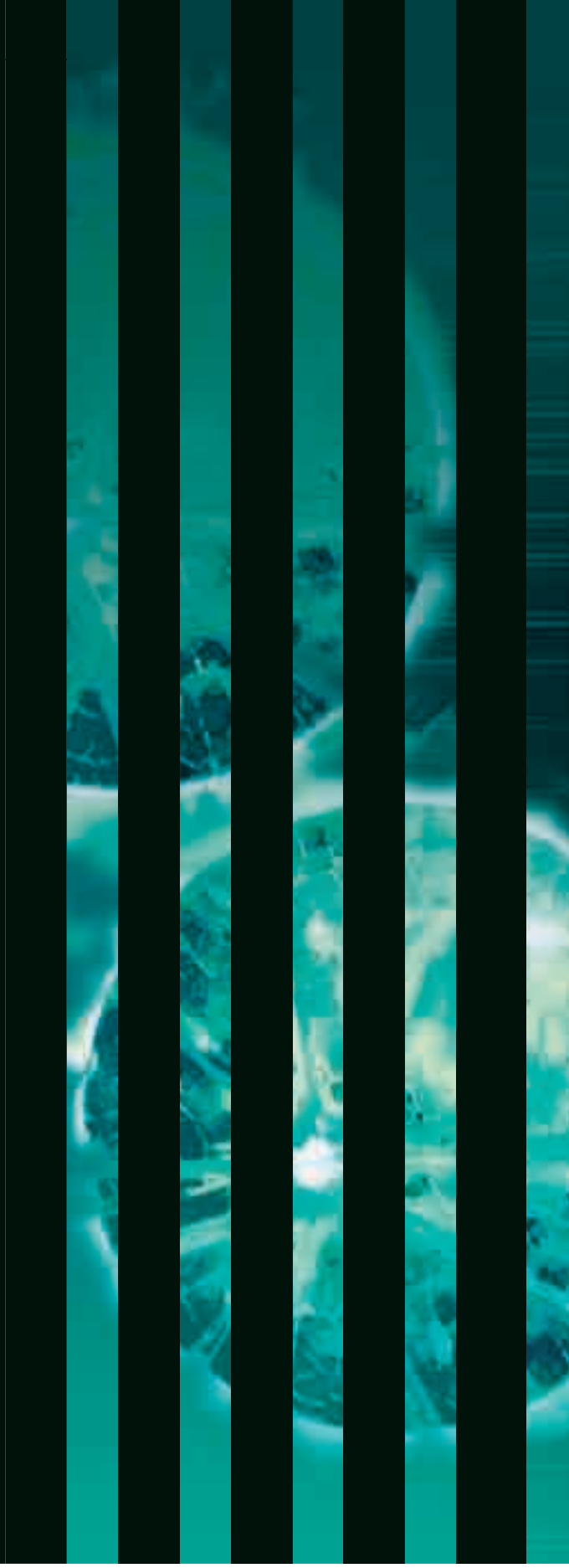
World Premier International
Research Center

Osaka University

Immunology Frontier Research Center



Annual Report
of IFReC
FY 2012

大阪大学免疫学フロンティア研究センター
2012年度年間レポート ダイジェスト版

wpi
World Premier International
Research Center Initiative

WPI Osaka University
iFReC

World Premier International
Research Center

Osaka University
Immunology
Frontier
Research
Center

Annual Report of IFReC FY 2012

INDEX

目　次

拠点長からのメッセージ

大阪大学免疫学フロンティア研究センター（WPI-IFReC）の拠点長として、ここに2012年度のIFReC研究年報をお届けできることを大変うれしく思います。

2007年の発足以来、IFReCは、WPIプログラム委員会、プログラムディレクター、プログラムオフィサーなど様々な方の意見を取り入れ、「目に見える免疫学の研究センター」として組織の構築を行って参りました。すでにWPIプログラムの目標レベルである外国人研究者比率30%をクリアし、IFReC全体の研究者と職員の総数は240人を数え、当初の目標数値を達成しました。

発足から5年を経た2011年度の末に行われたWPI中間評価において、IFReCはA評価という全WPI拠点中で第2位の高評価を頂きました。このことは、IFReCが当初の設立目標を順調にクリアしており、国際レベルにある研究機関として恒久的に大学に残すべきとの客観的な見解と考えます。現在、この方針に沿って、IFReCと大阪大学執行部、さらに文部科学省の三者は、IFReCの大阪大学における将来構想をまとめている段階です。

2013年度からは、新しい共用施設として、“生体免疫イメージング施設”が稼働いたします。この施設がIFReCにおける免疫学とイメージングの融合研究のさらなる発展に貢献することを願っております。もちろん、研究所のアクティビティは、研究者の数や施設の充実だけで計れるものではありません。研究者間の活発な議論やコミュニケーションあってのものです。IFReCは研究センター内での異分野の共同研究を推進するために、独自の研究グラント“融合研究推進プログラム”を運営していますが、これに加えて、2012年度より“デュアルメンター制度”を立ち上げました。これは若手研究者が異なる分野の研究者から研究アドバイスを受けることを奨励するIFReCならではの制度です。さらに初めての試みとしてIFReCの研究者と職員のほぼ全員が参加した合宿“IFReCリトリート”を開催し、IFReCの目的を確認するとともに共同研究に関する活発な交流を行いました。

