平成22年度独立行政法人評価委員会
理研作業部会ヒアリング資料

評価項目：Ⅰ-2　国家的・社会的ニーズを踏まえた戦略的・重点的な研究開発の推進
（4）免疫・アレルギー科学総合研究

免疫・アレルギー科学総合研究センター

RIKEN Research Center for Allergy and Immunology
(RCAI)

平成23年6月17日

センター長　谷口　克

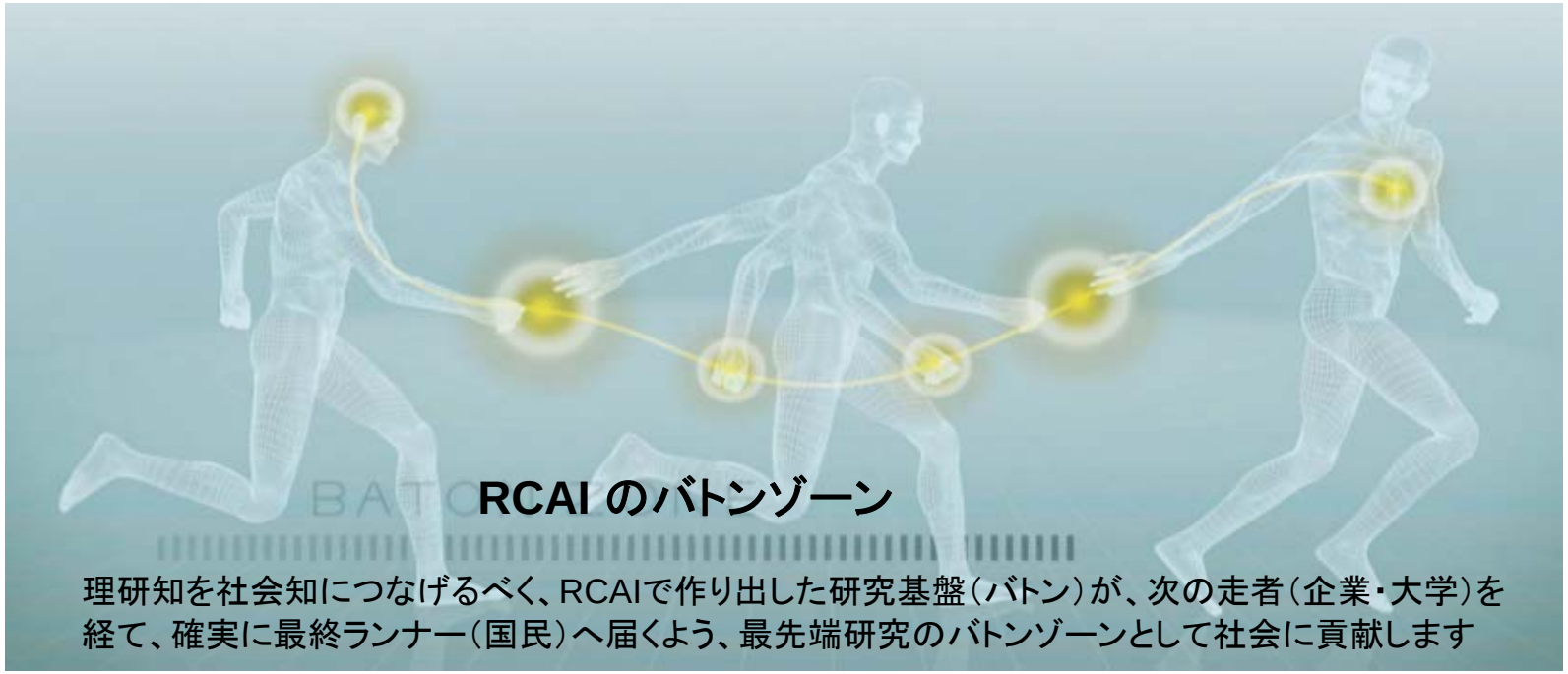
研究目的・特長等

第2期中期計画

事業目的：
免疫系生命現象の理解に基づき、現代社会が抱える重要課題、花粉症等アレルギー、免疫疾患、がんなどの増加に対処するための**免疫制御基盤・技術開発研究を行い**、国内外の**大学等と連携して**、**社会に還元する**。

野依イニシアチブに即した3つの戦略目標

I. **新しいパラダイムの発見**：免疫制御のための先導的基盤研究の推進（科学の飛躍的進展に貢献）
II. **社会に還元するための基盤技術開発**：疾患研究プラットフォームの構築と基盤技術開発
III. **医療への応用**：社会還元プロジェクト



RCAI のバトンゾーン

理研知を社会知につなげるべく、RCAIで作り出した研究基盤（バトン）が、次の走者（企業・大学）を経て、確実に最終ランナー（国民）へ届くよう、最先端研究のバトンゾーンとして社会に貢献します

進捗状況

第2期計画で設定した	下記に示すように2010年度の進捗が見られ、到達目標に向けて着実に実行	第2期到達目標
免疫細胞を識る領域 細胞機能制御 ・細胞機能の発現解明 ・分子動態計測技術 ・細胞内分子制御	**細胞機能制御メカニズム** 細胞内分子レベルでの免疫制御基本原理／新規の免疫細胞の機能制御法開発 **分子動態計測技術(多分子・多次元イメージング技術開発)** 免疫分子・細胞の時空間的動態計測基盤技術開発 **細胞内分子制御(分子ネットワークの法則)** 免疫系ネットワークの法則性を考慮した免疫制御技術を開発	・細胞機能発現機序 ・多分子・多次元イメージング技術開発 ・分子ネットワーク法則
免疫系を制御する領域 免疫系制御 ・免疫ネットワーク制御 ・免疫系破綻の要因解明 ・免疫系制御機構解明	**免疫系制御メカニズム** 1）消化管免疫機序解明 2）免疫系ネットワークの法則性を考慮した免疫制御技術 **免疫系破綻要因の解明** 1）アトピー性皮膚炎発症機序、2）亜鉛による自己免疫疾患抑制機序、3）抑制T 細胞による自己疾患抑制機序、4）免疫不全症原因遺伝子特定で進展	・免疫・アレルギー疾患発症機序解明 ・免疫・アレルギー制御法・制御技術開発
基礎から応用へのバトンゾーンの領域 ・免疫系ヒト化マウス開発 ・臨床研究ネットワーク構築	**実用化に向けた、従来に無い要素技術・基盤技術** 1）第3世代ヒト化マウス（ヒトHLA遺伝子を発現）の開発 2）ヒト白血病幹細胞を標的にした治療基盤技術：白血病幹細胞特異的薬剤スクリーニング開始 3）iPS技術応用：リンパ球からのiPS化 **ミッション達成のための臨床研究連携** 1）理研ジェフリー・モデル原発性免疫不全症センターによる臨床ネットワーク・アジア「PID Asian Network (PAN)」の構築とアジア連携 2）国内ネットワークを利用したオープンラボ（アナフィラキシー、コホート、食物アレルギー）開始	・ヒト免疫アレルギー疾患病態解析基盤構築 ・ヒト免疫アレルギー疾患統合データベース
医療への応用の領域 ・スギ花粉症ワクチン開発 ・アジュバント免疫細胞療法	**花粉症：** 1）理研・企業・大学連携による花粉症ワクチン2段階開発方式の実用化開始 2）アナフィラキシーショックを起こさないスギ花粉症ワクチンの開発開始 **アジュバント免疫細胞療法：** 1）新規概念によるアジュバント細胞療法の長期効果メカニズム解明2) iPS細胞からのNKT細胞分化に成功/in vivoで抗腫瘍活性証明	・アレルギーワクチン開発 ・免疫細胞療法の臨床応用

