

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－スイス研究交流）

1. 研究課題名：「胸腺髄質の無差別遺伝子発現とサイトカイン制御によるT細胞再教育：自己免疫疾患治療の新戦略」
2. 研究期間：平成21年4月～平成24年3月
3. 支援額： 総額 18,744,000 円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	高浜洋介	徳島大学疾患ゲノム研究センター	センター長・教授
研究者	高田健介	徳島大学疾患ゲノム研究センター	講師
研究者	笠井道之	徳島大学疾患ゲノム研究センター	講師
研究者	大東いずみ	徳島大学疾患ゲノム研究センター	特任助教
参加研究者 のべ			8名

スイス側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Georg Holländer	バーゼル大学 小児病院 ・生命医学研究部門	教授
研究者	Saulius Zuklys	バーゼル大学 ・生命医学研究部門	上級研究員
研究者	Thomas Barthlott	バーゼル大学 ・生命医学研究部門	上級研究員
研究者	Noriko Shikama	バーゼル大学 ・生命医学研究部門	博士研究員
参加研究者 のべ			4名

5. 研究・交流の目的

自己免疫疾患は、日本では200人に1人が罹患し年に約3000億円の医療費が使われている国民的課題であり、スイスや日本を含む先進国では成人女性の主要な死因である。しかし、自己免疫疾患の治療は未だ対症療法に依存しており、病因の解明や根本的治療法の開発は実現していない。一方、最近の研究により、胸腺における髄質上皮細胞の無差別遺伝子発現を介した自己反応性T細胞排除や制御性T細胞生成は、自己寛容の成立に必須であり、その不全は自己免疫疾患の重要な素因になることが示された。そこで本研究では、T細胞による胸腺髄質形成を担うサイトカインとして RANKL 等を同定してきた日本側研究室と、胸腺髄質上皮細胞の無差別遺伝子発現を担う分子 Aire に関する研究をリードしてきたスイス側研究室が連携し、胸腺髄質上皮細胞の無差別遺伝子発現機構の解明と胸腺髄質への再移入を利用したT細胞再教育による自己免疫疾患治療の新戦略開発を目的に共同研究を推進した。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

(1) 胸腺髄質上皮細胞の機能を担う分子機構解明に向けて、当初計画どおり、スイス側チームが新規開発した Aire 発現を蛍光タンパク質によってモニターできるマウスから、日本側チームとスイス側チームが共同で Aire 陽性および Aire 陰性の胸腺髄質上皮細胞を精製して遺伝子発現解析に供する材料として調製し、deep sequencing 法による遺伝子発現解析を行った。現在、データを得つつインフォマティクス解析を進めている。

(2) 当初計画に従って、また、日本側チームが RANKL などの生体内リガンド投与実験を行い、胸腺髄質上皮細胞の増殖をはじめ自己寛容成立機構に対する影響を測定することによって、可溶性 RANKL の全身投与が胸腺髄質上皮細胞の増加と髄質領域の増大をもたらすことが明らかにされた。胸腺髄質への成熟 T 細胞再移入の分子細胞機構解明に向けて、スイス側チームの技術支援を受けつつ日本側チームが得ることができたこの成果は、2011 年 *European Journal of Immunology* 誌に掲載された。

(3) 当初計画にはなかった新しい展開として、胸腺髄質上皮細胞に産生され樹状細胞を誘引する機能因子の同定に成功し、それがケモカイン XCL1 であることが明らかになった。また、髄質上皮細胞は、XCL1 を介して樹状細胞を誘引し、樹状細胞との連携によって、制御性 T 細胞の産生を至適化することが見出された。自己寛容の確立を担う新たな分子機構が明らかになり、XCL1 シグナルの制御による自己免疫疾患の治療法開発の可能性が示された。この研究は日本側チームが先導して推進し、研究の遂行に必要な Aire 欠損遺伝子改変マウスはスイス側チームによって作製・供与された。2011 年 *The Journal of Experimental Medicine* 誌に掲載された。

