



Osaka University

RIMD

Research Institute for Microbial Diseases

国立大学法人 大阪大学

微生物病研究所



2016-2017

Osaka University

RIMD

Research Institute for Microbial Diseases

国立大学法人 大阪大学

微生物病研究所

2016-2017

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、デング熱、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

Y. Matsura

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	
● 生体防御研究部門	14
免疫不全疾患研究分野	
自然免疫学分野	
細胞機能分野	
免疫化学分野	
● 環境応答研究部門	22
遺伝子生物学分野	
分子遺伝研究分野	
発癌制御研究分野	
情報伝達分野	
細胞制御分野	
● 難治感染症対策研究センター	32
細菌感染分野	
分子原虫学分野	
● 感染症国際研究センター	36
臨床感染症学研究グループ	
感染症学・免疫学融合研究グループ	
ウイルス複製研究グループ	
病原微生物資源室	
● 遺伝情報実験センター	40
遺伝子機能解析分野	
感染症メタゲノム研究分野	
● 日本・タイ感染症共同研究センター	46
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	
● デングワクチン(阪大微生物病研究会)寄附研究部門	52
● 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DNAチップ開発センター	59
● 感染症学免疫学融合プログラム推進室	60
● 共通施設	62
● About RIMD	64
● LIFE at 微研	70
● 微研で学びたい学生の皆さんへ	72

Organization 組織図

基幹3部門

微生物が感染するメカニズムを探る

感染機構研究部門

分子細菌学分野
堀口研究室

ウイルス感染制御分野
塩田研究室

分子ウイルス分野
松浦研究室

感染病態分野
山本研究室

感染症から体を守るメカニズムを探る

生体防御研究部門

免疫不全疾患研究分野
木下研究室

自然免疫学分野
審良研究室

細胞機能分野
目加田研究室

免疫化学分野
荒瀬研究室

がんの制御メカニズムを探る

環境応答研究部門

遺伝子生物学分野
原研究室

分子遺伝研究分野
野島研究室

発癌制御研究分野
岡田研究室

情報伝達分野
高倉研究室

細胞制御分野
三木研究室

共通施設

中央実験室

放射性同位元素実験室

感染症共同実験室

図書室

感染症学免疫学融合 プログラム推進室

研究推進グループ

教育推進グループ

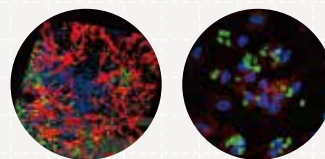
RI MD

Research Institute
Osaka University for Microbial Diseases,

大阪大学
微生物病 研究所

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、病気の原因となるウイルス、細菌などの微生物や、病原体に対抗する免疫系の研究により基礎研究の発展を牽引してきました。また、歴

史的にがん研究も盛んに行われており、傑出した研究成果をあげています。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。



附属施設

感染症の克服を目指す

難治感染症対策研究センター

細菌感染分野
飯田研究室

分子原虫学分野
堀井研究室

ゲノム情報から生体を理解する

遺伝情報実験センター

遺伝子機能解析分野
伊川研究室

感染症メタゲノム研究分野
堀井研究室

感染症治療法の開発を目指す

感染症国際研究センター

臨床感染症学研究グループ
神谷研究室

感染症学・免疫学融合研究グループ
永井研究室

ウイルス複製研究グループ
小林研究室

病原体同定研究グループ
中村研究室

病原微生物資源室

感染動物実験施設

感染症DNAチップ開発センター

海外研究拠点

日本・タイ感染症共同研究センター

タイ保健省拠点
国内拠点
大阪・マヒドン感染症センター

デングワクチン
(阪大微生物病研究会)
寄附研究部門

安全性と有効性の高い次世代ワクチンの開発を目指す BIKEN 次世代ワクチン協働研究所

ワクチン創成プロジェクト
吉岡研究室

粘膜ワクチンプロジェクト
佐藤研究室

ワクチン動態プロジェクト
青枝研究室

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員を経て1990年より大阪大学微生物病研究所研究員。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／特任研究員：福井 理／
大学院 修士課程 1・博士課程 3