その詳細は次の2枚に述べておりますが、ここでは6頁にまとめた想定外の成果に付いて説明させていただきます

評価項目：I-2-(4)　免疫・アレルギー科学総合研究

成果一覧(1/2)

平成22年度計画	計画に基づく成果	想定外の成果 （計画を上回る成果／中期計画外の成果）
（4）免疫・アレルギー科学総合研究 **①免疫細胞を識る領域** 平成22年度においては、免疫細胞の時空間一分子解析を進め、、免疫受容体刺激から機能発現に至る細胞内制御経路を解析する。また、抗原提示に関わる制御機構、及びそれに伴う担当免疫細胞の分子制御システムを解明する。 免疫細胞の機能発現については、エピジェネティック（ゲノム自身の変異以外のメカニズムで遺伝子の発現に影響を与える現象）な制御を含めた細胞系列決定、細胞分化を制御する転写因子の伝達経路（カスケード）を明らかにし、さらに、突然変異等のゲノム変化による免疫細胞の多様な機能の獲得機構を解明する。	1. 細胞系列決定、細胞分化制御：ES 細胞維持に必須なクロマチン構造制御の分子機構を解明。 2. 胸腺内ヘルパー/キラーT 細胞分化決定を制御する転写ネットワークを明らかにした。 3. 免疫細胞の時空間−分子解析：免疫細胞初期活性化を抑制するフィードバック機構を解明。 4.炎症反応核内因子活性化と抑制の時空間制御機構を明らかにした。 5.感染防御に関与するキラーT 細胞活性化に内在性Hsp90が必要である事を同定。 6. これまで不明であった免疫記憶B細胞に発現する転写因子を同定。 7. Erkキナーゼが抗体産生細胞への分化に必須である事を明らかにした。	計画を上回る成果 〇.シグナル伝達機構の数理モデル化を行い、細胞分化を引き起こす普遍的な分子回路を同定した。 〇生体内イメージング技術開発に伴い，抗体遺伝子突然変異の誘導に関わる微小環境形成の時空間な動態を世界で初めて可視化することに成功。ゲノム変化による免疫細胞の多様な機能の獲得機構の場がより明確に理解される。 〇T細胞発達分化への運命決定において重要となる新規遺伝子「Bcl11b」を発見。
②免疫系を制御する領域 平成22年度は、自己免疫やアレルギー疾患の制御に関わる樹状細胞、貪食細胞、NKT細胞（自然免疫系と獲得免疫系をつなぎ、それらの機能を増幅する細胞）さらには抑制性T細胞（免疫反応を終わらせる指令を出す細胞）の発生・分化及びこれら細胞の免疫制御機能に関わる基本原理を解明する。さらに、アレルギーや炎症性疾患発症機構と免疫応答制御機構の破綻に関わる原因を解明する。	1.炎症性T細胞亜集団であるTh17細胞の分化の制御にLIM蛋白ファミリーが関与する事を発見。 2.亜鉛がTh17細胞の分化に重要なStat3のリン酸化を抑制し、自己免疫疾患を抑制することを解明。 3.自己免疫応答制御に重要な役割りを果たす制御性T細胞亜群を同定。 4.表皮恒常性維持の機能異常がアトピー性皮膚炎の発症要因となることを明らかにした。 5. T細胞アレルギー反応にかかわるGATA-3依存性分子機構を解明した 。 6. 制御性樹状細胞特異的機能分子はアレルギー喘息に対して防御効果を有することを明らかにした。 7. 抗がん作用を増強する人工アジュバントベクター細胞を開発した。 8.免疫・アレルギー疾患の正確・迅速な診断と治療を実現するために、ゲノム科学的アプローチを活用可能とする情報基盤の改良を行った。	計画を上回る成果 〇環境に対応する腸管免疫応答解析の過程で果糖トランスポーター遺伝子を持つビフィズス菌のみが効率的に産生する酢酸に依存する腸粘膜上皮保護作用が、マウスO157感染死を予防することを世界で初めて明らかにした。この想定外の発見は感染防御の新しい基盤技術と基本原理確立に大きな寄与となる。 〇腸管免疫応答解析の過程で主役であるIgA抗体産生が腸内細菌とレチノイン酸で誘導される事を発見。 〇抗がん免疫に関わる免疫反応の解析の過程で、CD169陽性マクロファージ亜群が癌特異的キラーT細胞の活性化に主要な役割を担うことを明らかにした。免疫賦活・制御法の確立に新たな基盤を開いた。

評価項目：I-2-(4)　免疫・アレルギー科学総合研究

成果一覧(2/2)

