

領域略称名：免疫四次元空間
領域番号：3401

平成26年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「免疫四次元空間ダイナミクス」

(領域設定期間)

平成24年度～平成28年度

平成26年6月

領域代表者 (徳島大学・疾患プロテオゲノム研究センター・教授・高濱洋介)

目 次

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	2
2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	4
3. 研究の進展状況	6
4. 若手研究者の育成に関する取組状況	9
5. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	10
6. 総括班評価者による評価	11
7. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	13
8. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	16
9. 今後の研究領域の推進方策	21

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、これまでの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

研究領域の目的概要

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す。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。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る。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。

研究の学術的背景

免疫学研究は、生化学、分子生物学、ゲノム科学、発生工学、臨床医学などの進歩を積極的に取り入れ、急速に進展してきた。特に、リンパ球をはじめとする血液系細胞の分化とそれらが協調的に担う免疫応答の機構に関する分子生物学的解明において、医学生物学を牽引する優れた成果を挙げてきた。一方、免疫現象は、骨髄・胸腺・二次リンパ組織（リンパ節・脾臓）といったリンパ器官を主たる「場」として逐次的に引き起こされる四次元時空間事象である。血液系細胞は異なるリンパ器官を巡って産生・選別・活性化・維持されるため、リンパ器官が全身性のネットワークを形成し互いに連携することは、免疫システムの統御に不可欠である。それゆえ、免疫システムの全容解明と縦横な制御には、血液系細胞を対象とした研究のみならず、リンパ器官を主とする「免疫の場」とそれらのネットワークからなる「免疫空間」の本態解明もまた重要である。しかし、血液系細胞に関する分子細胞理解が高度に成熟してきたのに対して、免疫空間の本態解明に向けた研究は、リンパ器官を構築するストローマ（間質）細胞（上皮細胞、内皮細胞、線維芽細胞、細網細胞など）の同定・分類・精製の技術的困難さなどから、進展が遅れていた。

とはいえ最近の知見から、リンパ器官を構築するストローマ細胞には、血液系細胞とならんで、免疫システムにとって根幹的な重要機能が担われていることが新たに明らかにされてきた。具体的には、胸腺の深部に局在する髄質上皮細胞は、全身各臓器に固有の遺伝子を微量ずつ発現する無差別遺伝子発現という特徴をもち、自己寛容の確立と自己免疫疾患の発症制御に必須である。一方、胸腺皮質上皮細胞は固有の「胸腺プロテアソーム」を発現することで特殊な自己抗原を提示し、生体防御に有用なT細胞レパトアを形成する。これらの発見から、自己を守り非自己を攻撃する免疫システムの本質というべき性状の確立には、胸腺を構築する上皮細胞亜集団に固有の分子機能が必要であることが示された。また、骨髄には、造血幹細胞の維持とB細胞の産生を担う「ニッチ」が形成されていることや、リンパ節の線維芽細網細胞はT細胞と樹状細胞の「相互作用の場」を提供することも明らかにされてきた。即ち、「免疫の場」を構築するストローマ細胞に視点を広げた研究は、免疫システムの本質解明に迫る重要知見の宝庫というべき未開拓学術

領域と考えられる。

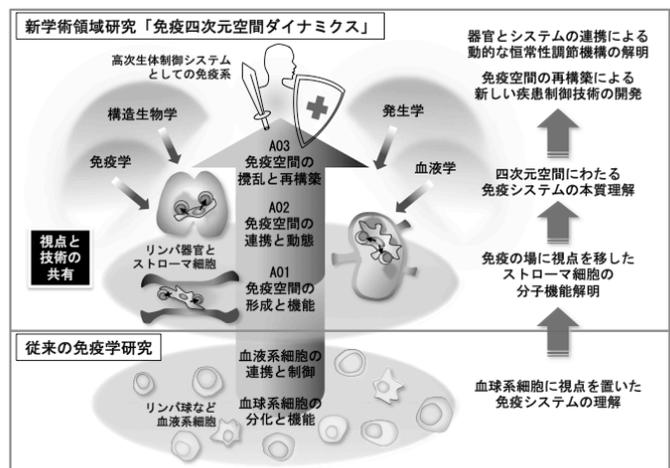
また、骨髄での造血抑制が髄外組織に造血微小環境の形成を促すことや、自己免疫疾患で異所性に三次リンパ組織が形成されるといった、免疫の場の「連携」は古くから知られているが、その機構は殆ど明らかでない。最近、免疫応答にて産生される炎症性分子が血流を経て骨髄ニッチ細胞に作用し骨髄から単球を動員することが示され、動的な場の連携の分子機序が明らかにされつつある。即ち、免疫の「場と場の連携」は、免疫システムの恒常性維持や病的変容と関連しており、その研究は全身に亘る恒常性を調節するダイナミックで可塑的な高次生命システムの本質解明に有用と考えられる。

更に、成人では胸腺が退縮し、加齢やがんなどによってリンパ組織が変容するが、その機構も未解明である。一方、リンパ器官の再構築とそれによる免疫システムの理解と制御を目指すシンセティックな器官機能研究が始められており、がんの新しい免疫制御法などの応用に向けて注目を集めている。即ち、免疫の場の「攪乱の機構解明と再構築」に向けた研究は、多くの難治性疾患の克服に貢献し得る社会的重要性を持つと考えられる。

本研究が「我が国の学術水準の向上・強化につながる新たな研究領域」である点

上記の通り、「免疫の場」に関する研究は、免疫システムの本質に新たに切り込む学術的重要性と、それに基づく応用可能性をもつ新たな学術領域と位置づけられる。同時に、免疫の場に関する研究では、我が国の貢献が極めて大きいことは特筆に値する。上記の胸腺プロテアソームの発見を含めT細胞の選択を支持する胸腺微小環境に関する研究、造血幹細胞の維持とB細胞の産生を司る骨髄ニッチに関する研究、免疫応答と記憶形成を担うリンパ節ストローマ細胞の性状解明と人工的再構築法に関する研究においては、いずれも日本から発信される成果は世界を牽引している。また、細胞運動の制御分子の同定とイメージング技術の応用に基づく免疫動態と器官連携の研究、老化T細胞の性状解明に基づくリンパ器官の老化と攪乱の研究は、いずれも「免疫の場」に視点を据えた新機軸の免疫システム研究として国際的に注目を集めている。更に、リンパ器官と血液系細胞のインターフェースを担う分子群の構造生物学的研究、リンパ器官の形成を司る発生生物学的研究は、世界をリードする本邦発の「免疫の場」研究である。加えて、リンパ器官を含むヒト免疫システムをマウス体内で再構築しその機能を解析する発生工学的技術の開発において我が国の独創的研究の貢献は大きい。

このように、血液系細胞から「免疫の場」に視点を広げた研究は、従来の血液系細胞を対象にした研究と並んで高次生命システムの本質に迫る学術的重要性とそれに基づく応用の可能性をもつ、新規の学術領域研究と位置づけられる。また、「免疫の場」に関する学術領域では、免疫学のみならず、血液学、構造生物学、発生生物学といった多様な分野から多くの優れた成果が本邦から発信されており、この新たな学術領域の研究を束ね先導する新しい研究体制を我が国に構築すべき機は熟している。よって、本研究計画は、我が国の学術水準の向上・強化につながる新たな研究領域であると考えられる。



2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ程度）

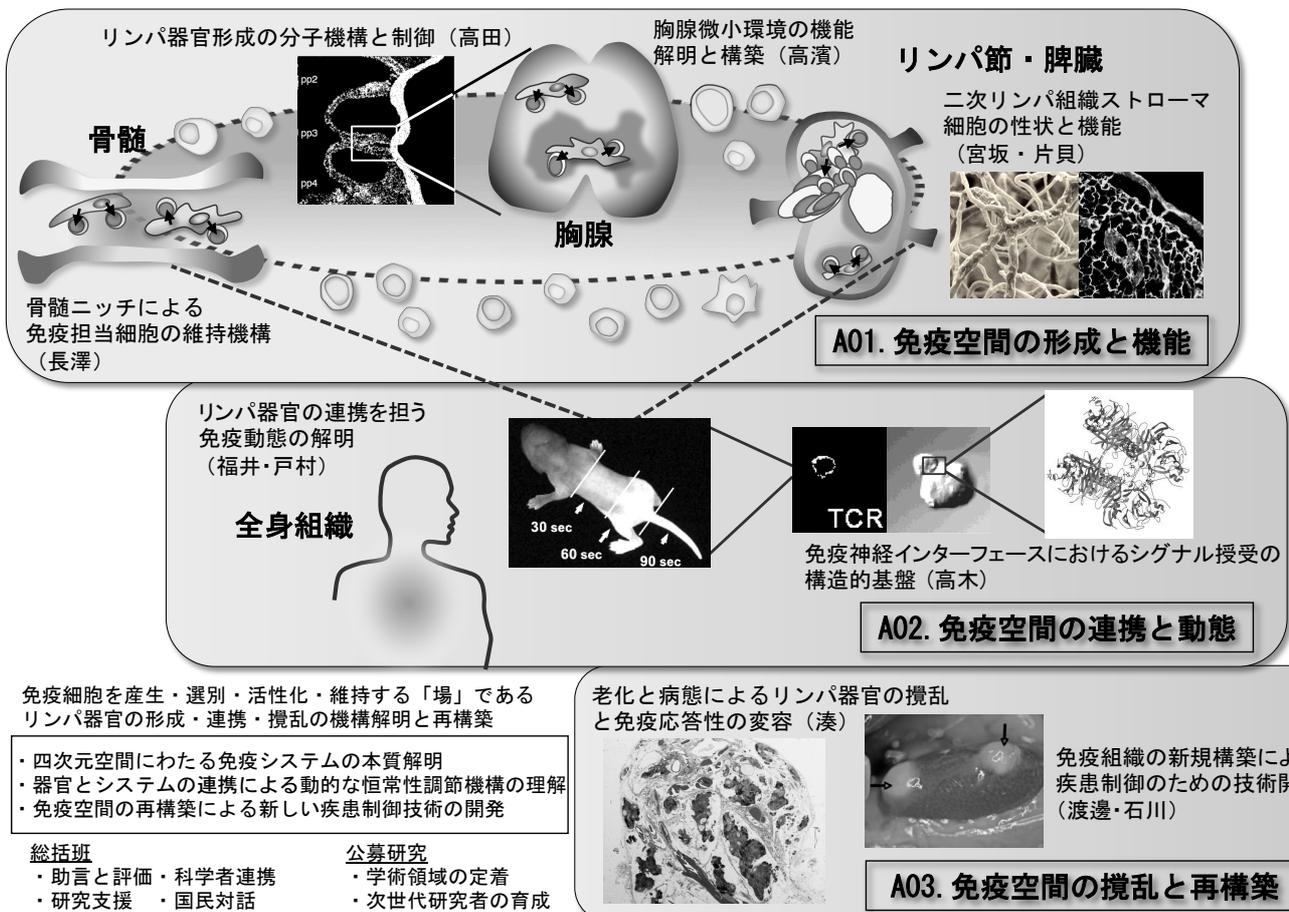
領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

