

微研 NEWSLETTER

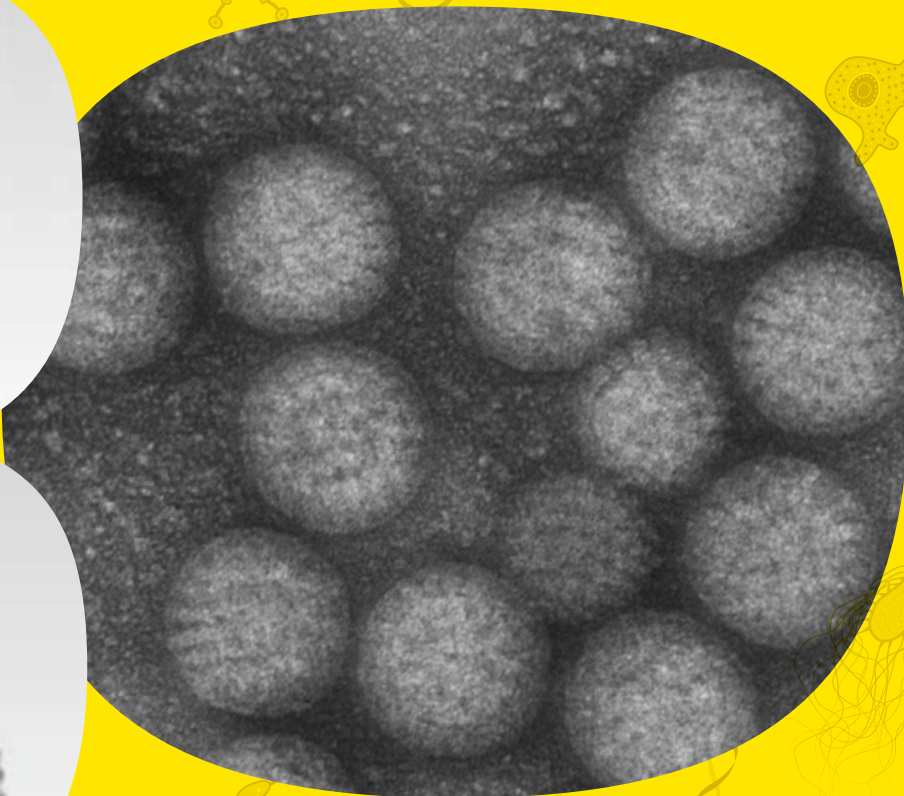
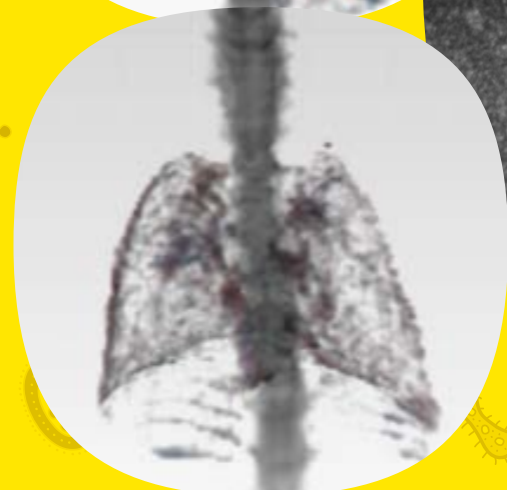
大阪大学微生物病研究所 / Research Institute for Microbial Diseases



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。

2017
Vol. **03**
Summer



Contents

- 02 【特集】 病原体を認識するメカニズム
- 04 【研究成果1】 マクロファージの再発見
- 05 【研究成果2】 ロタウイルスの人工合成に成功
- 06 【RIMDニュース】
 - ・山崎晶教授・三室仁美准教授が着任
 - ・佐藤荘助教が若手科学者賞受賞
 - ・微研・IFReC 合同説明会を開催 ほか
- 07 未来基金のご案内

マクロファージの再発見

疾患特異的マクロファージを見出す

生体防御研究部門 自然免疫学分野

佐藤 荘 助教

2017年1月 英国Nature誌に掲載



マクロファージは100年前に発見されて以来、病原体や老廃物を貪食して排除する細胞で、種類も1種類しかないと考えられてきました。ところが最近、自然免疫分野（審良研）から、その通説を覆す「変わったマクロファージ」に関する研究論文が次々と発表されています。今回は「線維症に関わるマクロファージ」について、中心的に研究をすすめた佐藤荘助教からお話を伺いました。