病原体微生物の感染機序を明らかにする

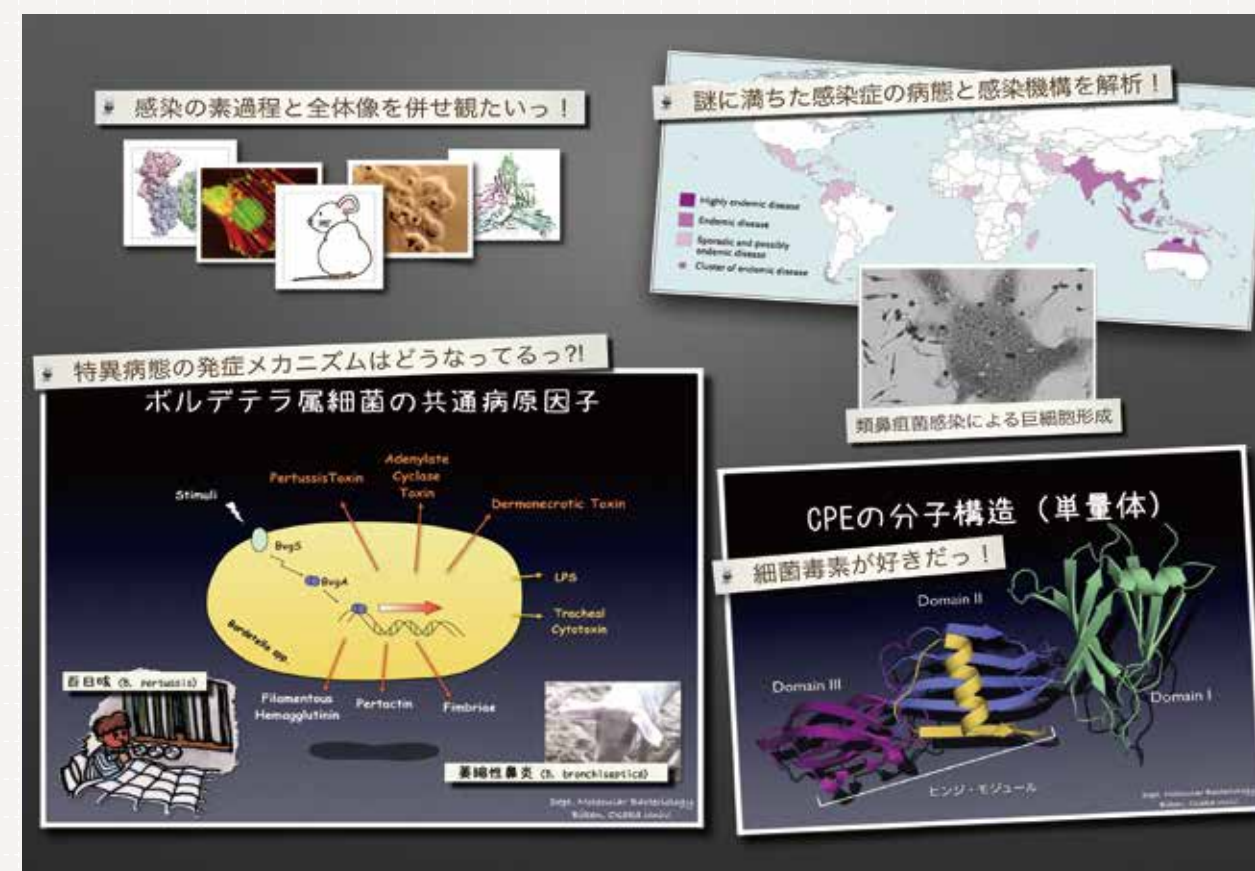
百日咳をおこす百日咳菌（*Bordetella pertussis*）、気管支敗血症菌（*B. bronchiseptica*）、バラ百日咳菌（*B. parapertussis*）はボルデテラ属に属する代表的な病原細菌です。これらの菌は相同性の高い病原因子群を共通に持っているにもかかわらず、なぜか感染病態も宿主特異性も異なります。百日咳菌はヒトのみに感染し急性症状をおこすのに対し、気管支敗血症は多くの哺乳動物に慢性感染を起こします。研究室では、何がこのような宿主や症状の特異性を生み出すのか、その分子メカニズムについてゲノム情報をもとに解析をすすめています。また、ボルデテラ感染で共通に認められ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。



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展開しています。

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 TRIM5α 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. *AIDS Res Hum Retroviruses*. (2015) Aug;31(8):792-6.
- (4) Impact of TRIM5α 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. Likansakul 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、同じ霊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。

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事が期待されます。

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、なぜ二量体という重複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。