研究項目と研究組織

本提案領域では、血液系細胞に「免疫の場」を加えた「免疫空間」の本態解明を大目標に、骨髄・胸腺・二次リンパ組織を主とするリンパ器官の形成・連携・攪乱の機能解明をめざすとともに、解明された素材を組み合わせることで免疫空間の機能的再構築をめざす。この目的で、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の研究者による新たな視点と手法の共有による研究の飛躍的推進を図ることで、学術の新たな展開をめざす。同時に、領域研究の主体が個々の独立した研究者による研究活動であることを十分に認識し、本領域の研究課題に直接関係した領域で独創的で国際的に高い水準の研究を推進してきている研究者が、連携を図りつつ各々独自のアプローチにて研究を推進することを基本とする。この基本に鑑みて本領域研究では、次の3項目による研究を設定し推進している。

- (A01) 免疫空間の形成と機能（計画研究代表 4名、計画研究分担 3名、公募研究代表 8名）
- (A02) 免疫空間の連携と動態（計画研究代表 2名、計画研究分担 1名、公募研究代表 5名）
- (A03) 免疫空間の攪乱と再構築（計画研究代表 2名、計画研究分担 1名、公募研究代表 3名）

免疫四次元空間ダイナミクス



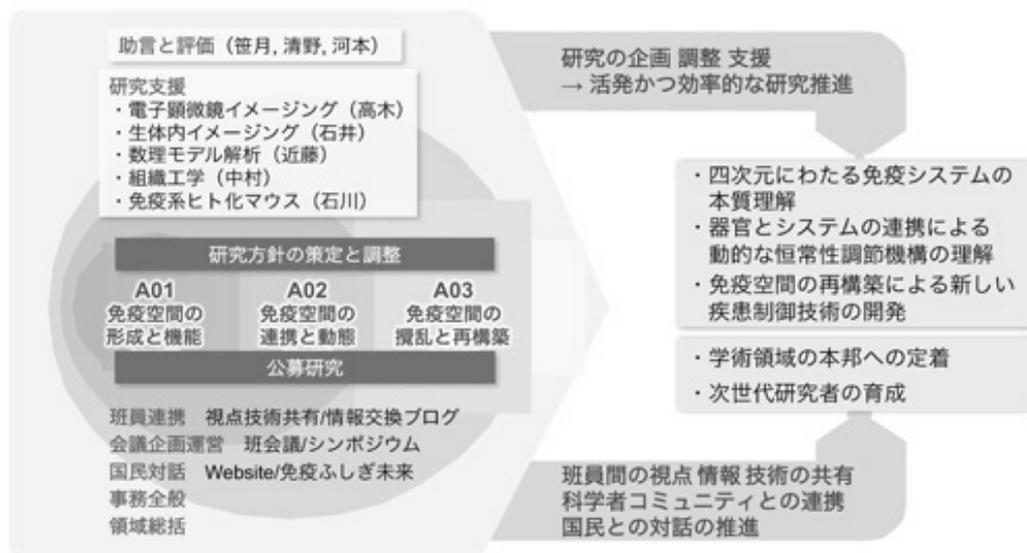
研究組織の連携状況

本研究は、免疫学、発生生物学、構造生物学、血液学といった多様な学術背景の研究者が新たに「免疫の場」に確たる視点を据えた研究班を形成し、多様な研究概念と技術の積極的な共有と緊密な共同研究を促進する。加えて、電子顕微鏡イメージング、体内イメージング、数理モデル解析、組織工学、ヒト免疫器官の解析、に関する技術共有支援を含め、班員間および関連研究領域との緊密な連携を促進する総括班を活用した研究を推進する。また、公募研究を募り、学術領域の我が国への定着と次世代の研究者育成を図る。

これらによって上記3つの研究項目による研究を有機的で緊密に連携させ、個々の研究者による個別研究を遙かに凌駕する質と量にて「免疫空間」を主眼にした全身性生体制御の研究を統合的に発展させる。このため、計画研究と公募研究を担うすべての研究者は半年に一度の頻度で定期的に集まり、新たに得られた成果と関連情報の交換、材料と技術の共有と講習、研究班として共同で取り組む研究視点の共有と確認を進めるとともに、総括班による評価と助言に基づいて共同研究の立案と推進を含む研究方針の調整を積極的に進めている。異なるリンパ器官に横断的な「免疫空間」の解明には、多様な分野にまたがる研究者による連携研究体制が極めて重要と考える。更に、次の5点に関する新しい研究技術の支援について、順次講習会を開催するなど研究班としての共有を進めている。

1. 免疫空間の電子顕微鏡による高精細イメージング（高木淳一 総括・計画研究班員）
2. 免疫空間の生体内イメージング（石井優 総括班員）
3. 免疫空間の数理モデル解析（近藤滋 総括班員）
4. 免疫空間再構築のための組織工学技術（中村真人 総括班員）
5. 免疫系ヒト化マウスによるヒト免疫空間の解析（石川文彦 総括・計画研究班員）

免疫四次元空間ダイナミクス：総括班とマネジメント



以上、応募時に計画した研究項目に従った研究連携と研究支援について、総括班が主体的かつ積極的に促進を図っており、下記詳述のとおり当初目的を上回る研究の進展が得られている。

3. 研究の進展状況 [設定目的に照らし、研究項目又は計画研究毎に整理する] (3ページ程度)

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在どこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究毎に記述してください。

何をどこまで明らかにしようとするか

(A01) 免疫空間の形成と機能

免疫空間の形成と機能について研究を推進する項目 A01 では、リンパ器官形成の分子機構とその制御を基盤に、骨髄ニッチ、胸腺微小環境、二次リンパ組織（リンパ節と脾臓）に焦点を当て、それぞれの「場」を担うストローマ細胞の性状と機能の解明を図る。

(A02) 免疫空間の連携と動態

免疫空間の連携と動態について研究を推進する項目 A02 では、タンパク質機能の構造生物学的解析と細胞動態の体内イメージングの先導的技術を駆使することで、明確な分子構造と時空間の測定による「場」の理解を図り、それに基づいたリンパ器官インターフェースの機能基盤とリンパ器官の連携による免疫応答動態の解明をめざす。

(A03) 免疫空間の攪乱と再構築

免疫空間の攪乱と再構築について研究を推進する項目 A03 では、老化と病的攪乱によるリンパ器官の変容の理解を進め、組織工学技術を用いた免疫器官の再構築さらにそれによる免疫空間の機能的ネットワークの解明をめざす。

現在どこまで研究が進展しているか

(A01) 免疫空間の形成と機能

骨髄ニッチの形成を担う分子機構の解明について、画期的な発見が得られた。骨髄は造血幹細胞を維持しBリンパ球の産生に必須の微小環境であり、この微小環境は骨髄ニッチと呼ばれる。本研究では、骨髄ニッチの実体を担う「CAR 細胞（ケモカイン CXCL12 を高発現し突起を持つ細網細胞）」に特異的に発現される遺伝子を探索したところ、フォークヘッドファミリーに属する転写因子 Foxc1 を見出し、Foxc1 が骨髄ニッチの形成と機能に必須であることを発見した。この成果は、これまで不明であった骨髄ニッチの実体にはじめて分子基盤を与えた（長澤丘司計画研究代表者, **Nature 2014**）。転写因子 Foxc1 が骨髄ニッチの形成と機能に必須であることを発見した成果は、これまで不明であった骨髄ニッチの実体にはじめて分子基盤を与えたばかりでなく、幹細胞ニッチに特化した細胞系列が存在することをはじめて分子レベルで実証した画期的な発見である。長澤班員は他にも、骨髄ニッチ機能における CXCL12 発現の重要性の発見 (**Nature 2013**) や、精原幹細胞ニッチの再構築 (**Cell Stem Cell 2012**) に寄与し、その貢献は高次制御システムに共通する幹細胞ニッチの解明とその人工的再構築による疾患制御の技術基盤整備に及んでいる。

また、Tリンパ球の産生と選択を担う胸腺微小環境の形成に関して重要知見が得られた。胸腺の髄質を形成する髄質上皮細胞は、Tリンパ球の自己寛容確立に必須の微小環境を提供する。本研究では、髄質上皮細胞の前駆細胞を解析したところ、髄質上皮細胞の前駆細胞には皮質上皮細胞に特異的なプロテアソーム構成鎖 beta5t が発現されていることを見出した。これまで不明であった皮質髄質共通の上皮細胞前駆細胞の実体解明に大きな進展を与え、免疫空間の形成と機能の

解明に大きく寄与する成果である（高濱洋介計画研究代表者, **PNAS 2013**）。高濱班員は他にも、その存在は古典的に知られていたが機能が不明であった「胸腺ナース細胞」が皮質上皮細胞の亜集団であることを同定し胸腺細胞の二次的抗原受容体再構成を支持することで「正の選択」を至適化させる微小環境を提供することを解明するとともに（**PNAS 2012**）、髄質上皮細胞の分化誘導に $\gamma\delta$ 型 T 細胞が関わることの発見（**Immunity 2012**）に貢献した。高田慎治計画研究代表者は、胸腺を含む咽頭弓形成に必須の転写調節因子 Ripply3 の同定を基盤に、Ripply3 と相互作用する分子を新たに見出し、胸腺の器官形成への寄与を中心に解析を推進している。また、胸腺上皮に発現される Wnt 分子種を同定し、それらの空間配置と機能解明に向けた研究を始動させている。

二次リンパ組織ストローマ細胞の性状と機能に関しても重要な進展があり、ストローマ細胞の産生するリゾホスファチジン酸がリンパ球動態の強力な制御因子であることを発見した（宮坂昌之計画研究代表者, **J Immunol 2013**）。また、二次リンパ組織ストローマ細胞が産生し免疫細胞の増殖や維持に重要なサイトカイン IL-15 を発現する細胞の可視化を実現し生体内分布を明らかにするとともに（生田宏一公募研究班員と石井優総括班員との共同研究成果, **PNAS 2014**）、IL-7 受容体が胸腺細胞後期分化過程にも関わることを新たに見出した（生田班員, **PNAS 2013**）。

