

微研 NEWSLETTER

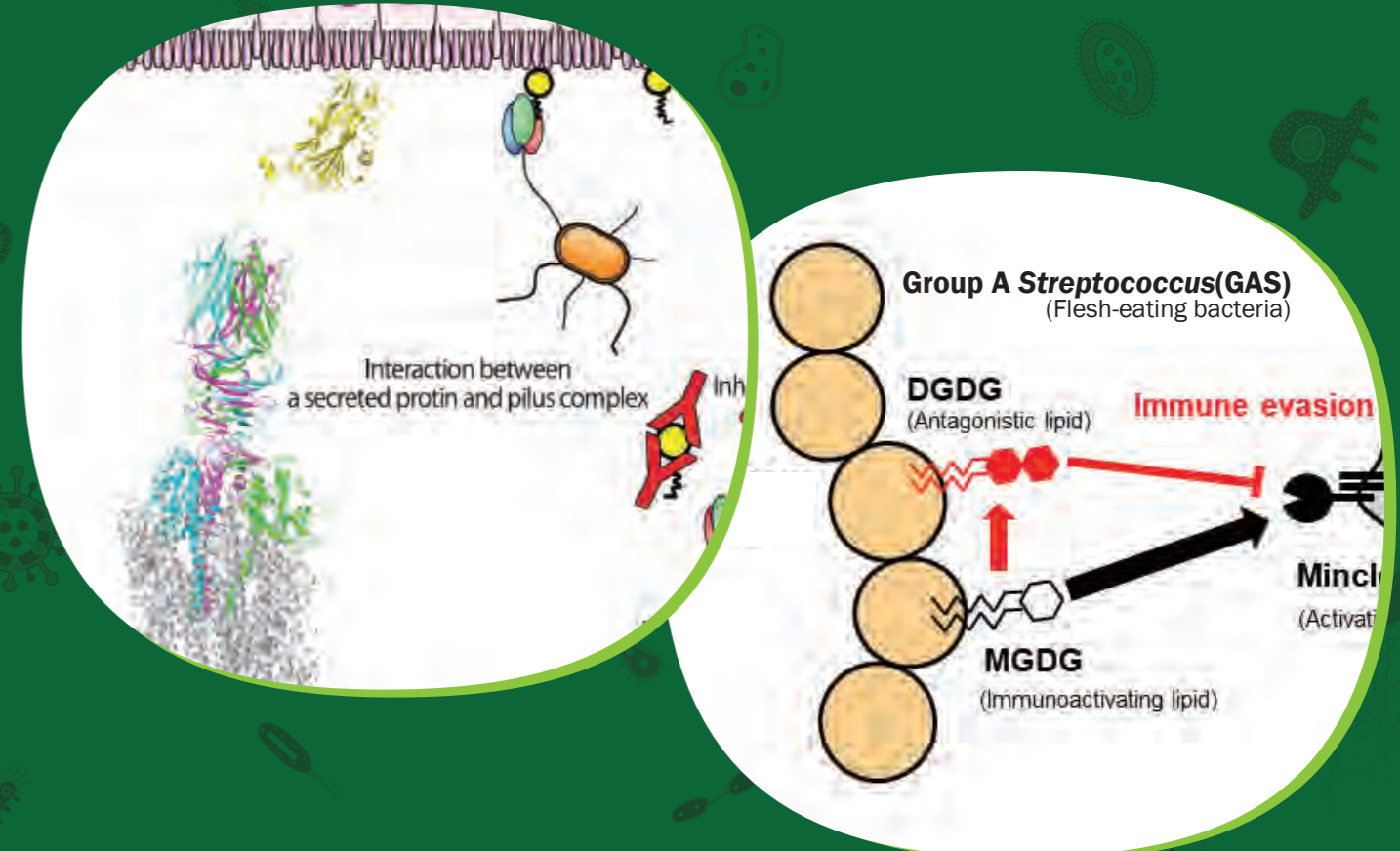
大阪大学微生物病研究所 / Research Institute for Microbial Diseases