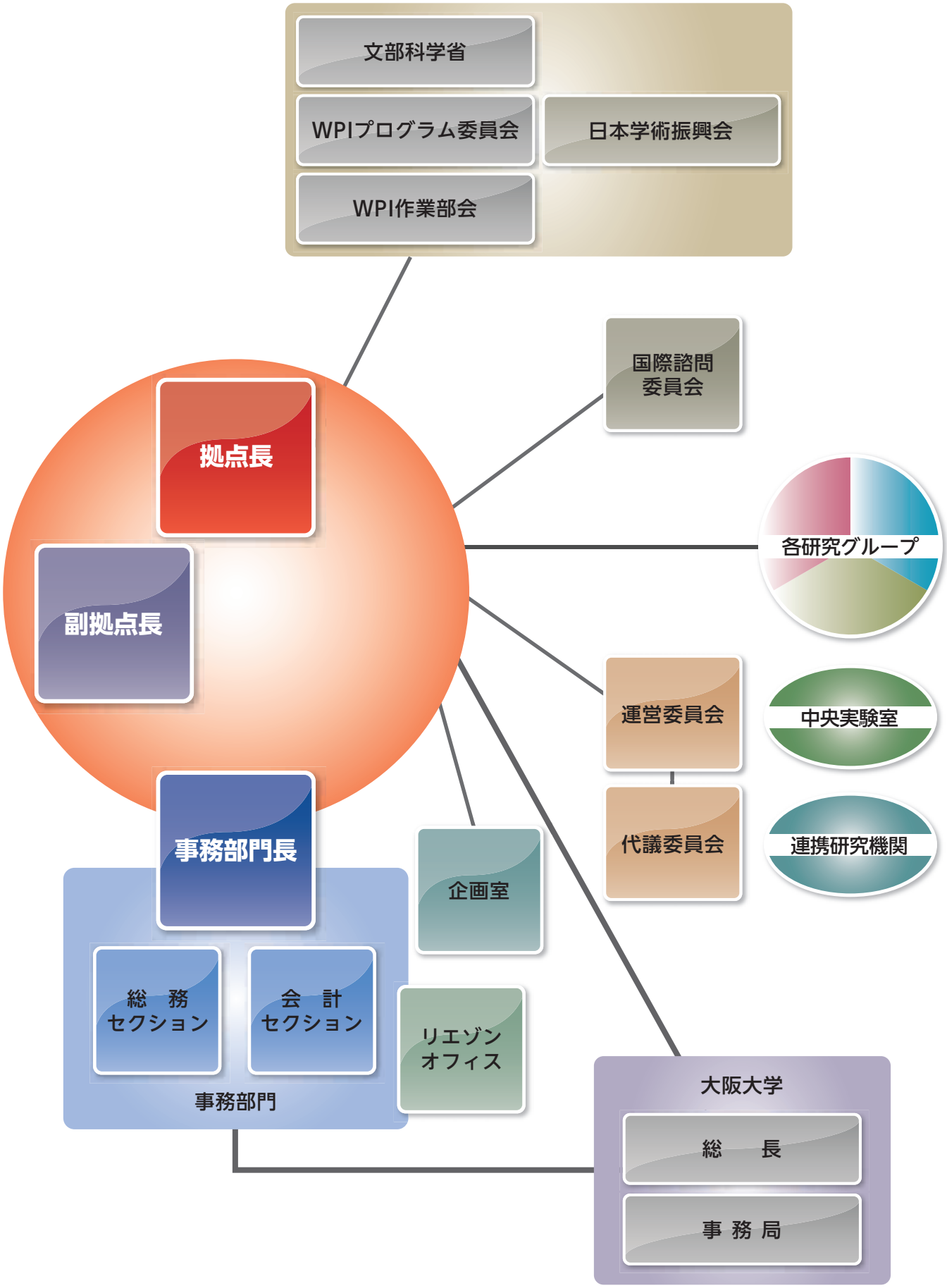
国際的な催しとしては、2012年5月に昨年度の東日本大震災の影響で中止になった国際シンポジウム“Dynamism of Immune Reactions & Regulation”を大阪国際会議場で主催し、世界トップレベルの研究者を講演者として招待するとともに多くの参加者をお迎えしました。また、2011年度よりシンガポール免疫ネットワーク（SIgN）と共催で開始した合宿形式の教育プログラム“免疫学ウィンタースクール”の第2回を2013年1月にシンガポールで開催し、世界各国から生徒を集めるだけでなく、IFReCからも講師と生徒が派遣されました。

以上のような活動は、IFReCの研究者が世界トップレベルの研究成果を世に出し続けなければ、説得力を持ち得ません。その点、2012年度においても満足すべき結果が得られました。私たちは、これからも免疫学の研究と教育を通じて科学の進歩に貢献し、「世界を代表する目に見える研究センター」を発展させていきます。

審良　静男

大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長

IFReC組織図


文部科学省
WPIプログラム委員会
日本学術振興会
WPI作業部会
国際諮問委員会
拠点長
副拠点長
各研究グループ
運営委員会
中央実験室
代議委員会
連携研究機関
事務部門長
企画室
総　務
セクション
会　計
セクション
リエゾン
オフィス
事務部門
大阪大学
総　　長
事 務 局

