

微研 NEWSLETTER

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

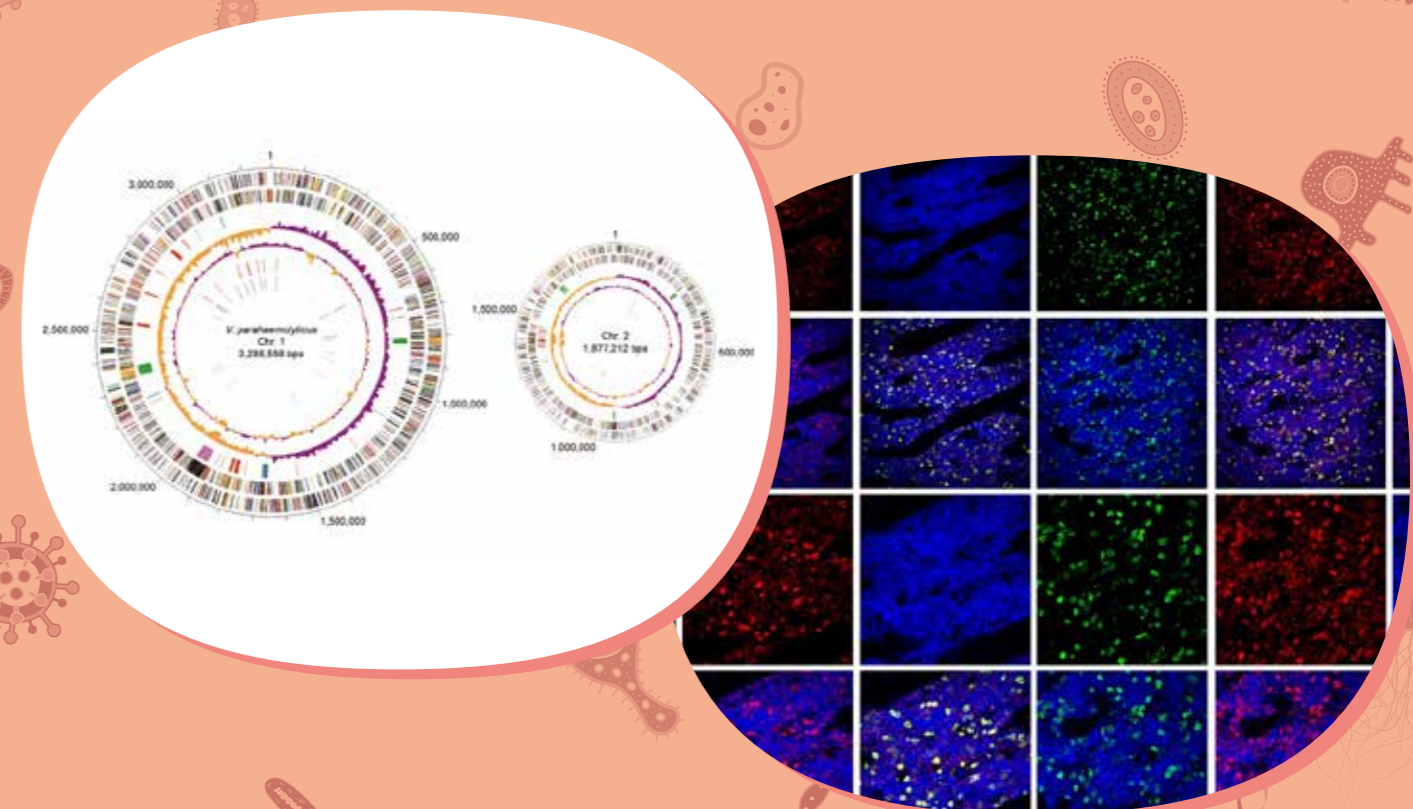
2019

Vol. 10

Spring

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】 研究者が求めるのは真実です!
- 04 【研究成果1】 食中毒菌・腸炎ビブリオの新たな下痢誘導メカニズムを解明
- 05 【研究成果2】 造血幹細胞の増殖制御に関わる分子機構を明らかに
- 06 【RIMDニュース】 ■新しく3つのラボが発足!
■エキスポンティーでイベントを開催
■グランフロント大阪ナレッジキャピタルで高倉教授が講演
- 07 RIMD's—研究者たちの素顔・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参照ください）