2018
Vol. 08
Autum

微研NEWSLETTERとは…

微生物病研究所は1934年に大阪大学に設置され、「微生物病」をキーワードに、感染症や免疫系、がん研究分野における基礎研究を推進してきました。現在はこれらの研究分野に加え、遺伝子工学、ゲノム解析、環境応答など多様な分野の研究を展開しています。微研Newsletterは研究所における研究成果など研究所の「今」を皆さんにお伝えする冊子です。



Contents

- 02 【特集】 微研!探検! —秋深き 微研は何を するところ?
- 04 【研究成果1】 病原性大腸菌が腸の粘膜に定着するメカニズムを明らかに
- 05 【研究成果2】 劇症型A型レンサ球菌が免疫を回避する機構を明らかに
- 06 【RIMDニュース】 ■高校生のためのSummerSchool 2018@ 微研を開催
■タイのスワンクラブ高校生が1週間滞在 ほか
- 07 編集後記



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.miraikikin.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）



びけん たんけん 微研！探検！

Exploring RIMD

普段はお目にかかれない、微生物病研究所の内部を特別公開！研究室ってどんなところ？研究者の日常とは？さっそくRIMDツアーに出発！！



研究室

【本館 2F 岡田研】



発癌制御研究分野
(岡田研)に潜入！！

教授室

岡田先生の机はこのウラ
(撮影 NG)

本館入口

岡田研入口

受付を通過して研究室へ

居場所が一目瞭然の
ホワイトボード

実験室

(^_^)♪
※機器説明中

研究室

名田先生の机はこのウラ
(撮影 NG)

名田茂之准教授

梶原健太郎助教

すっきり整理
(撮影 OK)

岡田雅人教授

※実験室を借用しています。

研究室のみなさん

雑菌などが混入しないように
操作できるクリーンベンチ

名田先生お手製顕微鏡用暗箱
(簡易暗室になる！)

