



国立大学法人 大阪大学  
微生物病研究所

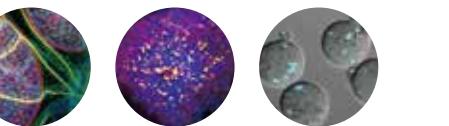
2017-2018

国立大学法人 大阪大学  
微生物病研究所

2017-2018



国立大学法人 大阪大学  
微生物病研究所



2017-2018



発行>  
大阪大学微生物病研究所広報委員会

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1  
Tel: 06-6877-5111 (代表)・06-6879-8357 (広報室)  
e-mail biken-pr@biken.osaka-u.ac.jp

<http://www.biken.osaka-u.ac.jp>



# RIMD

Research Institute for Microbial Diseases

国立大学法人 大阪大学

## 微生物病研究所

大阪大学微生物病研究所は微生物病をキーワードに、  
病原体や感染症、免疫、がん研究において  
基礎生物学分野における研究を牽引してきました。  
2010年以降は文部科学省 共同利用・共同研究拠点として  
生物学分野の研究活性化に広く貢献しています。



## Message from the Director 所長挨拶

大阪大学微生物病研究所は、微生物病の学理を明らかにすることを目的に、大阪大学で最初の附置研究所として、1934年(昭和9年)に設置されました。その後、80余年にわたり、感染症学、免疫学、腫瘍学等の基礎研究の発展を牽引し、新たな病原微

生物の発見とその発症機構の解明、さらに、これらの研究成果を基にしたワクチンや診断法の開発を通して、感染症の征圧に大きく貢献してきました。また、病原微生物の研究を進める中で、がん遺伝子や細胞融合現象の発見、自然免疫機構の解明など、生命科学の発展に極めて大きな足跡を残してきました。

本研究所の最先端研究は、最新鋭の共通研究施設によって支えられています。特に2010年からは文部科学省から共同利用・共同研究拠点として認定され、本研究所の研究資源を研究者コミュニティに広く解放し、感染症研究の進展を支援しています。加えて、本研究所の教員は医学系研究科、生命機能研究科、理学研究科、薬学研究科を兼任し、国内外から多くの大

学院学生を受け入れ、時代を担う優秀な人材の育成に努めています。

1980年にWHOは天然痘の根絶を高らかに宣言し、20世紀中に人類は感染症を征圧できると誰もが信じていました。しかしながら、2003年の重症急性呼吸器症候群(SARS)の流行で事態は一変し、人々は感染症研究の重要性に気づかされました。その後も、インフルエンザ、 Dengue熱、エボラ出血熱、多剤耐性菌等の感染症の恐怖に人々は晒され続けています。

本研究所は、これまでの輝かしい実績を継承しながら、病原微生物学、免疫学、腫瘍学、発生学、細胞生物学等の基礎研究の発展に貢献するとともに、次世代の研究領域を開拓し牽引する、高い志を持った国内外の研究者の育成に注力したいと考えています。

大阪大学微生物病研究所  
所長

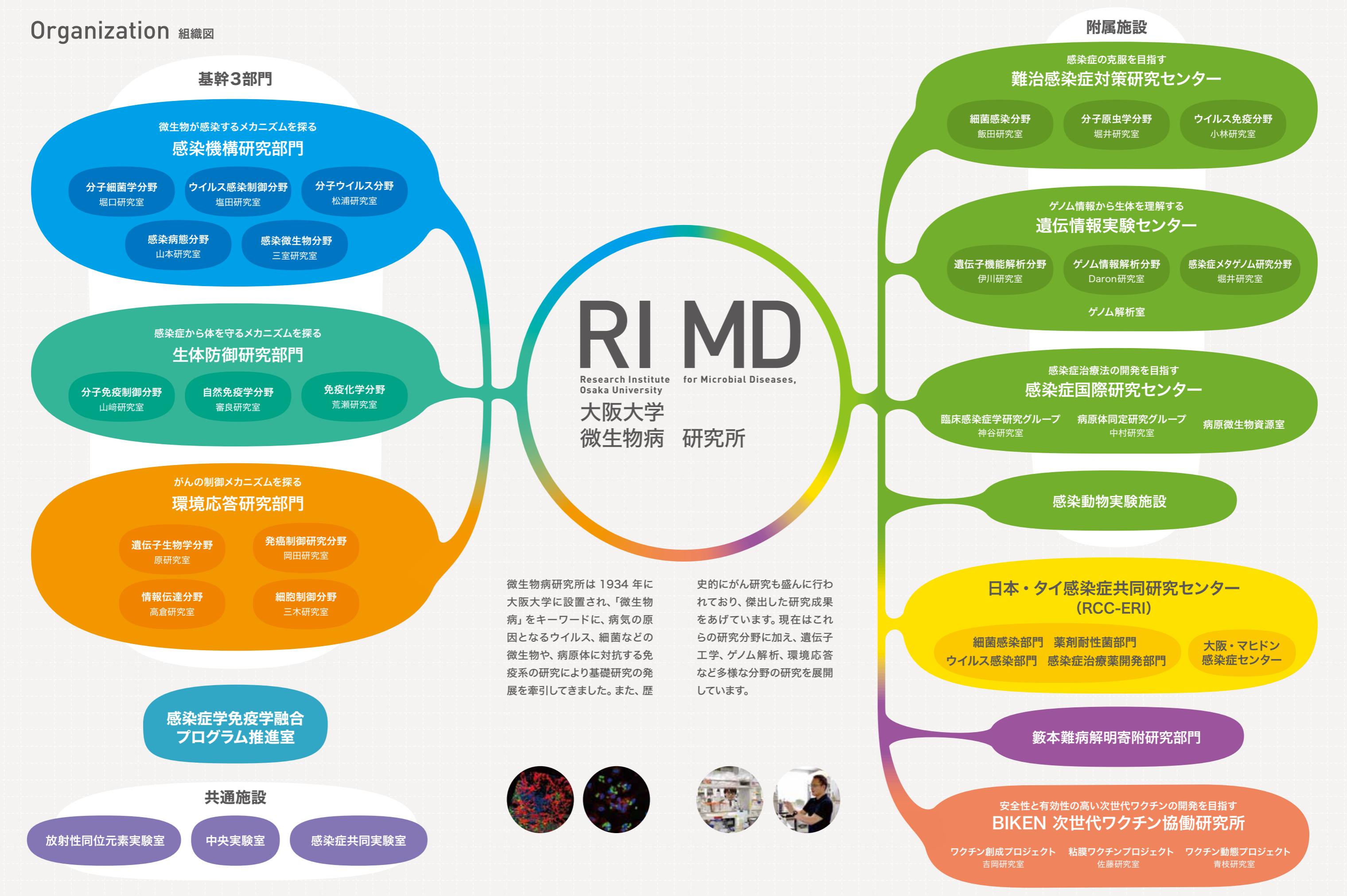
松浦 善治



## Contents

● 組織図	4
● 感染機構研究部門	6
分子細菌学分野	
ウイルス感染制御分野	
分子ウイルス分野	
感染病態分野	
感染微生物分野	
● 热帯感染症医師研修	15
● 生体防御研究部門	16
分子免疫制御分野	
自然免疫学分野	
免疫化学分野	
● 環境応答研究部門	22
遺伝子生物学分野	
発癌制御研究分野	
情報伝達分野	
細胞制御分野	
● 遺伝情報実験センター	30
遺伝子機能解析分野	
ゲノム情報解析分野	
感染症メタゲノム研究分野	
ゲノム解析室	
● 難治感染症対策研究センター	38
細菌感染分野	
分子原虫学分野	
ウイルス免疫分野	
● 感染症国際研究センター	43
臨床感染症学研究グループ	
病原微生物資源室	
● 篠本難病解明寄附研究部門	46
● 日本・タイ感染症共同研究センター	48
細菌感染部門	
ウイルス感染部門	
薬剤耐性菌部門	
感染症治療薬開発部門	
大阪・マヒドン感染症センター	
● BIKEN次世代ワクチン協働研究所	54
ワクチン創成プロジェクト	
粘膜ワクチンプロジェクト	
ワクチン動態プロジェクト	
● 感染動物実験施設	58
● 感染症学免疫学融合プログラム推進室	59
● 共通施設	60
● About RIMD	62
● LIFE at 微研	68
● 微研で学びたい学生の皆さんへ	70

# Organization 組織図



## 感染機構研究部門

### 分子細菌学分野

Department of Molecular Bacteriology

病原性細菌には、我々の体に感染すると発熱や炎症などの一般症状のほか麻痺や痙攣、咳発作や表皮剥脱、骨形成不全などの特異な病態を引き起こすものが存在します。細菌はこのような病態をなぜ引き起こすのでしょうか。また、このような病態はどのようにして起きるのでしょうか。分子細菌学分野では「細菌感染の特異性」をキーワードに、病原細菌の感染戦略や宿主特異性および特異病態の解析を通じて、感染と感染症の全貌解明を目指して研究を進めています。

**堀口 安彦 教授**  
Prof. Yasuhiko Horiguchi

#### Profile

1987年大阪府立大学大学院農学研究科修了、博士号（農学）取得。同年社団法人北里研究所研究员を経て1990年より大阪大学微生物病研究所研究员。1992年同研究所助手、1998年助教授。2001年より現職。



#### Publication

(1) The bvg-repressed gene brtA, encoding biofilm-associated surface adhesin, is expressed during host infection by *Bordetella bronchiseptica*. Nishikawa S., et al. *Microbiol Immunol* (2016) 60: 93-105.

(2) Polymorphisms Influencing Expression of Dermonecrotic Toxin in *Bordetella bronchiseptica*. Okada K., et al. *PLoS ONE* (2015) 10:e0116604.

(3) Swine Atrophic Rhinitis Caused by *Pasteurella multocida* Toxin and *Bordetella* Dermonecrotic Toxin. Horiguchi Y. *Curr Topics Microbiol Immunol* (2012) 361:113-29

(4) Crystal structure of *Clostridium perfringens* enterotoxin displays features of beta-pore-forming toxins. Kitadokoro K., et al. *J Biol Chem* (2011) 286:19549-55.

(5) Characterization of the membrane-targeting C1 domain in *Pasteurella multocida* toxin. Kamitani S., et al. *J Biol Chem* (2010) 285:25467-75.

(6) *Clostridium perfringens* enterotoxin interacts with claudins via electrostatic attraction. Kimura J., et al. *J Biol Chem* (2010) 285:401-8.

#### Staff

助教：新澤 直明／助教：平松 征洋／特任研究員：篠田 典子／  
大学院 修士課程 2・博士課程 3

### 病原体微生物の感染機序を明らかにする

百日咳をおこす百日咳菌 (*Bordetella pertussis*)、気管支敗血症菌 (*B. bronchiseptica*)、パラ百日咳菌 (*B. parapertussis*) はボルデテラ属に属する代表的な病原細菌です。これらの菌は相同性の高い病原因子群を共通に持っているにもかかわらず、なぜか感染病態も宿主特異性も異なります。百日咳菌はヒトのみに感染し急性症状をおこすのに対し、気管支敗血症は多くの哺乳動物に慢性感染を起こします。研究室では、何がこのような宿主や症状の特異性を生み出すのか、その分子メカニズムについてゲノム情報をもとに解析をすすめています。また、ボルデテラ感染で共通に認められる特異症状である宿主の咳発作の発症メカニズムの解明も目指しています。さらに最近では熱帯・亜熱帯地域で流行する非常に死亡率の高い人獣共通細菌感染症である類鼻疽にも着目し、その感染成立、病態形成機構を解析しています。

### 病態原因としての細菌毒素の機能を明らかにする

細菌感染症で見られる特異病態の多くは、細菌が産生する毒素によって起こることが知られています。このような細菌毒素は、宿主の体内に移行し、標的細胞に結合し、毒性を発するための全ての機能を兼ね備えた非常に多機能なタンパク質で、植物や動物がもつ毒素に比べ極めて特異性の高い、強い毒性を持ちます。

細菌毒素の持つ多機能性や強い毒性の分子レベルの背景を知るために、研究室では、細菌毒素タンパク質の構造と機能の解析や、その受容体同定により得られた情報をもとに、細菌感染病態の発生メカニズムを明らかにするべく研究を行っています。

病原体の感染と、感染に対する宿主の防御には、病原因子と宿主標的分子の相互作用、感染の素過程が存在します。しかし感染の全体像を把握するためには、素過程の解析だけでは不十分です。研究室では、病原因子解析で得られた知見を元に、「感染」という現象の全貌を明らかにするべく、感染動物モデルなど多角的なアプローチから研究を進めています。



## 感染機構研究部門

### ウイルス感染制御分野

Department of Viral Infections

ウイルスは、タンパク質の殻とその内部の核酸という非常にシンプルな構造をしています。それにもかかわらず、我々の細胞の様々な因子と相互作用し、体内システムを攪乱させます。ウイルス感染制御分野では、エイズウイルスなどウイルス感染症に関わる病原体の因子と宿主側の因子の相互作用に着目し、病態発症との関わりを明らかにすべく研究を開展しています。

塩田 達雄 教授  
Prof. Tatsuo Shioda

#### Profile

1982年東京大学医学部保健学科卒業、東京大学大学院医学系研究科進学、1990年博士号取得(医学博士)。東京大学医科学研究所、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校を経て1997年東京大学医科学研究所感染症研究部助教授。2000年より現職。



#### Publication

- (1) A naturally occurring single amino acid substitution in human TRIM5a linker region affects its anti-HIV-1 activity and susceptibility to HIV-1 infection. Nakayama E.E., et al. *AIDS Res Hum Retroviruses*. (2013) 29(6):919-24.
- (2) Properties of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase recombination upon infection. Sakuragi S., et al. *J Gen Virol*. (2015) Nov;96(11):3382-8.
- (3) Genome-wide association study of HIV-related lipodystrophy in Thai patients: Association of a DLGAP1 polymorphism with fat loss. Uttayamakul S., et al. *PLoS One* (2016) Jan 25;11(1):e0147724.
- (4) Impact of TRIM5a in vivo. Nakayama E.E., et al. *AIDS*. (2015) Sep 10;29(14):1733-43.
- (5) A Single-Nucleotide Polymorphism in

ABCC4 Is Associated with Tenofovir-Related Beta2-Microglobulinuria in Thai Patients with HIV-1 Infection. Likanonsakul S., et al. *PLoS One* (2016) Jan 25;11(1):e0147724.

(6) Novel mutant human immunodeficiency virus type 1 strains with high degree of resistance to cynomolgus macaque TRIMCyp generated by random mutagenesis. Sultana T., et al. *J Gen Virol*. (2016) Apr;97(4):963-76.

#### Staff

准教授：中山 英美／助教：櫻木 淳一／  
学部生 1

### 抗HIV因子の同定と治療法開発

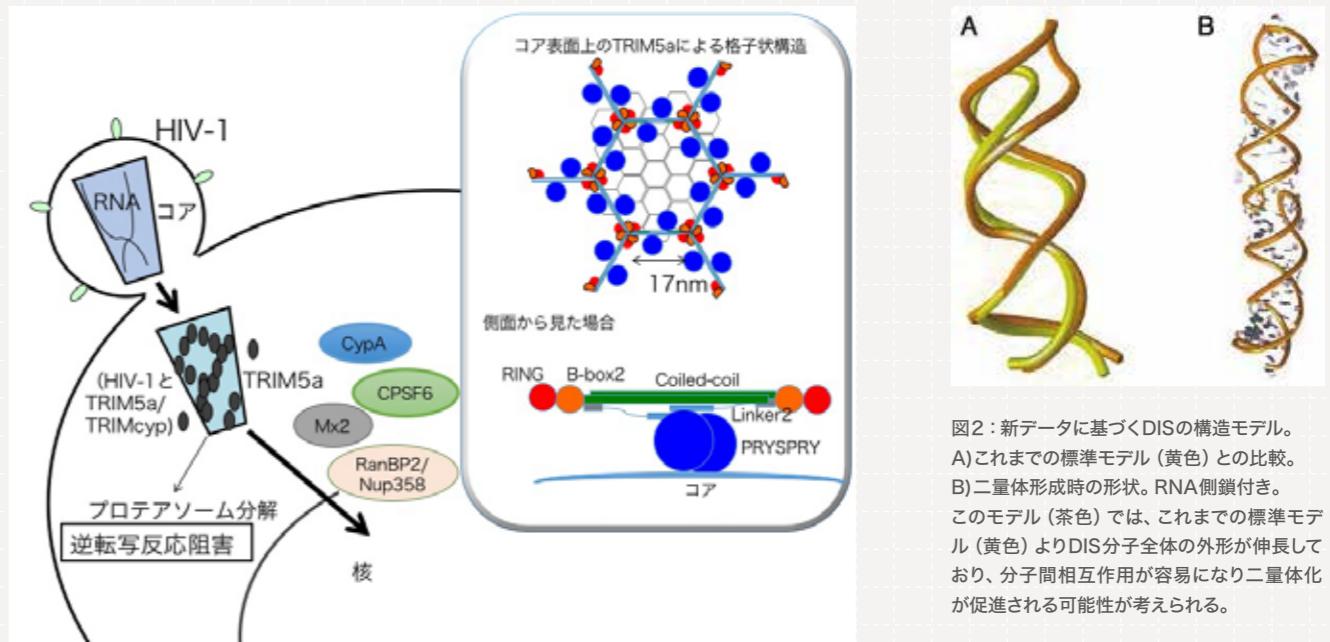
ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は、白血球のうちCD4という分子を膜表面に持つ細胞に感染するウイルスで、ヒトの免疫系に重篤な障害をもたらします。しかし、同じ靈長類でもチンパンジー以外のサルには感染しません。また、ヒトでも感染しにくい例や発症しない例などの個人差があります。研究室では、これらの特徴をもとに、ウイルス感染の初期過程(逆転写)を阻害する因子をはじめ、抗ウイルス作用を持つ因子を明らかにしました。現在は、それらの因子がどのようにウイルスの感染や増殖を防いでいるのか、その分子メカニズムを明らかにすべく解析を進めています。また、この解析により得られた知見をもとに、iPS細胞より抗HIV活性を持つ免疫細胞を作成し、再生医療を用いた新たなエイズ治療法の開発にむけて研究を展開しています。

### HIVゲノムRNAの二量体化と増殖制御

HIVは、同じ配列の一本鎖RNAが二本対になって存在する二量体化したゲノムを持っています。生存に必要な因子でさえ宿主に依存した極めてシンプルな構造をしているウイルスが、なぜ二量体という複雑したゲノムを持っているのでしょうか。研究室では、この二量体化の分子メカニズムを解析し、二量体化がウイルスの感染や増殖に極めて重要であることを明らかにしてきました。つまり、HIVゲノム二量体化の機序を解明すれば、HIV制圧の有効な鍵となり得ることが期待されます。現在、ゲノム二量体化に最も重要な領域である二量体化開始部位(DIS)に着目し、計算機科学によるRNA立体構造のモデリングや、独自に開発したウイルスゲノム組換え定量解析系を用いて、二量体化の全貌を明らかにすべく研究を進めています。

### ゲノム解析を用いたHIV病原性の研究

HIV感染後の病態として、感染者の1/3～1/2程度の確率で軽度の認知障害が確認される場合があります。この認知障害の原因となる因子について、ゲノム解析を用いた解析を行い、原因遺伝子の同定を試みています。これらの解析により、認知障害発症のメカニズムが明らかになれば、発症予防や治療法の開発につながることが期待されます。



## 感染機構研究部門

### 分子ウイルス分野

Department of Molecular Virology

ウイルスは我々よりも遙かに細胞を知り尽くしており、宿主細胞を巧みに利用して増殖します。分子ウイルス分野では、C型肝炎ウイルスやB型肝炎ウイルス、日本脳炎ウイルスに着目し、細胞を熟知したウイルスが教えてくれる細胞の仕組みや生命現象の理解を目指して研究を進めています。

松浦 善治 教授  
Prof. Yoshiharu Matsuura

#### Profile

1986年北海道大学獣医学部大学院修了(獣医学博士)。第一製薬中央研究所研究員、オックスフォード大学NERCウイルス研究所ポストドク、国立感染症研究所ウイルス第二部肝炎ウイルス室長を経て、2000年より現職。2015年より微生物病研究所所長。



#### Publication

- (1) TRC8-dependent degradation of hepatitis C virus immature core protein regulates viral propagation and pathogenesis. Aizawa S. & Okamoto T., et al. *Nat. Commun.* (2016), doi: 10.1038/ncomms11379.
- (2) Lipoprotein receptors redundantly participate in entry of hepatitis C virus Yamamoto S. & Fukuhara T., et al. *PLoS Pathog.* (2016), doi: 10.1371/journal.ppat.1005610.
- (3) Amphipathic α-Helices in apolipoproteins are crucial to the formation of infectious hepatitis C virus particles. Fukuhara T., et al. *PLoS Pathogens* (2014), doi: 10.1371/journal.ppat.1004534.
- (4) Biological and immunological characteristics of hepatitis E virus-like particles based on the crystal structure. Yamashita T. & Mori Y., et al. *PNAS* (2009) 106:12986-91.
- (5) Critical role of PA28γ in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. Moriishi K., et al. *PNAS*, (2007) 104:1661-6.
- (6) Hepatitis C virus RNA replication is regulated by FKBP8 and Hsp90. Okamoto T., et al. *EMBO J.* (2006) 25: 5015-25.

#### Staff

准教授：前田 裕輔／助教：福原 崇介／助教：岡本 徹／特任研究員：小野 慎子／  
学術振興会特別研究員：田村友和／学部生 1／大学院 修士課程 2・博士課程 6

## 肝炎ウイルスの分子生物学

C型肝炎ウイルス(HCV)は、肝硬変や肝細胞癌の主要な原因ウイルスで、国内では約180万人、世界で1億7千万人の感染者が存在すると推測されています。近年、HCVのタンパク質に直接作用する治療薬が開発され、C型肝炎患者からHCVを排除できるようになりましたが、薬が効かない耐性ウイルスの出現が懸念されています。また、ウイルスを排除しても肝癌の発症率は依然として高く、ウイルスがいなのにどうして発癌するのか、そのメカニズムは分かっていません。

HCVは細胞に侵入すると、自らのRNAをタンパク質に翻訳し、細胞のタンパク質分解酵素や細胞内小器官を利用して増殖します。つまり、HCVなどのウイルスは、生きた細胞を利用して増殖し病原性を発揮します。分子ウイルス研究分野では、HCVの増殖と病原性発現に関与する宿主因子を同定し、ウイルスと宿主の攻防と共生の理解を目指しています。

これまでに、HCVのコアタンパク質がウイルス粒子の形成だけでなく、脂肪肝や肝細胞癌の発症に関与することや、宿主側の分子

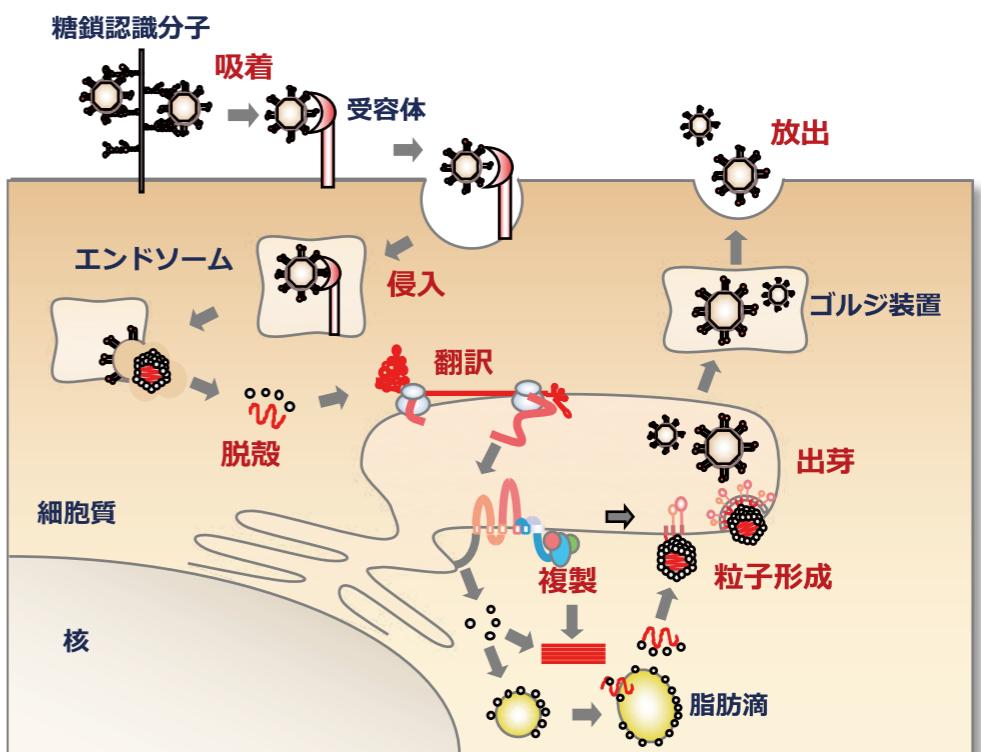
シャペロンやアポリポタンパク質がウイルスの複製や粒子形成にそれぞれ関与することを明らかにしました。

これらの分子機構の解析により、HCVの感染や増殖機構が明らかになり、宿主側の因子を標的にした抗ウイルス剤や、肝癌の発症を予防できる薬の開発も可能になると思われます。HCVに加え、B型肝炎ウイルスやHCVと同じラピビウイルス属の日本脳炎ウイルスの研究も進めています。

## バキュロウイルスペクターの開発

先端治療の要となる遺伝子治療には、安全かつ効率よく遺伝子を体内に導入するための「運び屋」として働く「遺伝子導入ベクター」の開発が不可欠です。当研究分野では、昆虫に感染するバキュロウイルスが、哺乳類の細胞では増殖しないものの、細胞に侵入して核内に外来遺伝子を導入できることを明らかにしました。このバキュロウイルスを利用して安全で効率のよい遺伝子導入ベクターの開発を進めています。

## HCVの生活環



## 感染機構研究部門

### 感染病態分野

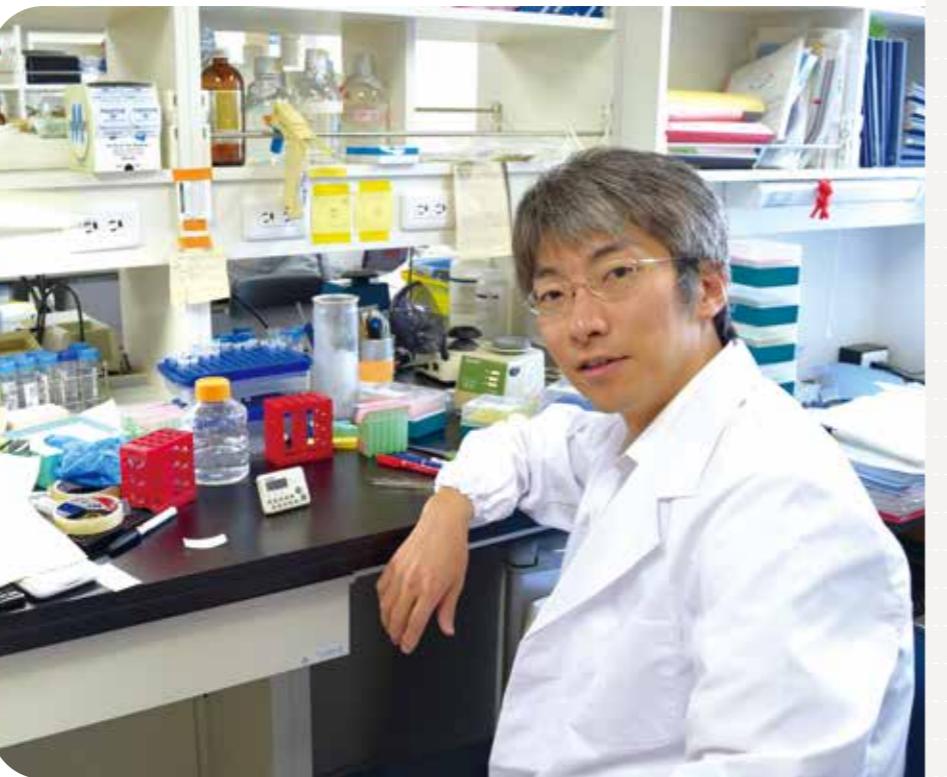
Dept of Immunoparasitology

我々は病原体感染からどのように身を守っているのでしょうか。このメカニズムを理解するためには、我々に備わる生体防御機構と、病原体が感染症を引き起こす機構の双方の理解が必要です。感染病態分野では、寄生虫であるトキソプラズマ原虫をモデルとし、宿主と病原体が繰り広げる攻防の分子メカニズムを明らかにすべく研究を行っています。

山本 雅裕 教授  
Prof. Masahiro Yamamoto

#### Profile

1979年、熊本県生まれ。2001年、東京大学理学部卒業。2006年、大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了。2007年、同・助教。2010年、同・准教授。2012年、大阪大学微生物病研究所・独立准教授。2013年、教授。現在に至る。



#### Publication

- (1) p62 plays a specific role in interferon- $\gamma$ -induced presentation of a *Toxoplasma* vacuolar antigen. Lee Y., et al. *Cell Rep.* (2015) 13:223-33.
- (2) RabGDIa is a negative regulator of interferon- $\gamma$ -inducible GTPase-dependent cell-autonomous immunity to *Toxoplasma gondii*. Ohshima J., et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2015) 112:E4581-90.
- (3) Selective and strain-specific NFAT4 activation by the *Toxoplasma gondii* polymorphic dense granule protein GRA6. Ma J.S., et al. *J Exp Med.* (2014) 211:2013-32.
- (4) Role of the mouse and human autophagy proteins in IFN- $\gamma$ -induced cell-autonomous responses against *Toxoplasma gondii*. Ohshima J., et al. *J Immunol.* (2014) 192: 3328-35.
- (5) A cluster of interferon- $\gamma$ -inducible p65 GTPases plays a critical role in host defense against *Toxoplasma gondii*. Yamamoto M., et al. *Immunity* (2012) 37:302-13.
- (6) ATF6 $\beta$  is a host cellular target of the *Toxoplasma gondii* virulence factor ROP18. Yamamoto M., et al. *J Exp Med.* (2011) 208:1533-46.

