

拠点構想等の概要

ホスト機関名	国立大学法人 大阪大学
ホスト機関長	大阪大学総長 鷲田 清一（わしだ きよかず）
拠点長	大阪大学教授 審良 静男（あきら しずお）
事務部門長	大阪大学教授 古城 紀雄（ふるしろ のりお）
拠点構想の名称	大阪大学免疫学フロンティア研究センター
拠点名称	大阪大学免疫学フロンティア研究センター（IFReC）
拠点構想の概要	本拠点は免疫学とイメージング技術の融合を通して、生体内における免疫応答の実態を時間的空間的に把握することを目指す。イメージング技術をさらに向上させ、免疫系を構成する個々の細胞の特性や相互作用の理解を深めると同時に、免疫細胞動態の制御を基盤とした免疫操作技術を開発し、感染症、自己免疫疾患、アレルギー、癌などの重要疾患に対する新たな免疫療法の確立に繋げる。
対象分野	対象分野：免疫学、生体工学（生命科学と精密・機械工学の融合） 重要性：外来微生物に対する生体防御機構である免疫系に関する研究は免疫系が関与する疾患（感染症、アレルギー、炎症、自己免疫疾患、免疫不全症など）を治療するために必須である。これまで、免疫系に関与する細胞の機能や因子が明らかにされてきたが、実際に生体内において免疫系がどのように発動し収束するのかその全体像は分かっていない。今後は、免疫応答の実態を時間的空間的に把握し免疫系の動態の全体像を捉える新たなイメージング技術の開発と、それを基盤とする免疫応答の人為的制御法の開発が必要となる。既に海外においては、免疫応答可視化に向けた免疫学とイメージング技術の融合型研究が始まっているものの、国内においてははまだ両分野の隔離があり融合にいたっていない。国内における免疫学研究は国際的に非常に高いレベルにあり、特に大阪大学は日本の免疫学発展に中心的な役割を果たしてきた。したがって、大阪大学の恵まれた人材を基盤とし、免疫システム可視化を目指した拠点を形成することは、新たな学問創成にとどまらず、上記疾患を克服する上でも重要である。
研究達成目標	免疫システムの生体内可視化技術の開発とその人為的制御による疾患克服
拠点運営の概要	英語での組織運営に長けた事務部門長のもと、バイリンガルな職員を配した総務系実務担当および会計系実務担当、ならびに学位取得者からなる研究マネジメント担当の3つのセクションを組織する。研究マネジメントセクションは広報、学術集会の運営、評価会議のロジスティックス等の研究関連マネジメントを行う。 拠点長、事務部門長、主たる専任並びに兼任教授からなるセンター運営委員会が、国際メンバーによる評価会議での評価に基づき中長期計画を決定する。また、拠点長は運営委員会での意見を各研究者の待遇や人事面に反映させる。 大阪大学総長は、研究者の待遇や人事面での拠点長の決定を承認する。
拠点を構成する研究者等	主任研究者約20名を含め、2010年までに約200名の研究者及びスタッフで構成予定 主要な主任研究者：審良静男、岸本忠三、平野俊夫、宮坂昌之、菊谷仁、木下タロウ、熊ノ郷淳、竹田潔、荒瀬尚、坂口志文、斉藤隆、黒崎知博、Fritz Melchers、柳田敏雄、関淳二、吉岡芳親、神隆、畑豊 サテライト、その他連携機関：理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター、National Institutes of Health、Harvard University、New York University、Stanford University、California Institute of Technology、University of California San Francisco

<p>環境整備の概要</p>	<p>i) 学位取得者からなる研究マネジメントセクションを事務部門におき、拠点の広報、学術集会の企画、準備等を担当することにより、研究者が研究に専念できる環境を提供する。</p> <p>ii) 国内からの招聘研究者には、研究室の設備整備費や研究費を提供し、遅滞なく拠点での研究を軌道に乗せることを支援する。研究マネジメントセクションが、外国人研究者の競争的資金への応募を支援し、速やかな獲得を目指す。</p> <p>iii) ポスドクは、Nature誌、同ホームページ、Immunity誌などでの募集広告掲載により国際公募を行う。</p> <p>iv) 留学生センターの運営経験を持つ教授を事務部門長とし、学位取得者からなる研究マネジメントセクション、バイリンガルな職員を配した総務系セクションと会計系セクションで構成される事務部門を組織する。</p> <p>v) 拠点長は、著名免疫学者十数人からなる国際諮問委員会を組織し、各主任研究者グループの業績評価を1-2年ごとに行う。拠点長は、その結果を各研究者の待遇に反映させる。招聘研究者には、世界レベルの研究者に適用できる年俸制度がすでに大阪大学に整備されているので、それを用いる。俸給表の格付け、昇給は評価に基づき拠点長が決定する。</p> <p>vi) 10階建て9400平米の新研究棟が微生物病研究所本館横に、H21年春に完成し、その多くを拠点に当てる。</p> <p>vii) 年に1回拠点を中心にした国際集会を開催する。</p> <p>viii) 著名免疫学者からなる国際諮問委員会で提出されたアドバイスに沿って、研究者が国際的かつ競争的な環境の下で快適に研究に専念できるよう環境を整える。</p>
<p>世界的レベルを評価する際の指標等の概要</p>	<p>i) 対象分野における世界的なレベルを評価するのに適当な評価指標・手法</p> <p>(a) 対象分野における主要研究領域を本拠点の研究者が牽引しているか？</p> <p>(b) 対象分野の中で独創的な新規研究領域を先導的に開拓しているか？</p> <p>(c) 研究成果が疾患の診断や治療への応用などを通して社会に還元されているか？</p> <p>の3点について、論文発表数・引用数などの量的な評価に加え、評価委員会によるpeer reviewを行う。</p> <p>ii) 上記評価指標・手法に基づいた現状評価</p> <p>(a) 審良は自然免疫研究領域、坂口は調節性T細胞研究領域、岸本・平野はサイトカイン研究領域の世界的第一人者としてそれぞれの領域を牽引してきたことは、発表論文の引用数や国際的評価から見ても明らかである。また、柳田は一分子イメージング研究の第一人者としてその領域を牽引してきた。</p> <p>(b) 齊藤は免疫学における一分子イメージング解析という新たな研究領域を切り開いている。菊谷・熊ノ郷は免疫セマフォリンによる免疫制御という新たな研究領域を切り開いている。</p> <p>(c) 岸本が開発した抗IL-6受容体抗体はリウマチ性関節炎などの免疫病の治療薬として商業化され、その効果が期待されており、基礎研究の社会還元という観点からも世界的に評価されている。</p> <p>iii) 本事業により達成すべき目標（中間評価時、事後評価時）</p> <p>中間評価時</p> <p>従来型免疫学研究の分野においては、現行の世界レベルを維持し、本拠点で開拓した新規領域については、対象分野における主要研究領域と認められるまでに研究を進展させる。イメージング研究の分野では、免疫細胞の一分子解析と生体解析の分野で世界レベルのグループをめざすとともに、MRIなどを用いて免疫現象を非侵襲下で解析する技術の開発にめどをつける。</p> <p>事後評価時</p> <p>免疫現象を生体内でしかも非侵襲でイメージング解析する技術を完成させるとともに、従来型免疫学研究で得た知見をその解析に応用することにより免疫ネットワークの仕組みを理解するための新たなパラダイムをつくる。</p>
<p>研究資金等の確保</p>	<p>i) 補助金（年間約15億～20億円程度）及び研究者の獲得研究費に加え、大阪大学からの拠出により必要額を確保する。</p> <p>（参考）</p> <p>主任研究者の過去5年間の研究費取得実績</p> <p>H14:811, H15:1,127, H16:1,137, H17:1,104, H18:1,152; 年平均 1,066（百万円）</p>
<p>ホスト機関からのコミットメントの概要</p>	<p>大阪大学では、本拠点を中期目標・中期計画において最重点項目として位置づけ、拠点形成のための各種制度改革を実施すると共に、研究実施体制等を整備し全面的に支援する。</p> <p>(1) 当該拠点の運営、研究活動のため大阪大学では出来る限りの支援を行うこととし、本プログラムからの支援額と同程度以上のリソースを当該拠点に充てることとする。</p> <p>(2) 当該拠点は、学内の既存の部局と独立した一つの特別な部局として扱うこととし、</p>

拠点長は当該拠点内における管理・運営が行える体制とする。具体的には、拠点内における研究者の採用等の人事や、拠点内への予算執行は部局長と同様の権限を有することとなるため、実質的に拠点長が管理・運営に係る判断を行う体制が構築されることとなる。また、拠点長の下に事務管理面で強力なサポートを行える優秀な事務部門長を配置することにより、拠点長自身は必要最低限の判断を行えるようにし、拠点長自身も研究活動に支障が生じないような体制で当該拠点を運営していくよう支援する。

- (3) 当該拠点と他部局との積極的な人材交流を促す等の連携を奨励し、当該拠点を支援していくこととする。
- (4) 当該拠点が優れた研究環境を構築していくため、既に本学において導入されている年俸制による雇用制度等を活用するとともに、既存の制度で対応できないものがある場合は、制度の改正、整備等も含めた検討を進め、柔軟に制度が運用できるようにしていくこととする。
- (5) 研究拠点として、10階建て9,400㎡の新研究棟が2009年3月までに建設される予定である。大阪大学はまた、新研究棟の完成前に研究拠点に配属される研究グループを収容できるように、キャンパス内の研究スペースを提供する。また、招聘研究グループ等による動物飼育スペースの増加分を収容するために、大阪大学は新たに動物実験施設を建設し、研究拠点が使用できるように提供する。
- (6) 平成19年度に「ワンストップサービスオフィス」を設置し、外国人研究者を始めとする外国人ビジターへの一元集中的サービスを実施して、研究・環境の飛躍的向上を図ることとするほか、キャンパスと地域での研究・生活情報の提供については、既にウェブ情報サービスサイト（GCN-Osaka&Worldwide）を開設して実施している。また、既に海外3ヶ所に設置されている海外の教育研究センターにおいて、情報収集・情報発信、優秀な研究者のリクルート活動等による支援も行っていくこととしている。このように全学的な体制で当該拠点を支援し、世界トップレベルの拠点となることを目指していく。