Kichen BISHYOKU

【最先端感染症
研究棟 1F】



調理スタッフのみなさん

一般の方も利用できます！



ランチタイムは行列が！
14時からはカフェとして営業

セブン-イレブン

【最先端感染症
研究棟 1F】



こちらもお昼時は行列必至
8am-9pm 小腹も満たします

所長秘書がお出迎え

所長室

【本館 1F】

奥の部屋が所長室

谷口記念講堂

【融合型生命科学
総合研究棟 1F】



収容人数 150名、微研最大の講堂
所内研究発表会や各種講演会、高校生向けイベントなど様々な活動が行われます

白熱した議論が展開！



2018年9月21日(金)に開催
した微研・蛋白研合同若手セミナー

若手研究者たちが主催するセミナーも定期的開催



学外から講師を招へいして開催する
アドバンスセミナー
毎回100名ほどが参加します

中央実験室

【本館 1F】

所内で共同利用する様々な精密・高性能な研究機器が設置されています。
いつでも使用可能な状態になっており、専門の技術者が実験・保守・管理・指導等を行っています。

1日100件、毎日稼働！



遺伝子検査室

シーケンサーを使用して専門の技術者が解析を行います。



質量分析装置

タンパク質などの質量分析を行います。



走査型電子顕微鏡

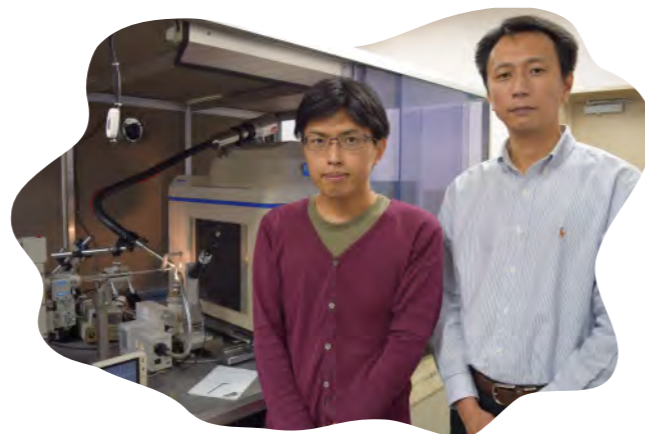
他にも
セルソーターや
超高速遠心分離機
などが多数！

病原性大腸菌が腸の粘膜に定着するメカニズムを明らかに

薬学研究科 高分子化学分野
沖 大也

感染症国際研究センター 病原体同定研究部門
中村 昇太 特任准教授

2018年6月米国Proc Natl Acad USA誌に掲載



病原性大腸菌は腸管に感染し下痢などの症状を引き起こす大腸菌です。今回はこの病原性大腸菌が、どのように私たちの腸管に付着し感染するのかを明らかにした論文です。中心的に研究を進めた沖大也さん（博士課程4年）と中村昇太特任准教授にお話を伺いました。

腸管毒素原性大腸菌は、病原性をもつ大腸菌の一種で、私たちの腸管に侵入し感染します。ところが腸管には、腸内細菌叢と呼ばれる様々な菌にすでに占領されている状態です。腸管毒素原性大腸菌はこの状態で自らの定着場所を確保すべく、先遣隊となる分泌タンパク質「CofJ」を放出してまず腸管上皮表面の場所取りをします。その後、大腸菌のタンパク質「CofA」が形成する線毛の先端に存在する「CofB」が、先に場所取りをしたCofJと結合して大腸菌の腸管上皮への付着が完了します（図）。今回の論文では、先遣隊CofJと線毛先端に位置するタンパク質CofBの複合体、つまり、腸管と大腸菌が付着する瞬間を原子レベルで明らかにしました。

■沖さんで3代目

腸管と大腸菌の間をつなぐタンパク質群のうち、CofJ・CofB複合体の結晶構造を明らかにした研究ですね。どのような経緯でこのCofJ、CofBに着目したのでしょうか。

沖さん: 実はこの研究は10年近く前から始まっていて、僕の前に2人の先輩がいましたので、僕で3代目ですね。

1代目の先輩はCofAとCofJの構造を明らかにし、2代目はCofBの構造とCofA・Bの複合体構造を明らかにしました（図）。3代目の僕が明らかにしたのは、CofJ・CofBの複合体構造です。これで、大腸菌と腸管上皮の間にあるタンパク質複合体の構造をすべて明らかにしたことになります。

■偶然使ったサンプルがきっかけ

長きにわたる研究プロジェクトのトリを飾った(?)のがこの研究論文なのです。

研究を進める上で苦労などありましたか？

沖さん: 腸管上皮に付着しているCofJと、大腸菌側のCofBの結合は観測できていたのですが、どの領域が結合に重要なかわかりませんでした。どのような方法で明らかにすべきか、しばらく悩んでいたのですが、ある日冷蔵庫で長期間保存していたサンプルをたまたま使ってみたところ、CofJのCofBとの結合能が失われていることがわかりました。初代の先輩が、CofJの構造には最も末端の部分に弱そうな紐状構造があるという話をしていたので、この紐状構造が切断されてしまい結合能が失われたのではないかと考え、研究を進めました。

■結合に重要なCofJ末端の構造

図のAの部分ですね。ひょろっと紐のようにとび出て、心もとない印象です。

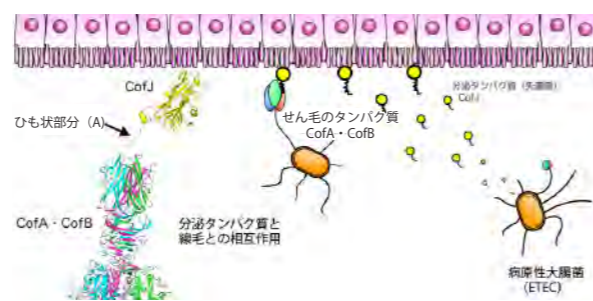
沖さん: はい、このCofJの末端構造はとても不安定なので、消化酵素等に容易に切断されてしまいます。長期間保存によってこの部分が失われた結果、結合できなくなったとすると、この末端構造こそがCofBとの結合領域ということになります。そこで、この末端の部分だけを化学合成してCofBとの結合を確認したところ、見事に結合することがわかりました。さらにCofBとCofJが結合した状態の共結晶を、SPRING-8という兵庫県播磨科学公園都市にある放射光施設に持ち込んで結晶構造を解析し、CofJとCofBが結合している複合体構造を明らかにできたのです。

