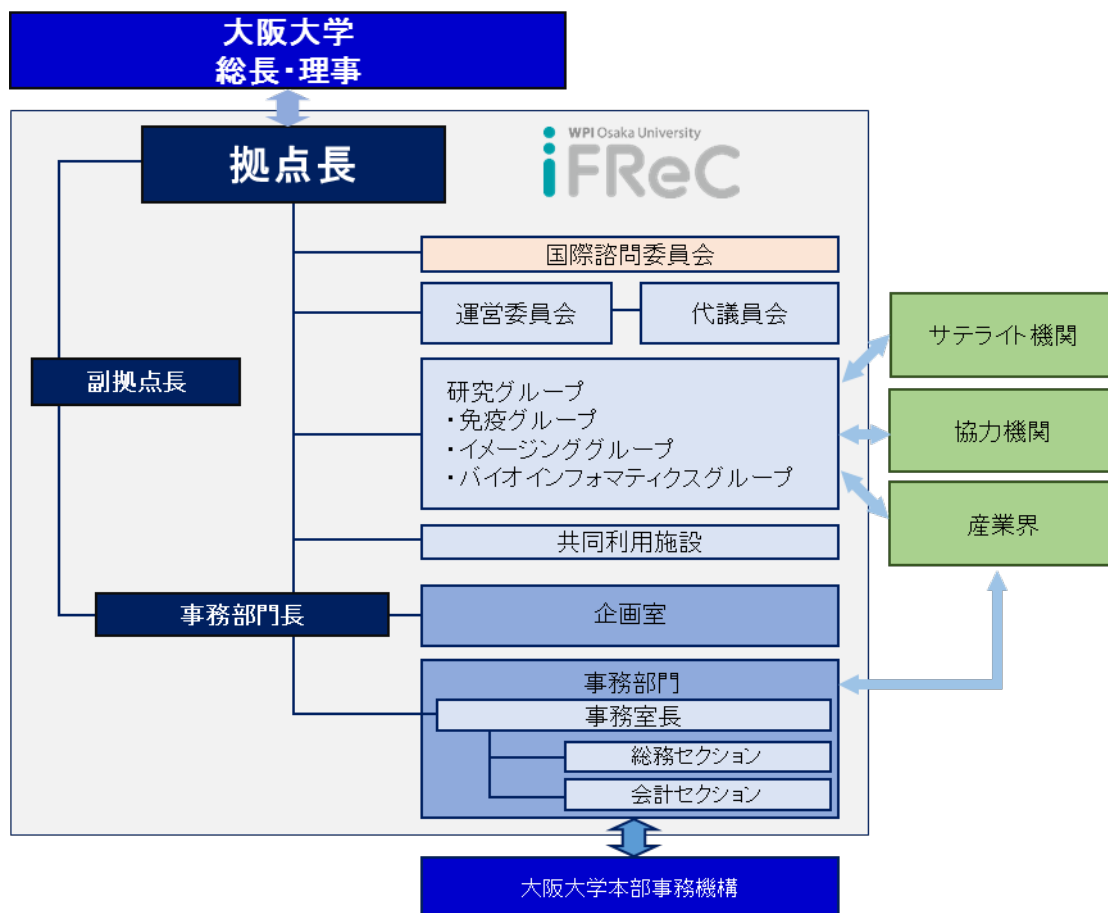
氏名	年齢	現在の所属 (機関、部局、専攻等)	現在の専門 学位	備考 (新規・継続等も記入)
1. 審良 静男	64	大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授・拠点長	医学博士 免疫学	継続
2. 黒崎 知博	61	大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授	医学博士 免疫学 分子生物学	継続
3. 荒瀬 尚	51	大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授	医学博士 免疫学	継続
4. 熊ノ郷 淳	50	大阪大学大学院医学系研究科教授	医学博士 免疫学	継続
5. 竹田 潔	50	大阪大学大学院医学系研究科教授	医学博士 免疫学	継続
6. 石井 健	48	医薬基盤研究所プロジェクトリーダー	医学博士 免疫学 ワクチン学	継続
7. Cevayir Coban	44	大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授	MD, Ph.D 臨床微生物学	継続
8. 鈴木 一博	41	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	継続
9. 山本 雅裕	38	大阪大学微生物病研究所教授	医学博士 寄生虫免疫学	継続
10. Seymour Benjamin John	44	NICT 特別招へい研究員、Wellcome Trust Intermediate Clinical Fellow (Cambridge University)	PhD 神経科学	継続
11. 吉岡 芳親	63	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	継続