主な年間行事

2012 年度

月	日		行　事
5	22-23	●	国際シンポジウム“Dynamism of Immune Reactions & Regulation”
6	22	●	LICHT ライカセンター 開設記念セミナー
8	23-24	●	作業部会によるIFReC視察
9	27-28	●	異分野融合研究評価会
10	24	●	WPI プログラム委員会
11	12-13	●	IFReC リトリート（合宿研修）
11	24	●	WPI 合同アウトリーチシンポジウム（つくば）
1	20-25	●	IFReC-SIgN 第2回免疫学国際ウィンタースクール（シンガポール）
2	14-18	●	アメリカ科学振興協会年次大会 (AAAS 2013：ボストン)
3	16-17	●	科学・技術フェスタ in 京都

2013 年度

月	日		行　事
4	5	●	IFReC 新人教職員対象オリエンテーション
5	2-3	●	大阪大学いちょう祭参加（サイエンスカフェ開催）
7	25-26	●	作業部会によるIFReC視察
8	7-8	●	スーパーサイエンスハイスクール全国大会
10	29	●	WPI プログラム委員会
11	9-10	●	サイエンスアゴラ（東京）
11	18-20	●	国際シンポジウム TCUID 2013 （大阪大学　銀杏会館）
12	14	●	WPI 合同アウトリーチシンポジウム（仙台）
1	19-23	●	IFReC-SIgN 第3回免疫学国際ウィンタースクール（淡路島）
2	13-17	●	アメリカ科学振興協会年次大会 (AAAS 2014：シカゴ)

● 研究と教育に関するもの
● WPI の拠点形成に関するもの
● 市民へのアウトリーチに関するもの

IFReCの主任研究者


審良 静男


木下 タロウ


荒瀬　尚


岸本 忠三


菊谷　仁


坂口 志文


黒崎 知博


山本 雅裕


Cevayir Coban


改正 恒康


華山 力成


吉岡 芳親


Nicholas Smith


鈴木 一博


Daron Standley


Diego Miranda-Saavedra

WPI Osaka University
iFReC
免疫学フロンティア研究センター

大阪大学微生物病研究所
RIMD

大学院工学研究科


菊地 和也

連携研究機関	国内	理化学研究所 統合生命医科学研究センター
		京都大学 再生医科学研究所
		独立行政法人 医薬基盤研究所
	海外	浦項工科大学校（韓国）
		カソリック大学 ソウル聖母病院（韓国）
		Bhopal 科学教育研究所（インド）
		オークランド大学 モーリス・ウィルキンスセンター（ニュージーランド）