白血球の一つであるマクロファージは、これまで侵入した細菌などの異物や、死んだ細胞や変異した細胞などを貪食して排除する「掃除屋」とされ、T細胞や樹状細胞など他の白血球が多様な種類があるのに対し、マクロファージは1種類しかないと考えられてきました。ところが2000年代前半になって、マクロファージは1種類であるが、M1/M2の2つの状態を行き来するという報告がなされました。

佐藤先生もこの「M1/M2マクロファージ」に着目して研究を進めてきたのです。

はい、最初はそうでした。最初はM1/M2の話に乗っかって研究をしていったのですが、解析を行っていくうちに、アレルギー特異的マクロファージや、メタボリックシンドローム特異的マクロファージがあることがわかり、それぞれ2010年と2013年に報告しました。これらの結果から、単にM1/M2という概念だけでは、全ての現象の説明は付かないと気が付いたんです。

そこで、アレルギーを始め、病気には病気ごとの様々な「疾患特異的」なマクロファージがあるのではないかと予測を立てました。

それで今回の線維症に関わるマクロファージの発見につながったのです。線維症に着目したのはどのような理由からですか？

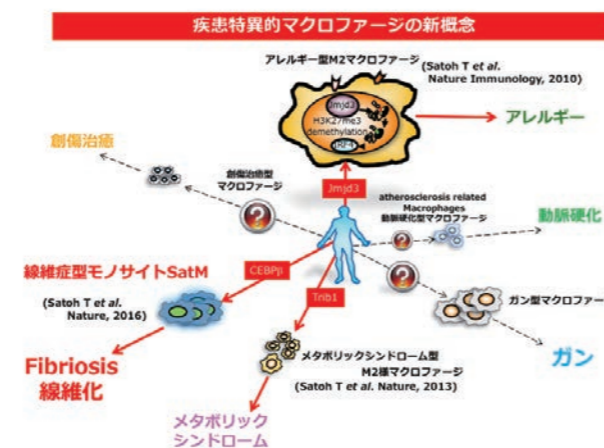
様々な疾患の中で、薬や治療法のない疾患に着目しました。線維症は肺や肝臓など様々な組織に発症しますが、有効な治療法は未だ存在しません。線維症に関わるマクロファージを見つけ、この制御ができれば治療法開発につながるのではないかと考えました。僕の解析の基本はFACS（※）という技術です。FACSで様々な条件で細胞を分けて2次元のデータを見ていきます。ここには僕なりのコツがあって、それらのデータを頭の中でつなげて3次元にして考えていくと、たまに「隠れていた集団」が浮かんでくることがあります。最近は何種類もの抗体を使ってマイナーな集団を分けたいといけなかったので、その解析をしているうちに身に付いた苦肉の策です（笑）。でも案外この方法が役に立ちます。今回見つけたマクロファージは全血球の1%以下とごく僅かですが、線維症の病態には必須で、実際にこのマクロファージがないマウスでは、線維症の発症が劇的に抑えられました。このマクロファージの制御は線維症の克服につながると考えています。

先生のマクロファージ研究の今後の展開は？

アレルギー、メタボリックシンドローム、線維症に関わるマクロファージを見つけましたが、これら疾患以外にも癌や動脈硬化に関わる疾患特異的マクロファージ、そして加齢や神経系に関わるマクロファージが存在するはず。これからも単なる「掃除屋」と考えられていたマクロファージの再定義をすべく研究を展開していく予定です。さらにこの研究が最終的に人の役に立つような創薬へと繋がっていかないと考えています。

私が所属する自然免疫分野の研究テーマは免疫学なので、教授である審良先生から、私の方向性について「それ免疫ちゃうやん」と指摘されます。しかしありがたいことに「疾患」という大枠を超えない限りは自由に研究していいよ、と言われてやらせてもらっています。ただしその分、専門外でやらないといけなくも増えるので、これからは団体戦だと思っています。そういう観点から、微研の中にはいろんな分野の先生がいらっやして、今もいろんな先生方に助けてもらっています。

（※）FACS: Fluorescence Activated Cell Sorting
蛍光標識した細胞集団が発する蛍光を測定し、強度や波長によって分取する実験手法。蛍光強度だけでなく、細胞の大きさなど生物学的特性も測定し、分取することができる。



疾患特異的マクロファージは、その特異性を活かし、副作用の少ない効果的な治療法の開発につながる事が期待されます。今後、様々な疾患に関与する新たなマクロファージの報告が待ち遠しい限りです。

