

令和元年度 研究拠点形成事業(A. 先端拠点形成型) 中間評価資料(進捗状況報告書)

1. 概要

研究交流課題名 (和文)	食の安全性の飛躍的向上を目指した農免疫国際研究拠点形成		
日本側拠点機関名	東北大学大学院農学研究科		
コーディネーター 所属部局・職名・氏名	大学院農学研究科・教授・高橋英樹		
相手国側	国名	拠点機関名	コーディネーター所属部局・職名・氏名
	アメリカ 合衆国	テキサス A&M 大 学	College of Agriculture and Life Sciences ・ University Distinguished Professor ・ Guoyao WU
	オランダ	ワーゲニンゲン 大学	Wageningen Institute of Animal Science ・ Professor ・VAN LEEUWEN
	中華人民 共和国	揚州大学	College of Animal Science and Technology ・ Professor ・Guoqi ZHAO
	アルゼン チン	国立乳酸菌 研究所	Laboratory of Immunobiotechnology ・ Professor ・Susana ALVAREZ

2. 研究交流目標

申請時に計画した目標と現時点における達成度について記入してください。

○申請時の研究交流目標

東北大学は、諸生物の免疫機構研究や食と健康のリスクに関わる研究を推進して高い成果を挙げている。平成 27 年 4 月には、薬だけに頼らない農畜水産物の健全育成と食の安全・機能性確立のための「食と農免疫国際教育研究センター」を立ち上げ、当該研究領域における分野横断的な教育研究を開始した。本申請事業では、当センターを中心に据えた「食と農免疫研究拠点」を形成し、海外において当該研究領域を先導的に行っている研究機関と連携し、極めて安全性の高い次世代の食料生産システムの構築を目指す。また、大学院生、ポスドク、若手教員などの相互交流を積極的に行い、本システムの海外における流布とグローバルスタンダード化を図る。具体的には、作物・畜産・水産といった農学の主要領域における免疫機構（特に自然免疫機構）に関する研究を海外拠点とともに分野横断的に展開することで、農薬や抗生物質などの薬物のみには頼らない農畜水産物の健全育成（「農免疫」を利用した健全育成）を創出する。また、「農免疫」システムにより生産された食品の安全性や機能性を評価し、それを流通させるシステムを拠点機関とともに構築することで、消費者の健康長寿に貢献する。さらに創成された「農免疫」の知的・技術基盤を、本事業によってもたらされる国際ネットワークを通じて全世界に普及させ、農免疫による生産システムを指導できる若手研究者を育成する。

○目標に対する達成度とその理由

上記目標に対する2カ年分の計画について、

十分に達成された

概ね達成された

ある程度達成された

ほとんど達成されなかった

【理由】

本事業で予定されている国際共同研究が実施され、その研究成果として、原著論文・総説などが56報 [内18報が国際共著 (15報が2国、3報が3国による国際共著)]、国際会議における発表が84 (内7件が国際共同)、国内学会・シンポジウム等における発表が184件 (内17件が国際共同) 報告されていることから、「学術的側面」および「優れた研究業績の発表の視点」から見て、2カ年分の計画が達成されていると判断した。

また、2カ年で国内において3回、国外において4回のセミナー、シンポジウム、ワークショップを開催しており、それらの中で「若手研究者の養成のためのプログラム」が実施された。参加した博士課程の学生の中からポスドクとして研究を継続するもの、修士課程の大学院生からは博士課程へ進学するものや、農林水産省本省、農研機構の所管の研究所、農林水産省植物防疫所、厚生労働省本省、東北大学技術職員など、関連研究・教育機関で活躍する人材が輩出された。共同研究における交流活動としては、2カ年で若手を中心に30名の教員と22名のポスドク・大学院学生が渡航し、海外拠点から18名の教員と9名の大学院学生を受入れることにより、活発な国際交流が実現したことから、「研究教育拠点の構築」の成果が得られていると考えた。

さらに、本事業における2カ年間の活動は、拠点機関以外の国内外の関連学問分野の研究者からも賛同を得られており、今後の国内外における研究ネットワーク拠点の拡大、若手人材育成や研究・教育活動に波及効果をもたらしているものと考えられる。

以上より、2カ年の活動計画は概ね達成されているものと判断した。

3. これまでの研究交流活動の進捗状況

(1)これまで(平成31年3月末まで)の研究交流活動について、「共同研究」、「セミナー」及び「研究者交流」の交流の形態ごとに、派遣及び受入の概要を記入してください。※各年度における派遣及び受入実績については、「中間評価資料(経費関係調書)」に記入してください。

○共同研究

【概要】

本研究拠点形成事業による研究交流は、生物が本来持つ免疫機構を活用することにより、農薬や抗生物質などの薬のみに頼らない農畜水産物の健全育成システム（「農免疫」を利用した健全育成）を、海外拠点機関とともに創出し、国際ネットワーク拠点を通じてさらに発展させることを目標としている。その実現に向けて、国内拠点機関である東北大学農学研究科の「食と農免疫国際教育研究センター」が中心となり、家畜、作物、水産生物の多様な免疫機構、食品の安全と機能性、農免疫の社会実装に関わる研究を、海外研究拠点とともに分野横断的に推進した。

