

領域略称名：免疫四次元空間  
領域番号：3401

平成29年度科学研究費補助金「新学術領域研究  
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「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29年6月

領域代表者 (徳島大学・先端酵素学研究所・教授・高濱 洋介)

# 目 次

|  |    |
|--|----|
| 1. 研究領域の目的及び概要                             | 6  |
| 2. 研究領域の設定目的の達成度                           | 8  |
| 3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況                  | 11 |
| 4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況        | 12 |
| 5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）                       | 14 |
| 6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等） | 17 |
| 7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況               | 22 |
| 8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）         | 24 |
| 9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度                     | 28 |
| 10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況                   | 29 |
| 11. 総括班評価者による評価                            | 30 |

**研究組織** (総括：総括班, 計画：総括班以外の計画研究, 公募：公募研究)

| 研究項目             | 課題番号<br>研究課題名  | 研究期間                      | 代表者氏名 | 所属機関<br>部局<br>職              | 構成員数 |
|------------------|--|---------------------------|-------|------------------------------|------|
| X00<br>総括        | 24111001<br>免疫四次元空間ダイ<br>ナミクス                        | 平成 24 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 高濱 洋介 | 徳島大学・先端酵素学研究所・<br>教授         | 15   |
| A01<br>計画        | 24111002<br>リンパ器官形成の分子<br>機構と制御                      | 平成 24 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 高田 慎治 | 自然科学研究機構・基礎生物学<br>研究所・教授     | 3    |
| A01<br>計画        | 24111003<br>骨髄ニッチによる免<br>疫担当細胞の維持機<br>構              | 平成 24 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 長澤 丘司 | 大阪大学・生命機能研究科・教<br>授          | 1    |
| A01<br>計画        | 24111004<br>胸腺微小環境の機能<br>解明と構築                       | 平成 24 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 高濱 洋介 | 徳島大学・先端酵素学研究所・<br>教授         | 1    |
| A01<br>計画        | 24111005<br>二次リンパ組織スト<br>ローマ細胞の性状と<br>機能             | 平成 24 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 宮坂 昌之 | 大阪大学・その他部局等・名誉<br>教授         | 4    |
| A02<br>計画        | 24111006<br>免疫神経インターフ<br>ェースにおけるシグ<br>ナル授受の構造的基<br>盤 | 平成 24 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 高木 淳一 | 大阪大学・蛋白質研究所・教授               | 3    |
| A02<br>計画        | 24111007<br>リンパ器官の連携を<br>担う免疫動態の解明                   | 平成 24 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 福井 宣規 | 九州大学・生体防御医学研究<br>所・教授        | 2    |
| A03<br>計画        | 24111008<br>老化と病態によるリ<br>ンパ器官の攪乱と免<br>疫応答性の変容        | 平成 24 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 湊 長博  | 京都大学・医学研究科・特命教<br>授          | 1    |
| A03<br>計画        | 24111009<br>免疫組織の新規構築<br>による疾患制御のた<br>めの技術開発         | 平成 24 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 渡邊 武  | 京都大学・ウイルス・再生医科<br>学研究所・客員研究員 | 3    |
| 統括・支援・計画研究 計 9 件 |  |                           |       |                              |      |
| A01<br>公募        | 25111503<br>2次リンパ組織形成<br>におけるマスター制<br>御因子の同定         | 平成 25 年度<br>～<br>平成 26 年度 | 澤 新一郎 | 北海道大学・遺伝子病制御研究<br>所・准教授      | 1    |
| A01<br>公募        | 25111504<br>サイトカイン産生性<br>免疫微小環境の可視<br>化と機能解析         | 平成 25 年度<br>～<br>平成 26 年度 | 生田 宏一 | 京都大学・ウイルス・再生医科<br>学研究所・教授    | 4    |

|           |   |                           |        |   |   |
|-----------|---|---------------------------|--------|---|---|
| A01<br>公募 | 25111505<br>免疫老化、自己免疫疾患発症における胸腺髄質上皮細胞の変容とその意義   | 平成 25 年度<br>～<br>平成 26 年度 | 濱崎 洋子  | 京都大学・iPS 細胞研究所・教授   | 1 |
| A01<br>公募 | 25111507<br>リンパ節血管周囲細胞の免疫記憶維持における役割             | 平成 25 年度<br>～<br>平成 26 年度 | 高田 健介  | 北海道大学・獣医学研究院・准教授  | 1 |
| A01<br>公募 | 25111508<br>胸腺上皮細胞の分化・形成に重要な核内酵素の同定とその機能解析      | 平成 25 年度<br>～<br>平成 26 年度 | 田中 芳彦  | 福岡歯科大学・歯学部・教授   | 1 |
| A01<br>公募 | 25111512<br>二次リンパ組織において記憶 B 細胞の時空間的制御を担う支持細胞の同定 | 平成 25 年度<br>～<br>平成 26 年度 | 北村 大介  | 東京理科大学・生命医科学研究所・教授  | 3 |
| A01<br>公募 | 25111513<br>免疫・造血ニッチとしての脾臓微小環境の形成ならびに再生の制御機構    | 平成 25 年度<br>～<br>平成 26 年度 | 後飯塚 僚  | 東京理科大学・生命医科学研究所・教授  | 1 |
| A01<br>公募 | 25111516<br>胸腺皮質微小環境の形成と機能の解明                   | 平成 25 年度<br>～<br>平成 26 年度 | 新田 剛   | 東京大学・医学系研究科・准教授   | 2 |
| A01<br>公募 | 15H01150<br>自己免疫寛容に必要な胸腺上皮細胞の特性を決定する分子機構の解明     | 平成 27 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 秋山 泰身  | 東京大学・医科学研究所・准教授   | 2 |
| A01<br>公募 | 15H01153<br>サイトカイン産生性免疫微小環境の機能解析                | 平成 27 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 生田 宏一  | 京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授   | 4 |
| A01<br>公募 | 15H01154<br>胸腺上皮幹細胞の活性制御機構の解明とその応用              | 平成 27 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 濱崎 洋子  | 京都大学・iPS 細胞研究所・教授   | 1 |
| A01<br>公募 | 15H01156<br>免疫の『場』を形成する新たなストローマ細胞としての破骨細胞の機能解明  | 平成 27 年度<br>～<br>平成 27 年度 | 竹ヶ原 宜子 | University of Pennsylvania・School of Medicine・Senior Research Investigator<br>[平成 28 年度は米国の上記職に転職したため交付を辞退した] | 1 |
| A01<br>公募 | 15H01161<br>免疫四次元空間における Notch リガンドの役割解明         | 平成 27 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 穂積 勝人  | 東海大学・医学部・教授   | 2 |

|           |   |                           |        |                                  |   |
|-----------|---|---------------------------|--------|----------------------------------|---|
| A01<br>公募 | 15H01162<br>時計遺伝子 NFIL3 によるリンパ組織形成メカニズムの解明              | 平成 27 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 久保 允人  | 東京理科大学・生命医科学研究所・教授               | 3 |
| A01<br>公募 | 15H01163<br>転写因子によるリプログラミングを軸とした脾臓微小環境形成機構の解明           | 平成 27 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 後飯塚 僚  | 東京理科大学・生命医科学研究所・教授               | 1 |
| A02<br>公募 | 25111506<br>腸内細菌による全身免疫組織での B 細胞刺激と IgE 産生制御メカニズムの解明    | 平成 25 年度<br>～<br>平成 26 年度 | 鈴木 敬一郎 | 理化学研究所・統合生命医科学研究センター・上級研究員       | 2 |
| A02<br>公募 | 25111509<br>免疫応答における接着制御分子の役割                           | 平成 25 年度<br>～<br>平成 26 年度 | 片桐 晃子  | 北里大学・理学部・教授                      | 1 |
| A02<br>公募 | 25111510<br>脳梗塞における炎症の鎮静化と組織修復メカニズムの解析                  | 平成 25 年度<br>～<br>平成 26 年度 | 七田 崇   | 東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・プロジェクトリーダー | 1 |
| A02<br>公募 | 25111514<br>免疫空間における腸型樹状細胞の誘導とその攪乱                      | 平成 25 年度<br>～<br>平成 26 年度 | 岩田 誠   | 早稲田大学・ナノ・ライフ創新研究機構・客員上級研究員       | 4 |
| A02<br>公募 | 25111515<br>胸腺 T r e g ニッチ仮説に基づいた成熟 T r e g “卒業証書分子”の探索 | 平成 25 年度<br>～<br>平成 26 年度 | 深澤 太郎  | 東京大学・理学系研究科・助教                   | 1 |
| A02<br>公募 | 15H01155<br>皮膚を場とした血管と免疫システム間のインターフェイスの理解               | 平成 27 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 椛島 健治  | 京都大学・医学研究科・教授                    | 2 |
| A02<br>公募 | 15H01157<br>リンパ組織ストローマとしての交感神経の機能                       | 平成 27 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 鈴木 一博  | 大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・教授          | 1 |
| A02<br>公募 | 15H01158<br>蛍光生体イメージング技術による免疫細胞の骨吸収制御機構の解明              | 平成 27 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 菊田 順一  | 大阪大学・医学系研究科・助教                   | 1 |
| A02<br>公募 | 15H01165<br>パイエル板濾胞随伴上皮 (FAE) の機能制御を行う微小環境の解明           | 平成 27 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 金谷 高史  | 理化学研究所・統合生命医科学研究センター・研究員         | 1 |

|             |   |                           |        |                                  |   |
|-------------|---|---------------------------|--------|----------------------------------|---|
| A02<br>公募   | 15H01166<br>Fat-associated<br>lymphoid cluster の発<br>生と機能解析       | 平成 27 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 茂呂 和世  | 理化学研究所・統合生命医科学<br>研究センター・チームリーダー | 2 |
| A03<br>公募   | 25111501<br>T 細胞レパトリー<br>形成におけるプロテ<br>アソームの役割                     | 平成 25 年度<br>～<br>平成 26 年度 | 笠原 正典  | 北海道大学・医学研究科・教授                   | 2 |
| A03<br>公募   | 25111502<br>多能性幹細胞を用い<br>た新時代移植医療に<br>おける新しい免疫寛<br>容誘導法の開発        | 平成 25 年度<br>～<br>平成 26 年度 | 和田 はるか | 北海道大学・遺伝子病制御研究<br>所・講師           | 2 |
| A03<br>公募   | 25111511<br>脱落膜リンパ球とト<br>ロフォブラストが構<br>築する妊娠免疫系の<br>再構築            | 平成 25 年度<br>～<br>平成 26 年度 | 亀谷 美恵  | 東海大学・医学部・准教授                     | 3 |
| A03<br>公募   | 15H01149<br>腸管神経による免疫<br>系・上皮系バリアお<br>よび腸内フローラ制<br>御機構解析          | 平成 27 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 幡野 雅彦  | 千葉大学・医学研究院・教授                    | 3 |
| A03<br>公募   | 15H01159<br>加齢に伴う二次リン<br>パ組織内細胞間相互<br>作用の変容による疾<br>患発症の分子機構解<br>明 | 平成 27 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 門松 毅   | 熊本大学・生命科学部・助<br>教                | 2 |
| A03<br>公募   | 15H01160<br>内臓脂肪組織内の免<br>疫空間ニッシェの攪<br>乱と T 細胞老化                   | 平成 27 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 佐野 元昭  | 慶應義塾大学・医学部・准教授                   | 1 |
| A03<br>公募   | 15H01164<br>mTORC1 シグナルを<br>介した胸腺環境維持<br>機構の解明                    | 平成 27 年度<br>～<br>平成 28 年度 | 松田 達志  | 関西医科大学・生命医学研究<br>所・准教授           | 3 |
| 公募研究 計 32 件 |   |                           |        |                                  |   |

## 1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ以内）

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、応募時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と目された。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。

### 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。

とはいえ応募時までの知見から、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た。

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はなかった。応募時前後に、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った。即ち、免疫の「場と場の連携」は、免疫シス