平成22年度計画	計画に基づく成果	想定外の成果 （計画を上回る成果／中期計画外の成果）
③基礎から応用へのバトンゾーン 平成22年度は、、マウス環境下でのヒト免疫造血系を再構築した免疫系ヒト化マウスの創出を加速させ、高度なヒト造血・免疫環境を付与したヒト化マウスを迅速に創出するための技術を開発する。原発性免疫不全に関しては、症例数を増やすことにより、国内大学、病院間の情報ネットワーク体制を発展させるとともに、アジア地域との疾患情報ネットワーク構築のために免疫不全症データベーを整備する。	1.免疫系ヒト化マウスの確立：HLA class I 分子(HLA A02)および日本人に最も多い(HLA A2402)を発現する免疫ヒト化マウスを作製した。またヘルパーT 細胞選択と機能成熟に必要なHLA class II 分子について、DRA, DRB を発現する免疫不全マウスを作製中である。 2.原発性免疫不全(PID)に関する大学及び病院間の情報ネットワーク：全国130箇所を超える医療施設から、640例のPIDJへの症例登録。臨床検体から200検体について疾患原因と考えられる遺伝子変異を検出。米国Jeffrey Modell　Fundationから支援された理研ジェフリー・モデル免疫不全症研究・診断センターは厚生労働省研究班と協同で、免疫不全症の早期発見のための啓蒙活動を全国規模で行った。	計画を上回る成果 〇新たに作製された第三世代ヒト化マウスにおいて、感染ウイルス(EBV)特異的な機能的なキラーT細胞の発達維持が認められた。 　このモデルマウスの開発は、ヒトウイルス感染後の免疫動態の理解、病因の解明、開発されたワクチンのヒト免疫への有効性評価を可能とし、当該分野の発展に大きく貢献する。
④医療に応用する領域 平成22年度は、、スギ花粉症に対する新規治療法開発研究では、遺伝子工学を用いてワクチンの基盤研究を進行させるとともに、アナフィラキシーショックを起こさないワクチンを実用化するために、企業と共同研究を進め、非臨床でスギ花粉症治療薬の有効性を確認できる体制を確立する。がんに対する免疫細胞療法においては、術後肺がん、上顎咽頭がんを対象とした細胞療法を行い、効果的なバイオマーカーを探索して、新規アジュバント免疫細胞療法（がん免疫系を活性化してがんの死滅を図ることで、副作用を抑えながらがん細胞を攻撃する療法）を確立する。また、白血病の根治治療を目指し、創薬に向けた研究基盤の構築に着手する。	1.スギ花粉症ワクチン開発：医療への応用促進に向け臨床試験連携体制(2段階開発方式)を構築し、開発スキームを明確化、理研・企業・大学との連携体制で進めている。平成22年度は、鳥居薬品(株)との共同研究契約を締結、製品化に向けた取り組みを開始。工業化に耐えうる生産技術、精製方法を理研生命分子システム基盤研究領域（SSBC）の協力のもと開発した。 2. 23例の進行肺がんを対象にNKT細胞標的アジュバント療法の第2相試験を実施。全症例生存期間中央値は16.8ヶ月で、分子標的薬の10ヶ月に比べ優位であった。腫瘍内にNKT細胞が50−60倍にも浸潤し、腫瘍内NKT細胞は大量のIFNgを産生し、活性化され続けている事が明らかにされた。	計画を上回る成果 〇抗がん効果を発揮するNKT細胞だけを作ることに世界で初めて成功：抗がん効果を発揮するNKT細胞からiPS細胞を作ることに世界で初めて成功し、さらに，世界で初めてiPS細胞からNKT細胞だけを大量産生できる基盤技術を確立した。 〇ヒト白血病根治治療は人類の夢であった。ヒト化マウス病態モデルを用い白血病幹細胞に特異的に発現する標的分子の同定に成功した。白血病幹細胞の根絶を可能とする分子標的医薬の開発を目指し、キナーゼ阻害剤のスクリーニングを創薬基盤プログラムの支援のもと着手し、白血病幹細胞の細胞死を評価するために必要なアッセイ系を確立した。

評価項目：I-2-(4) 免疫・アレルギー科学総合研究

特筆すべき業績等（想定外に得られた研究成果）

(1) 第1の戦略目標である新しいパラダイムの発見：

新しい研究領域・新しい融合研究を開拓

1.未来領域としての消化管粘膜免疫研究で新しい発見：

1) ビフィズス菌が腸管出血性大腸菌O157による感染死を予防する機序を世界で初めて解明した。この成果は、ビフィズス菌が単に善玉菌であるという意義を明らかにしただけでなく、病原菌の作用を防御する機序をも明らかにした事で*Nature*にも掲載された。

2) 腸管IgA抗体産生には腸内細菌抗原だけでなく、レチノイン酸が必要である事を世界で初めて解明した。**この成果は、IgGなど全身性に作用する抗体産生機序**と、消化管という絶えず大量の細菌にさらされている環境での抗体産生機序が**異なる事を示した**論文であり、**今後の消化管免疫研究に大きなインパクトがあり、***Immunity***に掲載された。

2. 一分子・一細胞可視化技術の開発：T細胞受容体**シグナル**の時空間**制御機構**を解明（*Immunity*）／**B細胞記憶獲得過程における時空間的動態**（*Immunity*）**を世界で初めて可視化**、極めて大きなインパクトである。

3.細胞機能決定の普遍的な分子シグナル伝達機構として：これまで「正のフィードバック（経路上流の分子を活性化すると、そのシステムは増幅装置として働く）」と「相互阻害（相手を阻害し、自分が進むという系）」モデルが知られていたが、今回「AND-gate（2つの条件が同時に必要となる系）」モデルを提唱：**生死などの生命現象を説明する数理基本モデルを提唱し、その波及効果は大きく**（*Cell*）*に掲載された。*

従来にない免疫原理や機能の解明

1.免疫機能制御に関する想定外成果としては：T細胞分化の運命決定に重要な新規遺伝子「Bcl11b」および**アレルギー機能分化**に必須の「E4BP4」を発見した。これらの遺伝子は、造血系とT細胞系列への分岐、さらにはアレルギー機能決定に重要な転写因子であり、**再生医療、アレルギー制御のための創薬に貢献**が期待できることから高く評価でき、*Science, Nature Immunology*にも掲載された。

(2) 基盤技術開発：実用化に向けて、従来に無い要素技術・基盤技術の確立に貢献

1.第三世代ヒト化マウス開発に成功：ヒトの免疫反応が誘導可能なマウスを開発した。この成果は、患者を用いなくとも病態解析可能、治療薬投与前に効果・安全性を確認、ヒトへの病原性ウイルス感染実験・ワクチン開発等への有用性は計り知れない。