以上のように、免疫空間の形成と機能の解明に向けて、当初計画をはるかに上回る進展が既に得られている。

(A02) 免疫空間の連携と動態

リンパ器官の連携を担う免疫動態の解明において、福井宣規計画研究代表者は、細胞骨格を制御する DOCK ファミリー分子を中心に研究を行い、DOCK8 が三次元微小環境下での樹状細胞の遊走に重要な役割を果たすことを発見し（**Blood 2012**）、そのメカニズムや普遍性、機能的意義に関して、現在精力的に研究を進めている。また、これに関連して、DOCK5 と DOCK2 がそれぞれ、肥満細胞の脱顆粒反応や NK 細胞の細胞障害活性において重要な役割を演じる事を明らかにした（**J Exp Med 2014, Blood 2013**）。

免疫神経インターフェースにおけるシグナル授受の構造的基盤の解明に関して高木淳一計画研究代表者は、免疫細胞接着因子 alpha5beta1 インテグリンの細胞外ドメイン結晶構造解析に成功し、免疫細胞と相互作用する微小環境の解明に大きく寄与した（**J Cell Biol 2012**）。高木班員はまた、免疫-神経インターフェースで働く蛋白質を探索する過程で候補にあがったニューロン特異的受容体蛋白質 sorLA について構造機能研究を行い、偶然それがアミロイドペプチドを結合してリソソーム分解系へ運ぶことにより、アルツハイマー病発症から脳を守る働きをする分子であることを発見した（**Science Transl Med 2014**）。神経系による恒常性調節とアルツハイマー病の病因解明につながる大きな発見であり、報道各社からも注目を得た。

更に、岩田誠公募研究班員は、腸に豊富に存在するレチノイン酸が樹状細胞を正常に保ち、腸の微小環境変化が食物抗原に対するアレルギー反応に寄与するとの重要な示唆を得た。

(A03) 免疫空間の攪乱と再構築

リンパ器官の老化および病的攪乱と免疫応答の変容に関して、加齢に伴って発生し増加するユニークな T リンパ球亜集団が炎症性サイトカインを過剰産生することを見出すとともに、全身性エリテマトーデスの発症に関与することを発見した（湊長博計画研究代表者、知財確保次第論文投稿予定）。T リンパ球の老化に伴う機能変容が個体老化に関連する全身恒常性維持破綻の重要な要因となっていることが示唆された。

免疫組織の新規構築による疾患制御のための技術開発に関して、渡邊武計画研究代表者は、免疫不全マウスにおけるヒト免疫システム再構築を免疫細胞のみならず免疫微小環境にも発展させるべく、人工リンパ組織形成法の改良を進めている。また、免疫不全マウスへのヒト血液系悪性腫瘍細胞再構築技術を活用することで、難治性のヒト急性骨髄性白血病の治療薬として有効性が期待されるチロシンキナーゼ HCK の新規阻害剤 RK-20499 を発見した（石川文彦連携研究者、平成 26 年度より計画研究分担者, **Science Transl Med 2013**）。石川班員は加えて、ヒト臓器の移植や再生におけるヒト免疫システム制御の研究に資する免疫不全ブタの作製に成功した (**Cell Stem Cell 2012**)。更に、霊長類のマーモセットを対象とすることでヒト妊娠免疫の機構解析に新展開を指向して研究を進める亀谷美恵公募班員は、マーモセットの免疫遺伝子解析を進め、とりわけ妊娠免疫に重要なクラス 1 主要組織適合性複合体 G/F 領域のゲノム構造を決定した (**J Immunol 2014**)。

研究はどのように発展したか

本研究領域では、本領域の研究課題に直接関係した領域で独創的で国際的に高い水準の研究を推進している研究者が、連携を図りつつ各々独自のアプローチにて研究を推進することを基本とする。この基本に鑑みて、(A01) 免疫空間の形成と機能、(A02) 免疫空間の連携と動態、(A03) 免疫空間の攪乱と再構築、の 3 研究項目いずれにおいても上記のとおり、現時点までに重要な進展が得られており、研究領域としての「設定目的に照らして期待以上の進展」が認められる。

加えて、これまでの研究領域運営を通して班員間の緊密な共同研究も、以下に列記するとおり、新たに 19 件開始されている（2014 年 5 月 31 日時点）。

- 1) A01. 胸腺上皮細胞特異的 Wnt 遺伝子改変マウスの作製と解析（高田と高濱）
- 2) A01. 髄質上皮細胞特異的試薬 C-CPE を用いた胸腺上皮前駆細胞の解析（高濱と湊と濱崎）
- 3) A01. T リンパ球選択リガンドとしてのペプチド MHC 複合体の構造解析（高濱と高木）
- 4) A01. 胸腺上皮細胞における Jmjd6 の機能解析（福井と田中）
- 5) A01. リンパ節ストローマ細胞の CCL21a 遺伝子改変マウスを用いた解析（宮坂と高濱）
- 6) A01. 二次リンパ組織における RANKL 陽性間葉系細胞の解析（片貝と澤）
- 7) A01. 免疫組織形成における ILC3 細胞と CLNK の機能について（澤と後飯塚）
- 8) A01. 免疫組織における IL-15 産生細胞の生体内可視化解析（生田と石井）
- 9) A02. 新規タグによるタンパク質標識と 1 分子イメージング（高木と高田）
- 10) A02. プレキシシン阻害ペプチドの共同開発（高木と石井）
- 11) A02. 樹状細胞の移動と病態関与における DOCK8 の役割（福井と戸村）
- 12) A02. 胎生期リンパ組織と成体腸管における ILC3 細胞の生体内追跡（戸村と澤）
- 13) A02. 腸管の免疫細胞と微小環境の相互作用とその制御の解明（岩田と戸村と片貝と渡邊）
- 14) A03. 老齢マウスリンパ節におけるリンパ球動態の解析（湊と戸村と濱崎）
- 15) A03. ヒト免疫組織の人工的構築（渡邊と石川）
- 16) A03. 3D プリンターを用いた二次リンパ組織の構築（渡邊と中村）
- 17) A03. 免疫細胞ヒト化マウスにおける胸腺微小環境の解析（石川と高濱）
- 18) A03. ヒト免疫微小環境を有する新規免疫不全マウスの開発（石川と渡邊と宮坂）
- 19) A03. 免疫細胞ヒト化マウスにおける B リンパ球分化の解析（亀谷と北村）

これら新規課題は、本領域研究が組織されたことで初めて実現した研究であり、今後新たに始動される共同研究を含め、「従来の予想を超える新発見の発信につながる」と期待される。

4. 若手研究者の育成に係る取組状況（1ページ程度）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

若手研究者育成の姿勢 本研究領域およびその設定する研究項目はいずれも、今後大きな進展が期待され研究の加速が必要となる挑戦的な先端的学術領域であり、独創性の高い萌芽的研究の位置づけは非常に高い。この観点から、また、優れた次世代研究者を本領域にリクルートを図る観点から、そして、本学術領域を本邦に定着させるとの観点から、若手研究者の育成は本領域研究の極めて重要なミッションであると位置づけている。

公募による若手研究者の参入 公募研究は本領域の研究推進に大きな貢献が期待されるとともに、次世代の本邦の中核的研究者の輩出に重要な役割を果たす。班運営2年目にあたる平成25年度より、厳公なる選考によって、若手研究者を中心とする公募研究者16名（彼らの連携研究者10名を含めると研究者26名；1期2年）の参加を得た。

班会議での議論による支援 研究の主体は、個々の独立した研究者による自由で闊達な研究活動である。この認識を共有したうえで班会議では、率直で建設的な議論を大いに交わすことで、研究班としての視点共有を図りつつ、とりわけ若手研究者の研究推進を支援（必要に応じて研究方針の修正支援）している。

研究技術・材料の共有 領域研究をともに推進する班員とりわけ若手研究者の研究活動を研究技術面でも支援すべく、必要な関連技術共有を進めている。具体的には、電子顕微鏡イメージング、生体内イメージング、数理モデル解析、組織再構築工学、免疫系ヒト化マウス、に関する技術講習会を、それぞれの専門家の総括班員を講師として順次開催している（5ページに詳細）。また、研究班で新たに独自に作製した遺伝子改変マウスや抗体など実験材料の共有について班会議等で奨励し、8ページ記載のように多くの共同研究を産み出している。

若手研究者向けの研修会 若手研究者の育成を目的に、公募班員の参入のあった平成25年度から毎年夏期に合宿形式の若手研究者研修会（サマースクール）を開催している。深く考察と論議を重ねる研究発表、若手研究者が自ら選んだ研究者による講演、緊密で自由な情報交換など、相互に切磋琢磨する場としての研修会である。平成25年度は徳島県穴喰町で開催、42名の参加を得た。参加者からはたいへんな好評を得、平成26年度は岩手県宮古市で開催する予定である。

若手研究者シンポジウム企画 若手研究者の育成を目的に、総括班員かつ計画研究分担者の石川文彦（自身も若手）を中心に、若手研究者による若手研究者のための「免疫四次元空間若手シンポジウム」を平成27年度に開催すべく企画を練っている。

若手研究者の就職・昇進状況 これら若手研究者の育成取組の成果として、2014年5月31日時点までに、本研究班計画研究代表者の研究グループから教授2名と助教2名を輩出するとともに、公募研究班員2名が他大学の准教授と助教へと昇進した。

5. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

本研究領域を進めるすべての研究者に共通しているのは、多くの遺伝子改変マウスの使用である。研究者のなかには霊長類のマーモセットを使用する者もある。このような哺乳動物の使用は本領域研究の推進に必要不可欠である。これらの実験動物は、高度に管理された動物飼育施設で維持される必要があり、飼育や輸送を含め、その使用には遺伝子組換え生物の使用に関する法令遵守や動物愛護と動物検疫の観点からの法的ならびに倫理的配慮が要求される。これらにかかる経費は、本領域の研究者すべてにおいて大きな比率を占めるが、これらモデル動物の作出、維持、交配、輸送は、極めて厳格な管理基準で行われる必要があり、そのために必要な経費が本研究領域の研究者において大きな比率を占めるのはやむを得ない。

その他の研究費は、多様な遺伝子解析、分子生物学的解析、免疫学的解析に必要な試薬や材料などの消耗品費に有効利用されている。幸いなことに、本領域研究者の所属施設には、実験に必要な大型機器や設備の大半はすでに配備されており、研究費の大型設備備品費への過大な使用はなく、実際の研究推進のための経費に効果的かつ有効に充当された。

総括班経費については、領域研究を運営するために必要な経費（班会議会場費、ホームページ開設更新経費等）および領域主催または共催のシンポジウム開催経費（国際シンポジウムの国外演者旅費、会場費等）に充当され有効に使用された。