#### Staff

助教： 笹井 美和／助教： MA JISU / 特任研究員： 伴戸 寛徳／  
大学院 修士課程 2・博士課程 2

### トキソプラズマ原虫に対する 宿主の生体防御機構を探る

トキソプラズマ原虫は胞子虫類に属する寄生虫で、ヒトでは世界人口の3割以上が感染していると言われています。しかし、その効果的な治療法は未だ確立されておらず、胎児やHIV感染患者など免疫抑制状態にある場合は重症化し、最悪の場合、死に至ります。

トキソプラズマ原虫は細胞内に侵入すると寄生胞と呼ばれる特殊な構造を形成し感染を成立させます。一方、宿主側はこの寄生胞を破壊し原虫を排除するべく免疫系を活性化させます。この免疫反応にはインターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) という分泌タンパク質が重要であることがわかっていますが、具体的にIFN- $\gamma$ どのように病原体に対抗するのか、まだ不明の部分が多く残されています。研究室では、IFN- $\gamma$ が誘導する数百種類に及ぶタンパク質に着目し、寄生胞の破壊や原虫の増殖阻止に重要な分子、さらに抗原特異的な免疫反応を誘導するメカニズムを明らかにしてきました。原虫に応答する生体防御機構の全貌を明らかにすべく、トキソプラズマ感染により誘導される免疫応答について現在さらなる解析を進めています。

### トキソプラズマ原虫の感染、 病態発症の機序解明をめざす

トキソプラズマを始め病原体は、実に巧妙な戦略で我々の体内に入り込み、免疫系を逃れて感染症を引き起こします。それは我々の免疫系や細胞のメカニズムを熟知しているかのようです。つまり、病原体のターゲットを明らかにすれば、我々の生体防御に重要な経路を明らかにできるとも考えられます。トキソプラズマ原虫はロブトリーという分泌器官から放出されるROPタンパク質群、デンスグラニュールという細胞内器官から放出されるGRAタンパク群により宿主細胞内で病原性を発揮します。研究室ではROPやGRAタンパク質が宿主のどのような分子を標的としているのか解析を行っています。同定された標的分子の中には、これまで免疫系との関係が知られていなかった分子も発見されており、トキソプラズマの病原性の理解は免疫系のみならず細胞・生体の新たな防御システムの発見や生命現象の理解へと広がることが期待されます。

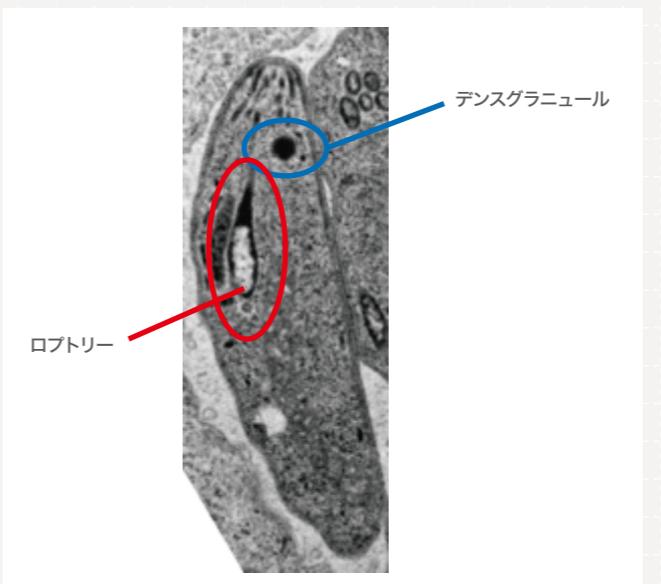
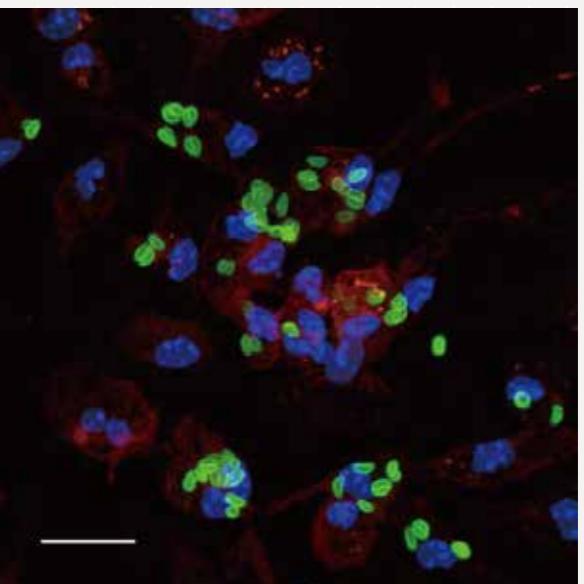


図1：トキソプラズマ原虫  
デンスグラニュール（青丸）とロブトリー（赤丸）から  
病原性のタンパク質が分泌される



マクロファージ（赤）内で増えるトキソプラズマ（緑）

## 感染機構研究部門

### 感染微生物分野

Department of Infection Microbiology

感染微生物分野では、ヘリコバクターピロリや腸管病原性大腸菌、赤痢菌などの消化管粘膜病原細菌をモデルとして、細菌が感染症を引き起こすメカニズムと、細菌感染に対する我々の応答機構の全貌解明を目指し研究を展開しています。

#### Staff

助教：大坪 亮太／大学院 博士課程 1

### 三室 仁美 准教授

Assoc. prof. Hitomi Mimuro



#### Profile

2004年博士号(医学)取得。東京大学医科学研究所助手、講師を経て2011年より准教授。2017年大阪大学微生物病研究所病原微生物分野准教授(クロスアポイントメント制度により東京大学と兼任)。

#### Publication

- (1) Epigenetic silencing of miR-210 increases the proliferation of gastric epithelium during chronic *Helicobacter pylori* infection. Kiga K., et al. *Nat Commun.* (2014) Sep 4;5:4497.
- (2) The immune receptor NOD1 and kinase RIP2 interact with bacterial peptidoglycan on early endosomes to promote autophagy and inflammatory signaling. Irving AT., et al. *Cell Host Microbe.* (2014) May 15;15(5):623-35.
- (3) Shigella IpaH-7.8 E3 ubiquitin ligase targets glomulin and activates inflammasomes to demolish macrophages. Suzuki S., et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2014) Oct 7;111(40):E4254-63.
- (4) BabA-mediated adherence is a potentiator of the *Helicobacter pylori* type IV secretion system activity. Ishijima N., et al. *J Biol Chem.* (2011) Jul 15;286.

研究室では、ヘリコバクターピロリや、病原性大腸菌、赤痢菌など、胃や腸など消化管の粘膜から感染する細菌に着目し研究を行ってきました。ヘリコバクターピロリ(Hp)は胃の粘膜に生息し、慢性胃炎や胃潰瘍、胃がんの原因になることが知られています。Hpは宿主に感染すると4型分泌装置という注射針のような装置で宿主内に直接病原因子を注入します。注入される病原因子がどのようにして宿主に感染症の症状を引き起こすのか、また、長期感染を成立させるためにどのような因子が関与するのか、Hpによる病態発症のメカニズム解明にむけて研究を進めています。また、細菌感染をうけて、宿主の胃粘膜では炎症反応や遺伝子発現の変化など多様な応答機構がみられます。研究室では細菌感染時の宿主側の応答にも着目し、宿主因子と病原体因子双方の観点から、感染症により起きる現象とその分子メカニズムの全貌理解を目指しています。これらの解析により得られた知見を新たな細菌感染症制御法の開発に結びつけるべく研究を進めています。



## 熱帯感染症医師研修

(タイ・ミャンマー国境における現地で学ぶ熱帯感染症医師研修)

今日、エボラウイルスやデング熱といったグローバルな感染症の流行は世界的な問題となっており、わが国の臨床医にも国際的な感染症に対する知識と経験が求められています。

微生物病研究所では、大阪大学医学部と共に「タイ・ミャンマー国境における現地で学ぶ熱帯感染症医師研修」を2009年より毎年行っています。

研修では、タイ・ミャンマー国境メラ難民キャンプ視察をはじめ、タイ国現地病院の協力のもと、熱帯感染症の臨床実習をおこないます。特に日本国内では稀にしか遭遇できない熱帯感染症を現地において直接診察する貴重な臨床経験を得ることでその後のスキルアップに貢献します。現在までに日本国内各地より50名以上の医師が参加し、研修をうけた医師はその後国内のみならず海外での医療活動、感染症研究、厚生労働省医系技官など多分野で活躍しています。



タイ病院での臨床研修の様子。  
現地臨床スタッフから治療法・診断法を直接学ぶ。



本研修は熱帯感染症特有の様々な臨床症状を実際に経験できる貴重な機会を提供する。



#### 研修実施施設

##### Maesot :

メソット総合病院

メラ難民キャンプ

メタオクリニック

メラマド病院

ショクロマラリアリサーチユニット

##### Udonthani :

ウドンタニ総合病院

##### Bangkok :

マヒドン大学ラマチャボディ病院

クイーンシリキット国立小児病院

##### Khon kaen :

コンケン大学病院

コンケン総合病院

研修詳細、参加申し込みについてはウェブサイト参照  
<http://tmfc.biken.osaka-u.ac.jp/intention/index.html>



## 生体防御研究部門

### 分子免疫制御分野

Department of Molecular Immunology

分子免疫制御分野では、免疫受容体を介した自己・非自己の認識機構解明をテーマに研究を展開しています。特に、細胞表面に発現するレクチンレセプターに着目し、我々の免疫系が病原体感染などの危機的状況から体を守るメカニズムの解明を目指しています。

山崎 晶 教授  
Prof. Sho Yamasaki

#### Profile

1993年京都大学大学院農学研究科修了、1999年博士号取得（農学）。三菱化学総合研究所、千葉大学医学研究科を経て2004年理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター上級研究員、2009年九州大学生体防御医学研究所教授。2017年より現職。



#### Publication

- (1) C-type lectin receptor DCAR recognizes mycobacterial phosphatidyl-inositol mannosides to promote a Th1 response during infection. Toyonaga K., et al. *Immunity*. (2016) 45:1-13.
- (2) Dectin-2 is a direct receptor for mannose-capped lipoarabinomannan of mycobacteria. Yonekawa A., et al. *Immunity*. (2014) 41:402-13.
- (3) C-Type lectin MCL is an FcRy-coupled receptor that mediates the adjuvanticity of mycobacterial cord factor. Miyake Y., et al. *Nat. Immunol.* (2013) 38:1050-62.
- (4) Direct recognition of the mycobacterial glycolipid, trehalose dimycolate, by C-type lectin Mincle. Ishikawa E., et al. *J. Exp. Med.* (2009) 206:2879-88.
- (5) Mincle is an ITAM-coupled activating receptor that senses damaged cells. Yamasaki S., et al. *Nat. Immunol.* (2008) 9:1179-88.
- (6) Mechanistic basis of pre-T cell receptor-mediated autonomous signaling critical for thymocyte development. Yamasaki S., et al. *Nat. Immunol.* (2006) 7:67-75.

#### Staff

助教：石川 紘里／助教：本園 千尋／特任研究員：永田 雅大／  
招聘研究員：森 大輝／大学院 修士課程 3 博士課程 9

## レクチンレセプターによる病原体認識と免疫応答機構

研究室では、糖鎖に結合するレクチンレセプターと免疫応答のメカニズムに着目し研究を行ってきました。レクチンレセプターの一つであるMincle (*macrophage inducible C-type lectin*)は結核菌ワクチンであるBCGに含まれる成分で、結核菌の糖脂質TDM (trehalose dimycolate) を認識して免疫応答を引き起します。研究室ではこれまでMincleがTDMを始めとする病原体由来の糖脂質を認識し、免疫応答機構を発動させるセンサーとして機能することを明らかにしてきました。

さらに、Mincleが損傷を受けた自己組織も認識することから内因性リガンドの探索を行ったところ、細胞が障害をうけた時に細胞外に放出される糖脂質グリコシルセラミドを認識することが明らかになりました。Mincleは病原体感染のみならず、細胞傷害など生体の危機を感じ、免疫応答を始動させて生体の防御に重要な役割を果たしていることが示唆されました。つまり免疫系には、自己と非自己を識別するだけでなく、安全と危険を認識し、生体を守るために反応を促す機構が備わっていると考えられます（図1）。

近年、Mincle以外にも病原体由来の糖脂質を認識するレクチンレセプターが複数同定されています。研究室でもMCL、Dectin-2などのレクチンレセプターを同定し、これらレセプターが同一の染色体領域でクラスターを形成していることを明らかにしました。レクチンレセプターは生物の進化の過程で遺伝子を重複させて数を増やし、多様性・特異性を獲得してきたと考えられます（図2）。

病原体感染時最初に作動する自然免疫系は、多様な病原体に対し、種類は少ないものの特異性の低い受容体で素早い免疫応答を促します。一方獲得免疫系は、無数にある非自己成分それぞれに特異的に反応できる膨大な受容体セットを用意し、複雑な免疫応答を可能にしています。一方レクチンレセプターによる病原体認識は、獲得免疫系ほど高い特異性はないものの、遺伝子重複により受容体のバリエーションを確保し、共通活性化モチーフ (ITAM) を有することで獲得免疫系と同様の免疫応答を誘導し得ます。免疫系は、変動し続ける環境に対して生体を守るために多様な応答戦略を備えていると考えられます（図2）。

研究室では、レクチンレセプターを始めとする免疫受容体を通して、我々に備わる免疫系の理解と、得られた知見をワクチン開発などの疾患治療につなげるべく研究を進めています。



図1 生体の「危機」の感知と免疫応答

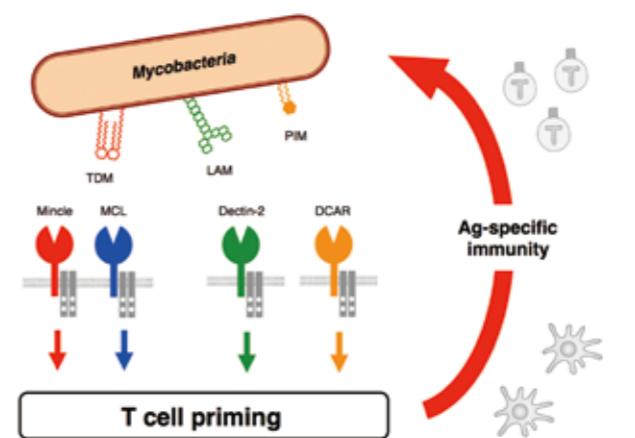


図2 病原性真菌を認識するレクチンレセプター  
レクチンレセプターは進化の過程で遺伝子重複により数を増やし多様性を獲得してきた

## 生体防御研究部門

### 自然免疫学分野

Dept. of Host Defense

自然免疫とは、細菌や原虫、ウイルスなど幅広い病原体を認識するパターン認識受容体群によって始動され、炎症性因子の産生や獲得免疫応答を誘導する我々の体の防御システムです。自然免疫学分野では、パターン認識受容体群を中心に自然免疫の分子メカニズムを生体レベルで包括的に理解し、免疫系の全体像を明らかにするべく以下のテーマに焦点をあてた研究を展開しています。

#### 審良 静男 教授 (兼) Prof. Shizuo Akira (SUP)

##### Profile

1977年大阪大学医学部卒業。3年間の臨床勤務を経て1980年より大阪大学大学院医学研究科、1984年医学博士号取得。大阪大学細胞工学センター（学術振興会特別研究員）、米国カリフォルニア大学Research Fellowとして勤務した後、大阪大学細胞工学センター助手(1987)、助教授(1995)。1996年兵庫医科大学学生化学講座教授、1999年より現職。2007年からは大阪大学WPI免疫学フロンティア研究センター拠点長を兼務。



##### Publication

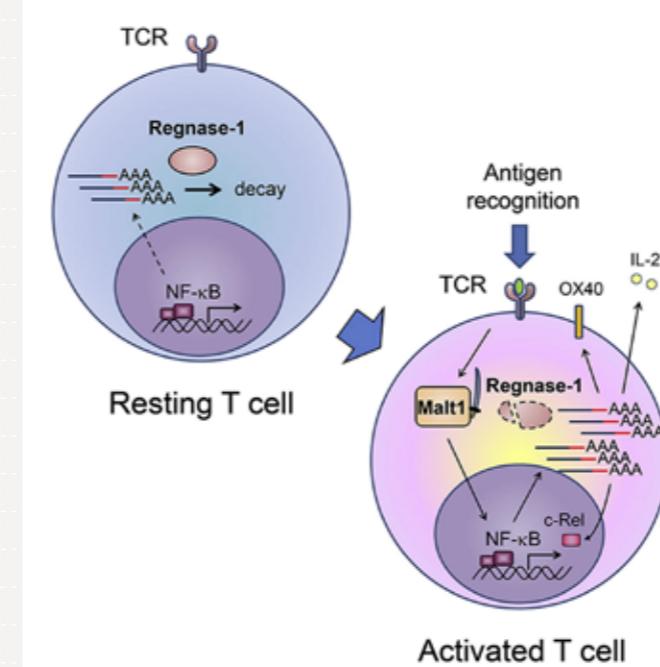
- (1) Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis. Satoh T, et al. *Nature*. (2017) 541(7635):96-101.
- (2) Malt1-Induced Cleavage of Regnase-1 in CD4+ Helper T Cells Regulates Immune Activation. Uehata T, et al. *Cell*. (2013) 153(5):1036-1049.
- (3) Critical role of Trib1 in differentiation of tissue-resident M2-like macrophages. Satoh T, et al. *Nature*. (2013) 495 (7442): 524-528.
- (4) The IκB kinase complex regulates the stability of cytokine-encoding mRNA induced by TLR-IL-1R by controlling degradation of regnase-1. Iwasaki H, et al. *Nat Immunol*. (2011) 12(12): 1167-1175.
- (5) The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection. Satoh T, et al. *Nat Immunol*. (2010) 11 (10):936-944.
- (6) Zc3h12a is an RNase essential for controlling immune responses by regulating mRNA decay. Matsushita K, et al. *Nature*. (2009) 458(7242):1185-1190.

##### Staff

准教授：前田 和彦／助教：佐藤 庄／特任助教：田中 宏樹(兼)／  
特任研究員：國吉 佳奈子／学部生 4／大学院 博士課程 11

### 免疫応答とmRNA安定性管理機構の関係性を探る

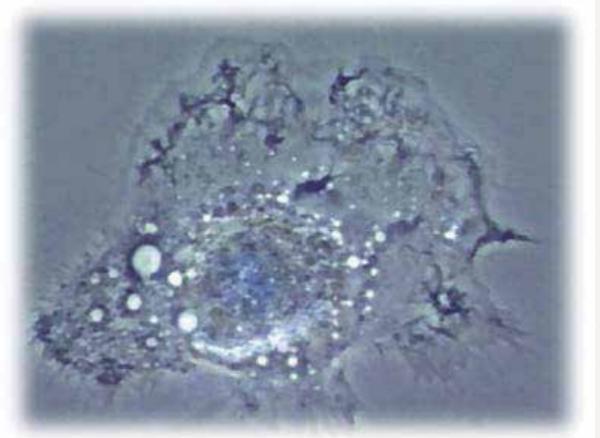
研究室では、種々の病原体を感知するパターン認識受容体から誘導される、自然免疫応答の全貌の理解を目指して解析を行っています。近年、パターン認識受容体の一つであるToll-like receptor (TLR)が誘導するシグナル伝達系の解析から、「mRNAの安定性」が炎症反応を制御する新規分子メカニズムを明らかにしました。mRNA分解酵素であるRegnase-1が、恒常的に炎症性サイトカインのmRNAを分解することで炎症反応を抑制しています。TLRシグナル伝達経路が活性化されると、炎症性サイトカインmRNAの合成が速やかに促進されるとともにRegnase-1自身も分解されるのです。その結果、炎症性サイトカインmRNAが安定化し、炎症反応が誘導されます。つまり、通常の自然免疫担当細胞では内在性Regnase-1の作用によって極力炎症性サイトカインのmRNAは分解されている状態ですが、ひとたび病原体侵入などの緊急時にはRegnase-1を介した抑制機構が解除され、迅速に炎症反応を促進するのです。一方で、TLRの刺激はRegnase-1 mRNA合成を誘導し、過剰な炎症を抑制していることもわかりました。現在、Regnase-1のファミリー分子や、他の相同性の高い分子群に着目し、mRNA安定性制御と自然免疫反応との関係性についてさらなる解析を進めています。



Regnase-1はT細胞にも発現しており、この場合は自己免疫疾患に関与している。Regnase-1は種々の免疫細胞で様々なmRNAをターゲットとして免疫応答を制御していると考えられる。

### 新しいマクロファージサブタイプの知られざる機能を解明する

マクロファージは侵入した細菌を食食して排除する白血球の1つとして知られていますが、実は食食のあるM1とそれとは異なる性質を持つM2という2つのグループにわかれていました。研究室では、1種類しかないと考えられていたM2マクロファージには実は多様な種類があり、アレルギー応答やメタボリックシンドロームなど様々な病態に関与していることを発見しました。これまでの解析から、我々の体内には動脈硬化や、自己免疫疾患、がん、線維化疾患など“疾患特異的マクロファージサブタイプ”が存在し、各々の病態に深く関与していることがわかっています。現在研究室では、様々な病態に関わる新規疾患特異的マクロファージサブタイプと疾患との関係を明らかにし、マクロファージを新たに定義し直すべく研究を進めています。



疾患特異的マクロファージサブタイプの1つ

## 生体防御研究部門

### 免疫化学分野

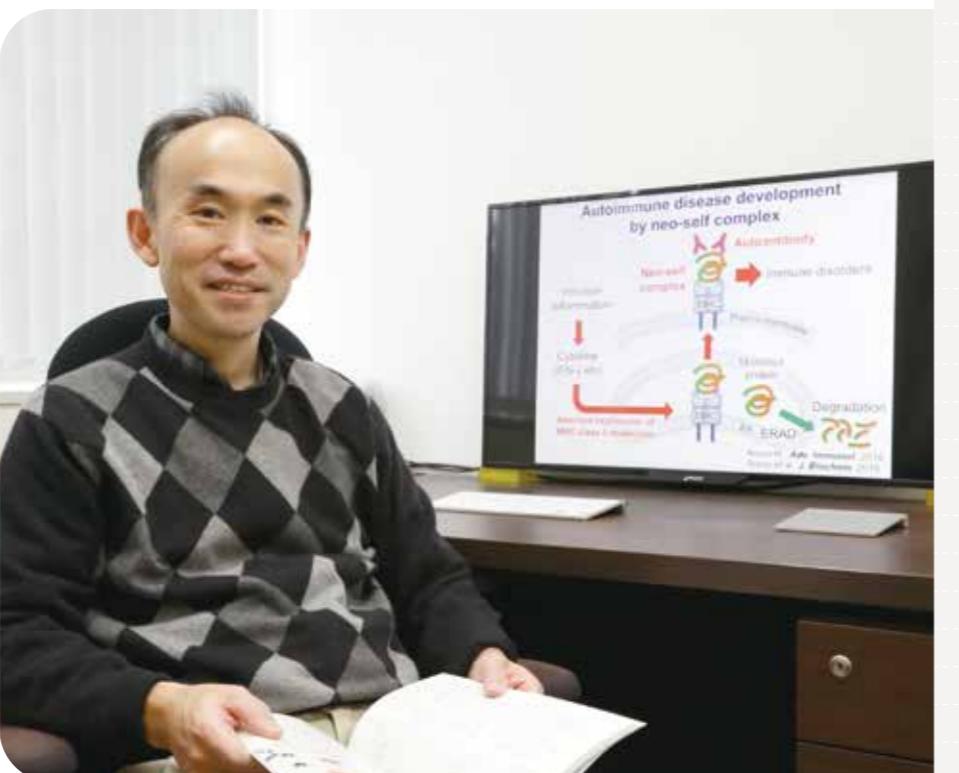
Dept of Immunochemistry

我々の免疫系は感染症から体を守るための生体防御機構であり、宿主の免疫系から逃れようとする病原体との攻防により進化してきました。免疫化学研究分野では、免疫系の機能分子と病原体との相互作用解析やMHCによる自己免疫疾患発症機序の解析を通じて、免疫機能の全容理解を目指し研究を行っています。

荒瀬 尚 教授(兼)  
Prof. Hisashi Arase

#### Profile

1990年北海道大学医学部医学科を卒業後、すぐに大学院博士課程に進学(北海道大学免疫科学研究所)。その後、1994より千葉大学医学部附属高次機能制御研究センター遺伝子情報報分野助手、2000年カリフォルニア大学サンフランシスコ校 研究員を経て、2002年千葉大学医学部大学院医学研究科助教授。その後、大阪大学微生物病研究所免疫化学分野助教授を経て2006年より現職。



#### Publication

(1) LILRA2 is an innate immune sensor for microbially cleaved immunoglobulins. Hirayasu K, et al. *Nature Microbiology*. (2016) 6:16054. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.54.

(2) Rheumatoid Rescue of Misfolded Cellular Proteins by MHC Class II Molecules: A New Hypothesis for Autoimmune Diseases. Arase H. *Adv. Immunol.* (2015) 129:1-23.

(3) Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. Jin H, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. (2014) 111: 3787-92.

(4) Neutrophil infiltration during inflammation is regulated by PILRa via modulation of integrin activation. Wang J, et al. *Nat. Immunol.* (2013) 14:34-40.

(5) Myelin-associated glycoprotein mediates membrane fusion and entry of neurotropic herpesviruses. Suenaga T, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2010) 107:866-71.

(6) PILRa is a herpes simplex virus-1 entry co-receptor that associates with glycoprotein B. Satoh T, et al. *Cell* (2008) 132:935-44.