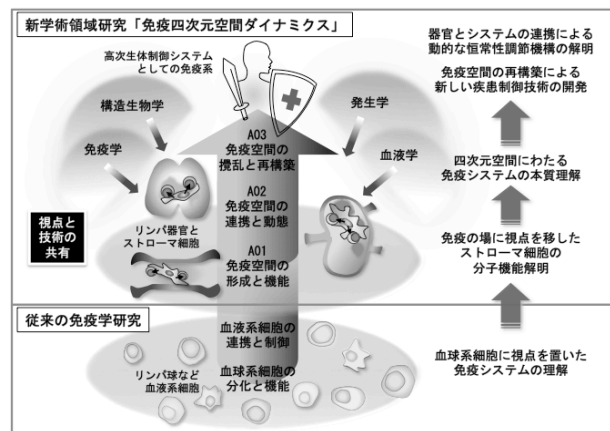
テムの恒常性維持や病的変容と関連しており、その研究は全身に亘る恒常性を調節するダイナミックで可塑的な高次生命システムの本質解明に有用と考えられた。

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つつある。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た。

### 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た。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きた。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きた。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「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た。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東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た。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た。



### 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した。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図った。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した。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た。

- (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

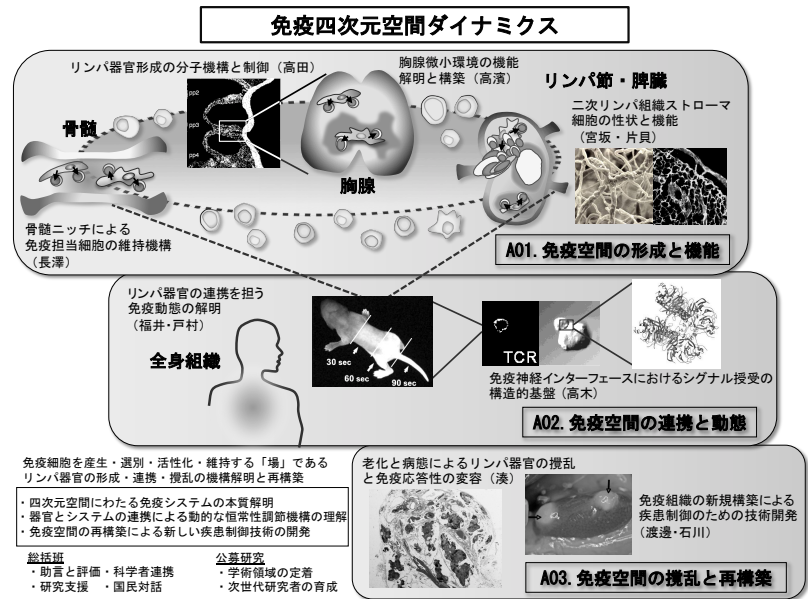


## 2. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、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の達成度合いについて、具体的に記述してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

### 設定目的

本研究では、右図のとおり、(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項目による計画研究を設定した。それぞれの研究項目に明確な焦点を当て独創的でインパクトの高い研究を推進する本邦の第一線の計画研究者が中心になって、総括班による研究支援と公募研究を含めた有機的な連携を図ることで、各項目の研究について集中的に推進していくことを、本領域研究の基礎とした。



### (A01) 免疫空間の形成と機能

**設定目的**：免疫空間の形成と機能について研究を推進する 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った。

**骨髄ニッチ**：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フォークヘッドファミリー転写因子 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、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分子レベルで実証した（長澤 *Nature* 2014）。また、骨髄ニッチは恒常的には「空き」のある微小環境であることを発見した（長澤 *Blood* 2017）。

**胸腺微小環境**：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も重要知見が得られた。T リンパ球の産生と有用性確立を担う胸腺皮質上皮細胞と自己寛容確立に必須の微小環境を提供する胸腺髄質上皮細胞の共通前駆細胞を同定し、転写因子 Foxn1 の直接制御により皮質上皮細胞様の分子発現を示す細胞であることを解明した（高濱 *PNAS* 2013, *Cell Rep* 2015, *Nature Commun* 2017）。また、髄質上皮細胞に系列特化した幹細胞と前駆細胞を同定した（湊と公募濱崎 *Immunity* 2014; 公募秋山 *J Exp Med* 2016）。更に、皮質上皮細胞依存性の有用 T リンパ球選別過程「正の選択」が T リンパ球の抗原応答性を調整することを見いだすとともに（高濱と公募高田 *Nature Immunol* 2015）、胸腺髄質上皮細胞における RNA スプライシング制御が Aire 依存性の無差別遺伝子発現を介した T リンパ球の自己寛容確立に必須であることを発見した（福井と公募田中 *Nature Commun* 2015）。以上、胸腺微小環境の形成と機能の解明に大きく寄与する飛躍的な進展が得られた。

**二次リンパ組織**：二次リンパ組織ストローマ細胞の性状と機能に関しては、リンパ節高内皮細静脈細胞と細網線維芽細胞の発現す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（宮坂と梅本と公募菊田 *J Immunol* 2013, *eLife* 2016; 片貝 *J Immunol* 2014）。リンパ節ストローマ細胞の産生するリン

パル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、本研究によって、異なるリンパ節ストローマ細胞によって産生される異なるリン脂質がそれぞれ異なる機能を示すことが見出され、免疫細胞動態制御に新しい重層的機構の概念が構築された。

**基盤的分子機構**：免疫空間形成の基盤的分子機構については、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 発現を規定する転写制御分子として Insm1 を同定するとともに、Ripply 分子群による体軸パターン形成は脊椎間の体節パターン形成とは独立した事象であること、Ripply3 は舌の味蕾形成にも必須であることを見出した（高田（慎）と大久保 *Dev Biol* 2013, *Development* 2014, *Dev Dyn* 2015）。また、免疫システム形成はじめ多様な生命システム制御を担う Wnt の機能に関して、Wnt タンパク質を活性保持したままでの精製に成功するとともに（高木 *eLife* 2016）、脂質付加酵素 Porcupine による修飾制御を受けること（高田（慎）*J Cell Sci* 2012）、Wnt 補助受容体 LRP6 の糖鎖修飾を介した機能制御を受けることを解明した（高木 *Cell Rep* 2017）。これらの知見によって、免疫器官形成における位置情報と「シグナルの場」の基盤的理解に大きな進展が得られた。更に、免疫器官の機能発動に基盤的なサイトカインとその産生細胞に関して、免疫細胞の増殖や維持に重要なサイトカイン IL-15 を発現するリンパ組織ストローマ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（生田と総括班石井 *PNAS* 2014）、免疫細胞の誘引配置に与るケモカイン CCL21Ser を産生する髄質上皮細胞亜集団がTリンパ球の自己寛容確立に必須であることを解明した（高濱と片貝 *J Exp Med* 2017）。

**達成度**：以上の成果から明らかなように、領域内の共同研究をも通して、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飛躍的な進展**が得られた。

## (A02) 免疫空間の連携と動態

**設定目的**：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した。

**構造生物学的研究**：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研究に関しては、免疫細胞接着因子 alpha5 beta1 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（高木 *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 について構造機能解析を行い、sorLA 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するとともに、sorLA とアミロイドペプチドの複合体の結晶構造解析に成功した（高木 *Science Transl Med* 2014, *Nature Struct Mol Biol* 2015）これら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として、報道各社からも注目を得た。

**細胞動態研究**：リンパ器官の連携を担う免疫動態の解明に向けて、免疫細胞の運動と形態の制御に重要な DOCK ファミリー分子のうち、DOCK2 がNK細胞による細胞障害活性を制御すること（福井 *Blood* 2013）、DOCK5 が肥満細胞の脱顆粒反応に不可欠であること（福井と公募田中 *J Exp Med* 2014）を発見した。また、細胞動態イメージング解析により、DOCK8 が三次元微小環境下での樹状細胞の遊走に重要であることを明らかにし（福井と片貝 *Blood* 2012）、DOCK8 欠損がヒトでアトピー性皮膚炎をひきおこす機構として転写因子 EPAS1 を介したサイトカイン IL-31 産生経路を解明した（福井と公募田中 *Nature Commun* 2017）。更に、免疫細胞の生体内トレーシングと単細胞遺伝子発現解析技術を活用して、皮膚における免疫応答を調節する制御性T細胞の稀少亜集団を同定するとともに（戸村と渡邊 *Sci Rep* 2016）、低分子量 G タンパク質 Rap1 がTリンパ球の恒常的動態維持と大腸炎予防に重要であること（公募片桐と宮坂と梅本 *Nature Commun* 2015）、Rap 分子群の活性度がT系列急性リンパ芽球性白血病の悪性度を規定すること（湊 *Sci Rep* 2015）を明らかにした。加えて、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していることを明らかにし（公募鈴木（一）**J Exp Med 2016**）、濾胞性ヘルパーT細胞の不在下でもインフルエンザウイルス感染に対して生体防御を担う中和抗体が産生されることを見いだした（公募久保と渡邊 **Nature Immunol 2016**）。これらのように、時空間の測定に焦点を置いた免疫細胞動態の解析により重要で多彩な成果をあげることができた。

**達成度**：以上の成果から明白なとおり、領域内の共同研究をも通して、免疫空間の連携と動態の解明に向けて**当初計画をはるかに上回る重要な進展**が得られた。

### (A03) 免疫空間の攪乱と再構築

**設定目的**：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した。

**老化と病的攪乱による変容**：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）に関して、SA-T細胞がオステオポンチンやケモカインを大量に産生することによって強い炎症原性を示す細胞であり、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（湊と公募濱崎 **J Immunol 2015**）。また、老化に伴う胸腺の退縮が SA-T細胞の増加に関与すること（湊と濱崎 **J Immunol 2017**）、高脂肪食負荷に伴う内臓脂肪織炎とインスリン抵抗性増加を含む慢性疾患の発症に SA-T細胞が重要な役割を果たすことが明らかになった（公募佐野と湊と濱崎 **J Clin Invest 2016**）。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になるとの重要な可能性が示唆され、SA-T細胞の制御により、重要な加齢関連疾患のコントロールに向けて新しい道が開かれた。

**免疫組織の新規構築**：世界をリードして開発してきた人工リンパ節作製法の改良を進め、足場となるゲルと複数のケモカインを用いることで無細胞の材料から人工リンパ節を作製することに成功した（渡邊 **Frontier Immunol 2016**）。また、脾臓ストローマ細胞の分類と各亜集団の性状を明らかにし、脾臓皮膜ストローマ細胞亜集団を用いることで機能的な脾臓を再構築できる技術を開発した（渡邊 **J Immunol 2014, Sci Rep 2017**）。これらの知見によって、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大きな進展が得られた。更に、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、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 を発見するとともに（石川 **Science Transl Med 2013**）、免疫不全マウスにヒトクラス I HLA を遺伝子導入したマウスを作製しヒト造血幹細胞を移植することで、機能的なヒト抗がんキラーT細胞をマウス生体内で産生する技術を開発した（石川 **Blood 2016**）。ヒトにおけるがん免疫療法至適化の開発・改良に有用な実験モデルとして期待される。

**達成度**：以上の成果から明白なとおり、領域内の共同研究をも通して、免疫空間の攪乱の解明と再構築の技術開発に関して**当初計画をはるかに上回る大きな進展**が得られた。

### 領域全体の達成度に関する総括

以上、本研究領域では、すべての計画研究の研究者が、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独自のアプローチにて推進・発信するとともに、計画研究者のあいだで、また、しばしば公募研究者を交えて、緊密で有効な連携を実施することで、想定をはるかに超えた飛躍的な成果を挙げることが実現した。

上記詳述のとおり、(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、研究者連携を通して飛躍的な学術領域の進展が認められた。

よって、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、本研究の実施によって**はるかに期待以上の成果が達成された**と判断される。

### 3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ以内）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

#### 問題点 1 熊本地震

平成 28 年 4 月に発生した熊本地震によって、本研究の研究者のうち公募研究の門松毅が被災した。所属する熊本大学大学院生命科学研究部において地震の被害は甚大であり、研究活動に必須の多くの研究機器が地震により転倒、落下し、使用不能な状態となった。また、地震による試薬保管庫の転倒もしくは地震の揺れにより試薬保管冷蔵庫の扉が開き、そのままの状態の数日経過、もしくは要冷蔵試薬が庫内より飛び出るなどし、研究の遂行に必要な試薬類の多くが失われた。