具体的には、**1. 家畜を対象とした研究**としては、(1)野地らが、オランダ・ワーゲニンゲン大学

の Savelkoul 教授、Koets 准教授らと「粘膜免疫学と乳房炎」に関する共同研究と国際ワークショップを開催し、乳房炎予防を目的とした乳腺の免疫機能強化の重要性を明らかにし（論文リスト 12, 33）、さらに、オランダ・ユトレヒト大学の van Eden 教授らとの研究交流から、「乳房炎のワクチン開発」に関わる共同研究を開始し、粘膜免疫機能の賦活化を可能にする粘膜ワクチン開発に向けた様々なアプローチが整理された（論文リスト 19）。また、(2)北澤らは、アルゼンチン国立乳酸菌研究所の Villena 教授主任研究員らとこれまで進めていていた共同研究をさらに加速化させ、大学院学生の派遣・受入を通して「乳酸菌やそれが生産する多糖生産性乳酸菌の粘膜免疫を介した抗ウイルス性作用の研究」から抗ウイルス免疫調節機構の一端を明らかにし（論文リスト 1, 2, 3, 4, 26）、「イムノバイオティクスの粘膜免疫調節機構に関する研究」からイムノバイオティクスの消化管感染防御における有用性を見出し（論文リスト 5, 25）、「抗炎症性乳酸菌による脂肪蓄積制御に関する研究」から有用乳酸菌の効果的な選抜指標に関わる新たな知見を得た（論文リスト 51）。さらに、(3)麻生らは、中国・揚州大学の Zhao 博士らと「ウシ乳房炎の制御に関する共同研究」と大学院生の派遣・受入を行い、分娩前後におけるウシ樹状細胞の免疫学的特性を明らかにした（論文リスト 21）。加えて、(4)豊水、喜久里らは、アメリカ・テキサス A&M 大学の Wu 教授の研究室へ大学院学生を長期派遣して共同研究を実施し、「家禽の栄養生理学的な側面からポリアミンに焦点をあてた研究」から、家禽に特有の新規ポリアミン合成機構を発見している（論文投稿準備中）。

2. 水産生物を対象とした研究としては、(1)原田らが、オランダ・ワーゲニンゲン大学の Wiegertjes 教授らと「魚類の自然免疫記憶に関するエピジェネティック機構に関する共同研究」を、大学院生の長期派遣を交えて実施し、自然免疫記憶におけるエピジェネティック制御へのヒストンバリエーションや核内アクチンファミリーの関与を示す成果を得ている（論文リスト 8, 9, 27, 37）。また、(2)池田-大坪らは、オランダ・ワーゲニンゲン大学に長期滞在し、Kleerebezen 教授、Brugman 博士と「オキナワモズクフコイダンの腸内細菌叢および腸管免疫への影響と評価」の研究テーマについて、ゼブラフィッシュモデルおよびヒト腸内細菌集積培養系を用いた共同研究を実施し、フコダインが魚やヒトの腸内細菌叢を抗炎症性型の細菌構成へシフトさせることを見出した（論文リスト 17, 20）。

3. 作物を対象とした研究としては、(1)高橋らが、オランダ・ワーゲニンゲン大学の Kormelink 准教授らと「ウイルス不顕性感染と植物生存戦略に関する研究」を行い、野生植物に不顕性感染しているウイルスが栽培植物に伝搬・感染した際に誘導される宿主応答を解析する過程で、ウイルスの潜在感染が宿主植物の生存戦略に寄与している可能性を見出した（論文リスト 11, 18, 46）。また、宮下は、オランダ・ワーゲニンゲン大学の Thomma 教授および Seidl 博士との共同研究で、「数理モデルを用いた植物病原糸状菌の生存戦略と植物免疫システムの制御」に関する共同研究を実施した。その結果、RNA-seq データの解析により、農作物に甚大な被害をもたらしている *Verticillium* 属菌から新奇の RNA ウイルスを発見した[国際会議における発表リスト 50（招待講演）]。さらに、(3)宮下、安藤、高橋らは、オランダ・ユトレヒト大学の Pieterse 教授、van den Ackerveken 教授の研究室の大学院学生を東北大学農学研究科に長期間受入れ、ウイルスに対する植物の免疫システムに関する数理生物学的な手法を用いた解析や、植物根圏微生物による植物免疫付与の基盤研究を共同で実施した。

4. 食品の機能性・安全性を対象とした研究としては、(1)白川らが、アメリカ・テキサス A&M 大学の Wu 教授らと共に、「食品の安全と質の評価技術に関する研究」を共同で実施し、発酵米糠