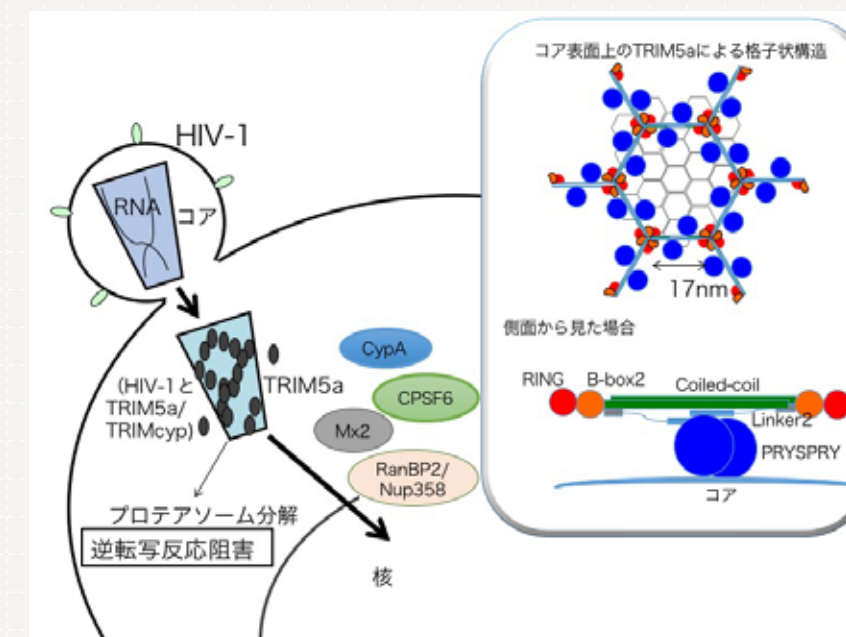


図1：HIV感染初期過程を制御する宿主因子

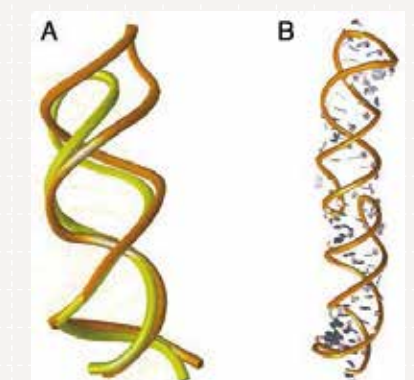


図2：新データに基づくDISの構造モデル。
A)これまでの標準モデル(黄色)との比較。
B)二量体形成時の形状。RNA側鎖付き。
このモデル(茶色)では、これまでの標準モデル(黄色)よりDIS分子全体の外形が伸長しており、分子間相互作用が容易になり二量体化が促進される可能性が考えられる。

ウイルスは我々よりも遥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 PA28 γ 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.

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1億7千万人も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臓の発症率は依然として高く、ウイルスがいなくてもどうして発症するのか、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關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關することや、宿主側の分子

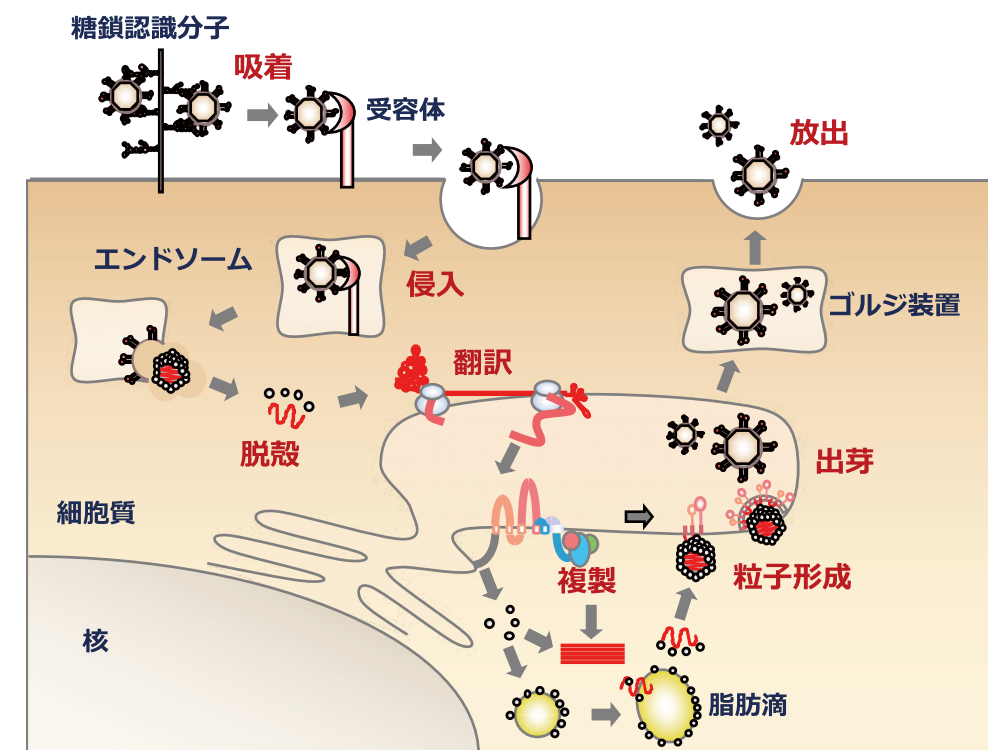
シャペロンやアポリポタンパク質がウイルスの複製や粒子形成にそれぞれ関与することを明らかにしました。