加えて、本研究領域では多くの共同研究を始動させている（8ページ記載のとおり）。総括班はまた、講習会開催などによって多様な研究技術の導入を支援している。研究班のなかで新たに独自に作製された遺伝子改変マウスや抗体など、研究領域の活動に直結した実験材料や研究技術を、班員間で共有を進めることは、研究費の効果的使用にも貢献している。

以上、全体として、領域研究費としての使用状況は、妥当、健全、かつ有効なものとする。

6. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

笹月 健彦（総括班評価者；九州大学 高等研究院 特別主幹教授）

分子細胞生物学、ゲノム科学の進展を共に支えてきた免疫学が、四次元の時空間という視点から免疫担当細胞だけではなく、場を形成する上皮細胞、ストローマ細胞など免疫システムの全貌を俯瞰しつつ、イメージング技術なども駆使して、細胞、分子の動態を追究し、依然として未解決な免疫学の謎に迫る優れた計画が進行している。研究を開始して2年余りの間に免疫空間の形成と機能、連携と動態、攪乱と再構築に関して、骨髄ニッチの本体である CAR 細胞が明らかにされ、この細胞が産生する Foxc1 が骨髄ニッチの形成と機能発現のキー分子であることの発見、さらに免疫神経インターフェースにおいて見出された sorLA 分子の構造解明など、免疫を越え、アルツハイマー病の病因解明につながる発見もなされている。免疫細胞のみならず、免疫微小環境の解明へ一丸となった研究が進み、すぐれた成果を蓄積し続け国際競争の先頭集団を形成している。特に四次元時空間（胸腺）での正負の選択解明を見据えた、皮質髄質の共通前駆細胞に皮質上皮細胞特異的な beta5t が発現しているという重要な発見をはじめ、AIRE などの分子群、細胞群の解析は免疫学に残された最大の謎への挑戦としてさらなる発展を期待したい。

新学術領域研究を通して、異分野、関連分野との連携が積極的に進められ、数々の共同研究が始まっており、我国の基礎研究にダイナミックなインパクトを与えることが期待出来る。また、若手研究者がこの研究集団の中で、その一翼を担いながら格段の成長をすることが期待され、そのための若手研究会、若手シンポジウムなど工夫、仕掛けが実行されている。

免疫四次元空間ダイナミクスというキーワードが実質をともなって定着しつつあり、すぐれた若手の参入もあることから、計画初期に思いもしなかった新しい知見が報告され、新たな breakthrough が期待される研究組織である。そのほか国際シンポジウムの開催、オンラインニュースレターを通じた情報発信も十分なされ、全体として、領域代表のすぐれたリーダーシップが存分に発揮されている。今後領域の一層の推進と大きな発展を期待したい。

清野 宏（総括班評価者；東京大学 医科学研究所長 教授）

新学術領域研究「免疫四次元空間ダイナミクス」は、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機軸を加えることで、免疫システムの四次元で動的な本質の解明を目指す、意欲的な新学術領域を標榜する研究班である。研究班の発足から約2年が経過したばかりではあるが、これまで既に、当初の計画を上回る質と量で極めて優れた研究成果を数多く挙げている研究進捗状況は、本研究班を組織したことが学術的に大きな成功であることを如実に示している。特筆すべきは、それらの成果が、研究において最優先事項である研究者個人それぞれの知的好奇心と興味に基づく優れた研究でありながら、きちんと研究班としての目的に合致するものであることは、領域研究代表者と計画班員の緻密な研究計画とその実施を反映している。優れた研究成果が、免疫システムに限定されず神経システムに波及して発信されていることも、高次システム間の連携に視点を広げる本研究班ならではのというべきメリットである。また、新学術領域2班合同会議という新しい取り組みを含め、学術領域の定着や若手研究者の育成に向けた班としての活動は、当初計画を大きく超えて実現されており、領域代表者の強力なリーダーシップが発揮されている。それぞれ世界を牽引する研究成

果を挙げている計画研究班員各氏が今後、公募研究班員の研究を先導していくことで、次世代を牽引する若手研究者から目覚ましい成果が発信されていくことを期待する。

河本 宏（総括班評価者；京都大学 再生医科学研究所 教授）

免疫の研究といえば免疫細胞自体を対象とすることが多いが、本領域はその分化や機能を制御する「環境」側に焦点をあてている。環境側、すなわち支持細胞や細胞外マトリクスなどの研究は勿論これまでも存在していたが、ストローマ細胞を軸に骨髄-胸腺-リンパ組織を縦断的に取りまとめるという構想は、新しい分野の開拓であり、まさに新学術領域研究に相応しい構成である。さらにそれぞれの分野で最高の研究者を集めているのがすばらしい。

筆者は総括班員として領域会議に参加してきた。特に2年目の会議には公募研究が加わり、領域としての全体像がはっきりと見えてきたように思われた。キーワードとして用いられている「場」は、そもそもは古い概念であるが、筆者の理解では、従来の研究は「支持する側」と「される側」の反応の素過程を明らかにするという要素還元的アプローチが中心だったと思う。しかし本領域は「四次元空間」という新しい視点で「ダイナミクス」を見ようとしている。そのような統合的な理解を目指す方向性への回帰そのものは、本領域だけでなく、研究の世界での大きな潮流ではあると思われるが、かけ声だけに終わっている例が多いように思われる。そういう中で、本領域では構成要員によるすばらしい相乗効果が上がっていると感じられたのである。分子構造-細胞-組織というスケールの階層性、細胞の分化/増殖過程、細胞の移動などの要素を、研究者が好き勝手にばらばらに語るのではなく、統合的な理解を目指した議論ができていていると感じられた。「ここで新しい学問が起ころつつある」というワクワク感が醸されていた。

一例をあげよう。高濱らは胸腺上皮細胞の分化過程をジェネティックなフェイトマップというアプローチで明らかにした。一方、濱崎らは胸腺上皮細胞の幹/前駆細胞を単離して体外での自己複製誘導/生体に戻しての機能評価を行い、他方、新田らは機能的に成熟した皮質上皮細胞が欠損した自然変異マウスを見いだして皮質上皮細胞の機能の研究をしている。これらの、全く異なるがしかし情報量の多い知見を融合すると、胸腺上皮細胞の発生/維持/機能発現/維持の動態が浮かび上がって来る。この領域がおもしろいのは、さらにここにリンパ節のストローマ細胞（片貝）や骨髄ストローマ細胞（長澤）の動態の話が絡んで来ることである。各組織における免疫細胞とストローマ細胞の相互作用形態の相似性や相違点が明らかになることで、免疫という機能の発現のための仕組みが浮かび上がってくるだけでなく、組織形成の個体発生や系統発生にまで考えを巡らせることができる。

この領域がさらにおもしろいのは、**synthetic biology** 的なアプローチも含んでいることである。**Synthetic biology** は、人為的な再構築により現象を検証し解明するという新しい戦略である。石川らのヒト HLA を胸腺で発現させたヒト化マウスや渡邊らのリンパ節/脾臓の再構築の研究は、そのような戦略の最右翼であり、近未来的なビジョンの構築に大いに貢献している。

この枠組みを構成した領域長のリーダーシップは高く評価されている。Publication で見た時の個々の研究者の **productivity** については、発足から2年足らずですでに多くの特筆すべき成果があがっている。それに加えて、上記のように、領域会議で見られる有機的に結びついた知見の集積と、繰り広げられる議論に、筆者はこの領域の大成功をすでに確信している。

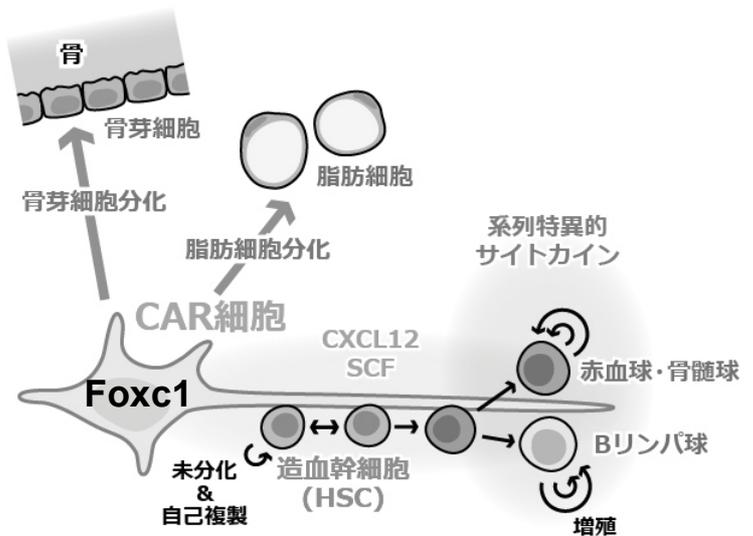
7. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目毎に計画研究・公募研究の順に整理する] (3 ページ程度)

現在実施している新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（発明及び特許を含む）について、現在から順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目毎に計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

(A01) 免疫空間の形成と機能

計画研究

骨髄ニッチの形成を担う分子機構： 骨髄は造血幹細胞を維持しBリンパ球の産生に必須の微小環境であり、この微小環境は骨髄ニッチと呼ばれる。計画研究代表者の長澤丘司は、骨髄ニッチの実体を担う「CAR 細胞（CXCL12-Abundant Reticular 細胞；ケモカイン CXCL12 を高発現し突起を持つ細網細胞）」を自ら同定してきた実績をもつ。これらの実績に基づいて本研究では、CAR 細胞に特異的に発現される遺伝子を探索することで、フォークヘッドファミリーに属する転写因子 Foxc1 が CAR 細胞の生成と骨髄ニッチ機能に必須であることを発見した。この成果は、これまで不明であった骨髄ニッチの実体にはじめて分子基盤を与えるものである。また、幹細胞ニッチに特化した細胞系列が存在することをはじめて分子レベルで実証した画期的な発見と位置づけられる（**Nature 2014**）。



長澤班員は他にも、骨髄ニッチ機能における CXCL12 発現の重要性の発見（**Nature 2013**）、CXCL12 発現細胞の抗体親和性成熟への寄与の発見（**Immunity 2013**）、四肢皮膚血管形成における末梢神経由来 CXCL12 の重要性の発見（**Dev Cell 2013**）、精原幹細胞ニッチの再構築（**Cell Stem Cell 2012**）に参画し、その貢献は生体の高次制御システムに共通する幹細胞ニッチの解明とその人工的再構築による疾患制御の技術基盤整備に及んだ。