に含まれるアデノシンやその誘導体のアデノシンーリン酸が、高脂肪食誘導Ⅱ型糖尿病マウスのグルコース代謝異常の改善作用を有することをはじめと示すとともに、ゲラニルゲラニオールが cAMP-PKA 経路を活性化させ、精巣におけるテストステロン産生を上昇させることを明らかにした（論文リスト 43,47）。また、ビタミン K が転写因子 PXR の活性化を介したコレステロール代謝の新機能性と、脳ミクログリア細胞において転写因子 NFκB の活性化抑制による、抗炎症作用をもつことを見出した（論文リスト 45,54）。さらに(2)仲川らは、アメリカ・カリフォルニア大学デービス校の Taha 准教授らの研究室に 2 名の大学院生を派遣し、「食品由来の生理活性物質であるドコサヘキサエン酸やクルクミンをミルク由来のリポソームに内包する手法」を共同で構築して、仲川はクルクミンを内包するリポソームの有効性評価を実施した（論文リスト 49）。また、仲川らと Taha 准教授らの共同研究による虚血性モデルマウス・アルツハイマー病・多発性硬化症者の脳と血中のオキシリピン網羅的解析の結果、オキシリピンターンオーバーが神経変性疾患の病理に関与することが初めて明らかになった[国際会議における発表リスト 44, 58(招待講演)]。さらに、仲川らと Taha 准教授らは、食品機能成分に関するディスカッション重ね、その成果として、例えば仲川は、米油に含まれる γ オリザノールの吸収代謝と体内動態を初めて明らかにした（論文リスト 14）。また、(3)2018 年度にドイツ・保健省ポール・エーリッヒ研究所から東北大学農学研究科に異動した戸田（食品免疫学）らは、着任後ただちに本拠点形成事業に参加し、オランダ・ワーゲニンゲン大学の Savelkoul 教授や Malgorzata 博士とともに、食品成分、特にメイラード反応が関与する成分に関する共同研究を開始している。

最後に、本事業を契機として始まった分野横断的交流から、

5. 異分野間の融合研究が始まり、「動植物の比較免疫学的研究」や「家畜の腸内細菌と作物の根圏・葉面細菌のマイクロバイオーム解析と自然免疫との関わりに関する研究」が設定され、共同研究の推進と同時に、ユニークな国際共著レビューが成果物として発表されている（論文リスト 1, 17, 19）。

これらの共同研究の推進により、家畜、作物、水産生物の多様な免疫システム、食品の安全と機能性、農免疫の社会実装に関わる国際ネットワーク研究拠点形成がより一層加速化されつつある。

○セミナー

	平成29年度	平成30年度
国内開催	2 回	1 回
海外開催	2 回	2 回
合計	4 回	3 回

【概要】

平成 29 年度には、国内において「知のフォーラム（Tohoku Forum for Creativity）」：農免疫による食科学の新展開 **New Horizons in Food Science via Agricultural Immunology** と「知のフォーラム」ユースプログラムが日本側拠点である東北大学農学研究科において開催され、海外ではオランダ・ワーゲニンゲン大学で「粘膜免疫学と乳房炎のための国際ワークショップ」、アルゼンチン・国立乳酸菌研究所で「**Advanced Elucidation for Distinct Mucosal Immuno-regulation of Same Species Lactic Acid Bacteria Based on Immunobiogenomics**」が開催された（注：オランダ・ワーゲニンゲン大学とアルゼンチン・国立乳酸菌研究所でのワークショップとセミナーについては、平

成 29 年度への記載漏れがあり、本報告書において訂正、追記するものである)。

「知のフォーラム」(農免疫による食科学の新展開)は、3つのステージ(ステージ1: **Frontiers in Agricultural Immunology**、ステージ2: **Food Safety and Functional Evaluation**、ステージ3: **Social Implementation of New Food Technology**)からなり、ステージ1は7月23-24日に開催し参加者総数141名、ステージ2は8月7-8日に開催し、参加者総数135名、ステージ3は9月21-23日に開催し、参加者総数54名であった。この、知のフォーラムの開催により、本事業における研究協力体制の基盤強化と研究交流目標の共通認識を醸成された。また、各ステージにおいて、若手研究者と大学院生を中心にユースプログラムが開催され[ステージ1(7月21-22日)、ステージ2(8月9-10日)、ステージ3(9月20日)、延べ81名が参加した。このユースプログラムにより、大学院生を含む若手研究者の海外拠点機関・協力機関での共同研究課題の策定なされた。

ワーゲニンゲン大学、ユトレヒト大学の共同研究者と共に「粘膜免疫学と乳房炎のための国際ワークショップ」を、オランダ・ワーゲニンゲン大学において平成29年10月17-18日に開催し、国際共同研究を本格的に実施するための課題を策定した。日本側から13名(内、若手研究者7名)が、オランダ側からは12名(内、若手研究者3名)が参加した。また、アルゼンチン・国立乳酸菌研究所において、「**Advanced Elucidation for Distinct Mucosal Immuno-regulation of Same Species Lactic Acid Bacteria Based on Immunobiogenomics**」に関わるセミナーが開催され(日本側から11名参加、アルゼンチンから8名参加)、「乳酸菌の粘膜免疫調節機構」に関する共同研究の進捗と、具体的な計画および将来性についてアルゼンチン拠点メンバーと情報を共有することができた。

平成30年度には、国内において「**粘膜免疫学際セミナー Interdisciplinary Seminar on Mucosal Immunology**」が東北大学農学研究科において開催され、海外ではアメリカ・テキサス A&M 大学において「**食の安全性に関するシンポジウム International Symposium in Nutrition and Human Health**」が、オランダ・ワーゲニンゲン大学において「**ワーゲニンゲン大学・東北大学 植物科学ワークショップ 2018 WUR-TU Plant Science Workshop 2018**」が開催された。