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、肝臓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と同じフラ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。

バキュロウイルスベクターの開発

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



Staff

助教：福原 崇介／助教：岡本 徹／特任研究員：小野 慎子／学振特別研究員：田村 友和／学部生 1／大学院 修士課程 3・博士課程 6

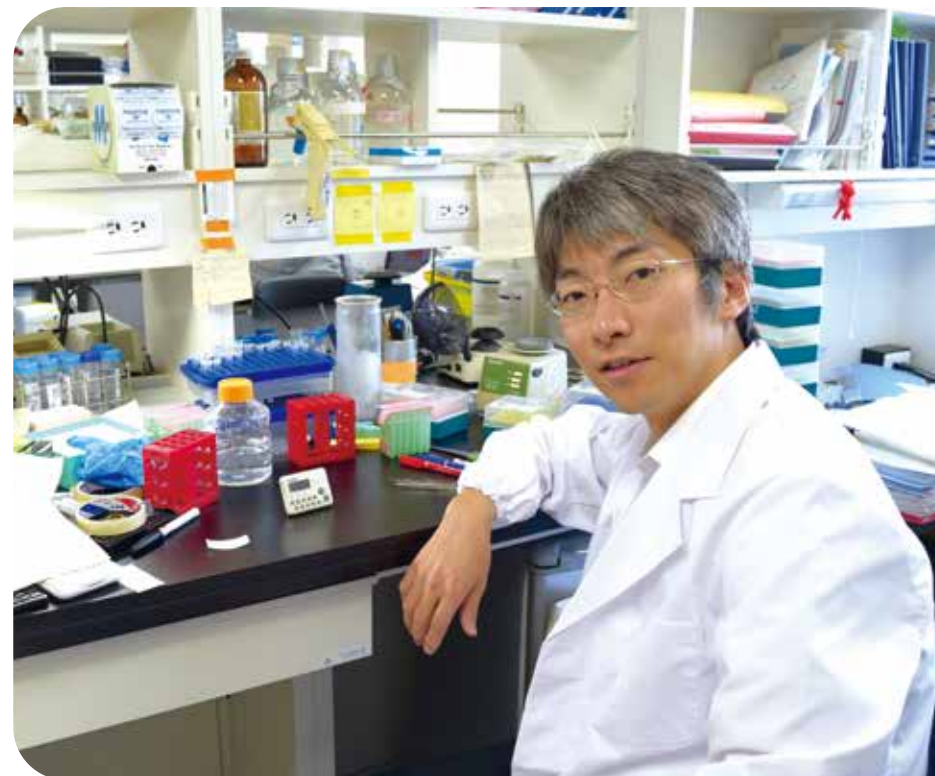
我々は病原体感染からどのように身を守っているのでしょうか。このメカニズムを理解するためには、我々に備わる生体防御機構と、病原体が感染症を引き起こす機構の双方の理解が必要です。感染病態分野では、寄生虫であるトキソプラズマ原虫をモデルとし、宿主と病原体が繰り広げる攻防の分子メカニズムを明らかにすべく研究を行っています。

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- γ -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- γ -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- γ -induced cell-autonomous responses against *Toxoplasma gondii*. Ohshima J., et al. *J Immunol.* (2014) 192: 3328-35.
- (5) A cluster of interferon- γ -inducible p65 GTPases plays a critical role in host defense against *Toxoplasma gondii*. Yamamoto M., et al. *Immunity* (2012) 37:302-13.
- (6) ATF6 β is a host cellular target of the *Toxoplasma gondii* virulence factor ROP18. Yamamoto M., et al. *J Exp Med.* (2011) 208:1533-46.