研究グループによる分類

- 免疫グループ
- イメージンググループ
- バイオインフォマティクスグループ

熊ノ郷 淳

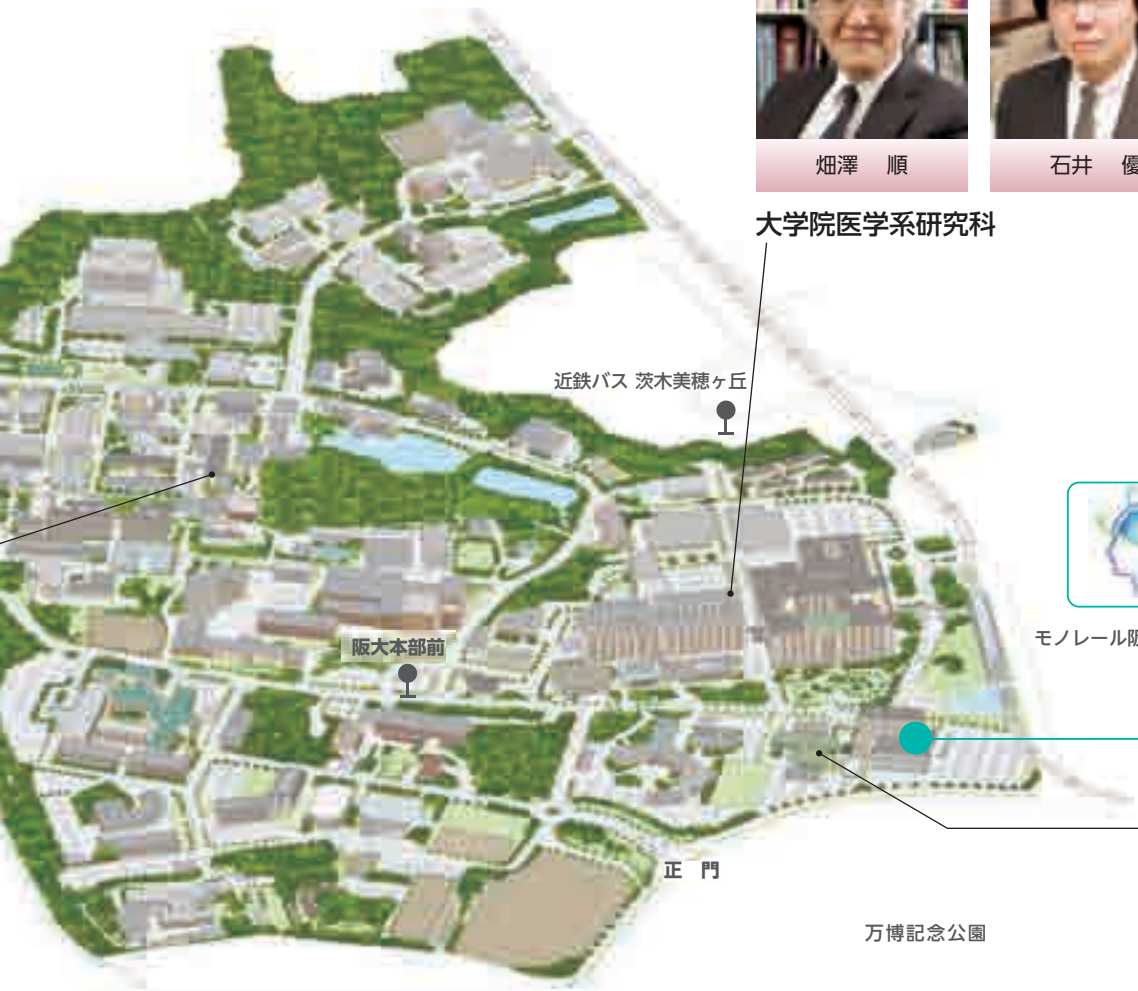
竹田　潔

免疫発生学

畑澤　順

石井　優

大学院医学系研究科



大阪大学吹田キャンパス（2013年４月現在）

CiNet

モノレール阪大病院前

大学院生命機能研究科

柳田 敏雄

他の研究機関

斉藤　隆
（理化学研究所）

石井　健
（医薬基盤研究所）

Fritz Melchers
（Max Planck Inst.）

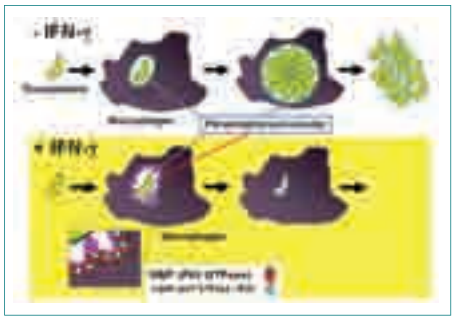
畑　豊
（兵庫県立大学）

2012年度の代表的な論文

A cluster of interferon-γ-Inducible p65 GTPases plays a critical role in host defense against *Toxoplasma gondii.*

■ *Immunity* 37:302-13, 2012.

Masahiro Yamamoto, Megumi Okuyama, Taishi Kimura, Naganori Kamiyama, Hiroyuki Saiga, Jun Ohshima, Miwa Sasai, Hisako Kayama, Toru Okamoto, David C.S. Huang, Dominique Soldati-Favre, Kyoji Horie, Junji Takeda, Kiyoshi Takeda



Gbpchr3-deleted cells are defective in IFN-γ-mediated killing of *T. gondii.*

トキソプラズマ症の発病を防ぐ最重要宿主防御因子GBPの同定

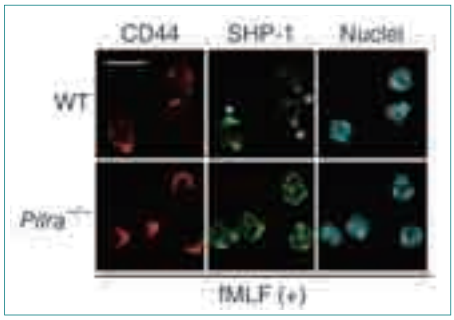
寄生虫トキソプラズマは、免疫不全患者に致死性のトキソプラズマ症や妊婦の流産などを引き起こす病原体です。ヒトを含む宿主は、インターフェロンを出すことでトキソプラズマ症の発病を抑えていますが、インターフェロンがどのようにしてトキソプラズマを破壊するのか、そのメカニズムは不明でした。

竹田潔教授と山本雅裕准教授らは、インターフェロンにより誘導されるタンパク質であるGBP（p65 GTP分解酵素）が寄生虫トキソプラズマを破壊することで、トキソプラズマ症の発病を抑制していることを明らかにしました。近年、我が国において症例報告が急増しているトキソプラズマ症に対して、新たな分子標的治療戦略を提供できるものとして大いに期待できます。

Neutrophil infiltration during inflammation is regulated by PILRα via modulation of integrin activation.

■ *Nat. Immunol.* 14:34-40, 2013.

Jing Wang, Ikuo Shiratori, Junji Uehori, Masahito Ikawa, Hisashi Arase



PILRα aggregates at the leading edge of polarized neutrophils.

炎症の強さの調節機構を発見

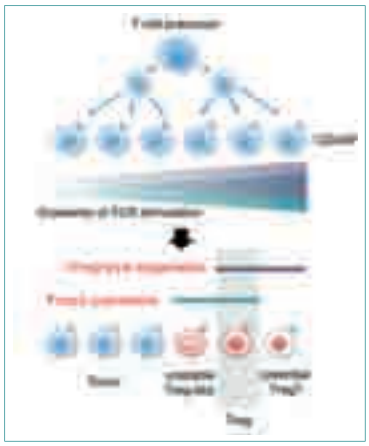
炎症は、感染等に対する重要な生体防御応答の一つであり、局所への好中球の浸潤等を伴います。過剰な炎症は、臓器障害、自己免疫疾患、アレルギーの原因にもなりますが、炎症の調節機構、特に好中球の局所への浸潤がどのように調節されているかは十分に明らかにされていませんでした。

荒瀬尚教授らは、炎症の際に好中球の細胞表面にあるPILRαという膜蛋白質がインテグリンという接着分子を介して局所への好中球の浸潤を抑制し、過剰な炎症が起こらないようにしていることを世界で初めて突き止めました。この成果は、様々な炎症性疾患の病因解明や治療薬開発に役立つことが予想されます。

T cell receptor stimulation-induced epigenetic changes and Foxp3 expression are independent and complementary events required for Treg cell development.