12. 畑澤 順	63	大阪大学大学院医学系研究科教授	医学博士 核医学	継続
13. 菊地 和也	51	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	継続
14. 石井 優	43	大阪大学大学院生命機能研究科教授	医学博士 バイオイメージング	継続
15. Nicholas Isaac Smith	42	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	継続
16. 畑 豊	55	兵庫県立大学大学院工学研究科教授	工学博士 情報工学	継続
17. Daron M. Standley	49	大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授	Ph.D 化学	継続
18. 長田 重一	67	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 免疫学	継続
19. 木下 タロウ	65	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	継続
20. 坂口 志文	66	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	継続
21. 斉藤 隆	66	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	継続
22. 菊谷 仁	66	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	継続
23. 岸本 忠三	77	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	継続
24. Fritz Melchers	80	Max Planck Fellow	Ph.D 免疫学	継続

25. 柳田 敏雄	70	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	継続
26. 改正 恒康	57	和歌山県立医科大学先端医学研究所教授	医学博士 免疫学	継続
27. 華山 力成	42	金沢大学医学系免疫学教授	医学博士 細胞生物学	継続
28. 岡田 随象	36	大阪大学大学院医学系研究科教授	医学博士 バイオインフォマティクス	新規
29. 山下 俊英	52	大阪大学大学院医学系研究科教授	医学博士 神経科学	新規
30. 長澤 丘司	56	大阪大学大学院生命機能研究科/医学系研究科教授	医学博士 免疫学	新規
31. 山崎 晶	48	九州大学生体防御医学研究所教授	農学博士 免疫学	新規