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孢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- γ (IFN- γ) 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- γ 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- γ 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することができるとも考えられます。トキソプラズマ原虫はロプ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。

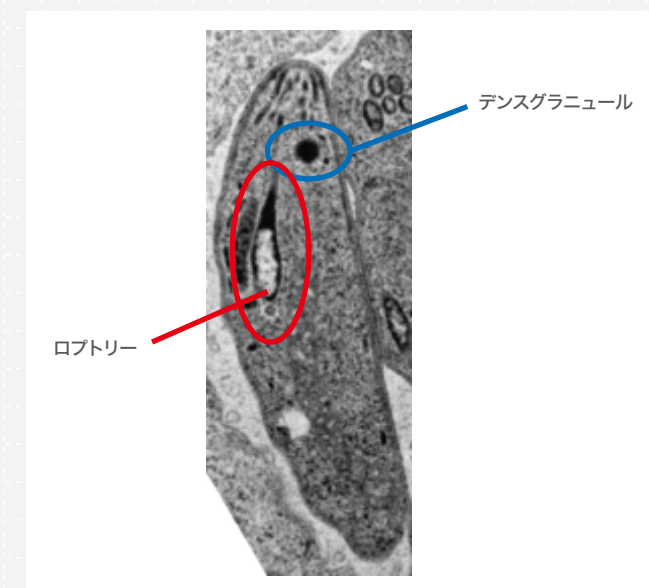
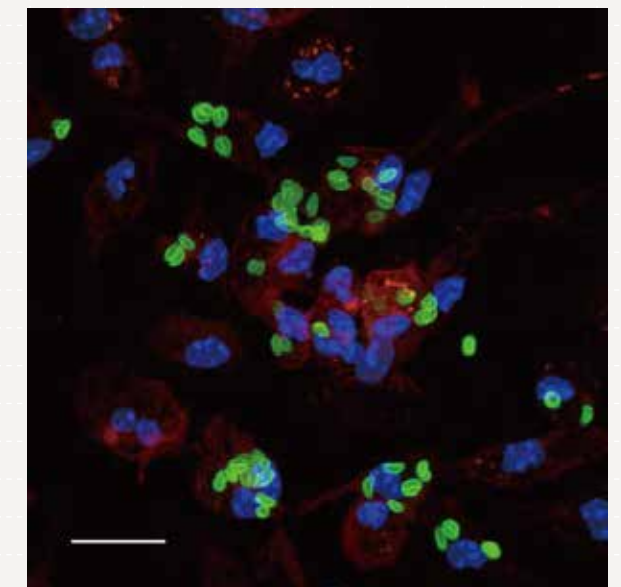


図1：トキソプラズマ原虫
デンスグラニュール（青丸）とロプトリー（赤丸）から
病原性のタンパク質が分泌される



マクロファージ（赤）内で増えるトキソプラズマ（緑）

Staff

助教：笹井 美和／特任助教：伴戸 寛徳／特任助教：MA JISU／
大学院 修士課程 2

免疫不全疾患研究分野

Dept. of Immunoregulation

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。何故このような独特の構造を持つタンパク質が存在するのでしょうか。免疫不全疾患研究分野では、GPI アンカー型タンパク質の生合成経路や機能を解析し、その生物学的・医学的意義を明らかにすべく研究を展開しています。

木下 タロウ 教授 (兼)

Prof. Taroh Kinoshita (SUP)

Profile

1981年 大阪大学医学研究科修了(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年より現職。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。



Publication

- (1) Pathogenic variants in PIGG cause intellectual disability with seizures and hypotonia. Makrythanasis P, et al. *Am. J. Hum. Genet.* (2016) 98:615-26.
- (2) Post-Golgi anterograde transport requires GARP-dependent endosome-to-TGN retrograde transport. Hirata, T., et al. *Mol. Biol. Cell* (2015) 26: 3071-84.
- (3) The alpha helical region in p24y2 subunit of p24 cargo receptor is pivotal for the recognition and transport of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins. Theiler, R., et al. *J Biol. Chem.* (2014) 289:16835-43.
- (4) 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.
- (5) 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) 51:203-7.
- (6) Significance of GPI-anchored protein enrichment in lipid rafts for the control of autoimmunity. Wang, Y., et al. *J. Biol. Chem.* (2013) 288:25490-9.