胸腺微小環境の形成を担う分子機構： Tリンパ球の産生と選択を担う胸腺微小環境のなかで、髄質を構築する髄質上皮細胞は、Tリンパ球の自己寛容確立に必須の微小環境を提供する。計画研究代表者の高濱洋介は本研究で、髄質上皮細胞へと分化する前駆細胞の性状を解析した。その結果、髄質上皮細胞の前駆細胞には胸腺皮質上皮細胞特異的分子 beta5t が発現されていることを見出した。この発見は、これまで不明であった皮質髄質共通の前駆細胞の実体解明に大きな進展を与えるものである（**PNAS 2013**）。高濱班員は他にも、髄質上皮細胞の亜集団同定法を開発することで、リンホトキシンシグナルがケモカイン CCL21 産生亜集団の産生に重要であることを明らかにするとともに（**J Immunol 2013**）、古典的に存在は知られていたが機能不明であった「胸腺ナース細胞」が皮質上皮細胞の亜集団であり、胸腺細胞の二次的抗原受容体再構成の場を提供することを解明した（**PNAS 2012**）。また、髄質上皮細胞の分化誘導に $\gamma\delta$ 型 T細胞が重要であることの発見に貢献した（**Immunity 2012**）。このように本研究は胸腺微小環境形成機構解明に大きく寄与した。

二次リンパ組織ストローマ細胞の性状と機能： 宮坂昌之計画研究代表者は、研究分担者の梅本英司とともに、リンパ節ストローマ細胞の産生するリゾホスファチジン酸がリンパ節の高内皮細静脈細胞に発現されるリゾホスホリパーゼ ATX とその産物リゾホスファチジン酸がリンパ球動態の強力な制御因子であることを発見した（**J Immunol 2013**）。リンパ節ストローマ細胞の産生するリンパ球動態制御リン脂質としては、これまでリンパ管内皮細胞の産生するスフィンゴシン 1 リン酸が知られていたが、本研究で別の細胞によって産生される別のリン脂質が別の機能を示すことを見出され、免疫細胞動態制御機構に新しい概念を構築した。宮坂班員はまた、好塩基球の産生と機能を制御する転写因子 GATA-1 を同定する研究に寄与するとともに（**PNAS 2013**）、長澤班員および

梅本班員とともに、形質細胞様樹状細胞の脾臓白脾髄への移動を統御する2つのケモカインを同定した (**J Immunol 2012**)。更に研究分担者の片貝智哉は、リンパ節ストローマ細胞由来の ATX が傍皮質における Tリンパ球の運動を制御することを明らかにするとともに (**J Immunol 2014**)、樹状細胞によるリンパ節内 Tリンパ球運動制御を見出した (**J Immunol 2013**)。

免疫器官形成の分子機構： 計画研究代表者の高田慎治は、研究分担者の大久保直とともに、胸腺を含む咽頭弓形成に必須の転写調節因子 Ripply3 を同定し、その機能解析を進めている。これまでに Ripply3 と相互作用する新規2分子を明らかにし、現在それらの機能について、胸腺を含む器官の形成への寄与を中心に解析を始めている。高田班員はまた、脊椎間の体節パターン形成は Ripply による体軸パターン形成に依存せず起こることの発見 (**Dev Biol 2013**) や、色素細胞亜集団の分化分岐機構の研究 (**PNAS 2014**) に寄与している。加えて、免疫システムの形成をはじめ様々な発生現象の制御に関わる Wnt シグナルに着目し、Wnt の挙動を胸腺にて制御する因子の同定と、その機能解析を通じた Wnt の空間分布の制御機構の解析を進めている。またそのなかで、脂質付加酵素 Porcupine による Wnt の修飾が原腸陥入を制御することを明らかにした (**J Cell Sci 2012**)。

公募研究

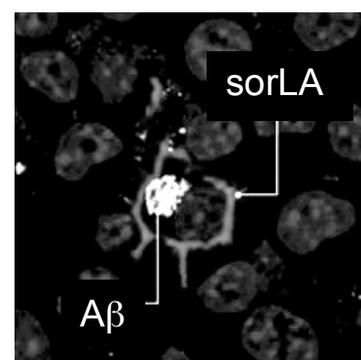
A01 に関する公募研究には8名の班員 (うち5名は准教授や助教などの若手研究者) が参画し、それぞれ活発に領域研究に取り組んでいる。現在までの主な成果として、生田宏一公募研究班員は、石井優総括班員との共同研究によって、二次リンパ組織ストローマ細胞が産生し免疫細胞の維持に重要なサイトカイン IL-15 を発現する細胞の可視化を実現し、その生体内分布を明らかにした (**PNAS 2014**)。生田班員はまた、サイトカイン IL-7 の受容体が胸腺細胞の後期分化過程をも制御することを見出した (**PNAS 2013**)。更に、澤新一郎班員は、自己免疫関節炎では Foxp3 陽性 T細胞が炎症性 Th17 細胞への転換がみられるとの発見に寄与し (**Nature Med 2014**)、濱崎洋子班員は、小腸炎に関与する好中球動員に PKA を介した ERK 活性制御が関与するとの発見に貢献した (**J Exp Med 2014**)。

(A02) 免疫空間の連携と動態

計画研究

リンパ器官の連携を担う免疫動態の解明： 免疫細胞の運動や形態の制御に重要な DOCK ファミリー分子を発見してきた福井宣規計画研究代表者は、田中芳彦公募研究班員との共同研究にて、DOCK5 が肥満細胞の脱顆粒反応に不可欠であること (**J Exp Med 2014**)、DOCK2 が NK 細胞による細胞障害活性を制御することを見出すとともに (**Blood 2013**)、DOCK1 が発生過程での背側 ruffle の形成に関与することを明らかにした (**J Biol Chem 2013**)。また、片貝班員との共同研究で DOCK8 が三次元微小環境下での樹状細胞の遊走に重要な役割を果たすことを同定した (**Blood 2012**)。福井班員は他に、細胞極性タンパク質 mInsc が好中球の遊走を制御するとの発見 (**Dev Cell 2013**)、田中班員とともに環状 PIP3 の蓄積が T細胞の障害性を調節することの発見 (**J Exp Med 2013**)、片貝班員とともに DOCK2 と ELMO1 の会合複合体の結晶構造決定 (**PNAS 2012**) にそれぞれ寄与した。加えて、計画研究分担者の戸村道夫は、生体内免疫細胞のトレーシング技術を駆使することによって、腫瘍内浸潤単球の由来解明 (**PNAS 2014**) および破骨細胞の骨への動員 (**J Immunol 2013**) の生体内可視化に貢献した。

免疫神経インターフェースにおけるシグナル授受の構造的基盤： 計画研究代表者の高木淳一は、免疫細胞接着因子 alpha5beta1 インテグリンの細胞外ドメイン結晶構造決定に成功し、免疫細胞と相互作用する微小環境の解明に大きく寄与した (**J Cell Biol 2012**)。また、免疫-神経インターフェースで働く蛋白質を探索する過程で見出したニューロン特異的受容体蛋白質 sorLA について構造機能研究を行い、それがアミロイドペプチドを結合してリソソーム分解系へ運ぶことにより、アルツハイマー病発症から脳を守る働きをする分子であることを発見した (**Science Transl Med 2014**)。この成果はアルツハイマー病の病因解明につながる大きな発見であり、報道各社からも注目を得た。高木班員は他にも、セマフォリン 4A 遺伝子の点変異が



ヒトで網膜変性疾患を引き起こす分子機構の解明 (**Nature Commun 2013**) や、骨の石灰化に関わるタンパク質 Enpp1 の結晶構造決定 (**PNAS 2012**) にも寄与した。

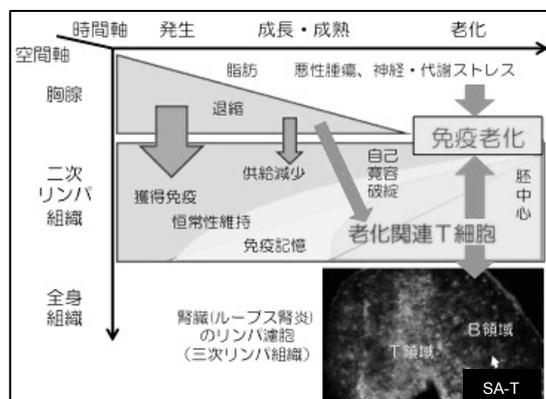
公募研究

A02 に関する公募研究には5名の班員(うち3名は若手研究者)が参画し、それぞれ活発に領域研究に取り組んでいる。これまでの主な成果として、岩田誠公募研究班員は、腸に豊富に存在するレチノイン酸が樹状細胞を正常に保ち、腸の微小環境変化が食物抗原に対するアレルギー反応に寄与するとの重要な示唆を得た (**Mucosal Immunol 2014**)。また、片桐晃子公募研究班員は、ヒトT細胞白血病ウイルス1型のbZIP因子が不安定なFoxp3の発現を介して炎症を誘導することの発見に貢献し (**PLoS Pathol 2014**)、七田崇公募研究班員は、上皮自己抗原を認識するTh17細胞は乾癬様の皮膚炎症を起こすとの発見に寄与した (**J Immunol 2013**)。

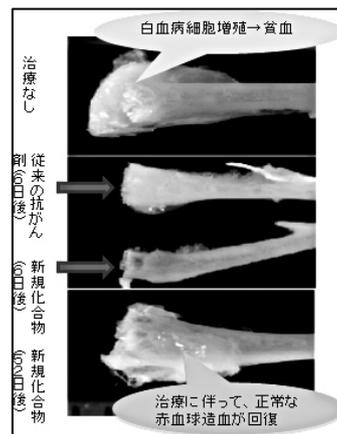
(A03) 免疫空間の攪乱と再構築

計画研究

リンパ器官の老化および病的攪乱と免疫応答の変容： 湊長博計画研究代表者は、加齢に伴って発生し増加するユニークなTリンパ球亜集団(老化関連T細胞; SA-T)を同定し、それが炎症性サイトカインを過剰産生することを発見し、全身性エリテマトーデスの発症に深く関与することを見出した(知財確保次第論文投稿予定)。Tリンパ球の老化に伴う機能変容が個体老化に関連する全身恒常性維持破綻の要因となっているとの重要な可能性が示唆された。湊班員はまた、免疫系形成に不可欠の胸腺髄質上皮細胞に発現されるタイトジャンクションタンパク質 Claudin-4 の欠損が尿路上皮の過形成と致死性の水腎症を引き起こすことを発見するとともに (**PLoS One 2012**)、免疫グロブリンκ遺伝子座のクロマチン構造を制御する核内因子としてE2AとCBP/p300が協調することの発見に貢献した (**J Immunol 2012**)。