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料2. 拠点運営組織図



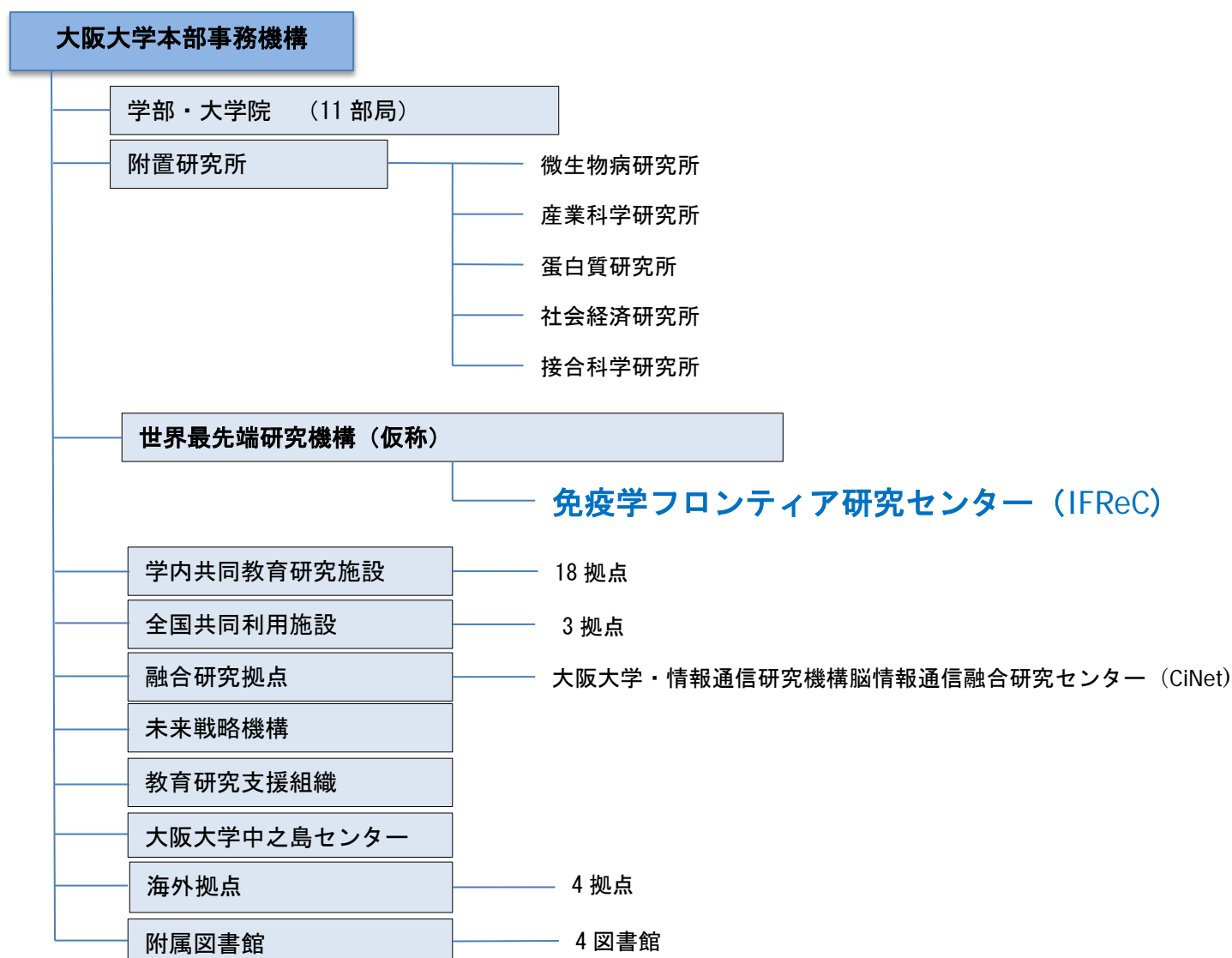
大阪大学は、IFReC研究者が研究に専念できる環境を構築し、諸手続きを簡略化し事務組織を効率化するため、IFReC拠点長にトップダウンの決定を行う権限を与えた。これにより、拠点長が主要な決定を行い、事務部門長は事務部門の管理業務を担うとともにコーディネーターとして、副拠点長と共に拠点長を全面的にサポートしている。年間予算やPIレベルの雇用などの重要事項に関しては、拠点の運営委員会及び代議員会により承認される。企画室は、研究歴を持つ博士号保持者とバイリンガルスタッフから構成され、研究に関わる様々な支援を行っている。シンポジウム、セミナー、アウトリート活動などの企画運営、知的財産関連、組織の安全衛生関連、機器購入関連、産業界との共同研究に係る業務などその支援は多岐にわたっている。

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

添付資料3. ホスト機関における拠点の組織的位置付け

※拠点のホスト機関における組織的位置付けが分かる図及び中長期的な計画等の抜粋、あるいはこれらの検討状況を記載すること。

1. ホスト機関におけるIFReCの組織的位置付け



大阪大学におけるIFReCの位置付け：免疫学は大阪大学の中でももっとも長い伝統を誇る研究分野であり、分野における世界トップの地位を誇ることから、大学にとって免疫学は非常に重要である。2007年にWPI拠点として採択されたIFReCは、世界的にも最高レベルの研究機関として、そのシンボルである。IFReCは免疫学研究および臨床応用や医薬品開発を含む学際横断的研究を更に推進し、大学内のシステム改革を先導してきており、世界トップレベルの研究センター形成の成功モデルである。

大阪大学はWPI支援プログラム期間終了時(2016年度末)までとしていたIFReCの設置期限を撤廃し、新たに設置する「世界最先端研究機構（仮称）」において恒久的な研究組織とすることを予定している。この機構においては、IFReCに続く世界最先端研究拠点が形成されることが期待されている。大阪大学は、OU Vision 2021に掲げる目標を達成するために、IFReCが大学をリードすることを期待している。