「粘膜免疫学際セミナー」は、本研究拠点形成事業の参加者でもあり、粘膜免疫学の世界的権威である清野宏博士(東京大学医科学研究所・特任教授)を講師とし、3月22日、医歯農連携により東北大学知の創出センターで開催された。本研究拠点形成事業では、免疫学研究を多角的に実施すべく、学内連携を強化しており、医学系研究科および歯学研究科、さらには農学研究科に所属する若手研究者および大学院生が、研究拠点形成事業を通して得られた研究成果を英語でプレゼンテーションした。計8題の発表全てに対し、清野教授から助言を頂き、次年度以降の研究をさらに進展させるためのアイデアを得た。本セミナーで得られた成果を、令和元年度の研究拠点形成事業にも反映させることで、アメリカーオランダーアルゼンチンー中国との国際連携をさらに強化していくことを確認した。

「食の安全性に関するシンポジウム **International Symposium in Nutrition and Human Health**」は、11月2-3日にアメリカ・テキサス州カレッジステーション(Hilton Hotel, College Station 会議室)において、東北大学より8名(農学研究科7名、歯学研究科1名)、米国側より、拠点研究代表者であるWu教授、テキサス A&M 大学(TAMU)7名とカリフォルニア大学 Davis 校2名の本拠点形成事業メンバー、テキサス A&M 大学などの教員、研究者、学生の参加により、実施された。

TAMU から 5 名、カリフォルニア大学デービス校から 2 名、東北大学から 5 名のシンポジストの発表があり、それぞれの発表に対して、ヒトの健康に対する機能性と作用点、さらに活性分子の化学形態と分析方法など、終始、様々な議論がなされた。また、若手研究者を中心としたポスター発表（14 演題）があり、夜遅くまで、活発に議論が行われた。シンポジウムの合間に、若手研究者や学生の派遣を含めた、今後の拠点形成事業を通じた共同研究について、Wu 教授と打ち合わせを行い、特に大学院生の共指導制度の導入について、最終調整を行った。

また、「ワーゲニンゲン大学・東北大学 植物科学ワークショップ 2018 WUR-TU Plant Science Workshop 2018」は、12 月 17-19 日に、ワーゲニンゲン大学研究交流施設 Impulse を会場に、開催された。東北大学農学研究科から 7 名、ワーゲニンゲン大学 EPS から 9 名の教員を参加者としてクローズドな形式で実施された。全ての参加者が各自 45 分の持ち時間で研究発表および質疑応答を行う形式で、濃密なディスカッションを行った。現在進行中の共同研究について研究を進展させるためのアイデアが議論されたほか、両校の教員間で興味や技術を共有できる新たな研究テーマも見出す成果をあげることができた。また、講演間の休憩や昼食の時間も研究や教育に関する情報交換を行った。中でも農学研究科とワーゲニンゲン大学 EPS の間で締結されている研究交流協定に関連して、これまでのオランダ国内からの学生受入事例について具体的な情報を共有できたことは特に有意義であった。ワークショップ閉会に当たってはワーゲニンゲン大学 EPS の Director である Angenent 教授と研究拠点形成事業コーディネーターの高橋の間で、今後の研究交流の継続・発展に関する意見交換が行われた。

さらに、アルゼンチン拠点との合同で、コンセプシオン大学（チリ）大学院サマースクールの講師として Villena 主任研究員と北澤が参画し、アルゼンチン国立乳酸菌研究所の大学院生 2 名と東北大学農学研究科の大学院生 2 名も参加して、乳酸菌の免疫機能性の基礎から応用に関する国際教育に貢献した。

（なお、令和元年度は、国内では「第 2 回粘膜免疫学際セミナー」、海外では、中国・揚州大学において「家畜抗病原性育種ワークショップ」、アメリカ・カリフォルニア大学デービス校において「臨床脂質栄養学シンポジウム」を開催予定である）。

○研究者交流

【概要】

平成 29 年度、平成 30 年度の教員・大学院学生の海外派遣数と、海外研究者・大学院学生の受入数を表に示した。拠点機関に中長期間滞在して共同研究を実施した教員としては、(1)宮下がワーゲニンゲン大学の Thomma 教授の研究室に約 9 ヶ月間滞在し、農作物に甚大な被害をもたらしている

教員・大学院学生の海外派遣および海外研究者・大学院学生の受入れ人数と合計滞在日数

交流	年度	合計人数(日数)	国名			
			オランダ	アメリカ	アルゼンチン	中国
派遣	H29年	教員16名(357日) 学生12名(714日)	教員10名(313日) 学生7名(358日)	教員3名(12日) 学生3名(330日)	教員3名(32日) 学生2名(26日)	
	H30年	教員26名(526日) ポストク1名(153日) 学生8名(380日)	教員15名(443日) 学生3名(162日)	教員9名(51日) ポストク1名(153日) 学生3名(186日)	教員1名(16日) 学生2名(32日)	教員1名(16日)
受入	H29年	教員14名(143日) 学生5名(235日)	教員6名(41日)	教員2名(10日)	教員1名(60日) 学生2名(181日)	教員5名(32日) 学生3名(54日)
	H30年	教員2名(20日) 学生6名(230日)	学生2名(99日)	教員1名(4日)	教員1名(16日) 学生1名(77日)	学生3名(54日)