不正なんてするものか～！

研究者が求めるのは 真実です！

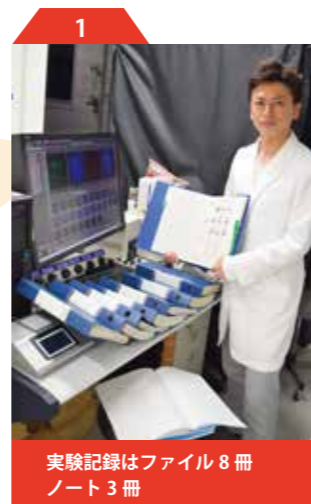
「なぜ？」や、「どうなっているのか？」に対する真の答えを探求するのが、研究者の使命です。問題集には正解集がありますが、研究者の問いに対する解答は誰も知りません。自ら真実を見出すために、仮定をたて、それを証明するための実験を組み、その結果を分析して仮定の真偽を確かめる—研究者は、この作業を延々と地道に繰り返すことで、問いに対する正解を見出していきます。木戸屋浩康助教（情報伝達分野）に協力を依頼し、2019年3月に発表された研究成果において、新たなメカズムの解明にたどりつくまでの長く険しい道の一部をご紹介します。

木戸屋助教の研究とインタビューはp5に掲載されていますので、合わせてご覧ください。

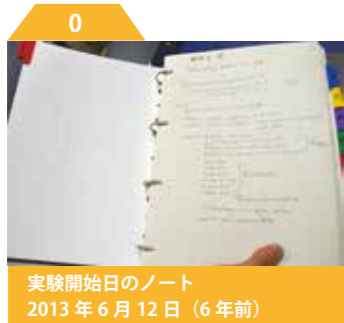


PROOF 1 大量の実験記録

写真1、後ろのモニターに写っている画像は顕微鏡写真。実験条件を変えた何枚ものスライドガラスを準備して、一回に何枚もの写真を撮影します。それを何回も繰り返すので、写真3の「図j」に写っているような組み写真をつくるのに、数十枚は撮影します。



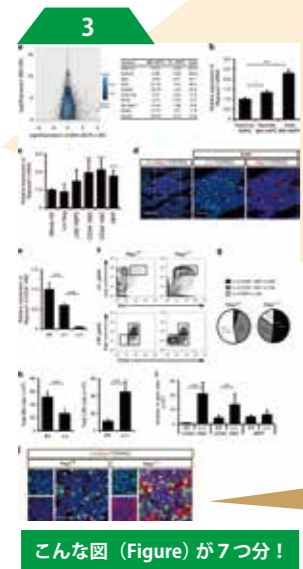
実験記録はファイル8冊
ノート3冊



実験開始日のノート
2013年6月12日（6年前）



ファイルには実験データがぎっしり！



こんな図 (Figure) が7つ分！



PROOF 2 大量のデータ

論文に掲載されているだけでも、一つに10以上の画像やグラフが含まれた「図 (Figure)」が7つ！一つ一つの画像やグラフをつくるために、実験を何度も繰り返します。

この組み写真をつくるのに何十枚もの写真を撮影！



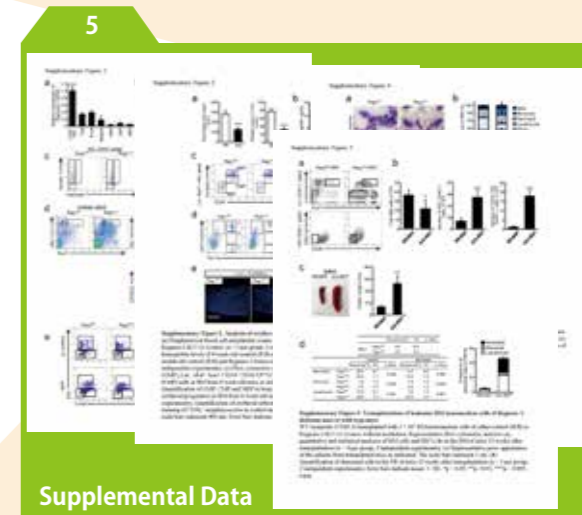
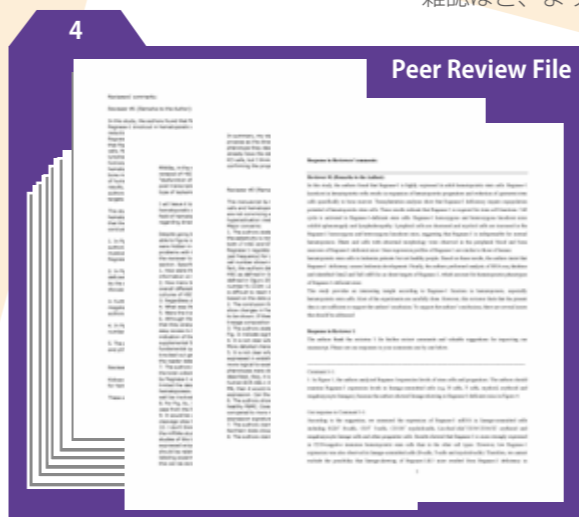
それだけでは終わらない...