■カナダの研究グループとの熾烈な競争

この10年にわたる研究プロジェクトを、初代の大学院生から研究指導にあたっていただいたのが中村特任准教授です。

10年間で、CofAからCofJまで着々と構造を明らかにしてこられましたね。

中村准教授: 着々と、というよりも熾烈な競争でしたね。まったく同じタンパク質を研究している研究グループがカナダにあったのです。科学の世界では、一番先に研究成果を論文として発表することが何より大切です。どちらが先に論文を発表するか、抜きつ抜かれつでのぎを削る争いでした。競争の中で、CofBの構造は先に論文を発表されて完全に負けたと思ったときもありました。ところが、その論文の内容でCofBのモデル構造が間違っていたのです。我々からはありえない間違いで、なぜこんな間違いをしたのかわかりませんが、激しい競争の中、向こうも相当焦っていたのだと思います。今回のCofBとCofJの複合体構造は、向こうのグループはまだ何も発表していないので、我々の完全勝利です。最後に逆転満塁ホームラン、という思いですね。



中村准教授は次世代シーケンサー（NGS）という最新鋭のDNA配列解析装置を用いた研究に携わっている一方で、今回のようなタンパク質の構造解析も同時進行中です。中村准教授にとっては、こちらが本来の専門とのことですが、両方の研究の今後の発展が期待されます。



山崎研のみなさん:
前列左から3番目、白衣着用されているのが今井博士
後列右上がPIの山崎教授

劇症型A型レンサ球菌が免疫を回避する機構を明らかに

生体防御研究部門 分子免疫制御分野

今井 崇史 博士（現：福岡県田川市立病院 小児科）

2018年10月米国Proc Natl Acad USA誌に掲載

劇症型A型レンサ球菌は、劇症化すると急速に手足の壊死や多臓器不全を引き起こすことから人食いバクテリアとして恐れられています。しかし、劇症化のメカニズムはわかっておらず、治療も困難です。今回は、レンサ球菌が私たちの免疫系の働きを抑えて劇症化していることを明らかにした論文です。中心的に研究を進めた今井崇史博士にお話を伺いました。

劇症型A型レンサ球菌は咽頭炎などで一般にも見られる病気ですが、一部では劇症化し、手足の筋肉が急に壊死し、多臓器不全など致死性感染症を引き起こす場合があります。しかし、これまでA型レンサ球菌に対し私たちの免疫系がどのように反応しているのか詳細はわかっていませんでした。

■きっかけは川崎病

今回の研究では、まず「Mincle」という免疫受容体、いわば病原体のセンサーが、A型レンサ球菌の膜にある「MGDG」という糖と脂質の結合体を感じて菌の排除に関わっていることを見出されました。どのような経緯でMincleとA型レンサ球菌に着目されたのでしょうか。

私はもともと小児科医なので、小児科領域で代表的な血管炎である川崎病について研究を行っていました。川崎病の原因は細菌などの病原体の可能性が言われており、A型レンサ球菌は原因菌の候補の一つとして考えられていました。A型レンサ球菌が我々の免疫系にどのような作用をするのか解析を進めていたところ、MincleがA型レンサ球菌に対してよく反応することがわかりました。A型レンサ球菌の劇症化メカニズムはまだ解明されておらず、自分にとっては大変興味深い病原体の一つでした。そこで、研究テーマをA型レンサ球菌に絞ることになったのがこの研究の始まりです。川崎病との関連は明らかではありませんでしたが、幸いにも小児科の教授に理解していただき、研究を進めることができました。

■A型レンサ球菌はMincleを活性化もするし抑制化もする

MincleはA型レンサ球菌のMGDGを感じて免疫反応を始動しますが、一方で同じA型レンサ球菌の膜にあるDGDGを感じると免疫反応が抑制されてしまいます。この研究では、A型レンサ球菌はDGDGによりMincleを抑制して我々の免疫反応を抑え、劇症化することも明らかにされました。同じ細菌がつくる物質なのに、全く逆の作用なのですね。