■ *Immunity* 37:785-99, 2013.

Naganari Ohkura, Masahide Hamaguchi, Hiromasa Morikawa, Kyoko Sugimura, Atsushi Tanaka, Yoshinaga Ito, Motonao Osaki, Yoshiaki Tanaka, Riu Yamashita, Naoko Nakano, Jochen Huehn, Hans Joerg Fehling, Tim Sparwasser, Kenta Nakai, Shimon Sakaguchi



Treg cell development requires both Foxp3 induction and CpG hypomethylation.

制御性T細胞の発生に関する重要な発見

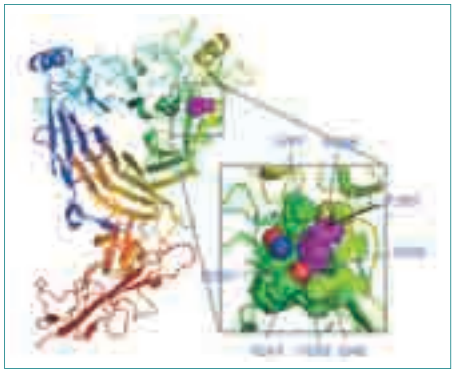
免疫系は、自己と非自己を区別し、非自己を排除する仕組みにより成立します。免疫恒常性の維持には、自己に対する免疫寛容や過剰な免疫反応の抑制が必要であり、これらの機能を司る細胞群が、転写因子Foxp3を発現する制御性T細胞です。

坂口志文教授らは、制御性T細胞が生まれるための条件である非ゲノム情報(エピジェネティクス情報)を発見しました。もともと備わっていた遺伝子の発現だけでなく、このエピジェネティクスな条件のもとで、はじめて免疫細胞は制御性T細胞になれるのです。この研究は、制御性T細胞の発生・機能を細胞・遺伝子レベルでコントロールし、免疫疾患の治療に応用する可能性を開いたといえます。今後、制御性T細胞の広汎な医療応用を目指しての研究展開が期待されます。

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

■ *Nat. Commun.* 4:1406-15, 2013.

Satoshi Nojima, Toshihiko Toyofuku, Hiroyuki Kamao, Chie Ishigami, Jun Kaneko, Tatsusada Okuno, Hyota Takamatsu, Daisuke Ito, Sujin Kang, Tetsuya Kimura, Yuji Yoshida, Keiko Morimoto, Yohei Maeda, Atsushi Ogata, Masahito Ikawa, Eiichi Morii, Katsuyuki Aozasa, Junichi Takagi, Masayo Takahashi, Atsushi Kumanogoh



Structural modeling of mouse Sema4A ectodomain.

網膜変性疾患の新たな病態機序を発見

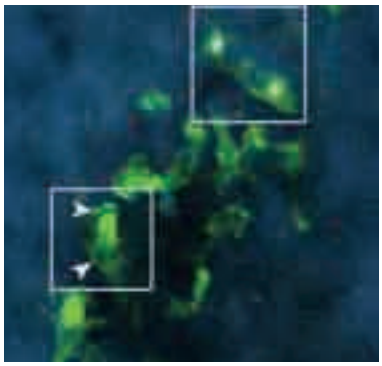
緑内障、糖尿病性網膜症と並ぶ後天性三大失明原因の一つである網膜色素変性症の原因となる遺伝子異常の同定や発症メカニズムの解明、治療法開発は、危急の課題となっています。

熊ノ郷淳教授らは、その発症メカニズムとして、セマフォリン4Aタンパク(Sema4A)の特定の一つのアミノ酸変異を同定しました。この変異が生じることによりSema4Aの立体構造が崩壊することでSema4Aが発現している網膜色素上皮細胞が「慢性的な酸化ストレスである光刺激」から網膜を保護する種々の物質を網膜に供給できなくなることを見出しました。さらに、Sema4A遺伝子をマウスの網膜に投与することで、網膜色素変成症の発症を抑制することにも成功しました。網膜色素変性症に対する治療法につながる成果です。

Dynamic visualization of RANKL and Th17-mediated osteoclast function.

■ *J. Clin. Invest.* 123:866-73, 2013.

Junichi Kikuta, Yoh Wada, Toshiyuki Kowada, Ze Wang, Ge-Hong Sun-Wada, Issei Nishiyama, Shin Mizukami, Nobuhiko Maiya, Hisataka Yasuda, Atsushi Kumanogoh, Kazuya Kikuchi, Ronald N. Germain, Masaru Ishii



Visualization of living mature osteoclasts on the endosteum by using intravital multiphoton microscopy.