#### Staff

准教授:末永 忠広/助教:香山 雅子/特任研究員:齋藤 史路/  
特任研究員:岸田 一輝/特任研究員:中井 渉/  
学部生 3 / 大学院 修士課程 1 · 博士課程 8

### ペア型レセプターを介した病原体と宿主の相互作用

免疫細胞は、抑制化レセプターと活性化レセプターという相反する機能のレセプターがペアになっているペア型レセプターを発現しています。抑制化レセプターはMHC分子などの自己分子を認識し、自己成分を攻撃する事がないよう免疫反応を抑制します。ウイルスはこれをを利用して、MHC様分子を発現して宿主の免疫系を抑制し、宿主内で生き残る術を獲得しました。一方、活性化レセプターは抑制化レセプターと構造は酷似していますが、自己分子の認識はせず、その機能についての多くは不明でした。免疫化学研究分野では、この活性化レセプターが、ウイルスのニセMHC分子に結合して免疫反応を誘導することを見出しました。これは抑制化レセプターを利用して免疫反応を抑制するウイルスに抵抗するために宿主側が獲得した対抗戦術と考えられます。研究室では、活性化型レセプターがどのようなウイルスの因子に結合するのか明らかにし、ウイルスに対する免疫系の戦略を解明すべく研究を展開しています(図1、2)。

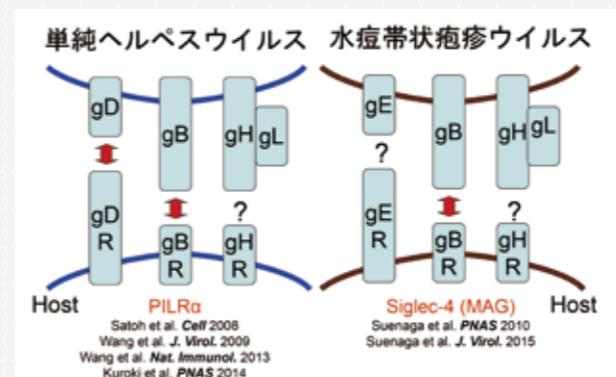


図1:ペア型抑制化レセプターを介したウイルス感染機構  
抑制化レセプターは免疫応答の制御に重要な機能を担う一方、病原体は抑制化レセプターを利用した免疫逃避機構を獲得してきた。特に我々は、抑制化レセプターがヘルペスウイルスの感染時の膜融合に利用されることを明らかにした。

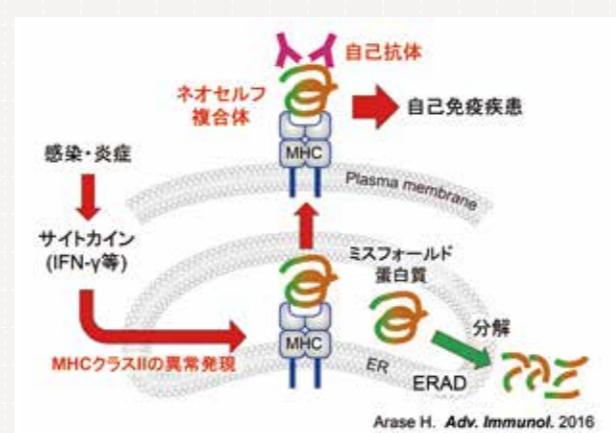


図3:ミスフォールド蛋白質/MHCクラスIIネオセルフ複合体による新たな自己免疫疾患発症機序  
細胞内のミスフォールド蛋白質はMHCクラスII分子と会合すると、MHCクラスII分子によって分解されないまま細胞表面に輸送される。さらに、それが「ネオセルフ」として自己免疫疾患の発症に関与している(Arase H. *Adv. Immunol.* 2016)。

### MHCと自己免疫疾患

自己免疫疾患は、自分自身の組織や細胞に免疫反応が起きてしまふことで引き起こされる疾患です。研究室では、免疫応答の中心分子である一方、自己免疫疾患の原因分子でもあるMHC (Major Histocompatibility Complex) が自己免疫疾患に関与するメカニズムを明らかにしました。通常MHCは、病原体のタンパク質やペプチドを結合して細胞表面に輸送し、リンパ球のT細胞に提示して免疫反応を引き起します。研究室では、MHCが細胞内で正常に折りたたまれなかったミスフォールドタンパク質を結合して細胞表面に提示すること、さらにこのMHCとミスフォールドタンパク質の複合体が、正常抗原(セルフ)とは異なる「ネオセルフ」として自己抗体産生を誘導することを明らかにしました。MHCがミスフォールドタンパク質に結合しやすい型をしている自己免疫疾患の患者さんでは、病原体感染などによって誘導されたMHCがミスフォールドタンパク質と複合体を形成し、その結果、自己抗体の産生がおこり病態が現れると考えられます(図3)。現在はMHCとミスフォールドタンパク質の複合体と病態発症の関わりについてさらに解析を進めています。

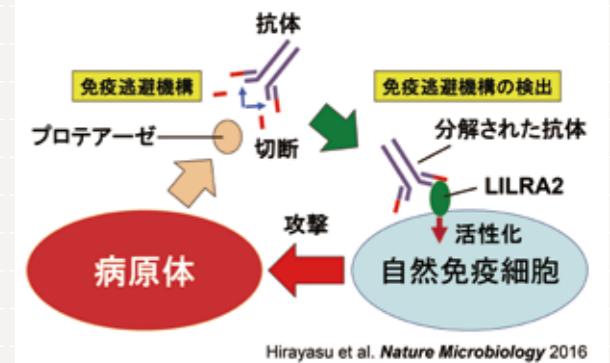


図2:活性化ペア型レセプター LILRA2による細菌感染防御機構  
活性化ペア型レセプター LILRA2は細菌が産生するプロテアーゼによって分解された抗体を認識することによって、細菌感染の防御に関与している(Hirayasu et al. *Nat. Microbiol.* 2016)。

## 環境応答研究部門

### 遺伝子生物学分野

Department of Molecular Microbiology

年をとるとなぜ病気にかかりやすくなるのでしょうか？私たちの細胞は異常を感じると増殖を停止する「細胞老化」という安全装置を備えており、がんをはじめとする加齢性疾患の発症と密接に関与しています。個体の老化や寿命は細胞老化のような細胞レベル、あるいはそれを制御する分子レベルで決定されているのでしょうか？遺伝子生物学分野では細胞老化に着目し、加齢現象や加齢性疾患発症の分子メカニズム解明を目指して研究を進めています。

原 英二 教授  
Prof. Eiji Hara

#### Profile

1993 年 東京理科大学大学院修了（理学博士）。1993 年（米）University of California, Berkeley ポスドク、1995 年（英）Imperial Cancer Research Fund Laboratories ポスドク、1998 年（英）Cancer Research UK-Paterson Institute ラボヘッドを経て 2003 年 徳島大学ゲノム機能研究センター教授、2008 年（公財）がん研究会がん研究所所長。2015 年より現職。



#### Publication

(1) Ablation of the p16<sup>INK4a</sup> tumour suppressor reverses ageing phenotypes of *klotho* mice. Sato S., et al. *Nature Communications* (2015) 6:7035.

(2) Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. Yoshimoto S., et al. *Nature* (2013) 499:97-101.

(3) DNA damage signaling triggers degradation of histone methyltransferases through APC/C<sup>Cdh1</sup> in senescent cells. Takahashi A., et al. *Molecular Cell* (2012) 45:123-31.

(4) Real-time *in vivo* imaging of p16<sup>INK4a</sup> reveals cross-talk with p53. Yamakoshi K., et al. *Journal of Cell Biology* (2009) 186:393-407.

(5) Mitogenic signalling and the p16<sup>INK4a</sup>-Rb pathway cooperate to enforce irreversible cellular senescence. Takahashi A., et al. *Nature Cell Biology* (2006) 8:1291-7.

(6) Opposing effects of Ets and Id proteins on p16<sup>INK4a</sup> expression during cellular senescence. Ohtani N., et al. *Nature* (2001) 409:1067-70.

#### Staff

准教授：渡邊 すぎ子／助教：河本 新平／特任助教：大熊 敦史／  
特任研究員：脇田 将裕／大学院 修士課程 3・博士課程 1

### 細胞老化の分子機構とその生理的意義を探る

細胞老化とは、増殖性の細胞が何らかのストレスにより修復不可能なDNA損傷を受けた際、増殖を停止する現象で、細胞の異常増殖を抑える発がん抑制機構として機能していると考えられています。研究室では、細胞周期を抑制するp16<sup>INK4a</sup>とp21<sup>Waf1/Cip1</sup>と呼ばれるタンパク質が細胞の増殖を停止し細胞老化を誘導すること、また、細胞老化が個体老化に伴って起きていることを明らかにしてきました。現在は、p16<sup>INK4a</sup>、p21<sup>Waf1/Cip1</sup>の発現を生体内で可視化できるモデルマウスを用いて細胞老化がいつ、どこで、どの程度起きるのかを明らかにし、細胞老化の生理的意義および細胞老化による疾患発症の分子メカニズム解明を目指して研究を進めています。

### 細胞老化随伴現象(SASP)による疾患発症メカニズムを探る

年をとるとなぜ病気になりやすいのでしょうか。細胞老化はがん化を防ぐ安全装置になり得ますが、SASPというサイトカインなどの様々な分泌因子を高発現する現象を伴います。このSASPという現象は、傷ついた組織の修復を促進しますが、同時に炎症やがんも引き起します。細胞老化によりSASPがおこる分子メカニズムを解明し、SASPを制御することができれば、がんや加齢性疾患の予防や治療法の開発につながることが期待されます。

また研究室では、肥満に伴い増加した腸内細菌の代謝産物がSASPを誘導し、肝がんの発症に関与することを最近明らかにしました。肥満などの生活習慣によりSASPがどのように引き起こされ、疾患発症と関連しているのか、現在解析を進めています。

さらに、大腸がんでも腸内細菌の分布が変化していることが最近わかつてきました。大腸がん特異的な細菌分布を特定できれば、大腸がんのマーカーとして新たな診断法になり得るとともに、その細菌の生理作用を明らかにすることでがんの予防法や治療法の開発にもつながります。研究室では、大腸がん特異的な腸内細菌の探索を行い、がんの予防と克服にむけて研究を展開しています。

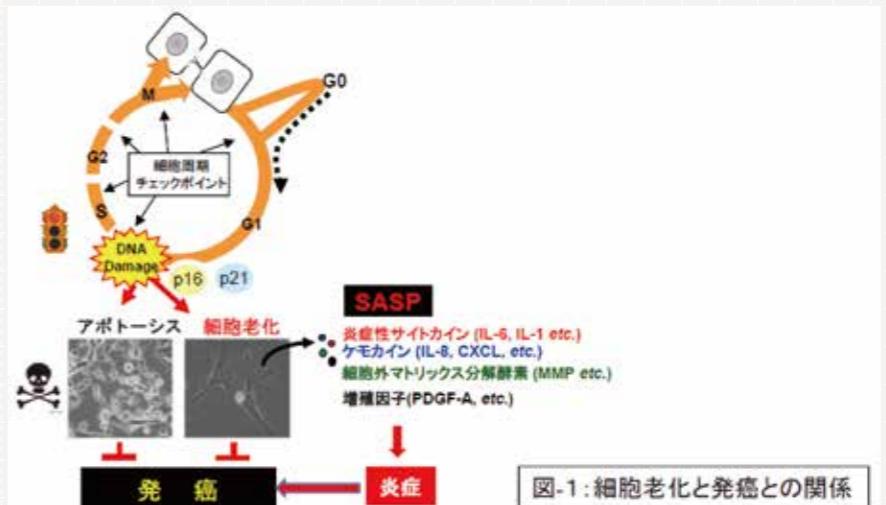


図1：細胞老化はアポトーシスと並び発がんを抑制する機構として働く一方で、SASPを介して炎症や発がんの原因にもなり得る。

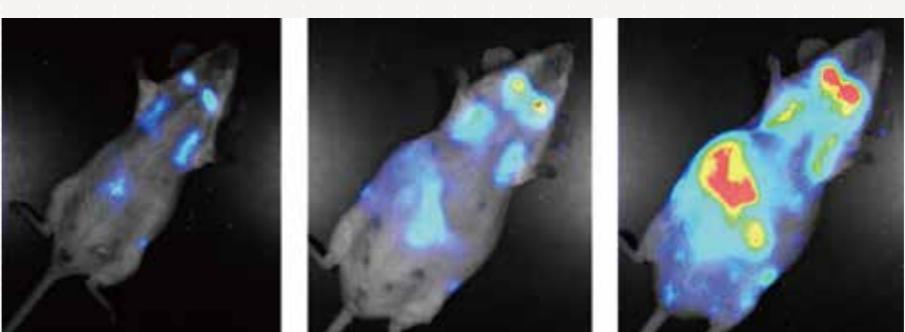


図2：発光タンパク質によりp16<sup>INK4a</sup>の発現を生体内で可視化したマウス。加齢に伴いp16<sup>INK4a</sup>を発現する細胞が体内各所で増加しており、細胞老化がおきているのがわかる。  
(*Journal of Cell Biology* 186: 393-407. 2009 より転載)

## 環境応答研究部門

## 発癌制御研究分野

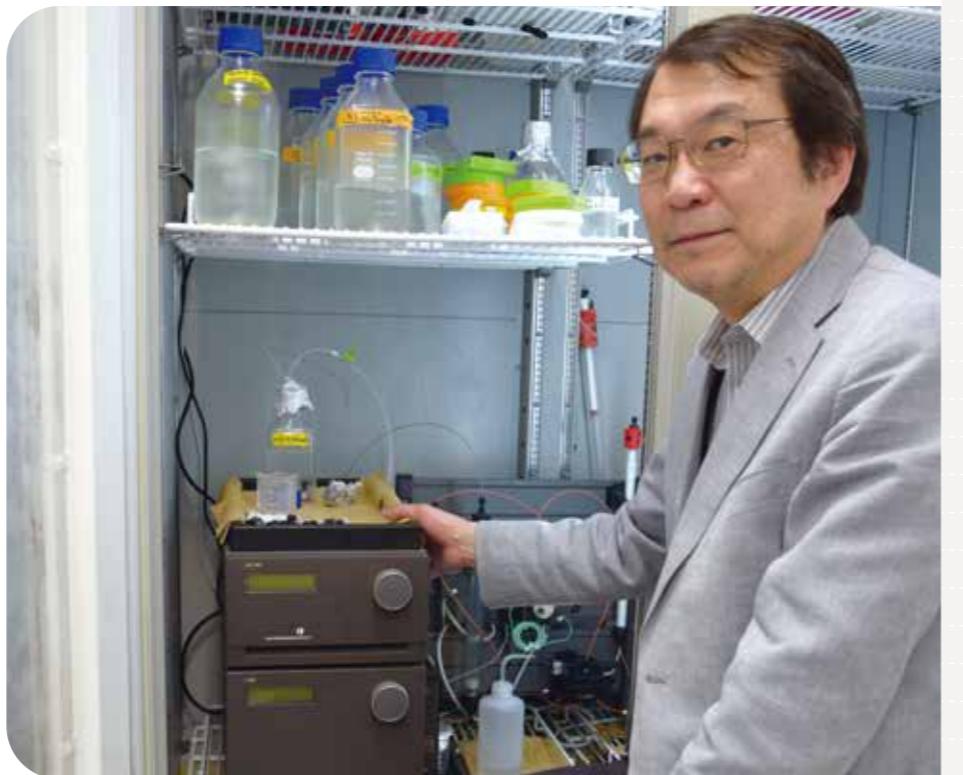
Department of Oncogene Research

がんは、細胞におこる様々な変異を引き金として発生し、不死化と形質転換という二つの段階を経て悪性化します。不死化ではがん抑制機構であるアポトーシスや老化が回避され細胞は自律的な増殖能を獲得し、形質転換では細胞間コミュニケーションの破綻、細胞形態の変化、浸潤・転移能の獲得など、がんの悪性化形質が現れます。発癌制御分野では、細胞内シグナル伝達系に着目し、がん発生機序の全貌解明を目指して研究を展開しています。

岡田 雅人 教授  
Prof. Masato Okada

### Profile

1957年、群馬県高崎市に生まれる。  
1981年、京都大学理学部卒業。  
1985年、大阪大学大学院大学理学研究科博士後期課程中退、同年大阪大学蛋白質研究所助手。1988年、理学博士(論文)。1996年、同助教授。  
2000年、大阪大学微生物病研究所教授。



### Publication

(1) Polarization of M2 macrophages requires Lamtor1 that integrates cytokine and amino-acid signals. Kimura T., et al. *Nat Commun.* (2016) 7:13130, doi: 10.1038/ncomms13130.

(2) The Rho guanine nucleotide exchange factor ARHGEF5 promotes tumor malignancy via epithelial-mesenchymal transition. Komiya Y., et al. *Oncogenesis* (2016) 5: e258

(3) p18/LAMTOR1: a late endosome/lysosome-specific anchor protein for the mTORC1/MAPK signaling pathway. Nada S., et al. *Methods Enzymol.* (2014) 535:249-63

(4) The novel lipid raft adaptor p18 controls endosome dynamics by anchoring the MEK-ERK pathway to late endosomes. Nada S., et al. *EMBO J.* (2009) 28:477-89

(5) The lipid raft-anchored adaptor protein cbp controls the oncogenic potential of c-Src. Oneyama C., et al. *Mol Cell* (2008) 30:426-36

(6) Transmembrane phosphoprotein Cbp regulates the activities of Src-family tyrosine kinases. Kawabuchi M., et al. *Nature* (2000) 404:999-1003

### Staff

准教授：名田 茂之／准教授：藪田 紀一／助教：梶原 健太郎／特任研究員：小川 輝／  
学部生 3 / 大学院 修士課程 1 · 博士課程 9

## Srcとがん進展

Srcは世界で最初に同定されたがん遺伝子で、細胞膜直下に存在するシグナル伝達分子です。正常組織では細胞同士が強固に結合し形態を保っていますが、がん細胞は図1のように形態が変化し、タンパク質切断酵素や成長因子を分泌して他組織に浸潤・転移します。研究室ではSrcが細胞骨格系を制御するシグナル伝達経路を活性化して、細胞の形態変化や運動能亢進に寄与することを明らかにしました。さらにSrcは、細胞膜を介したシグナル伝達系にも関与し、タンパク質切断酵素などの遺伝子発現を促進してがん細胞の悪性化をうながすこともわかつてきました。研究室ではSrcが関わるがんの浸潤・転移、悪性化の機構について、さらに詳細な解析を進めています。

また興味深いことに、Srcは多くのがん遺伝子と異なり、がんにおいて遺伝子変異が見つかっていません。研究室ではSrcが「細胞競合」と呼ばれる細胞同士が競合し勝者が生存するという興味深い現象に関わっていることを最近見出しました。この細胞競合とSrcの関わりを明らかにすれば、がん進展におけるSrcの新たな機能の解明につながることが期待され、現在さらなる解析を進めています。

## p18/RagulatorとmTOR栄養シグナルの分子機構

mTORは、細胞内において栄養や成長を担うシグナル伝達分子で、生体の様々な現象に関与しています。研究室ではp18と呼ばれるタンパク質がmTORを制御する分子群をつなぐアダプターのような役割をして、mTOR活性の調節に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。P18によるmTOR調節機構について、タンパク質の構造解析や他のmTOR制御因子との相互作用に着目し研究を進めています。

上記に加えて、ハダカデバネズミを用いたがん防御戦略に関する研究も行っています。ハダカデバネズミは同じげっ歯類であるマウスの10倍近く長生きですが、その細胞は加齢変化に強く、がんにもなりません。この形質がどのような機構により可能になっているのか、現在研究を進めています。

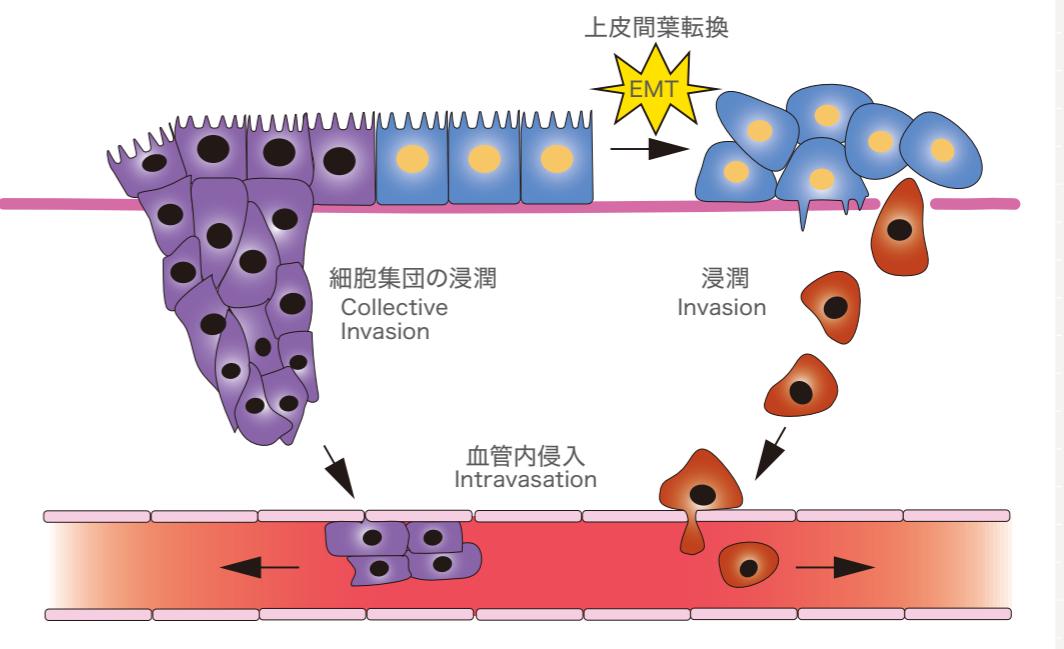
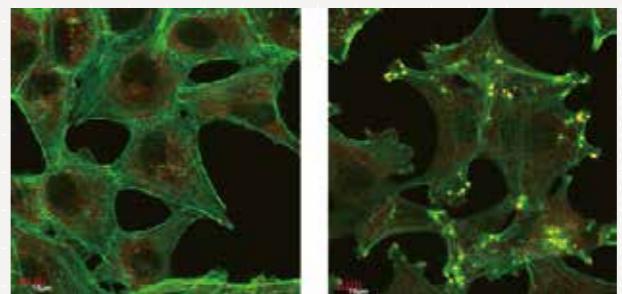


図1：がん細胞の浸潤・転移



Srcを活性化すると(右)通常の状態(左)に比べ細胞骨格であるアクチンの局在が変化し、形態変化と運動能亢進が誘導される。

## 環境応答研究部門

### 情報伝達分野

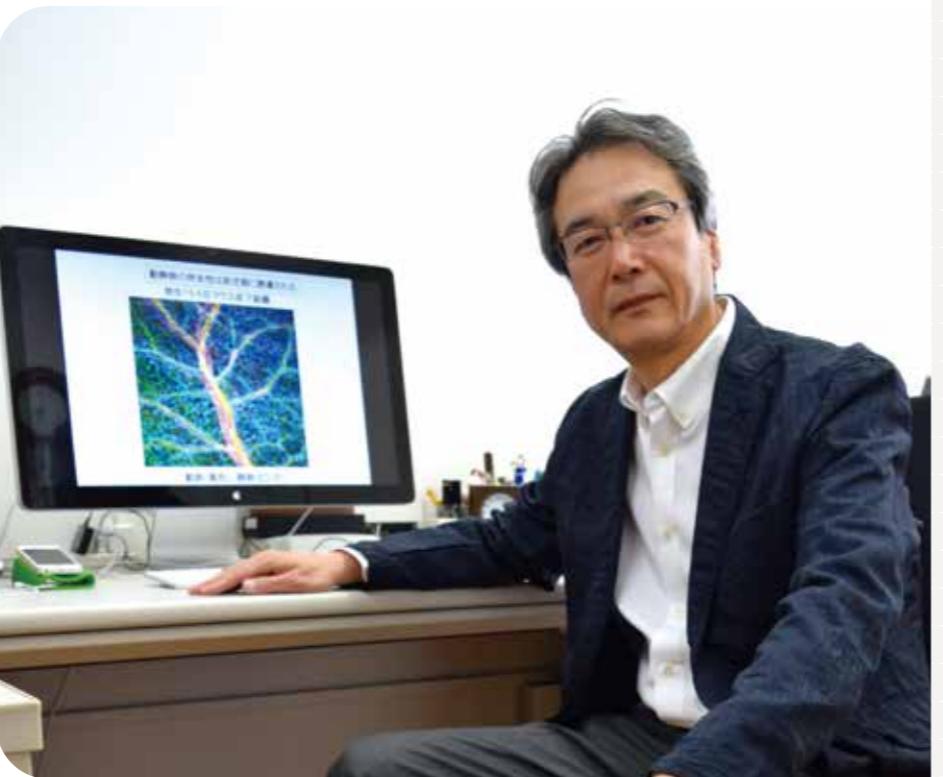
Department of Signal Transduction

脳や腸管など我々の体の組織では、各々の組織環境のもと組織特異的幹細胞から適した組織細胞が分化し、正常な機能を持つ器官を形成します。この組織環境の基本をつくりだすのが血管であり、血管構築なければ組織・器官は形成されません。情報伝達分野では、血管形成の分子メカニズムを明らかにするとともに、得られた成果をがん治療や再生医療に役立てるべく研究を展開しています。

高倉 伸幸 教授  
Prof. Nobuyuki Takakura

#### Profile

1997年京都大学大学院医学研究科博士課程修了。医学博士。  
1997-2001年熊本大学医学部および発生医学研究センターで助手～助教授。2001年金沢大学がん研究所、教授。2006年大阪大学微生物病研究所、教授。



#### Publication

- (1) Endothelial side population cells contribute to tumor angiogenesis and antiangiogenic drug resistance. Naito H., et al. *Cancer Research* (2016) 76(11):3200-10.
- (2) APJ Regulates Parallel Juxtapositional Alignment of Arteries and Veins in the skin. Kidoya H., et al. *Dev Cell* (2015) 33(3):247-59.
- (3) Identification and characterization of a resident vascular stem/progenitor cell population in preexisting blood vessels. Naito H., et al. *EMBO J* (2012) 31(4):842-55.
- (4) Spatial and temporal role of the apelin/APJ system in the caliber size regulation of blood vessels during angiogenesis. Kidoya H., et al. *EMBO J* (2008) 27(3):522-34.
- (5) A role for hematopoietic stem cells in promoting angiogenesis. Takakura N., et al. *Cell* (2000) 102(2):199-209.
- (6) Critical role of the TIE2 endothelial cell receptor in the development of definitive hematopoiesis. Takakura N., et al. *Immunity* (1998) 9(5):677-86.

#### Staff

助教：木戸屋 浩康／助教：内藤 尚道／  
特任研究員：Jia Wei Zhen／特任研究員：村松 史隆

## 血管形成の分子メカニズム

血管は全身に酸素や栄養、免疫細胞など様々な物質を運ぶ極めて重要な器官です。我々のからだの全組織・器官を正常に維持するために、血管の構造やネットワーク構築は厳密に制御されています。この血管の構造やネットワークはどのように形成されるのでしょうか。研究室では、血管形成の全貌を明らかにすべく、血管新生や血管成熟化に重要な因子、血管の走行パターンをつくりだす分子メカニズムに着目し、解析を進めています。

組織の血管は、がん特有の線維芽細胞が近接し、不完全な構造やネットワークを形成するなど正常血管とは異なる特徴が見られ、抗がん剤や免疫細胞のアクセスが制限されていると考えられています。このようながん組織の血管形成や構築を制御し正常化することができれば、血管が提供するがん幹細胞ニッチを破壊し、がんの根治が可能になると考えられます。研究室では、血管形成の分子メカニズム解析で得られた知見を活かし、がん根治のための治療法開発に向けて研究を展開しています。この血管形成の制御をターゲットとする治療法の開発は、がん細胞の破壊を目的とする抗がん剤とは異なり、より副作用の少ない治療法となることが期待できます。

## 血管が作り出すニッチとがん幹細胞増殖

近年、神経系など様々な組織において組織幹細胞が血管の周囲に存在することが明らかになり、血管が提供する組織の微小環境（ニッチ）が組織幹細胞の維持と増殖に重要であることが分かつてきました。研究室では、がん細胞の中でも幹細胞性の性質をもつがん幹細胞が、血管の近傍に存在し、血管が提供する環境をがん幹細胞ニッチとして利用し増殖していることを明らかにしました。がん組

## 血管内皮幹細胞を用いた再生医療の開発

研究室では、2012年に血管内皮幹細胞を同定し、この細胞が生体内で正常な血管に分化し、血管の長期維持に関わることを明らかにしました。この細胞は血管形成や構造の破綻が病態に関与する疾患の治療に大きく貢献し得ると期待されます。研究室では、血管内皮幹細胞を用いた治療の開発と実用化に向けて研究を展開しています。

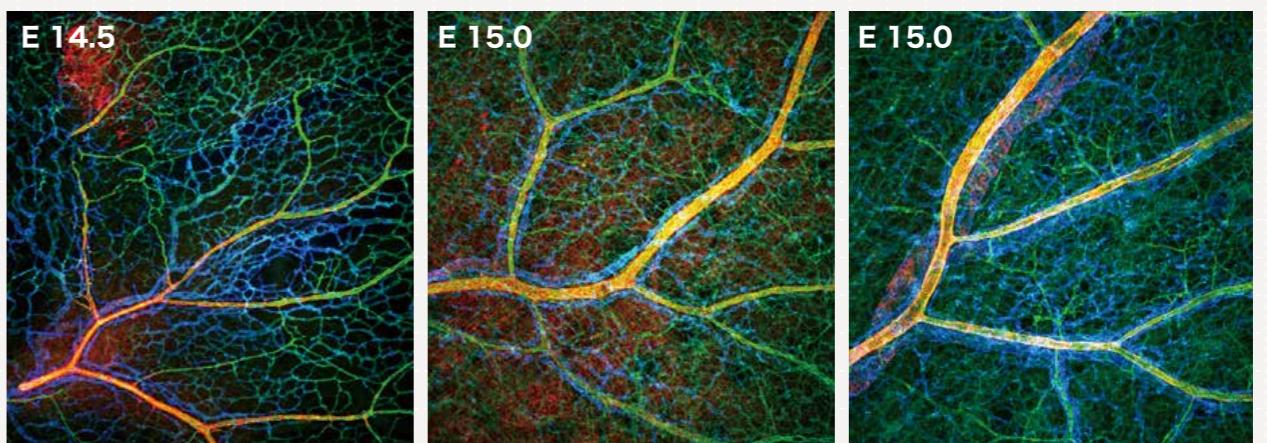


図1：胎児期の血管形成。動脈（黄色）と静脈（青）が並走しながら複雑なネットワークを形成していく。緑は全血管。

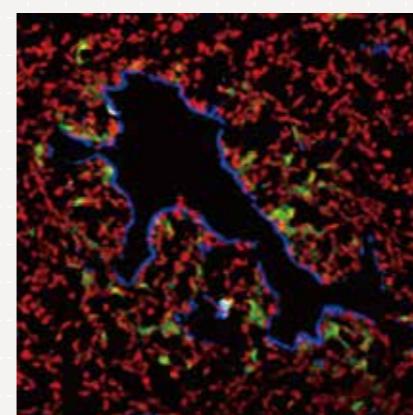


図2：がん組織の血管（青）とがん幹細胞（赤）。緑は全細胞。緑のがん幹細胞が血管周辺を中心に存在するのがわかる。

## 環境応答研究部門

### 細胞制御分野

Department of Cellular Regulation

がんの大半は、体の表面をおおう表皮や管腔臓器の粘膜上皮などの上皮細胞に由来します。正常な上皮細胞は基底膜上に細胞同士が強固に接着した上皮層を形成しますが、悪性化した上皮細胞は元の上皮層から離脱してテリトリーを広げ、さらには血管やリンパ管を介して他臓器へと転移して治療を困難にします。細胞制御分野では、このがん細胞が悪性化していくプロセスについて研究を行っています。

### 三木 裕明 教授

Prof. Hiroaki Miki

#### Profile

1998年東京大学大学院修了、博士(理学)。同年から東京大学医科学研究所助手、2002年同助教授、2007年から大阪大学蛋白質研究所教授を経て、2011年より現職。



#### Publication

- (1) Phosphocysteine in the PRL-CNNM pathway mediates magnesium homeostasis. Gulerez et al. *EMBO Rep.* (2016) 17(12):1890-1900.
- (2) Mg<sup>2+</sup> Extrusion from Intestinal Epithelia by CNNM Proteins Is Essential for Gonadogenesis via AMPK-TORC1 Signaling in *Caenorhabditis elegans*. Ishii T, et al. *PLoS Genet.* (2016) 12(8):e1006276.
- (3) Membrane protein CNNM4-dependent Mg<sup>2+</sup> efflux suppresses tumor progression. Funato Y, et al. *J Clin Invest.* (2014) 124(12):5398-5410.
- (4) Basolateral Mg<sup>2+</sup> extrusion via CNNM4 mediates transcellular Mg<sup>2+</sup> transport across epithelia: a mouse model.
- (5) Thioredoxin mediates oxidation-dependent phosphorylation of CRMP2 and growth cone collapse. Morinaka A, et al. *Sci Signal.* (2011) 4(170):ra26.
- (6) Nucleoredoxin sustains Wnt/β-catenin signaling by retaining a pool of inactive dishevelled protein. Funato Y, et al. *Curr Biol.* (2010) 20(21):1945-52.