Staff

准教授：前田 裕輔／准教授：村上 良子（兼）／特任助教：神澤 範行／
特任研究員：平田 哲也／大学院 修士課程 1・博士課程 2

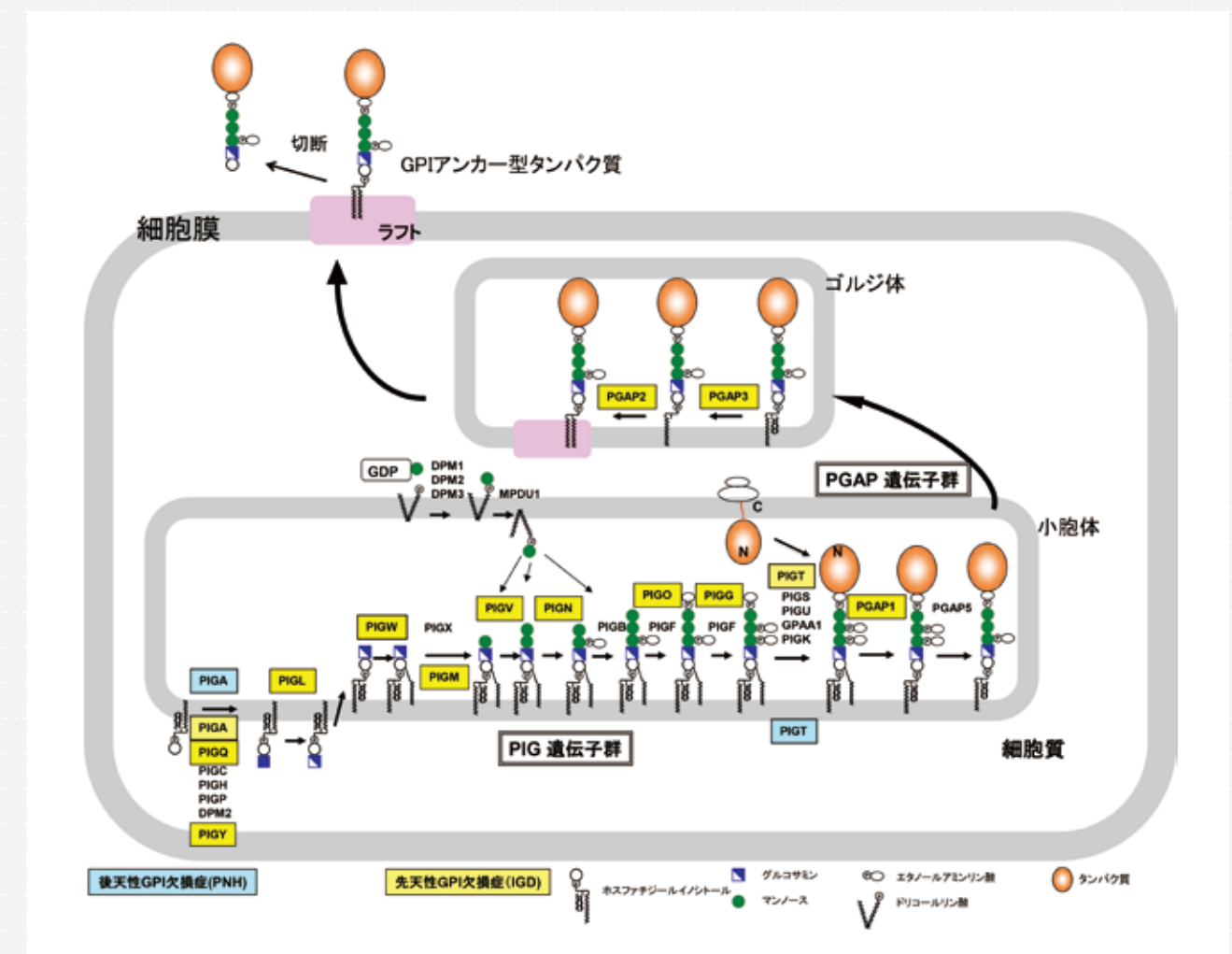
GPIアンカーの制御と機能

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14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病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。

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

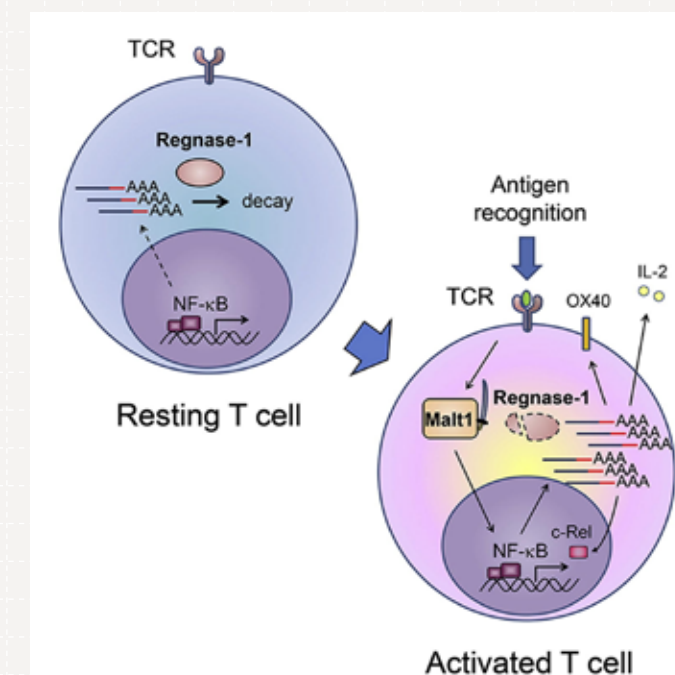
- (1) Malt1-Induced Cleavage of Regnase-1 in CD4⁺ Helper T Cells Regulates Immune Activation. Uehata T., et al. *Cell*. (2013) 153(5):1036-49.
- (2) Critical role of Trib1 in differentiation of tissue-resident M2-like macrophages. Satoh T., et al. *Nature*. (2013)495(7442):524-8.
- (3) Regnase-1, a Ribonuclease Involved in the Regulation of Immune Responses. Akira S. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. (2013) 78:51-60.
- (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):1167-75.
- (5) The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection. Satoh T., et al. *Nat Immunol*. (2010) 11(10):936-44.
- (6) Zc3h12a is an RNase essential for controlling immune responses by regulating mRNA decay. Matsushita K., et al. *Nature*. (2009) 458(7242):1185-90.