2.iPS技術を利用した新しいがん治療法（自然免疫系と獲得免疫系を活性化し、**がんの種類を問わず治療可能な治療法**）の標的であるNKT細胞を大量に作ることに世界で初めて成功（*JCI*）。iPS細胞治療の実用化が進み**社会的波及効果の大きい技術開発に成功**。

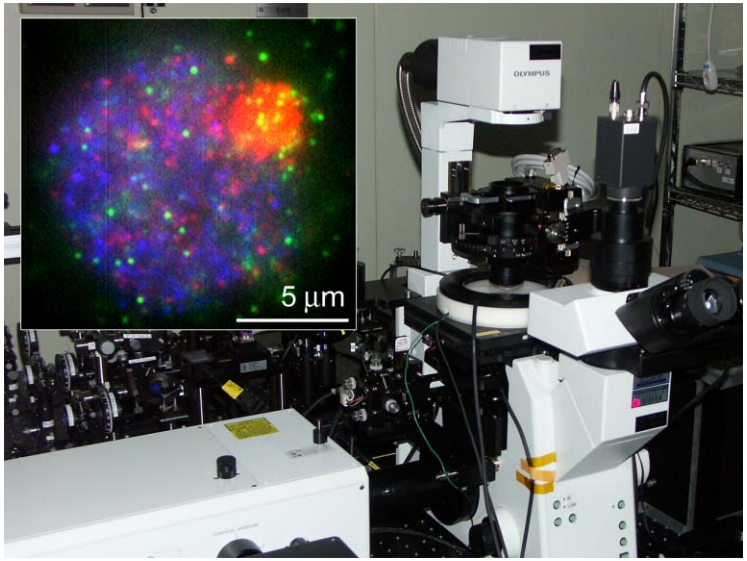
(3) 医療への応用：社会的課題の解決に貢献

1.スギ花粉症ワクチン開発において連携体制(2段階開発方式)を構築し、**鳥居薬品(株)との共同開発契約を締結**、製品化に向けた取り組みを開始し、特に工業化に耐えうる生産技術、精製方法を開発。これは理研が行ってきた**スギ花粉症ワクチン開発が商業化段階へ進んだ**ということで、社会への波及効果を極めて高い。

2.NKT細胞標的アジュバント療法を高度医療に申請。これは理研・千葉大が行ってきた細胞療法が**混合診療可能な治療**へ進むということで、社会への波及効果を極めて高い。

新しいパラダイムの発見：新しい研究領域・新しい融合研究を開拓

理研オリジナル：1分子顕微鏡を開発し、「生きた細胞の膜から核内まで」一分子動態の解析が可能に

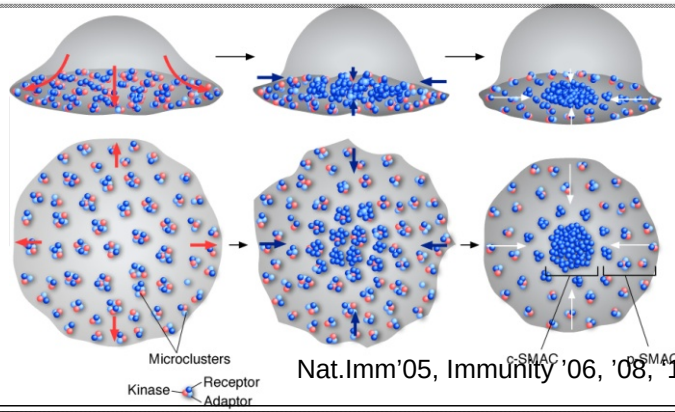


生きた細胞での1分子動態計測（Total Internal Reflection Fluorescence Microscopy : TIRF and Highly inclined and laminated optical sheet: HILO) (Tokunaga, Sogawa et al. Nature methods 2008)