#### Staff

助教：山崎 大輔／助教：船戸 洋佑／  
特任研究員：橋爪 倭／大学院 修士課程 6

### がん悪性化を引き起こすPRLの制御と機能

PRLは悪性度の高いがんに多く発見しており、がん転移を促す分子です。細胞制御分野では、PRLが、CNNM4という細胞膜上でMg<sup>2+</sup>を輸送するトランスポーターに結合することを見出しました。さらに、PRLが結合するとCNNM4の機能が阻害され、Mg<sup>2+</sup>が細胞の外に運ばれなくなること、CNNM4遺伝子を欠損させたマウスでは、腸のポリープで上皮層から筋層に浸潤した悪性のがんが多数形成されることも明らかにしました。現在はPRLがCNNM4を阻害することで起こるMg<sup>2+</sup>調節異常とがん悪性化の関連についてさらに解析を行っています。

正常な組織では細胞同士が接着し細胞と組織の形態が保たれていますが、がん組織ではこの細胞同士の接着と相互作用が異常な状態にあることが分かっています。PRLをマトリックスゲル上に培養した細胞に誘導発現すると、周囲を非発現細胞が取り囲んだときにだけ細胞の形態が大きく変化し、また一部の細胞ではマトリックスゲルに潜り込む様子も観察されました。このことはPRLを発現する細胞としない細胞の間での相互作用に何らかの異常が起こり、その結果として浸潤などの現象が誘発されている可能性を示唆しており、その分子機構の解析を進めています。

### 腸オルガノイド培養を利用したPRL/CNNMの機能解析

腸上皮組織は生体内を模した細胞外マトリックスのゲルの中で3次元培養する方法(オルガノイド培養)が最近開発されおり、生体内と同様に細胞が分化して単層の組織からなる立体の構築物を作ります。このオルガノイド培養系を利用して、正常な腸上皮組織内の増殖や分化におけるPRL/CNNMの働きや、腸上皮からのがん化における役割について解析しています。

細胞の増殖や生存等に関わる多くのがん遺伝子・がん抑制遺伝子が発見されている一方で、組織構築の変化を伴う浸潤・転移など3次元構築での上皮細胞の形質変化の仕組みはあまりよく分かっていません。上皮組織の中に留まっていた細胞がいかにして組織を離脱するのか、またいかにして隣接する他組織に浸潤してそのテリトリーを広げてゆくのか、残されている多くの謎の解明を目指しています。

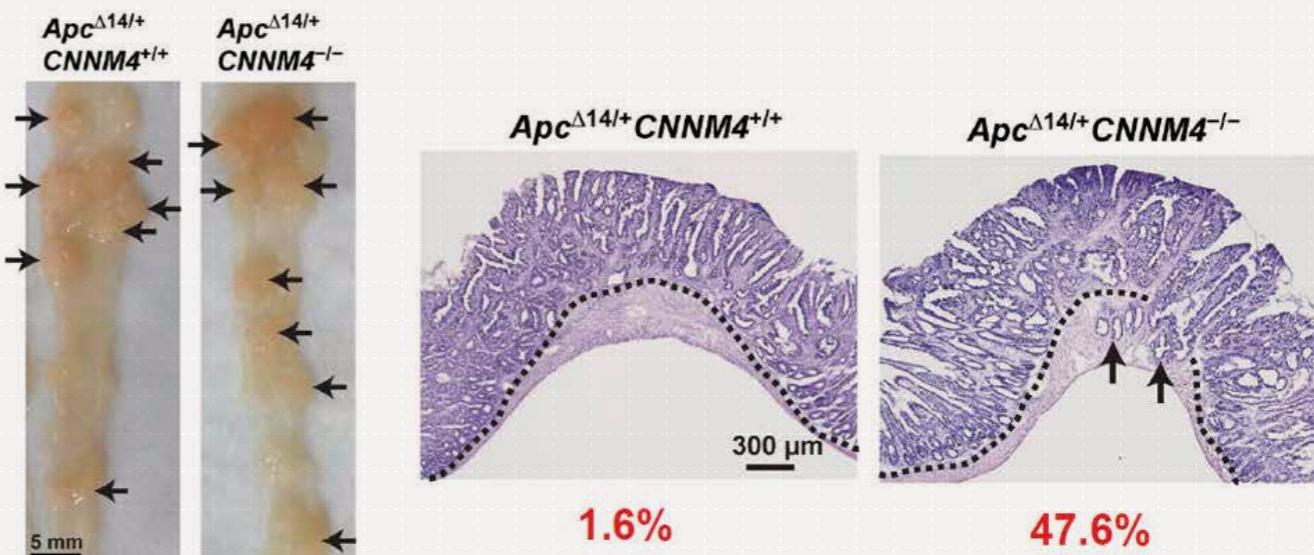


図1：遺伝子改変マウスの腸（左）とポリープ部分の組織断面像（右）。CNNM4遺伝子を欠損したマウスでは、ポリープの細胞が悪性化して、筋層に浸潤したがんになっている（矢印）。

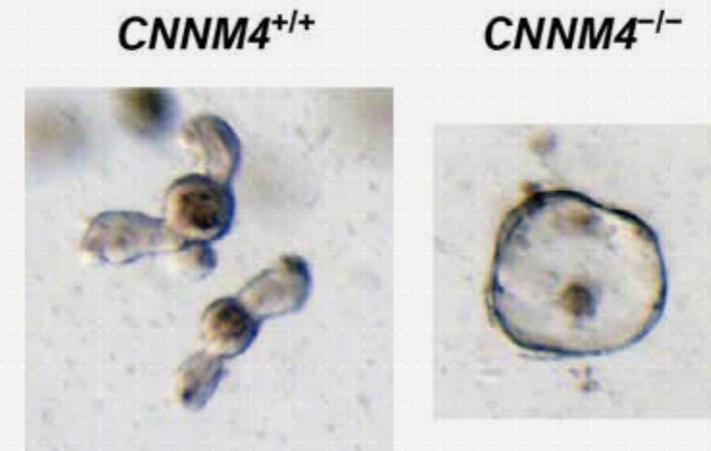


図2：遺伝子改変マウス由来の腸オルガノイド培養。CNNM4遺伝子を欠損したマウス由来のオルガノイドでは、形態に異常が生じている。

## 遺伝情報実験センター

### 遺伝子機能解析分野

Department of Experimental  
Genome Research

ヒトやマウスのゲノムプロジェクトが一応の完了を迎えた現在、蓄積されたデータをもとに、遺伝子の機能を生体レベルで解析し得るツールが疾患研究や基礎生物学研究に重要な役割を果たしています。遺伝子機能解析分野では、生殖工学や発生工学を駆使した遺伝子解析ツールを開発すると同時に、それらを応用したユニークなアプローチから個体レベルでの生殖生物学研究を行っています。

センター長  
**伊川 正人 教授（兼）**  
Prof. Masahito Ikawa (SUP)

#### Profile

1997年大阪大学大学院薬学研究科博士課程修了。日本学術振興会特別研究員を経て、1998年大阪大学遺伝情報実験施設助手。2000年米国ソーカ研究所に留学、2002年大阪大学復職。2004年大阪大学微生物病研究所助教授・准教授を経て、2012年より大阪大学微生物病研究所教授。2013年日本学術振興会賞受賞。遺伝子改変動物を用いた生殖生物学研究がライワークです。



#### Publication

(1) Viable offspring after imaging of  $\text{Ca}^{2+}$  oscillations and visualization of the cortical reaction in mouse eggs. Stout Y. et al. *Biol Reprod.* (2017) Mar 1;96(3):563-575.

(2) CRISPR/Cas9 mediated genome editing in ES cells and its application for chimeric analysis in mice. Oji A., et al. *Sci Rep.* (2016) 6:31666.

(3) Structural and functional insights into IZUMO1 recognition by JUNO in mammalian fertilization. Kato K., et al. *Nat Commun.* (2016) 7:12198.

(4) Genome engineering uncovers 54 evolutionarily conserved and testis-enriched genes that are not required for male fertility in mice. Miyata H., et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2016) 113(28):7704-10.

(5) Generation of Hprt-disrupted rat through mouse $\leftarrow$ rat ES chimeras. Isotani A., et al. *Sci Rep.* (2016) 6:24215.

(6) Sperm calcineurin inhibition prevents mouse fertility with implications for male contraceptive. Miyata H., et al. *Science.* (2015) 350(6259):442-5.

#### Staff

講師：佐藤 裕公（兼）／助教：藤原 祥高／助教：宮田 治彦／助教：野田 大地／  
特任助教：淨住 大慈（兼）／特任研究員：嶋田 圭祐／特任研究員：Castaneda Julio Manuel／  
特任研究員：野澤 香織／特任研究員：櫻井 伸行／招聘教授：Martin M. Matzuk／  
招聘研究員：岡部 勝／ 学部生 4／大学院修士課程 2・博士課程 5

### 最先端の遺伝子組換え技術を活用した生殖生物学研究

私たちが世界に先駆けて作製したGFP遺伝子を発現するグリーンマウスやそのノウハウは、受精のメカニズムや生殖細胞の成り立ち解明に大きく寄与してきました（図1）。

GFPやDsRedなどの蛍光タンパク質で可視化した生殖細胞を用いたイメージング解析は、交尾後の精子の動きや局在、受精の瞬間をリアルタイムで捉えることを可能にします（図2）。私たちはこれらの技術を活用して、受精や生殖細胞の形成に関わる様々な分子の機能や役割を研究し、生命の根源である生殖の深遠なる謎を解き明かすべく研究を行っています。

特に最近では、精子が正常に運動するために必須の酵素を同定しました。この酵素はカルシニューリンと総称される脱リン酸化酵素の一種であり、精巣のみに発現するPPP3CCとPPP3R2で構成されます。この「精子カルシニューリン」を欠損したマウスでは、精子の尾部の中片部というごく一部の運動性が悪くなり、卵子を覆う透明帯を通過できず受精できないことがわかりました。男性不妊症の診断に役立つとともに、精子カルシニューリンを特異的に阻害する薬剤は、男性経口避妊薬の開発にもつながることが期待されます。

### 生物・医学研究のためのツール・技術の開発

細胞に遺伝子を導入することができるレンチウイルスベクターを用いて、胎盤にのみ遺伝子操作可能な方法を考案し、妊娠高血圧症候群のモデルマウス開発にも成功しました。さらに、独自に樹立したラットES細胞を用いたマウス $\leftrightarrow$ ラットキメラ動物による臓器再生医学研究や、新たな遺伝子改変技術として注目を集めるCRISPR/Cas9ゲノム編集システムを用いた遺伝子改変マウス・ラットの作製も行っています。

また、これらの最先端の遺伝子組換え技術を、学内のみならず学外にも広くトランスジェニックマウス、ノックアウトマウス作製支援として多くの研究者の研究支援も行っています。これらの支援は感染動物実験施設との共同で行っています。

最新情報については、遺伝子機能解析分野HPをご覧ください。  
<http://www.egr.biken.osaka-u.ac.jp/index.php>



図1：緑に光る蛍光タンパク質GFPを発現するマウス。全身の細胞が緑に光るため、生殖研究のみならず様々な生物学的研究に活用されている。

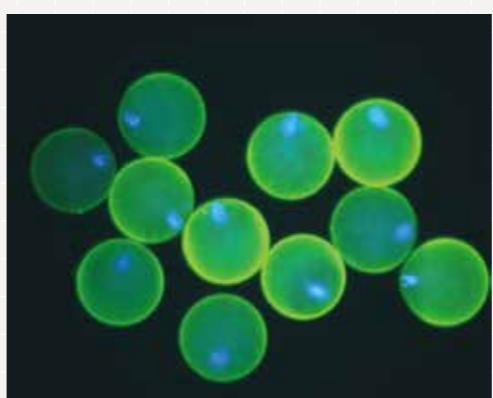
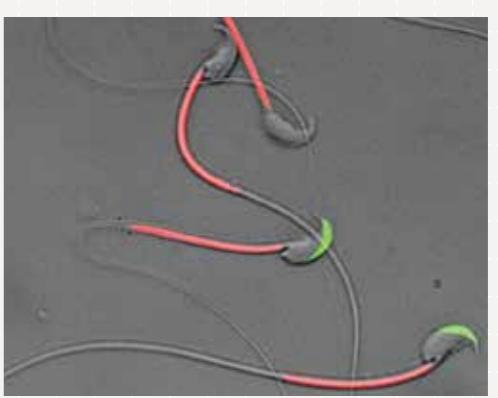


図2：蛍光タンパク質により可視化した卵子（左）と精子（右）。これらのツールにより、受精の瞬間や生殖細胞の挙動をリアルタイムで捉えることができる。（Exp. Anim. 59(1), 105-107, 2010 より転載）



## 遺伝情報実験センター

## ゲノム情報解析分野

Department of Genome Informatics

ゲノム情報解析分野では、バイオインフォマティクスによるアプローチにより、TCR/BCRレバトアや、タンパク質-核酸相互作用、タンパク質または核酸配列の多重配列アライメントなど、生物学的実験が困難な研究テーマを対象に、大型計算機を駆使した研究を展開しています。

### Daron M. Standley 教授 Prof. Daron M. Standley

#### Profile

1998年コロンビア大学大学院修了、博士号取得(化学)。Schrodinger Inc.、大阪大学タンパク質研究所を経て2008年大阪大学免疫学フロンティア研究センター独立准教授(2014年から2016年までクロスアポイントメント制度により京都大学ウイルス研究所兼任)。2016年より現職。



#### Publication

(1) Kotai Antibody Builder: automated high-resolution structural modeling of antibodies. Yamashita, K. et al. *Bioinformatics* 30, 3279-3280 (2014).

(2) Quantifying sequence and structural features of protein-RNA interactions. Li, S., Yamashita, K., Amada, K. M. & Standley, D. M. *Nucleic Acids Res* 42, 10086-10098 (2014).

(3) Malt1-induced cleavage of regnase-1 in CD4(+) helper T cells regulates immune activation. Uehata, T. et al. *Cell* 153, 1036-1049 (2013).

(4) MAFFT multiple sequence alignment software version 7: improvements in performance and usability. Katoh, K. & Standley, D. M. *Mol Biol Evol* 30, 772-780 (2013).

(5) SeSAW: balancing sequence and structural information in protein functional mapping. Standley, D. M., Yamashita, R., Kinjo, A. R., Toh, H. & Nakamura, H. *Bioinformatics* 26, 1258-1259 (2010).

(6) Zc3h12a is an RNase essential for controlling immune responses by regulating mRNA decay. Matsushita, K. et al. *Nature* 458, 1185-1190 (2009).

#### Staff

准教授：加藤和貴／助教：Songling Li／特任研究員：John Rozewicki

## BCR/TCRレバトア解析

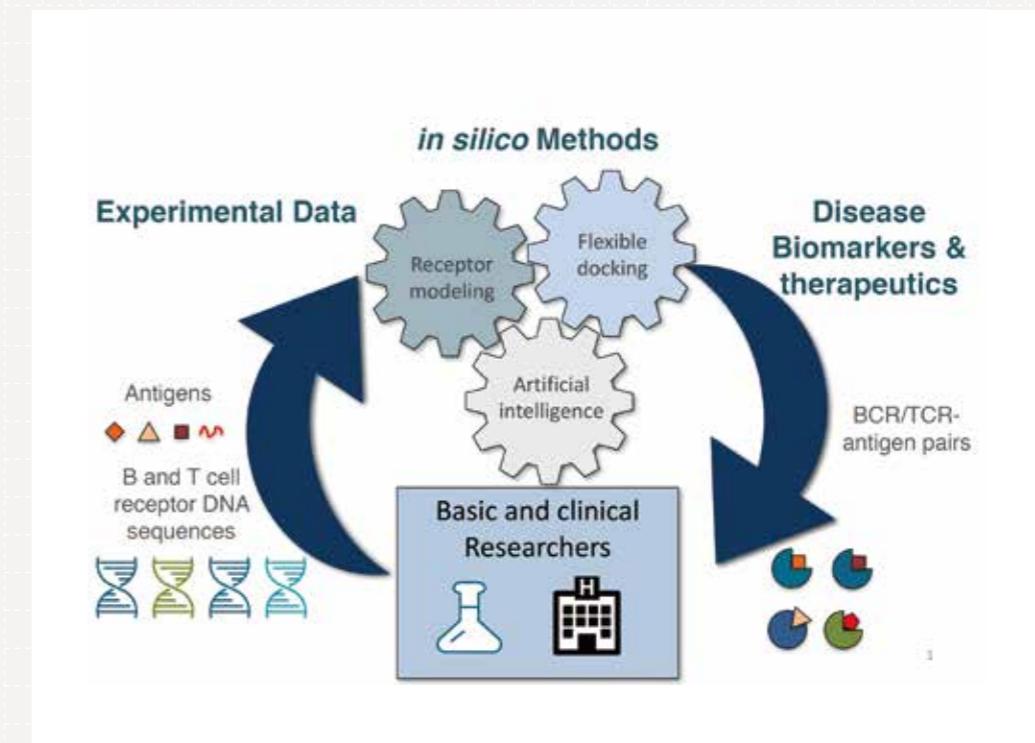
免疫系では、無数にある非自己分子に対してそれぞれ特異的に反応する膨大な種類の免疫受容体(B細胞受容体: B cell receptor, BCR、T細胞受容体: T cell receptor, TCR)を準備しており、これをBCR/TCRレバトアといいます。病原体由来の分子など疾患の原因ともなる分子を認識し得るBCR/TCRレバトアの解析は、疾患に対するバイオマーカーや、治療薬の開発にもつながります。特に、遺伝子操作した免疫受容体による治療法の開発は、現在製薬分野において目覚しく発展しています。研究室では、新たな治療法の発見を加速するために、免疫受容体の配列情報を探るバイオインフォマティクスの方法を開発しています。

## タンパク質-核酸相互作用

DNA複製や遺伝子発現など我々生命体の最も根幹となる現象は、タンパク質と核酸の相互作用により厳密に制御されています。免疫系でも、遺伝子の発現制御を担うDNA結合タンパク質は極めて重要な機能を果たしています。更に最近では、RNA結合タンパク質(RNA-binding proteins, RBPs)が免疫応答の強さや持続期間を決めるだけでなく、恒常性維持にも重要な役割を果たしていることが明らかになりました。研究室では、タンパク質の核酸結合部位を予測するツールを開発し、多様なタンパク質-核酸相互作用の解析を通じてRBPによる免疫制御機構の解明を目指し研究を行っています。

## 多重配列アライメント

タンパク質や核酸の比較解析において、多重配列アライメントは重要なステップです。私たちの開発しているMAFFTプログラムは、多重配列アライメントプログラムとして最も広く使われているものの一つです。2002年に最初のバージョンを公表して以来、正確さと計算速度の向上のため、また、色々なタイプの新しい問題に対応するために、継続的に改良を行ってきました。例えば、ncRNAやタンパク質の立体構造を考慮したアライメント、系統樹推定のための対話的な配列選択などに対応してきました。現在、大規模な配列データ解析の必要に対応するために、より正確な方法をより大きなデータに適用可能にする改良を進めています。



## 遺伝情報実験センター

### 感染症メタゲノム研究分野

Department of Infection Metagenomics

分野長  
**堀井 俊宏 教授(兼)**  
Head  
Prof. Toshihiro Horii (SUP)

飯田 哲也 教授(兼)  
Prof. Tetsuya Iida (SUP)

次世代DNAシークエンス技術は短時間で膨大な遺伝情報を生み出すことを可能とする技術で、ゲノム科学や疾患研究に劇的な変革をもたらしています。感染症メタゲノム研究分野では、微生物学、感染症学、バイオインフォマティクス各分野の専門スタッフが集結し、次世代シークエンサーを用いたゲノム解析やメタゲノム解析による病原体と感染症の理解を目指し研究を展開しています。



### Publication

- (1) Herpes zoster laryngitis in a patient treated with fingolimod. Hagiya H., et al. *J Infect Chemother.* (2016) Aug 20.
- (2) Metagenomic Analysis of Cerebrospinal Fluid from Patients with Multiple Sclerosis. Perlejewski K., et al. *Adv Exp Med Biol.* (2016) 935:89-98
- (3) Lypd8 promotes the segregation of flagellated microbiota and colonic epithelia Okumura R., et al. *Nature.* (2016) Apr 7;532(7597):117-21.
- (4) Homo-trimeric structure of the type IVb minor pilin CofB suggests mechanism of CFA/III pilus assembly in human enterotoxigenic Escherichia coli. Kawahara K. J., et al. *Mol Biol.* (2016) Feb 11.
- (5) Metagenomic Analysis Reveals Dynamic Changes of Whole Gut Microbiota in the Acute Phase of Intensive Care Unit Patients. Ojima M., et al. *Dig Dis Sci.* (2015) Dec 29.
- (6) Performance comparison of second- and third-generation sequencers using a bacterial genome with two chromosomes. Miyamoto M., et al. *BMC Genomics.* (2014) Aug 21;15(1):699.

### Staff

講師：後藤 直久(兼) / 特任准教授：中村 昇太(兼) /  
特任助教：元岡 大祐(兼) / 特任研究員：松本 悠希

### メタゲノム解析による病原体検出法の開発

メタゲノムとは、環境中に生息する生物集団に由来するゲノムをひとつの総和として扱う概念です。次世代シークエンサーの登場により、大規模な生物集団のゲノムの網羅的な解析が可能になり、メタゲノム解析は飛躍的に進歩しました。例えば、ある原因不明の疾患に関して、血液や鼻咽頭サンプル中の微生物ゲノムを網羅的に解析できれば、症状の原因となる病原体や、病原因子の遺伝子が同定可能になります。この方法は、従来の病原体特異的な手法とは異なり、一つのサンプルで多数の病原体が検出できる上に、血液、鼻腔サンプル、便など様々な形態のサンプルに適応が可能です。研究室では、このメタゲノム解析による病原体の検出法と診断法の確立に向けて研究を行っています。

### 病原体のゲノム解析

感染症には、病原性の原因となる分子メカニズムが不明のものが未だ数多くあります。研究室では、病原体のゲノム解析により病原原因となる遺伝子を同定し、感染症発症の分子メカニズムを解明すべく研究を進めています。



図1：次世代シークエンサーで得られる膨大なデータを解析するための大型計算機

### 感染症発症時における腸内細菌叢の解析

腸内細菌叢は、様々な疾患において重要な役割を果たしていることが明らかになりつつあります。研究室では、下痢症発症時の腸内細菌叢のメタゲノム解析を行い、細菌叢の変動や、その回復について、ヒトと腸内細菌、病原体の3者間の関係を研究しています。また、腸内細菌叢は疾患だけでなく、生活習慣などの我々の生理的な状態と密接に関連しています。腸内細菌叢が環境要因や個体の状態によってどのように影響をうけるかについても着目し、研究を行っています。

次世代シークエンサー技術は、めざましい進歩を遂げており、様々な特質を持った機種が次々と開発されています。また、次世代シークエンサーはあくまで核酸配列を読むだけであり、得られた膨大なデータに対応し得る解析が必要です。次世代シークエンサーの特質を理解した上で適切な機種を選択し、膨大なデータ解析を行うには、微生物学、ゲノミクス、バイオインフォマティクスなど多様な知識が重要です。研究室ではそれぞれの専門家が協力しあい、研究を進めています。

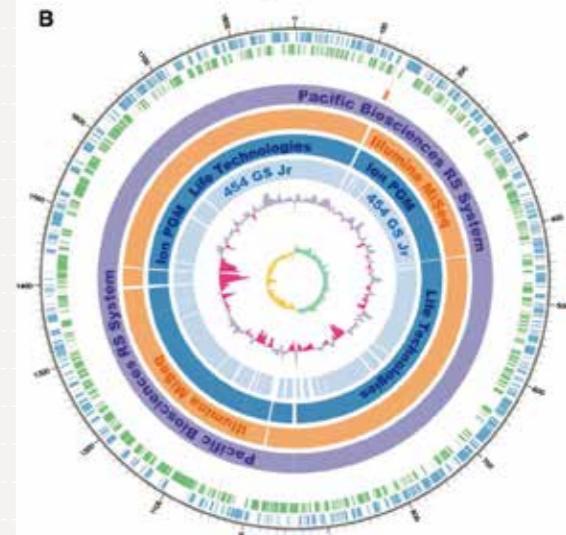
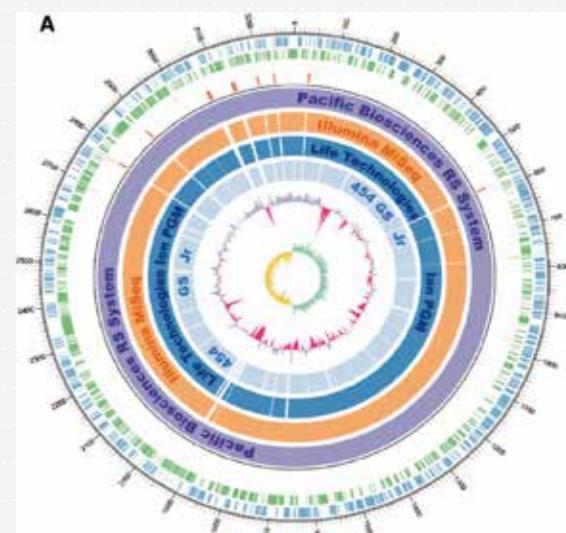


図2：次世代シークエンサー4機種による腸炎ビブリオゲノムのゲノム解析比較

■ 454 GS Jr (Roche) ■ IonPGM (Life Technologies) ■ MiSeq (Illumina)  
■ Pacific Biosciences RS System (PacBio)

第二世代のGS Jr、IonPGM、MiSeqはリード長が短いため、断片をアセンブルする必要があるのに対し、第三世代のPacBioはそれらが繋がり染色体に相当する2本の長い断片として読むことができる。ただしPacBioは配列情報の正確性はまだ低い。またMiSeqは断片の長さはPacBioに及ばないが、読めるデータ量は他を圧倒している。これらそれぞれの特質を理解しシークエンサーを使い分けた上で解析を行う必要がある。

## 遺伝情報研究グループ

Laboratory of Genome Research

循環器系で特異的に発現している疾患に関与する遺伝子について遺伝子組換え動物を含めたモデル動物を利用して分子生物学的解析を行っています。特に、心不全の約半数を占める心左室の拡張不全の病態解明と発症メカニズムの解析を進めるとともに、血管特異的に発現する遺伝子の発現調節機構の解明を行っています。

### 三輪 岳志 准教授

Assoc. prof. Takeshi Miwa



#### Profile

1983年大阪大学大学院修了(理学博士)。東京大学医学部助手、Stanford大学(USA)研究員、大阪大学遺伝情報実験施設助教授などを経て2005年より現職。

#### Publication

- (1) Connexin45 contributes to global cardiovascular development by establishing myocardial impulse propagation. Nishii K., et al. *Mech Dev.* (2016) 140:41-52
- (2) A novel heart failure mice model of hypertensive heart disease by angiotensin II infusion, nephrectomy, and salt loading. Tsukamoto Y., et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* (2013) 305:1658-67
- (3) Interleukin-16 promotes cardiac fibrosis and myocardial stiffening in heart failure with preserved ejection fraction. Tamaki S., et al. *PLoS One* (2013) 8(7):e68893
- (4) L-Carnitine prevents the development of ventricular fibrosis and heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive heart disease. Omori Y., et al. *J Hypertens.* (2012) 30:1834-44