破骨細胞が骨を壊す様子のライブイメージングに成功

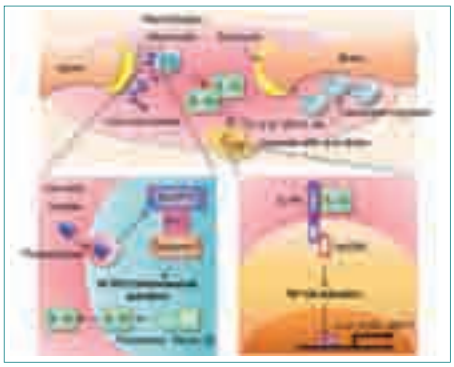
骨粗鬆症や関節リウマチ、がんの骨転移などの病気において骨を壊している細胞が破骨細胞ですが、それらがどのようにして硬い骨を壊しているのかについては不明でした。

石井優教授らは、二光子励起顕微鏡を使ったイメージング技術で、マウスの骨の内部をリアルタイムで可視化し、破骨細胞が実際に骨を壊す様子を世界で初めて観察しました。この観察により、骨を壊している細胞と壊していない細胞の同定に成功し、お互いが短い時間で遷移していることも分かりました。さらに、Th17という炎症性T細胞が破骨細胞に接触し、それまで骨を壊していなかった細胞を壊すタイプに変換させることが解明できました。これらの結果は、次世代の骨疾患治療薬の開発と骨粗鬆症の克服に向けて貢献できる可能性を秘めています。

Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome.

■ *Nat. Immunol.* 14:454-60, 2013.

Takuma Misawa, Michihiro Takahama, Tatsuya Kozaki, Hanna Lee, Jian Zou, Tatsuya Saitoh, Shizuo Akira



Gouty inflammation caused by the activation of NLRP3 inflammasome.

痛風の炎症を抑えるメカニズムを解明

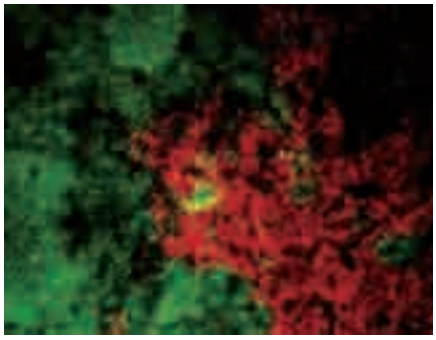
栄養素の過剰摂取が引き金となり発症する生活習慣病は、現代社会における重要な健康問題となっています。

審良静男教授（拠点長）らは、過栄養摂取により蓄積して痛風の発症要因となる尿酸結晶がマクロファージなどの自然免疫細胞を強く刺激することによりミトコンドリアの損傷を引き起こし、NLRP3インフラマソームの活性化を強く促進することを示しました。伝統的痛風治療薬であるコルヒチンは、微小管を作用標的としてミトコンドリアの空間配置変動を阻害することにより、NLRP3インフラマソームを介して痛風の炎症症状を緩和すると考えられます。NLRP3インフラマソームは2型糖尿病や動脈硬化の発症にも関わることが知られており、今後生活習慣病における創薬標的としても期待されます。

Critical role of Trib1 in differentiation of tissue-resident M2-like macrophages.

■ *Nature* 495:524-28, 2013.

Takashi Satoh, Hiroyasu Kidoya, Hisamichi Naito, Masahiro Yamamoto, Naoki Takemura, Katsuhiro Nakagawa, Yoshichika Yoshioka, Eiichi Morii, Nobuyuki Takakura, Osamu Takeuchi, Shizuo Akira



B-cells (g) & tissue-resident M2-like macrophages (r) in the spleen.

組織常在M2マクロファージの機能を解明

アレルギーや癌と言った様々な疾患にM2マクロファージという細胞集団が関与していると報告されています。

審良静男教授（拠点長）らは、体内の様々な末梢組織に存在している組織常在型M2様マクロファージの分化を司る遺伝子として Tribble1 (Trib1) を発見しました。そして、Trib1遺伝子欠損マウスでは、リポディストロフィーとそれに起因して発症するメタボリックシンドロームの病態を呈する事を世界で初めて証明しました。

本研究によって組織常在型M2様マクロファージは、脂肪細胞の様な末梢組織のメンテナンスを行っている事が明らかとなりました。様々なM2マクロファージの研究が、癌や動脈硬化の様な疾患の治療法の開発につながる可能性が示唆されます。

研究活動のデータ

■ 論文・講演・受賞者数

年　度	論　文	国際会議での講演	受賞（国内外）
2010	223	76	20
2011	214	96	13
2012	238	99	15

■ 影響力の高い学術雑誌に掲載された論文数

掲載雑誌	Nature	Nat. Immunol.	Nat. Cell Biol.	Nat. Genet.	Nat. Med.	Nat. Neurosci.	Science	Cell	Immunity	JEM	High Impact Total
IF*	36.2	26.0	19.5	35.5	22.5	15.5	31.2	32.4	21.6	13.9	-
2010	4	4	1	1	0	0	0	2	5	2	19/223
2011	0	4	0	0	3	1	1	1	6	5	21/214
2012	3	4	0	0	2	1	1	0	8	3	22/238

*IF：インパクトファクターとは、掲載論文の平均的な被引用数をもとに計算された学術雑誌の指標

国際シンポジウム “ Dynamism of Immune Reactions & Regulation ”

IFReCの主催する本シンポジウムは、前年度（2011年５月）に開催される予定でしたが、東日本大震災の発生により延期になっていました。改めて開催された今回のシンポジウムでは、自然免疫学、免疫イメージング、自己免疫疾患など各分野における世界的な研究者16人が最新の研究成果を発表しました。免疫学の最先端研究はどこまで進んだか？これからどこに進むのか？などを討議した二日間は、大変充実していました。二日目には、癌・免疫学の研究者・教育者として知られた山村雄一大阪大学元総長の23回忌を偲ぶ特別セッションが開催されました。