免疫組織の新規構築による疾患制御のための技術開発： 渡邊武計画研究代表者は、自ら世界をリードして開発してきた人工リンパ節作製法の開発を基盤に、免疫不全マウスにおけるヒト免疫システム再構築を、ヒト血液系細胞のみの再構築からヒト免疫微小環境の再構築にも発展させるべく人工免疫組織形成法の改良を進めている。渡邊班員はまた、ハプテンに対するTh2免疫応答の惹起に好塩基球が必須であることの発見や (**Nature Commun 2013**)、リウマチ性滑膜炎におけるケモカインCXCL13産生T細胞の性状解析 (**Arthritis & Rheumatism 2013**) に寄与した。また、連携研究者(平成26年度より計画研究分担者)の石川文彦は、免疫不全マウスへのヒト血液系悪性腫瘍細胞再構築技術を活用することで、難治性のヒト急性骨髄性白血病の治療薬として有効性が期待されるチロシンキナーゼHCKの新規阻害剤RK-20499を発見した (**Science Transl Med 2013**)。石川班員はまた、ヒト臓器の移植や再生におけるヒト免疫システム制御の研究に供することのできる免疫不全ブタの作製に成功した (**Cell Stem Cell 2012**)。



公募研究

A03 に関する公募研究には3名の班員(うち2名は若手研究者)が参画し、それぞれ活発に領域研究に取り組んでいる。主な成果として、亀谷美恵公募班員は、霊長類マーモセットの免疫遺伝子解析を進め、とりわけ妊娠免疫に重要なクラス1主要組織適合性複合体G/F領域のゲノム構造を決定することで、ヒトを含む霊長類に特徴的な妊娠免疫の機構解析を進めている (**J Immunol 2014**)。また、笠原正典班員は、ゾウキンサメのゲノム解読に関与することで下等な有顎脊椎動物の免疫システムの特殊性の発見 (**Nature 2014**) に寄与した。

8. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開發表等）（5 ページ程度）

現在実施している新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、現在から順に発表年次をさかのぼり、計画研究・公募研究毎に順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

主な論文【計画研究】

Omatsu Y, Seike M, Sugiyama T, Kume T, *Nagasawa T.

Foxc1 is a critical regulator of haematopoietic stem/progenitor cell niche formation.

Nature. 508:536-540 (2014)

Caglayan S, Takagi-Niidome S, Liao F, 他6名, Holtzman D, *Takagi J, *Wilnow TE. [**co-corresponding authors*]

Lysosomal sorting of amyloid-beta by the SORLA receptor is impaired by a familial Alzheimer's disease mutation.

Science Translational Medicine. 6:223ra20 (2014)

Ogawa K, Tanaka Y, Uruno T, Duan X, Harada Y, Sanematsu F, Yamamura K, Terasawa M, Nishikimi A, Côté JF, *Fukui.

DOCK5 functions as a key signaling adaptor that links FcεRI signals to microtubule dynamics during mast cell degranulation.

J Exp Med. in press (2014)

Kimura T, Nagao Y, Hashimoto H, Yamamoto YI, Yamamoto S, Yabe T, Takada S, Kinoshita M, Kuroiwa A, *Naruse K.

Leucophores are similar to xanthophores in their specification and differentiation processes in medaka.

Proc Natl Acad Sci USA. In press (2014)

Shand FH, Ueha S, Otsuji M, Koid SS, Shichino S, Tsukui T, Kosugi-Kanaya M, Abe J, Tomura M, Ziogas J, *Matsushima K.
Tracking of intertissue migration reveals the origins of tumor-infiltrating monocytes.

Proc Natl Acad Sci USA. In press (2014)

Masahata K, Umemoto E, Kayama H, Kotani M, 他18名, Fagarasan S, Iida T, Ishii M, *Takeda K.

Generation of colonic IgA-secreting cells in the caecal patch.

Nature Communications. In press (2014)

Greenbaum A, Hsu YM, Day RB, Schuettpelz LG, Christopher MJ, Borgerding JN, Nagasawa T, *Link DC.

CXCL12 in early mesenchymal progenitors is required for haematopoietic stem-cell maintenance.

Nature. 495:227-230 (2013)

Saito Y, Yuki H, Kuratani M, Hashizume Y, Takagi S, 他20名, Goto T, Taniguchi S, Yokoyama S, *Ishikawa F.

A pyrrolo-pyrimidine derivative targets human primary AML stem cells in vivo.

Science Translational Medicine. 5:181ra52 (2013)

Kamakura S, Nomura M, Hayase J, Iwakiri Y, Nishikimi A, Takayanagi R, Fukui Y, *Sumimoto H.

The cell polarity protein mInsc regulates neutrophil chemotaxis via a noncanonical G protein signaling pathway.

Developmental Cell. 26:292-302 (2013)

Li W, Kohara H, Uchida Y, James JM, Soneji K, Cronshaw DG, Zou YR, Nagasawa T, *Mukoyama YS.

Peripheral nerve-derived CXCL12 and VEGF-A regulate the patterning of arterial vessel branching in developing limb skin.

Developmental Cell. 24:359-371 (2013)

Ohigashi I, Zuklys S, Sakata M, Mayer CE, Zhanybekova S, Murata S, Tanaka K, Hollander GA, *Takahama Y.

Aire-expressing thymic medullary epithelial cells originate from beta5t-expressing progenitor cells.

Proc Natl Acad Sci USA. 110:9885-9890 (2013)

Jenkinson SR, Williams JA, Jeon H, Zhang J, Nitta T, Ohigashi I, 他9名, Takahama Y, *Hodes RJ.

Traf3 enforces the requirement for T cell crosstalk in thymic medullary epithelial development.

Proc Natl Acad Sci USA. 110:21107-21112 (2013)

Nei Y, Obata-Ninomiya K, Tsutsui H, Ishiwata K, Miyasaka M, Matsumoto K, Nakae S, Kanuka H, Inase N, *Karasuyama H.
GATA-1 regulates the generation and function of basophils.

Proc Natl Acad Sci USA. 110:18620-18625 (2013)

Otsuka A, Nakajima S, Kubo M, Egawa G, 他6名, Matsuoka S, Watanabe T, Miyachi Y, *Kabashima K.

Basophils are required for the induction of Th2 immunity to haptens and peptide antigens.

Nature Communications. 4:1738 (2013)

Nojima S, Toyofuku T, Kamao H, 他13名, Aozasa K, Takagi J, Takahashi M, *Kumanogoh A.

A point mutation in Semaphorin 4A associates with defective endosomal sorting and causes retinal degeneration.

Nature Communications. 4:1406 (2013)

Sakai Y, Tanaka Y, Yanagihara T, Watanabe M, Duan X, Terasawa M, Nishikimi A, Sanematsu F, *Fukui Y.

The Rac activator DOCK2 regulates natural killer cell-mediated cytotoxicity in mice through the lytic synapse formation.

Blood. 122:386-393 (2013)

Katakai T, Habiro K, *Kinashi T.

Dendritic cells regulate high-speed interstitial T cell migration in the lymph node via LFA-1/ ICAM-1.

J Immunol. 191:1188-1199 (2013)

Lkhagvasuren E, Sakata M, Ohigashi I, *Takahama Y.

Lymphotoxin beta receptor regulates the development of CCL21-expressing subset of postnatal medullary thymic epithelial cells.

J Immunol. 190:5110-5117 (2013)

#Bai Z, #Cai L, #Umemoto E, #Takeda A, Tohya K, Komai Y, 他 10 名, Ovaa H, *Miyasaka M. [*#equal contributions*]

Constitutive lymphocyte transmigration across the basal lamina of high endothelial venules is regulated by the ATX/LPA axis.

J Immunol. 190:2036-2048 (2013)

Kotani M, Kikuta J, Klauschen F, Chino T, Kobayashi Y, Yasuda H, Tamai K, Miyawaki A, Kanagawa O, Tomura M, *Ishii M.

Systemic circulation and bone recruitment of osteoclast precursors tracked by using fluorescent imaging techniques.

J Immunol. 190:605-612 (2013)

Sanematsu F, Nishikimi A, Watanabe M, Hongu T, Tanaka Y, Kanaho Y, Côté JF, *Fukui Y.

Phosphatidic acid-dependent recruitment and function of the Rac activator DOCK1 during dorsal ruffle formation.

J Biol Chem. 288:8092-8100 (2013)

Takahashi Y, Yasuhiko Y, Takahashi J, Takada S, Johnson RL, Saga Y, *Kanno J.

Metameric pattern of intervertebral disc/vertebral body is generated independently of Mesp2/Ripply-mediated rostro-caudal patterning of somites in the mouse embryo.

Developmental Biology. 380:172-184 (2013)

Kobayashi S, Miura K, Shibuya H, Morita M, Ishikawa M, Furu M, Ito H, Matsuda S, Watanabe T, *Yoshitomi H.

A distinct human CD4+ T cell subset that secretes CXCL13 in rheumatoid synovitis.

Arthritis and Rheumatism. 65:3063-3072 (2013)

Roberts NM, 他13名, Nitta T, Ohigashi I, Takahama Y, Caamano JH, Hayday AC, Lane PJ, Jenkinson EJ, *Anderson G.

Rank signaling links the development of invariant $\gamma\delta$ T cell progenitors and Aire+ medullary epithelium.

Immunity. 36:427-437 (2012)

Kanatsu-Shinohara M, Inoue K, Takashima S, Takehashi M, Ogonuki N, Morimoto H, Nagasawa T, Ogura A, *Shinohara T.

Reconstitution of mouse spermatogonial stem cell niches in culture.

Cell Stem Cell. 11:567-578 (2012)

Suzuki S, Iwamoto M, Saito Y, 他15名, Perry AC, *Ishikawa F, *Onishi A. [**co-corresponding authors*]

Il2rg gene-targeted severe combined immunodeficiency pigs.

Cell Stem Cell. 10:753-758 (2012)

Nakagawa Y, Ohigashi I, Nitta T, Sakata M, Tanaka K, Murata S, Kanagawa O, *Takahama Y.

Thymic nurse cells provide microenvironment for secondary TCR α rearrangement in cortical thymocytes.

Proc Natl Acad Sci USA. 109:20572-20577 (2012)

Kato K, Nishimasu H, Okudaira S, Mihara E, Ishitani R, Takagi J, Aoki J, *Nureki O.

Crystal structure of Enpp1, an extracellular glycoprotein involved in bone mineralization and insulin signaling.

Proc Natl Acad Sci USA. 109:16876-16881 (2012)

Hanawa-Suetsugu K, Kukimoto-Niino M, 他11名, Uruno T, Katakai T, Kinashi T, Kohda D, *Fukui Y, *Yokoyama S.