#### 【問題点 1 に対する対策】

総括班として、被災によって失われた本研究の遂行に必要な試薬や材料の購入費用を支援した。その結果、当初計画に沿って、アンジオポエチン様分子 ANGPTL2 を介した免疫細胞とストローマ細胞との細胞間相互作用に関する研究を推進することができ、ANGPTL2 は免疫応答に伴う細網繊維芽細胞や濾胞樹状細胞の増殖促進に関わっていること、細網繊維芽細胞や濾胞樹状細胞に由来する ANGPTL2 が濾胞ヘルパー T 細胞の増殖と胚中心 B 細胞のクラススイッチ促進に寄与する可能性を示唆するに至った。また、ANGPTL2 のマクロファージ機能調節 (*J Bio Chem* 2016) や ANGPTL6 の乾癬への寄与 (*Sci Rep* 2016) の研究に貢献することができた。

#### 問題点 2 公募研究者の米国異動

平成 27 年度から 2 年間の計画で開始された第 2 期公募研究課題のひとつ「免疫の『場』を形成する新たなストローマ細胞としての破骨細胞の機能解明」を担う竹ヶ原が、平成 28 年度から米国ペンシルバニア大学に Senior Research Investigator として研究職を得、異動した。その結果、領域研究最終年度の平成 28 年度における研究費交付を辞退した。

#### 【問題点 2 に対する対策】

科研費の制度に基づいて、米国異動に伴う平成 28 年度の研究費交付辞退を了承した。米国異動後も領域代表者は連絡を継続し研究の視点共有を図った。その結果、竹ヶ原は、破骨細胞に発現される新規膜分子 IgSF11 が細胞間接着分子であること、細胞内領域を介してインテグリンシグナルを制御することを見いだすとともに、破骨細胞表面発現分子 P2X5 が破骨細胞の成熟に関与することを明らかにするなど (*Sci Rep* 2017)、本領域研究に即した研究の進展に寄与するのみならず、本領域研究の米国へのアピールにも貢献することができた。

#### 組織変更

A03 計画研究「免疫組織の新規構築による疾患制御のための技術開発」において石川は、当初 2 年間は連携研究者として、平成 26 年度からの後半 3 年間は研究分担者として、本研究に携わるとの組織変更があった。これは、石川が平成 25 年度まで「最先端・次世代研究開発支援プログラム」への専従義務があったためであり、領域発足時から予定されていたことである。石川によるヒト免疫細胞再構築マウスの開発とそれを通じた研究は、ヒト免疫系研究の発展に大きく寄与し、当初 2 年間は連携研究者として、後半 3 年間は研究分担者として、本研究に参画したことは、「免疫系を創る」本計画研究の遂行に大きく寄与し、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新規チロシンキナーゼ阻害剤の発見 (*Science Transl Med* 2013)、ヒトにおけるがん免疫療法至適化の開発・改良に有用な実験モデルの開発 (*Blood* 2016) など、ブレークスルーとなる研究成果がもたらされた。

#### 4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

##### <審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

##### <審査結果の所見において指摘を受けた事項>

計画研究「リンパ器官形成の分子機構と制御」（代表者：高田（慎））と計画研究「免疫組織の新規構築による疾患制御のための技術開発」（代表者：渡邊）の2課題に関して審査を受けた。

いずれの課題についても、「研究経費に相応しい成果の発表に関してこの段階では十分とは言えないが、本領域全体における当該研究計画の重要性及び研究の進展は認められるため、論文としての研究成果の発表に向け、今後2年間で着実な成果を上げることが期待したい。」との指摘を受けた。

##### (1) 計画研究「リンパ器官形成の分子機構と制御」に関して

当該計画研究については、胸腺を含む咽頭弓形成に必須の転写調節因子 Ripply3 の発現を規定する転写制御分子として *Insm1* を同定し成果発表するとともに（Development 2014; 当該計画研究代表者の高田（慎）と分担者の大久保による共同研究成果発表）、Ripply 分子群による体軸パターン形成は脊椎間の体節パターン形成とは独立した事象であること（Dev Biol 2013）、Ripply3 は舌の味蕾形成にも必須であること（Dev Dyn 2015; 当該計画研究代表者の高田（慎）と分担者の大久保による共同研究成果発表）を明らかにし、それぞれ成果発表した。

また、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、脂質付加酵素 Porcupine による Wnt タンパク質の修飾が原腸陥入を制御することを成果発表したことに加え（J Cell Sci 2012）、Wnt タンパク質は上皮細胞の極性に応じて異なる種類のエクソソームを介して分泌されることを明らかにし成果発表した（Sci Rep 2016）。

以上、計画研究「リンパ器官形成の分子機構と制御」に関して、リンパ器官形成に与る分子の発現と機能の理解、免疫器官形成における「シグナルの場」の理解、いずれにおいても大きな進展が得られたばかりでなく、論文としての研究成果発表も活発に実施し、最終的には、当初期待された以上の成果をあげることができた。

##### (2) 計画研究「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

当該計画研究については、世界をリードして開発してきた人工リンパ節作製の改良を進め、足場となるゲルと複数のケモカインを用いることで無細胞の材料から人工リンパ節を作製することに成功した（Frontier Immunol 2016）。また、脾臓ストローマ細胞の分類と各亜集団の性状を明らかにし、脾臓皮膜ストローマ細胞亜集団を用いることで機能的な脾臓を再構築できる技術を開発した（J Immunol 2014, Sci Rep 2017）。免疫組織の人工的再構築による疾患制御のための技術開発に大きな進展が得られた。

更に、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、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（Science Transl Med 2013）、免疫不全マウスにヒトクラス I HLA を遺伝子導入したマウスを作製しヒト造血幹細胞を移植することで、機能的なヒト抗がんキラー T 細胞をマウス生体内で産生する技術を開発した（Blood 2016）。ヒトにおけるがん免疫療法最適化の開発・改良に有用と考えられる実験モデルが開発された。

以上、計画研究「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、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おいても、ヒト免疫細胞再構築マウスの活用と改良に関しても、いずれも大きな進展が得られたばかりでなく、論文としての研究成果発表を旺盛に実現し、最終的には、当初期待された以上の成果をあげることができた。

## ＜中間評価で指摘を受けた事項への対応状況＞

### ＜中間評価で指摘を受けた事項＞

中間評価の結果は、「評価結果：A（研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる）」であった。一方、総合所見には「優れた研究が個別に存在している印象が否めず、本研究領域としての有機的な連携に課題があるとの意見があったため、領域全体としての成果が上がるよう、さらなる研究連携や研究支援体制の強化をはかるなど、領域研究代表者のリーダーシップに期待したい。」との指摘もあった。

また、審査を求められた上記の2計画研究課題以外の計画研究については、総括班の活動に対して、「研究者支援、連携推進、広報活動など、順調に進められている。今後さらなる研究者間の連携と支援の強化、若手研究者育成に力を注いでほしい。研究推進に必要な関連技術や実験材料の提供について、より具体的な計画が望まれる。」との指摘もあった。

#### (1) 研究連携と研究支援に関して

**班会議での議論** 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を年一度以上の頻度で開催し、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班員相互の情報交換を行い、とりわけ若手研究者の研究推進を支援した。また、必要に応じて研究方針の修正支援を図った。

**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た。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た。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について班会議等で共有を奨励し、多くの共同研究を産み出した。

**考察と議論の「場」の提供** 班会議に加えて、国際シンポジウムを合計4回（国際T細胞ワークショップ2回、Synthetic Immunology Workshop 1回、次世代国際シンポジウム1回）開催した。いずれのシンポジウムも極めて盛況であった。次世代国際シンポジウムはとりわけ、若手班員の自主企画であり、若手による若手のための議論の場として本研究領域の次世代への継承と定着のために資するものであったと考える。また、日本免疫学会・日本発生生物学会・日本細胞生物学会にて、それぞれシンポジウムを共催し、新学術領域「配偶子産生制御」班との二班合同ワークショップ「ニッチの謎を議論する」を開催した。本学術領域の周辺領域への展開と相互情報交換の場をさまざまなかたちで提供することで、更なる研究連携と研究展開の促進を図った。

#### (2) 若手研究者育成に関して

**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4年間にわたって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）を開催した。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、いずれもたいへん好評であった。

**若手研究者シンポジウム** 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（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「次世代国際シンポジウム」を開催した。約100名参加を得、参加者からたいへんな好評を得た。

**プロモーション支援事業** 新たに他機関で研究室をスタートアップした班員を対象に、班研究に有効活用される実験動物の移動に必要な経費を支援する「プロモーション支援事業」を2件実施した。

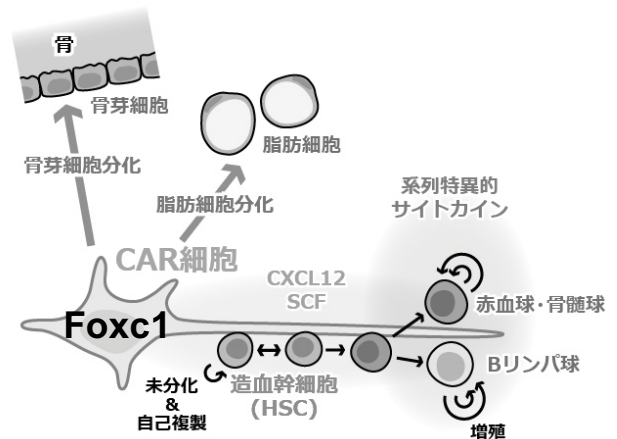
**若手研究者の昇進・就職状況** 以上の取組の成果として、班員から新任教授7名と研究所P I 2名を輩出、准教授への昇任4名など、多数の若手研究者の昇進・就職が実現した。

## 5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）【研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する】 （3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいもの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ごとに計画研究・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。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

### (A01) 免疫空間の形成と機能

**計画：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。計画研究の長澤は、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）」を同定してきた実績をもつ。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形成を担う機構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である（[Nature 2014](#)）。長澤は更に、CXCL12が骨髄ニッチ機能に寄与することの発見（[Nature 2013](#)）や骨髄ニッチが体内時計の制御をうけることへの発見に寄与し（[Cell 2013](#)）、骨髄ニッチは恒常的には「空き」があることを発見するなど（[Blood 2017](#)）、質の高い研究発信を継続した。他にも、四肢皮膚血管形成における末梢神経由来CXCL12の発見（[Dev Cell 2013](#)）、精原幹細胞ニッチの再構築研究（[Cell Stem Cell 2012](#)）、形質細胞様樹状細胞の脾臓白脾髄への移動を担うケモカインの同定（[J Immunol 2012](#); A01 宮坂と分担梅本との共同研究）に参画し、生体高次制御システムに共通する幹細胞ニッチの解明とそれによる疾患制御の基盤整備に貢献した。



**計画：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。領域代表の高濱は、髄質と皮質の胸腺上皮細胞両方へ分化する前駆細胞の性状を解析し、皮髄共通前駆細胞には皮質上皮細胞特異的分子β5tが発現されていることを見出し（[PNAS 2013](#)）、成体期の髄質上皮細胞の維持には成体期でなく新生仔期のβ5t発現前駆細胞が寄与することを解明した（[Cell Rep 2015](#); A01 公募濱崎と A03 湊との共同研究）。皮質髄質共通前駆細胞の実体解明に大きな進展を与えた（高濱ら [Nature Rev Immunol 2017](#)）。また、皮質上皮細胞に発現されるβ5t依存性の「正の選択」はCD8陽性キラーT細胞の抗原応答性を調整することを見いだすとともに（[Nature Immunol 2015](#); A01 公募高田(健)との共同研究）、ケモカイン分子種CCL21Serを産生する髄質上皮細胞亜集団がTリンパ球の自己寛容確立に不可欠であることを明らかにした（[J Exp Med 2017](#); A01 分担片貝との共同研究）。更に、胸腺上皮細胞の分化に必須のフォークヘッドファミリー転写因子Foxn1の直接的作用点をβ5t転写制御配列として初めて明らかにし（[Nature Commun 2017](#)）、古典的に存在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、正の選択を至適化する微小環境を提供することを解明した（[PNAS 2012](#)）ほか、髄質上皮細胞の分化誘導にγδ型T細胞が重要であることへの発見に貢献し（[Immunity 2012](#)）、胸腺微小環境の形成と機能の解明に大きく寄与した。