そうなのです。MGDGでMincleを刺激すると、たまに活性が弱かったことがあったので、実験に用いていたMGDGをよく調べてみました。すると活性の低い場合にはDGDGが混入していることがわかり、DGDGに阻害作用があるのかもしれないという発想に至りました。ここに気がついたのがこの研究の最大のポイントですね。実は、MincleがMGDGを感じるとは先に報告されてしまい大きなショックを受けていたのですが、逆にMincleを抑止するDGDGを見つけたことで、逆転できると思いました。

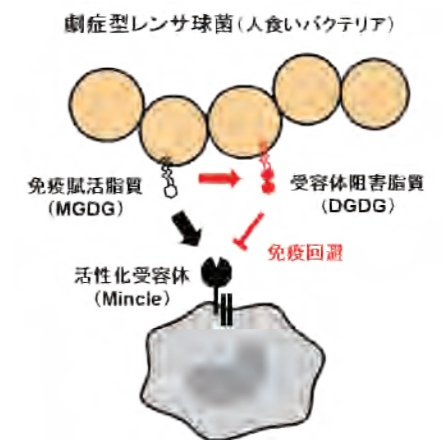
■九州と大阪を行ったり来たり

山崎先生は2016年に九州大学から大阪大学に移動されました。この研究は九州大学から続いていた研究ですね。

はい、私は主な実験を完了させて2018年より九州で病院勤務をしていましたが、論文のリバイズで追加実験の必要が生じてしまいました。そのため、平日は九州で病院勤務、土曜の朝一の新幹線に乗り、阪大で泊まり込みで日曜まで実験をしてその日に九州に帰って翌日には普段通りに病院勤務という、なかなかタフな時期もありました。

このような大変な期間もありましたが、病院勤務から一時的に離れて研究生生活をしたことで、考察力が格段と増したと実感しています。今までは教科書に書いてあることをメインに診断・治療をしていて、教科書に書いていない壁にぶつかるとそこからどうすれば良いのかを迷うことが多々ありました。しかし、研究生生活を乗り越えて、様々な角度から疾患の特性を捉えることができるようになりました。実際に、研究で得た基礎研究の観点を、ある疾患の診断にも活かしたこともあり大変充実感を感じています。この疾患はまだ世界でも症例が少なく、今後もこの疾患に関連した研究を続けていこうと思っています。

最後にはなりますが、短い期間でしたが大阪大学微生物病研究所で研究生生活が送れたこと、良い指導者、仲間に出会えたことに心より感謝申し上げます。



医師は、病院で臨床業務を行うだけでなく、医学の発展や疾患に対する新たな知見を得るため、大学院で博士号を取得し研究に携わる人が多くいます。今井博士はそのような医師の1人です。今後も両方の分野での発展が期待されます。

高校生のためのSummerSchool 2018@ 微研を開催

8月10日(金)、高校生のための科学イベント SummerSchool2018@ 微研「遺伝子改変技術を知る・見る・考える」を開催、45名の高校生が参加しました。午前は、伊川正人教授(遺伝子機能解析分野)が遺伝子改変技術を中心に、分子生物学の基礎から最先端の研究までわかりやすくレクチャーしました。午後は、伊川研大学院生のガイドで研究室を訪問し、顕微鏡でマウスの卵子や精子を観察。貴重な機会に、高校生たちはかわるがわる顕微鏡をのぞいては感嘆の声を上げていました。写真展では大学院生の解説を聞きながら、顕微鏡で撮影された研究写真を「鑑賞」しました。最後はワークショップ「遺伝子改変技術を考える—あなたはどうしますか?」で、さまざまな意見の交換をしました。