(4) 日本側チームとスイス側チームの共同で胸腺皮質上皮細胞に特異的に発現されるプロテアソーム構成鎖 $\beta 5t$ の発現制御下にリコンビナーゼ Cre を発現するマウスを新たに作製し、過去と現在の $\beta 5t$ -Cre 発現を蛍光タンパク質の発現によりモニターするマウスを樹立した。現在、このマウスを用いることによって、胸腺上皮前駆細胞が髄質上皮細胞と皮質上皮細胞へと分岐する機構の研究を進めている。

6-2 人的交流の成果

(1) 本交流研究課題では、ほぼ毎日の電話または電子メールによる議論はもとより、3年間に10回の直接的な人的交流があった。そのうち相互訪問は、日本からスイスへ3回、スイスから日本へ4回、合計7回であった。相互訪問は研究代表者に限らず、若手研究者の相互訪問も日本からスイスへ2回、スイスから日本へ2回、合計4回行われた。これら若手研究者の相互派遣を含む相互訪問では、訪問者が両国研究グループそれぞれの研究打ち合わせ会議に参加するなど、派遣にあたらなかった大学院生や学部学生を含む両国の若手研究者にとっても有効な相手国との交流の機会となった。相互訪問は、日本とスイスのあいだでの研究交流が今後更に発展していくための人材育成に大いに有効であったと考えられる。

(2) 相互訪問に加え、日本側研究者とスイス側研究者が一緒に、別の国を訪れる機会を3回もった。具体的には、オーストラリアおよびオランダで開催された国際学術会議への出席を同期させる機会と、イギリスの共同研究者を同時に訪問する機会をもった。これによって、より国際的な視点と情報をとり入れた研究打ち合わせと交流が実現し、次世代の人材育成に大いに貢献したと考えられる。

(3) これまで10年以上にわたって建設的かつ友好的に研究交流を推進してきた共同研究実績に基づいて、本事業を通して極めて順調に研究の推進と当初計画以上の成果発信と相互交流を進めてくることができた。それゆえ、研究推進においても次世代育成においても、今後の交流の見通しは極めて明るい。本事業を発展的に展開して両国間での共同研究を推進していきたい。

7. 主な論文発表・特許等（5件以内）

相手国側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、 出願番号、出願人、発明者等	備考
論文	Lei Y, Mat Ripen A, Ishimaru N, Ohigashi I, Nagasawa T, Jeker L, Bosl M, <u>Hollander GA</u> , Hayashi Y, de Waal Malefyt R, Nitta T, <u>Takahama Y</u> . Aire-dependent production of XCL1 mediates medullary accumulation of thymic dendritic cells and contributes to regulatory T cell development. <i>J Exp Med.</i> 208: 383-394 (2011)	共著論文
論文	Ohigashi I, Nitta T, Lkhagvasuren E, Yasuda H, <u>Takahama Y</u> . Effects of RANKL on the thymic medulla. <i>Eur J Immunol.</i> 41:1822-1827 (2011)	
論文	Nitta T, Murata S, Sasaki K, Fujii H, Mat Ripen A, Ishimaru N, Koyasu S, Tanaka K, <u>Takahama Y</u> . Thymoproteasome shapes immunocompetent repertoire of CD8+ T cells. <i>Immunity.</i> 32:29-40 (2010)	
論文	Nitta T, Nitta S, Lei Y, Lipp M, <u>Takahama Y</u> . CCR7-mediated medulla migration of developing thymocytes is essential for negative selection to tissue-restricted antigens. <i>Proc Natl Acad Sci USA.</i> 106:17129-17133 (2009)	
論文	<u>Takahama Y</u> , Saito T, Kawamoto H, Itoi M, Boyd R, Chidgey A, Zamoyska R, <u>Hollander GA</u> , Anderson G, Taylor N, Petrie HT, Nikolich-Zugich J. The global thymus network: past, present, and future. <i>Trends Immunol.</i> 30:191-192 (2009)	共著論文