ロタウイルスの人工合成に成功

難治感染症対策研究センター ウイルス免疫分野

金井 裕太 助教

2017年2月米国Proc Natl Acad Sci USA誌に掲載



ロタウイルスは、主に乳幼児に下痢や嘔吐を引き起こす非常に感染力の強いウイルスです。厚生省の統計では日本での患者数は年間約80万人とされており、死亡例も報告されています。今回はロタウイルスの人工合成に世界で初めて成功した研究報告です。中心的に研究を進めたウイルス免疫分野（小林研）金井祐太助教からお話を伺いました。

小林研では、独自のウイルス遺伝子操作法を開発し、ウイルスを人工的に作成する実験系を用いて研究を進めています。これまで腫瘍細胞を選択的に溶解する哺乳類レオウイルスや、呼吸器疾患の原因となるネルソンペイレオウイルスなど、様々なウイルスについて人工合成に成功してきました。今回は急性胃腸炎の原因となるロタウイルスの人工合成に成功した研究報告です。

ロタウイルスの人工合成は世界初の成功ですね。今回の研究ではロタウイルスの遺伝子の他に、細胞融合性タンパク質FASTと、ワクシニアウイルス由来のRNAキャッピング酵素を利用して人工合成に成功しています。何故、本来ロタウイルスが持たないこの2つの遺伝子に着目したのですか？

小林研では、ロタウイルス以外にも様々なウイルスを扱っています。そのうちロタウイルスと同じレオウイルス科のネルソンペイレオウイルス（NBV）というウイルスがあるのですが、この研究を進める中でNBVが持つFASTタンパクが、ロタウイルスの増殖を促進することがわかりました。そこでFASTがロタウイルス人工合成に利用出来るかもしれないと考え、ロタウイルス遺伝子と共にFAST遺伝子を培養細胞へ導入したところ、1回目でも感染性のロタウイルスが得られたのです。これはうまくいかもしいかなと考え、更に研究を進めました。

FASTに加えてワクシニアウイルスという別のウイルス由来のRNAキャッピング酵素も加えていますね

はい。最初FAST遺伝子を過剰に細胞に導入し一度成功したのですが、残念ながら一度きりで、それ以降なかなか再現できなかったのです。その後何回もトライしましたが1年間で3回しか成功しませんでした。成功率が悪いとはいえ、ウイルスの人工合成に成功したのは事実ですので、研究論文として報告することは出来ますが、やはり確証を得たいので、あと一回成功させたら論文にしようということになりました。

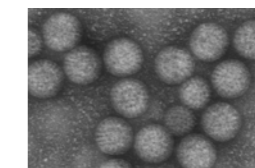
そうして研究をすすめるうちに、ワクシニアウイルスの話が持ち上がりました。

ウイルスの人工合成は、ウイルス遺伝子を培養細胞の中に遺伝子導入して、その培養細胞の中でウイルスの遺伝子を発現させて増やす技術です。培養細胞はウイルスの遺伝子発現に必要な酵素を

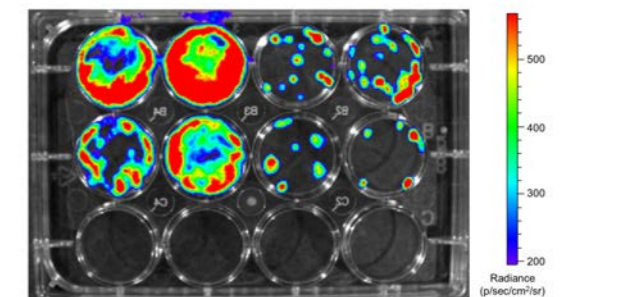
全てもっていないので、追加で遺伝子導入するか、必要な酵素をもっている遺伝子組換えワクシニアウイルスベクターを、遺伝子導入時に一緒に感染させることが一般的に行われています。

ワクシニアウイルスベクターを使用することで、ウイルスの人工合成が促進されることは他のウイルス研究から推察されていました。ところが、ロタウイルスの実験に使用する細胞はワクシニアウイルスとの相性が悪く、小林研ではロタウイルスの遺伝子発現に必要な酵素を追加で遺伝子導入していました。そこで、ワクシニアウイルスを用いた場合と同じ条件に近づけよう、ワクシニアウイルスからRNAキャッピング酵素の遺伝子だけを抜き取り、ロタウイルス遺伝子と先述のFASTと共に遺伝子導入しました。そうすると、人工合成効率が劇的に上昇したのです。