科学に必要なのは普遍性。たとえ自分で「真実を見つけた」「解明した」と思っても、それを全世界と共有できなければ意味がありません。研究者は自分の研究を論文としてまとめて、科学雑誌に公表し、世界に認めてもらって初めて **“Mission Complete”** といえるのです。



PROOF 3 大量のやりとり記録

雑誌に掲載されるには、論文を投稿して審査員の審査をうけて通過しないといけません。審査の過程では、審査員からうける指摘に対し、反論をしたり、求められる追加実験をしたり…。そのやり取りは、それはそれは長く厳しく険しいもの。権威のある雑誌ほど、より険しくなります。



審査員とは基本的にメールでやり取り。全やり取りは論文サイトに公開されています。追加データを求めるコメントや、出したデータに対する厳しいツッコミなど、審査員の指摘はなかなか厳しいもの。今回の木戸屋助教の論文審査のやり取りは、審査期間 **1年、33ページ** の文章！

論文中に掲載しきれなかったデータは、追加データとして研究論文のウェブサイトに掲載されています。今回の論文はなんと Figure と呼ばれる **図8つと、エクセルファイル6つ分** (掲載しきずあふれたデータのほうが多い...)。審査員に追加データの提出を要求されたり、逆に審査員を納得させられずに削除せざるを得ないデータなど、山あり谷ありの道のりです。



そして晴れて論文発表！

2013年の研究スタートから6年間、2019年3月 Nature Communications に掲載されました。





食中毒菌・腸炎ビブリオの新たな下痢誘導メカニズムを解明

細菌感染分野

松田 重輝 助教
児玉 年央 准教授

2019年2月Nature Microbiology誌に掲載

腸炎ビブリオは食中毒の原因菌で、感染すると下痢などの症状を引き起こします。今回の研究では腸炎ビブリオが下痢を誘導する新たなメカニズムを解明した論文です。中心的に研究をすすめた松田重輝助教、児玉年央准教授にお話を伺いました。

腸炎ビブリオは海水中に生息する細菌で、そのうちの少数が下痢などを引き起こす病原性を持つといわれています。病原性を持つ少数の腸炎ビブリオは、「3型分泌装置」と「エフェクター」と呼ばれる病原因子をコードする遺伝子を持っています。3型分泌装置は注射針のようなもので、エフェクターは注射針によって運ばれる分子です。つまり、腸炎ビブリオは注射針=3型分泌装置で腸の細胞に穴を開け、エフェクターを細胞内に直接注入して下痢などの症状を引き起こします。また、病原性を持つ腸炎ビブリオは「外毒素」も分泌します。「外毒素」は直接注入されるのではなく、細菌から放出・遊離して、細胞の外から作用をスタートする分子です。

これまで、エフェクターとして機能する分子と、外毒素として機能する分子は別であると考えられてきました。しかし今回の研究論文では、その定説を覆し、TDHという分子がエフェクターと外毒素の両方の機能を持つことを明らかにした研究成果です。

■「そわそわ」しながら10年間

今回はTDHが下痢を引き起こすことを明らかにした研究成果ですね。児玉先生は、TDHとは別に、VopVも下痢の原因遺伝子であることを2011年に発表されています。

児玉准教授: はい、VopVは3型分泌装置から細胞に注入されて下痢を引き起こします。この研究成果を発表してから、VopVに加えて別の因子も下痢に関与していることを示唆する実験結果が得られたので、引き続き研究を続けました。VopVは、腸炎ビブリオの下痢を引き起こす遺伝子としては世界で初めての発表でした。なので、別の遺伝子もあることを他の研究者から指摘されたのでは格好がつかないと思いました。誰かに先を越されるのではないかとそわそわしながら、原因遺伝子の探索を続けました。いろいろ実験をしましたがなかなか見つからず、10年近くかかってしまいましたが、もともと腸炎ビブリオの毒素として知られていたTDHという分子が下痢にも関わっていることをつきとめました。

