（様式４）

二国間交流事業 共同研究報告書

令和 5 年 4 月 26 日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

［日本側代表者所属機関・部局］
徳島大学 ・ 先端酵素学研究所
［職・氏名］
教授 ・ 大東 いずみ
［課題番号］
JPJSBP 120219928

1. 事 業 名 相手国:英国 (振興会対応機関:OP)との共同研究

2. 研究課題名

（和文） T 細胞の自己寛容確立を担う胸腺髄質微小環境の構築機構の研究

（英文） Development and function of medullary thymic microenvironment

3. 共同研究実施期間 2021 年 4 月 1 日 ～ 2023 年 3 月 31 日(2 年 ヶ月)

【延長前】 年 月 日 ～ 年 月 日(年 ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

University of Birmingham・Professor・Graham Anderson

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		3800000 円
内訳	1年度目執行経費	1900000 円
	2年度目執行経費	1900000 円
	3年度目執行経費	－ 円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	2 名
相手国側参加者等	3 名

＊ 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1 年度目	0	0	(0)
2 年度目	0	2	(0)
3 年度目	－	－	－(－)

＊ 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣:委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入:相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流の概要・成果等

(1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

自己免疫疾患は自己に対する免疫寛容の破綻が原因となり発症する。自己と非自己の識別能を有し、免疫の司令塔として働くT細胞は、胸腺での分化過程において自己寛容性を確立する。胸腺髄質微小環境は、T細胞の自己寛容確立の場であり、髄質を構成する主要な細胞の一つである胸腺髄質上皮細胞の正常機能は、T細胞の自己寛容性を保障する。このため、胸腺髄質上皮細胞の機能障害はT細胞の自己寛容の破綻につながる。近年、胸腺髄質上皮細胞は複数の亜集団から構成されることが明らかにされている。しかし、胸腺髄質上皮細胞亜集団間の細胞分化における関連性は深く理解されていない。私達はこれまでに、胸腺髄質上皮細胞の機能と分化における CCL21-CCR7 ケモカインシグナと RANKL-RANK サイトカインシグナルの重要性を明らかにしてきた。また、英国バーミンガム大学の Anderson 博士らとともに、CCL21 ケモカインのアイソフォームの一つである CCL21Ser の胸腺髄質微小環境における機能的意義の解明を目指した共同研究を進めてきた。そこで本研究では、自己免疫疾患の治療法開発に繋げることを念頭に、これまで私達と Anderson 博士らとの共同研究で推進してきた胸腺髄質上皮細胞とその亜集団の機能と分化制御に関する研究を基盤に、機能的に多様な胸腺髄質微小環境の構築機構の解明を図った。

本研究では当初、研究代表者の大東いずみと若手研究者の藤森さゆ美が Anderson 博士らからの実験技術の習得のために渡英する計画であったが、新型コロナウイルス感染症の影響により当初の計画を見直し、オンラインツールを活用することで Anderson 博士らが開発した実験技術である胎仔胸腺の再凝集器官培養法と生体内移植法による上皮細胞分化能解析実験技術を習得することが出来た。また、研究代表者の大東からは、相手国参加者の White 博士らに網羅的なトランスクリプトーム解析技術を伝授し、双方にとって新たな実験技術の習得に至った。また習得したこれらの実験技術により、本共同研究で最も重要な位置付けとなる成果を得ることが出来た。さらに、定期的にオンラインミーティングを開催し、研究の進捗状況を共有し、共同研究の議論を進めた。

令和4年度には、大東いずみと藤森さゆ美は、オーストラリアで開催された国際学会(ThymOz 2023)において本共同研究で得られた成果を発表すると共に、同じく学会に参加していた Anderson 博士らと共同研究に係る情報交換を実施し、共同研究に関わる若手研究者との交流を得た。また、本共同研究で得られた成果を科学雑誌に投稿するために、共同で論文の執筆を行なった。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