2-1 国立大学法人大阪大学中期計画（2016-2021）より、大阪大学内における IFReC の位置付けについての記述を抜粋

（前文）大学の基本的な目標

世界には、民族、宗教、言語、制度、習慣などの多様性が存在する。この多様性は、革新的なイノベーションの創出や心豊かな人類社会の営みにとって不可欠である一方で、時として、グローバル社会の健全な発展にとっての障壁にもなりうる。21世紀の人類は、こうした様々な要因が複雑に絡み合って噴出する社会的問題を解決するとともに、最先端の科学や技術開発がもたらす恩恵等を通して、人間性豊かな社会を構築しなければならない。そしてそれを成し遂げるためには、学問の府である大学が、学問を介して多様な知の協奏と共創の場になることが必須である。未来を切り拓く原動力はここから生まれる。

こうした背景を踏まえ、大阪大学は、その源流である懐徳堂と適塾の精神を継承し、大阪・関西の地から世界に開かれ、世界に貢献する大学として、世界各地より集まる優れた頭脳と才能が互いに切磋琢磨し、その潜在力を最大限に引き出しうる充実した教育研究環境を提供する。新たに構築する教育研究プラットフォームでは、異分野融合による新学術領域の創成や専門分野を超えた能動的な知の統合学修を通じて、様々な要因が複雑に絡み合っている地球規模の社会的問題を独創的なアプローチで解決するとともに、最先端の科学や技術の発展を推進し、人間性豊かな社会の創造に大きく貢献する人材を輩出する。その結果として、グローバル社会の期待に応える世界屈指の研究型総合大学への進化を目指す。

大阪大学は、学問の真髄を究める高いレベルの教育研究を追求するとともに、学問を介して、知識、技能、経験、立場などの多様性を有する人々の相互理解と協働によるコラボレーティブ・イノベーションを推進する。また、「地域に生き世界に伸びる」をモットーとする本学は、国立大学法人としての社会的な責任を自覚し、さらに大阪の市民の力によって生まれた創建の経緯を踏まえつつ、圏内外の市民や行政、経済、産業界などの幅広いパートナーと手を携え、社会とともに歩む大学でありたい。さらに本学は、持続的に発展し活力ある社会を創出するための変革を担う人材の育成や新たな価値の創成といった、グローバル社会が求める負託に応えていくものである。

◆中期目標の期間及び教育研究組織

➤ 中期目標の期間

平成 28 年 4 月 18 から平成 34 年 3 月 31 日までの 6 年間とする。

➤ 研究に関する目標

（1）研究水準及び研究の成果等に関する目標

- ・社会変革をもたらすイノベーションの推進や心豊かで平和な社会の実現のため、学内の多様性を強みとした異分野融合による新たな学術領域の創造、学術研究の推進により、学問の真髄を極める基礎・基盤研究を振興する。

（2）研究実施体制等に関する目標

- ・多様な知の協奏と共創を実現することを目的とした世界屈指の研究型総合大学への進化を可能とするグローバルかつ闊達な研究環境を整備する。
- ・附置研究所・センター等における共同利用・共同研究を通じて大学の研究力向上に寄与するとともに、附置研究所・センター等の昨日を強化する。

➤ その他の目標

（1）社会連携や社会貢献に関する目標

- ・社会ニーズを先取りしたオープンイノベーションを創出すべく、産学官の戦略的かつ包括的な連携を強化
- ・推進し、本学の研究成果を国内外に広く還元することで、グローバル社会が求める責務に応える。
- ・大学知の循環を活発化させるため、大学の知的資源を広く社会に発信し、社会との連携・協働による社会貢献活動を行う。