1) 食塩感受性高血圧ダールラットを用いて拡張不全の典型的病態モデルケースを作製した。その解析から高血圧患者で増加する血清内因性ジギタリス様物質のNa+/Ca2+ exchangerに対する影響や食塩感受性因子としてカルニチンが心左室線維化の抑制による左室拡張機能の改善により拡張不全の発症が抑制された。また、拡張不全の患者やモデルラットではIL-16の血中濃度が上昇しており、心臓特異的にIL-16を発現させると心左室における線維化と硬化度の上昇がみられ(図1)、IL-16が拡張不全に大いに影響していることを見出した。

2) 血管平滑筋細胞における組織特異的遺伝子発現調節機構の解析をヒト血管平滑筋 $\alpha$ -アクチン(Sm $\alpha$ A)に関して行い、特異性を重要な作用する領域を同定するとともに(図2)、急性炎症時に一過的に強発現し、病態悪化との相関性がある遺伝子マークターのSm $\alpha$ Aの発現機構とその病変での発現の意義を解析している。

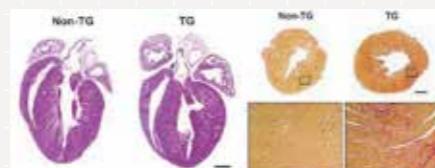


図1:  $\alpha$ -MHCプロモーター下でIL-16を心臓特異的に強発現させたトランスジェニックマウス(TG)における心臓の肥大化(左図)と心左室における線維化の亢進(右図)を示す。

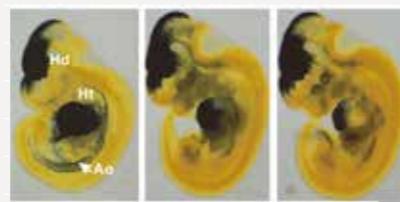


図2: 血管平滑筋 $\alpha$ -アクチン遺伝子プロモーターに塩基変異を持つもの(中央と右)は正常(左)に対してマウス胎児で大動脈(Ao)での発現のみが阻害されるので、これらの塩基の両配列が血管組織特異的遺伝子発現に必須である。

感染症に対する防御法や治療法の開発には、病原体が病原性を發揮するメカニズムおよび宿主側の感染応答機構の双方の理解が必要です。ゲノム解析室は、これら感染症の病態について遺伝子レベルの解析を中心とした研究支援・技術提供を行うために設置されました。大型計算機システムの情報基盤と遺伝情報解析技術を融合させ、DNAマイクロアレイ、次世代シーケンサーを用いて得られたデータの包括的・網羅的な解析を中心に研究支援を行っています。

また、感染症学・免疫分野のみならず、学内外様々な分野を対象にした研究支援も行っています。

#### 次世代シーケンス・DNAマイクロアレイ受託解析サービス

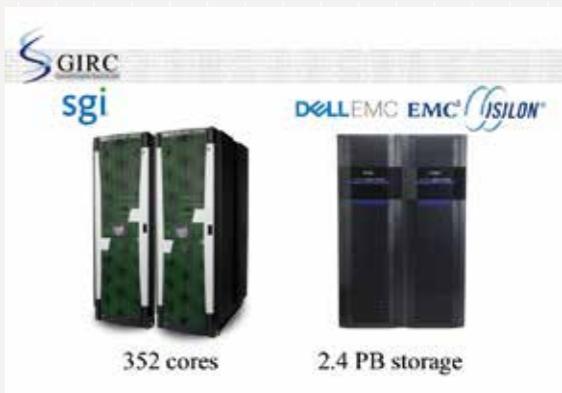
近年、遺伝子の塩基配列を高速に読み出せる次世代シーケンサーの技術革新は目覚ましく、ゲノム情報を低コスト且つ短時間に解析することが可能になっています。DNAマイクロアレイ(Agilent社)に加え、最先端の次世代シーケンサー IonPGM (Life Technologies社)、MiSeq、HiSeq (Illumina社)、PacBio RSII (Pacific Biosciences社)を整備し、研究者のニーズに合わせた遺伝子解析技術を提供し、最新機器の使用説明会や講習会開催を通じた研究支援も実施しています。また、ゲノム情報解析分野や感染症メタゲノム研究分野との連携によりバイオインフォマティクスによる解析強化を図るべく研究を展開しています。

#### Publication

- (1) Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. Tanigawa J., et al. *Hum Mutat.* (2017) Mar 23. In press.
- (2) Quasispecies of Hepatitis C Virus Participate in Cell-Specific Infectivity. Fukuhara T., et al. *Sci Rep.* (2017) Mar 22;7:45228.
- (3) Polarization of M2 macrophages requires Lamtor1 that integrates cytokine and amino-acid signals. Kimura T., et al. *Nat Commun.* (2016) Oct 12;7:13130.
- (4) Microarray and whole-exome sequencing analysis of familial Behcet's disease patients. Okuzaki D., *Sci Rep.* (2016) Jan 20;6:19456.



次世代シーケンサー HiSeq



NGS用大型計算機環境

## 遺伝情報実験センター

### ゲノム解析室

Laboratory of Genome Research

### Staff

室長：飯田哲也（教授）(兼)  
特任准教授：中村昇太（兼）  
助教：奥崎大介  
特任助教：元岡大祐（兼）

## 難治感染症対策研究センター

### 細菌感染分野

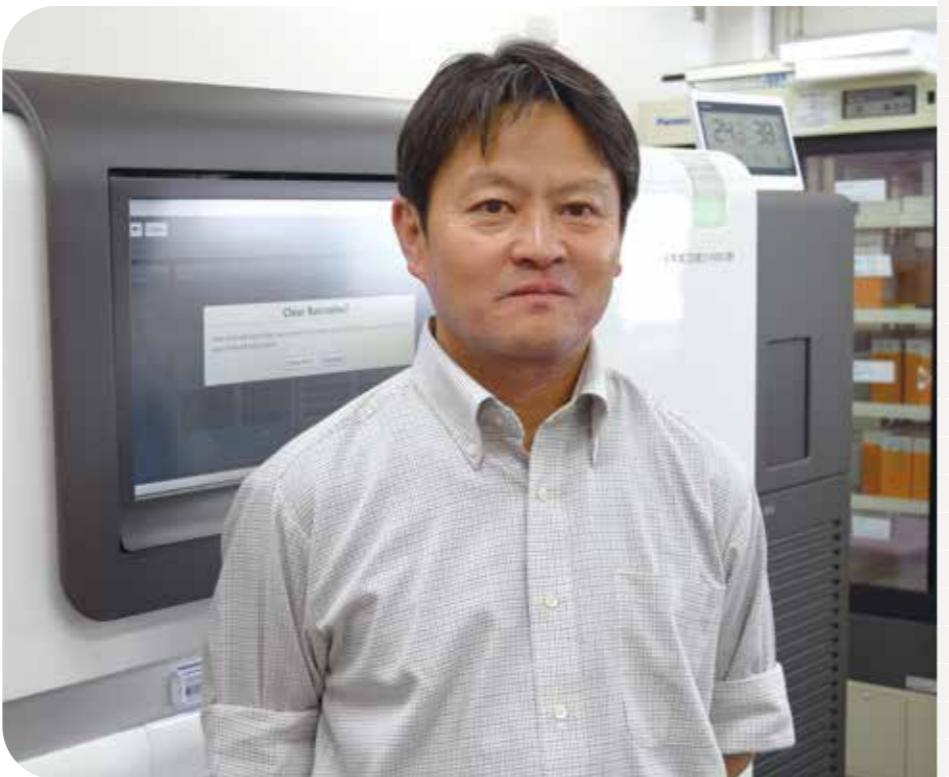
Department of Bacterial Infections

細菌感染分野では、ゲノム情報をもとに、病原体がどのように宿主に感染し症状をひきおこすのか明らかにするべく研究を行っています。また、次世代シーケンサーを用いた病原体検出法の開発により新たな病原体を同定し、原因不明の感染症の発症機序解明を目指しています。

飯田 哲也 教授  
Prof. Tetsuya Iida

#### Profile

1991年大阪大学大学院医学研究科修了、医学博士。大阪大学微生物病研究所助手、助教授を経て2005年より微生物病研究所感染症国際研究センター特任教授。2015年より現職。



#### Publication

- (1) A repeat unit of *Vibrio* diarrheal T3S effector subverts cytoskeletal actin homeostasis via binding to interstrand region of actin filaments. Nishimura M., et al. *Sci Rep.* (2015) 5:10870.
- (2) Interaction between the type III effector VopO and GEF-H1 activates the RhoA-ROCK pathway. Hiyoji H., et al. *PLoS Pathog.* (2015) 11(3):e1004694.
- (3) A cytotoxic type III secretion effector of *Vibrio parahaemolyticus* targets vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase subunit c and ruptures host cell lysosomes. Matsuda S., et al. *PLoS Pathog.* (2012);8(7):e1002803.
- (4) VopV, an F-actin-binding type III secretion effector, is required for *Vibrio parahaemolyticus*-induced enterotoxicity. Hiyoji H., et al. *Cell Host Microbe.* (2011) 10 (4):401-9. doi: 10.1016/j.chom.2011.08.014.
- (5) Metagenomic diagnosis of bacterial infections. Nakamura S., et al. *Emerg Infect Dis.* (2008) 14(11):1784-6.
- (6) Genome sequence of *Vibrio parahaemolyticus*: a pathogenic mechanism distinct from that of *V cholerae*. Makino K., et al. *Lancet.* (2003) 361(9359):743-9.

#### Staff

准教授：児玉 年央／助教：松田 重輝／  
大学院 博士課程 3

### 病原細菌の感染・発症メカニズム

腸炎ビブリオは海水中に生息する細菌で、ヒトに感染すると食中毒の原因となります。研究室では、腸炎ビブリオの全ゲノム解析により、病原性の原因となる分泌装置T3SS2を同定しました。T3SS2は約30の遺伝子から構成され、宿主の細胞に穴を開けて自らのタンパク質を注入する装置となります。腸炎ビブリオに感染すると、この装置により腸炎ビブリオのタンパク質が注入され、粘膜の炎症や下痢などの原因になることを明らかにしました。現在は、腸炎ビブリオ由来のタンパク質がどのように食中毒症状を引き起こすのか解析を進めています。

さらに研究室では、このT3SS2を構成する遺伝子群の発現が、胆汁により誘導されることを明らかにしました。つまり、腸炎ビブリオの毒性は、我々の肝臓で生成された胆汁によりひきおこされるのです。実際に胆汁を除去する薬剤は腸炎ビブリオによる症状も抑制することから、この薬剤は腸炎ビブリオ食中毒の新たな治療薬となり得ることが考えられます。抗生素などの抗菌薬は、耐性菌の出現が常に問題となります。このようなゲノミクスを用いた解析

は、病原体そのものではなく感染症の発症機序をターゲットとした薬剤の開発を可能とし、新たな治療法へつながることが期待されます。

また、腸炎ビブリオなどの病原体は「病原性」という観点から研究が進んでいますが、実はその生物としての生態は未だ多く謎が残されています。T3SS2はヒトでは食中毒症状の原因となります。この不思議な装置は本来の生息環境ではどのような機能を持つのでしょうか。生物としての病原体の生態について、病原性研究から得られた知見をもとに明らかにしたいと考えています。

### ゲノミクスを用いた細菌感染症の診断法、 病原細菌検出法の開発

世界では、新たに認知された新興感染症や、既知の感染症が再び流行する再興感染症が度々問題になっています。このような感染症では、原因となる病原体や、発症メカニズムが不明である例がしばしばみられます。これらの感染症について、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析により、病原体や発症の原因となる遺伝子を同定し、病原体検出法、感染症診断法の開発を行っています。

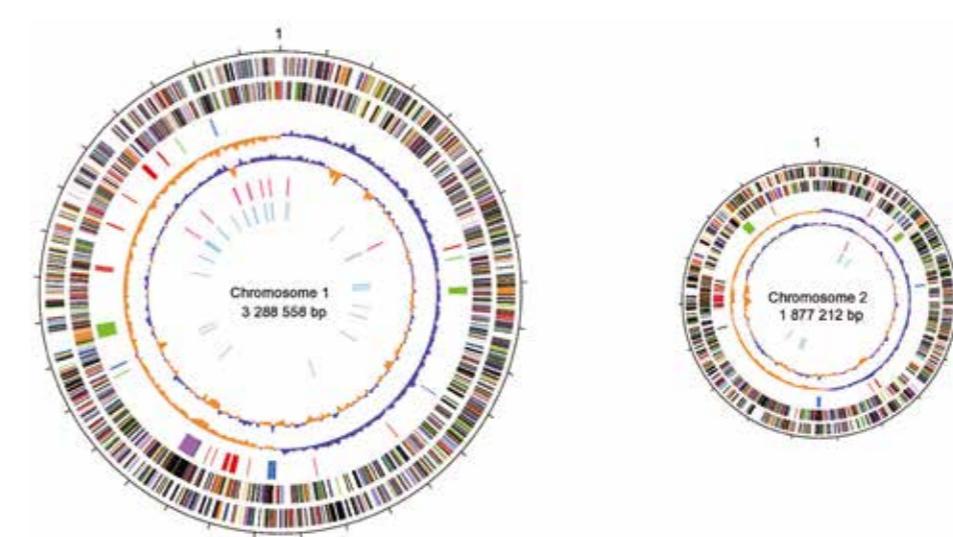


図1：腸炎ビブリオのゲノム解析。  
腸炎ビブリオを始めとするビブリオ属細菌のゲノムは、2個の環状染色体より構成される。

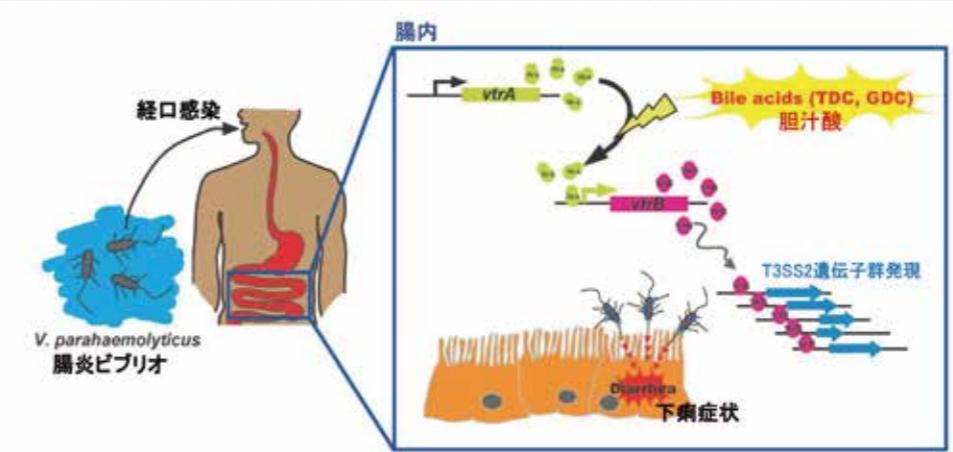


図2：小腸内に分泌される胆汁が腸炎ビブリオの病因子T3SS2遺伝子群の発現を促進する。

## 難治感染症対策研究センター

### 分子原虫学分野

Department of Molecular Protozoology

熱帯熱マラリアは世界で4億人以上が感染し年間死者数は60万人にものぼる感染症ですが、未だ実用可能なワクチンは開発されていません。分子原虫学分野では、マラリアワクチンの実用化に向けた開発を行うとともに、ワクチンの基盤となる抗原遺伝子の分子機構解析を行い、得られた知見をワクチン開発の現場に活かすべく研究を展開しています。

センター長  
**堀井 俊宏 教授(兼)**  
Prof. Toshihiro Horii

#### Profile

1978年 大阪大学大学院理学研究科生理学専攻前期課程修了、1980年 大阪大学理学部助手、1981年 理学博士(大阪大学)、1991年 大阪大学微生物病研究所助教授、1999年より現職。



#### Publication

- (1) Antibody titres and boosting after natural malaria infection in BK-SE36 vaccine responders during a follow-up study in Uganda. Yagi M., et al. *Sci Rep.* (2016) 6:34363. doi: 10.1038/srep34363.
- (2) Immunogenicity and protection from malaria infection in BK-SE36 vaccinated volunteers in Uganda is not influenced by HLA-DRB1 alleles. Tougan T., et al. *Parasitol Int.* (2016) 65 (5 Pt A):455-8.
- (3) Protective epitopes of the *Plasmodium falciparum* SERA5 malaria vaccine reside in intrinsically unstructured N-terminal repetitive sequences. Yagi M., et al. *PLoS One* (2014) 9(6):e98460.
- (4) Phase 1b randomized trial and follow-up study in Uganda of the blood-stage malaria vaccine candidate BK-SE36. Palacpac N. M., et al. *PLoS One* (2013) 8(5):e64073.
- (5) *Plasmodium falciparum* serine repeat antigen 5 (SE36) as a malaria vaccine candidate. Palacpac N. M., et al. *Vaccine* (2011) 29(35):5837-45.
- (6) Evidences of protection against blood-stage infection of *Plasmodium falciparum* by the novel protein vaccine SE36. Horii T., et al. *Parasitol Int.* (2010) 59(3):380-6.

#### Staff

助教: 有末 伸子 / 助教: 東岸 任弘 /  
特任研究員: Edula Jyothieswara Reddy /  
招聘教授: 木村 英作

### SERA5を標的としたマラリアワクチン開発

熱帯熱マラリアに対する治療は主に抗マラリア薬により行われていますが、薬剤耐性株の蔓延などが大きな問題となっています。その対策としてワクチン開発が急がれていますが、ワクチンの抗原となる候補分子の種類の多さや、遺伝子多型などの問題から、実用化されたワクチンはこれまでありませんでした。

研究室では、熱帯熱マラリア原虫のSERA5抗原分子に着目し、組換えSERA5タンパク質をもとにマラリアワクチンBK-SE36の開発を行っています。SERA5は、赤血球に侵入し増殖したマラリア原虫が、赤血球を破壊して出てくる際に原虫の表面に存在するタンパク質です。疫学調査を行った結果、このSERA5に対する抗体を持つ児童はマラリアに対する抵抗性があることを確認しました。

ところが、実際に臨床試験を行ったところ、マラリアに感染したことのない日本人はワクチンに対する高い免疫応答を示したもの、マラリア感染歴のあるウガンダ共和国の成人ではほとんど反応が見られませんでした。しかし、マラリア感染歴の少ない6-20歳の若年層

では免疫応答が認められ、1年間の追跡調査の結果72%の発症防御効果を確認しました。マラリアによる死者は5歳以下の幼児を中心であることから、現在西アフリカのブルキナファソにおいて5歳以下の子供を対象に臨床試験を行っています。

### マラリアの寄生戦略と抗原遺伝子の分子機構

マラリア原虫は宿主の免疫回避のための戦略を高度に発達させています。ある抗原に対するワクチンにより防御免疫を成立させても、それに反応しない型の抗原遺伝子を持つ原虫が存在する遺伝子多型もその戦略一つであり、これがワクチン開発を困難にする主な要因になっています。これに対しSERA5は、流行地域の人たちでは抗体が作られにくいために遺伝子多型が少ないとワクチン抗原として極めて有利な特徴です。研究室ではSERA5の多型解析を行い、抗原分子の遺伝学的情報を蓄積するとともに、SE36ワクチンの抗体結合領域の解析や、新規アジュバントの開発を行い、より効果の高いワクチン開発を目指し研究を進めています。

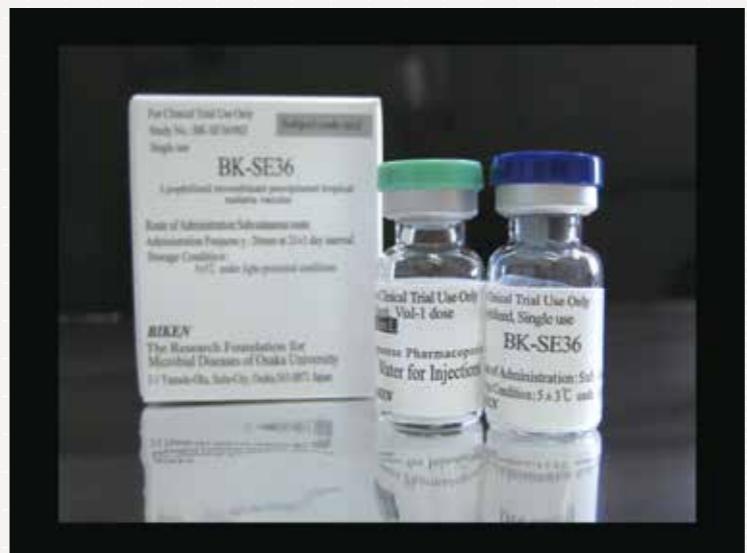


図1: SE36マラリアワクチン治験製剤  
臨床治験用の製剤は(財)大阪微生物病研究会の協力のもと、GMP条件を遵守して生産された。

### BK-SE36ワクチン接種による発症防御効果

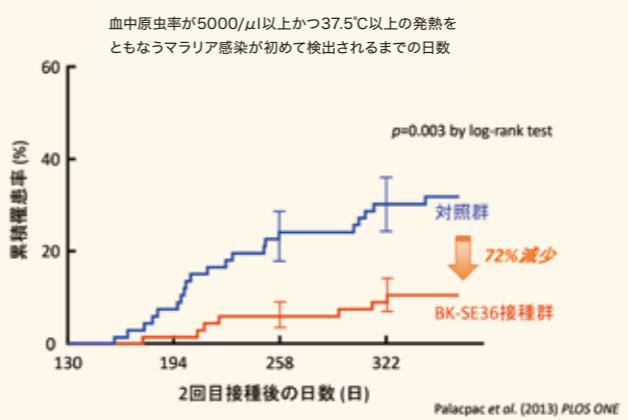


図2: BK-SE36ワクチン接種による発症防御効果  
血中原虫率が5000/μl以上かつ37.5°C以上の発熱をともなうマラリア感染が初めて検出されるまでの日数

## 難治感染症対策研究センター

### ウイルス免疫分野

Department of Virology

ウイルス免疫分野では、研究室で独自に開発したウイルスの遺伝子操作系を活用し、ウイルスの病態発現機序解明や、新規ワクチンなどの治療法開発を目指し研究を展開しています。

#### Staff

助教：金井 祐太／特任研究員：川岸 崇裕／大学院 修士課程 1・博士課程 1

コロナウイルスはヒトを始め様々な動物に感染するRNAウイルスです。特に2000年以降になって発生したSARSコロナウイルスやMERSコロナウイルスは、呼吸器に感染し重篤な症状を引き起します。研究室ではこれらのコロナウイルスに着目し、ウイルスと宿主の相互作用から、感染症が発症するメカニズムの理解とその制圧を目指し研究を行っています。

#### Staff

特任助教：齊藤 晓／特任研究員：寺田 豊／大学院 博士課程 2

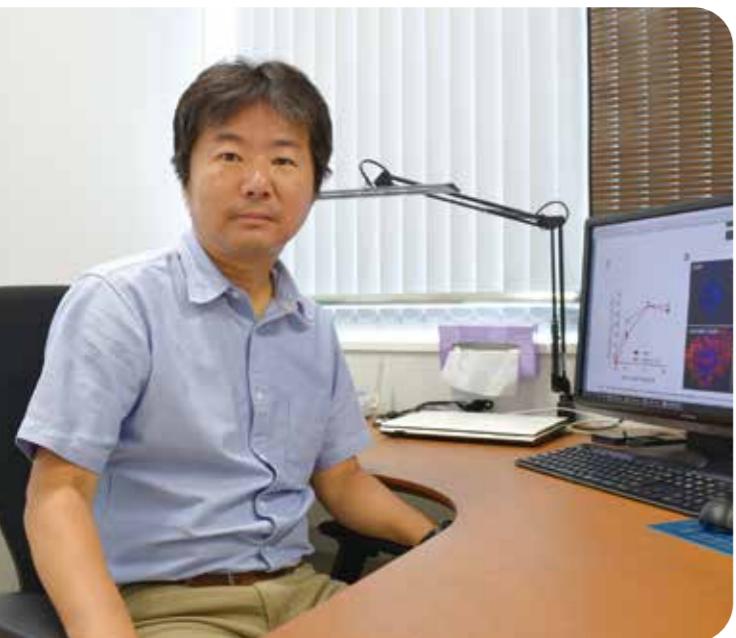
## 感染症国際研究センター

### 臨床感染症学 研究グループ

Laboratory of Clinical Research  
on Infectious Diseases

#### 小林 剛 准教授

Assoc. prof. Takeshi Kobayashi



#### Profile

2000年大阪大学大学院医学研究科修了(医学博士)、同年微生物病研究所助手。2003年米国Vanderbilt大学博士研究員を経て2008年京都大学ウイルス研究所助教。2012年微生物病研究所感染症国際研究センターウィルス複製グループ特任准教授、2016年より現職。

#### Publication

- (1) Entirely plasmid-based reverse genetics system for rotaviruses. Kanai Y, Komoto S, Kawagishi T, Nouda R, Nagasawa N, Onishi M, Matsuuwa Y, Taniguchi K, Kobayashi T. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Feb 28;114(9):2349-2354.
- (2) Reverse genetics for fusogenic bat-borne orthoreovirus associated with acute respiratory tract infections in humans: role of outer capsid protein sigmaC in viral replication and pathogenesis. Kawagishi T, et al. *PLoS Pathog.* (2016) 12:e1005455.
- (3) Rapid whole genome sequencing of Miyazaki-Bali/2007 Pteropine orthoreovirus by modified rolling circular amplification with adaptor ligation - next generation sequencing. Singh H, et al. (2015) *Sci. Rep.* 5:16517.
- (4) Imported case of acute respiratory tract infection associated with a member of species Nelson Bay Orthoreovirus. Yamanaka Y, et al. (2014) *PLoS One* 9:e92777.