Structural basis for mutual relief of guanine nucleotide exchange factor DOCK2 and its partner ELMO1 from their autoinhibited forms.

Proc Natl Acad Sci USA. 109:3305-3310 (2012)

Nishiyama C, Uesaka T, Manabe T, Yonekura Y, Nagasawa T, Newgreen DF, Young HM, *Enomoto H.
Trans-mesenteric neural crest cells are the principal source of the colonic enteric nervous system.
Nature Neuroscience. 15:1211-1218 (2012)

Ueda Y, Katagiri K, Tomiyama T, Yasuda K, Habiro K, Katakai T, Ikehara S, Matsumoto M, Kinashi T.
Mst1 regulates integrin-dependent thymocyte trafficking and antigen recognition in the thymus.
Nature Communications. 3:1098 (2012)

Nagae M, Re S, Mihara E, Nogi T, Sugita Y, *Takagi J.
Crystal structure of $\alpha 5\beta 1$ integrin ectodomain: Atomic details of the fibronectin receptor.
J Cell Biol. 197:131-140 (2012)

Harada Y, Tanaka Y, Terasawa M, Pieczyk M, Habiro K, Katakai T, 他10名, Kinashi T, *Fukui Y.
DOCK8 is a Cdc42 activator critical for interstitial dendritic cell migration during immune responses.
Blood. 119:4451-4461 (2012)

Takagi S, Saito Y, Hijikata A, Tanaka S, Watanabe T, 他7名, Taniguchi S, Shultz LD, *Ishikawa F.
Membrane-bound human SCF/KL promotes in vivo human hematopoietic engraftment and myeloid differentiation.
Blood. 119:2768-2777 (2012)

#Umemoto E, #Otani K, Ikeno T, 他5名, Tanaka T, Nagasawa T, Ueda K, *Miyasaka M. [#equal contributions]
Constitutive plasmacytoid dendritic cell migration to splenic white pulp is cooperatively regulated by CCR7- and CXCR4-mediated signaling.
J Immunol. 189:191-199 (2012)

Tanaka S, Saito Y, Kunisawa J, Kurashima Y, Wake T, Suzuki N, Shultz LD, Kiyono H, *Ishikawa F.
Development of mature and functional human myeloid subsets in hematopoietic stem cell-engrafted NOD/SCID/IL2 γ KO mice.
J Immunol. 188:6145-6155 (2012)

Sakamoto S, Wakae K, Anzai Y, 他7名, Yanagihara I, Minato N, Murre C, *Agata Y.
E2A and CBP/p300 act in synergy to promote chromatin accessibility of the immunoglobulin κ locus.
J Immunol. 188:5547-5560 (2012)

Chen Q, Takada R, *Takada S.
Loss of Porcupine impairs convergent extension during gastrulation in zebrafish.
J Cell Sci. 125:2224-2234 (2012)

Fujita H, Hamazaki Y, Noda Y, Oshima M, *Minato N.
Claudin-4 deficiency results in urothelial hyperplasia and lethal hydronephrosis.
PLoS One. 7:e52272 (2012)

Tanaka H, Miyazaki N, Matoba K, Nogi T, Iwasaki K, *Takagi J.
Higher-order architecture of cell adhesion mediated by polymorphic synaptic adhesion molecules neurexin and neuroligin.
Cell Reports. 2:101-110 (2012)

主な論文【公募研究】

Venkatesh B, 他5名, Ohta Y, Flajnik MF, Sutoh Y, Kasahara M, 他19名, Boehm T, Wilson RK, Brenner S, *Warren WC.
Elephant shark genome provides unique insights into gnathostome evolution.
Nature. 505:174-179 (2014)

Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, Nakashima T, Oh-hora M, Kodama T, Tanaka S, Bluestone JA, *Takayanagi H.
Pathogenic conversion of Foxp3⁺ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis
Nature Medicine. 20:62-68 (2014)

Mizuno R, Kamioka Y, Kabashima K, 他3名, Ito T, Hamazaki Y, Okuchi Y, Sakai Y, Kiyokawa E, *Matsuda M.
In vivo imaging reveals PKA regulation of ERK activity during neutrophil recruitment to inflamed intestines.
J Exp Med. In press (2014)

Cui G, Hara T, Simmons S, Wagatsuma K, Abe A, Miyachi H, Kitano S, Ishii M, Tani-ichi S, *Ikuta K.
Characterization of the interleukin-15 niche in primary and secondary lymphoid organs in vivo.
Proc Natl Acad Sci USA. 111:1915-1920 (2014)

Williams JA, Zhang J, Jeon H, Nitta T, Ohgashi I, 他8名, Richie ER, Gress RE, Takahama Y, *Hodes RJ.
Thymic medullary epithelium and thymocyte self-tolerance require cooperation between CD28-CD80/86 and CD40-CD40L costimulatory pathways.

J Immunol. 192:630-640 (2014)

Kono A, Brameier M, Roos C, Suzuki S, Shigenari A, Kametani Y, 他5名, *Shiina T.
Genomic sequence analysis of the MHC class I G/F segment in common marmoset (*Callithrix jacchus*).
J Immunol. 192:3239-3246 (2014)

Yano K, Carter C, Yoshida N, Abe T, Yamada A, Nitta T, Ishimaru N, Takada K, Butcher GW, *Takahama Y.
Gimap3 and Gimap5 cooperate to maintain T-cell numbers in the mouse.
Eur J Immunol. 44:561-572 (2014)

Sutoh Y, *Kasahara M.
Copy number and sequence variation of leucine-rich repeat modules suggests distinct functional constraints operating on variable lymphocyte receptors expressed by agnathan T cell-like and B cell-like lymphocytes.
Immunogenetics. In press (2014)

Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, Ohoka Y, Kato C, Song SY, Hoshino T, Yagita H, Ohteki T, *Iwata M.
Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13-producing inflammatory Th2 cells.
Mucosal Immunol. In press (2014)

Abe H, Kimura A, 他4名, Sekiya T, Shichita T, Chayama K, Fujii-Kuriyama Y, *Yoshimura A.
Aryl hydrocarbon receptor plays protective roles in ConA-induced hepatic injury by both suppressing IFN- γ expression and inducing IL-22.
Int Immunol. 26:129-137 (2014)

Nagatake T, Fujita H, Minato N, *Hamazaki Y.
Enteroendocrine cells are specifically marked by cell surface expression of claudin-4 in mouse small intestine.
PLoS One. 9:e90638 (2014)

Hirayama T, Asano Y, Iida H, Watanabe T, Nakamura T, *Goitsuka R.
Meis1 is required for the maintenance of postnatal thymic epithelial cells.
PLoS One. 9:e89885 (2014)

Okada T, Nitta T, Kaji K, Takashima A, Oda H, Tamehiro N, Goto M, Okamura T, Patrick MS, *Suzuki H.
Differential function of Themis CABIT domains during T cell development.
PLoS One. 9:e89115 (2014)

Le Floc'h A, Tanaka Y, Bantilan NS, Voisinne G, Altan-Bonner G, Fukui Y, *Huse M.
Annular PIP3 accumulation controls actin architecture and modulates cytotoxicity at the immunological synapse.
J Exp Med. 210:2721-2737 (2013)

Caganova M, Carrisi C, Varano G, 他9名, Nojima T, Doglioni C, Kitamura D, Toellner KM, Su IH, *Casola S.
Germinal center dysregulation by histone methyltransferase EZH2 promotes lymphomagenesis.
J Clin Invest. 123: 5009-5022 (2013)

Tani-ichi S, Shimba A, Wagatsuma K, Miyachi H, Kitano S, Imai K, Hara T, *Ikuta K.
The interleukin-7 receptor controls development and maturation of late stages of thymocyte subpopulations.
Proc Natl Acad Sci USA. 110:612-617 (2013)

Takeuchi H, Yokota-Nakatsuma A, Ohoka Y, Kagechika H, Kato C, Song SY, *Iwata M.
Retinoid X receptor agonists modulate Foxp3+ regulatory T cell and Th17 cell differentiation with differential dependence on retinoic acid receptor activation.
J Immunol. 191:3725-3733 (2013)

Nishimoto S, Kotani H, Tsuruta S, Shimizu N, Ito M, Shichita T, Morita R, Takahashi H, Amagai M, *Yoshimura A.
Th17 cells carrying TCR recognizing epidermal autoantigen induce psoriasis-like skin inflammation.
J Immunol. 191:3065-3072 (2013)

Shitara S, Hara T, Liang B, Wagatsuma K, Zuklys S, Holländer GA, Nakase H, Chiba T, Tani-ichi S, *Ikuta K.
Interleukin-7 produced by thymic epithelial cells plays a major role in the development of thymocytes and TCR $\gamma\delta$ + intraepithelial lymphocytes.
J Immunol. 190:6173-6179 (2013)

Yamamoto-Taguchi N, Satou Y, Miyazato P, Ohshima K, Nakagawa M, Katagiri K, Kinashi T, *Matsuoka M.
HTLV-1 bZIP Factor Induces Inflammation through Labile Foxp3 Expression.
PLoS Pathog. 9:e1003630 (2013)

Fujii Y, Kitaura K, Matsutani T, Shirai K, Suzuki S, Takasaki T, Kumagai K, Kametani Y, Shiina T, 他4名, *Suzuki R. Immune-related gene expression profile in laboratory common marmosets assessed by an accurate quantitative real-time PCR using selected reference genes. *PLoS One*. 8:e56296 (2013)

論文発表の状況

以上の論文を含め、2014年5月末日時点で、計画研究代表者8名（と分担者5名）と公募研究代表者16名（と連携研究者10名）からなる24研究グループの研究者合計39名は、査読つき原著論文126報（2014年37報、2013年49報、2012年40報）を発表した。そのうち、複数の班員の共同研究による論文は35報（2014年9報、2013年14報、2012年12報）である。他に総説論文を20報（2014年6報、2013年8報、2012年6報）出版した。

ホームページ等の状況

ホームページ <immuneorgannetwork.org> 科学者コミュニティと一般社会に向けて情報発信するためのウェブサイトを2012年8月28日に開設し、それ以来、領域概要、研究成果、集会情報などを発信している。2014年5月31日時点で、112回のニュース掲載を行い、14353件の閲覧を得ている。

オンラインニュースレター <上記ホームページにハイパーリンク> 一般社会とのコミュニケーション強化に向けて2012年12月の創刊以来、オンラインニュースレターをこれまでに3号発刊している。

班員ブログ <asmion-blog.org> 班員間の視点共有促進に寄与すべく2013年6月に班員ブログを開設し、2014年5月末日までに109件の投稿と6148件の閲覧を得ている。