（2）グローバル化に関する目標

- ・徹底した「国際化」を全学的に断行することで国際通用性を高め、多様な知の協奏と共創を具現化する世界展開力を強化する。

(3) 産業力強化法の規定に基づく出資等に関する目標

- ・ 大学によるイノベーション活動の世界標準化のため、産業競争力強化法に基づく認定特定研究成果活用支援事業者に対して出資並びに人的及び技術的援助等の業務を行うことにより、大学における技術に関する研究成果の事業化及び教育研究活動を活性化させる。

2-2. OU ビジョン 2021 より抜粋



前文略

大阪大学は、創立90周年にあたる2021年を見据えた第3期中期目標期間の6年間を「進化の期」と位置づけ、たゆまぬ自己変革の指針を「OU (Osaka University) ビジョン2021」として、ここに示します。このOUビジョン2021は、大阪大学が国立大学法人として新たな船出を迎える際に宣言した「大阪大学憲章」の基本理念を、第3期中期目標期間において実装することを目的としています。

わが国においてイノベーションが遅々として進まない要因として、組織の内と外の間には立ちはだかる厚い「壁」と、その「壁」の内側で作られる狭い見地に差配されたコミュニティの存在が大きいと考えられます。そこで、OUビジョン2021は、学内と学外を隔てる「壁」、また、学内における部局間の「壁」を取り払い、大学の知を広く世のため、人類社会の幸福のために開放すること、つまり「Openness (開放性)」を基軸とした上で、「Open Education」、「Open Research」、「Open Innovation」、「Open Community」、「Open Governance」の五つの柱から構成されています。大阪大学は、利害や立場を超えたあらゆる可能性の交差 (cross) を実現します。すなわち、自ら誇りとする卓越した知の探求を礎としながら、学問分野間で知の交差に挑むとともに、社会の多様な担い手と協働することで、「知の協奏 (Orchestration) と共創 (Co-creation)」を実現する創発の場へと進化していきます。

中略

➤ Open Research

【ビジョン】

大阪大学は、「オープンリサーチ」の考えのもと、世界最高水準の基礎的、基盤的研究や学際融合研究が生み出す多様な知の創出と深化を通じて、心豊かな人類社会の発展に寄与し、世界的課題解決に貢献することのできる世界屈指の研究型総合大学を目指します。特に、卓越した研究力を有し、先端的な設備を備えた大阪大学が誇る世界トップレベル研究拠点(WPI) および共同利用・共同研究拠点等は、その先導的役割を担います。

近年、超ビッグデータ時代を迎え、ビッグデータの高度な統合利活用と新たな知的価値の創造を通じた安心安全な社会の実現が喫緊の課題となっています。大阪大学のもつ高度な情報関連技術を駆使し、「データビ

リティ」、つまり、「利用可能な超大量データを将来にわたる持続可能性を保持しつつ責任をもって活用すること」による新たな科学の方法を探求します。「データビリティ」は、既存の科学技術・学術の新たな地平を切り拓くと同時に新たな学際融合研究の基盤となります。

これらの研究基盤は、高度な研究マネジメント能力と高い倫理感をもった研究者を多数輩出し、わが国の学術を支える多様な人材が大阪大学に集うための求心力となります。

【目標】

真髄を極めた学術研究の基盤強化と国際化

大阪大学の全学問領域にわたり、基礎的、基盤的研究を推進し、多様な知に耕された社会的土壌を盤石にしていきます。

<アクション>

- ① クロス・アポイントメント制度等を活用した優れた外国人研究者の招へいと国際ジョイントラボ等を紹介した国際共同研究を推進。
- ② 大阪大学・国立研究開発法人情報通信研究機構(NICT)「脳情報通信融合研究センター(CiNet)」における協働促進、および国立研究開発法人理化学研究所「生命システム研究センター(QBiC)」との連携強化により共創研究を推進。
- ③ 人文学・社会科学から自然科学まで、異なる研究分野の研究者連携を促進する学内支援事業「知の共創プログラム」の実施。
- ④ 事務組織とリサーチ・アドミニストレーター (URA) の連携等による競争的資金獲得に向けた支援。