開発者徳永UL　2011年　文部科学大臣表彰　科学技術賞

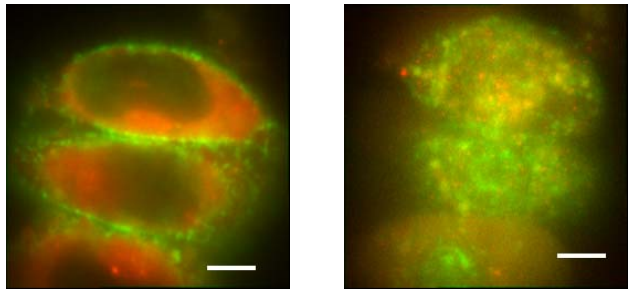
2光子顕微鏡 「生体での1細胞動態計測」

細胞膜：受容体活性化最小単位であるミクロクラスター発見



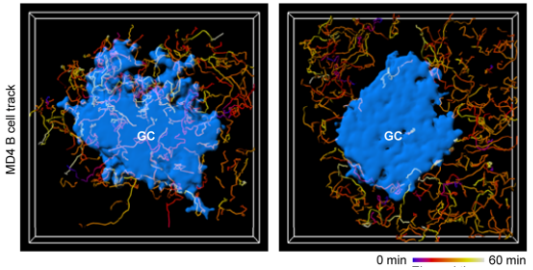
Nat.Imm'05, Immunity '06, '08, '10

細胞内：細胞質から核へのシグナル伝達の分子動態解析成功



炎症反応分子（赤）と収束制御分子（緑）の経時的1分子動態
（左：刺激前、右：刺激後60分）

生体内：免疫記憶成立の細胞動態解析に世界初の成功

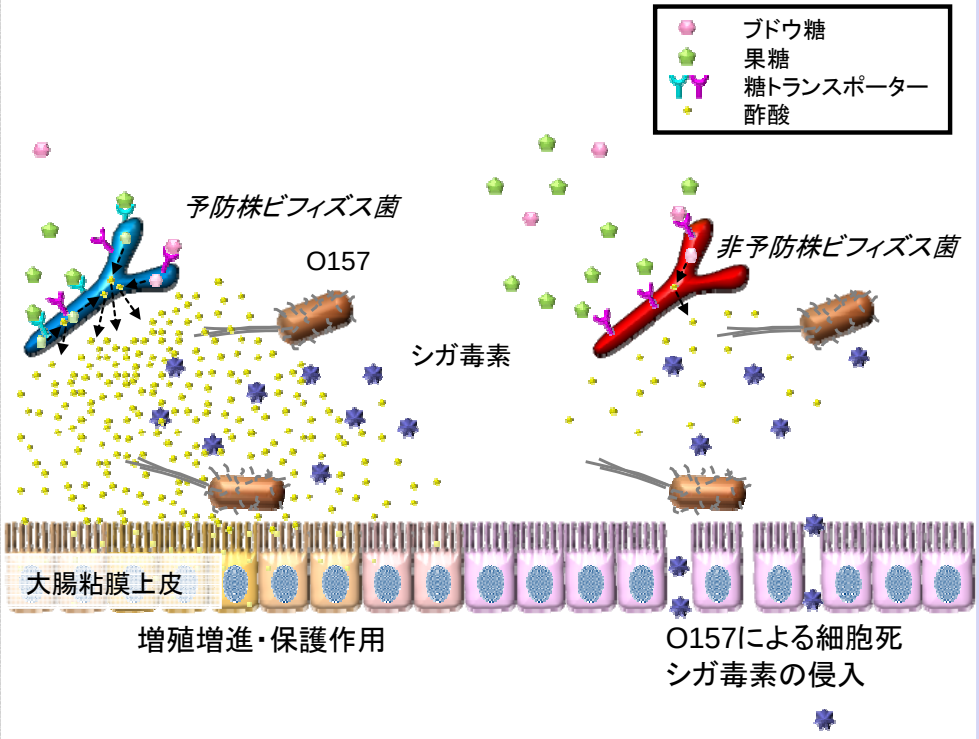


Okada et al.
Immunity 2011
(胚中心（青）へのB細胞移動の軌跡（左：野生型、右：BCL6機能不全）

新しいパラダイムの発見：新しい研究領域・新しい融合研究を開拓

ビフィズス菌の作る酢酸がO157感染を抑止することを発見

腸内善玉菌（プロバイオティクス）の作用機構の一端を解明
(*Nature* 2011)

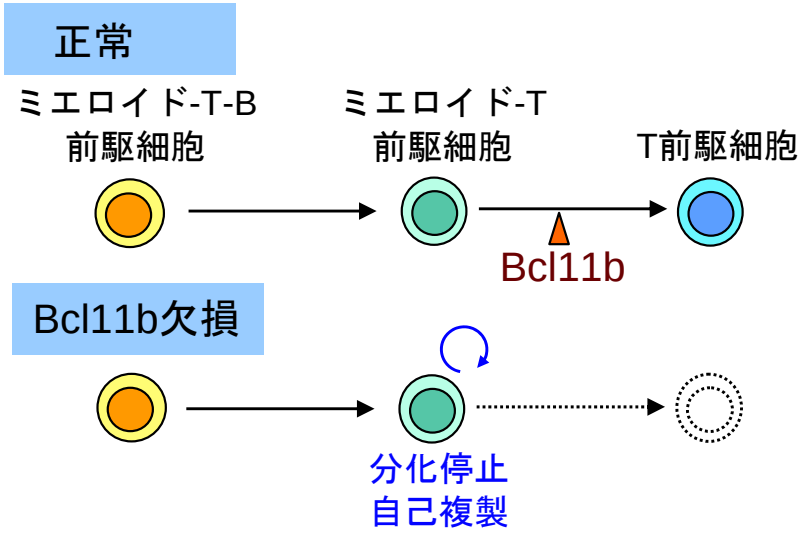


予防株は果糖を利用して腸粘膜上皮の保護に十分な量の酢酸を産生するため、O157による炎症や感染死を予防する。

非予防株は果糖トランスポーターを持たないため、十分量の酢酸を産生できず、O157により腸粘膜上皮が細胞死を起こし、毒素が体内に侵入する。毒素によるマウスの感染死を引き起こす。

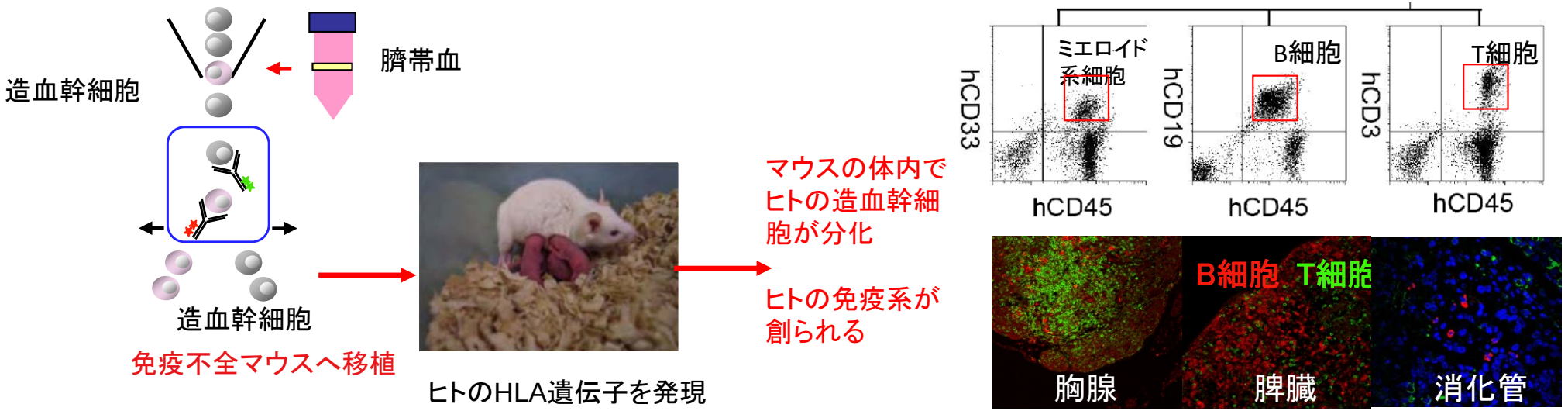
T細胞になるという運命決定を支配するマスター遺伝子を同定

転写因子Bcl11bがないとT細胞になれない
(*Science* 2010)



基盤技術開発：実用化に向けた基盤技術の確立に貢献

免疫系ヒト化マウス：ヒト免疫反応をマウスの中で再現



生体と同じ様に免疫反応誘導が可能に

- マウス体内でヒト免疫系を創る事に成功
- 患者を用いなくとも病態解析が可能
- 患者治療薬投与前に効果を確認
- 新薬の安全性・有効性を確認できる
- ヒト病原性感染症の感染実験が可能