**計画：二次リンパ組織ストローマ細胞の性状と機能**：リンパ節における免疫細胞動態を研究してきた宮坂は、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

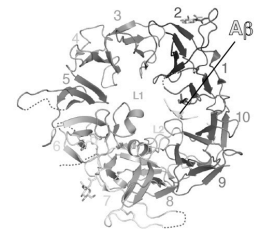
パル動態の制御因子であることを発見した (**J Immunol 2013; A01 分担梅本との共同研究**)。また、分担者の梅本は、リンパ節内の ATX 陽性ストローマ細胞が細網線維芽細胞であり、細網線維芽細胞由来のリゾホスファチジン酸がリンパ節内での T リンパ球運動性制御の分子実体であることを明らかにした (**eLife 2016; A01 宮坂と分担早坂と A02 公募菊田との共同研究**)。更に、分担者の片貝は、リンパ節ストローマ細胞由来の ATX が傍皮質における T リンパ球の運動を制御すること (**J Immunol 2014**)、樹状細胞がリンパ節内の T リンパ球運動を制御することを見出した (**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、本研究によって、異なる細胞によって産生される異なるリン脂質がそれぞれ異なる機能を示すことを見出され、免疫細胞動態制御に新しい重層的機構の概念が構築された。

**計画：免疫器官形成の分子機構**：胸腺を含む咽頭弓形成に必須の転写調節因子 Ripply3 を発見し研究を進めてきた高田(慎)は、Ripply3 発現を規定する転写制御分子として Insm1 を同定するとともに (**Development 2014; A01 分担大久保との共同研究**)、Ripply 分子群による体軸パターン形成は脊椎間の体節パターン形成とは独立した事象であること (**Dev Biol 2013**)、Ripply3 は舌の味蕾形成にも必須であること (**Dev Dyn 2015; A01 分担大久保との共同研究**) を明らかにした。また、免疫システムの形成をはじめ様々な発現現象の制御に関わる Wnt シグナルに着目し、脂質付加酵素 Porcupine による Wnt タンパク質の修飾が原腸陥入を制御すること (**J Cell Sci 2012**)、Wnt タンパク質は上皮細胞の極性に応じて異なる種類のエクソソームを介して分泌されることを明らかにした (**Sci Rep 2016**)。免疫器官形成における「シグナルの場」の理解に大きな進展が得られた。

**公募研究**：A01 の公募研究には、第 1 期 8 名と第 2 期 7 名 (うち若手研究者 7 名) が参画し、活発に領域研究に取り組んだ。そのうち、生田は、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 を発現する細胞を可視化し生体内分布を明らかにするとともに (**PNAS 2014; 総括班技術支援石井との共同研究**)、サイトカイン IL-7 の受容体が胸腺細胞後期分化を制御することを見出した (**PNAS 2013**)。秋山は、自己免疫疾患を制御する胸腺髄質上皮細胞に分化しうる胎生期前駆細胞を同定した (**J Exp Med 2016**)。また久保は、濾胞性ヘルパー T 細胞の不在下でもインフルエンザウイルス感染に対して生体防御を担う中和抗体が産生されることを見いだした (**Nature Immunol 2016; A03 渡邊との共同研究**)。

## (A02) 免疫空間の連携と動態

**計画：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**：構造生物学と免疫現象研究の融合研究を進める高木は、免疫細胞接着因子 alpha5 beta1 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 について構造機能解析を行い、sorLA 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 (**Science Transl Med 2014**)、sorLA とアミロイドペプチドの複合体の結晶構造解析に成功した (**Nature Struct Mol Biol 2015; 右図**) これら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。更に、免疫システムはじめ生命システム制御に関わる Wnt タンパク質を活性保持したままでの精製に成功するとともに (**eLife 2016**)、Wnt 補助受容体 LRP6 の細胞外ドメインの電子顕微鏡による可視化に成功し、LRP6 の構造と Wnt シグナルが LRP6 の糖鎖修飾によって制御されることを明らかにした (**Cell Rep 2017**)。



**計画：リンパ器官の連携を担う免疫動態の解明**：免疫細胞の運動と形態の制御に重要な DOCK ファミリー分子を発見し解析を進めてきた福井は、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; A01 公募田中との共同研究**)、DOCK2 が NK 細胞による細胞障害活性を制御することを見出した (**Blood 2013**)。また、DOCK8 が三次元微小環境下



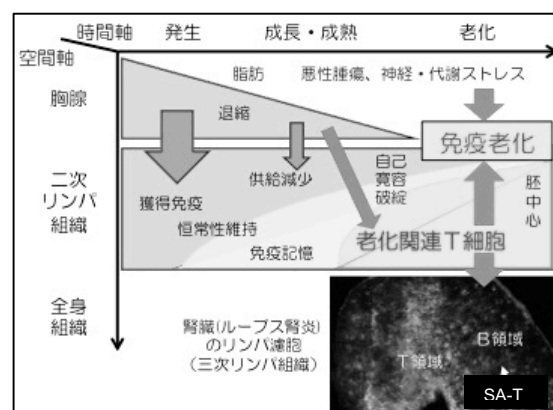
での樹状細胞の遊走に重要であることを明らかにし (**Blood 2012; A01 分担片貝との共同研究**)、DOCK8 欠損がヒトでアトピー性皮膚炎をひき起こす機構として転写因子 EPAS1 を介したサイトカイン IL-31 産生経路を解明した (**Nature Commun 2017; A01 公募田中との共同研究**)。更に、Jmjd6 による RNA スプライシング制御が胸腺髄質上皮細胞における核内因子 Aire のタンパク質発現と無差別遺伝子発現を介した T リンパ球の自己寛容確立に必須であることを発見した (**Nature Commun 2015**)。分担者の戸村は、免疫細胞の生体内トレーシングと単細胞遺伝子発現解析技術を活用することで、皮膚における免疫応答を調節する制御性 T 細胞の稀少亜集団を同定するとともに (**Sci Rep 2016; A03 渡邊との共同研究**)、腫瘍内浸潤単球の由来解明 (**PNAS 2014**)、破骨細胞の骨動員の生体内可視化 (**J Immunol 2013**) に貢献した。

**公募研究:** A02 の公募研究には、第 1 期 5 名と第 2 期 5 名 (うち若手研究者 7 名) が参画し、活発に領域研究に取り組んだ。例えば、鈴木(一)は、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していることを明らかにし (**J Exp Med 2016**)、茂呂は、2 型自然リンパ球の機能を制御するサイトカインシグナルを解明した (**Nature Immunol 2016**)。また、片桐は、低分子量 G タンパク質 Rap1 が T リンパ球の恒常性維持と大腸炎予防に重要であることを明らかにした (**Nature Commun 2015; A01 宮坂と分担梅本との共同研究**)。

### (A03) 免疫空間の攪乱と再構築

**計画: リンパ器官の老化および病的攪乱と免疫応答の変容:** 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) を同定してきた湊は、SA-T 細胞が炎症性サイトカインを過剰産生する細胞であり、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 (**J Immunol 2015; A01 公募濱崎との共同研究**)。

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になるとの重要な可能性が示唆された。また、T リンパ球の自己寛容確立を担う胸腺髄質上皮細胞の幹細胞を発見するとともに (**Immunity 2014; A01 公募濱崎との共同研究**)、老化に伴う胸腺の退縮が SA-T 細胞の増加に関与すること (**J Immunol 2017; A01 公募濱崎との共同研究**)



を明らかにし、T 系列急性リンパ芽球性白血病の悪性度が低分子量 G タンパク質 Rap 分子群の活性によって規定されていることを見いだした (**Sci Rep 2015**)。

**計画: 免疫組織の新規構築による疾患制御のための技術開発:** 世界をリードして人工リンパ節作製法を開発してきた渡邊は、足場となるゲルと複数のケモカインを用いることで無細胞の材料から人工リンパ節を作製することに成功した (**Frontier Immunol 2016**)。また、脾臓皮膜ストローマ細胞を用いることで機能的な脾臓を再構築できることを示し (**J Immunol 2014**)、脾臓を再構築しうる皮膜ストローマ細胞亜集団とその性状を同定した (**Sci Rep 2017**)。平成 24 年度から平成 25 年度に連携研究者として参画した石川は、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して、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**)。その後、石川は平成 26 年度から平成 28 年度まで計画研究分担者として、免疫不全 NSG マウスにヒトクラス I HLA をトランスジーンしたマウスを作製しヒト造血幹細胞を移植することで、機能的なヒト抗がんキラー T 細胞をマウス生体内で産生する技術を開発した (**Blood 2016**)。ヒトにおけるがん免疫療法至適化の開発・改良に有用なモデルとして期待される。

**公募研究:** A03 の公募研究には、第 1 期 3 名と第 2 期 4 名 (うち若手研究者 3 名) が参画し、活発に領域研究に取り組んだ。佐野は、高脂肪食負荷に伴う内臓脂肪織炎等慢性疾患の発症に SA-T 細胞が関与することを明らかにした (**J Clin Invest 2016; A03 湊と公募濱崎の共同研究**)。

## 6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（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。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、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。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したものについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください）。
- 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。

### 1. 主な論文（いずれも本領域の研究者が corresponding author を務める論文から選んだ）

#### A01 免疫空間の形成と機能：計画研究

▲Kozai M, Kubo Y, Katakai T, Kondo H, Kiyonari H, Schaeuble K, Luther SA, Ishimaru N, \*Ohigashi I, \*Takahama Y. Essential role of CCL21 in establishment of central self-tolerance in T cells. *Journal of Experimental Medicine*. In press (2017) [領域代表高濱と計画研究分担片貝の共同研究成果]

▲Shimoto M, Sugiyama T, \*Nagasawa T. Numerous niches for hematopoietic stem cells remain empty during homeostasis. *Blood*. 129:2124-2131 (2017) [計画研究長澤ら]

◎▲Uddin MM, Ohigashi I, Motosugi R, Nakayama T, Sakata M, Hamazaki J, Nishito Y, Rode I, Tanaka K, Takemoto T, Murata S, \*Takahama Y. Foxn1-β5t transcriptional axis controls CD8<sup>+</sup> T cell production in the thymus. *Nature Communications*. 8:14419 (2017) [領域代表高濱ら]

▲Takeda A, Kobayashi D, Aoi K, Sasaki N, Sugiura Y, Igarashi H, Tohya K, Inoue A, Hata E, Akahoshi N, Hayasaka H, Kikuta J, Scandella E, Ludewig B, Ishii S, Aoki J, Suematsu M, Ishii M, Takeda K, Jalkanen S, \*Miyasaka M, \*Umemoto E. Fibroblastic reticular cell-derived lysophosphatidic acid regulates confined intranodal T-cell motility. *eLife*. 5:e10561 (2016) [計画研究分担梅本、計画研究宮坂、計画研究分担早坂、公募研究菊田の共同研究成果]

◎▲Chen Q, Takada R, Noda C, Kobayashi S, \*Takada S. Different populations of Wnt-containing vesicles are individually released from polarized epithelial cells. *Scientific Reports*. 6:35562 (2016) [計画研究高田(慎)ら]

▲Takada K, Van Laethem F, Xing Y, Akane K, Suzuki H, Murata S, Tanaka K, Jameson SC, Singer A, \*Takahama Y. TCR affinity for thymoproteasome-dependent positively selecting peptides conditions antigen responsiveness in CD8<sup>+</sup> T cells. *Nature Immunology*. 16:1069-1076 (2015) [領域代表高濱と公募研究高田(健)の共同研究成果]

▲\*Okubo T, \*Takada S. Pharyngeal arch deficiencies affect taste bud development in the circumvallate papilla with aberrant glossopharyngeal nerve formation. *Developmental Dynamics*. 244:874-887 (2015) [計画研究高田(慎)と計画研究分担大久保の共同研究成果]

▲Ohigashi I, Zuklys S, Sakata M, Mayer C, Hamazaki Y, Minato N, Hollander GA, \*Takahama Y. Adult thymic medullary epithelium is maintained and regenerated by lineage-restricted cells rather than bipotent progenitors. *Cell Reports*. 13:1432-1443 (2015) [領域代表高濱と計画研究湊と公募研究濱崎の共同研究成果]

▲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) [計画研究長澤ら]

▲Ohigashi I, Zuklys S, Sakata M, Mayer C, Zhanybekova S, Murata S, Tanaka K, Hollander GA, \*Takahama Y. Aire-expressing thymic medullary epithelial cells originate from beta5t-expressing progenitor cells. *Proceedings of National Academy of Sciences USA*. 110:9885-9890 (2013) [領域代表高濱ら]