ロタウイルスが本来持たない遺伝子を加えて成功したこの実験系は、これまで様々なウイルスの遺伝子操作系を研究してきた我々だからこそ可能になったことだと思います。



写真左：人工合成ロタウイルスの電子顕微鏡写真



ルシフェラーゼ（発光遺伝子）を発現するよう遺伝子操作したロタウイルスを培養細胞に感染させると、培養細胞が発光する。発光の強度がウイルス量の指標になるため、抗ウイルス薬開発などへの応用が期待できる。

小林研では、この技術を用いて、ウイルスの増殖機構や病原性の解明を目指すとともに、病原性を持たない人工合成ウイルスによる新規弱毒ワクチンの開発など、新規治療法の開発に貢献すべく研究を進めています。

山崎 晶教授・三室 仁美准教授が着任

2017年2月に山崎晶教授（分子免疫制御分野）、4月に三室仁美准教授（感染微生物分野）が着任し、あらたな研究室が誕生しました。今後の活躍と研究の発展が期待されます。研究内容詳細は微研ウェブサイトから→ <http://www.biken.osaka-u.ac.jp>



山崎 晶 (やまさき しょう)
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センター、2009年九州大学生体防御医学研究所教授。2017年2月より現職。



三室 仁美 (みむろ ひとみ)
2004年博士号（医学）取得。医科学研究所助手、講師を経て2011年より同じ准教授。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）。

研究テーマ 免疫受容体を介した自己・非自己の認識機構解明

研究テーマ 消化管粘膜病原性細菌の感染機構と宿主免疫応答解明

佐藤 荘助教が文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞

佐藤 荘助教（自然免疫分野）が、平成29年度科学技術分野の文部科学大臣表彰・若手科学者賞（※）を受賞しました。受賞業績名は「疾患特異的M2マクロファージの研究」です。佐藤助教はこれまで病原体などの異物を貪食して排除すると考えられていた、マクロファージの概念を覆す研究成果を次々と発表しています。本誌4ページにも佐藤助教のインタビューを掲載していますので、是非ご一読ください。

※文部科学省では、科学技術に関する研究開発、理解増進等において顕著な成果を収めた者を「科学技術分野の文部科学大臣表彰」として顕彰しており、そのうち若手科学者賞は、高度な研究開発能力を示す顕著な研究業績をあげた40歳未満の若手研究者を対象とした表彰です。



審良教授・山本教授・佐藤特任准教授が Highly Cited Researcher に選出

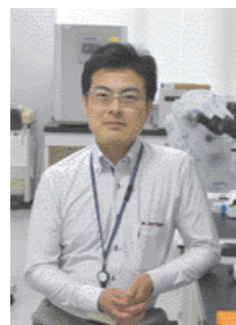
審良 静男教授（自然免疫分野）、山本 雅裕教授（感染病態分野）、佐藤 慎太郎特任准教授（粘膜ワクチンプロジェクト）がトムソン・ロイターによる2016年 Highly Cited Researcher に選出されました。



審良 静男教授



山本 雅裕教授



佐藤 慎太郎教授

微研 / IFRc 合同説明会・ラボ見学会を開催

5月20日（土）大学院修士課程・博士課程入学希望者やポスドクでの研究を希望されている方々を対象とし、微生物病研究所・免疫学フロンティア合同説明会・ラボ見学会を開催しました。9回目を迎えた今回は、過去最多の69名が参加し、午前中は松浦所長と審良拠点長の挨拶および各研究所の紹介と、約30の研究室による説明が行われました。午後のラボ見学会では、4つ以上の研究室を訪問した参加者もいました。昨年の参加者で今年、微研で研究を始めた院生が9名います。来年度も優秀な人材が期待できそうです。



午前中の説明会の様子



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進展させ、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）





ロゴマークが決定しました！

微生物病研究所ロゴは、2016年8月にデザインの学内公募を行い、全60件の応募作品の中から選ばれました。微生物病研究所広報委員会の一次審査により選出した作品を、大阪大学クリエイティブユニットによるリデザインを経て、微研所内構成員による投票を行い、最も獲得票数の多かったデザインが微研ロゴとして選出されました。

顕微鏡とResearchの「R」を兼ねたロゴマークデザインは、微生物病研究所の活動を象徴するシンボルマークとして、今後活用していきます。

シンボルマーク



バリエーション



編集後記

微研 Newsletter 第三号となる本号は、春号・夏号の合併号となりました。特集には自己と非自己を識別する免疫レセプター、インタビューには自然免疫分野、ウイルス免疫分野からの研究成果を紹介しました。お忙しい中原稿作成にご協力いただいた皆様に厚く御礼申し上げます。(微生物病研究所広報室 中込咲綾)

■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>

微研 Newsletter

検索