基盤技術開発：社会的課題の解決に貢献

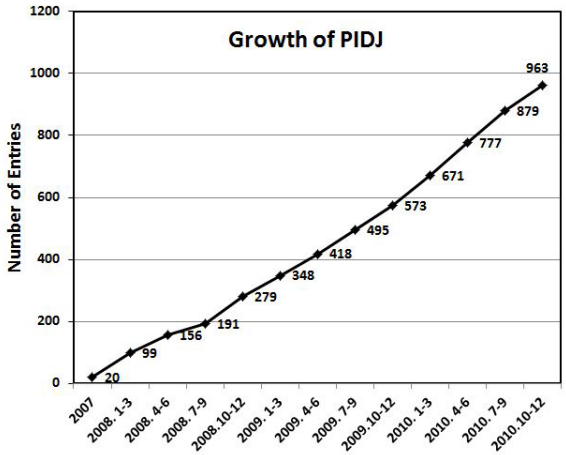
原発性免疫不全症ネットワーク(PIDJ)

海外ネットワーク

アジア・オセアニア9カ国と連携

アジアPID会議の継続と発展
（アジア小児科学会議との連携）

Resource of Asian Primary Immunodeficiency Disease (RAPID)の開設　年間12,300アクセス



PIDJ: PID統合情報データベース
（セキュリティ担保）
登録症例数は1000を突破。2010年度には130の医療施設から640の症例登録。
これまでに640症例の遺伝子解析で、200例について疾患原因遺伝子を特定。
そのうち60は新規遺伝子変異。