拠点構想

ホスト機関名	国立大学法人 大阪大学
ホスト機関長	大阪大学総長 鷲田 清一
拠点構想の名称	大阪大学免疫学フロンティア研究センター
拠点名称	大阪大学免疫学フロンティア研究センター (IFReC)
拠点構想の概要	<p>・拠点構想の全体概要について簡潔に記載。</p> <p>本プログラムの目的は、様々なイメージング(画像化)技術を利用し、動物生体内における免疫細胞を可視化することにより、動的な免疫系の全貌を明らかにすることである。当該拠点ではイメージング技術の向上を図る。それにより、免疫細胞の動的ふるまい及びそのコミュニケーションがより直接的に観察でき、病原体や癌などの非自己に対する免疫細胞の反応をin vivoにて理解することが可能になる。このような基礎研究に基づき、感染症、自己免疫疾患、アレルギー、癌などの多様な疾患の診断・治療のための新しい戦略の開発を目指す。この目的達成に向けて、本事業の中核的科学家として10～20名の世界最高レベルの研究者を、大阪大学免疫学フロンティア研究センターに招き、また、拠点機能の拡充のため、サテライトの役割を果たす国内外の機関との結びつきを構築する。</p> <p>・国内外の他機関との連携体制、外部評価体制、運営体制などを含めた、全体的な体制がわかる図を記載。</p>

(1) 対象分野

- ・対象分野名を記載する。

免疫学および生物工学

- ・以下の①～⑦の中から関連の深い分野を選択し、いずれの融合領域であるかを明示。
①生命科学、②化学、③材料科学、④電子工学・情報学、⑤精密・機械工学、⑥物理学、⑦数学

生命科学、精密・機械工学

- ・対象分野として取り組む重要性(当該分野における国内外の研究開発動向、我が国の優位性等)について記載。

微生物病原体の侵入に対する宿主防御機構である免疫系の研究は、免疫系が関与する様々な疾患(感染症、アレルギー、炎症、自己免疫疾患、免疫不全など)の治療に関して重要である。これまで幾多の研究が、免疫系に関与する細胞および因子の同定に焦点を当ててきたが、免疫細胞が感染に対して、あるいは病的条件において、in vivoで実際にどのように変化するのかについては、未だわかっていない。従って、免疫応答を観察する新しいイメージング技術、さらに将来的には、免疫応答を人工的にコントロールする手法の開発は必須である。海外では、免疫学とイメージング技術を一体化させた研究の手法はすでに採られている。しかし、日本ではこの二分野は依然分かれたままであり、一体化していない。日本、とりわけ大阪大学における免疫学の基礎研究は、世界的に見ても非常に高いレベルにある。よって、国内外の研究者が集結し、免疫系のin vivoイメージングを目指す免疫学の研究拠点を大阪大学に設立することは、基礎科学の新たな分野を確立するため、また、上述の疾患を克服するためにも重要なことである。

- ・類似の分野を対象とする国内外の既存拠点があれば、列挙。

バーゼル免疫学研究所 スイス、バーゼル(1971～2001)

(2) 研究達成目標

- ・実施期間終了時(10年後)の研究達成目標を一般国民にも分かり易い形で明確に設定。その際、対象とする分野を融合させてどのような領域の開拓が期待されるのか、その上で、どのような科学技術上の世界的な課題の解決に挑戦するのか、またその実現により、将来、どのような社会的インパクトが期待できるのかをできるだけ分かり易く記載。

○ 免疫系のin vivoイメージングの技術を探る。

我々の目標は、免疫学と生物工学という2つの分野を合体させ、免疫細胞のin vivoにおける可視化のための新技術を開発することである。この新技術により、正常条件および病的条件下における免疫系の動態が理解できるようになる。免疫応答のイメージングにより得られる新しい発見は、自己免疫疾患や免疫不全、アレルギー、炎症などの多様な免疫疾患の診断・治療のための新しい戦略の開発とともに、病原体および腫瘍に対するワクチンの開発に繋がるであろう。

- ・上記目標を達成するための研究活動面の具体的計画、及び、関連するこれまでの実績を記載。

我々は生きた単一細胞レベルで免疫系の動態を可視化できるような新しい技術の開発を試みる。その目的を見据え、免疫学およびイメージングの分野における世界最高レベルの研究者を多数招聘する。両分野の研究者の相互の交流により、in vivoにおいて一個の免疫細胞を追跡できるような、MRIおよび多光子顕微鏡に適した新しいプローブの設計を目指す。そうしたプローブを利用して、免疫細胞がどのように抗原に反応するのか、自己免疫疾患やアレルギーや炎症といった病的条件において免疫細胞がどのように振る舞うのかを可視化する。そのような手法により得られるであろう知識に基づいて、in vivo免疫応答の新たなパラダイムを確立し、新理論を免疫関連疾患の治療に応用する。特筆すべきこととして、大阪大学は、免疫学、とりわけ自然免疫および獲得免疫、さらにサイトカインネットワークの分野でその名を馳せており、これらの分野はもともと本大学で発見され、広範に研究されてきた。また、大阪大学は、工学の

分野においても、世界トップクラスの研究をおこなっている。このことは、免疫学者と工学者による共同研究を実施するのにも、国内外の研究者を招聘するのにも利点となる。さらに、大阪大学は、日本の他の研究機関ではほとんど設置されていない高分解能MRI/NMRシステム(11.7T)を所有している。この装置は本事業の達成に不可欠なものである。

(3) 運営

i) 拠点長

氏名; 審良 静男

年齢; 54歳

所属および役職; 大阪大学免疫学フロンティア研究センター、教授

専門; 免疫学

適格理由; 審良 静男教授は、CREST、ERATO、21世紀COEなど日本の主要な助成金を幾つか取得しており、それら助成プロジェクトのリーダーとして、自然免疫に関する高被引用度の論文を数多く発表してきた。これらの事実は、同氏に、大きな助成プログラムの運営管理能力があることを明確に証明している。また、同氏がこれまで幾つかの国際的な賞を獲得し、免疫学の分野において被引用度の高い研究者リストの筆頭者であるという事実は、免疫学研究およびイメージング研究に携わる国内外の多くの研究者の探究心をとらえ、彼らをこの世界トップレベルの免疫学センターの設立に、主任研究者およびサテライト研究者として参加するよう促すことになるであろう。

ii) 事務部門長

氏名; 古城 紀雄

年齢; 63歳

所属; 大阪大学留学生センター

役職; センター長、教授

適格理由; 大阪大学の留学生センター長であり教授である古城 紀雄は、英語でのマネジメント業務、また大阪大学の組織および事務システムに精通している。

iii) 事務部門の構成

英語による業務処理に精通した古城 紀雄教授(博士)が事務部門の長を務める。事務部門は、2~3名のPhD学位所有者からなる研究管理部門、ならびに経理部門、総務部門の3つの部門を有する。後者の2部門は、豊富な大学での事務経験を有する監督者2名と、バイリンガルまたは英語を話せる常勤および非常勤の職員数名により構成される。研究管理部門は、研究センターが主催する科学関連会議の企画・調整、広報、連絡、知的所有権に関する事柄を担当する。

iv) 拠点内の意思決定システム

拠点長(委員長)、事務部門長、および少数の主任研究者からなるセンター運営委員会が、国際諮問委員会の助言に基づいて、本センターの中長期的なプランを決定する。拠点長は、センター運営委員会の提言に基づき、研究者の俸給や、新しい研究者および事務部門長の選任などのセンター運営業務に必要な主要案件に関する決定をおこなう。

v) 拠点長とホスト機関側の権限の分担

大学総長は、本センターの中長期的プラン、研究者の俸給や新しい研究者および事務部門長の選任などのセンター運営業務に必要な主要案件に関するセンター長の決定を承認する。大学総長は、拠点長を任命し、拠点長の俸給を決定し、センターの業績評価をおこなう。

(4) 拠点を形成する研究者等

i) ホスト機関内に構築される「中核」

a) 主任研究者（教授、准教授相当）

	事業開始時点	平成19年度末時点	最終目標 (H22年4月頃)
ホスト機関内からの研究者数	10	10	10
海外から招聘する研究者数	1	2	5
国内他機関から招聘する研究者数	6	6	7
主任研究者数合計	17	18	22

・最終目標を達成するための具体的計画（時期・手順など）を併せて記載。

（事業開始時点）

大阪大学の10名の教授（審良静男、岸本忠三、平野俊夫、宮坂昌之、菊谷仁、木下タロウ、熊ノ郷淳、竹田潔、荒瀬尚、柳田敏雄）が、審良静男を拠点長として本研究センターを発足する。理化学研究所から2名の免疫学研究者（斉藤隆と黒崎知博）が、教授としてセンターに加わる。Melchers教授は、非常勤の主任研究者として、研究グループを発足する準備に携わりながら、20年にわたりパーゼル免疫学研究所を統括してきた豊かな経験を生かして、免疫学の国際的研究センターを組織するに際しての助言を拠点長に与える。イメージング科学の2名（吉岡芳親、神隆）は、大阪大学に移り、大学が提供する場所に研究室を設置する。関淳二と畑豊も、非常勤の主任研究者として参加する。彼らの研究室は、柳田教授の研究室と同じ建物内に配置され、彼ら全員が一丸となって「イメージンググループ」を編成する。