ことが知られている *Verticillium* 属菌に感染している新規 RNA ウイルスの単離と宿主である病原糸状菌の病原性に与える影響についての解析、(2) 大坪がワーゲニンゲン大学の Kleerebezem 教授の研究室に約 6 ヶ月間滞在し、オキナワモズクフコイダンの構成成分であるフコイダンの腸内細菌に与える影響を解析した。拠点機関に中長期間滞在して共同研究を実施したポストク、大学院学生としては、(1)古川恭平がテキサス A&M 大学の Wu 教授の研究室に約 6 ヶ月滞在し、家禽の栄養・代謝に関する基礎研究を実施、(2) 乙木百合香がカリフォルニア大学デービス校の Taha 准教授の研究室に約 10 ヶ月滞在し、神経変性疾患の脂質代謝機構に関する共同研究を実施、(3) 板谷麻由子がカリフォルニア大学デービス校に約 5 ヶ月滞在し、ミルク由来脂質膜を活用した機能性成分の封入に関する共同研究を実施、(4)横山吟司がワーゲニンゲン大学の Wiegertjes 教授の研究室に約 10 ヶ月間滞在し、魚類自然免疫記憶のエピジェネティック制御機構に関する共同研究を実施した。

また、東北大学農学研究科が拠点機関から中長期間の受入により共同研究を実施した教員としては、(1)アルゼンチン・国立乳酸菌研究所の Villena 教授が 1.5 ヶ月間滞在し、イムノバイオティクスのに関する研究を実施し、大学院生としては、(1)アルゼンチン・国立乳酸菌研究所の Leonardo Albarracin を約 1.5 ヶ月間、Valeria Garcia-Castillo と Flavia Ivana Mansilla を約 2 ヶ月受入れて、イムノバイオティクスのに関する研究を実施、(2)オランダ・ユトレヒト大学の Sietske van Bentum を約 6 ヶ月受入れて、ウイルスに対して植物が有する抵抗性機構について共同研究を実施、(3)オランダ・ユトレヒト大学の Thomas Alexander Schermer を約 3 ヶ月受入れて、植物の育苗培土に生息して病害抑制効果をもつ有用微生物の探索と性状解析を実施した。

1 ヶ月以内の派遣・受入では、セミナーにおける研究発表と研究打ち合わせ以外に、具体的な共同研究の実施を目的として、東北大学農学研究科から教員 12 名、大学院生 8 名が海外拠点機関（アメリカ・テキサス A&M 大学とカリフォルニア大学デービス校、オランダ・ワーゲニンゲン大学とユトレヒト大学、アルゼンチン・国立乳酸菌研究所、中国・揚州大学）へ渡航し、セミナー参加なども含めて海外拠点機関から教員 15 名、大学院生 10 名を受入れている。

また、国内協力機関とは、毎年 1 回、5 大学フォーラムを開催し、情報交換と研究者交流を行った。

以上の活発な研究交流により、国内外の拠点機関・協力機関との複数の共同研究が開始され、海外拠点における協力者の新規参加や、本事業参加研究機関以外の研究者との連携につながっている。

(2)(1)の研究交流活動を通じて、申請時の計画がどの程度進展したか、以下の観点から記入してください。

○日本側拠点機関及び相手国拠点機関の交流によってえられた、世界的水準の国際研究交流拠点となりうるような学術的価値の高い成果

「食と農免疫国際教育研究センター」を核とした東北大学農学研究科と相手国拠点機関との間で、若手研究者・大学院学生を中心に派遣・受入れを伴う共同研究が精力的に実施された。同時に、日本側拠点である東北大学農学研究科において、相手国参加者が一堂に会して開催された「知のフォーラム」、オランダ・ワージェニンゲン大学で開催された「粘膜免疫学と乳房炎のための国際ワークショップ」と「ワージェニンゲン大学・東北大学 植物科学ワークショップ 2018」、アルゼンチン・国立乳酸菌研究所で開催された「Advanced Elucidation for Distinct Mucosal Immuno-regulation of Same Species Lactic Acid Bacteria Based on Immunobiogenomics」、アメリカ・テキサス A&M 大学で開催された「International Symposium in Nutrition and Human Health」などの学術研究集会や、共同研究基盤強化と研究交流目標の共通認識が醸成された（なお、2019年9月に、中国・揚州大学において、「家畜抗病原性育種ワークショップ」とアメリカ・カリフォルニア大学デービス校において「臨床脂質栄養学シンポジウム」を開催予定である）。それらの活動により得られた学術的価値の高い成果は、以下の通りである。