中略

世界最高峰の研究拠点への進化

世界屈指の研究型総合大学に向け、大阪大学の強みと個性を最大限に発揮した世界最高峰の研究拠点を複数形成し、研究活動の多面的・多角的な展開を推進します。

<アクション>

- ① 新領域研究を創成するためのインキュベーションとして、異分野複合領域を含めた世界屈指の学術領域を創成するための母体となる「世界最先端研究機構（仮称）」の設置を検討。
- ② 世界トップレベル研究拠点(WPI)である免疫学フロンティア研究センター (IFReC) の組織継続を図るとともに、第2、第3の世界最高水準の研究拠点を形成。
- ③ 人文学・社会科学的アプローチ、脳・認知科学的アプローチ、光量子科学的アプローチなど多様な方法による異分野の協奏と共創の促進。

中略

未来に輝く若手研究者の育成

大阪大学ひいては世界の将来を担う若手研究者が、ときめきと自由な発想を大切に、自らの研究活動に対して澆刺と挑戦することができる活躍の場を設けます。

<アクション>

- ① 多様な独創的研究を育み、挑戦的な未来を切り拓く研究力の強化と卓越した若手研究者の育成につなげる学内支援事業「知の共創プログラム」を実施。
- ② リーダーシップのあるグローバル人材育成のために、卓越研究員制度等の人材発掘支援プロジェクトを活用し、自ら研究を推進する若手研究者の育成。
- ③ 「データビリティフロンティア機構」におけるオン・ザ・ジョブ・トレーニングにより、データビリティに基づいた科学の推進を実践できる人材の育成。

中略

➤ Open Innovation

【ビジョン】

人類が抱えるグローバルで複合的な課題を解決し、より良き未来社会を構築する鍵は、オープンイノベーションの推進です。大阪大学は、世界でトップクラスのイノベティブな大学として、さらに先進的な産学連

携に取り組みます。

大阪大学は、従来の産学連携のスタイルをパラダイムシフトさせ、新たな社会的価値の創出を目指した「産学共創」として、技術やサービスの創出だけでなく、それらのユーザーを視野に入れた国内外の異業種や異分野の協働にまで視野を広げていきます。多様な想いや願望が交差することによって新たな社会的課題が生まれ、またその解決策を社会に提示していくことで新たなシステムを構築するオープンイノベーションの新しいステージに、大阪大学は果敢に挑戦します。

大阪大学が推進する「産学共創」は、参画するすべての人々の豊かな才能、着想、さらには感性の相互啓発を可能とします。それは、真に「何をすべきか」を考えられる「What to do 重視の人材」を生み出し、社会と大学の間で人と価値の循環を創出するものとなります。

【目標】

大阪大学方式の包括的産学共創の促進

社会のニーズに基づく新たな基礎研究の課題を発掘し、オープンな知識の相互流動を実現する

「University-Industry Co-Creation」の標語のもと、大阪大学方式のオープンイノベーション型産学共創を推進します。

＜アクション＞

- ① 大阪大学オリジナルの「共同研究講座」や「協働研究所」のさらなる前進。
- ② 大阪大学の独創的研究・技術シーズの発掘、基礎研究の段階からの包括的な産学共創の推進。
- ③ 人文学・社会科学分野の研究者、女性研究者等の参画による新たなオープンイノベーションの展開。
- ④ 革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM)の推進によるイノベーション創出拠点形成の強化。

大阪医歯薬ネットワークによるトランスレーショナルリサーチの事業化推進

大阪に拠点を置く医薬品、医療機器メーカー、医薬基盤研究所等と連携し、基礎研究から製品化へのトランスレーショナルリサーチを実施します。また、早期薬事承認による医歯薬研究成果の産業化を目指します。

＜アクション＞

- ① 道修町をはじめ大阪に拠点を置く医薬品メーカーや医療機器メーカー各社と基礎研究段階からの包括的共同研究の実施。
- ② 臨床研究中核病院、関西圏国家戦略特別区域の活用による早期薬事承認による医歯薬研究成果の産業化。
- ③ 未来医療開発部（医学部附属病院）、近未来歯科医療センター（歯学部附属病院）を拠点とした関連企業との産学共創の強化、および先進医療の開発と実践。