（平成21年度開始時点）

新しい研究棟本館が完成を見た時点で、坂口志文教授が加わる。

（平成22年度開始時点までに）

2名の、望ましくは若手の主任研究者を海外から募集し、採用する。

・応募時点で拠点への参加が想定されている主任研究者については、リストを「添付様式1」に従い添付。それ以外の将来的に招聘する主任研究者については、招聘するに当たっての方針・戦略について記載。特に、「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「*」を付す。

2010年4月までに海外から2名の主任研究者を招聘する予定である。准教授または助教レベルの、極めて活動的な若手研究者を招聘する。彼らには、設備の整った実験室とオフィス、ポスドク研究者3～4名、補助職員2～3名、さらに5年間の研究費などを含んだ全面的な支援を与える。計画としては、外国の若手の主任研究者が日本で研究活動を成功させるという実例を作り、それによって、高い能力を有する外国の研究者の関心をさらに惹きつけることを想定している。

b) 全体構成

	事業開始時点	平成19年度末時点	最終目標 (H22年4月頃)
研究者 (うち、外国人研究者数及び%)	49 (12, 24%)	82 (25, 30%)	147 (47, 32%)
主任研究者 (うち、外国人研究者数及び%)	17 (1, 6%)	18 (2, 11%)	22 (5, 23%)
その他研究者 (うち、外国人研究者数及び%)	32 (11, 34%)	64 (23, 36%)	125 (42, 34%)
研究支援員数	28	34	44
事務スタッフ	9	15	15
「中核」を構成する構成員の合計	86	131	206

・最終目標を達成するための具体的計画(時期・手順など)を併せて記載。

(事業開始時点)

助教およびポスドクのレベルの研究者を30名以上 ―うち最低11名は外国の研究者― を雇用し、17の研究グループに分ける。約30名の技術者と秘書を雇用し、事務部門スタッフ15名のうちの9名を雇用する。本研究センターの開設時の構成員は総勢86名となる。

(平成19年度末時点または平成20年度開始時点)

助教およびポスドクのレベルの研究者の数を50名以上に増員する。うち19名以上を外国の研究者とする。また、大学院生10名を研究助手として雇用する(うち4名は外国の学生)。技術者および秘書の総数を34名に増やす。事務部門のスタッフ15名が全員揃う。2008会計年度の初めまでに、本研究センターの構成員は130名程度となる。

(平成22年度開始時点までに)

さらに3名の主任研究者(京都から1名、海外から2名)がこの頃までに加わる。助教およびポスドクのレベルの研究者が追加で雇用され、これらの新しい研究グループや他のグループに割り当てられ、その総数は90～100名となる。研究助手をさらに20名雇用する。補助職員の総数は44名になる。合計で本センターの構成員は約200名となる。

ii) 他機関との連携

・サテライト的な組織を設置して国内外の他の機関との連携を行う場合は、当該連携先機関の名称、サテライトの拠点構想における役割、サテライトの人員構成・体制、ホスト機関と当該連絡先機関の間の協力の枠組(協定等の締結、資金のやりとりの考え方等)等について記載。

国内

理科学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター

海外

米国国立衛生研究所(Ronald Germain、NIAIDの免疫学研究室副室長、リンパ球生物学部門代表)

ニューヨーク大学(Michael Dustin、スカーボール生体分子医学研究所教授)

カリフォルニア工科大学(Scott Fraser、ベックマン研究所、生体イメージング研究所所長)

ハーバード・メディカルスクール(Ulrich H. von Andrian、病理学教室教授)

スタンフォード大学医学部(Mark Davis、微生物学・免疫学教室教授)

カリフォルニア大学サンフランシスコ校(Jason Cyster、微生物学・免疫学教室教授)

本センターは各サテライトの研究室に、数人のポスドクを雇用する費用を提供する。本センターおよびサテライトの研究者は、イメージングの水準を向上させるべく、定期的に訪問を交わし、情報交換をおこなう。

・サテライトに主任研究者を配置する場合は、主任研究者リストを「添付様式1」に従って添付(サテライト名を明記)。また、それぞれの主任研究者の業績等を「添付様式2」に従って添付。

該当なし

・その他、サテライト的な組織を設置しないものの、国内外の他の機関との連携を行う場合は、当該機関の名称、拠点構想における役割、連携の概要等について記載。

(5) 環境整備

i) 研究者から研究以外の職務を減免するとともに、種々の手続き等の管理事務をサポートするためのスタッフ機能を充実させることなどにより、研究者が研究に専念できるような環境を提供する。

2～3名のPhD学位所有者からなる研究管理部門が事務部門に設けられる。この研究管理部門は、本研究センターが主催する科学関連会議の企画・調整、広報、連絡、知的所有権に関する事柄を担当する。また事務部門には経理部門と総務部門があり、それらは本大学での豊富な事務経験を有する監督者2名と、バイリンガルまたは英語を話せる常勤および非常勤の職員数名により構成される。こうした事務部門スタッフが、研究者たちを万全に支援することで、研究者が書類事務や他の事務処理に時間を費やさなくても済むようにする。

ii) 招聘した優秀な研究者が、移籍当初競争的資金の獲得に腐心することなく自らの研究を精力的に継続することができるよう、必要に応じスタートアップのための研究資金を提供する。

大阪大学以外の機関から招聘されるPI(主任研究者)のために、設備予算が割り当てられる。また、海外からのPIには、時間を無駄にすることなく最大限に効率良く研究に着手できるよう、消耗品と備品のための予算が提供される。日本の競争的研究補助金の獲得を促すため、海外からのPIが申請する際には事務部門の研究管理部門が助力する。

iii) ポスドクは原則として国際公募により採用する。

ポスドクは『Nature』や『Immunity』のような主要ジャーナルやそのホームページ上の求人広告により雇用する。

iv) 職務上使用する言語は英語を基本とし、英語による職務遂行が可能な事務スタッフ機能を整備する。

留学生センター長かつ大阪大学教授で、英語でのマネジメント業務に精通している古城紀雄教授が事務部門の長を務める。事務部門は、2～3名のPhD所有者からなる研究管理部門、ならびに経理部門、総務部門の3つの部門で構成される。後者の2部門は、本大学の豊富な事務経験を有する監督者2名と、バイリンガルまたは英語を話せる常勤および非常勤の職員数名により構成される。

v) 研究成果に関する厳格な評価システムと能力に応じた俸給システム(例えば年俸制等)を導入する(主にホスト機関外からの招聘研究者が対象。拠点形成以前よりホスト機関に所属していた研究者についてはホスト機関が給与を支給することが基本)。

拠点長は十数名の著名な免疫学者からなる国際諮問委員会を組織する。国際諮問委員会は、各研究グループの業績評価を毎年もしくは隔年で実施する。拠点長は国際諮問委員会による評価に基づき主任研究者の俸給を決定する。

vi) 「世界トップレベル拠点」としてふさわしい研究室、居室等の施設・設備環境を整備する。

研究棟本館(10階建て、9600平方メートル)が大学予算および外部からの寄付により2009年3月までに建設され、施設の80%が本研究センターに供される。中核的研究グループの多くが新しい施設に移転後、大阪大学はそれら研究グループが現在使用している旧施設を改修するための予算を要求する

vii) 世界トップレベルの研究者を集めた国際的な研究集会を定期的(少なくとも年1回以上)に開催する。

本研究センターは、国際的な研究会議を単独で、あるいは、大阪大学微生物病研究所が2001年から開催している年1回のあわじ感染症・免疫フォーラムと合同で開催する。

viii) 上記のほかに、世界から集まるトップレベルの研究者が、国際的かつ競争的な環境の下で快適に研究に専念できるようにするための取り組みがあれば記載。

拠点長は国際諮問委員会の助言または提言に基づき、様々な国々からの研究者たちに適した研究環境を整備する。

(6) 世界的レベルを評価する際の指標等

i) 対象分野における世界的なレベルを評価するのに適当な評価指標・手法

以下の点が、発表論文の数やその被引用度などから量的に評価されるとともに、当該分野の世界屈指の科学者で構成される審査委員会による外部審査により評価される。

- (a) 主要研究分野に対する重要な貢献:本センターの主任研究者は当該分野の一流の研究者として主要研究分野をリードし前進させているか?
- (b) 新たな研究分野の創設:本センターの主任研究者は当該分野において新たな研究分野を開拓または創設しているか?
- (c) 人間の生活に対する貢献:本センターは、疾患の治療または診断方法を開発するなど、様々な面で人々の生活の質の向上に大きく貢献するような実績を挙げているか?

ii) 上記評価指標・手法に基づいた現状評価

- (a) 主要研究分野に対する多大な貢献:本センターの主任研究者は免疫学の主要研究分野をリードしていること(審良静男は自然免疫の研究、坂口志文は制御性T細胞の研究、岸本忠三と平野俊夫はサイトカインの研究)は彼らの論文の膨大な被引用度からも明らかである。柳田敏雄もまた一分子イメージングの先駆者である。
- (b) 新たな研究分野の創設:本センターの主任研究者は現在新たな研究分野を開拓している(斉藤隆は免疫応答の一分子イメージング分析、菊谷仁と熊ノ郷淳はセマフォリンによる免疫調節)。
- (c) 人間の生活に対する貢献:岸本忠三の研究グループは炎症性疾患に対する抗IL-6受容体療法を開発し、関節リウマチなどの様々な免疫疾患の治療法として大いに期待されている。

iii) 本事業により達成すべき目標 (中間評価時、事後評価時)