▲Nakagawa Y, Ohigashi I, Nitta T, Sakata M, Tanaka K, Murata S, Kanagawa O, \*Takahama Y. Thymic nurse cells provide microenvironment for secondary TCRα rearrangement in cortical thymocytes. *Proceedings of National Academy of Sciences USA*. 109:20572-20577 (2012) [領域代表高濱と公募研究新田の共同研究成果]

#### A01 免疫空間の形成と機能：公募研究

▲Akiyama N, Takizawa N, Miyauchi M, Yanai H, Tateishi R, Shinzawa M, Yoshinaga R, Kurihara M, Demizu Y, Yasuda H, Yagi S, Wu G, Matsumoto M, Sakamoto R, Yoshida N, Penninger JM, Kobayashi Y, Inoue J, \*Akiyama T. Identification of embryonic precursor cells that differentiate into thymic epithelial cells expressing autoimmune regulator. *Journal of Experimental Medicine*. 213:1441-1458 (2016) [公募研究秋山ら]

▲Miyachi K, Sugimoto-Ishige A, Harada Y, Adachi Y, Usami Y, Kaji T, Inoue K, Hasegawa H, Watanabe T, Hijikata A, Fukuyama S, Maemura T, Okada-Hatakeyama M, Ohara O, Kawaoka Y, Takahashi Y, Takemori T, \*Kubo M.  
Protective neutralizing influenza antibody response in the absence of T follicular helper cells.  
*Nature Immunology*. 17:1447-1458 (2016) [公募研究久保と計画研究渡邊の共同研究成果]

◎▲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.  
*Proceedings of National Academy of Sciences USA*. 111:1915-1920 (2014) [公募研究生田と総括班連携研究石井の共同研究]

▲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.  
*Proceedings of National Academy of Sciences USA*. 110:612-617 (2013) [公募研究生田ら]

#### A02 免疫空間の連携と動態：計画研究

◎▲Matoba K, Mihara E, Tamura-Kawakami K, Miyazaki N, Maeda S, Hirai H, Thompson S, Iwasaki K, \*Takagi J.  
Conformational freedom of the LRP6 ectodomain is regulated by N-glycosylation and the binding of the Wnt antagonist Dkk1.  
*Cell Reports*. 18:32-40 (2017) [計画研究高木ら]

▲Yamamura K, Uruno T, Shiraishi A, Tanaka Y, Ushijima M, Nakahara T, Watanabe M, Kido-Nakahara M, Tsuge I, Furue M, \*Fukui Y.  
The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to atopic skin inflammation via IL-31 induction.  
*Nature Communications*. 8:13946 (2017) [計画研究福井ら]

▲Mihara E, Hirai H, Yamamoto H, Tamura-Kawakami K, Matano M, Kikuchi A, Sato T, \*Takagi J.  
Active and water-soluble form of lipidated Wnt protein is maintained by a serum glycoprotein afamin/a-albumin.  
*eLife*. 5:e11621 (2016) [計画研究高木ら]

▲Ikebuchi R, Teraguchi S, Vandenbon A, Honda T, Shand FH, Nakanishi Y, Watanabe T, \*Tomura M.  
A rare subset of skin-tropic regulatory T cells expressing Il10/Gzmb inhibits the cutaneous immune response.  
*Scientific Reports*. 6:35002 (2016) [計画研究分担戸村と計画研究渡邊の共同研究成果]

◎▲Yanagihara T, Sanematsu F, Sato T, Uruno T, Duan X, Tomino T, Harada Y, Watanabe M, Wang Y, Tanaka Y, Nakanishi Y, Suyama M, \*Fukui Y.  
Intrinsic regulation of Aire expression by Jmjd6 for self-tolerance induction in the thymus.  
*Nature Communications*. 6:8820 (2015) [計画研究福井と公募研究田中の共同研究成果]

▲Kitago Y, Nagae M, Nakata Z, Yagi-Utsumi M, Takagi-Niidome S, Mihara E, Nogi T, Kato K, \*Takagi J.  
Structural basis for amyloidogenic peptide recognition by sorLA.  
*Nature Structural and Molecular Biology*. 22:199-206 (2015) [計画研究高木ら]

▲Ogawa K, Tanaka Y, Uruno T, Duan X, Harada Y, Sanematsu F, Yamamura K, Terasawa M, Nishikimi A, Côté JF, \*Fukui Y.  
DOCK5 functions as a key signaling adaptor that links FcεRI signals to microtubule dynamics during mast cell degranulation.  
*Journal of Experimental Medicine*. 211:1407-1419 (2014) [計画研究福井と公募研究田中の共同研究成果]

▲Caglayan S, Takagi-Niidome S, Liao F, Carlo A-S, Schmidt V, Burgert T, Kitago Y, Füchtbauer E-M, Füchtbauer A, Holtzman DM, \*Takagi J, \*Wilnow TE.  
Lysosomal sorting of amyloid-β by the SORLA receptor is impaired by a familial Alzheimer's disease mutation.  
*Science Translational Medicine*. 6:223ra20 (2014) [計画研究高木ら]

▲Harada Y, Tanaka Y, Terasawa M, Pieczyk M, Habiro K, Katakai T, Hanawa-Suetsugu K, Kukimoto-Niino M, Nishizaki T, Shirouzu M, Duan X, Uruno T, Nishikimi A, Sanematsu F, Yokoyama S, Stein JV, Kinashi T, \*Fukui Y.  
DOCK8 is a Cdc42 activator critical for interstitial dendritic cell migration during immune responses.  
*Blood*. 119: 4451-4461 (2012) [計画研究福井と計画研究分担片貝と公募研究田中の共同研究成果]

#### A02 免疫空間の連携と動態：公募研究

▲Ono S, Egawa G, Kitoh A, Dainichi T, Otsuka A, Nakajima S, Honda T, \*Kabashima K.  
Local inflammation exacerbates cutaneous manifestations in a murine autoimmune pemphigus model.  
*Journal of Allergy and Clinical Immunology*. in press (2017) [公募研究梶島ら]

▲\*Suzuki K, Hayano Y, Nakai A, Furuta F, Noda M.  
Adrenergic control of the adaptive immune response by diurnal lymphocyte recirculation through lymph nodes.  
*Journal of Experimental Medicine*. 213: 2567-2574 (2016) [公募研究鈴木(一)ら]

▲\*Moro K, Kabata H, Tanabe M, Koga S, Takeno N, Mochizuki M, Fukunaga K, Asano K, Betsuyaku T, Koyasu S.  
Interferon and IL-27 antagonize the function of group 2 innate lymphoid cells and type 2 innate immune responses.  
*Nature Immunology*. 17:76-86 (2016) [公募研究茂呂ら]

▲Ishihara S, Nishikimi A, Umemoto E, Miyasaka M, Saegusa M, \*Katagiri K.  
Dual functions of Rap1 are crucial for T-cell homeostasis and prevention of spontaneous colitis.  
*Nature Communications*. 6:8982 (2015) [公募研究片桐と計画研究宮坂と計画研究分担者梅本の共同研究成果]

▲Sawada Y, Honda T, Hanakawa S, Nakamizo S, Murata T, Ueharaguchi-Tanada Y, Ono S, Amano W, Nakajima S, Egawa G, Tanizaki H, Otsuka A, Kitoh A, Dainichi T, Ogawa N, Kobayashi Y, Yokomizo T, Arita M, Nakamura M, Miyachi Y, \*Kabashima K.

Resolvin E1 inhibits dendritic cell migration in the skin and attenuates contact hypersensitivity responses.  
*Journal of Experimental Medicine*. 212:1921-1930 (2015) [公募研究梶島ら]

▲Nishikimi A, Ishihara S, Ozawa M, Etoh K, Fukuda M, Kinashi T, \*Katagiri K.  
Rab13 acts downstream of the kinase Mst1 to activate the integrin LFA-1 for lymphocyte trafficking.  
*Science Signaling*. 7:ra72 (2014) [公募研究片桐ら]

#### A03 免疫空間の攪乱と再構築：計画研究

▲Sato K, Kato A, Sekai M, Hamazaki Y, \*Minato N.  
Physiologic thymic involution underlies age-dependent accumulation of senescence-associated CD4+ T cells.  
*Journal of Immunology*. In press (2017) [計画研究湊と公募研究濱崎の共同研究成果]

▲Tan JK, \*Watanabe T.  
Stromal cell subsets directing neonatal spleen regeneration.  
*Scientific Reports*. 7:40401 (2017) [計画研究渡邊ら]

▲Najima Y, Tomizawa-Murasawa M, Saito Y, Watanabe T, Ono R, Ochi T, Suzuki N, Fujiwara H, Ohara O, Shultz LD, Yasukawa M, \*Ishikawa F.  
Induction of WT1-specific human CD8+ T cells from human HSCs in HLA class I Tg NSG mice.  
*Blood*. 127:722-734 (2016) [計画研究分担者としての石川ら]

▲Kobayashi Y, \*Watanabe T.  
Gel-trapped lymphorganogenic chemokines trigger artificial tertiary lymphoid organs and mount adaptive immune responses in vivo.  
*Frontiers in Immunology*. 7:316 (2016) [計画研究渡邊ら]

▲Doi K, Imai T, Kressler C, Yagita H, Agata Y, Vooijs M, Hamazaki Y, Inoue J, \*Minato N.  
Crucial role of the Rap G protein signal in Notch activation and leukemogenicity of T-cell acute lymphoblastic leukemia.  
*Scientific Reports*. 5:7978 (2015) [計画研究湊と公募研究濱崎の共同研究成果]

▲Sekai M, \*Hamazaki Y, \*Minato N.  
Medullary thymic epithelial stem cells maintain a functional thymus to ensure lifelong central T cell tolerance.  
*Immunity*. 41:753-761 (2014) [計画研究湊と公募研究濱崎の共同研究成果]

▲Tahir S, Fukushima Y, Sakamoto K, Sato K, Fujita H, Inoue J, Uede T, Hamazaki Y, Hattori M, \*Minato N.  
A CD153+CD4+ T follicular cell population with cell-senescence features plays a crucial role in lupus pathogenesis via osteopontin production.  
*Journal of Immunology*. 194:5725-5735 (2015) [計画研究湊と公募研究濱崎の共同研究成果]

▲Tan J, \*Watanabe T.  
Murine spleen tissue regeneration from neonatal spleen capsule requires lymphotoxin priming of stromal cells.  
*Journal of Immunology*. 193:1194-1203 (2014) [計画研究渡邊ら]

◎▲Saito Y, Yuki H, Kuratani M, Hashizume Y, Takagi S, Honma T, Tanaka A, Shirouzu M, Mikuni J, Handa N, Ogahara I, Sone A, Najima Y, Tomabechi Y, Wakiyama M, Uchida N, Tomizawa-Murasawa M, Kaneko A, Tanaka S, Suzuki N, Kajita H, Aoki Y, Ohara O, Shultz LD, Fukami T, 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 1-15 (2013) [計画研究連携研究者として参画していた石川ら]

▲Takagi S, Saito Y, Hijikata A, Tanaka S, Watanabe T, Hasegawa T, Mochizuki S, Kunisawa J, Kiyono H, Koseki H, Ohara O, Saito T, 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) [計画研究連携研究者として参画していた石川ら]

#### A03 免疫空間の攪乱と再構築：公募研究

◎▲Shirakawa K, Sekai M, Hamazaki Y, Fukuda K, Minato N, \*Sano M.  
Obesity accelerates T cell senescence in murine visceral adipose tissue.  
*Journal of Clinical Investigation*. 126:4626-4639 (2016) [公募研究の佐野と濱崎および計画研究湊の共同研究成果]

▲Teratake Y, Kuga C, Hasegawa Y, Sato Y, Kitahashi M, Fujimura L, Watanabe-Takano H, Sakamoto A, Arima M, Tokuhisa T, \*Hatano M.  
Transcriptional repression of p27 is essential for murine embryonic development.  
*Scientific Reports*. 6:26244 (2016) [公募研究幡野ら]

▲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*. 2014 Jun;66(6):403-409 (2014) [公募研究笠原ら]

## 2. 主な書籍と論説

### 書籍

**Synthetic Immunology.** [200 pages] Springer ISBN 9784-43-156025-8 (2016)

Editors: Watanabe T., Takahama Y. [計画研究渡邊と領域代表高濱による編集]

Kobayashi Y., Kato K., Nakamura M., Watanabe T.