TDHは外毒素として細胞外から機能することが知られていましたので、分泌されたTDHと3型分泌装置から注入されるエフェクターが相関して下痢を引き起こすという仮説をたてて実験を進めました。しかし、やれどもやれども、仮説を証明する実験結果が出ませんでした。

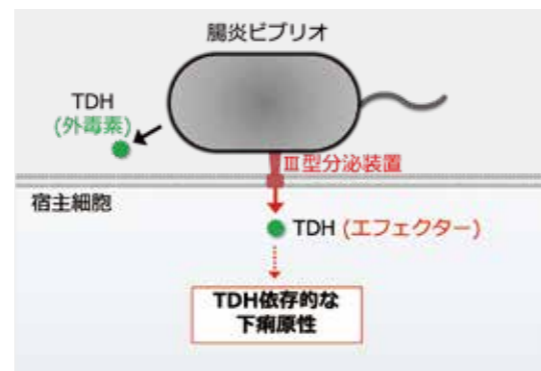
松田助教: そこで、改めて物事をシンプルにして考えることにしました。余計な登場人物を削り、3型注入装置とTDHのみに絞って仮説を立てる、つまり、TDHは3型注入装置により細胞内にエフェクターとして注入されるのではないかと考えたのです。実験を進めたところ、この仮説が正しく、TDHは毒素でもありエフェクターでもあることが明らかになりました。

■最初の投稿は門前払い

松田助教: 外毒素とエフェクターの二役を担う分子はこれまで知られていなかったのも、おもしろい発見だと科学誌に投稿したのですが、投稿先には相手にもされず、門前払い状態でした。二役を担う分子は世界初の発見ですから、なかなか信じてもらえなかったのではないのでしょうか。

そこで、3型注入装置により分泌されるメカニズムを明らかにするための実験をかなり追加して、やっと門をくぐることができ、論文を審査してもらえることになりました。

児玉准教授: 論文審査の過程もなかなか大変で、1年以上の月日を費やしました。最初の審査では、審査員から50ものコメントが付き、厳しい指摘や要求がありました。タイトルや論文の展開を変えるなど、審査員の要求に答えるうちに思ってもみない方向にたどり着きましたが、無事発表できてよかったと思います。



腸炎ビブリオは1950年に大阪で発生した、シラス中毒事件の原因菌として、当時本研究所の教授であった藤野恒三郎によって発見されました。発見以降、門下の研究者によって脈々と研究が続けられ、腸炎ビブリオがどのようにして病気を引き起こすのか、明らかになってきています。今後の研究の展開も期待されます。

造血幹細胞の増殖制御に関わる分子機構を明らかに

情報伝達分野

木戸屋 浩康 助教

2019年3月Nature Communications誌に掲載

赤血球や白血球などの血液細胞は、骨の中にある骨髄で作られます。骨髄には血球のもととなる造血幹細胞が存在し、この幹細胞が分化して様々な血球が作られます。今回は造血幹細胞の維持メカニズムを明らかにした研究論文です。中心となって研究を進めた木戸屋浩康助教にお話を伺いました。

骨髄の中の造血幹細胞は、通常は休眠状態にあり、必要な時のみ増殖・分化スイッチがオンになって、血球を作り出します。異常な血球の生産は白血病など重篤な疾患につながるため、造血幹細胞の増殖と分化は非常に厳密に制御されています。今回は、Regnase-1というRNAを切断する酵素が、この分化制御に重要な役割を担うことを明らかにしました。

今回は血液細胞の維持機構を明らかにした論文ですね。木戸屋先生は血液ではなく血管の研究をしておられましたが、研究対象を広げたのでしょうか？

自分の興味対象が血管であることは変わりません。血管とは単に酸素と栄養を運ぶだけではなく、様々なシグナル分子を各組織にもたらすことで、腎臓なら腎臓、肝臓なら肝臓など、それぞれの臓器や組織に適した環境を提供しています。骨髄で造血幹細胞を維持するための環境を提供しているのも、骨髄の中に網の目のように張り巡らされた血管です。今回は、骨髄の中の血管がどのようにして造血幹細胞を維持しているか、つまり造血幹細胞の増殖をオンとオフに切り替える分子メカニズムを明らかにしたいと考え、研究を進めました。