Jeffrey Modell Foundation

国内ネットワーク

早期診断早期治療，病態の解明
患者/国民へ還元、臨床医の啓蒙

RCAI-Jeffrey Modell PID診断研究センター

情報統合化

PIDJ

匿名化総合情報

臨床アーカイブ

匿名化臨床情報
臨床検体

ヒトゲノミクス解析データ
免疫細胞解析データ
病態モデル解析データ

診断技術の一元化、治療法開発

基盤研究：臨床医との連携
遺伝診断技術の開発
不明疾患の診断基準作製
PID病態をヒト化マウスで再現に成功

市中病院

専門医によるアドバイス
匿名化総合情報の共有

プラットフォーム参加13大学
北大、東北大、京大、九大、信州大
富山大、金沢大、名古屋大、広島大
防衛医大、東京医科歯科大
宮崎大、岐阜大

検査項目 request

解析結果

DNA

解析結果

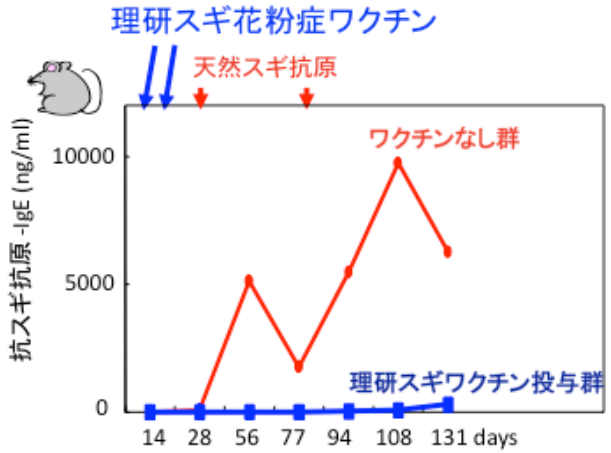
遺伝子解析

Kazusa DNA Research Institute
かずさDNA研究所

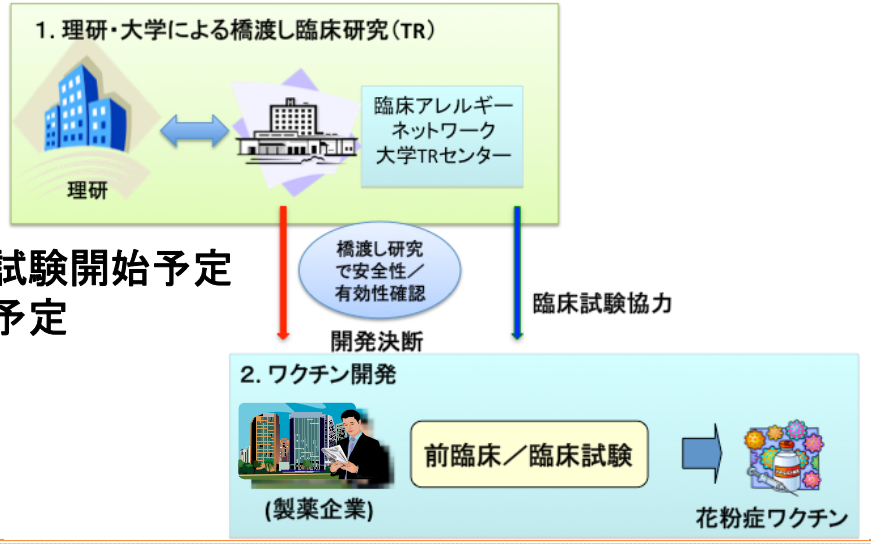
医療への応用：社会的課題の解決に貢献

スギ花粉症ワクチン開発（理研TR第一号）

2010年
鳥居薬品(株)と連携開始

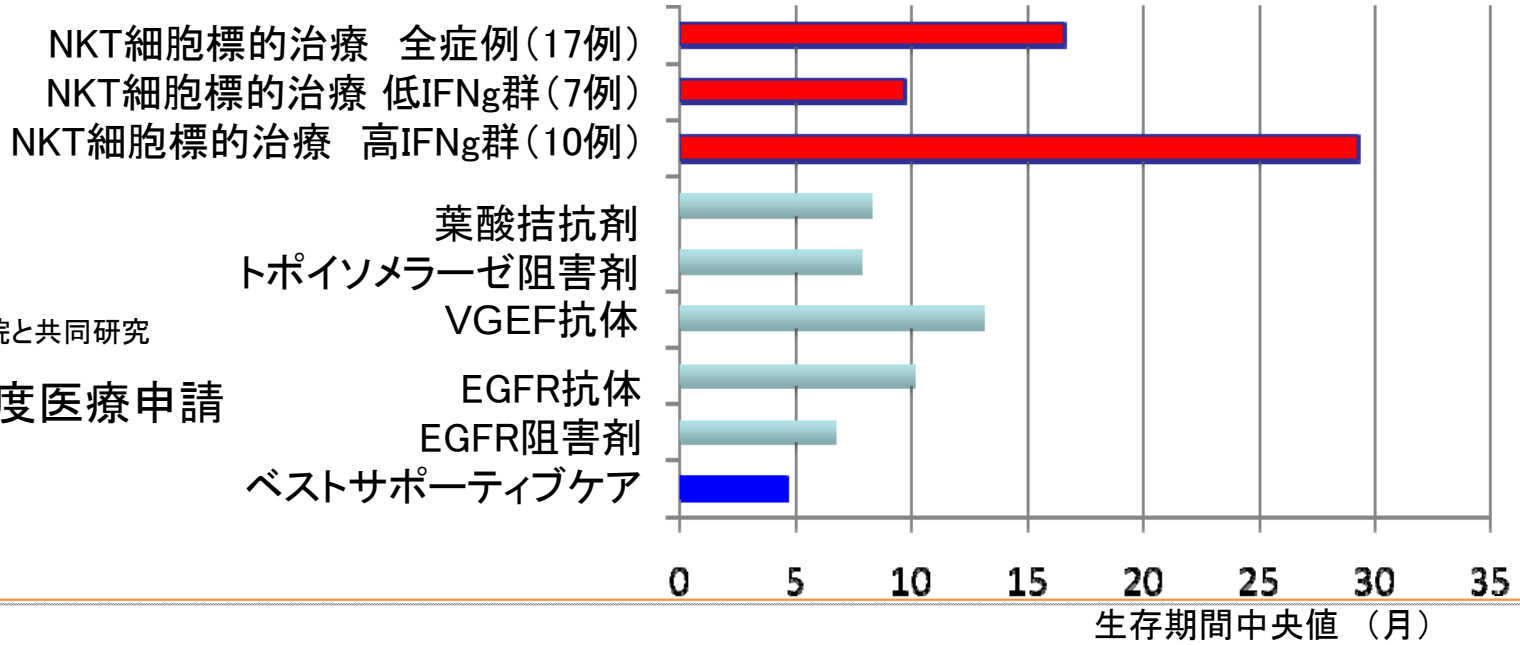


ユニークなワクチン開発2段階スキーム



2013年　臨床試験開始予定
2018年　上市予定

新しい概念に基づくNKT細胞標的療法 進行性肺がん患者(IIIB、IV期、再発)に対する第2相臨床試験



千葉大学病院と共同研究

2011年高度医療申請

研究業績と世界ランキング

Journals	IF(2009)	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nature	34.5		2	1	1	2	1
Nature Genetics	34.3			1	2	1	
Nature Rev Immunol	32.2		1	1	1		
Cell	31.2			1			1
Science	29.7	2		1	1		3
Nature Biotechnol	29.5			2		1	
Nature Medicine	27.1	1		1			
Nature Immunology	26.0	2	2	5	6	5	4
Cell Stem Cell	23.6						2
Immunity	20.6	3	2	3	7	2	4
Nature Cell Biology	19.5			1		1	
Nature Methods	16.9			1			
J Clin Invest	15.4	1	2	5	1	3	3
J Exp Med	14.5	6	5	5	5	4	6
Developmental Cell	13.4						1
Curr Opin Immunol	10.9		1		3	1	1
Blood	10.6	5	4	7	3	6	5
Immunol Rev	10.1			1	1	2	2
J Cell Biol	9.6	2		2		1	1
ProNAS	9.4	7	3	2	6	1	5
Semin Immunol	9.2						1
EMBO Journal	9.0		6			2	1
Nucleic Acids Res	7.5				3		2
Arthritis Rheum	7.3			2			1
Lab Chip	6.3						1
Mol Cell Biol	6.1	4	3	7	1	2	2
J Immunol	5.6	15	20	9	6	13	10
Other Journals		75	75	61	65	57	57
Total		123	126	119	112	104	114

約 30%の論文はIF 10以上の論文に掲載

2010年度は、15論文が Science、Cell、Natureの関連誌に掲載

免疫領域の平均引用率 (Citation per paper)は**理研42.39**
指標＝全引用数/全論文数
(Thomson Essential Science Indicators 2011年5月現在)
論文数300以上の研究機関を「理研と同規模以上」として抽出すると、平均被引用率でのランキングは世界10位

免疫分野論文数300以上の研究機関	平均引用率	引用数	論文数
JST	85.39	33,472	392
OSAKA UNIV	55.27	53,497	968
ROCKEFELLER UNIV	54.27	22,032	406
KYOTO UNIV	46.00	26,542	577
YALE UNIV	45.18	52,093	1,153
SCRIPPS RES INST	43.33	30,631	707
LA JOLLA INST (LIAI)	42.95	20,486	477
WALTER & ELIZA HALL INST	42.89	13,767	321
SLOAN KETTERING CANC CTR	42.54	13,911	327
RIKEN	42.39	17,719	418
BRIGHAM & WOMENS HOSP	42.09	31,107	739
UNIV CALIF BERKELEY	41.23	15,669	380
WASHINGTON UNIV	39.28	39,202	998
UNIV LAUSANNE	38.44	16,758	436
TECH UNIV MUNICH	38.09	16,948	445
STANFORD UNIV	37.53	37,157	990
NIAID	36.51	72,099	1,975
HARVARD UNIV	36.31	135,337	3,727
UNIV CHICAGO	35.78	17,891	500
NEW YORK UNIV	34.87	22,563	647

特筆すべき業績等（センター等のマネジメント等）

ミッション遂行のための連携

1) 国内外研究ネットワーク

1.原発性免疫不全症の遺伝的要因を系統的に探索するパイプラインを構築：**[国内連携]** 厚労省研究班13大学、かずさDNA研究所と連携：平成22年度症例登録数640、疾患遺伝子の特定200検体。**[海外連携]** 理研ジェフリー・モデル原発性免疫不全症センターによるアジア臨床アジアネットワークPID Asian Network (PAN)の構築。年間12,300アクセス。原発性免疫不全患者640症例の遺伝子解析で、疾患原因と考えられる**新規60遺伝子変異**を検出 するなど、**科学的にも国内外にも大きな波及効果**を認めた。

2.臨床アレルギーネットワーク／アレルギーオープンラボ：7大学、国立病院機構相模原病院、神奈川県立こども医療センター、国立成育医療センター:**アレルギーコホート研究、食物アレルギー、アナフィラキシーショック機序等課題解決型研究**に取り組んだことにより、基礎研究と臨床研究を繋ぐ重要なプラットフォームとなり、**理研一大学連携が明らかに強化**された。