Staff

准教授：前田 和彦／助教：佐藤 莊／特任研究員：國吉 佳奈子／
学部生 5／大学院・博士課程 10

免疫応答とmRNA安定性管理機構の
関係性を探る

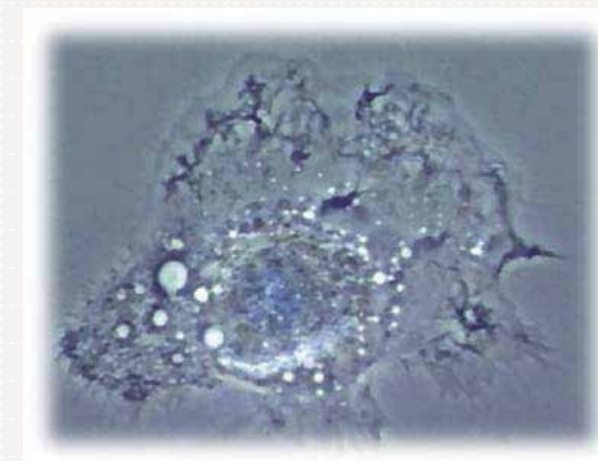
研究室では、種々の病原体を感知するパターン認識受容体から誘導される、自然免疫応答の全貌の理解を目指して解析を行っています。近年、パターン認識受容体の一つであるToll-like receptor (TLR)が誘導するシグナル伝達系の解析から、「mRNAの安定性」が炎症反応を制御する新規分子メカニズムを明らかにしました。mRNA分解酵素であるRegnase-1が、恒常的に炎症性サイトカインのmRNAを分解することで炎症反応を抑制しています。TLRシグナル伝達経路が活性化されると、炎症性サイトカインmRNAの合成が速やかに促進されるとともにRegnase-1自身も分解されるのです。その結果、炎症性サイトカインmRNAが安定化し、炎症反応が誘導されます。つまり、通常、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、他の相溶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貪食して排除する白血球の1つとして知られていますが、実は貪食性のある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す。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。