1. 家畜を対象とした研究

- (1) **粘膜免疫学と乳房炎**（ワージェニンゲン大学、ユトレヒト大学）：ワージェニンゲン大学の Savelkoul 教授、Koets 博士との共同研究により、粘膜免疫学に立脚した乳房炎ワクチン開発に向けたアプローチの仕方にいくつかの相違点が存在すること、また、乳牛の乳房の免疫学研究は未だに発展途上であり、国際的な視点で、同じ目標（乳房炎予防・治療技術開発）に向かった協力体制が必要不可欠であることが明確になった。加えて、粘膜ワクチン開発に向けたアプローチが国際共著論文（総説）発表を通して整理された（論文リスト 12, 33）。
- (2) **乳酸菌やそれが生産する多糖の粘膜免疫を介した抗ウイルス性作用の研究**（国立乳酸菌研究所）：パターン認識受容体を介する抗ウイルス免疫調節機構の一端を明らかにした（論文リスト 1-4, 26）。また、イムノバイオティクスの粘膜免疫調節機構に関する研究（国立乳酸菌研究所）において、イムノバイオティクスの胃や腸管における消化管感染の防御における有用性を見出した（論文リスト 5, 25）。さらに、抗炎症性乳酸菌による脂肪蓄積制御に関する研究（国立乳酸菌研究所）において、トランスクリプトミクス解析により、有用乳酸菌の効果的な選抜指標に関わる新たな知見を得た（論文リスト 51）。
- (3) **ウシ乳房炎の制御を目的とした樹状細胞の機能解析に関する共同研究**（揚州大学）：ウシの末梢血中の樹状細胞の分離同定技術が MACS 法を用いて確立され、分娩前後におけるウシ樹状細胞の免疫学的特性を明らかにすることができた（論文リスト 21）。さらに、Bao 教授の下で得られたブタ集団を対象として、ゲノムワイド関連解析を行い、QTL の検出を試みる共同研究を実施した結果、乳汁を用いた乳房炎早期診断技術開発と機能性素材探索に進展が見られた。
- (4) **家禽の栄養生理学的な側面からポリアミンに焦点をあてた研究**（テキサス A&M 大学）：ポリアミンは細胞の分裂・成長に不可欠の因子であるが、家禽類における同物質や関係酵素の組織分布・量は定かでなかったが、テキサス A&M 大学 Wu 教授との共同研究より、家禽特異的なポリアミン代謝機構が明らかになった。本研究より、細胞新生が活発な細胞（例：小腸上皮細胞）において、ポリアミン代謝を活用した新規家禽増産システムの研究基盤が形成された。

2. 水産生物を対象とした研究

- (1) **魚類の免疫システムにおけるエピジェネティック制御機構** (ワーゲニンゲン大学) : ワーゲニンゲン大学の Wiegertjes 博士の研究室において、日本側学生の長期間滞在や、日本側研究者・学生の短期滞在などによって共同研究を推進した。その結果、これまで不明な点が多かった魚類の自然免疫記憶のエピジェネティック機構の一部 (ヒストンバリエーションおよび核内アクチンファミリーの関与) を明らかにした。また魚類資源の養殖などへの応用における本研究の有用性や展開可能性について論議し、その結果、さらなる共同研究の実施に関する分担や共同体制、さらに外部資金獲得の道筋などが整理され、今後、本共同研究をさらに大きく進展することができることを、双方が確認した (論文リスト 8, 9, 27, 37)。
- (2) **海藻多糖が腸内フローラと宿主免疫に与える影響の解明** (ワーゲニンゲン大学) : オキナワモズクに含まれる多糖類のフコイダンの腸内細菌および宿主免疫に与える影響について、ゼブラフィッシュモデルおよびヒト腸内細菌集積培養系を用いた実験を実施し、フコイダンが腸内細菌叢の構成を大きく変化させることを明らかにした。特に、オキナワモズクフコイダンの添加が、ゼブラフィッシュモデル実験では大腸菌群の減少、ヒト腸管モデルでは炎症性腸疾患患者腸管内において減少することが知られる *Clostridium Cluster XIVa* および *Phascolarctobacterium* の優勢化と関連づけられたことから、オキナワモズクフコイダンは魚やヒトの腸内細菌叢を抗炎症性型の細菌構成をシフトさせ、腸管炎症抑制作用を有する機能的飼料および機能的食品として利用できることが期待された (論文リスト 17, 20)。

3. 作物を対象とした研究

- (1) **ウイルス不顕性感染と植物生存戦略に関する研究** (ワーゲニンゲン大学) : 野生植物に不顕性感染しているウイルスが栽培植物に伝搬・感染した際に誘導される宿主応答を解析する過程で、ウイルスの潜在感染が、AGO4 タンパク質を介して宿主植物ゲノムのシトシンメチル化/脱メチル化状態を変化させることにより、生存戦略に寄与している可能性を見出した (論文リスト 11, 18, 46)。
- (2) **数理モデルを用いた植物病原糸状菌の生存戦略と植物免疫システムの制御** : ワーゲニンゲン大学の Thomma 博士の研究室において、本事業等で派遣された宮下が *Verticillium* 属菌の RNA-seq データからウイルス配列を探索した結果、*V. dahliae* および *V. longisporum* に既報のウイルス 2 種 (いずれも partitivirus : dsRNA ウイルス) と新種のウイルス 4 種 (ourmia-like virus および tombus-like virus が 2 種ずつ: いずれも (+)鎖 RNA ウイルス) が感染していることが明らかになった。今回新たに見つかった ourmia-like virus および tombus-like virus は植物ウイルスや動物ウイルスにも配列相動性を持つ複製タンパク質遺伝子を持つウイルス群が存在することから、今後菌類ウイルス・植物ウイルス・菌類ウイルスの大進化の過程を検証するうえで非常に興味深い材料である。高病原性の *V. dahliae* から感染している partitivirus を除くと感染植物体内での *V. dahliae* の蓄積量が低下し、植物体の生育に与える影響が低下した。今後、植物体内における *V. dahliae* の遺伝子発現パターンがウイルス感染の有無によってどのように変化しているかを、共同研究の継続により明らかにしていく予定である。また、上述の結果からウイルス感染の有無が *Verticillium* 属菌の生存戦略の切替に寄与している可能性を考え、これを説明する数理モデルを作成した。このモデルはウイルスと宿主の共生関係が普遍的に成立する可能性を説明しようとする画期的なものである [国際会議における発表リスト 50 (招待講演)]。