中間評価の時点での目標

- 本センターの免疫学研究の現在のレベルと国際的レベルを維持する。
- 本センターが開拓した新しい研究分野をさらに発展させ、当該分野の重要分野に位置づける。
- 免疫応答に関する生体内における非侵襲性の単一細胞解析の技術的、理論的基盤を確立する。

最終評価の時点での目標

- 免疫応答に関する生体内における非侵襲性の単一細胞解析の手法を確立する。
- 上記の手法と、本センターの従来の免疫学研究により得られた基本的な免疫学的知識を結びつけ、免疫ネットワーク解明のための新しいパラダイムを提示する。

(7) 研究資金等の確保

i) 過去の実績

- ・本件拠点構想に参加する主任研究者が獲得した競争的資金等の研究費の合計を、「研究活動時間全体に占める、本件拠点における研究活動(他の競争的資金による研究活動を含む)の実施のために割く時間の割合」(別添様式2におけるエフォート②)を勘案して(例えば、この割合が70%の研究者については、当該研究者が獲得した研究費の70%を上記「研究費の合計」に算入)年度別に記載(平成14年度～平成18年度))。

主任研究者の過去5年間の研究費取得実績

H14:811, H15:1,127, H16:1,137, H17:1,104, H18:1,152; 年平均 1,066 (百万円)

ii) 拠点設立後の見通し

- ・上記実績を踏まえつつ、本プログラムからの支援額と同等程度以上のリソースを、どのように確保するのか、具体的な見通しについて記載、その際、競争的資金等の研究費については、「研究活動の実績に必要となる時間に占める、本件拠点における研究活動(他の競争的資金による研究活動を含む)の実施に必要な時間の割合」(別添2におけるエフォート②)を勘案して参入。また、研究費の獲得の見通しについては、上記実績を踏ま

た現実的なものとする。

具体的な見積り額は以下のとおりである。

- 1) 間接経費: 370万ドル=4億5000万円
- 2) 研究棟本館の建設: 180万ドル=2億1000万円
- 3) 他の研究スペースの整備: 10万ドル=1000万円
- 4) 主任研究者の俸給の部分負担: 130万ドル=1億5000万円
- 5) 主任研究者に対する大学予算: 30万ドル=4000万円
- 6) 主任研究者に対する競争的研究補助金: 870万ドル=10億5千万円
- 7) 外部からの寄付の促進: 80万ドル=1億円

総額: 1670万ドル=20億1千万円

その他

- ・実施期間終了後の取り組みについて記載。

本事業による資金提供が終了し、事業の成功が判明した後の計画の一案として、免疫学フロンティア研究センターと大阪大学感染症国際研究センターの統合が想定される。後者は、感染症を研究対象とする現在運営中の研究組織であり、免疫学フロンティア研究センターと相補的に機能していくことになる。その統合は、大阪大学内の関連学科の再編を伴い、次世代の世界トップレベルの国際的研究センターの設立へと繋がるはずである。

- ・他の機関への波及効果(ホスト機関の他部局や他の研究機関が世界トップレベルの研究拠点を構築する際に参考となりうる要素を持つ先導的なものであるか)について記載。

上述の大阪大学感染症国際研究センターは、将来的には、免疫学フロンティア研究センターを世界的な研究拠点の手本として組織改革される予定である。

- ・その他、世界トップレベルの拠点を構築していくに当たり重要な事項を記載。

- ・グローバルCOEに応募している構想のうち、本件拠点構想に関連するものがある場合には、その構想名、概要、代表者及び本件拠点構想との関連について記載。

構想名: 生命機能システムのダイナミクス

概要: このプロジェクトでは、イメージング技術を開発し、様々な生物学的ネットワークの動態を分析し、それらネットワークのモデリングとシミュレーションをおこなう計画である。

代表者: 柳田敏雄

関連: グループリーダーの柳田敏雄は、当該研究拠点構想の主要構成員でもある。両プロジェクトともイメージング技術に焦点を当てており、相互に影響し合っている。

拠点長のビジョン

大阪大学免疫学フロンティア研究センター

医学博士

拠点長 審良静男

1. 拠点構想の概要

本拠点は免疫学とイメージング技術の融合を通して、生体内における免疫応答の実態を時間的空間的に把握することを目指す。イメージング技術をさらに向上させ、免疫系を構成する個々の細胞の特性や相互作用の理解を深めると同時に、免疫細胞動態の制御を基盤とした免疫操作技術を開発し、感染症、自己免疫疾患、アレルギー、癌などの重要疾患に対する新たな免疫療法の確立に繋げる。この目的で、10-20人の世界トップレベル研究者を中核として大阪大学免疫学フロンティア研究センターを発足させ、サテライトとして機能する国内、及び海外の研究機関と連携し研究を進める。

2. 背景、問題点

免疫学とは微生物感染から我々の体を守る生体防御のメカニズムを研究する学問体系である(1)。免疫システムは感染した病原体を宿主より排除する上で必須であるが、この免疫システムの異常は、自己免疫疾患、移植片拒絶、アレルギー反応と言った様々な疾患の原因となる。病原体に対する効果的な免疫反応や、再感染時の迅速な免疫応答には、Tリンパ球、Bリンパ球、樹状細胞、マクロファージ、ナチュラルキラー(NK)細胞と言った様々な免疫担当細胞が、複雑なネットワークを形成する事が必要である。これらの免疫細胞は自己、非自己を識別し、病原体を効率的に排除するためにシステムとして機能し、生体防御反応を惹起する。哺乳類免疫システムの基本的特徴は、骨髄において発生、分化する免疫細胞の運動能と移動にある。骨髄を離れた免疫細胞は、血流を循環し、一部は胸腺やリンパ節などのリンパ組織へ入る。更にそのうちの一部は血中に移行し、体内の様々な組織、臓器を移動する。異なる免疫細胞間の相互作用もまた免疫反応に重要である。特に、リンパ組織において自然免疫に関わる細胞と獲得免疫に関わる細胞間の密接なコミュニケーションが生体における全体の免疫応答を決定している。また、これらの免疫細胞の活性は、線維芽細胞や上皮細胞、血管内皮細胞などの非免疫細胞により影響を受ける。

これまで、免疫学分野での研究は主に体内より取り出した細胞を用いて、また、培養した細胞を用いて行われてきた。これらの研究はもちろん免疫学研究に新しい知見をもたらしてきた。しかし、我々は未だに免疫反応の全体像を描くことは出来ず、病原体感染に対する免疫応答の結果を予測することも出来ない。最近、これらの問題点を克服するために、免疫応答の空間的・時間的制御を研究する必要性が叫ばれてきている。免疫応答の確立におけるリンパ組織構造の時間的・空間的制御の重要性や、1細胞レベルでの免疫細胞活性化解析の重要性を考えると、免疫細胞イメージングや分子イメージングを開発していくことは、これからの免疫学研究の発展において必須であると考えられる。

イメージングテクニックは免疫細胞の可視化において未だ萌芽期にある。生体内における免疫システムの機能の理解を更に深めるためには、より深部組織において小さな細胞や分子を解析できるように、また、非常に早く起こる現象を可視化するには、現在の技術を革新させる事が必要となる。また、多くの細胞種や組織構造を同時にモニターする能力は、どのように組織構築、液性因子や細胞の動きが有用な免疫反応の成立をサポートするのかと言う機構を理解するために必須である。これらの問題点を克服するためには、物理学、コンピューター科学と免疫学の間での学際的な努力が必要である。実際これらのハードルにもかかわらず、免疫学にも、このイメージングのテクニックがアメリカを中心に急速に取り入れられて来ている。実際、今年のキーストーンシンポジウムでも「免疫学のイメージング」というタイトルで1つの会議が開催された。これまで、日本の免疫学は世界的にも非常に強く、日本は免疫学の発展に大きく寄与してきた。しかしながら、今後、イメージングでの研究が遅れをとると、日本の免疫学の国際的優位性も危ぶまれる。今後10年間の免疫学の発展は明らかに、生体内(in vivo)における免疫システムイメージングにおいて先行することに依存している。今後も優れた免疫学の成果を国際的に発信しつづけるために、私は免疫学者たちが in vivo イメージング技術を用いて免疫システムを研究する、新しい免疫学研究センターの設立を提案する。更にこの研究センターではイメージングシステムの開発を行う研究者との相互交流を介して免疫学分野のバイオイメージングにおいて革新をもたらす。免疫学とイメージングの統合により免疫間の相互作用、免疫細胞の活性化のダイナミズムを理解することが出来るようになると考えられる。このことは、免疫システムを自由に操作する第一歩となり、ひいては新しいストラテジーに基づいた感染症ワクチンの開発や、様々な感染症や癌に対する免疫療法の新しいコンセプトの創出、自己免疫疾患の治療法の開発にも結びつくことが期待される。