■大切なのは人と人のコミュニケーション(たまにぶつかりあい)

今回の研究では、造血幹細胞の維持や増殖、分化制御機構について、様々な角度から解析しておられます。すべて木戸屋先生はじめ高倉研で実験されたのでしょうか。

いえいえ、いろいろなひとが関わっています。今回はバイオインフォマティクスも取り入れていますが、これは名古屋大学の研究者と共同で行いました。僕は生物学的な観点で、向こうは情報学的な観点で考えますので、ときにはお互いが納得できずぶつかりあうこともありました。ぶつかり合いの結果、双方合意できずに論文から削除した実験結果もありましたが、このようなコミュニケーションから新しい考え方や手法が生み出されたと思います。

テクノロジーが多様化している現在、自分ひとりだけで研究を進められる時代ではありません。様々な分野の専門家同士が、コミュニケーションをとりながらチームとして一つの研究をつくりあげることの大切さを感じます。研究そのものはもちろん、このチームを作るためのネットワーク作りも研究者として大切な活動の一つです。



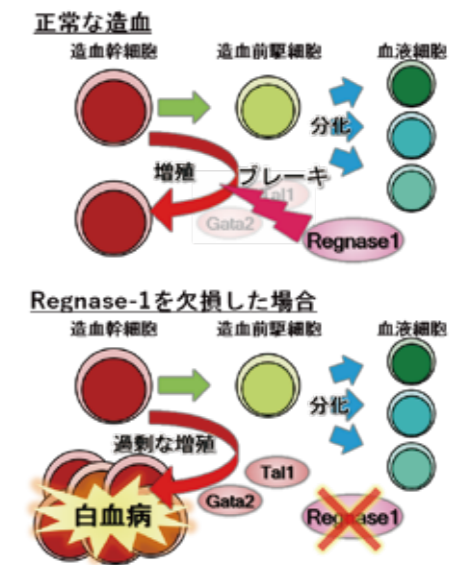
今回の研究のキーとなる分子 Regnase-1 は RNA を切断する酵素です。「切断」にちなんで最近始めた剣道の竹刀とともに写真を撮影しました。

■将来的には白血病治療に

今回の研究は、Regnase-1という酵素が、造血幹細胞の維持機構に重要であることを明らかにされました。この機構の破壊は生体にどのような影響を与えるのでしょうか。

造血幹細胞は必要に応じて白血球などの血液細胞をつくります。Regnase-1を欠損したマウスでは異常な血液細胞が過剰に作られてしまう病気、つまり血液のがん=白血病と同じ症状が確認されました。Regnase-1は様々な遺伝子発現の制御に関わっている分子なので、ここをターゲットした治療法は、一度に複数の白血病の原因分子に影響を与えることができます。Regnase-1は白血病の新たな治療ターゲットとして非常に有効だと考えています。

※バイオ(生物)+インフォマティクス(情報学)
ゲノム情報やタンパク質構造など、生命が持つ情報を、情報科学や統計学などの手法を用いて解析する学問分野。



白血病やがんなど、細胞の異常を理解し治療法を開発するには、まず正常な細胞のメカニズム理解が必要です。造血幹細胞が体の中でのように維持され、赤血球や白血球などの血液細胞が生みだされるのか、造血幹細胞自身や、幹細胞をとりまく血管を理解するための基礎研究は、疾患の克服に必須であると言えます。

新しく3つのラボが発足!

2019年4月より、感染機構研究部門に「高等共創研究院」、環境応答研究部門に「生体統御分野」、寄附研究部門に「マラリアワクチン開発寄附研究部門」が新たに発足しました。

高等共創研究院

肝炎ウイルスや、蚊が媒介するジカウイルスなど、ウイルスがどのようにして感染し病気を引き起こすのか明らかにすべく研究を展開しています。



岡本 徹 (おかもと とおる)

2006年大阪大学大学院医学系研究科終了(医学博士)。2006年大阪大学微生物病研究所分子ウイルス分野特任研究員を経て、2008年より豪州ウォルター・アンド・エリザベス研究所研究員。2012年微生物病研究所分子ウイルス分野助教、2017年同准教授を経て2019年より現職。

生体統御分野

無数の細胞からなるわたしたちのからだはどのように制御されているのかを明らかにし、個体の発生や老化、疾患との関係を解明すべく研究をすすめています。



石谷 太 (いしたに とおる)