日付 2012年5月22～23日

会場 大阪国際会議場
（グランキューブ大阪）

LICHT ライカセンター 開設記念セミナー

大阪大学とライカマイクロシステムズ株式会社は、共同研究に関する契約を取り交わし、共同研究開発拠点「LICHT*ライカセンター」をIFReC研究棟に設置することとなりました。これを記念して、6月22日にLICHT ライカセンター開設記念セミナーを開催しました。大阪大学とライカマイクロシステムズの代表挨拶に引き続き、生体イメージングを用いた最新の成果が発表され、セミナー終了後に「LICHT ライカセンター」の見学会も行われました。

*LICHT: Leica-Osaka University Interdisciplinary Collaboration Hub for Techno-development on bioimaging

LICHT in Osaka

IFReC リトリート

IFReCリトリートは、IFReCに所属する研究者と研究支援スタッフがIFReCと自らの果たすべき責務について、よりよく理解することと相互の交流を目的に開催されました。

日付 2012年11月12～13日

会場 ロイヤルオークホテル（滋賀県大津市）

免疫学国際ウィンタースクール

第2回 Winter School on Advanced Immunologyが Singapore Immunology Network (SIgN)との共催で開催されました。世界中から選ばれた54人の若手研究者が第一線で活躍する20人の講師とともに、最先端の免疫学について合宿形式で討論を行いました。IFReCからは4名の講師（審良・坂口・黒崎・熊ノ郷 各教授）と5名の若手研究者が参加しました。

日付 2013年1月20～25日

会場 Amara Sanctuary Resort, Sentosa Island, Singapore

2012年度の主な受賞

受賞者	賞と題目
坂口　志文	Election to Foreign Associate of the National Academy of Sciences USA
岸本　忠三	The Royal Decoration from Thai Kingdom
石井　健	Thinking Inside the Box Award
黒崎　知博	文部科学大臣表彰「アレルギー反応の制御因子同定の研究」
菊地　和也	井上財団学術賞「化学プローブのデザイン・合成による分子イメージング」
熊ノ郷　淳	持田記念学術賞「免疫セマフォリン分子群の発見とその異常に伴う疾患発症の解明」
華山　力成	アステラス病態代謝研究会 最優秀理事長賞「食細胞による死細胞除去のシグナル伝達機構の解明」
伊勢　渉 齋藤　達哉 鈴木　一博	日本免疫学会 研究奨励賞 「抗体産生応答を制御する転写因子の機能解析」 「パターン認識受容体を介した自然免疫応答における活性酸素種の役割に関する解析」 「免疫セマフォリン分子の機能解析と多光子励起顕微鏡を用いた生体イメージングによる免疫応答の可視化」
藤田　盛久	日本生化学会奨励賞「GPIアンカーのリモデリング機構の解明」
杉山　正仲	マクロファージ分子細胞生物学会 研究奨励賞

リエゾンオフィスの活動

リエゾンオフィスは、IFReC独自の組織で、外国人に対する理解の深いスタッフが、文化や言葉の違いなどから生じるいろいろな問題に対して柔軟かつ迅速に対処します。2012年度からは、日本語教室など新しい企画を開始し好評を博しています。

市民へのアウトリーチ活動

1. サイエンスカフェ

IFReCの主催するサイエンスカフェは、一般的な講演会と違い、話題を提供するゲストと聞き手であるお客様との距離が近いのが特徴で、活発な質疑応答が行われます。2012年度は、新しい試みとして、学校法人須磨学園（中学・高校）および武庫川女子大学において、サイエンスカフェ形式のキャリア形成セミナーを行いました。杉原文徳博士と香山雅子博士がそれぞれの体験をもとに研究者への道のりなどを語りました。

2. WPI合同アウトリーチシンポジウム

本シンポジウムは、高校生に向けてのイベントとして2011年に始まりました。2012年は、IFReCから黒崎知博教授が「免疫記憶の謎に挑む」と題して講演し、好評を博しました。講演終了後、各拠点ブースにおいて、多くの参加者が講演者たちと歓談し実験を楽しみました。

- **日　付：2012年11月24日**
- **会　場：つくば国際会議場（茨城県つくば市）**

3. 科学・技術フェスタ in 京都

本科学イベントは、内閣府などの主催で中高生と保護者向けに行われるものです。IFReCはブースで研究紹介を行うとともに、生体顕微鏡のデモンストレーション、さらに藤井文彦博士（JT生命誌館）と杉原文徳博士（IFReC）の講演会を行いました。

- **日　付：2013年3月16～17日**
- **会　場：京都パルスプラザ（京都市）**

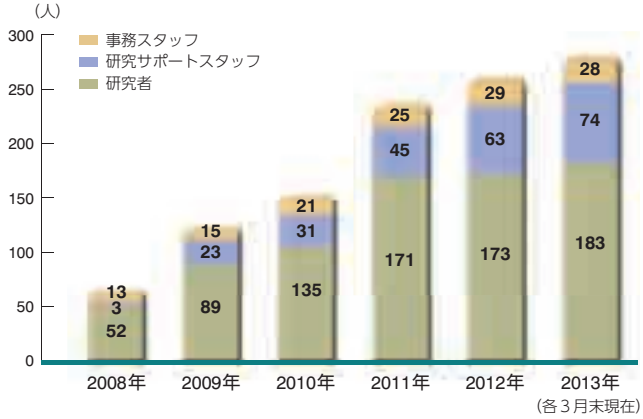
4. アメリカ科学振興協会年次大会（AAAS 2013：ボストン）

日本パビリオンの一部となるWPIブースにおいて、国際的な環境下での融合研究などについて紹介しました。また、WPIを含む日本政府系研究機関は、“Japan：Your next career destination”と題して現地で記者会見を開きました。