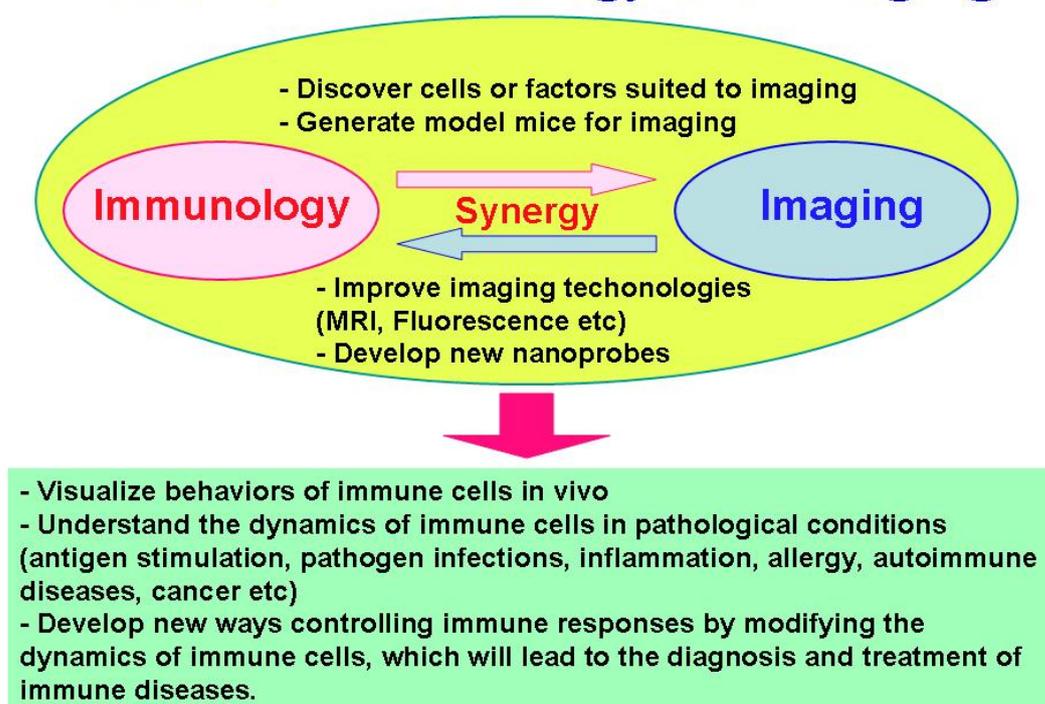
3. センター設置構想

日本の免疫学者はこれまで現代免疫学の発展に多大な貢献を成し遂げてきた。特に、大阪大学はその卓越した業績に対し賞賛を勝ち取ってきた。大阪大学元総長である故山村雄一博士は日本において細菌抽出物を用いた癌免疫療法を開始し、日本免疫学会の創始者となった。山村博士の下で多くの著名な免疫学者が育っていったが、中でも岸本忠三博士はインターロイキン6 (IL-6) の発見を通じ、サイトカイン研究における第一人者として賞賛されている。岸本博士の下で教育を受けた研究者として、IL-6 生物学、そのシグナル伝達研究の平野俊夫博士、自然免疫による病原体認識機構を明らかにした審良静男(2)、免疫反応におけるセマフォリンファミリーの役割を明らかにした菊谷仁博士な

どを挙げることが出来る。大阪大学における著名な免疫学者がこのセンターの中核をなす。審良静男（拠点長）、岸本忠三、平野俊夫、宮坂昌之、菊谷仁、木下タロウ、熊ノ郷淳、竹田潔、荒瀬尚が大阪大学より免疫学グループとしてこのセンターへ参加する。更に京都大学再生医学研究所教授の坂口志文、理研横浜免疫アレルギー研究所の斉藤隆、黒崎知博をこのセンターに招聘する。参加するすべての研究者は免疫学の様々な分野でその発展に多大な貢献をしている。坂口志文は現在免疫学においてトピックとなっている制御性T細胞(Regulatory T cell)を発見し世界的な賞賛を受けており、彼の参加はこの免疫センターの地位をさらに高めると思われる。さらに Fritz Melchers を当センターの主任研究者として招聘する。Melchers 氏は、長年(1980-2001)バーゼル免疫研究所の所長を務め、2001-04年には国際免疫学会連合の会長を務めており、国際的に著明な免疫学者あるとともに、免疫学分野の国際的指導者としても名をはせている。Melchers 氏の参画は、当センターの国際性を高めるものと確信している。大阪大学の生命機能研究科の柳田敏雄教授は、1分子イメージング研究のパイオニアである。彼は、最近、11.7 Tesla magnet の MRI システムを擁する高度生体機能イメージング研究施設を立ち上げている。関淳二、吉岡芳親はイメージング技術の専門家である。神隆、畑豊はそれぞれ、分子プローブ開発、コンピューターイメージ解析の専門家である。

我々のセンターにおけるイメージング技術開発を促進する目的で、我々

Fusion of immunology and imaging



は生体イメージング研究で特異な技術を持つアメリカの6つの研究室をサテライトとする。これには一分子イメージング研究の Mark Davis (Stanford University)、生体2光子顕微鏡イメージングの専門家である, Ronald Germain (NIH), Michael Dustin (New York University)、Jason Cyster (UCSD)、および Ulrich H. von Andrian (Harvard University)、MRI の専門家である Scott Fraser (California Institute of Technology)が参加する。

4. 拠点における研究戦略プラン

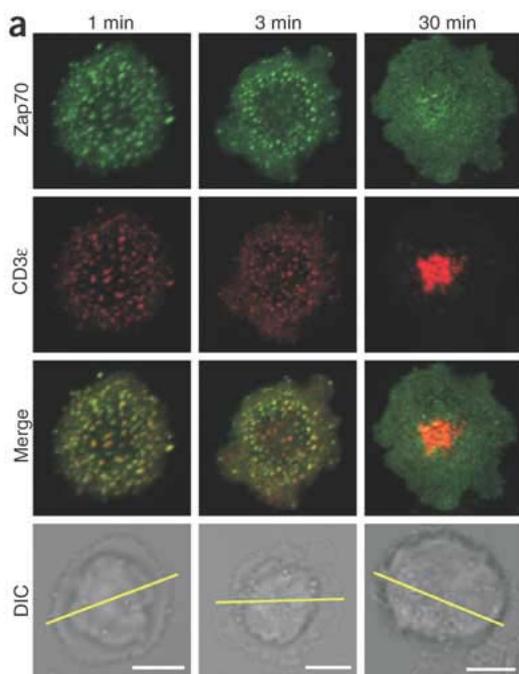
4.1. 免疫イメージングコア研究部門の設置

病原体に対する免疫応答は、1) 自然免疫、獲得免疫細胞による病原体認識、サイトカインシグナル伝達による活性化、2) リンパ節や脾臓など、リンパ組織における免疫細胞間相互作用、及び免疫細胞活性化、3) 全身性、もしくは感染局所における免疫応答、の段階を経て起こる。この各段階の応答を生体内において可視化するには、それぞれに適した方法論を開発する必要がある。これまで免疫分野において、大きく3種類のイメージング技術が現在使われるようになってきている。

まず、1分子イメージングが1細胞レベルにおける細胞内シグナル伝達経路活性化を可視化する目的で使用されている。第二に、侵襲的手法と共焦点顕微鏡や多光子励起蛍光顕微鏡技術を組み合わせた手法が、臓器内での免疫細胞のダイナミックイメージングを可能にしつつある。第三に、positron emission tomography (PET)、magnetic resonance imaging (MRI)、computer tomography (CT)、luciferase イメージングなどの技術を用いた、免疫反応の、個体レベル *in vivo* での非侵襲的可視化である。しかしながら、これらの技術は空間分解能、時間分解能を改善する必要がある。本センターにおいて免疫イメージングコア研究部門の設置を設置し、高度生体機能イメージング研究施設に導入された 11.7 Tesla magnet の MRI システムをも利用する。このコア研究部門において、我々は1分子イメージング、多光子蛍光顕微鏡を用いた侵襲的イメージング技術、生体内の非侵襲的イメージング技術をそれぞれ開発、発展させる。更に、開発された技術は、免疫部門とイメージングコア部門との密な協力により免疫研究への応用が進められる。

4.1.1. 1分子イメージング

1分子イメージングとは、蛍光タンパク質などを用いてタンパク質などの生体分子をラベルし、主に生細胞内における1分子の挙動を可視化する手法である。高感度ビデオ顕微鏡により、細胞における多蛍光分子の挙動をモニターすることが可能となってきた。更に、この技術は分子の構造や、その分



Visualization of microclusters formed by TCR complex in T cells.