Synthesis of functional tertiary lymphoid organs (pages 151-169) [計画研究渡邊らによる章執筆]

Nakamura M., Arai K., Mimura T., Tagawa J., Yoshida H., Kato K., Nakaji-Hirabayashi T., Kobayashi Y., Watanabe T.

Engineering of artificial lymph node (pages 181-200) [計画研究渡邊と連携研究者中村らによる章執筆]

**Encyclopedia of Immunobiology.** [3126 pages] Elsevier ISBN 9780-12-374279-7 (2016)

Editors: Ratcliffe M. (editor-in-chief) and 16 editors including Miyasaka M. [計画研究宮坂らによる編集]

Ohigashi I., Takahama Y.

Thymocyte-mTEC cross talk for self-tolerance in T cells (pages 263-267) [領域代表高濱らによる章執筆]

Ono S., Kabashima K.

Skin immune system: microanatomy (pages 443-452) [公募研究梶島らによる章執筆]

Katakai T.

Stromal cells in secondary lymphoid organs (pages 473-479) [計画研究分担者片貝による章執筆]

Miyasaka M., Hata E., Tohya K., Hayasaka H.

Lymphocyte recirculation (pages 486-492) [計画研究宮坂と研究分担者早坂らによる章執筆]

Miyasaka M., Takeda A., Hata E., Sasaki N., Umemoto E.

S1P and LPA: immune cell egress and ingress in lymphoid tissues (pages 533-536) [計画研究宮坂と分担者梅本らによる章執筆]

**Chronic Inflammation.** [702 pages] Springer ISBN 9784-43-156068-5 (2016)

Editors: Miyasaka M., Takatsu K. [計画研究宮坂らによる編集]

Kikuta J., Nishikawa K., Ishii M.

Macrophage dynamics during bone resorption and chronic inflammation (pages 133-145) [公募研究菊田らによる章執筆]

Suzuki K.

Adrenergic control of lymphocyte dynamics and inflammation (pages 429-439) [公募研究鈴木(一)による章執筆]

Miyasaka M., Takeda A., Hata E., Sasaki N., Umemoto E., Jalkanen S.

Lysophospholipids in immune cell trafficking and inflammation (pages 459-471) [計画研究宮坂と研究分担者梅本らによる章執筆]

**Thymic development and selection of T lymphocytes.** [132 pages] Springer ISBN 9783-64-240252-4 (2014)

Editors: Boehm T., Takahama Y. [領域代表高濱らによる編集]

Takada K., Ohigashi I., Kasai M., Nakase H., Takahama Y.

Development and function of thymic cortical epithelial cells (pages 1-17) [領域代表高濱と公募研究高田(健)らによる章執筆]

**Reference Module in Biomedical Sciences.** 3rd Edition. Elsevier ISBN 9780-12-801238-3 (2014)

Kasai M., Nakagawa Y., Kondo K., Takahama Y.

Thymus (9 pages) [領域代表高濱らによる章執筆]

#### 査読に基づく学術誌論説

▲\*Takahama Y., Ohigashi I., Baik S., Anderson G.

Generation of diversity in thymic epithelial cells.

*Nature Reviews Immunology.* 17:295-305 (2017) [領域代表高濱ら]

▲Hamazaki Y., Sekai M., \*Minato N.

Medullary thymic epithelial stem cells: Role in thymic epithelial cell maintenance and thymic involution.

*Immunological Reviews.* 271:38-55 (2016) [計画研究湊と公募研究濱崎ら]

▲Ohigashi I., Kozai M., \*Takahama Y.

Development and developmental potential of cortical thymic epithelial cells.

*Immunological Reviews.* 271:10-22 (2016) [領域代表高濱ら]

▲\*Katakai T., Kinashi T.

Microenvironmental control of high-speed interstitial T cell migration in the lymph node.

*Frontiers in Immunology.* 7:194 (2016) [計画研究分担者片貝ら]

▲\*Kubo M.

TCF-1 and LEF-1 are new players that help launch the TFH program News & Views.

*Nature Immunology.* 16:900-901 (2015) [公募研究久保]

▲Takada K., \*Takahama Y.

Positive selection-inducing self-peptides displayed by cortical thymic epithelial cells.

*Advances in Immunology.* 125:87-110 (2015) [領域代表高濱と公募研究高田(健)]

▲\*Kasahara M., Sutou Y.

Two forms of adaptive immunity in vertebrates: similarities and differences.

*Advances in Immunology.* 122:59-90 (2014) [公募研究笠原ら]

▲\*Anderson G, \*Takahama Y.

Thymic epithelial cells: working class heroes for T cell development and repertoire selection.

*Trends in Immunology*. 33:256-263 (2012) [領域代表高濱ら]

▲\*Takahama Y., Takada K, Murata S, Tanaka K.

Beta5t-containing thymoproteasome: specific expression in thymic cortical epithelial cells and role in positive selection of CD8+ T cells.

*Current Opinion in Immunology*. 24:92-98 (2012) [領域代表高濱ら]

### 3. 主なシンポジウム

#### 国際シンポジウム Kyoto T Cell Conference 2017

2017年3月13日(月)～17日(金) 京都大学芝蘭会館(京都府京都市) [参加者約300名]

#### 第68回日本細胞生物学会大会シンポジウム「免疫システムの時空間的制御」

2016年6月16日(木) 京都テルサ(京都府京都市) [参加者約100名]

#### 次世代国際シンポジウム Environment Controlling Normal and Diseased Hematopoietic and Immune Systems

2016年3月2日(水) 理化学研究所横浜キャンパス(神奈川県横浜市) [計画研究分担者石川ら若手の企画; 参加者約150名]

#### 第43回日本免疫学会学術集会国際シンポジウム Microenvironments for Stem and Immune Cells

2014年12月10日(水)～12日(金) 国立京都国際会館(京都府京都市) [参加者約300名]

#### 新学術領域 免疫四次元空間 配偶子産生制御 二班合同シンポジウム「ニッチの謎を議論する」

2014年6月18日(水)～19日(木) 国際高等研究所(京都府木津川市) [配偶子産生制御研究班との合同; 参加者約50名]

#### 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

2014年5月30日(金) ウィンクあいち(愛知県名古屋市) [参加者約100名]

#### 国際シンポジウム Synthetic Immunology Workshop 2013

2013年11月15日(金)～16日(土) 京都大学楽友会館(京都府京都市) [参加者約120名]

#### 国際シンポジウム Kyoto T Cell Conference 2013

2013年6月3日(月)～7日(金) 京都大学芝蘭会館(京都府京都市) [参加者約300名]

### 4. 主なオンライン情報発信活動

ホームページ <http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/ion/index.html> [掲載約260回; 閲覧約40000回]

オンラインニュースレター <http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/ion/newsletter/index.html> [1～9号+特別号; 累計10回発行]

班員ブログ <http://asmion-blog.org> [掲載約290回; 閲覧約32000回]

### 5. 主な科学コミュニケーション活動

**講演会**: ノーベル財団主催 一般向け講演会「Nobel Prize Inspiration Initiative in Japan」パネリスト(公募研究濱崎)

2016年11月9日(京都大学芝蘭会館) 参加者約200名

**講演会**: 国立大学共同利用共同研究拠点協議会主催 一般向け講演会「知の拠点セミナー」講演(領域代表高濱)

2016年9月17日(京都大学東京オフィス) 参加者約60名

**イベント**: 日本免疫学会主催 一般向けイベント「免疫ふしぎ未来」講演・展示(領域代表高濱、公募研究 澤・新田・茂呂)

2015年8月9日・2014年8月10日・2013年8月11日・2012年8月19日(日本科学未来館) 参加者各約2000名

**イベント**: 日本分子生物学会主催 一般向けイベント「2050年シンポジウム」出演(領域代表高濱、公募研究後飯塚)

2013年12月6日(神戸ポートピアホール) 参加者約1000名; 2014年1月12日&19日(BSフジ「ガリレオX」放送)

**テレビ番組**: NHKスペシャル「人体 ミクロの大冒険」出演(公募研究濱崎)、取材協力(領域代表高濱、計画研究湊)

2014年4月6日放送

**報道**: 正の選択によるT細胞教育の発見(領域代表高濱)に関する報道

2015年08月29日 毎日新聞; 2015年08月26日 NHK ニュース

**報道**: アミロイドベータ結合タンパク質の構造決定(計画研究高木)に関する報道

2015年02月03日 日経新聞・日刊工業新聞・NHK ニュース

**報道**: 自己免疫疾患防ぐ胸腺上皮幹細胞の同定(計画研究湊、公募研究濱崎)に関する報道

2014年11月14日 朝日新聞・毎日新聞・読売新聞・産経新聞・日本経済新聞・日刊工業新聞

**報道**: DOCK5によるアレルギー制御機構解明(計画研究福井)に関する報道

2014年6月27日 科学新聞; 2014年6月11日 日刊工業新聞; 2014年6月10日 毎日新聞・NHK ニュース

**報道**: 骨髄ニッチを形成するFoxc1同定(計画研究長澤)に関する報道

2014年3月3日 読売新聞・毎日新聞・日刊工業新聞

**報道**: アルツハイマー病原因物質の蓄積防御機構発見(計画研究高木)に関する報道

2014年2月14日 毎日新聞; 2014年2月13日 朝日新聞・読売新聞・産経新聞・NHK ニュース

## 7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

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、総括班研究課題の活動状況も含め、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、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。

### 研究連携に関する取り組み

本研究では、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の促進を図った。また、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の促進を図った。更に、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った。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、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とを目した。

このため、計画研究と公募研究を担うすべての研究者は一年一度以上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た。

更に、次の5点に関する新しい研究技術の支援について、それぞれ少なくとも一度は講習会を開催するなど研究班としての共有を進めた。

更に、次の5点に関する新しい研究技術の支援について、それぞれ少なくとも一度は講習会を開催するなど研究班としての共有を進めた。

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 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 総括・計画研究班員）

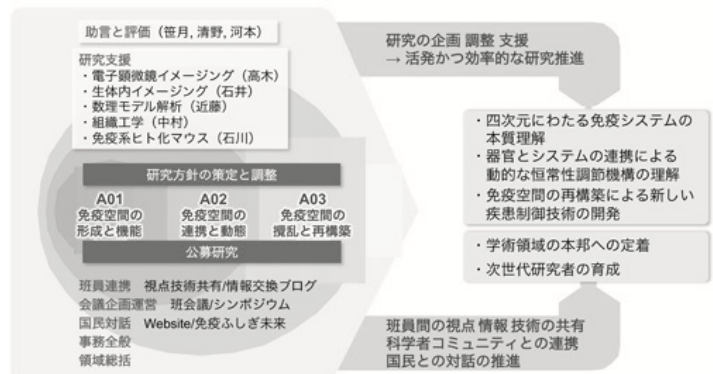
加えて、国際シンポジウムを合計4回（国際T細胞ワークショップ2回、Synthetic Immunology Workshop 1回、次世代国際シンポジウム1回）開催した。次世代国際シンポジウムはとりわけ、若手班員の自主企画であり、若手による若手のための議論の場として本研究領域の次世代への継承と定着のために資することを目した。また、日本免疫学会・日本発生生物学会・日本細胞生物学会にてシンポジウムを共催するとともに、新学術領域「配偶子産生制御」班との二班合同ワークショップ「ニッチの謎を議論する」を開催した。本学術領域の周辺領域への展開と相互情報交換の場をさまざまななかたちで提供することで、更なる研究連携と研究展開の促進を図った。

### 研究連携による成果状況

研究領域運営を通じた班員間の緊密な研究連携が実施され、少なくとも次の共同研究 19 件が新規に始動され実施された。

- 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&03. 髄質上皮細胞特異的試薬 G-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&02. 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（片貝と高濱）

### 免疫四次元空間ダイナミクス：総括班とマネジメント



- 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&01. 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&01. 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&03. 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 (岩田と片貝と渡邊)
- 14) A03&02. 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&01. 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&01. 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&01. 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)