#### Profile

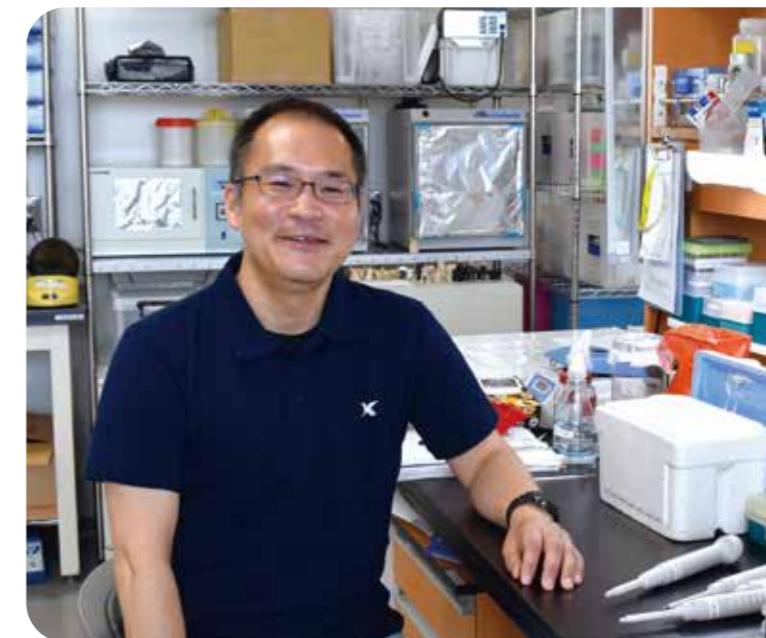
2003年大阪大学医学系研究科修了(医学博士)。2003年大阪大学微生物病研究所博士研究員、2004年テキサス大学ガルベストン校博士研究員。2009年～2013年微生物病研究所グローバルCOEプログラム特任准教授を経て2015年より現職。

#### Publication

- (1) Nonstructural protein p39 of feline calicivirus suppresses host innate immune response by preventing IRF-3 activation. Yumiketa Y, et al. *Vet. Microbiol.* (2016) 185:62-7
- (2) Japanese encephalitis virus core protein inhibits stress granule formation through an interaction with Caprin-1 and facilitates viral propagation. Katoh H, et al. *J. Virol.* (2013) 87(1):489-502
- (3) Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus nsp1 Facilitates Efficient Propagation in Cells through a Specific Translational Shutoff of Host mRNA. Tanaka T, et al. *J. Virol.* (2012) 86(20):11128-37

#### 神谷 亘 招聘准教授

Guest Assoc. prof. Wataru Kamitani

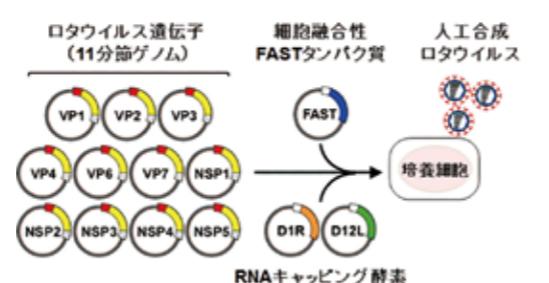


レオウイルス科のウイルスは、9～12分節に分かれた2本鎖RNAをゲノムを持つウイルスで、下痢症状を引き起こすことで知られるロタウイルスなどが属します。研究室では世界に先駆けてレオウイルスの遺伝子操作法を開発し、遺伝子組換えウイルスを人工的に作製する実験系を用いて研究を展開してきました。特に最近ではロタウイルスの遺伝操作系確立に世界で初めて成功し、遺伝子組換えロタウイルスを用いて、ウイルスの複製・病態発現機序の解明、新規ワクチンの開発を目指し研究を進めています。

また、長く非病原性のウイルスであると見なされていたレオウイルスのうち、コウモリ起源のネルソンベイロウイルスはヒトへの感染により重篤な病原性を示す例が近年報告されています。研究室では、ネルソンベイロウイルスの遺伝子操作系を用い、病原性獲得機序の解明にむけた解析を行っています。

一方で、がん遺伝子Rasが活性化している腫瘍細胞で選択的に増殖し、細胞を溶解するという興味深い特徴を持つ哺乳類レ

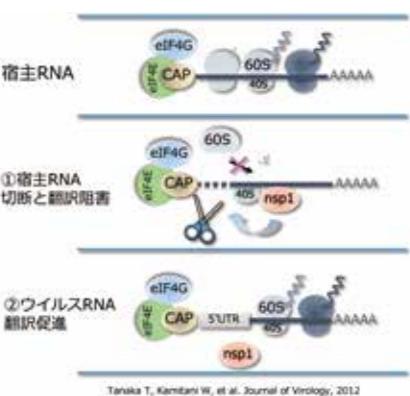
オウイルスにも着目し、遺伝子組換えウイルスによるがん治療法や、がん細胞を可視化できるツールなど、ウイルスの医療応用を目指し研究を進めています。



#### ロタウイルスの人工合成

12分節に分かれた全ロタウイルスゲノムと、細胞融合性タンパク質FASTおよびRNAキャッピング酵素を細胞内に遺伝子導入し、人工的に遺伝子組換えウイルスをつくる。

2002年に発生したSARSコロナウイルスは、感染ルートの特定や感染者隔離政策などにより、その1年後に流行は収束しました。ところが10年後の2012年に再び中東で新種のMERSコロナウイルスが発見され、感染地域は韓国、中国に広がるなど大きな被害をもたらしています。しかし、コロナウイルスに対する効果的な治療法は未だ確立されていません。研究室では、コロナウイルスの病原性タンパク質の一つであるnsp1に着目し解析を行ってきました。その結果、nsp1が宿主のタンパク質発現を抑制する一方で、自らのウイルスタンパク質の発現は促進するという多様な機能を持っていることを明らかにしました。現在は、このnsp1の病原性発生機構をターゲットにした治療法を開発すべく、研究室で開発したウイルスの遺伝子操作系を活用して研究を進めています。



#### SARSコロナウイルスnsp1による遺伝子発現制御

①nsp1が宿主の40SリポソームRNAと結合すると、60Sが40Sに結合できなくなり、タンパク質翻訳が阻害されます。さらに、nsp1は40Sリポソームを足場としてmRNAの切断を促進します。

②nsp1はウイルスマRNAに結合してウイルスのタンパク質合成が亢進するように働きます。

## 感染症国際研究センター

### 病原微生物資源室

Pathogenic Microbes Repository Unit

#### Staff

室長 飯田 哲也 教授(兼)  
准教授 児玉 年央(兼)



病原細菌の収集・保存・提供を行っています。本研究所における菌株保存事業の歴史は古く、1934年微研設立と同時に細菌血清学部門内でスタートし、約40年後に文部省から研究所附置施設として認可を受けました。2002年からは文科省のナショナルバイオリソースプロジェクトに参画し、2005年、感染症国際研究センター内の病原微生物資源室として位置づけられました。感染症法の改正に伴って臨床分離株を保存しない国内の施設が増えたことなどから、その受け皿となる病原微生物保存施設として中核的な機能を担うことが期待されています。歴史的な経緯からこれまで腸管感染原因菌を中心に菌株の収集・保存を行ってきましたが、今後は腸管感染微生物に限らず重要な病原細菌を網羅していく方針です。また医療現場からの相談や依頼に応じて原因病原体の同定や型別解析なども行い現場へフィードバックするとともに、菌株保存法についての情報提供を行っています。

提供菌株はHP (<http://rceid.biken.osaka-u.ac.jp>) で公開されています。

私たちの体は、精子と卵子が結合してできる一個の受精卵からつくられます。この過程で、各種組織の分化細胞ばかりではなく、生殖細胞、幹細胞、そして時々がん細胞など多様な細胞が登場します。生殖細胞グループでは、生殖細胞と初期発生、幹細胞、がんに着目し研究を進めてきました。現在は特に幹細胞からの骨形成とがん幹細胞を中心に研究を行っています。

## 生殖細胞グループ

Germ Cell Group

### 野崎 正美 准教授

Assoc. prof. Masami Nozaki



#### Profile

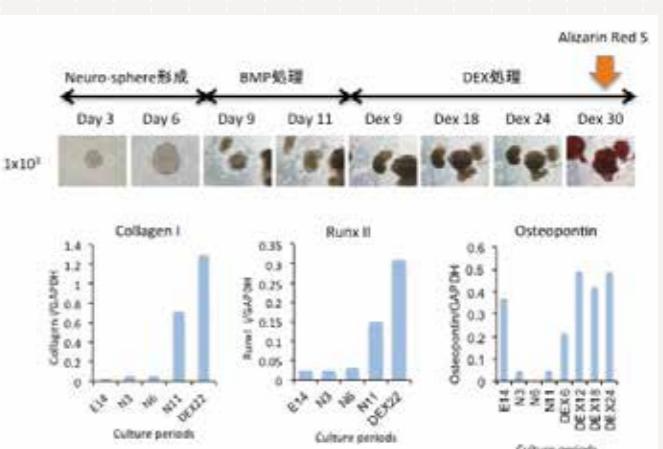
1986年大阪大学大学院修了(医学博士)。微生物病研究所助手、助教授を経て2007年より現職。

#### Publication

- (1) Lapatinib-resistant cancer cells possessing epithelial cancer stem cell properties develop sensitivity during sphere formation by activation of the ErbB/AKT/cyclin D2 pathway. Ohnishi Y, et al. *Oncol Rep* (2016) 36 (5):3058-64.
- (2) Cetuximab-resistant oral squamous cell carcinoma cells become sensitive in anchorage-independent culture conditions through the activation of the EGFR/AKT pathway. Ohnishi Y, et al. *Int J Oncol*. (2015) 47(6):2165-72.
- (3) Interaction between basigin and monocarboxylate transporter 2 in the mouse testes and spermatozoa. Chen C., et al. *Asian J Androl* (2016) 18 (4):600-6.
- (4) Isolation and propagation of neural crest stem cells from mouse embryonic stem cells via cranial neurospheres. Minamino Y, et al. *Stem Cells Dev* (2015) 24 (2):172-81.

神経堤細胞 (neural crest cells)とは、発生初期に神経上皮から間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) し、その後胚の中を広範囲に移動して様々な組織になる細胞です。骨は基本的に中胚葉由来ですが、頭蓋骨のほとんどは神経堤細胞から作られます。研究室では最近ES細胞から神経堤細胞を経由して骨を分化させる方法を確立しました。現在この成果に基づいて、iPS細胞や組織幹細胞も用いて、骨分化の詳細な分子メカニズムの解明と共に、再生医療への応用を目指した研究を進めています。

またEMTは、がん悪性化においても見られる現象です。上皮由来のがん細胞は、EMTにより遊走、浸潤能を獲得し、転移します。このような悪性のがんの一部は幹細胞の性質を持ち、他のがん細胞との性質の違いが治療を困難にしています。そこで研究室ではがん幹細胞の特性を理解し、新たな治療戦略確立を目指して研究を展開しています。



ES細胞をneuro-sphere形成させた後、BMP4とDEX処理にて骨化を誘導する。骨化の進行に伴う、カルシウム沈着をアリザリンにて赤く染色するとともに骨化マーカー遺伝子の発現上昇を示す。

## 薮本難病解明寄附研究部門 Yabumoto Department of Intractable Disease Research

細胞膜上にはGPIと呼ばれる糖脂質によって膜にアンカーされる「GPIアンカー型タンパク質」という膜タンパク質が150種以上発現しており、様々な生理機能に重要な役割を果たしています。GPIアンカーが正しい構造で、かつ細胞に必要な量が合成されないと、GPI欠損症と呼ばれる病気を発症します。薮本難病解明寄附研究部門では、GPIアンカー型タンパク質の合成経路や機能を解析し、その不調によって起こるGPI欠損症の病態を解明し、診断、治療に繋げるべく研究を展開しています。

### 木下 タロウ 寄附研究部門教授 Endowed chair prof. Taroh Kinoshita

#### Profile

1981年 大阪大学大学院医学研究科修了（医学博士）。大阪大学医学部細菌学助手、講師、New York University School of Medicine博士研究員を経て1990年から2017年まで微生物病研究所教授。2003年から2007年まで微生物病研究所所長を務める。2007年からは大阪大学免疫学フロンティアセンター教授を兼任。2017年から現職。



### 村上 良子 寄附研究部門教授 Endowed chair prof. Yoshiko Murakami

#### Profile

1984年 大阪大学医学部卒業、2001年博士号取得（医学）。大阪大学医学部附属病院、兵庫県立西宮病院を経て1998年より大阪大学微生物病研究所免疫不全疾患研究分野教務職員、2005年助手。2009年より感染症学免疫学融合プログラム推進室准教授（免疫不全疾患研究分野、大阪大学免疫学フロンティアセンター・糖鎖免疫学を兼務）。2017年現職。小児科専門医。



#### Publication

- (1) A GPI processing phospholipase A2, PGAP6, modulates Nodal signaling in embryos by shedding CRIPTO. Lee, G-H., et al. *J. Cell Biol.* (2016) 215:705-718.
- (2) Pathogenic variants in PIGG cause intellectual disability with seizures and hypotonia. Makrythanasis, P., et al. *Am. J. Hum. Genet.* (2016) 98:615-626.
- (3) Post-Golgi anterograde transport requires GARP-dependent endosome-to-TGN retrograde transport. Hirata, T., et al. *Mol. Biol. Cell* (2015) 26:3071-3084.
- (4) The alpha helical region in p24 $\gamma$ 2 subunit of p24 cargo receptor is pivotal for the recognition and transport of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins. Theiler, R., et al. *J. Biol. Chem.* (2014) 289:16835-16843.
- (5) Null mutation in PGAP1 impairs GPI-anchor maturation in patients with intellectual disability and encephalopathy. Murakami, Y., et al. *PLoS Genet.* (2014) 10(5):e1004320.
- (6) Glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency caused by mutations in PIGW is associated with West syndrome and hyperphosphatasia with mental retardation syndrome. Chiyonobu, T., et al. *J. Med. Genet.* (2014) 51:203-207.

#### Staff

特任研究員 : Lee Gunhee / 大学院 博士課程 1

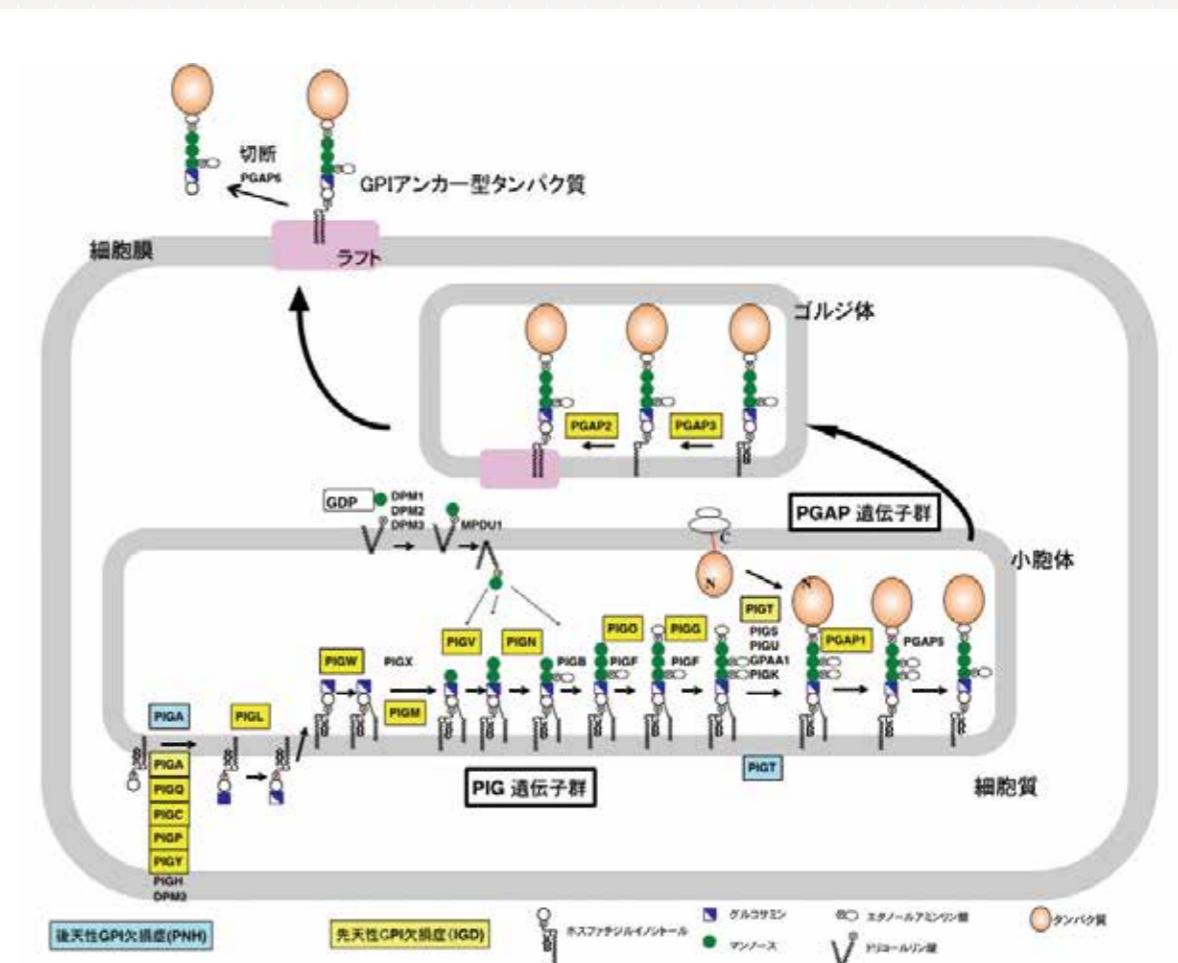
### GPIアンカーの制御と機能

GPIアンカーは小胞体で生合成されてGPI付加シグナルを持ったタンパク質と結合しGPIアンカー型タンパク質を形成します。GPIアンカー型タンパク質はGPIアンカーの性質に基づき、細胞膜上の特定部位への輸送など様々な制御を受けます。研究室では、現在までにGPIアンカー型タンパク質の生合成や修飾に関わる多くの遺伝子を同定してきましたが、最近の研究ではGPIアンカーを切断する酵素を同定し、GPIアンカー型タンパク質がアンカー部位で切断されて膜から遊離し、離れた標的部位で機能し得ることを明らかにしました。このようにGPIアンカーにより、タンパク質が機能する場所、時間を状況に応じて多様に制御することが可能になります。現在、この制御機構について、さらなる研究を進めています。また、GPIアンカーは側鎖構造を持ち、興味深いことに細胞やタンパク質によって構造に違いが見られます。この側鎖の生理的意義についても関連する遺伝子に着目し解析を行っています。

### GPI欠損症の発症機序

研究室では、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）という血液の疾患が、GPIアンカー合成酵素PIGAの後天的変異が原因で起こることを見出しました。近年、PIGAではなくPIGTの2つある対立遺伝子のうち1つの遺伝性変異に、もう一方の体細胞突然変異が重なり発症する非典型PNHも報告されており、この病態発生の機序について解析を進めています。

さらに、GPIアンカーの合成遺伝子の遺伝的異常による先天性GPI欠損症の存在を2006年に世界で初めて報告しました。その後の解析により、27のGPI関連遺伝子のうち16の遺伝子で変異が全世界から報告されています。これらの病態の発生機序解析には研究室で開発されたGPIアンカー合成・修飾活性を測定する実験系が貢献しています。研究室では、GPI欠損症の発症機序や診断基準の制定、治療法の解明を目指して研究を進めています。



GPIアンカー型タンパク質は、小胞体で生合成されたGPIアンカーが前駆体タンパク質に付加されて、ゴルジ体を経由して細胞膜表面に輸送される。研究室ではGPIアンカーの生合成と修飾経路の完全解明を目指し、これまで25種以上の遺伝子を同定した。

海外研究拠点  
日本・タイ感染症共同研究センター  
Thailand-Japan Research Collaboration Center

一時期、感染症はワクチンの開発や抗生物質、抗ウイルス薬などの治療法の発達により克服できたと考えられていました。しかし、近年新たに出現した新興感染症や、すでに克服したと考えられていたものが再び流行する再興感染症が相次いで報告され、感染症に対する社会的な不安が高まっています。多くの感染症は国境を容易に超え、急速に拡大することも珍しくなく、一国単独ではその侵入の予防や制御は困難であることは明らかです。

このような背景のもと、2005年に発足した文部科学省の「新興・再興感染症研究拠点プログラム」における海外研究拠点のひとつとして、大阪大学はタイ王国保健省医科学局の協力により、「日本・タ



共同研究センターはバンコク近郊ノンタブリにある保健省・医科学局・タイ国立予防衛生研究所内に設置されている。



研究所内にはP2・P3レベルのバイオハザード対策を施した実験室を始め、各種実験機器が設置されている。

イ新興・再興感染症共同研究センター」を設置しました。2010年からは「感染症研究国際ネットワーク推進プログラム」、2015年からは国立研究開発法人・日本医療研究開発機構（AMED）の「感染症研究国際展開戦略プログラム」に引き継がれ、第3フェーズが進行中です。

当センターでは、新興・再興感染症制圧を目指した研究を展開とともに、日本およびタイの若手感染症研究者育成に取り組んでいます。また研究者コンソーシアムの形成を図り、研究の輪を大学、研究所、他海外拠点に広げるべく活動しており、世界的な感染症の制御に向けた共同前線基地としての利用が可能になっています。

タイでは様々な細菌、ウイルス、原虫によりおこる腸管感染症が頻発していますが、その原因となる病原体や病原因子の解析については未だ十分とはいません。本部門では、タイにおいてコレラを初めとする重症下痢症患者を対象に、迅速な原因微生物検出法の確立や予防法の開発を目指し研究を進めています。

### 岡田 和久特任講師 Profile

2005年大阪大学大学院・医学系研究科修了(医学博士)。大阪大学微生物病研究所・特任研究員を経て、同年10月より日本・タイ感染症共同研究センターに勤務。2011年同センター特任助教を経て、2015年より現職。

### Publication

- (1) Characterization of 3 Megabase-Sized Circular Replicons from *Vibrio cholerae*. Okada K., et al. *Emerg Infect Dis.* (2015) 21(7):1262-3.
- (2) Cholera in Yangon, Myanmar, 2012-2013. Aung WW., et al. *Emerg Infect Dis.* (2015) 21(3):543-4.
- (3) Comparative genomic characterization of a Thailand–Myanmar isolate, MS6, of *Vibrio cholerae* O1 El Tor, which is phylogenetically related to a “US Gulf Coast” clone. Okada K., et al. *PLoS One.* (2014) 9 (6):e98120.
- (4) *Vibrio cholerae* O1 isolate with novel genetic background, Thailand–Myanmar. Okada K., et al. *Emerg Infect Dis.* (2013) 19:1015-7.

### 浜田 茂幸 特任教授 (兼)

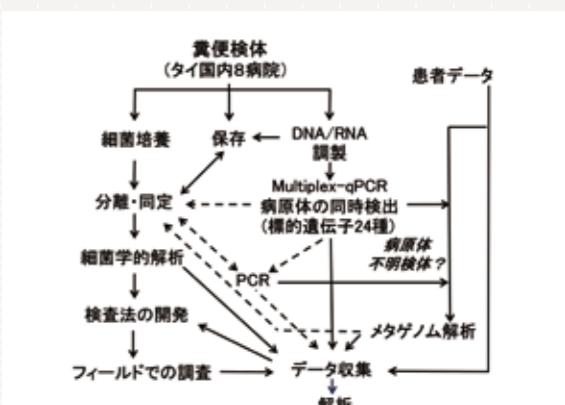
SA Prof. Shigeyuki Hamada

### 岡田 和久 特任講師

SA Assoc. prof. Kazuhisa Okada



本部門は大阪大学日本タイ感染症共同研究センターの一員として、タイ王国保健省医科学局の協力のもとタイ国内の重症下痢症患者の臨床検体の収集と解析を行っています。リアルタイムPCR法による遺伝子検査や細菌培養検査により特定の病原体検出を行うとともに、質量分析法（TOF-MS）や次世代シーケンサーを用いて様々な病原体の検出・同定を試みています。また、コレラのアウトブレークに際しては、ゲノム解析により流行株の特定と伝播経路を明らかすべく研究を行っています。コレラ菌は時の経過と共にゲノムに微小な変異を蓄積しており、病原性を含めコレラ菌の進化の様子の一端を解明つつあります。このような研究活動を通して、新型コレラ菌の出現や、流行に備えた早期検知・迅速対応能力の向上を図りたいと考えています。



## 日本・タイ感染症共同研究センター

### タイ保健省拠点 ウイルス感染部門

Section of Viral Infections

ウイルス感染部門では、タイおよびわが国を含むアジア諸国で感染が繰り返されているウイルス性腸管感染症と蚊媒介性感染症を研究対象に、タイ王国保健省医科学局の研究者とともに研究を推進しています。

#### Staff

特任講師：田中 淳／特任講師：水島 寛人

#### 部門長

巽 正志 特任教授（兼）  
SA Prof. Masashi Tatsumi



#### Profile

1979年東京大学農学系大学院修士課程家畜病理学専攻卒業、1983年博士号取得（農学博士）。国立予防衛生研究所、パリ・パスツール研究所、マルセイユINSERM研究所を経て1992年国立感染症研究所主任研究官、2002年同研究所エイズ研究センター室長。2013年定年退職後、JICAベトナム技術協力プロジェクトでチーフ・アドバイザーなどを経て2016年より現職。

#### Publication

- (1) Neutralization activity of patient sera collected during the 2008-2009 Chikungunya outbreak in Thailand. Kishishita N., et al. *J Clin Microbiol* (2015) 53:184-90.
- (2) Occurrence of hepatitis E virus infection in acute hepatitis in Thailand. Siripanyaphinyo U., et al. *J Med Virol* (2014) 86:1730-5.
- (3) Characterization of chikungunya virus-like particles. Noranate N., et al. *PLoS One* (2014) 9:e108169.

抗生素質は各種感染症から多くの人命を救ってきましたが、現在、耐性菌の出現が医療現場での深刻な問題となっています。本部門は、難治性感染症の切り札的治療薬とされるカルバペネム系抗生物質に耐性を持つ腸内細菌科細菌（CRE）を中心に研究を進めています。

#### Staff

講師：明田 幸宏（兼）／特任助教：菅原 康／  
特任研究員：竹内 壇／特任研究員：坂本 典子

## 日本・タイ感染症共同研究センター

### 国内拠点 薬剤耐性菌部門

Section of Bacterial Drug Resistance Research

#### 部門長

浜田 茂幸 特任教授（兼）  
SA Prof. Shigeyuki Hamada



#### Profile

1971年大阪大学大学院歯学研究科修了（細菌学）、歯学博士。大阪大学歯学部手、同講師を経て、1980年国立予防衛生研究所所長。1986年大阪大学歯学部・同大学院歯学研究科教授、2005年日本大学大学院総合科学研究科教授を経て2009年より現職。専攻は病原細菌学。

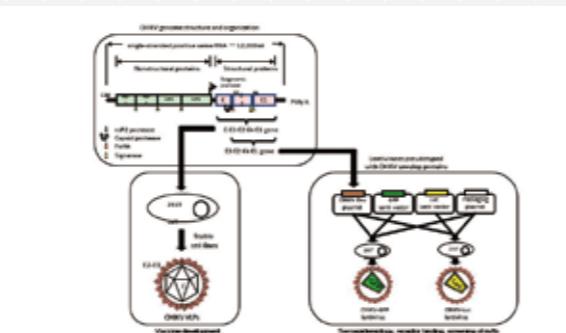
#### Publication

- (1) PCR-Dipstick chromatography for differential detection of carbapenemase genes directly in stool specimens. Shamugakani, R.K., et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Apr 3. doi:10.1128/AAC.00067-17.
- (2) Fetal septic meningitis in child caused by *Streptococcus suis* serotype 24. Kerdsin, A., et al. *Emerg. Infect. Dis.* (2016) 22(8): 1519-1520.
- (3) Molecular and genomic characterization of pathogenic traits of group A *Streptococcus pyogenes*. Hamada S., et al. *Proc. Jpn Acad. Sci.* (2015) B91: 539-559.
- (4) Characterization of 3 megabase-sized circular replicons from *Vibrio cholerae*. Okada K., et al. *Emerg. Infect. Dis.* (2015) 21(7): 1262-1263.

研究室では、食中毒の原因病原体として重篤な急性胃腸炎を引き起こすノロウイルスを研究対象に解析を進めています。主に、世界的な大流行を引き起こしているウイルスの遺伝子型の解析を中心に進化系統解析を行っています。また、バキュロウイルスを用いたウイルス様の中空粒子の発現とそれに対するモノクローナル抗体を作製し、病原体の迅速検出法の開発を進めています。さらに、患者および環境水から検出されるA型肝炎ウイルスおよびE型肝炎ウイルスの分子疫学解析を行い、タイで流行するウイルスの遺伝学的な特徴を明らかにすると共に、その制御法の開発を進めています。

蚊媒介性感染症ではタイを含む熱帯、亜熱帯地域に蔓延するチクングニア熱を対象に、原因ウイルスであるチクングニアウイルスの疫学的、分子生物学的、および免疫学的基礎研究を推進しています。チクングニアシードウイルスによる中和抗体測定法を確立するとともにチクングニアウイルス様中空粒子を作製してチクングニアワクチンとしての可能性を探っています。また、チ

クングニアウイルスに関連した細胞性因子を検索すべく各種細胞ライブラリーの作製と解析を進めています。



チクングニアウイルス（CHIKV）の遺伝子構造と研究課題。チクングニアウイルスの構造タンパクを発現することによって、形態学的にも、抗原性においてもネイティブなCHIKVと変わらない中空粒子（virus-like particles, VLPs）を产生させることができる。また、人工的にシードレンチウイルス（BSL2）を作製し、この人工ウイルスによる中和実験が可能であることが示された。

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）は、カルバペネム系抗生物質に耐性を示すに留まらず、その他の抗生物質の多くに耐性を示し、治療面で大きな困難をもたらしています。欧米、アジア、アフリカ諸国ではCREの分離率は増加しつつあり、日本でも警戒が必要です。当部門では、タイやミャンマーの中核病院の協力を得てCRE臨床分離株の収集を行い、耐性菌の細菌学的性状を把握するとともに、CRE株のゲノム配列の解読から、耐性を担うカルバペネマーゼ遺伝子の同定と伝播様式、ゲノムの系統解析等を実施しています。さらに得られた情報を元に分子疫学的手法を用いてCREがどのように薬剤耐性遺伝子を獲得し、施設内、国内、そしてグローバルに伝播核酸していく様態を解明すべく研究を行っています。

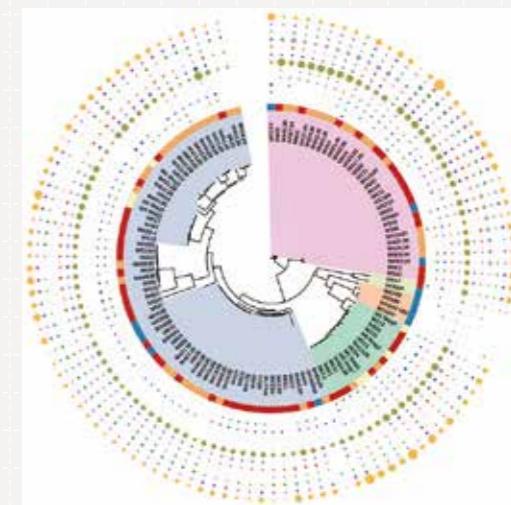


図 ミャンマー由来CREの全ゲノムSNPによる系統樹の1例。  
円の内側より細菌種、分離地域、薬剤耐性遺伝子群をそれぞれ示す。

## 日本・タイ感染症共同研究センター

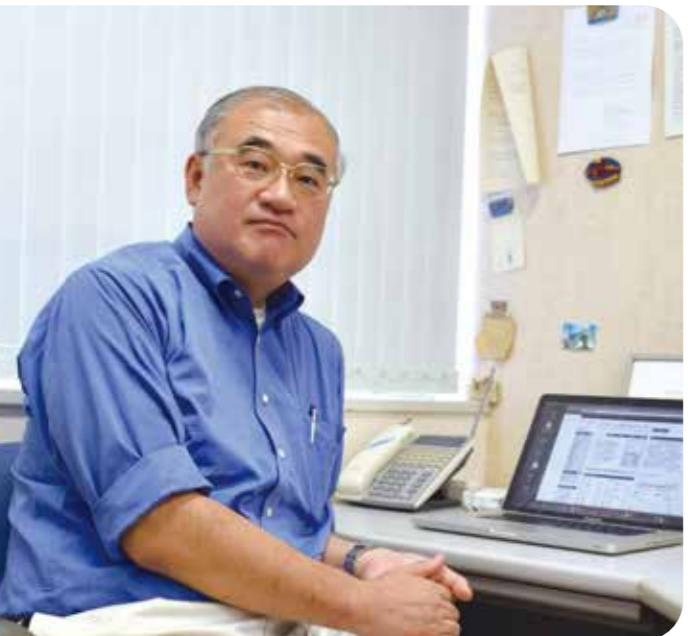
### 国内拠点 感染症治療薬開発部門 Section of Antiviral Research

デング熱、チクンギニア熱は蚊が媒介する感染症で、それぞれデングウイルス、チクンギニアウイルスによって感染します。これらの感染症は熱帯・亜熱帯を中心に流行しており、公衆衛生上世界的な問題となっています。感染症治療薬開発部門では、デング熱、チクンギニア熱の診断と治療法の開発を目指し研究を進めています。

#### Staff

特任助教：齊藤 晓（兼）

部門長  
**塩田 達雄 教授（兼）**  
Prof. Tatsuo Shiota



#### Profile

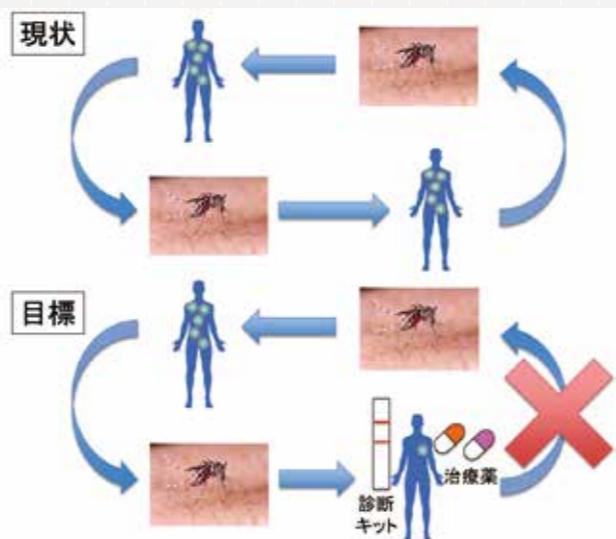
1982年東京大学医学部保健学科卒業、東京大学大学院医学系研究科進学、1990年博士号取得（医学博士）。東京大学医科学研究所、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校を経て1997年東京大学医科学研究所感染症研究部助教授。2000年より現職。

#### Publication

- (1) Capsid-CPSF6 Interaction Is Dispensable for HIV-1 Replication in Primary Cells but Is Selected during Virus Passage In Vivo. Saito A., *J Virol.* (2016) 11;90 (15):6918-35.
- (2) Roles of Capsid-Interacting Host Factors in Multimodal Inhibition of HIV-1 by PF74. Saito A., *J Virol.* (2016) 27;90 (12):5808-23.
- (3) Macaque-tropic human immunodeficiency virus type 1: breaking out of the host restriction factors. Saito A, Akari H. *Front Microbiol.* (2013) 9;4:187.