Yokosuka et al. Nat. Immunol. 6: 1253-1262, 2006

子周囲の微小構造に関する情報を得ることに応用可能である。例えば、分子内、分子間 **fluorescent resonance energy transfer (FRET)** を用いることで、分子構造に関する情報を得ることが出来る。従って、この技術はシグナル伝達分子の挙動をモニターし、免疫細胞におけるシグナル伝達を可視化するのに有用なテクニックであると考えられる。免疫細胞における病原体認識や、生理活性物質によるシグナル伝達経路活性化の重要性を考えると、この方法論を応用することは免疫学の発展に大変重要である。

柳田は1分子イメージング技術開発のパイオニアであり、様々な技術を確立

してきた。柳田らは生物分子モーターであるキネシンの滑り運動を直接可視化する方法を開発し、また、**epidermal growth factor (EGF)** と **EGF 受容体複合体** の生細胞

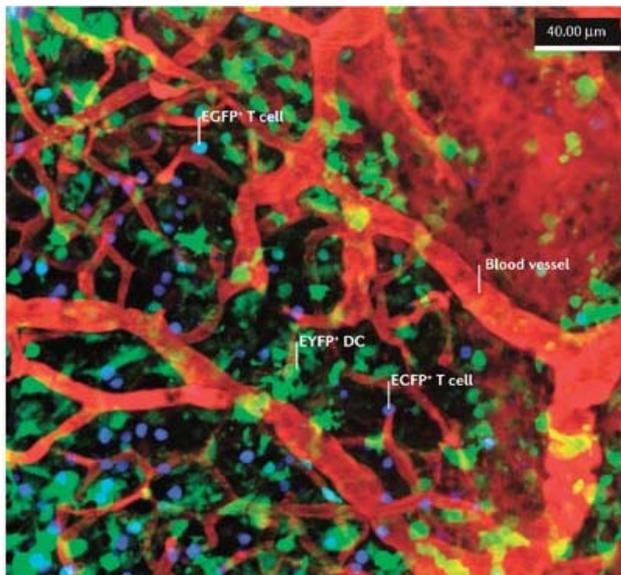
における可視化を行った(3)。齊藤は T 細胞受容体(TCR)を含む微小クラスターとその挙動をイメージングすることに成功している(4)。このセンターにおいて、その技術を、免疫研究に積極的に取り入れることを試みる。齊藤は、理研(RCAI)においてこれまでの T 細胞シグナルにおける 1 分子イメージングの研究をさらに発展させるとともに、大阪大学の柳田との間で密接な情報交換を行い、1 分子イメージングの技術改良を行う。また、その技術改良にあたり、海外でのこの分野の第一人者である **Stanford 大学の Mark Davis グループ** を海外サテライトとし、技術交流、共同研究を行う。

4.1.2. 臓器における細胞挙動、細胞間相互作用イメージング

リンパ球や樹状細胞といった免疫細胞は、病原体感染などの刺激に対し相互作用し、この適切な相互作用が効果的な獲得免疫応答に必須であることが明らかとなっている。免疫細胞は体内で特徴的な移動をする。免疫細胞は骨髄において造血幹細胞より分化し、骨髄を離れた免疫細胞は、脾臓やリンパ節などの二次リンパ組織に流入し、また一部は胸腺に入る。これらの細胞の移動はダイナミックな制御をうけている。また、胸腺において T 細胞とストローマ細胞との相互作用が T 細胞の正常な分化、成熟に重要である。これまでの多くの研究は静的な方法により行われてきたが、免疫システムのダイナミックな解析

の重要性が叫ばれてきた。

近年、特に海外のグループを中心として、細胞間相互作用のイメージング技術の開発が行われてきた(5)。共焦点顕微鏡や多光子蛍光顕微鏡観察に、外科的な方法と細胞の蛍光ラベルを組み合わせたシステムである。このイメージング技術では、目的の細胞を適当な染色物質や蛍光蛋白で標識したり、



An example of two-photon microscopy imaging.
Germain et al. Nat. Rev. Immunol. 6: 497-507, 2006

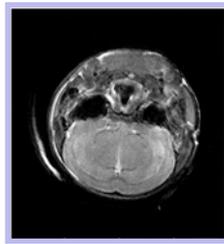
蛍光蛋白を遺伝子発現させるようにして、多光子顕微鏡を用いて可視化する。マウスのような小動物では、リンパ節や骨髄、脾臓のような免疫臓器を、体外へ取り出したり、体内に存在する状態でイメージングすることが可能となってきている。

しかしながら、日本での免疫学におけるこの技術の導入は十分であるとは言えない。これは免疫学とイメージング技術の融合が日本では十分でないということに起因すると思われる。従って、我々のセンター構想では、この細胞間イメージング研究に焦点を絞った研究グループをたてる。グループ

は、一人のグループリーダーとそのもとで働く 2 名のポストドクからなる。このグループは、理研の斉藤の指導のもとに働き、拠点内の免疫研究者との間で密接な共同研究をおこなう。技術的には、このグループは、生命機能の柳田グループによりサポートを受けるとともに、海外サテライト拠点 Ronald N. Germain、Michael Dustin、Ulrich von Andrian、Jason Cyster のグループから支援を受ける。新棟内にイメージングのための多光子蛍光顕微鏡や必要装置を設置したイメージング施設を創設する。この施設では、数人のトレーニングを受けたテクニシャンが、雇用され、免疫学者によるイメージング実験を援助する。

4.1.3. 非侵襲的個体レベル(in vivo)免疫細胞イメージング

最終的には、生体内において様々な刺激に対する免疫反応を非侵襲的にモニターする技術の開発が目標とされる。ダイナミックな免疫応答を理解するためには、どのように病原体が宿主に広がっていくのか、またどのように免疫細胞が病原体侵入に対し、移動し、相互作用を行うのかを効率的にモニターす



るシステムの開発が必要となる。この目的において、Magnetic resonance imaging (MRI)、luciferase imaging、computer tomography (CT)を用いた技術を改善していくこ

とが必要とされる。Luciferase imaging は1細胞レベルの挙動を追跡するには空間分解能に問題があるが、病原体に対する宿主免疫応答を *in vivo* において評価する上で優れたシステムであり世

The 11.7T MRI system at high performance bioimaging research facility, Osaka University (Left). Sample imaging of mouse head using the 11.7T MRI (Brucker)

界的にも利用されるようになってきている。本コア部門において luciferase realtime *in vivo* imaging system を導入し、マウス個体での感染症の評価等に利用する。また、炎症応答のマウスにおけ

る評価を目的とし、CT の導入を行う。MRI は体全体において免疫システムをイメージングする上で魅力的な技術であるが、現在のところ空間分解能や時間分解能は大幅に改善されなければならない。このイメージングは、今のところ発展段階の初期にある。しかし、MRI 技術は日進月歩であり、様々なナノプローブや、遺伝学的方法論を用いたイメージング技術が開発されようとしており、今後この技術を用いた全身の免疫システムのイメージングが急速に進展することが期待される(6)。また、これまでの臨床診断や動物実験での素晴らしい発展を考えれば、この技術は不可欠の診断、実験のためのツールとなりえると信ずる。この分野は、全身の免疫細胞の可視化を行うイメージングの技術的開発が中心になり、柳田、関、吉岡が担当する。この研究には、大阪大学生命機能研究科の高度生体機能イメージング研究施設に最近設置された11.7テスラのMRIを用いる。また、海外サテライトとして、MRI 技術で世界的に有名な Scott Fraser と共同で開発を行う。

4.1.4. 新規バイオプローブの開発

生体内における免疫細胞イメージングの成功には、有用なバイオプローブの新規開発が必要となる。現在よく使われる蛍光色素にはその明るさと安定性に限界がある。量子ドットは最近開発された蛍光粒子であり、問題は有るものの、これまでの限界を克服する可能性を秘めている。神隆は量子ドットのエキスパートであり蛍光の新規バイオプローブ開発を行う。また、MRI 検出のた

めの新規プローブの開発も行う。

4.1.5. シミュレーションとモデル化

1 分子イメージングや多光子顕微鏡、MRI 解析により得られたデータは、免疫細胞の挙動の特徴によりモデルを作製、データの統合が行われなければならない。しかしながら、ダイナミック 3D イメージはデータ量が膨大で、データの統合には情報科学的アプローチの開発が必要である。畑豊は MRI や CT と言った医療画像のコンピューター解析の専門家である。彼は免疫グループと共同で免疫反応をモデル化する新しいシステムの開発を行う。このグループは、イメージングデータの解釈におけるシステムバイオロジー的手法の適応によるモデル化を推進している Ronald N. Germain による技術的サポートを受ける。この適切なモデル化は特異的病原体に対する免疫反応を将来的にコンピューター上でシミュレート出来る様になるものと期待される。

4.2. コア部門と免疫グループの協調

拠点構成に関与する免疫研究者に、これまでの研究テーマのなかに、積極的に、コア部門において開発されたイメージングの技術を取り入れるように指導し、免疫グループにおける研究を更に進展させる。具体的には、拠点免疫学研究者各自に以下のようなテーマが考えられる。

4.2.1. 自然免疫応答におけるイメージング

自然免疫は病原体の侵入を直接認識し、リンパ球などにより担われる獲得免疫系を活性化にも重要である。この病原体認識において重要な役割を担っているのが Toll-like receptor (TLR) や、NOD-like receptor、RIG-I-like receptor などの細胞質内受容体である。これらの受容体は病原体の成分をリガンドとして認識し、特徴的なシグナル伝達経路を介して細胞を活性化させ、感染制御に重要なサイトカインやインターフェロンの産生を誘導する。審良グループは、1 細胞イメージング技術を応用し、TLR、TLR シグナル分子の 1 細胞における挙動を可視化することを試みる。このプロジェクトにより TLR シグナル伝達分子の分子間相互作用をダイナミックに理解することを目指す。また、審良らは、感染応答に対し、サイトカインやインターフェロンを産生する細胞群を、リンパ組織や感染局所において 2 光子顕微鏡を用い解析する。更に、審良らは柳田グループと共同で MRI 技術の進展を応用し経時的な自然免疫応答の可視化を試みる。

竹田は粘膜免疫の専門家である。粘膜免疫は食物抗原など非病原体抗原に対する免疫寛容の維持を特徴とする。竹田グループは、粘膜表面における免

疫細胞のイメージングを、粘膜免疫細胞の抑制的機能をモニターするようなレポーターマウスを作製し、その細胞挙動を2光子顕微鏡を用いて解析する。

荒瀬はナチュラルキラー（NK）細胞とその特徴的受容体の研究における専門家である。彼のグループは、ウイルス感染に対するNK細胞の動態を多光子顕微鏡を用いて解析する。