これらの共同研究は、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、本領域研究の実施によって従来の目標を上回る新発見の発信をもたらすものである。実際、現時点までに成果報告に至った共同研究には、次の論文が含まれる (いずれも班員が責任著者)。

- 1) Kozai M, Kubo Y, Kataikai T, Kondo H, Kiyonari H, Schaeuble K, Luther SA, Ishimaru N, \*Ohigashi I, \*Takahama Y. Essential role of CCL21 in establishment of central self-tolerance in T cells. *Journal of Experimental Medicine*. In press (2017) [A01. 領域代表高濱と計画研究片貝の共同研究成果]
- 2) Ohigashi I, Zuklys S, Sakata M, Mayer C, Hamazaki Y, Minato N, Hollander GA, \*Takahama Y. Adult thymic medullary epithelium is maintained and regenerated by lineage-restricted cells rather than bipotent progenitors. *Cell Reports*. 13:1432-1443 (2015) [A01&03. 領域代表高濱と計画研究湊と公募研究濱崎の共同研究成果]
- 3) Takada K, Van Laethem F, Xing Y, Akane K, Suzuki H, Murata S, Tanaka K, Jameson SC, Singer A, \*Takahama Y. TCR affinity for thymoproteasome-dependent positively selecting peptides conditions antigen responsiveness in CD8<sup>+</sup> T cells. *Nature Immunology*. 16:1069-1076 (2015) [A01. 領域代表高濱と公募研究高田(健)の共同研究成果]
- 4) Takeda A, Kobayashi D, Aoi K, Sasaki N, Sugiura Y, Igarashi H, Tohya K, Inoue A, Hata E, Akaoshi N, Hayasaka H, Kikuta J, Scandella E, Ludewig B, Ishii S, Aoki J, Suematsu M, Ishii M, Takeda K, Jalkanen S, \*Miyasaka M, \*Umamoto E. Fibroblastic reticular cell-derived lysophosphatidic acid regulates confined intranodal T-cell motility. *eLife*. 5:e10561 (2016) [A01&02. 計画研究梅本、計画研究宮坂、計画研究早坂、公募研究菊田の共同研究成果]
- 5) Miyauchi K, Sugimoto-Ishige A, Harada Y, Adachi Y, Usami Y, Kaji T, Inoue K, Hasegawa H, Watanabe T, Hijikata A, Fukuyama S, Maemura T, Okada-Hatakeyama M, Ohara O, Kawaoka Y, Takahashi Y, Takemori T, \*Kubo M. Protective neutralizing influenza antibody response in the absence of T follicular helper cells. *Nature Immunology*. 17:1447-1458 (2016) [A01&03. 公募研究久保と計画研究渡邊の共同研究成果]
- 6) Yanagihara T, Sanematsu F, Sato T, Uruno T, Duan X, Tomino T, Harada Y, Watanabe M, Wang Y, Tanaka Y, Nakanishi Y, Suyama M, \*Fukui Y. Intronic regulation of Aire expression by Jmjd6 for self-tolerance induction in the thymus. *Nature Communications*. 6:8820 (2015) [A02. 計画研究福井と公募研究田中の共同研究成果]
- 7) Ogawa K, Tanaka Y, Uruno T, Duan X, Harada Y, Sanematsu F, Yamamura K, Terasawa M, Nishikimi A, Côté J, \*Fukui Y. DOCK5 functions as a key signaling adaptor that links FcεRI signals to microtubule dynamics during mast cell degranulation. *Journal of Experimental Medicine*. 211:1407-1419 (2014) [A02. 計画研究福井と公募研究田中の共同研究成果]
- 8) Ishihara S, Nishikimi A, Umamoto E, Miyasaka M, Saegusa M, \*Katagiri K. Dual functions of Rap1 are crucial for T-cell homeostasis and prevention of spontaneous colitis. *Nature Communications*. 6:8982 (2015) [A02&01. 公募研究片桐と計画研究宮坂と計画研究梅本の共同研究成果]
- 9) Shirakawa K, Sekai M, Hamazaki Y, Fukuda K, Minato N, \*Sano M. Obesity accelerates T cell senescence in murine visceral adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*. 126:4626-4639 (2016) [A03. 公募研究の佐野と濱崎と計画研究湊の共同研究成果]
- 10) Sekai M, \*Hamazaki Y, \*Minato N. Medullary thymic epithelial stem cells maintain a functional thymus to ensure lifelong central T cell tolerance. *Immunity*. 41:753-761 (2014) [A03. 計画研究湊と公募研究濱崎の共同研究成果]



## 8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む。）（1 ページ以内）

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記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

本研究領域を進めるすべての研究者に共通するのは、多くの遺伝子改変マウスの使用であった。研究者のなかには霊長類のマーマセットを使用する者もあった。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少なからぬ比率を占めるが、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たのはやむを得ない。

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た。また、研究の遂行に必要な研究員と補佐員の雇用を行った。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、研究費の設備備品費への支弁はいずれも理にかなった追加分に留めることができ、過大な使用は認められず、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実施した。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た。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で、研究費の効果的使用にも貢献した。

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、かつ有効であったと考える。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

| 年度  | 品名                              | 仕様・性能等   | 数量 | 単価 (円)     | 金額 (円)     | 設置(使用)研究機関           |
|-----|---------------------------------|--|----|------------|------------|----------------------|
| 2 4 | 共焦点レーザー<br>スキャン顕<br>微鏡          | ライカ社・<br>TCSSP8 スター<br>ターGB パッケ<br>ージ          | 1  | 15,739,658 | 15,739,658 | 徳島大学                 |
|     | 共焦点レーザー<br>スキャン顕<br>微鏡          | ライカ社・TCS<br>SP8                                | 1  | 11,965,800 | 11,965,800 | 基礎生物学研究所             |
|     | ベアグリッド<br>法用自動プラ<br>ンジ凍結装置      | ライカ社・EM<br>GP                                  | 1  | 8,190,000  | 8,190,000  | 大阪大学                 |
|     | フローサイト<br>メーター                  | メルク社・Guava<br>Easy Cyte5                       | 1  | 4,725,000  | 4,725,000  | 大阪大学                 |
| 2 6 | フルスペクト<br>ル型細胞解析<br>装置          | ソニー社・<br>Spectral Cell<br>Analyzer<br>SP6800PV | 1  | 8,000,000  | 8,000,000  | 京都大学                 |
|     | リアルタイム<br>細胞アナライ<br>ザー          | アセア社・<br>xCELLigence<br>RTCA DP シス<br>テム       | 1  | 6,242,400  | 6,242,400  | 大阪大学                 |
|     | リアルタイム<br>PCR システム              | ライフテクノロ<br>ジーズ社・<br>StepOne Plus               | 1  | 3,868,560  | 3,868,560  | 徳島大学                 |
|     | マウス用個別<br>換気ケージシ<br>ステム         | テクニプラスト<br>ジャパン社・<br>2GM60CPKM                 | 1  | 3,271,968  | 3,271,968  | 公益財団法人田附<br>興風会医学研究所 |
| 2 7 | スペクトル型<br>セルアナライ<br>ザー用レーザ<br>ー | ソニー社・<br>SP6800PV 用<br>405nm/633nm レ<br>ーザーキット | 1  | 3,900,000  | 3,900,000  | 大阪大谷大学               |
|     | 凍結切片作成<br>装置                    | ライカ社・<br>CM1860                                | 1  | 2,997,000  | 2,997,000  | 新潟大学                 |
| 2 8 | 研究用電動倒<br>立顕微鏡                  | ニコン社・<br>ECLIPSE Ti-E 本<br>機セット                | 1  | 3,900,000  | 3,900,000  | 大阪大谷大学               |

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

### 【平成24年度】

#### 人件費・謝金

1. 研究員（2名）と技術補佐員（2名）雇用 6,524,517円 高田班
2. 研究員（1名）雇用 3,315,291円 宮坂班
3. 研究員（1名）雇用 2,530,232円 高木班

### 【平成25年度】

#### 人件費・謝金

1. 研究員（2名）と技術補佐員（1名）雇用 15,477,377円 高木班
2. 研究員（2名）と技術補佐員（3名）雇用 11,393,306円 高田班
3. 研究員（1名）雇用 6,840,616円 宮坂班
4. 事務補佐員（1名）雇用 2,916,585円 宮坂班
5. 技術補佐員（1名）雇用 2,208,753円 福井班

#### その他

1. 国際シンポジウムのための会場使用料 1,586,790円 総括班

### 【平成26年度】

#### 人件費・謝金

1. 研究員（2名）雇用 10,215,038円 高木班
2. 研究員（1名）と技術補佐員（3名）雇用 7,363,718円 高田班
3. 研究員（1名）雇用 6,853,296円 宮坂班
4. 研究員（1名）雇用 5,161,996円 渡邊班
5. 事務補佐員（1名）雇用 2,937,884円 宮坂班
6. 技術補佐員（1名）雇用 2,128,845円 福井班
7. 研究員（1名）雇用 1,285,173円 宮坂班

#### その他

1. 動物実験施設利用料（大阪大学） 1,420,000円 宮坂班

### 【平成27年度】

#### 人件費・謝金

1. 研究員（2名）と技術補佐員（1名）雇用 12,260,997円 高木班
2. 研究員（1名）雇用 6,882,747円 宮坂班
3. 研究員（1名）と技術補佐員（2名）雇用 5,854,832円 高田班
4. 研究員（1名）雇用 5,226,196円 渡邊班
5. 技術補佐員（1名）雇用 4,000,000円 福井班
6. 事務補佐員（1名）雇用 2,943,904円 宮坂班
7. 技術補佐員（1名）雇用 1,461,624円 福井班

#### その他

1. 動物実験施設利用料（大阪大学） 1,290,586円 宮坂班

## 【平成28年度】

### 人件費・謝金

1. 研究員（1名）雇用 7,419,963 円 宮坂班
2. 研究員（1名）雇用 5,254,963 円 高木班
3. 研究員（1名）雇用 5,229,982 円 渡邊班
4. 技術補佐員（1名）雇用 4,000,000 円 福井班
5. 事務補佐員（1名）雇用 2,946,608 円 宮坂班
6. 技術補佐員（1名）雇用 1,605,101 円 宮坂班

### その他

1. 動物実験施設利用料（大阪大学） 2,045,214 円 宮坂班
2. 次世代シーケンサー解析委託費 1,944,000 円 高濱班
3. 国際シンポジウムのための施設使用料 1,615,050 円 総括班

(3) 最終年度（平成28年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

#### A01. 高田班

Wnt を制御する分子を特定する過程において、当初の予想に反し、Wnt の種類により異なるタイプの細胞外基質分子が別々に制御することが強く示唆される結果が、平成28年7月に得られた。研究遂行上、この関係性の本質を見極めることが不可欠であることから、研究を当初計画よりも9ヶ月間延長し、複数のWnt分子種と細胞外基質分子との関係性を調べ直し、その結果を踏まえて特定方法の再検討をした上で、改めてWntを制御する分子を特定し、それにもとづく研究成果発表を行う必要が生じ、研究費の繰越しを行った。

#### A03. 湊班

平成28年11月までに、免疫不全RAG2KOマウスを繁殖し細胞移入実験を行うことで、平成29年3月までに老化関連T細胞が産生するサイトカイン解析とそれにもとづく研究成果発表を行う予定であったが、パスツレラ感染によりマウス繁殖効率が想定以上に悪く、実験を行うために必要なマウスの数を得るために、当初計画よりも6ヶ月間延長する必要が生じた。そのため、研究費の繰越しを行い、6ヶ月の研究延長を行う必要が生じた。

## 9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1 ページ以内）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

### 1. 当該学問分野と関連学問分野への波及効果

本研究領域では、「免疫の場」を構築するストローマ細胞に光をあて、免疫細胞とその場による「免疫空間」の四次元（三次元空間と時間）的な形成・連携・攪乱の機構解明と再構築をめざした。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、免疫分野にとどまらず広く生命科学にインパクトを与える知見が数多く含まれた。