胸腺髄質上皮細胞は多様な亜集団から構成されており、胸腺で産生されるT細胞の中で、自己生体成分に反応する自己応答性 T 細胞の負の選択による除去や、免疫抑制能に特化した制御性 T 細胞への分化を制御することで、T細胞の自己免疫寛容の獲得に重要な役割を担う。胸腺髄質上皮細胞の機能と亜集団形成について、これまでに良質の研究成果を挙げてきた日英の研究グループが共同研究を促進し、機能的に多様な胸腺髄質微小環境の構築機構の解明を図った。まず、胸腺皮質で初期分化したT細胞を自己免疫寛容成立の場である髄質へと誘引するケモカイン分子である CCL21Ser をコードする Ccl21a を転写した細胞の分化運命追跡から、生後胸腺において、ほとんど全ての胸腺髄質上皮細胞は Ccl21a を転写した上皮細胞に由来することが明らかとなり、Ccl21a/CCL21Ser 発現上皮細胞が前駆細胞活性を有することが考えられた。そこで、実際に CCL21Ser タンパクを産生する髄質上皮細胞の分化能を胎仔胸腺の再凝集器官培養法と生体内移植法により検討したところ、自己反応性T細胞の負の選択制御に重要な役割を担う核内制御因子 Aire を発現する胸腺髄質上皮細胞へと分化する前駆細胞活性を有するこ

とが明らかになった。また、以前 Anderson 博士らは RANK を発現する胸腺上皮細胞が髄質系列に限局した前駆細胞活性を有することを見出しているが、Anderson 博士らが開発した RANK-Venus レポーターマウスと研究代表者が開発した CCL21Ser-tdTomato マウスを活用し、RANK、あるいは、CCL21Ser を発現する胸腺上皮細胞のトランスクリプトームプロファイリングを行なったところ、これらの上皮細胞は異なる mRNA プロファイルを有すること、および、CCL21Ser を発現する胸腺上皮細胞は、皮質と髄質の二方向への分化能を有する前駆細胞に近位な分化ステージに位置する髄質上皮前駆細胞であることが明らかになった。これらのことから、T 細胞を髄質へと誘引する CCL21Ser ケモカインを産生する機能的に成熟した胸腺髄質上皮細胞は、自己反応性 T 細胞の負の選択を担う Aire を発現する胸腺髄質上皮細胞へと分化する前駆細胞活性を有しており、胸腺髄質上皮細胞の機能的な変換は、多様な髄質上皮細胞亜集団形成に寄与することが明らかになった。また、RANK、および、CCL21Ser を発現する胸腺上皮細胞の分化系譜における関連性は依然として不明なものの、これらの分子を発現する胸腺上皮前駆細胞は異なる分化段階にあること、また、胸腺髄質上皮前駆細胞は多様性があることが示唆された。本共同研究では、これまでにない深度で研究を推進することができ、２研究グループ共同で論文執筆を実現することができた（論文投稿中）。

⑶相手国との交流（両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果）

胸腺の器官機能の研究において先駆的な成果を上げてきた英国バーミンガム大学にて開発されたマウス胎生期胸腺を対象とする再凝集器官培養法と再凝集胸腺の生体への移植といった独自の実験技術を導入することができた。また、申請者らが分子生物学実験に関する技術を相手国研究者に伝授し、共同研究の重要部分を担う成果を得ることができた。

⑷社会的貢献（社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか）

Ｔ細胞の自己寛容確立を担う髄質微小環境の主要な細胞である胸腺髄質上皮細胞の亜集団の形成機構について理解を進めることは、自己免疫疾患の原因解明と根本的治療法開発に繋がる研究として注目に値すると共に、免疫学の基盤的中心テーマとしても学術的に極めて重要である。自己免疫疾患は、標的組織や引き起こす症状が多岐に及んでおり、原因については解明されていないことも多く、我が国を含む先進国では自己免疫疾患の罹患者数が年々増加する傾向にある。したがって、本研究の推進は、医療応用を発露とする医学研究の一環として意義深い。

⑸若手研究者養成への貢献（若手研究者養成への取組、成果）

相手国参加者とオンラインツールを用いて共同研究に関わる交流を行うことにより、両国の若手研究者同士の共同研究と交流の活性化を実現することが出来た。また、日本側研究者の藤森さゆ美は、相手国参加者である White 博士から新たな実験手技を習得し、共同研究を進展することが出来た。

⑹将来発展可能性（本事業を実施したことにより、今後どの様な発展の可能性が認められるか）

免疫の中枢器官である胸腺を対象とした日英の共同研究により、基盤的な免疫学研究の発展に貢献するとともに、両国の学術的交流を更に促進する研究へと発展し得る。

⑺その他（上記⑵～⑹以外に得られた成果があれば記載してください）

例：大学間協定の締結、他事業への展開、受賞など