中略

➤ Open Community

【ビジョン】

「知の社交空間」としての大学は、地域社会やグローバル社会に開かれ、知が自由に往来する場です。大阪大学は、そのモットーである「地域に生き世界に伸びる」を実践していくために、多様な知と人材が交差し、新たな価値を創出できるオープンコミュニティを創出します。

懐徳堂と適塾の精神に基づき、学術、文化、芸術、医療における拠点として地域社会に貢献します。地域の多彩な担い手と積極的につながり、社会の在り方を模索することで総合大学としての可能性を最大限に発揮していきます。

また、グローバル社会との交流を活性化し、多様な文化的背景をもつ人々との切磋琢磨を通じて教育研究活動を深化させます。人類が直面する複雑な課題に立ち向かい、希望ある未来を切り拓くために、グローバルなネットワークを活かした学術交流、国際協力、国際産学共創等のための学内体制を整備し、海外拠点活動を充実します。

文化、言語、ジェンダーを超えた多様性を育むキャンパスを実現し、卒業生、元教職員等の世代を超えたネットワークに支えられたオープンコミュニティを築いていきます。「大阪大学で学んで良かった」、「大阪大学で働いて良かった」と実感し、さらには懐かしく思いを馳せることのできるキャンパスにしていきます。

中略

グローバルなネットワークの拡大による知の協奏と共創

総長のトップ外交から、部局の国際共同研究、学生の海外留学まで、世界各地のパートナー機関とのダイナミックなネットワークを築き、学生や教職員がグローバル社会でその真価を最大限に開花できる環境を創出します。

<アクション>

- ① 国際連合、世界保健機関（WHO）等の国際機関、独立行政法人国際協力機構（JICA）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）等との連携強化。
- ② 世界4地域（北米、欧州、東アジア、東南アジア）に展開する海外拠点やサテライトオフィスの機能拡充、世界各地のパートナー諸機関との連携、海外体験型学修機会の拡大によるグローバル人材の育成。
- ③ ワンストップによる受入、派遣、交流支援体制の構築と多文化・多言語のグローバルなキャンパス環境の整備。

中略

➤ Open Governance

【ビジョン】

大阪大学は、絶えず自己を変革していくという伝統を継承し、自主独立の気概のもと、「学問の府」として、教育、研究、社会貢献すべての分野でさらなる高みを目指してきました。大学が岐路に立つ今、大阪大学に求められているのは、ダイバーシティを重視し、学生、教職員等の大学の構成員一人ひとりの可能性を最大限に引き出すことです。個々人の能力を結集し、あらゆる部局が自己革新のもとに創生を図り、世界屈指の研究型総合大学としてしなやかに飛躍するために、総長のリーダーシップと構成員の合意形成のバランスのとれた大学運営を行い、高い透明性をもったオープンガバナンスを実践します。

中長期的な視野に立った安定的で健全な経営を行い、国際、財務、法務、広報等、大学運営に関わる専門分野における優秀な人材の養成を積極的に進めます。「学びがい、生きがい、働きがい」のある教育研究環境、職場環境づくりに取り組むことによって、大阪大学はわが国を希望に満ちた未来へと牽引するフロントランナーの役目を果たしていきます。

中略

大学運営を支える優秀な人材の確保と専門人材の養成と活用

厳しい財政状況の中、組織・人員・業務の効率化を徹底し、大学への貢献が顕著な者を処遇できる職場を目指します。能力向上の機会の提供や、働きやすい勤務環境の整備により、職種を問わず多様な人材が高い成果を上げる職場を実現します。