木下は、自己補体から自己細胞が保護されるのにGPIアンカーが重要であることを明らかにした。なぜ補体制御因子が自己細胞を保護するのにGPIアンカー型である必要があるのかを明らかにするため、木下のグループは、自己細胞上での補体蛋白質と補体制御因子の動的反応をイメージング技術からアプローチする。

平野は亜鉛が樹状細胞シグナルにおいてセカンドメッセンジャーとして働くことを明らかにしてきた。平野は亜鉛の免疫細胞活性化における動態をMRIを用いて明らかにすることを試みる。

4.2.2. 獲得免疫応答におけるイメージング

獲得免疫関わる細胞群であるTリンパ球やBリンパ球は遺伝子再構成を行って得られた受容体を用いて病原体を認識する。抗原刺激に対しその抗原を特異的に認識する細胞が活性化、成熟し、効率的な免疫応答や、再感染時の迅速な応答を実現する。

斉藤らはこれまでもT細胞における抗原受容体の活性化を1分子イメージングを用いて解析し、T細胞受容体微小クラスター形成がT細胞活性化に必須のステップであることを証明してきた。彼のグループは、この技術を更に進展させ、マウスgeneticsを用いてT細胞受容体シグナル分子をイメージングし、T細胞活性化を臓器において2光子顕微鏡を用いて解析する。斉藤はまたT細胞科学にMRIを応用することを試みる。

黒崎は、B細胞シグナル伝達やB細胞免疫学の専門家である。彼のグループは1分子イメージングによりB細胞受容体シグナル伝達のイメージングを行う。また、彼のグループは2光子顕微鏡を用いて、B細胞に特異的な胚中心の形成機構をモニターする。

リンパ球応答には単に抗原受容体だけではなく、サイトカインや、共刺激因子を介した細胞間コミュニケーションが重要である。菊谷、熊ノ郷はCD40やセマフォリンなど共刺激因子を介した免疫応答の解析に重要な役割を果たしてきた。熊ノ郷はセマフォリンファミリー分子の免疫細胞間相互作用における役割を2光子顕微鏡などを用いて行っていく。菊谷はウイルス感染に対するリンパ球移動における共刺激分子の役割の可視化を行う。

坂口は制御性T細胞を発見し、その免疫制御メカニズムを解析し、世界

的に著名である。制御性 T 細胞は免疫反応の異常な活性化を防ぐ重要な働きをしている。坂口グループは制御性 T 細胞の挙動、他の免疫細胞との相互作用を 2 光子顕微鏡、更には MRI を用いて解析していく。

4.2.3. 免疫細胞トラフィックのイメージング

多光子顕微鏡技術はこれまで免疫細胞の移動をモニターする目的でも多く使用されている。しかしながら、現在の技術ではどのように特異的な細胞種が血管内皮を通して二次リンパ組織に移行するのか、その理由を明らかにするには十分でない。宮坂は、リアルタイムで白血球移動における高内皮細静脈(HEV)でおこる血管内皮の変化をモニターする技術を開発する。さらに、彼は高内皮細静脈をモニターするためのレポーターマウスを作製し免疫細胞の内皮透過を可視化するために利用する。

4.2.4. 自己免疫疾患のイメージングによる評価法の開発

岸本は炎症において必須のサイトカイン IL-6 を発見し、感染免疫応答や自己免疫疾患における重要性を明らかにしてきた。IL-6 受容体による細胞活性化をブロックする抗体は、現在リウマチ関節炎やニューカッスル病などの自己免疫疾患を治療する薬剤としてヒトにおいても臨床応用されつつある。しかしながら、その抗体による発症抑制のメカニズムは現在でも完全に明かとなっていない。岸本は、マウスにおける自己免疫疾患のモデルを用いて、**luciferase imaging**、MRI を応用し、自己免疫疾患の評価法を確立する。

4.3. 海外サテライトの設置

われわれの拠点でのイメージングの技術向上のために、我々は生体イメージングで優れた成果をあげている、国内の一つの研究所と海外の 5 つの研究室にサテライトを設置する。

まず、我々は理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター (RCAI) にサテライトを設置する。このサテライトから齊藤隆と黒崎知博が主任研究者として本センターに参加する。黒崎は大阪大学に移動し、齊藤は大阪大学と RCAI の両方にグループを持つ。私はこのサテライトが本センターが成功するかどうかに関わるキーになると考える。理化学研究所は日本においてイメージング分野の多くの優秀な研究者を擁している。例えば徳永万喜洋博士や佐甲靖志博士は 1 分子イメージングの専門家であり、宮脇敦史博士は蛍光分子プローブ開発で有名である。齊藤は免疫学における新規イメージング技術開発において本センターの中心メンバーの一人であることから、この 2 つの分野の融合において齊藤がより緊密に理研の研究者と協力することが出来ると考える。

海外サテライトとして Mark Davis (Stanford University), Ronald Germain (NIH), Michael Dustin (New York University), Jason Cyster (UCSF), Ulrich H. von Andrian (Harvard University), Scott Fraser (California Institute of Technology)のグループにサテライトを設置する。サテライトにいる拠点雇用の研究員は、個々の研究室のリーダーの指導のもと研究をおこなうとともに、本拠点の生体イメージングの技術向上のために拠点イメージンググループと相互に連絡を取り、議論する。サテライトのリーダーやサテライトの拠点雇用研究員は、定期的に我々のセンターを訪れ、イメージングに関する情報交換を行うとともに、セミナーで各自の研究成果を発表する。

本拠点が主催して、免疫システムのイメージングの国際シンポジウムを毎年開催し、拠点メンバー、サテライト研究者による最近の知見の報告を行う。この国際シンポジウムにより本センター、RCAI、海外サテライト間での相互の交流が促進され、われわれの拠点の使命を国際的にも明確にされると考えられる。

5. 外国人研究者グループの公募と国際共同研究の推進

本拠点内に2つの研究グループを開設する。このグループでは、外国人が教授もしくは准教授として採用され、そのもとに数人の研究員が働く予定である。この外国人研究者は国際公募で、選ばれる。また、研究費も5年間にわたりこの拠点から配分する。

さらに、新研究棟内に、短期間の共同研究のための実験施設を設置し、海外からの訪問研究者を積極的に受け入れる体制を整える。

6. サマリー

最後に、本センターの中心目標は、免疫学者たちにイメージング研究領域との融合を促進させ、その免疫学研究においても自由にその技術を応用させることにある。本センターにおいて開発された新規生体イメージング技術が世界的にも広く利用され、本拠点が、免疫学、とくにイメージングを中心とした研究の中心拠点であると認知されることを期待する。また、本センターにおいて行われた研究が、免疫ダイナミクスの理解を通じ新しい概念の創出につながるものと期待される。

参考文献

1. Janeway, C., P. Travers, M. Walport, and M. Shlomchik. 2004. *Immunobiology 6th Edition. Garland Science*
2. Akira, S., S. Uematsu, and O. Takeuchi. 2006. Pathogen recognition and innate

- immunity. *Cell* 124:783-801.
3. Sako, Y., S. Minoghchi, and T. Yanagida. 2000. Single-molecule imaging of EGFR signalling on the surface of living cells. *Nat Cell Biol* 2:168-172.
 4. Yokosuka, T., K. Sakata-Sogawa, W. Kobayashi, M. Hiroshima, A. Hashimoto-Tane, M. Tokunaga, M.L. Dustin, and T. Saito. 2005. Newly generated T cell receptor microclusters initiate and sustain T cell activation by recruitment of Zap70 and SLP-76. *Nat Immunol* 6:1253-1262.
 5. Germain, R.N., M.J. Miller, M.L. Dustin, and M.C. Nussenzweig. 2006. Dynamic imaging of the immune system: progress, pitfalls and promise. *Nat Rev Immunol* 6:497-507.
 6. Pautler, R.G., and S.E. Fraser. 2003. The year(s) of the contrast agent - micro-MRI in the new millennium. *Curr Opin Immunol* 15:385-392.

文部科学省 宛

ホスト機関名：大阪大学
ホスト機関の長の氏名および役職：総長 鷺田 清一
署名

「世界トップレベル国際研究拠点形成促進プログラム」において「大阪大学免疫学フロンティア研究センター」が採択された場合には、以下に示す事項について責任をもって措置していくことを確認する。

<中長期的な計画への位置づけ>

- ・「当該拠点をホスト機関の中長期的な計画上に明確に位置づける」ということに関し、どのような計画にどのような形で位置づけるかについて具体的に記載。

大阪大学は、当初より研究を重視する大学として、研究の第一線にて独自のかつ質の高い研究成果を生み出すという中期的な戦略的目標に取り組んできた。特筆すべきこととして、大阪大学は、「ハイレベルの研究成果を実現し、世界トップレベル研究拠点(WPI)の構築において重要な役割を果たす」ことに強く一点を集束している。今後も大阪大学は、その研究実施体制を維持するため、先進科学技術分野の研究をさらに奨励していくであろう。

中期的戦略プランの条件は、すでに実施段階にある体制での目標プランを達成するべく設定されている。大阪大学の提案が「WPI」構想の1プログラムとして採用された場合、本学は「大阪大学免疫学フロンティア研究センター」の構築を最優先事項とし、研究の質と研究成果を充実させる有効な手段として中期的戦略プランに加える。さらに、大阪大学はWPIの研究実施体制の維持を支援する。WPIは中期的戦略プランに盛り込まれる。