4. 食品の機能性・安全性を対象とした研究

- (1) **モデル動物を用いた加工食品素材の健康機能性の評価と消化管代謝物や腸内細菌叢の変動** (テキサス A&M 大学) : 潰瘍性大腸炎モデル、メタボリックシンドロームモデルに発酵米糠 (FRB) を給餌しその健康機能性 (炎症の抑制、血圧上昇抑制、血糖値低下) を明らかにした。さらに、テキサス A&M 大学の Wu 教授とともに FRB 中の機能性成分に関して検索を行ったところ、インドール化合物、アデノシン、ゲラニルゲラニオール、ビタミン K が病態改善作用を有することが推定された。また、FRB 中の食物繊維からの腸内発酵産物である短鎖脂肪酸が共存することにより、抗炎症、抗糖尿病効果が増強することを推定した。FRB 由来のインドール化合物、食物繊維給餌による腸内細菌叢の変化について、現在、解析を進めている (論文リスト 43, 45, 47, 54)。
- (2) **食品の安全と質の評価技術に関する研究** : カリフォルニア大学-デービス校の Taha 准教授の研究室において、アルツハイマー病をはじめとする中枢神経疾患の脳や血中における脂質代謝に関する研究が進行中であり、安定的に中性脂質または、リン脂質にエステル結合したオキシリピン、および遊離オキシリピンを分離する方法が構築された。さらに、得られた中性脂質、リン脂質を加水分解し、遊離のオキシリピンを得ることで、それぞれの脂質クラス中に含まれるオキシリピン約 80 分子種を網羅的に定量する方法を確立した。[国際会議における発表リスト 44, 58 (招待講演)]。さらに、Taha 准教授と協力して、食品機能性成分の体内動態の解明を試みている。例えば、ターメリックなどに含まれるクルクミンをリポソームなどによって内包する技術を構築し、その吸収性を評価した (論文リスト 49)。また、 γ オリザノールの安定的な定量分析法を構築し、体内動態の評価系を構築した (論文リスト 14)。
- (3) **食品成分、特にメイラード反応が関与する成分に関する共同研究** : 糖尿病患者の生体内で産生されるメイラード反応産物は炎症誘導活性を有し、糖尿病合併症の発症を惹起する。しかしながら、食品中に含まれる代表的なメイラード反応物 (カルボキシルメチルリジンやピラリンなど) の炎症誘導活性は極めて低いことを、ヒト樹状細胞やヒトマクロファージを用いた評価系で明らかにした。

5. 異分野間の融合研究が始まり : 「動植物の比較免疫学的研究」や「家畜の腸内細菌と作物の根圏・葉面細菌のマイクロバイオーム解析と自然免疫との関わりに関する研究」が設定され、共同研究の推進と同時に、ユニークな国際共著レビューが成果物として発表されている (論文リスト 1, 17, 19)。

以上のように、共同研究の推進により、主に家畜、作物、水産生物の多様な免疫システムと食品の安全と機能性に関して、世界的水準の国際研究交流拠点となりうるような学術的価値の高い成果が得られている。

○研究交流活動の成果から発生した波及効果

1) 強固なネットワーク形成への波及効果

研究交流活動による成果が国際共著論文・総説として得られてことから、今後の共同研究のさらなる進展と、日本側研究拠点—海外研究拠点間および海外研究拠点-海外研究拠点間の強固なネットワーク形成が、より一層促進されると考えられる。

さらに、本事業の共同研究活動は、北澤 (畜産食品免疫学) とアルゼンチン・国立乳酸菌研究所の Villena 教授との交流を介してチリ・コンセプション大学の研究者に、また戸田 (食品免疫

学)が前任地のドイツ・保健省ポール・エーリッヒ研究所を訪問して Scheuer 教授に紹介され、薬だけに頼らない農畜水産物の健全育成と食の安全・機能性確立に向けた分野横断的な取り組みに賛同をいただいた。今後、本事業が目標とする国際ネットワークの構築とその普及拡大に向け、波及的効果をもたらすものと考えられる。

2) 若手人材育成への波及効果

後述する若手研究者育成のための様々な育成・教育プログラムの実施により、参加した大学院学生の中から、国際的なネットワークの中で研究活動を行うことを目指して、ポスドクとして研究を継続するもの、修士課程の大学院生からは博士課程への進学するもの、農林水産省本省、農研機構が所管する研究所、農林水産省植物防疫所、厚生労働省本省、東北大学技術職員など関連研究・教育機関で活躍する人材が輩出されたことも、本事業の普及効果と言える。