<アクション>

- ① 評価連動型年俸制、クロス・アポイントメント制度による優秀な人材を確保するとともに、国際的に卓越した研究戦略等を担うリサーチ・アドミニストレーター（URA）など今後求められる専門人材の養成、活用。
- ② グローバル化対応のための研修整備を図るほか、業務遂行上有益な会計、法務、知的財産、IT活用等専門資格取得による専門人材を養成。
- ③ 勤務時間の柔軟化を図り、ワークライフバランスを重視した魅力的で活力に満ちた職場環境の整備。
- ④ 公平性を確保した評価を踏まえ、新たなインセンティブを付与する制度の導入。

以下省略

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

添付資料4 世界トップレベル研究拠点の進展・持続に係るリソース計画

年次計画 (平成29年～平成33年)					
<資金>					(百万円)
年度	29	30	31	32	33
・ 補助金額	- (※)	- (※)	- (※)	- (※)	- (※)
・ ホスト機関の措置 予定額 (内訳)	796.5	796.5	796.5	796.5	796.5
人件費	309.0	309.0	309.0	309.0	309.0
事業推進費	224.1	224.1	224.1	224.1	224.1
旅費	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
設備備品等費	205.4	205.4	205.4	205.4	205.4
研究プロジェクト費	57.4	57.4	57.4	57.4	57.4
サテライト経費	0	0	0	0	0
・ 外部資金獲得計画	2,839.6	2,839.6	2,839.6	2,839.6	2,839.6
・ 合計額	3,636.1	3,636.1	3,636.1	3,636.1	3,636.1
<人員>					(人)
年度	29	30	31	32	33
・ 総人員	268	268	268	268	268
教員 (研究職員)	97	97	97	97	97
うち専任	51	51	51	51	51
うち併任	46	46	46	46	46
・ ポスドク	27	27	27	27	27
・ RA 等	56	56	56	56	56
・ 研究支援者	71	71	71	71	71
・ 事務職員	17	17	17	17	17

(※) 補助金見込額は含めないこと。

- 金額については、小数点以下第一位まで記入。

- 幅がある場合上限と下限を示し、その変動条件についても注釈によって示すこと。

<平成29年度以降において講ずる措置>

- 適切な人員 (テニユアポスト)、スペース及びその他必要な措置に関する戦略・取組についての行動計画等

1. 適切な人員の措置に関する取り組み

IFReCは、企業との包括連携契約に基づいて獲得した資金を元に現状の人員規模を維持する。大阪大学はすでに3つのテニユアポジションを提供し、今後さらに5つのテニユアポジションを提供することを検討している。IFReCは、IFReCの次世代の中心研究者となる若手PIを獲得するために、新規PIの勧誘、およびテニユアトラック制度を導入する。また、外国人研究者を獲得するために、引き続き国際公募による募集を行うほか、積極的なアウトリーチ活動および海外研究機関との連携を進める。また、外国人研究者への支援レベルを一層向上させるためにも、研究支援職員は現状を維持する。

2. 適切なスペースの措置に関する取り組み

ホスト機関は、現在IFReCに割り当てた2つの実験研究棟および動物飼育棟を、引き続き専用使用させる。また、包括連携契約を交わした企業に対して (進展計画2-2参照)、その連携を円滑に進めるために、

IFReCの研究棟内に研究スペースを貸与する。また、さらに他企業との連携を進めるために、IFReCの研究棟内あるいは大阪大学内のオープンスペースを積極的に活用する。

3. その他必要な措置に関する取り組み

(1) IFReCは企業との包括連携により、その財政的運営基盤を強固にした。ここで創出される研究成果に基づき、当該企業との共同研究を進める。当該企業が選択しなかった大部分の課題は、他企業との共同研究を積極的に受け入れる。医学免疫学を発展させ、IFReCの運営基盤を強化するために、大阪大学内あるいはIFReC内に企業研究室を設置して密接な協力関係を構築する。

(2) IFReCは海外機関に協力研究拠点の設置をする。当該研究拠点を通じた若手研究者交流による相互育成を進め、IFReC研究者の活躍を促し国際的頭脳循環のハブとしての機能を強化する。