2002年名古屋大学大学院理学研究科博士課程修了。日本学術振興会特別研究員、科技団研究員などを経て、2006-17年九州大学生体防御医学研究所独立助教/独立准教授。2017年群馬大学生体調節研究所教授。2019年より現職。

マラリアワクチン寄附研究部門

未だ効果的な予防法のないマラリアに対し、有効かつ安全なワクチンの開発と実用化を目指しています。



堀井 俊宏 (ほりい としひろ)

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分子原虫分野助教、1999年より同教授。2019年より寄附研究部門教授。

エキスポシティでイベントを開催

ららぽーと EXPOCITY で2019年3月9日(土)にトークイベント、25日(月)に写真展を行いました。トークイベントでは、粘膜ワクチンプロジェクトの佐藤慎太郎特任准教授が、ノロウイルスにはなぜ効果的な治療法・予防法がないのか、最新の研究成果をもとに解説し、親子連れを中心に50人が参加しました。写真展では、いろいろとりに染色されたがん細胞やがん組織の写真展示と、顕微鏡の細胞観察を行い、延べ160名が来場しました。



「ノロウイルスはどうしていいお薬がないの?」佐藤准教授が説明



写真展「がん細胞ってどんなかたちをしているの?」



3階のフードコート前ガラスショーケースでは3月1日(金)~4月7日(日)までの1か月間、ウイルスや細菌、がん細胞の映像や画像の展示も行いました。来年も同時期にイベント・展示ともに実施予定です。ぜひお立ち寄りください!

グランフロント大阪ナレッジキャピタルで高倉教授が講演

梅田にあるグランフロント大阪内ナレッジキャピタルにて、2019年4月3日(水)に高倉伸幸教授(情報伝達分野)が講演を行いました。タイトルは「毛細血管の劣化による老化性疾患の発症およびがん悪性化の促進」で、メディアでも頻繁に取り上げられる「ゴースト血管」がテーマということもあり、60名以上の参加者で会場が埋まりました。



RIMD's
リムディーズ

第4回

研究者たちの素顔



Daron M. Standley 教授 (ゲノム情報解析分野)

1998年コロンビア大学大学院修了、博士号取得(化学)。Schrodinger Inc.、大阪大学蛋白質研究所を経て2008年免疫学フロンティア研究センター(IFReC)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。

研究者になったきっかけを教えてください

芸術を学びたかったのですが、最初の**絵画クラスで挫折**しました。

出身はどちらですか?

アメリカ合衆国出身です。**シアトル**周辺で生まれ、**ニューヨークに移住**しました。故郷はとても辺鄙な場所、周りに住居も見当たらず、全国放送のテレビ番組も見られませんでした。

中学・高校の部活動は何をしていましたか?

中学時代は**帰宅部**で、高校はシアトルの**メキシコ料理のレストラン**で働くため、中退しました。

趣味(最近ハマっていること)は何ですか?

時間があるときに**短編小説**を書いています。



大学時代に熱中したことはありますか?

在学中にバイク便や工事現場、血洗いなど**低賃金の仕事**に数年を無駄にした分、大学では**勉強にのみ打ち込み**ました。

きょうだい構成を教えてください

兄が一人います。

My favorite

Book... The Long Goodbye (Raymond Chandler)

Movie... The Big Lebowski

Food... ピピンパ

Sport... 柔道・ボクシング

Place... ニューヨーク市



研究で最もエキサイトした瞬間を聞かせてください

絵画のクラスで挫折したあと、クラスを探しながら学内を歩きまわっていたところとても元気のよい先生がいるクラス(チョークを投げ、机の周りを走り回る)を見つけました。そこは**天文学のクラス**でした。天文学には必須の数学の講義さえ受講していませんでしたが、このクラスをとってみようと思立ちました。それ以来、**あらゆる分野の科学に全力を尽くし、興味を持ち**続けています。

編集後記

2019年春号は、研究成果のページでは木戸屋先生、児玉先生・松田先生に取材させていただきました。木戸屋先生には特集ページにもご協力いただきました。皆様はこの場を借りて御礼申し上げます。おかげさまで微研ニュースレターは10号を迎えました。次号からはデザインも一新し、さらに魅力的な冊子にしていきたいと思ひます。(企画広報推進室 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/about/publications/>

微研 Newsletter

検索

表紙イラスト
右: 骨髄の造血幹細胞
左: 腸炎ピブリオゲノム

平成31年(2019年)5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。