3) 国内協力機関との連携による研究・教育活動への波及効果

東北大学農学研究科の食と農免疫国際教育研究センターは、食の安全・安心に関する取り組み東大、神戸大、岩手大学、大阪府立大学の各センターと共に、毎年5大学フォーラムを開催し、情報交換を行っている。他大学の各センターは、国内協力機関として本拠点形成事業に参加しているが、本事業の研究交流活動による成果は、5大学フォーラムを中心とした国内の研究・教育のより一層の活性化に寄与すると考えられる。

○若手研究者育成への貢献

・若手研究者が身につけるべき能力・資質等の向上に資する育成プログラムの実施及びその効果

東北大学農学研究において開催された「知のフォーラム」では、ステージ1,2,3においてそれぞれのテーマに沿ったユースプログラムが実施され、若手研究者(若手教員・大学院学生)を対象に、国際的に活躍ができる人材を育成する目的で、英語による研究発表やディスカッションを実施した。また、学生の積極性を高められるように、企画・運営は教職員のサポートの下、大学院学生が主体となって行うこととした。さらに、最先端で活躍する国内外の研究者を招き、招待講演やグループディスカッションを行うことで、質の高い研究を知る機会が得られるようにした。学院学生を対象に、国際的に活躍ができる人材を育成する目的で、英語による研究発表やディスカッションを実施した。また、学生の積極性を高められるように、企画・運営は教職員のサポートの下、学生が主体となって行うこととした。

また、オランダ・ワーゲニンゲン大学で開催された「粘膜免疫学と乳房炎のための国際ワークショップ」、アルゼンチン・国立乳酸菌研究所で開催された「Advanced Elucidation for Distinct Mucosal Immuno-regulation of Same Species Lactic Acid Bacteria Based on Immunobiogenomics」、アメリカ・テキサス A&M 大学で開催された「食の安全性に関するシンポジウム International Symposium in Nutrition and Human Health」において、若手研究者による英語による口頭発表・ポスター発表が行われ、将来活躍が期待される若手研究者に対し、海外の先端研究に携わる著名な研究者と自身の研究の内容について議論できる場を提供することができた。この若手研究者による口頭発表またはポスター発表は、参加研究者から高い評価を得た。このことは、学生が国際的な視野を育てるきっかけになると期待される。さらに、動物、植物、海洋生物といった異なる生物を対象にした免疫研究者および学生が一同に会することで、グループディスカッションなどでは普段とは異なった視点での議論を行うことができ、今後の研究促進につながることを期待される。また、セミナーの運営に係わった博士課程の学生は積極的に海外研究者との交流を行うこと

ができ、主体性の向上が認められた。

さらに、本事業における国際研究集会に参加した博士課程の学生からは、国際的なネットワークの中で研究活動を行うことを希望し、ポスドクとして研究を継続するものや、修士課程の大学院生からは博士課程への進学するものが現れた。また、その他の参加修士学生の卒業後の進路は、農林水産省本省、農研機構の所管の研究所、農林水産省植物防疫所、厚生労働省本省、東北大学技術職員などであり、関連研究・教育機関で活躍する人材を輩出することができた。

加えて、本事業の日本側拠点の核となっている食と農免疫国際教育研究センターでは、食と農免疫に関する国際教育プログラムを充実させており、大学院生を対象とした2つの英語による国際共修講義（Food & Agricultural Immunology International Joint Lecture と International Food & Agricultural Immunology Interactive Lecture）を開講している。特に、International Food & Agricultural Immunology Interactive Lecture は、食と農免疫国際教育研究センターに所属する教員と、本研究拠点形成事業において共同研究打ち合わせのために海外拠点校から来日した研究者講師とのジョイントによる双方向型国際合同講義を実施しており、大学院生が自ら設定した食と農免疫に関する課題を解決するためのPBL（Project-based learning）を、多国籍講師陣の指導の下で行うことが可能である。また、本究拠点形成事業により、海外拠点校で研鑽を積んだ学生は、この International Food & Agricultural Immunology Interactive Lecture のファシリテーターとして議論に参加することで、学習者中心の主体的高度教養教育の実現が可能になり、若手研究者が身につけるべき能力・資質等の向上に寄与する教育プログラムの実施もなされている。

・次世代の中核を担う若手研究者が、交流相手国との研究ネットワークを構築したか

平成29年度、平成30年度の2年間で、若手教員2名、ポスドク・大学院博士課程学生4名が、ワーゲニンゲン大学、カリフォルニア大学デービス校、テキサスA&M大学にそれぞれ長期滞在し、共同研究を実施した。派遣された若手教員は、帰国後も共同研究を継続しており、派遣されたポスドク・大学院博士課程学生も、東北大学農学研究科の所属研究室の指導教員と連携して、共同研究を実施している。さらに、セミナー等の研究集会において自身の研究成果を発表し、海外の著名研究者と討論および共同研究に向けた打ち合わせがなされた。また、海外において英語による研究発表と討論を経験した大学院学生の中には、ポスドクや博士課程への進学し、拠点校に長期滞在して共同研究に参加を希望する学生も現れ、次世代の中核を担う若手研究者による、交流相手国との研究ネットワークを構築は、順調に進んでいるものと判断される。