大阪大学は中期の組織計画(2004～2009年度)において、本学の具体的目標のひとつは、微生物学および免疫学の優れた研究・教育拠点を構築することであると説明・発表した。本計画の教育的側面は、21世紀COEプログラムのもとで「感染症学・免疫学融合プログラム(2003～2007年度)」という事業により進行している。この21世紀COEプログラムの後は、引き続き、グローバルCOEプログラムに新規提案がなされる。本計画の研究面は、2つの活動により構成される。ひとつは、感染症に対する取り組みである。大阪大学は2005年に「大阪大学感染症国際研究センター」を設立し、その支部としてタイに感染症共同研究センターも設立した。研究面のもうひとつの活動は、「世界トップレベル国際研究拠点(WPI)形成促進プログラム」として免疫学研究に取り組む「大阪大学免疫学フロンティア研究センター」を提案することである。この2つの研究センターは相補的に機能する予定である。大阪大学の提案がWPI構想の1プログラムとして採用されたなら、WPIの形成が中期的な戦略的目標および計画における最優先事項となり、大阪大学はWPIの形成に必要な組織改革を実行し、研究体制を改善することによって、全面的な支援をおこなう。

<具体的措置>

- ・以下のそれぞれの事項について、具体的措置を記載。

①当該拠点が、拠点運営及び拠点における研究活動のために、本プログラムからの支援額と同等程度以上のリソースを当該拠点に参加する研究者が獲得する競争的資金等の研究費、ホスト機関からの現物供与等(人件費の部分負担、研究スペースの提供等)もしくは外部からの寄付等により確保するに当たり必要な支援を行う。

大阪大学は、WPIを補佐し、WPIの運営および研究活動のために可能な限りの支援をおこなう。大阪大学はWPI構想の支援額と同等以上の支援をWPIのリソースに提供する。

具体的な内容は以下のとおりである。

- 1) 間接経費: 370万ドル=4億5000万円
 - 2) 研究棟本館の建設: 180万ドル=2億1000万円
 - 3) 他の研究スペースの整備: 10万ドル=1000万円
 - 4) 代表研究者の俸給の一部払い: 130万ドル=1億5000万円
 - 5) 代表研究者に対する大学予算: 30万ドル=4000万円
 - 6) 代表研究者に対する競争的研究補助金: 870万ドル=10億5千万円
 - 7) 外部からの寄付の促進: 80万ドル=1億円
- 総額: 1670万ドル=20億1千万円

②拠点運営に一定の独立性を確保するため、「拠点構想」実施に当たって必要な人事や予算執行等に関し、実質的に拠点長が判断できる体制を整える。

WPIは本学の一部局として認識される。大阪大学は拠点長にWPIを管理運営する権利を与える。拠点長は、大阪大学の他部局の学部長や所長と同様に、実質的な人事と予算配分に関する決定権を有する。

事務部門長は拠点長をサポートし、拠点長が決定する事柄が最低限必要なものに抑えられるよう、事務局運営の責任を担う。大阪大学は拠点長の研究環境を支援する。

③機関内研究者を集結させるに当たり、ホスト機関内の他の部局における教育研究活動にも配慮しつつホスト機関内での調整を積極的に行い、拠点長を支援する。

大阪大学の他の部局の研究者が常勤の研究者としてWPIに参加する場合、大阪大学は、間接経費などの経費により、人員補充を支援する。大阪大学の他の部局の研究者が本拠点に兼務で参加する場合、その研究者は教育業務を減免される。大阪大学はWPIと他の部局の間のリソースの共有／交換を支援する。

④機関内の従来の運営方法にとらわれない手法(英語環境、能力に応じた俸給システム、トップダウン的な意思決定システム等)を導入できるように機関内の制度の柔軟な運用、改正、整備等に協力する。

WPIの卓越した研究環境を維持するため、本センターでは、年俸制度を含めた大阪大学の既存の雇用制度が適用される。大阪大学の現行の雇用制度が本センターの運営にそぐわない場合は、大阪大学は、学内の現行制度の改正、補足を検討する。新しい制度は柔軟に運用されなければならない。大阪大学は、WPIの実施手法を支持し、以下のとおり、その制度と運営を承認する。

- ・ WPIは、雇用した研究者の退職手当が、本センターおよび他の機関への総勤務年数に基づいて支払われるようにする。
- ・ 招聘した外国人教授の住居はWPIが手配し、敷金および保証金の一切の負担はないものとする。
- ・ 卓越した研究者を雇用するため、彼らの俸給は、本人の能力により、既存の制度とは異なる方式で決定することができる。
- ・ 高度な英語能力を有する事務スタッフを大学の内外から雇用する。雇用後に実地研修を実施する。

上述の項目は、必要に応じて大阪大学の関連部所において審議される。

⑤インフラ(施設(研究スペース等)、設備、土地等)の利用に関し便宜を図る。

本研究センター用の10階建て、9,600平方メートルの新しい研究棟が2009年3月までに建設される。また、大阪大学は研究棟の完成前に、本研究センターに参加する研究グループを収容するための研究スペースを構内に用意する。中核的研究グループの多くが新しい研究棟に移転後は、大阪大学はそれらのグループが現在使用している旧施設を改修するための資金を要求する。新規参入の研究グループのための動物飼育施設のスペースを確保するため、大阪大学は新たな動物飼

育施設を建設し、本研究センターの使用に供する。

⑥その他、当該拠点が「拠点構想」を着実に実施し、名実ともに「世界トップレベル拠点」となるために最大限の支援をする。

上記に加えて、大阪大学は2007年、海外からの研究者および学生のために「あらゆる業務を引き受ける新たなオフィス—ワンストップ・サービスオフィス」を開設する。このあらゆる機能を備えたオフィスは、海外から来た人々の研究状況および生活状況を向上させることを目的とする。研究と大学での日常生活、および周辺地域に関する情報は、すでに、ウェブ上の情報提供サイト「GCN-Osaka & Worldwide」で公開されている。この「ワンストップ・サービスオフィス」は、情報提供センターとして機能するだけでなく、ビザの申請代行など、充実したサービスを提供することで、海外からの研究者や学生が被る移住に関する負担を軽減することもその目的としている。大阪大学は、サンフランシスコ(アメリカ)、グローニンゲン(オランダ)、バンコク(タイ)の3ヶ所に、教育研究のための海外連絡オフィスを設立した。これら連絡オフィスの最重要業務は、情報の収集および伝達、優秀な研究者の発掘である。大阪大学の教師陣および海外オフィスは総力を挙げて、WPIが「世界トップレベルの国際研究拠点」となるべく支援をおこなう。

主任研究者リスト

氏名	所属	専門 学位
① 審良 静男 *	大阪大学免疫学フロンティア研究センター自然免疫学、微生物病研究所自然免疫学分野	免疫学、医学博士
② 岸本 忠三 *	大阪大学大学院生命機能研究科免疫制御学、免疫学フロンティア研究センター免疫制御学	免疫学、医学博士
③ 平野 俊夫 *	大阪大学大学院生命機能研究科、医学系研究科免疫発生学、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターサイトカイン制御研究グループ、免疫学フロンティア研究センター免疫発生学	免疫学、医学博士
④ 宮坂 昌之 *	大阪大学大学院医学研究科免疫動態学、免疫学フロンティア研究センター免疫動態学	免疫学、医学博士
⑤ 菊谷 仁 *	大阪大学微生物病研究所分子免疫制御分野、免疫学フロンティア研究センター分子免疫制御学	免疫学、医学博士
⑥ 木下 タロウ *	大阪大学免疫学フロンティア研究センター糖鎖免疫学、微生物病研究所免疫不全疾患研究分野	免疫学、生化学、医学博士
⑦ 熊ノ郷 淳	大阪大学免疫学フロンティア研究センター感染病態、微生物病研究所感染病態分野	免疫学、医学博士
⑧ 竹田 潔	大阪大学大学院医学研究科免疫制御学、免疫学フロンティア研究センター粘膜免疫学	免疫学、医学博士
⑨ 荒瀬 尚	大阪大学免疫学フロンティア研究センター免疫化学、微生物病研究所免疫化学分野、	免疫学、医学博士

⑩ 坂口 志文 *	京都大学再生医科学研究所 生体機能調節学分野、免疫学フロンティア研究センター実験免疫学	免疫学、医学博士
⑪ 斉藤 隆 *	理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター免疫シグナル研究グループ、免疫学フロンティア研究センター免疫学シグナル	免疫学、医学博士
⑫ 黒崎 知博 *	理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター分化制御研究グループ、免疫学フロンティア研究センター分子制御学	免疫学、分子生物学、医学博士
⑬ Fritz Melchers *	Max Planck Institute for Infection Biology, Germany & Biozentrum, Dept. of Cell Biology, University of Basel, Switzerland	免疫学、Ph.D.
⑭ 柳田 敏雄 *	大阪大学大学院生命機能研究科ソフトバイオシステム研究室、免疫学フロンティア研究センター1細胞1分子イメージング	分子イメージ、工学博士
⑮ 関 淳二	国立循環器病センター先進医工学センター生体工学部、免疫学フロンティア研究センター生体光科学	生体工学、バイオレオロジー、微小循環、理学博士
⑯ 吉岡 芳親	岩手医科大学先端医療研究センター超高磁場MRI研究施設、免疫学フロンティア研究センター生体機能イメージング	生物物理、理学博士、医学博士
⑰ 神 隆	北海道大学電子科学研究所細胞機能素子研究分野、免疫学フロンティア研究センターナノバイオ材料	分子認識化学、理学博士
⑱ 畑 豊 *	兵庫県立大学大学院 工学研究科電気系工学専攻 電子情報工学部門、免疫学フロンティア研究センター情報システム	情報工学、工学博士