具体的には、骨髄ニッチの実体を担う CAR 細胞の生成と骨髄ニッチ機能に必須の転写因子 Foxc1 の発見は、幹細胞ニッチに特化した細胞系列の存在をはじめて分子レベルで実証し、広範な生命科学分野から注目を集める成果である。また、胸腺皮質上皮細胞に発現されるβ5t 依存性の「正の選択」は CD8 陽性キラー T 細胞の抗原応答性を調整するとの発見は、「正の選択」の従来概念を覆した。更に、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によるリンパ球動態制御の発見は、異なるストローマ細胞によって産生される異なるリン脂質が異なる免疫細胞動態制御を示すとの新概念構築をもたらした。加えて、免疫-神経インターフェースで働く蛋白質の探索過程で見出したニューロン特異的受容体蛋白質 sorLA がアルツハイマー病発症から脳を守ることの発見は、アルツハイマー病の病因解明につながる重要知見であり、DOCK8- EPAS1- IL31 経路がヒトのアトピー性皮膚炎に関与することの発見は、アトピー性皮膚炎の治療戦略に新機軸を加える知見である。また、加齢に伴って発生し増加するユニークな T リンパ球亜集団とその炎症原性の発見、および、胸腺髓質上皮細胞に系列特化した幹細胞の同定と老化による変容の発見は、社会的に重要性を増す加齢関連疾患のコントロールに向けて新しい道を開く知見であり、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しているとの発見は、免疫系と神経系のインターフェースの理解に大きな前進を示す知見である。免疫細胞の生体内トレーシング法を改良することにより、生体内の「場と場」を行き巡る免疫細胞の動態を直接捉えることにも成功した。

以上のように、「免疫の場」を構築する非血液系細胞に主眼を置いた本領域研究を推進することにより、これまでは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た。また、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。

### 2. 実務・社会への波及効果

本研究領域による上記新知見は、これまで実現しなかった難治性疾患制御法の開発に展望を開く知見を含む。例えば、sorLA を標的にしたアルツハイマー病の治療薬の開発、DOCK8-EPAS1- IL31 経路を対象にしたアトピー性皮膚炎治療法の開発、また、加齢に伴って発生し増加するユニークな T リンパ球亜集団とその炎症原性サイトカインを対象にした癌や加齢関連疾患の治療法の開発などは、現代社会の希求する医療応用への展開が期待される。

本研究領域はまた、組織工学技術を用いた免疫器官の人工的な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した。その成果として、無細胞材料からの人工リンパ節作製法が開発され、免疫組織の人工的再構築による慢性疾患制御のための技術開発に大きな進展が得られた。

また、ヒト免疫細胞再構築マウスの改良によるヒト抗がんキラー T 細胞のマウス生体内での産生技術の開発に成功した。ヒトにおけるがん免疫療法至適化の開発・改良に有用な実験モデルとして期待される。

更に、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発見したチロシンキナーゼ HCK の新規阻害剤 RK-20499 は、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。

## 10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ以内）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者（※）の研究終了後の動向等を記述してください。

※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

### 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目的から、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、具体的に以下の取り組みを実施した。

### 若手研究者育成の取り組み

**(1) 若手研究者の公募研究参入** 公募研究は本領域の研究推進に大きな貢献が期待され、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。厳公なる選考に基づいて、第1期16名のうち10名、第2期16名のうち12名、それぞれ若手研究者の参加を得た。

**(2) 若手研究者向け研修会** 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年度以降4年間にわたって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）を開催した。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、いずれもたいへん好評であった。

**(3) 若手研究者シンポジウム** 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（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「次世代国際シンポジウム」を開催した。約100名参加を得、参加者からたいへんな好評を得た。

**(4) プロモーション支援事業** 新たに他機関でのP Iに就き、研究室をスタートアップした若手班員を対象に、班研究に有効活用される実験動物の移動に必要な経費を支援する「プロモーション支援事業」を公募に基づいて開設し、2件を実施した。

### 若手研究者の昇進・就職状況

以上の取組の成果として、班員のなかから新任教授を7名と研究所P Iを2名輩出、准教授への昇任4名をはじめ、研究領域内の若手研究者から多数の昇進・就職が実現した。具体的には次の通りである。

- ・片貝智哉（計画研究分担者）：教授←講師 [平成29年6月時点←研究開始時 以下同様]
- ・戸村道夫（計画研究分担者）：教授←特定准教授
- ・濱崎洋子（第1期&第2期公募研究者）：教授←准教授
- ・田中芳彦（第1期公募研究者）：教授←准教授
- ・椋島健治（第2期公募研究者）：教授←准教授
- ・穂積勝人（第2期公募研究者）：教授←准教授
- ・鈴木一博（第2期公募研究者）：教授←特任准教授
- ・茂呂和世（第2期公募研究者）：チームリーダー（理研P I）←上級研究員
- ・七田 崇（第1期公募研究者）：プロジェクトリーダー（都医学研P I）←助教
- ・澤新一郎（第1期公募研究者）：准教授（P I）←助教
- ・高田健介（第1期公募研究者）：准教授←講師
- ・亀谷美恵（第1期公募研究者）：准教授←講師
- ・新田 剛（第1期公募研究者）：准教授←室長
- ・深澤太郎（第1期公募研究者）：助教←特別研究員

ほかにも、研究協力者や大学院生の昇進・就職も多数実現した。具体的には例えば、領域代表者の研究協力者（大東いずみ）は特任助教から准教授へと昇進し、計画研究代表者の研究協力者（藤森さゆ美）は研究員から他大学の助教へと就職した。

## 11. 総括班評価者による評価（2 ページ以内）

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（九州大学・高等研究院・特別主幹教授）

新学術領域研究「免疫四次元時空間ダイナミクス」は免疫学研究の激しい国際競争の中で、免疫システムを「免疫関連血液細胞」と「免疫関連臓器（組織）」のダイナミックな相互作用として捉え、5年の期間中に分子・細胞・構造生物学的解析を通して着実に新知見を蓄積した。

すなわち、造血幹細胞の維持とBリンパ球の産生に必須の骨髄ニッチのCAR細胞に特異的に発現し、ニッチの形成と機能発現に必須の転写因子Foxc1を発見した。一方、Tリンパの産生と選択を担う胸腺皮質上皮細胞と胸腺髄質上皮細胞の共通前駆細胞を同定、また、髄質上皮細胞に特化した幹細胞や前駆細胞の同定などを進めるとともに、胸腺髄質上皮細胞のRNAスプライシング制御が、Tリンパ球の自己寛容確立に必須であることを明らかにし、さらに、免疫-神経インターフェイスでのシグナル伝達の構造解析からalpha5beta1インテグリンによる免疫細胞と微小環境の相互作用を明らかにした。sorLAがアルツハイマー病発症を抑えることを発見し、アミロイドペプチドとの複合体の構造解析にも成功した。また、免疫細胞の運動と形態制御に重要なDOCK2、5、8の機能が夫々明らかになり免疫関連疾患治療法確立への道を拓いた。免疫システムの時間軸からの解析結果、老化関連T細胞（SA-T細胞）が強い炎症原性を有する細胞であり、全身性エリテマトーデスの発症に関わり、かつ内臓脂肪織炎とインスリン抵抗性増加にも重要な役割を演じていることを明らかにした。一方、無細胞材料から人工リンパ節の作製や機能的脾臓の再構築に成功し、ヒト疾患制御技術開発への道を拓いた。

このように本研究では免疫システムにとって最重要な場である骨髄と胸腺に関して、組織、細胞、分子レベルで国際的にも質の高い優れた研究成果を挙げ、研究初期に目指した研究課題の推進に寄与している。若手研究者の育成、および女性研究者の活躍とプロモーションにも成功しており、5年間の研究活動から国際化も格段に進展している。全体として本課題が目指した目標を十分に果たし、今後のさらなる発展が期待される。

### 清野 宏（東京大学・医科学研究所・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且つ生命現象としての本質的解明を目指した研究班である。極めて優れた研究成果を当初の計画を上回る質と量で数多く挙げ、5年の研究期間を満了したことは、本研究班を組織したそのことが、免疫学はもとより、医科学、生命科学、生物学など自然科学全般に対して学術的な貢献をし、大きな成功であることが示された。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として、班員相互の多数の緊密な共同研究成果を含めて発信されたことである。これは、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たことも、高次システム間の連携に視点を広げた本研究班ならではのべき成果である。また、新学術領域2班合同会議といった新しい取り組み、魅力的なウェブサイト発信を含む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、班員から新任教授を7名と研究所PIを2名輩出するなど当初計画を大きく超えた成果を実現させている。これは、領域代表者の強力なリーダーシップの下で各テーマ研究推進、研究者間情報交換、共同研究推進などの研究環境が構築され、各班員の研究内容の発展はもとより、独立研究者としての自立が着実に進んだ功績といえよう。また、公募研究者のひとりが班研究期間中に海外へ巣立っていったことも、科研費制度上の問題点として捉えるより、むしろ若手研究者の育成における研究班の成果として評価さ

れる事例とみなすべきである。本研究班を牽引した計画研究者各位と、支援され育成された公募研究者各位が、**本研究班に基づく研究を牽引し発展させていくことで、今後更に目覚ましい学術成果が発信されていくことを期待する。**

**河本 宏（京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授）**

本領域は免疫細胞自体ではなく、その分化や機能を制御する「環境」側に焦点をあてた研究を推進してきた。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った。さらにそれぞれの分野で最高の研究者を集めた計画研究の布陣もすばらしく、また公募研究についても、**competitive** な状況の中で選ばれたハイレベルなラインアップだった。

筆者は総括班員として領域会議に参加してきた。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、本領域は「四次元空間」という新しい視点で場の「ダイナミクス」を見ようとしている。総じた評価として、**本領域では構成要員によるすばらしい相乗効果が得られた**と思われた。領域会議では、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、統合的な理解を目指した議論ができていたと感じられた。**参加者全員が「新しい学問の創成」という興奮を共有できていた**と思う。

その成果は論文発表として現われている。領域代表の高浜のグループは、A01 項目（免疫空間の形成と機能）の中で、公募研究の高田との共同研究という形で、胸腺で起こる胸腺細胞の「正の選択」の理解を大きく進展させるという成果をあげた（Nature Immunol, 2016）。

「正の選択」は、免疫学における最も重要な事象のひとつであり、1970 年代にすでに「MHC 拘束性」という概念で理解はされていたが、その本質は奥が深く、その後も多くの研究者がその実体解明に挑んできた。そのような中で高浜らは、胸腺皮質細胞に提示される抗原の質と量を調べるというアプローチで、正の選択は単にある反応性のレンジ内の細胞を選んでだけでなく、同時に選ばれた T 細胞の機能の制御、すなわち「T 細胞の抗原応答性を調節する」という役割りを果たしていることを明らかにした。これは環境側の細胞の機能が免疫システム全体に作用するという顕著な例であり、本領域を代表する成果であるといえよう。また、同じく A01 項目の計画班員である長澤による骨髄ストローマ細胞についての研究成果も特筆に値する（Nature, 2014）。骨髄中の造血環境を形成するストローマ細胞の実体は不確定であったが、特定の転写因子によって規定される系列の細胞がその主体であることを明らかにし、骨髄ニッチの研究に分子基盤を与えた。

この領域の成果は他にも枚挙にいとまがないが、特に今後の大きな発展性を感じさせる共同研究の成果として、A03 項目（免疫空間の形成と機能）の計画班員湊と公募班員佐野の、老化 T 細胞と肥満の関係明らかにした共同研究（J Clin Invest, 2016）を挙げることができる。この研究により、肥満によって老化 T 細胞が増加することが明らかとなり、これが老化に伴う諸臓器の変性の一因である可能性が示された。A02 項目（免疫空間の連携と動態）の中でも、計画班員の福井と公募の田中による DOCK8 欠損によるアトピー性皮膚炎発症メカニズムの研究（Nature Commun, 2017）や、公募久保と公募渡邊によるウイルス感染における濾胞ヘルパー T 細胞の役割り解明の研究（Nature Immunol, 2016）など、重要な知見が得られている。

このように、**A01-A03 の各項目で大きな成果があがっており、それらは国際的にみてもそれぞれ分野を牽引するような研究**である。そしてそれらの中には、**領域の中で育まれた共同研究が多数含まれており、それは本領域がよく機能していたことの顕われ**と考えられる。この枠組みを構成し統括した領域長のリーダーシップは高く評価されてよい。

免疫学はこれからも発展が大いに期待される学問分野であり、本領域の成功に引き続いて、また異なるコンセプトで領域を形成し学問を推進するような機会が、是非とも存続してほしいものである。