

領域番号	3401	領域略称名	免疫四次元空間
研究領域名	免疫四次元空間ダイナミクス		
研究期間	平成24年度～平成28年度		
領域代表者名 (所属等)	高濱 洋介(徳島大学・先端酵素学研究所・教授)		
領域代表者 からの報告	<p>(1) 研究領域の目的及び意義</p> <p>免疫細胞の分化と免疫応答は、全身に配置された多様なリンパ器官を主な「場」とし、これらの場が血液系細胞等を介した高次の機能的ネットワークを形成することではじめて成立するダイナミックな事象である。本研究は、免疫学に加え、発生生物学、構造生物学、血液学など多様な背景で成果を挙げてきた研究者が結集し、従来の免疫学研究では未解明であった「場」を含めた「免疫空間」の四次元的な形成・連携・攪乱の機構解明と再構築をめざした。本研究の推進により、血液系細胞を主な対象とする従来の免疫学研究に、「免疫の場」を構築するストローマ細胞を主な研究対象とする新しい取り組みが加わることで、免疫システムの四次元で動的な本質の解明が大きく前進することが考えられた。また、免疫空間の人工的再構築による疾患制御の技術基盤が整備され、更に、免疫系と内分泌系や神経系など高次制御システム間の動的な統合による全身恒常性調節機構の解明につながることを期待された。</p>		
	<p>(2) 研究成果の概要</p> <p>本研究の成果として、骨髄ニッチの実体を担う細胞の生成と機能に必須の転写因子 <i>Foxc1</i> の発見、胸腺皮質上皮細胞に発現される $\beta 5t$ 依存性「正の選択」がキラーT細胞の抗原応答性を調整することの発見、胸腺髄質上皮細胞に系列特化した幹細胞の同定、リンパ節ストローマ細胞叢集団の産生するリゾホスファチジン酸によるリンパ球動態制御の発見、ニューロン特異的受容体 <i>sorLA</i> がアルツハイマー病発症から脳を守ることの発見、<i>DOCK8-EPAS1-IL31</i> 経路がヒトのアトピー性皮膚炎に関与することの発見、加齢に伴って発生し増加するTリンパ球叢集団とその炎症原性の発見、交感神経によるリンパ球動態制御が免疫応答の日内変動に寄与することの発見、などを挙げることができる。また、組織工学技術を用いた免疫器官の人工的再構築に向けて無細胞材料からの人工リンパ節作製に成功し、免疫系ヒト化マウスの改良によってヒト急性骨髄性白血病に有効な新規チロシンキナーゼ阻害剤を発見した。これまで不明であった免疫システムの動的で四次元的な本質の理解に新たな光が与えられ、免疫系と神経系など高次生体システム間インターフェースの理解や、発生や形態形成など種々の生命現象でみられる「場・ニッチ」に関する普遍的理解の増進に貢献した。以上、得られた成果には、免疫学の概念に大きな変革を要求する知見や、免疫学分野に留まらず広く生命科学に影響を及ぼす知見が数多く含まれた。また、社会的に重要性を増す疾患の制御に向けて様々の新しい道が開かれた。</p>		

<p>科学研究費補助金審査部会における所見</p>	<p>A+ (研究領域の設定目的に照らして、期待以上の成果があった)</p>
	<p>本研究領域は、従来の免疫研究にリンパ器官とストローマ細胞により形成される免疫の場を含めた免疫空間という新たなコンセプトを提唱し、血液学や構造生物学との融合研究を行うことにより多面的な高次免疫制御システムの解明を目指した画的・意欲的な研究である。領域代表者の強力なリーダーシップの下で有機的な連携研究が積極的に推進され、骨髄ニッチによる免疫細胞の維持機構においては、世界的な論争に決着をもたらす極めて顕著な貢献が認められた。更に胸腺微小環境の機能解明などにおいてもレベルの高い論文が多数発表されている。論文数は 350 編を超えており、研究計画を超えた成果として評価できるのみならず、免疫学、医科学および発生学など幅広い領域の研究にインパクトを与えうる。中間評価で指摘された有機的連携の更なる強化や、研究推進に必要な技術や実験材料の提供に関する具体的な計画の提示といった課題には、研究技術講習会の開催や実験材料の共有、関連学会でのシンポジウム共催や若手主体のシンポジウム開催による考察と議論の場の提供などの適切な対応がなされ、研究の活性化がなされている。また、研究期間内に多くの若手研究者が昇進し独立した点についても高く評価できる。</p> <p>今回の研究成果の中には新しい学術の創生をもたらす可能性のある成果も見られることから、今後も他分野の研究者と連携を推進し本研究領域を更に発展させることに期待したい。</p>