主催シンポジウム等の状況

第1回国際シンポジウム「国際T細胞ワークショップ KTCC2013」

日時：平成25年6月3日（月）～7日（金） 場所：京都大学芝蘭会館（京都府京都市）参加者約290名（海外17ヵ国からの102名を含む）

第2回国際シンポジウム「国際Synthetic Immunologyワークショップ SIW4」

日時：平成25年11月15日（金）～16日（土） 場所：京都大学楽友会館（京都府京都市）参加者約100名

共催：第47回日本発生生物学会国際シンポジウム「Theoretical and Experimental Investigation of Morphogen Gradient Formation」

日時：平成26年5月30日（金） 場所：ウインクあいち（愛知県名古屋）参加者約150名

共催：第3回徳島大学国際免疫学シンポジウム「Immune System Development, Deviation, and Regulation」

日時：平成26年2月13日（木）～14日（金） 場所：徳島大学藤井記念ホール（徳島県徳島市）参加者約80名

共催：京都大学再生医科学研究所セミナー Tsvee Lapidot博士

日時：平成25年4月16日（火） 場所：京都大学再生医科学研究所（京都府京都市）参加者約50名

共催：徳島大学免疫系発生学セミナー Remy Bosselut博士

日時：平成25年6月10日（月） 場所：徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター（徳島県徳島市）参加者約40名

共催：徳島大学免疫系発生学セミナー Adrian Liston博士

日時：平成25年12月9日（月） 場所：徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター（徳島県徳島市）参加者約40名

一般向けの科学コミュニケーション活動

2014年4月6日放送 NHK総合テレビ NHKスペシャル「人体 ミクロの大冒険」に出演し免疫システムの老化と再生について解説した（濱崎公募班員、河本総括班員）。また、取材に協力した（高濱領域代表、湊計画班員）。放送された学術的内容はより詳しく、角川書店より同名書籍として出版された。

2014年3月3日掲載 読売新聞、毎日新聞、日本経済新聞、産経新聞、日刊工業新聞、京都新聞 骨髄ニッチを形成するFoxc1同定に関して多数の報道があった（長澤計画班員）。

2014年2月13～14日掲載・放送 朝日新聞、読売新聞、産経新聞、毎日新聞、NHKニュース アルツハイマー病原因物質sorLA受容体の同定に関して多数の報道があった（高木計画班員）。

2014年1月12日放送（19日再放送）BSフジテレビ 2013年12月6日、神戸ポートピアホールにて実施の第36回日本分子生物学会（参加者約7800名）にて開催された「2050年シンポジウム」に出演し免疫細胞の選択について科学と芸術の未来的融合表現発表を行った（高濱領域代表、河本総括班員、後飯塚公募班員）。このシンポジウムの模様についてはBSフジのテレビ番組「ガリレオX」にて放送された。

2013年8月11日、2012年8月19日 日本科学未来館 日本免疫学会が年に一度主催している科学コミュニケーション活動「免疫ふしぎ未来」に参加し、毎回2000人を超える市民を対象に、展示パネルを用いて本研究班の活動について、また、ショートトークの形態にて免疫学について、双方向性を重視した対話を行った（高濱領域代表、新田班員）。

その他 東京理科大学公開講座「免疫学入門 ワクチンが感染症を予防する仕組み」にて講師を務め（2013年6月8日、北村公募班員）、北海道大学遺伝子病制御研究所「一般公開」に参加し研究内容の解説を行った（2013年6月8日、和田公募班員）。また、第35回日本分子生物学会年会フォーラム「いかに惹きつけ納得させるか？研究領域スーパープレゼン」にて研究領域を紹介する講師を務めるとともに（2012年12月12日）、徳島県立城南高等学校への出張講義を行う（2012年7月4日）などの一般向け活動を行った（高濱領域代表）。

9. 今後の研究領域の推進方策（2ページ程度）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募班での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

以上記載したように、本領域研究は、研究成果の発信のみならず、研究者間の連携においても、若手研究者の育成においても、そして、科学コミュニケーション活動においても、当初設定した目的に照らして期待以上の進展が認められ、新学術研究領域の創成を推進している。それゆえ今後は、これまで実施してきた班会議やシンポジウムの開催、ホームページやブログによる情報発信、科学コミュニケーション活動による社会との双方向交流を通して、更に確実に【免疫四次元空間ダイナミクス】研究領域の本邦のみならず国際的な定着を図る。このとき、以下に列記する工夫を加味することで、これまで進めてきた研究推進を更に加速させる。

工夫1：他の新学術領域との連携

新しい学術領域の創成と定着には、当該研究領域のコミュニティとしての存在が直近領域ばかりでなく近隣領域の研究者に意識されるようになることが基盤となる。この観点で、本研究領域が視点を置く研究対象に部分的にでも共通する視点をもつ新学術領域の研究者との交流を進める意義は大きい。そこで、免疫の「場」に視点を置いている本研究領域の特徴をふまえて、新学術領域「動物における配偶子産生システム制御（領域代表：小林悟博士）」と2班合同で、「ニッチの謎を議論する：免疫器官と生殖器官から見た微小環境の実態、制御、生理的意義」と題した合同シンポジウムを開催することとした。対象とする生命現象が少なくとも表面的には異なる2つの新学術領域研究班が顔を合わせて「ニッチ（特定の細胞の分化や機能を支持し制御する場）」という共通の興味にじっくり向き合いしっかり時間をとって議論することで思考を深め、従来なかった気づきを得ようとする新しい試みである。この報告書の提出期限直後の2014年6月18~19日に京阪奈学研都市（京都府木津川市）にて開催する予定で準備を進めている。参加者見込みは約50名である。

また、免疫応答関連疾患の解明に興味を共有する新学術領域研究「先端技術を駆使したHLA多型・進化・疾病に関する統合的研究（領域代表：笹月健彦博士）」とも合同学術集会の企画を進めている。更に他の新学術領域との相互連携を進めることによって、新学術領域の定着に寄与していきたい。

工夫2：関連学協会との連携

新学術領域の定着に、関連学協会との連携が不可欠であることは言うまでもない。本領域の研究者は、日本免疫学会、日本分子生物学会、日本生化学会、日本リンパ学会、などでシンポジウムのオーガナイザーを務めるほか、国際免疫学会、ゴードンカンファレンス、ワールドスプリングハーバー会議、などで招待講演を務めてきている（ホームページ「各種学術活動等」欄に詳述）。今後活発に展開していく活動として特記すべきは、関連学協会の学術集会におけるシンポジウムの共催である。具体的には、2014年5月27~30日にウインクあいち（愛知県名古屋市）にて開催された第47回日本発生生物学会大会にて、「Theoretical and Experimental Investigation of Morphogen Gradient Formation」と題した国際シンポジウムを共催し、オーガナイザーと座長を高田慎治計画研究班員が務めたばかりである。約150名の参加があった。また、国際胸腺会議ネットワーク（Global Thymus Network）の本邦メンバーKyoto T Cell Conferenceの開催する「国際T細胞ワークショップ

「KTCC2013」を本領域の第1回国際シンポジウムとして共同主催（平成25年6月3~7日、京都府京都市）し、国際的に胸腺研究を先導する多数の科学者をはじめ、海外17カ国からの102名の参加者を含む、参加者合計約290名を得た。更に、2014年12月10~12日に国立京都国際会館（京都府京都市）で開催される第43回日本免疫学会学術集会にて、本研究領域が国際シンポジウムを共催する予定である。「Microenvironments for stem and immune cells」と題し、長澤丘司計画研究班員がオーガナイザーとして石井優総括研究班員とともに座長を務める。約2000名の免疫学研究者が集う学術集会で本領域が共同主催するシンポジウムの開催は本領域の定着に資すると考えられる。他にも、日本リンパ学会や Synthetic Immunology Workshop など、国内外の各種関連学協会との連携でのシンポジウム開催企画検討を進めている。

工夫3：次世代研究者のプロデュース

新学術領域の定着には、当該研究領域をコミュニティとして意識する優れた若手研究者を、次世代研究のリーダーへと育成していくことが肝要である。この目的で、本研究班員のうちの若手研究者および本研究班員の研究室で研鑽に励む若手研究者（大学院生を含む）を主な対象に、合宿形式で集中的な議論を行う若手研修会と、若手による若手のための若手シンポジウムを企画・開催している。

若手研修会は、夏期に合宿形式で行っているため、サマースクールと名付けている。サマースクールは、若手研究者を中心に二泊三日の合宿形式で、本学術領域の将来にわたる方向性に関する考察を深め、忌憚なく意見交換する場としている。本研究領域には、免疫学、発生生物学、血液学、構造生物学、組織工学など、異分野にまたがる多様な研究者が参集しているため、若手研究者を中心にしっかりと時間をとりわけて集中的に論議を重ねる有効性は大きい。公募班員を迎え入れたばかりの2013年7月11~13日に第1回のサマースクールを開催し、班員12名と班員の研究室に所属する若手研究者30名の合計42名の参加があった。若手研究者30名の内訳は、若手教員9名、研究員5名、大学院生10名、学部生3名、その他3名である。開催場所としては、新しいアイデアの創造には、日常生活から距離を置いた美しい自然環境での滞在が効果的だと考え、徳島県海陽町の穴喰温泉を選定した。サマースクールでは、本領域に関連する学術領域で先鋭的な研究を展開し最近独立された長谷耕司博士（人選は本領域の若手研究者）の特別講演のほか、若手研究者による発表討論、シニアな班員が研究者としての歩みを紹介する特別講演、そして雄大な海岸線の散策や深夜に至る車座での意見交換会を行った。議論を有効にするため、参加者には、他人のデータやアイデアに対して品位と節度をもって臨むこと（プライオリティの尊重、盗用厳禁、会議後の口外厳禁）を指導した。また、優れた学術を発表し、発表の技術に長け、議論を先導した若手研究者3名にベストプレゼンテーション賞を授与した。事後アンケートでは総合的にたいへん良好な評価があり、会議室の工夫などで次回開催に有用な意見も得られた。今年度は、7月17~19日に岩手県宮古市で第2回サマースクールを開催すべく準備を進めている。来年度以降も更なる工夫を重ねつつ、次世代研究者の育成に資するような研修会を実施する。

若手シンポジウムは、若手研究者の育成を目的に、総括班員かつ計画研究分担者の石川文彦（自身も若手研究者）を中心に、若手研究者による若手研究者のための「免疫四次元空間若手シンポジウム」を平成27年度に開催すべく企画を練っている。

以上列記した工夫に留まらず、本領域研究の発展と定着のための工夫を重ねつつ、本領域研究を更に加速させていくことで、本学術領域の確実な定着と更に大きな学術への発展を目指す。