- **日　付：2013年2月14～18日**
- **会　場：Hynes Convention Center, Boston, USA**

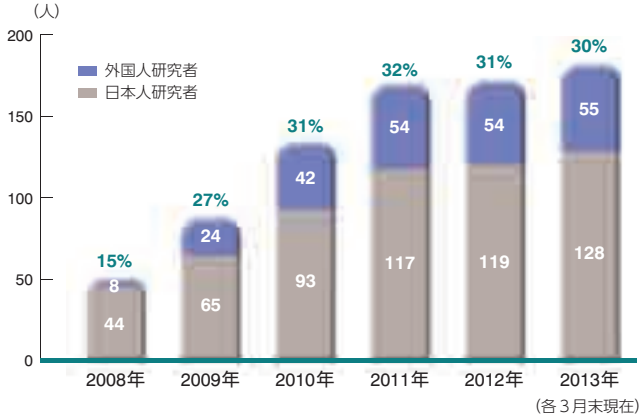
データ

IFReCのスタッフの構成



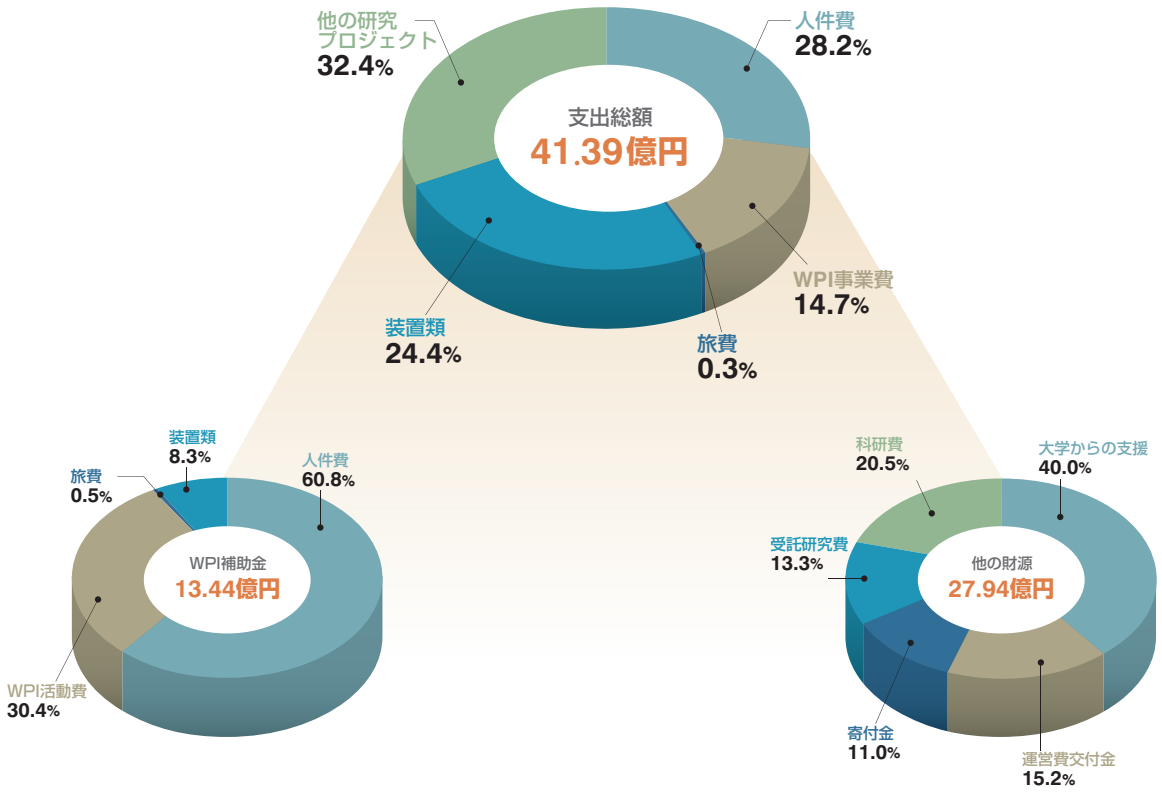
世界トップレベルの研究拠点として、IFReCでは、研究者の事務的負担を減らし研究に専念してもらうため、多数の事務・サポートスタッフが活躍しています。

IFReCの研究者数



WPIプログラムでは、研究者の30%以上は外国人を採用することを求められています。IFReCは、2009年度末(2010年3月)以降、この条件を満たしています。

IFReCの予算



IFReCは、人件費や施設の整備に用いられる「WPI交付金」と研究者が獲得した「競争的研究資金」、ならびに大阪大学の支援によって運営されています。このシステムを「マッチングファンド」といいます。

2012年度年間レポート ダイジェスト版

発　行：2013年８月
編　集：大阪大学免疫学フロンティア研究センター企画室
住　所：〒565-0871　大阪府吹田市山田丘３－１
大阪大学免疫学フロンティア研究センター研究棟２階

ＴＥＬ：06-6879-4275
ＦＡＸ：06-6879-4272

E-mail：ifrec-office@ifrec.osaka-u.ac.jp
ＵＲＬ：http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/index.php