3.細胞治療臨床研究：千葉大学と臨床共同研究／NKT細胞標的治療法を高度医療申請：混合診療の道が開け患者救済に前進

4.オープンラボラトリー制度による戦略研究推進：システムズバイオロジーオープンラボ8名：**数学系と生命系との融合領域**課題開拓（東大、早稲田大、東工大、理研BSI）などの戦略研究推進した事により、理研と大学との間で新しい融合領域および人材育成に大きな効果を生み、**融合領域リーダー育成プログラムの新たな設置に繋がり波及効果は大**であった。

5.国際共同研究プログラム:　RCAIのサポートにより、積極的な海外研究者との質の高い共同研究と質の高い論文発表につながり、若手研究者の質の向上につながっている（H22年度Nature Immunology2010）

2) 内外研究者・学生教育・研究体制

1.ハーバード大学サマープログラム：ハーバード大学生3名を受入れ、RCAIで講義と実習を行う事で、ハーバード大学の正式単位に認定できる様になり、希望学生の競争率が増え、学生に大きなインパクトがあった。**卒業後研究機関等で日本を活躍舞台にする例がでている。**

2.国際サマープログラム:平成22年度141名応募：24カ国から42名を選抜、競争倍率3.3倍、**国際的に最も注目されているプログラム**になり、世界的な波及効果を認めている。

3) 支援ネットワーク

1.東北地震救済支援協力：**RCAIが中心となって**，免疫学会・国際研究機関(MPI, LIAI, INSERM, Pasteur, Jackson)と協力／当座資金の援助と研究資材（マウス、ベクター、細胞株）を提供し、被災した東北大学を中心とした大学関係者から感謝の意が示された。特に、**Jackson研究所のマウスを無料で配布できる様に交渉**、了解を得た事は画期的な事である。

優秀な研究者等の育成

1.融合領域リーダー育成プログラムを新たに設置：40歳以下の海外を含む20名応募から3名（幹細胞エージング、計算生命科学、環境エピジェネティクス）選抜。

2.若手リーダー3名が大学教授に転出：（改正TL（大阪大）、鵜殿TL（岡山大）、田中TL（東京薬科大））／H21年は3名／センター設立以来（８年間）教授転出合計9名

評価項目：I-2-(4)　免疫・アレルギー科学総合研究

自己評価

評価　：　S

研究業績：新しいパラダイムの発見に関して数多くの研究成果を生み出し、想定した年度計画の内容を越えて優れた業績を上げている。

1.消化管粘膜免疫研究で二つの特筆すべき貢献: 1) ビフィズス菌が腸管出血性大腸菌O157による感染死を予防する機序を世界で初めて解明した。この成果は、ビフィズス菌が単に善玉菌であるという意義を明らかにしただけでなく、病原菌の作用を防御する機序をも明らかにした事で*Nature*にも掲載された。**2) 腸管IgA抗体産生が腸内細菌とレチノイン酸で誘導**される事を世界で初めて解明した。この成果は、IgGなど**全身性に作用する抗体産生機序**と、消化管という絶えず大量の細菌にさらされている環境での抗体産生機序が**異なる事**を示した論文であり、**今後の消化管免疫研究に大きなインパクトがあり***Immunity*に掲載された。

2.1分子・1細胞可視化技術開発：T細胞**受容体シグナル**の時空間**制御機構**を解明（*Immunity*）／**B細胞記憶獲得過程における時空間的動態**（*Immunity*）**を世界で初めて可視化され、**極めて大きなインパクトを与えた。

3.生死などの生命現象を説明する数理基本モデルを提唱：これまで「正のフィードバック（経路上流の分子を活性化すると、そのシステムは増幅装置として働く）」と「相互阻害（相手を阻害し、自分が進むという系）」モデルが知られていたが、**今回「AND-gate（2つの条件が同時に必要となる系）」モデルを提唱*（Cell）***

4.免疫機能制御に関する想定外成果：**T細胞分化の運命決定**に重要な新規遺伝子「Bcl11b」**およびアレルギー機能分化に必須の**「E4BP4」**遺伝子を発見**した。これらの遺伝子は、造血系とT細胞系列への分岐、さらにはアレルギー機能決定に重要な転写因子であり、**再生医療、アレルギー制御に貢献が期待**できることから高く評価でき、*Science, Nature Immunology*にも掲載された。

社会還元：ヒト応用プラットフォーム構築と医療応用に関して、想定した年度計画の内容を越えて優れた業績を上げている。

1.第三世代ヒト化マウス開発：ヒトの免疫反応が誘導可能なマウスを開発した。この成果は、患者を用いなくとも病態解析可能、治療薬投与前に効果・安全性を確認、ヒトへの病原性ウイルス感染実験・ワクチン開発等への**有用性は計り知れない**。

2.iPS技術を利用した新しいがん治療法（自然免疫系と獲得免疫系を活性化し、**がんの種類を問わず治療可能**）の標的であるNKT細胞を大量に作ることに世界で初めて成功*（JCI）*。iPSの細胞治療の実用化に進み、**社会的波及効果は大きい**。

3.理研で構築した原発性免疫不全症ネットワークにおいて**疾患原因と考えられる60の新規遺伝子変異を検出**し、国内／アジア地域で臨床診断迅速化・病態解明に寄与し、**社会に貢献**。

4.スギ花粉症ワクチン開発において連携体制(2段階開発方式)を構築し、**鳥居薬品(株)との共同開発契約を締結**、製品化に向けた取り組み開始。2013年に臨床試験開始予定。理研が行ってきたスギ花粉症**ワクチン開発が商業化段階へ**進み社会的波及効果は極めて高い。

5.NKT細胞標的療法を高度医療に申請。これは理研・千葉大が行ってきた細胞療法が**混合診療可能な治療へ**進んだということで、**社会波及効果を極めて高い**。

成果の具体的指標：想定した実績を越え、優れた業績を上げている。

1.H22年度論文の約**30%が＞IF10**と極めて評価の高い雑誌に掲載。**Science、Cell、Nature関連誌に15編**

2.Citation index per paper（トンプソン社）(2011年3月)は**42.39** で、論文数300以上の「理研と同規模以上」の研究機関の比較では、平均被引用率での**ランキングは世界10位**

3.教授として輩出H22年度3名／これまでの合計8年間で9名

4.受賞：**平野俊夫GD日本国際賞受賞／徳永UL文部科学大臣表彰科学技術賞受賞**