デング熱、チクンギニア熱は熱帯・亜熱帯で流行が拡大している感染症で、デング熱はアジアを中心に、チクンギニア熱アフリカ地域を中心に各地で流行が確認されています。日本でも、海外で感染した輸入症例が報告されているのに加え、2014年には東京を中心としたデング熱流行が発生しました。しかし、デング熱、チクンギニア熱に対する抗ウイルス薬やワクチンは未だ実用化されていません。感染症治療薬開発部門では、デングウイルス、チクンギニアウイルスに対する抗ウイルス薬の開発を行い、感染症の克服に向けて研究を行っています。

また、デング熱はI～IV型まで4種類の型が確認されていますが、それぞれの型で遺伝子の相同性が低く、さらに、異なる型に続けて感染した場合、重症化するという問題があります。研究室では、効果的な治療を実践するために、I～IV型を区別する診断法の開発を行っています。



近年の地球温暖化に伴い、熱帯地域における蚊媒介性疾患が流行地域を拡大し、世界的にも深刻な問題となっています。デング熱・チクンギニア熱はタイ王国など熱帯・亜熱帯を中心に流行する蚊媒介性のウイルス感染症で、日本国内でも海外の流行地で感染した輸入症例が年間数百例報告されています。大阪・マヒドン感染症研究センターでは、これらの蚊媒介性のウイルス性疾患について、その診断法開発にむけた研究を展開しています。また臨床検体を用いた解析はマヒドン大学熱帯医学部と共同で推進しており、ウイルスと病態の重症化要因の関係性解明にむけた研究を開始しています。

さらに、これらの共同研究を通じて、マヒドン大学熱帯医学部および日本での感染症研究者育成にも力を注いでいます。



デングウイルスおよびチクンギニアウイルスに対するモノクローナル抗体を作成し、それら抗体を用いた診断キットの開発を行っている。



インド、デリーのSafdarjung病院におけるチクンギニアウイルス抗原検出キットの性能評価

## 日本・タイ感染症共同研究センター

### 大阪・マヒドン感染症センター Mahidol-Osaka Center for Infectious Diseases

#### Staff

センター長 塩田 達雄 教授（兼）  
特任助教 山中 敦史

#### Publication

- (1) Detection of chikungunya virus antigen by a novel rapid immunochromatographic test. Okabayashi T., et al. *Clin Microbiol.* (2015) 53(2):382-8.
- (2) Chikungunya virus was isolated in Thailand, 2010. Sasayama M., et al. *Virus Genes* (2014) 49(3):485-9.
- (3) Monoclonal antibody targeting chikungunya virus envelope 1 protein inhibits virus release. Masrinoul P., et al. *Virology* (2014) 464-465:111-7.
- (4) Low levels of antibody-dependent enhancement in vitro using viruses and plasma from dengue patients. Chaichana P., et al. *PLoS One*. (2014) 18;9(3):e92173.



ベルギー国立熱帯病研究所（アントワープ）におけるチクンギニアウイルス抗原検出キットの性能評価

昨今のエボラ出血熱やMERSの猛威、近年の新型インフルエンザのパンデミックなど、病原性ウイルス・細菌による感染症は、未だヒトの健康維持における脅威です。さらに、ワクチンの存在しない感染症や、ワクチンが存在してもその効果が不十分なものが多数存在しており、感染症に対するワクチン開発は、先進国・発展途上国を問わず、世界的な急務となっています。これらの課題に取り組むべく「BIKEN次世代ワクチン協働研究所」は、一般財団法人阪大微生物病研究会と大阪大学微生物病研究所の連携による協働研究所として2014年10月に設立され、従来の概念にとらわれない新たな発想を基盤とした次世代型ワクチンの開発に資する基盤技術の開発および情報の収集を推進しています。

本協働研究所は次ページ以降紹介する3つのプロジェクトから構成されており、定期的なミーティングの開催や、自由に行き来可能な実験室など、プロジェクト間の交流を活発に行いながら研究を進めています。



**定例ミーティング**  
山西特任教授はじめプロジェクトのメンバーが熱い活発な議論が行われる



**実験室**  
3つのプロジェクトの実験室は自由に行き来ができる。3プロジェクト共通で使用できる機器も設置されている。

### Staff



所長：山西 弘一（特任教授）

ワクチンがその効果を発揮するには、体内に投与された後、適切な場所に運ばれ適切な量の免疫応答を誘導する必要があります。研究室では、効果的に免疫応答を誘導し得る抗原送達キャリアやアジュバントを開発し、安全性の高い次世代ワクチンの実用化を目指して研究を行っています。

### Staff

特任研究員：高橋 秀樹／特任研究員：三里 一貴／学部生 4／大学院 博士課程 1

### Profile

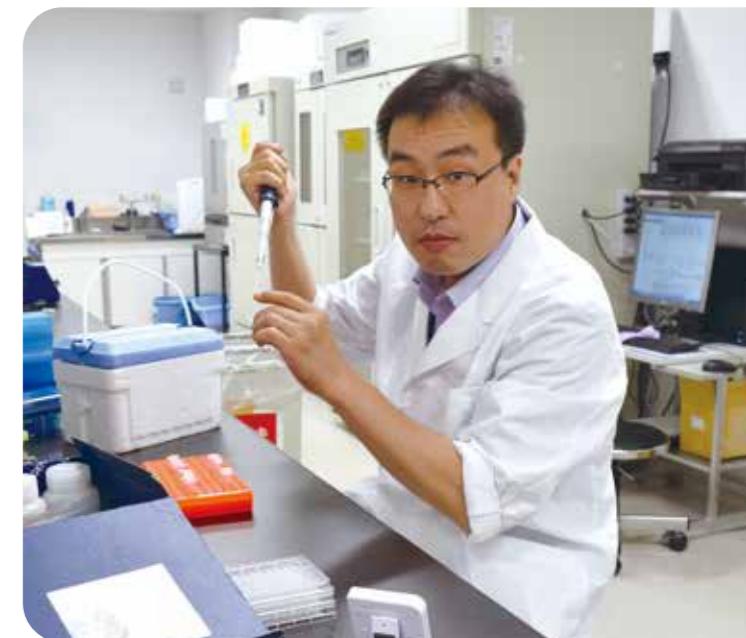
2004年大阪大学大学院薬学研究科修了、博士(薬学)号取得。国立医薬品食品研究所、大阪大学臨床医工学融合研究教育センターを経て2012年より大阪大学大学院薬学研究科准教授。2015年より現職。

### Publication

- (1) Distribution of silver nanoparticles to breast milk and their biological effects on breast-fed offspring mice. Morishita Y, Yoshioka Y, et al. *ACS Nano*. (2016) Aug 15.
- (2) Metal nanoparticles in the presence of lipopolysaccharides trigger the onset of metal allergy in mice. Hirai T, Yoshioka Y, et al. *Nat Nanotechnol*. (2016) 11 (9):808-16.
- (3) Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice. Yamashita K, Yoshioka Y, et al. *Nat Nanotechnol*. (2011) 6(5):321-8.
- (4) Interleukin-1 family cytokines as mucosal vaccine adjuvants for induction of protective immunity against influenza virus. Kayamuro H, Yoshioka Y, et al. *J Virol*. (2010) 84(24):12703-12.

**吉岡 靖雄 特任准教授**

SA Assoc. prof. Yasuo Yoshioka



ワクチンが我々の体内で機能するためには、ワクチン抗原やアジュバントが免疫細胞に運ばれ免疫系を活性化する必要があります。ワクチンの体内動態を理解し、抗原やアジュバントの動態と免疫応答を効率的に制御できれば、より高いワクチン効果のみならず、副作用のないワクチンの開発が期待できます。研究室では、①抗原の体内動態を制御する抗原送達キャリアとなるナノ粒子やペプチド分子の独自デザインと開発、②免疫応答を誘導する新規アジュバントの探索を行い、次世代ワクチンの開発と実用化に向けた研究を進めています。さらにこれら新規の抗原キャリアやアジュバントがどのように免疫応答を促進するか解明できれば、我々の免疫系を理解する新たな鍵ともなり得ます。

ワクチンの実用化には、その有効性に加え安全性も極めて重要な課題です。研究室では、その効果はもちろん、多くの人が安全・安心に接種できるワクチンの開発を目指して研究を展開しています。

薬物送達学・ナノ科学・免疫学・安全科学を基盤として、  
新興・再興感染症などの予防に叶う我が国発のワクチンを開発

①実用化に資する抗原・アジュバント  
送達キャリアの最適設計・開発



②新規アジュバントの探索・機能評価



上記技術を活用しつつ、不活化ワクチンをふくめ、未だ世界的に開発されていない  
感染症を標的として新規ワクチンを開発

## BIKEN次世代ワクチン協働研究所

### 粘膜ワクチンプロジェクト

Mucosal Vaccine Project

私たちの体は筒のような構造をしており、外側の表面を皮膚が、内側を粘膜が覆っています。つまり、粘膜は体の内側にありながら常に外界と接しており、食べ物や病原体、アレルゲンなどの非自己成分に常にさらされています。そのため、粘膜では体を守るための独自の免疫システムが発達しています。粘膜ワクチンプロジェクトでは、この粘膜免疫システムに着目し、経口や吸入など粘膜から接種可能な粘膜ワクチンの開発を目指し研究をすすめています。

#### Staff

特任研究員：西山 紋恵／大学院 修士課程 1

### 佐藤 慎太郎 特任准教授

SA Assoc. prof. Shintaro Sato



#### Profile

1999年北海道大学大学院薬学研究科修士課程修了（薬学修士）。2003年大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了（医学博士）。JST・ERATO・審良自然免疫プロジェクト研究員、東京大学医科学研究所・炎症免疫学分野助教を経て2015年より現職。

#### Publication

- (1) Allograft inflammatory factor 1 is a regulator of transcytosis in M cells. Kishikawa S., et al. *Nat. Commun.* (2017) 8:14509.
- (2) IL-10-producing CD4<sup>+</sup> T cells negatively regulate fucosylation of epithelial cells in the gut. Goto Y., et al. *Sci. Rep.* (2015) 5:15918.
- (3) Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. Goto Y., et al. *Science* (2014) 345 (6202):1254009.
- (4) Transcription factor Spi-B-dependent and -independent pathways for the development of Peyer's patch M cells. Sato S., et al. *Mucosal Immunol.* (2013) 6(4):838-46.

#### Profile

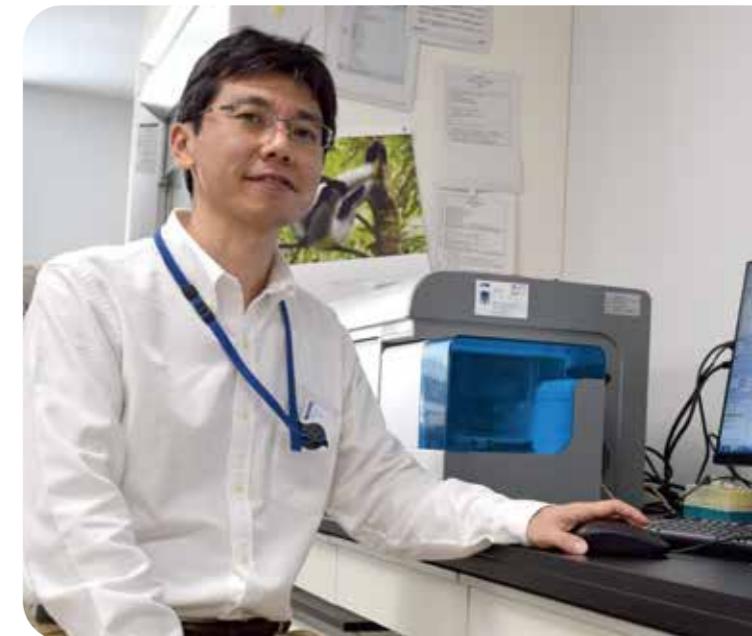
1999年浜松医科大学医学部卒業、2006年博士号取得（医学博士）。浜松医科大学医学部助手、ワシントン大学（セントルイス）医学部博士研究員、微生物病研究所特任研究員、特任助教、（独）医薬基盤研究所研究員、大阪大学免疫学フロンティア研究センター助教を経て2015年より現職。

#### Publication

- (1) Development of non-aggregating poly-A tailed immunostimulatory A/D-type CpG oligodeoxynucleotides applicable for clinical use. Aoshi T., et al. *J Immunol Res.* (2015) 2015:316364. doi: 10.1155/2015/316364.
- (2) Plasmacytoid dendritic cells delineate immunogenicity of influenza vaccine subtypes. Koyama S., et al. *Sci Transl Med.* (2010) Mar 31; 2(25):25ra24.
- (3) The cellular niche of Listeria monocytogenes infection changes rapidly in the spleen. Aoshi T., et al. *Eur J Immunol.* (2009) Feb; 39(2):417-25.
- (4) Bacterial entry to the splenic white pulp initiates antigen presentation to CD8<sup>+</sup> T cells. Aoshi T., et al. *Immunity* (2008) Sep 19;29(3):476-86.

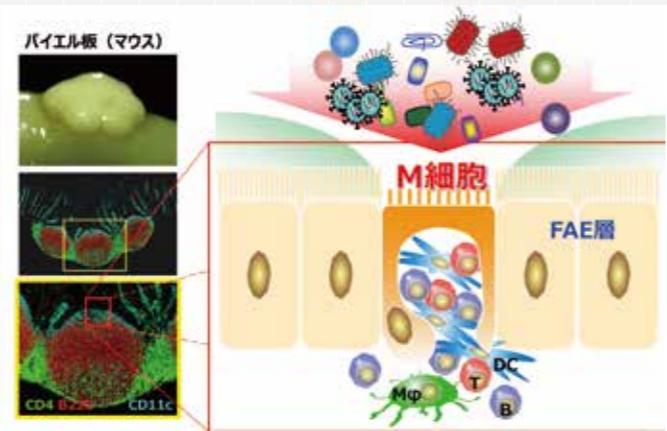
### 青枝 大貴 特任准教授

SA Assoc. prof. Taiki Aoshi



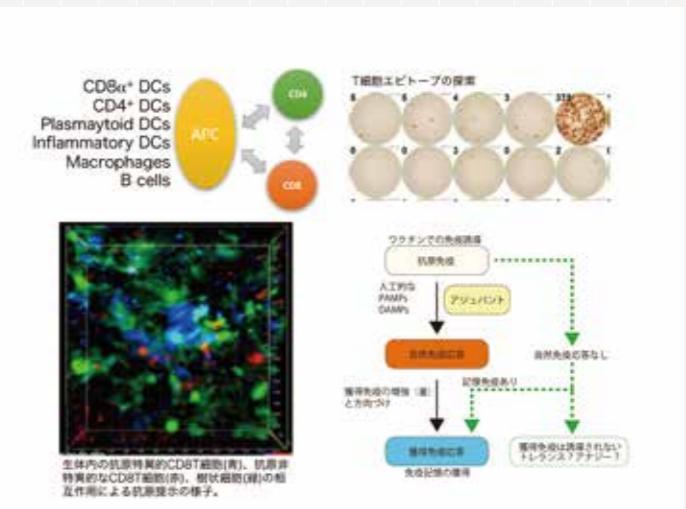
腸管などの粘膜には、リンパ球が集積する二次リンパ組織が存在し、粘膜面から直接抗原を取り込み免疫応答を活性化する機構がそなわっています。この抗原取り込みを担うのがM細胞という細胞です。M細胞は取り込みに特化した特殊な上皮細胞で、取り込んだ抗原を免疫細胞に呈示することで粘膜免疫応答を始動します。このM細胞の抗原取り込みに関する分子メカニズムを明らかにすれば、粘膜免疫を利用した治療法の開発が期待されます。研究室では、M細胞をターゲットにした粘膜ワクチンや粘膜アジュバントの開発を目指して研究を進めています。

また、最近開発された腸管上皮細胞の三次元培養を活用し、腸管粘膜からの病原体感染メカニズム解析や、粘膜ワクチン、アジュバントのスクリーニングを行うべく研究を開拓しています。



ワクチンが効果を発揮するには、白血球の一つであるT細胞がワクチン抗原を認識して免疫応答を誘導する必要があります。T細胞が抗原として認識するのは抗原提示細胞によって細胞表面に提示されたペプチド（エピトープ）です。研究室ではT細胞と抗原提示細胞の相互作用やT細胞が認識するエピトープの解析を行い、T細胞誘導にいたる免疫のメカニズムを解明すべく研究を行っています。T細胞による免疫応答のメカニズムを明らかにし、それを制御することができれば、より効果的で副作用の少ないワクチンの開発が期待できます。また、ワクチンによるT細胞免疫応答を増強する新規アジュバントの開発を行っています。

免疫系が関与するのは感染症だけではありません。研究室では、最近新たな治療法として注目されるがんの免疫治療にも着目し、免疫系が関与する疾患の理解と治療法の開発を目指し研究を進めています。



感染症やがんなどの疾患では、病原体やがん細胞など病原因子と生体との相互関係により病態が現れます。従って、これらの病態およびその治療法の研究には、病原因子と生体との相互作用を個体レベルで解析することが必要とされます。このためには臨床でのデータの蓄積のみならず、適切な代替実験方法がない場合には、動物実験による解析と検証は不可避のものとなります。大阪大学微生物病研究所では、疾患研究における動物実験の重要性を認識するとともに、それらの実験を安全かつ適正に行うため、昭和42年に感染動物実験施設を設立しました。以降、時代に即応した運営を目指しつつ、生命科学研究において大きな役割を担い続け、今日に至っています。

施設には、感染実験対応の両面型高圧蒸気滅菌器、HEPAフィルターを介した給排気装置、24時間対応の空調設備を備えており、BSL2、BSL3の感染動物の飼育と実験が安全に行える設備が整っています。実際の施設使用にあたっては、①教育訓練、②動物実験計画書の提出と審査、③定期的な微生物学的モニタリング、④年次報告等により、適正な動物の飼育と実験が行われるよう努めています。

また、遺伝情報実験センターと共に、生殖工学・発生工学を基盤とした遺伝子組み換え動物作製技術の研究・開発を行うとともに、①トランシジェニック動物の作製、②ノックアウト・ノックイン動物の作製、③顕微授精による系統維持、④動物系統の凍結保存など、最先端の技術を用いた動物実験のための研究支援を行っています（表1）。



高度安全動物飼育実験室

BSL3の感染実験が行える高度危険病原体動物実験室である。本実験室の利用により、腎症候性出血熱の病原体単離に成功した。デング熱、ジカ熱、鳥インフルエンザ、AIDSなどの病原因子に関する動物実験が安全かつ円滑に行える。



微研融合棟より施設を望む

A棟・煙突の手前・昭和42年竣工2階建、B棟・煙突の右・昭和53年竣工4階建、C棟・A棟の右奥・平成21年竣工4階建。

### Staff

施 設 長：伊川 正人 教授（兼）  
講 師：佐藤 裕公  
助 教：藤原 祥高（兼）  
助 教：宮田 治彦（兼）  
助 教：野田 大地（兼）  
特 任 助 教：淨住 大慈（兼）

	IVF/ET	TG	KO, KI
2000まで	261	228	50
2001-2003	443	104	57
2004-2006	331	43	69
2007-2009	216	22	74
2010-2012	388	55	152
2013-2015	580	50	242*

表1 施設において作成・保存されたマウスの系統数

IVF: In vitro fertilization (体外受精)、ET: Embryo Transfer (胚移植)、Tg: Transgenic (遺伝子組み換え動物)、KO, KI: Knock out, Knock in (ノックアウト、ノックイン動物)

\*CRISPR-Cas9などのゲノム編集技術を用いて作製した遺伝子改変マウスを含む

大阪大学微生物病研究所 感染症学免疫学融合プログラム推進室では、微生物病研究所（微研）と免疫学フロンティアセンター（IFReC）という、それぞれ感染症学と免疫学のトップレベルの研究所が並立する有利な環境を最大限に生かして感染症学と免疫学の融合研究の促進策を企画し、それを実践しています。

下記の業務を通じて、微生物病研究所内の研究室間の研究協力、情報交換、人材交流を促進し、研究環境を整え、感染症学・免疫学の活性化と双方の学問に精通する研究者の育成を目指しています。

1. 毎年9月に開催されるあわじしま感染症・免疫フォーラムの企画、運営。  
<http://awaji-forum.com>
2. 月に1度開催される所内研究発表会（微研集談会）の企画、運営。
3. 年1回行われている研究業績報告会（大集談会）、研究業績発表会の企画、運営。
4. 大学院生向け高度副プログラムのカリキュラム作成と運営。
5. 大学院入学希望者、ポスドク研究希望者向け研究所説明会の企画、運営。



岩本 亮 准教授



あわじしま感染症・免疫フォーラムの様子



研究業績発表会学術賞受賞の皆さん



研究業績報告会



淡路夢舞台国際会議場



大學生向け高度副プログラム講義



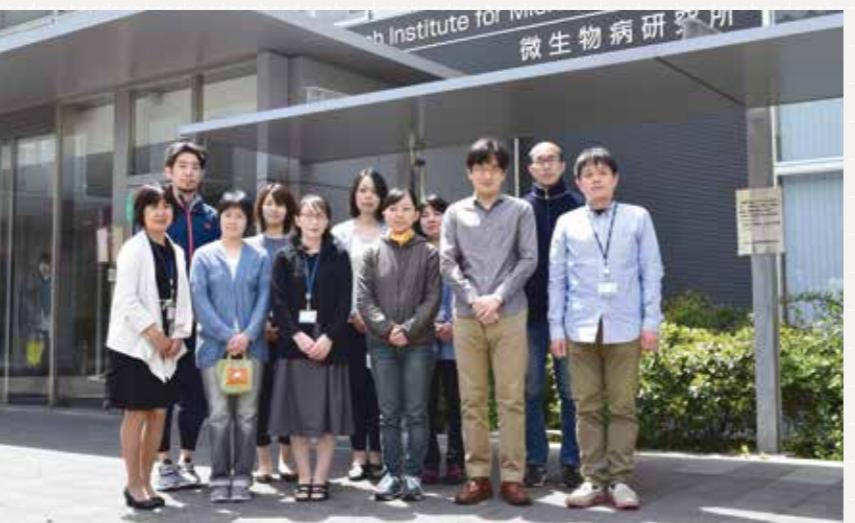
微研・IFReC合同説明会の様子

## 共通施設 Common Research Facilities

### 中央実験室

室長 三木 裕明 教授（兼）  
准教授 東山 真二  
講師 後藤 直久

中央実験室は昭和34年前後、実験機器が不足していた時期に、共通で使用できる機器を各研究室から持ち寄り、相互の便宜を図る目的で設立されました。現在では、様々な精密・高性能な研究機器が設置され、いつでも使用可能な状態になっています。主要な研究機器としては、分離用超遠心機、透過型および走査型電子顕微鏡、分子間相互作用解析システム（Biacore）、セルソーター、DNAシーケンサー、質量分析装置にくわえ、液体窒素の供給を自動化した大型細胞保存タンク室、特定化学物質を取り扱うための実験室なども完備しています。担当の技術者は機器の保守・管理だけでなく、新入研究者に対しての教育・訓練を分担するとともに、受託業務としてセルソーターによる細胞の分画、質量分析装置による蛋白質の同定、電子顕微鏡による観察、および、DNAシーケンサーによる塩基配列決定を研究者から依頼を受けて行っています。実験機器は益々複雑化しており、研究者個人では多種類の実験機器を操作できなくなってくるため、これらの受託業務は研究所において重要な役割を果たしています。



中央実験室



感染症共同実験室

当実験室は1983年に腎症候性出血熱（HFRS）ウイルスを取扱う施設として建築されました。現在、本研究所において、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）など危険度の高い（クラス3）病原微生物を取扱う研究はすべて感染症共同実験室で行われています。当実験室は平面積550m<sup>2</sup>を有する3階建で、生物学的災害（バイオハザード）を防止するよう、各実験室はエアロックにより外部と隔離され、実験室内では外→内の気流を確保しています。感染症実験操作は安全キャビネット内で行い、排気は高性能フィルターによって濾過滅菌されます。各室にオートクレーブを設置し、実験使用物は完全滅菌を施した後に廃棄しています。研究者が実験室を使用するためには病原体等安全管理委員会で承認を受ける必要があります。使用病原体はHIV、インフルエンザウイルス、SARSウイルスなどのウイルスの他、スクレイピー病原体まで多岐に渡っています。