遺伝子機能解析分野での顕微鏡観察の様子



満員御礼の微生物病研究所本館1Fのセミナースペース

産学共創本部との共催セミナーを開催

産学共創本部との共催セミナー「Innovator's Talk」[※]を8月31日(木)に開催しました。高倉伸幸教授(情報伝達分野)が「起業化により新しい概念によるがん治療・再発予防を早期に実現する」というタイトルで、研究成果およびベンチャーの立ち上げから現在に至るまでをお話しました。さまざまな分野の学生・若手研究者から教員まで、53名が参加しました。参加者は各々ドリンク片手になごやかな雰囲気の中、時折深くうなずきながら、熱心に耳を傾けていました。

※Innovators' Talk は産学共創本部が2017年から開催するセミナーシリーズで、毎回大学や分野の垣根を超えた先進的な活動を担う講師がセミナーをします。

あわじしま感染症・免疫フォーラムを開催

9月4日(火)～7日(金)に第17階あわじしま感染症・免疫フォーラムを淡路夢舞台国際会議場にて開催しました。1日目に台風21号が襲来し、来場できない講演者もあり、一部プログラムを変更しましたが、2日目からは例年通り、最新の研究報告と熱い議論が飛び交いました。来年は2019年9月10日(火)～13日(金)同会場にて開催予定で、大会長は本研究所の荒瀬尚教授(免疫化学分野)です。



スワンクラブ高校のみなさん

タイのスワンクラブ高校生が1週間滞在

10月15日(月)～19日(金)、タイのスワンクラブ高校の生徒10名が微生物病研究所を訪問、1週間研修プログラムを実施しました。生徒たちは、実験したり最新の機器に触れたり、また様々な分野の研究者と意見交換を行うことで能動的に学びました。詳しくは http://www.biken.osaka-u.ac.jp/news_topics/detail/836

※このプログラムは国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)の日本・アジア青少年サイエンス交流事業「さくらサイエンスプラン」の支援を受けて実施されました。

The RIMD's

リムディーズ

第2回

—研究者たちの素顔

微生物病研究所で研究する研究者たちは、研究テーマも興味もバックグラウンドも実に様々。研究の第一線をひた走る微研スタッフたちの素顔をのぞいてみます。



血管の顕微鏡写真ととも

出身はどちらですか?

三重県津市です。一応、県庁所在地です。実家から、歩いて3～4分に国立大学法人三重大学があります。名物は、津ぎょうざ、うなぎ、が、町おこし的によく宣伝されています。伊勢湾に面していますが、その他は、全く何も無い街です。

きょうだい構成を教えてください。姉がいます。

趣味(最近ハマっていること)は何ですか?

なんとか治療薬が実地臨床で使用できるようにすること

高倉 伸幸 教授(情報伝達分野)

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。

中学・高校の部活動は何をしていましたか?

軟式テニス(中学)→硬式テニス(高校)→文芸部、邦楽部(大学)

大学時代に熱中したことはありますか?

尺八の奏法

研究者になったきっかけを教えてください

大学院に入ってから、基礎医学が面白くなって

研究で最もエキサイティングな瞬間を聞かせてください

表と裏の実験で答えが一致するとき

My favorite

Book... 無数にあって、難しいがあえて言えば、トーマス・マン

Movie... 最近見た、「犬ヶ島」は面白かった

Food... 麺類

Sport... ゴルフ

Place... 京都、北山あたり

編集後記

2018年秋号は、特集ページで、発癌制御研究分野のみなさまをはじめ、所内各所のみなさまに写真撮影および取材にご協力をいただきました。記事作成にご協力いただいた皆様にこの場を借りて御礼申し上げます。(企画広報推進室 吉田智恵)

■バックナンバーは大阪大学微生物病研究所ウェブサイトからご覧いただけます。

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

微研 Newsletter

検索

表紙イラスト

左: 大腸菌せん毛のタンパク質と分泌タンパク質の相互作用
右: 免疫受容体 Mincle による A 型レンサ球菌糖脂質の認識

平成30年(2018年)11月1日発行/企画・制作:大阪大学微生物病研究所企画広報推進室(中込咲綾・吉田智恵)

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1 TEL: 06(6879)8357 FAX: 06(6879)8360

「微研 Newsletter」へのご意見、お問い合わせは email: biken-pr@biken.osaka-u.ac.jp までお寄せください。