### 感染症共同実験室

室長 塩田 達雄 教授（兼）

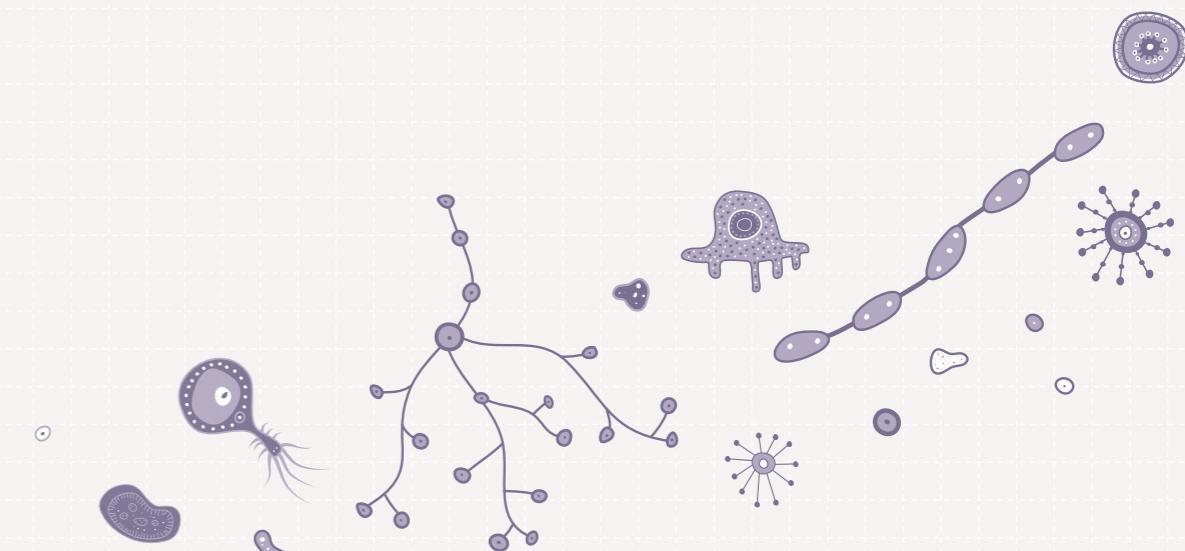
庶務係／会計係／研究協力係／企画室／広報室

### 事務部、研究支援

### 放射性同位元素実験室

室長 三木 裕明 教授（兼）

微生物病研究所では放射性同位元素を用いる実験を行うための施設として昭和42年にRI共同実験室が設置されました。現在は免疫学フロンティア研究センター棟9階RI実験室、感染症共同実験棟RI実験室、北館1階<sup>137</sup>Csガンマ線照射室において放射性同位元素を用いた実験が行われています。放射線管理区域内には実験室、培養室に加え、放射性同位元素貯蔵室、廃棄物保管室、浄化設備、各種研究目的にあわせた放射線測定機器室等が設けられています。放射線管理区域への入退室はID番号により集中管理されており、放射性同位元素の使用の記録等もコンピュータ管理され、安全性を保持しています。



## RIMD History 大阪大学微生物病研究所の歴史

大阪大学微生物病研究所は1934年の設立以降、微生物学、感染症学、免疫学、腫瘍学を中心に研究を展開し、生物学分野において基礎研究を牽引してきました。80年以上の歴史の中では、様々な研究者が切磋琢磨しながら傑出した功績をあげています。

### 大阪大学微生物病研究所本館設立

竹尾結核研究所  
(竹尾治右衛門氏の寄付)と  
大阪特殊皮膚病研究所  
(篤志家の寄付)2機関を併せ、  
大阪帝国大学附置研究所として  
大阪大学微生物研究所が発足。



1930

1940

### 大阪大学微生物病研究所 本館竣工

篤志家山口玄洞氏からの寄付により  
大阪市北区堂島西町3番地に  
研究所本館が竣工。

谷口 賢二

大阪医科大学(当時)細菌血清学教授。大阪や神戸が外来伝染病の侵入門戸になりつつあったことを危惧し、関西に微生物病研究機関設立を強く要望。当時の大阪医科大学学長楠本長三郎とともに本研究所の設立に寄与する。自身は第3代所長。



谷口教授(右)と  
研究室員

山口 玄洞

当時関西を代表する実業家。自らの財産を公共事業や社寺への寄進という形で社会還元。谷口賢二氏らの要請をうけ、本研究所設立のため20万円を寄付。



1950

### 食中毒原因菌 (腸炎ビブリオ) の 発見

藤野 恒三郎

### 細胞 融合現象の 発見

岡田 善雄

1960

### 麻疹 ワクチン 開発

奥野 良臣

1967

### ウイルス由来 ガン遺伝子の 発見

豊島 久真男

1970

### 吹田キャンパス に移転



移転当時の微生物病研究所

1980

### 水痘 生ワクチン 開発

高橋 理明

1990

### 自然免疫 システムの 解明

審良 静男

2000

### 文部科学省共同利用・ 共同研究拠点として 活動開始

2010

### マラリア ワクチン 開発

堀井 俊宏



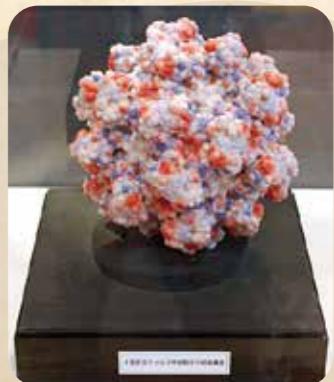
コッホの顕微鏡



微研で使われてきた研究用のマニピュレータ



60年前に最初に導入された  
超遠心機のローター



E型肝炎ウイルス模型



谷口賢二教授使用の机

## Biken History Museum 微研ミュージアム



微研ミュージアムは2010年に開館し、本研究所の研究や研究者に関わる貴重な資料が展示されています。学内外問わず皆さんに自由に入りいただけます。

場 所：微生物病研究所本館1F

開館時間：平日9:00-17:00

入館料：無料

微研ミュージアムウェブサイト

<http://museum.biken.osaka-u.ac.jp/>

## RIMD Awards 2016年度受賞者



### 第63回日本実験動物学会総会 Experimental Animals 最優秀論文賞

伊川 正人 遺伝子機能解析分野・感染動物実験施設 2016.5.19

### 平成28年度日本エピジェネティクス研究会奨励賞

藤田 敏次 感染症学免疫学融合プログラム推進室・ゲノム生化学研究グループ 2016.5.20

### 第8回シグナルネットワーク研究会 奨励賞受賞

大倉 寛也 発癌制御研究分野 2016.5.27

### 第37回日本炎症・再生医学会 優秀演題賞

賈維臻 情報伝達分野 2016.6.17

### 文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究 生殖細胞のエピゲノムダイナミクスとその制御

### システムセルエイジングから解明する疾患原理 合同若手勉強会2016 ベストプレゼン賞

野田 大地 遺伝子機能解析分野 2016.7.29

### 日本獣医学会微生物分科会 第7回若手奨励賞

石垣 佳祐 分子細菌学分野 2016.9.8

### 第4回感染症若手フォーラム ベストプレゼンテーション賞

新澤 直明 分子細菌学分野 2016.9.8

### 第109回 日本繁殖生物学会 優秀発表賞（口頭発表部門）

野田 大地 遺伝子機能解析分野・感染動物実験施設 2016.9.14

### The 12th Scientific Conference of Chinese Association for Laboratory Animal Sciences

### CALAS International Award for Young Scientists

宮田 治彦 遺伝子機能解析分野・感染動物実験施設 2016.10.11

### IWAA2016 Award

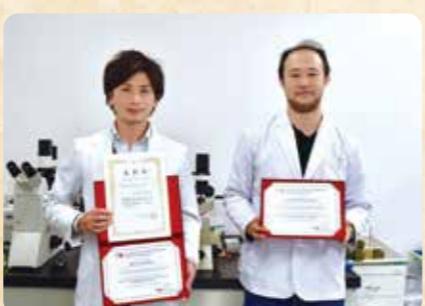
谷村 憲司 免疫化学分野 2016.10.13



分子細菌学分野  
石垣佳祐（右）  
左は直接指導にあたった新澤直明助教



分子ウイルス分野  
岡本徹（左）、上村健太郎（右）  
中央は松浦善治教授



情報伝達分野  
木戸屋浩康（左）、村松史隆（右）

### IWAA2016 Award

日和 良介 免疫化学分野 2016.10.13

### 第64回日本ウイルス学会 日本ウイルス学会杉浦奨励賞

岡本 徹 分子ウイルス分野 2016.10.23

### 第64回日本ウイルス学会 ベストポスター賞

上村 健太朗 分子ウイルス分野 2016.10.25

### The 19th International Vascular Biology Meeting JVBMO2016 Travel Award

木戸屋 浩康 情報伝達分野 2016.10.30

### The 19th International Vascular Biology Meeting JVBMO2016 Travel Award

村松 史隆 情報伝達分野 2016.10.30

### 第48回日本小児感染症学会総会・学術集会 ポスター賞

鈴木 孝一朗 分子細菌学分野 2016.11.20

### 第61回日本口腔外科学会・学術大会 李春根賞・優秀口演発表賞

藤林 えみ 分子遺伝分野 2016.11.26

### 第11回研究所ネットワーク国際シンポジウム Early Carrier Investigator Award

木戸屋 浩康 情報伝達分野 2017.1.27

### 第45回日本免疫学会学術集会 Best Presentation Award 2016

平安 恒幸 免疫化学分野 2017.2.8

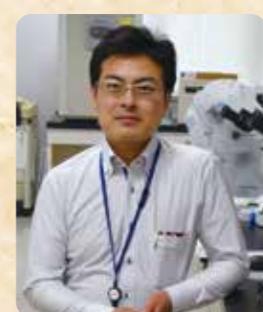
### Highly cited researchers 2016



審良 静男  
自然免疫学分野



山本 雅裕  
感染病態分野



佐藤 慎太郎  
粘膜ワクチンプロジェクト

## RIMD Joint Usage / Research Center

### 共同利用・共同研究拠点

2008年文部科学省により、個々の大学の枠を越えて大型の研究設備や大量の資料・データ等を全国の研究者が共同で利用したり、共同研究を行う「共同利用・共同研究」のシステムが制定されました。

大阪大学微生物病研究所は、2010年に全国共同利用・共同研究拠点として認定され、本研究所に集約・設置された感染症学・生体応答学の知識・技術・研究資源・研究施設を、我が国の広範な関係分野の研究者に提供し、多様な感染症に対応する先端的共同研究と人材育成を推進しています。

### 短期課題・長期課題 年度別内訳

	短期一般課題	短期特定課題	長期課題	被災者支援	合計
2010	18	4	8		30
2011	16	3	7	2	28
2012	22	4	6	2	34
2013	18	10	11		39
2014	18	11	11		40
2015	17	12	9		38
2016	18	11	5		34
2017	12	15			27
合計	139	70	57	4	270

一般課題 「生体応答・宿主因子研究」及び「基礎生物学研究」

特定課題 「感染症病原体研究」

※ 短期課題は単年度、長期課題は3年間の研究期間

### ●参加機関の例

国立大学：北海道大学、東北大学、東京大学等

研究機関：国立感染症研究所、大阪府立公衆衛生研究所、理化学研究所等

私立大学：北里大学、近畿大学、久留米大学、兵庫医療大学等

公立大学：兵庫県立大学、県立広島大学等

### 共同利用・共同研究活動が発展した主なプロジェクト等

事業名	プロジェクト名	プロジェクトの概要
文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラム	卵巣癌を対象とした分子標的治療薬BK-UMの臨床開発【2009-2013】	卵巣がんを対象とした多施設共同医師主導治験（第2相試験）の実施。
文部科学省最先端研究基盤事業	新興・再興感染症の克服に向けた研究環境整備【2010-2012】	北大、東大、長崎大及び阪大の4拠点に新たな研究設備を整備し、若手研究者をリーダーとする連携体制を構築し、日本発の革新的な感染症対策技術の開発を加速する。
沖縄感染症医療研究ネットワーク基盤構築事業	「沖縄県における感染症防御を目的とした次世代ゲノム解析技術による迅速診断方法の開発並びに対策拠点の形成」の分担課題「メタゲノム解析による未知病原体の探索」【2012-2013】	次世代ゲノム解析技術によって得られた情報を迅速に臨床現場にフィードバックし、沖縄県内の感染症の迅速な診断および対策立案に資する基盤を構築する。
医療研究開発推進事業費補助金：医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業・社会システム改革と研究開発の一体的推進を行う健康・医療関連プログラム「途上国におけるイノベーションを促進する国際協力の戦略的推進」	「ウガンダにおけるマラリアワクチンの臨床研究拠点形成」【2012-2016】	マラリアワクチンの臨床開発を行うため、ウガンダのマラリア高度流行地域にGulu大学及びMBLと協力して臨床試験実施拠点を構築する。

### セミナー・国際シンポジウム開催

共同利用・共同研究拠点として培った研究資源や研究技術等を研究者コミュニティに対して積極的に還元するべく、セミナーや国際シンポジウムを数多く開催しています。

#### ●主なセミナー

##### Advanced Seminar Series on Microbiology and Immunology

大学院生や若手研究者が感染症学・免疫学に関する最新の知識を得ることを目的とする学外から招へいした感染症学・免疫学の第一線の講師陣による専門的なレクチャーシリーズ

##### 部員会Bridgeセミナー

助教や大学院生が中心になって企画する国内の著名な研究者によるレクチャーシリーズ



### 国際シンポジウム等開催状況

研究会名称	日 程	参 加 者
あわじしま感染症・免疫フォーラム	2016.9.5-8	211
	2015.9.8-11	183
	2014.9.23-26	203
	2013.9.10-13	195
	2012.9.11-14	215
	2010.9.7-10	240
	2009.9.8-11	252
日仏国際交流シンポジウム	2012.2.10	52
	2010.2.4	20
微生物病研究所・チョンナム大学合同シンポジウム	2012.5.10-12	71
	2010.6.17-18	61
研究所ネットワークシンポジウム※	2014.6.19-20	158

※大阪大学蛋白質研究所と共に

### 共同利用・共同研究拠点



**RIMD**

大阪大学微生物病研究所

### 世界トップレベル研究拠点



**iFReC**  
WPI Osaka University

免疫学フロンティア研究センター

微生物病研究所とiFReCは感染症学・免疫学を始めとする生物学分野におけるトップレベルの研究拠点として、人材交流や共同研究など、研究体制・教育体制における協力関係を築いています。

一般財団法人阪大微生物病研究会では、微研・iFReCでの研究成果を社会に還元すべく、ワクチン開発など微生物病の予防・治療に関する研究開発を行っています。また、学術研究助成として、谷口奨学生制度などの人材育成制度や、BIKEN次世代ワクチン協働研究所を設置し、微生物病研究所と共同で次世代ワクチンの開発・研究を進めています。



**BIKEN**

(財) 阪大微生物病研究会

# LIFE at 微研

各ラボ真剣！



松浦所長

ソフトボール大会



微生物病研究所には助教・研究員・院生など若手が運営する微研部員会という組織があります。部員会委員長は微研教授会に出席でき、若手の声を微研の運営に活かせるシステムとなっています。

現在会員は200名程度、5月の新人歓迎会、ソフトボール大会、年2回学外から講師を招いて開催するBRIDGEセミナーや、部員会コロキウム（微研を巣立っていく研究者の送別を兼ねたイベント、不定期開催）の企画・運営を行っています。

微研部員会

新人は一芸を披露。  
写真は分子ウイルス分野の  
新人さんたち



各ラボが自慢の料理を  
持ち寄ります。



木戸屋 浩康（情報伝達分野・助教）

2008年大阪大学大学院医学系研究科修了（医学博士）。  
情報伝達分野特任研究員を経て2009年より現職。第36回日本炎症・再生医学会優秀演題賞、第67回日本細胞生物学会大会若手優秀発表賞受賞。

現在の研究室に来た経緯は？

もともとガンの研究に興味を持っていましたが、癌治療における血管制御の重要性を知り、博士課程から高倉先生のラボに入門しました。血管研究の魅力に取りつかれ、その後もポスドク、助教と研究を続けています。

研究テーマは？

血管がどのように形成されていくのかをテーマに、発生・再生や疾患モデルにて研究を進めてきました。血管は単純な管ではなく、動脈や静脈、毛細血管などの特徴的な構造体が複雑に絡み合いながら、多様な走行パターンを形作ることで構築される複合組織です。この美しい血管の構造がどのようにつくられているのか、探求する日々を楽しんでいます。

今は特に、腫瘍の血管ができる様子を生体内でリアルタイムにイメージングできる実験系を立ち上げたので、ここに力を入れています。腫瘍血管の形成についてこれまで考えられてきたモデルとは異なる事実も次々とわかってき、今までの概念を覆す結果につながりそうです。

## 微研の次世代を担う！ 若手研究者たち

現在の研究室に来た経緯は？

大学（薬学部）を卒業後、大阪大学医学研究科修士課程に入学し、興味のあった自然免疫の第一人者である審良静男先生のラボで研究生活を始めました。免疫学の魅力にはまり、このラボで修士課程から博士課程に進学し、博士号を取得後は特任研究員として研究を続けています。

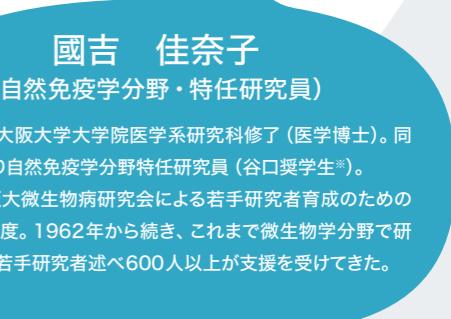


研究テーマは？

疾患特異的モノサイト\*の研究をしています。疾患モデルマウスを用いて、それらの細胞の病態に対する役割を明らかにし、将来的には治療や創薬につなげられたらと考えています。

審良研は研究する設備が整っており切磋琢磨する仲間が常にいるので、私はどんどん研究にのめりこんでいました。結果が出ずに苦しむこともたくさんありましたが、それを乗り越えて結果に繋がったときに感じる面白さや楽しさは何物にも代えがたい貴重な経験になっています。

去年出産を経験し、研究の時間が制約されてしまっていますが、研究室のみなさんの理解と協力のおかげで研究を続けることができています。阪大の研究支援員制度を利用させてもらったり、支援員の方にも協力してもらっています。研究者としてまだまだ未熟ですが、これからも頑張っていきたいと思っています。



國吉 佳奈子  
(自然免疫学分野・特任研究員)

2014年大阪大学大学院医学系研究科修了（医学博士）。同年4月より自然免疫学分野特任研究員（谷口奖学金\*）。  
※(財) 阪大微生物病研究会による若手研究者育成のための奨学生制度。1962年から続き、これまで微生物学分野で研究を行う若手研究者述べ600人以上が支援を受けてきた。

\*モノサイト（单球）

血液内に存在し、異物を貪食して排除する生体防御反応に関与する。  
樹状細胞やマクロファージ。



## 微研で学びたい 学生の皆さんへ

微生物病研究所は、微生物学、感染症学、免疫学を中心に、がん研究、遺伝子工学、ゲノム科学など様々な分野で研究を展開しています。出身大学、学部を問わず生命科学研究に意欲の高い学生さんを歓迎します。

微生物病研究所の教員は、大阪大学大学院の医学系研究科、生命機能研究科、理学研究科（生物専攻）、薬学研究科を担当しており、希望研究室によって受験研究科が違います。微研所属の大学院生となるには、まず希望する研究室（候補）を決め、指導教官にどの研究科を受験すれば良いか相談し、各研究科を受験してください。

各研究室の受験研究科は下記ウェブサイト「参加研究室一覧」にある「受験研究科」でも確認できます。

<http://suishin.biken.osaka-u.ac.jp/setsumeikai/setsumeikai.html>

毎年5月に大学院生、ポスドク向けの研究所見学会を開催しています。開催案内は4月上旬に微研ウェブサイトに掲載されますので、ご確認ください。

### 微研で研究する 先輩たち



#### 分子細菌学分野（堀口研）

#### 石垣 佳祐 (D3)

出身大学：帯広畜産大学畜産学部獣医学課程（獣医師）  
所属研究科：医学系研究科

#### 現在の研究テーマは？

同じ属の菌、つまり遺伝的に近い菌でも、ヒトにしか感染しない細菌もいれば、多くの哺乳類に感染する細菌もいます。このような細菌の宿主特異性の違いが、どのようなメカニズムで引き起こされるのかを明らかにするために研究しています。

#### 微研に来た経緯は？

獣医学課程5年生の時、学会講演のため北海道に来ていた堀口先生とお話しする機会がありました。ちょうど卒業後は臨床の仕事ではなく基礎研究をしたいと思っていたこともあり、堀口先生の研究室を見学しました。当日行われたゼミにも参加させてもらい、研究室の雰囲気に惹かれて分子細菌学分野に進学を決めました。分子細菌学分野の場合、受験研究科は医学系研究科だったので、6年生の夏に博士課程の入試を受けました。院試科目は英語と面接でした。

#### 後輩へのメッセージ

微生物病研究所はとても研究環境のよいところなので、是非後輩達にもきてほしいです。研究所内外の第一線の研究者によるハイレベルなセミナーや、研究者間の交流もさかんです。また、大学院の授業プログラムをきっかけに、他の学部・研究所に属する院生同士との交流もあり、人にもテーマにも恵まれた研究生活をおくっています。

#### 発癌制御研究分野（岡田研）

#### 大倉 寛也 (M1)

出身大学：大阪大学理学部生物科学科  
所属研究科：大阪大学大学院理学系研究科生物科学専攻

#### 微研に来た経緯は？

学部3年生の時、卒業研究を行う研究室を決めるにあたって理学部の研究室をみていくなかで、がん研究を行う岡田研に興味を持ちました。他にもいくつかの研究室を見ましたが、研究テーマの面白さから岡田研を選びました。大学院入試は、理学研究科に学部で基準以上の成績を治めた学生対象の自己推薦制度があり、その制度で受験したので、入試科目は書類選考と面接でした（大阪大学理学部以外に在籍する学生には奨励入試制度という同様の入試制度がある。詳細は理学研究科ウェブサイト参照）。

#### 現在の研究テーマは？

がん細胞が浸潤、転移をするメカニズムの研究をしています。とくにシグナル伝達分子であるSrcに注目して研究を行っています（詳細はp26発癌制御研究分野紹介ページ参照）。

#### 後輩へのメッセージ

微生物病研究所は中央実験室など実験設備がとどっていて、自分としてはとても満足した研究生活を過ごしています。また、学生が多くないので、学生以外のいろいろな立場の研究者と交流をもてますし、自分とは違う大学・学部出身の人々との横のつながりが広がっています。もし研究室選びで迷っている後輩がいたら、微研での研究を勧めると思います。



研究科	課程	出願受付	試験日
医学系研究科	修士課程	7月中旬～下旬	8月中旬
	博士課程 (第1回) (第2回)	8月下旬 12月中旬	10月初旬 1月下旬
薬学研究科	博士前期（特別）	6月中旬	7月上旬
	博士前期（一般）	8月上旬	8月下旬
	博士課程 医療薬学専攻	8月上旬	8月下旬
	博士後期課程 創成薬学専攻	8月上旬	8月下旬
生命機能研究科	5年一貫博士 夏季入試	6月下旬	7月下旬
	5年一貫博士 冬季入試	11月中旬	12月上旬
	博士課程(H29.10月)第3年次編入学	6月下旬	8月上旬
理学研究科	博士前期課程	6月上旬	7月上旬
	博士後期日程	7月上旬	7月下旬

※願書受付や試験日は例年の日程ですので変更の可能性もあります。詳細については各研究科のHPなどの案内をご確認ください。

#### これまでの卒業生の進路

##### 大学関係

大阪大学助教、大阪大学特任研究員、名古屋大講師、慶應大学助教、東京大学特任助教、Johns Hopkins University研究員、信州大学助手、理化学研究所研究員、学振特別研究員（PD、DC）など

##### 企業へ就職

武田薬品、シオノギ製薬、大正製薬、大洋薬品、杏林製薬製薬会社、味の素株式会社、雪国まいたけ、カン研究所、（株）カネカなど

##### 海外留学

ハーバード大、UCLA、パストール研究所など

##### その他

日赤、国立感染症研究所、医薬品食品衛生研究所、公立試験機関、公務員など

## RIMD STAFF 構成員 (2017年4月現在)

### ●教職員

職名	人数
教授	13
寄附研究部門教授	2
准教授	14
講師	2
助教	27
特任教授	3
特任准教授	4
特任講師	4
特任助教	5
特任研究員	37
特任職員	17
教務職員	3
技術職員	3
事務・技術補佐員	43
事務職員	22
総計	199

### ●大学院学生

	①	②	③
医学系研究科	47	0	10
理学研究科	0	4	13
薬学研究科	0	3	1
生命機能研究科	13	0	0

■①博士課程  
■②博士後期課程  
■③修士課程・博士前期課程

### ●研究員・研究生

特別研究学生	14
研究生	5
日本学術振興会特別研究員(PD)	1

## BUILDING AREA 敷地・建物



①本館(左)  
⑪最先端感染症研究棟(右)

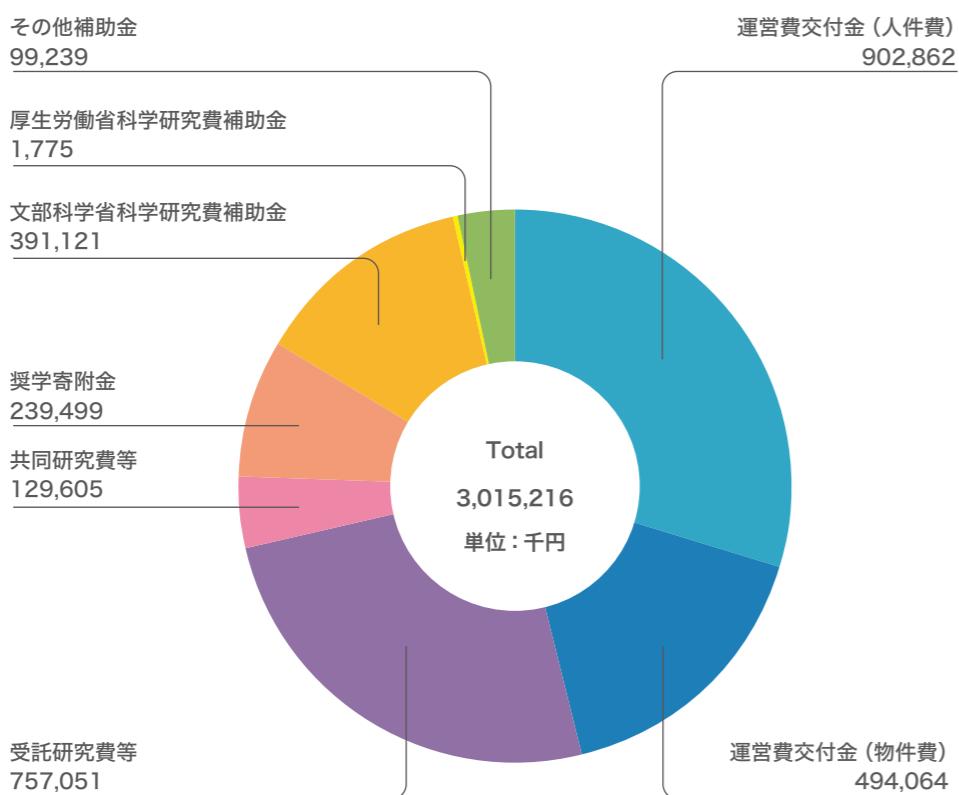


⑦感染症共同実験室(奥)  
⑤⑥感染動物実験施設(左、手前)



②南館

## ACCOUNTS 決算



敷地 ..... 36,036m<sup>2</sup>  
建物 ..... 建面積 8,702m<sup>2</sup> 延面積 39,945m<sup>2</sup>

建物名称	階数	建面積(m <sup>2</sup> )	延面積(m <sup>2</sup> )
①本館	7	1,706	6,397
②南館	2	409	945
③北館	3	492	1,252
④別館	2	768	1,548
⑤感染動物実験施設A棟	2	640	1,391
⑥感染動物実験施設B棟	4	355	1,425
⑦感染症共同実験室	3	241	550
⑧機械棟	2	378	504
⑨危険薬品庫等	1	160	160
⑩融合型生命科学総合研究棟	10	1,072	9,258
⑪最先端感染症研究棟	9	973	7,448
⑫感染動物実験施設C棟 (免疫学フロンティア研究センター管理)	4	738	2,482
⑬免疫学フロンティア研究センター棟	9	770	6,585

# ACCESSMAP

▶大阪大学吹田キャンパス



## ご支援のお願い

～あなたのサポートが微研における研究の助けになります～

微生物病研究所は1934年の創設以来、感染症や病原体、免疫学、腫瘍学における研究を推進し、新たな病原体の発見や病原体による発症のメカニズム、ワクチンの開発やがん遺伝子の発見など、生命科学分野において大きく貢献してきました。また、国内外における研究人材の育成や、国立大学共同利用・共同研究拠点として研究者の要請に応える設備・施設としても機能しています。微生物病研究所では、このような取り組みを発展させ、教育研究活動のさらなる充実を図るため、今般、「感染症研究・対策・人材育成支援事業」基金を、大阪大学未来基金に立ち上げました。何卒、本事業の趣旨にご賛同いただき、ご支援を賜りますようよろしくお願いいたします。

### 寄付金の活用プラン

- 海外研究拠点での研究活動支援
- 微生物病研究所に所属する学生への奨学金、海外派遣、留学支援
- 微生物病研究所で研究を志す海外からの留学生への支援
- わが国の臨床医、医学生を対象とした熱帯感染症実地研修支援
- 社会人を対象とした感染症等に関する講演会・公開講座開催支援

### [ご寄付の方法]

クレジットカード、銀行振込、コンビニ振込をご利用いただけます。

詳しくは大阪大学未来基金サイトから。

[https://www.miraikin.osaka-u.ac.jp/foundation/?donate\\_purpose=45](https://www.miraikin.osaka-u.ac.jp/foundation/?donate_purpose=45)



大阪大学未来基金 微研 検索

### [ご寄付いただいた方には]

- 大阪大学総長から感謝状贈呈
- 大阪大学総長主宰の意見交換会「大阪大学感謝の集い」にご招待
- 累計50万円以上のご寄付をいただいた方は、ご芳名をプレートに記し大阪大学中之島センターに掲示
- 所得税・住民税など税法上の優遇措置があります（詳しくは大阪大学未来基金ウェブサイトをご参照ください）