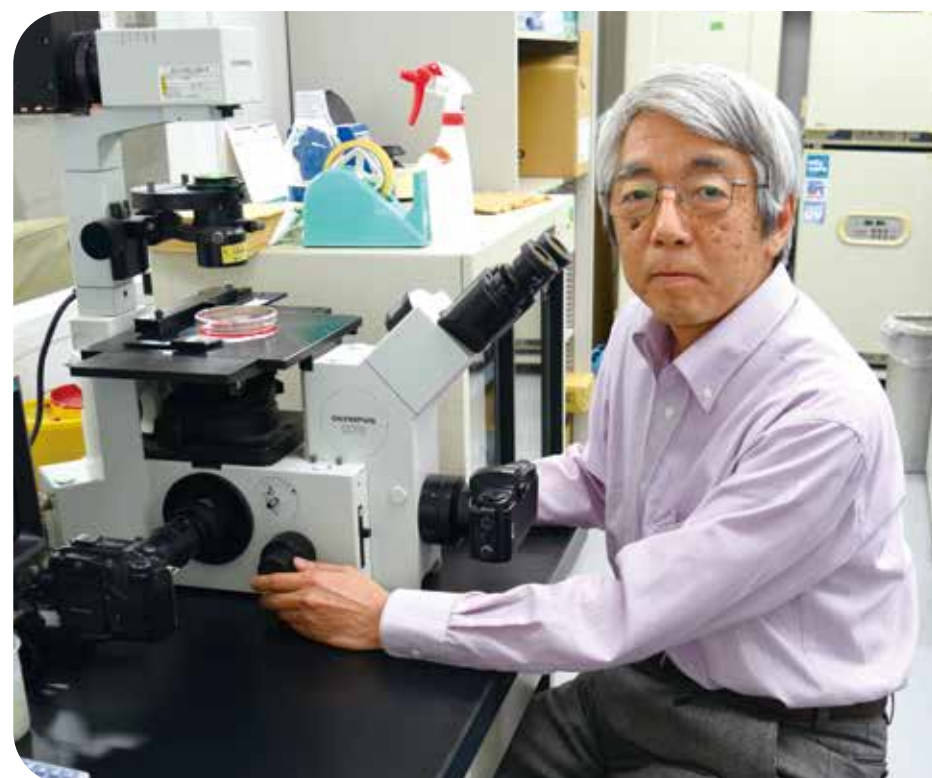
疾患特異的マクロファージサブタイプの1つ

多細胞生物にとって、細胞間のコミュニケーションはその身体を維持する重要な機構です。細胞は、細胞増殖因子や細胞接着因子など細胞間に存在する因子を介して情報を伝達しています。細胞機能分野では、HB-EGFという膜結合型の細胞増殖因子に着目し、細胞増殖の調節、形態形成、またはがん細胞の増殖・浸潤について研究を行っています。

目加田 英輔 教授 Prof. Eisuke Mekada

Profile

1974年山形大学理学部生物学科卒業。大阪大学微生物病研究所助手、1982年医学博士号取得、大阪大学細胞工学センター助教授、大阪大学細胞工学センター助教授、久留米大学教授(分子生命科学研究所)、久留米大学分子生命科学研究所長などを経て、2000年より現職。2011年より2015年まで大阪大学微生物病研究所長を務める。



Publication

- (1) Tetraspanin is required for generation of reactive oxygen species by the dual oxidase system in *Caenorhabditis elegans*. Moribe H., et al. *PLoS Genet.* (2012) Sep;8(9):e1002957.
- (2) HB-EGF and PDGF mediate reciprocal interactions of carcinoma cells with cancer-associated fibroblasts to support progression of uterine cervical cancers. Murata T., et al. *Cancer Res.* (2011) Nov 1;71(21):6633-42.
- (3) Heparin-binding EGF-like growth factor is a promising target for ovarian cancer therapy. Miyamoto S., et al. *Cancer Res.* (2004) Aug 15;64(16):5720-7.
- (4) Mice with defects in HB-EGF ectodomain shedding show severe developmental abnormalities. Yamazaki S., et al. *J Cell Biol.* (2003) Nov 10;163(3):469-75.
- (5) Requirement of CD9 on the egg plasma membrane for fertilization. Miyado K., et al. *Science* (2000) Jan 14;287(5451):321-4.
- (6) Heparin-binding EGF-like growth factor, which acts as the diphtheria toxin receptor, forms a complex with membrane protein DRAP27/CD9, which up-regulates functional receptors and diphtheria toxin sensitivity. Iwamoto R., et al. *EMBO J.* (1994) May 15;13(10):2322-30.

Staff

准教授：岩本 亮／助教：水島 寛人

HB-EGFの役割と作用機構の解析

HB-EGFとは、細胞膜に結合している増殖因子で、細胞表面でタンパク質分解酵素によって切断されると、分泌型のHB-EGFとなります。分泌型HB-EGFは、細胞の増殖や分化、炎症反応など様々な機能に関わっています(図1)。

HB-EGFの遺伝子が働かないようにしたマウス(HB-EGFノックアウトマウス)を作製しHB-EGFの身体の中での役割を調べた実験から、HB-EGFは身体の中の種々の組織で重要な役割を果たしていることが明らかになっています。最近私たちが特に注目しているのは、心臓弁の形成におけるHB-EGFの役割です。ここでは、HB-EGFは細胞の増殖を促進する因子としてではなく、細胞の増殖を抑制する因子として働いています。なぜ同じ因子が、あるときには細胞の増殖を促し、あるときには増殖を抑制するのか、そのメカニズムの解明を進めています。

がんの悪性化とHB-EGF

HB-EGFはヒト卵巣がんで特に高く発現しています。これまでの研究により、HB-EGFを過剰に発現させると腫瘍の形成が著しく加速され、逆にHB-EGFの発現を抑制すると腫瘍が形成されないことを見出しました。さらに、HB-EGFの細胞増殖活性を中和する働きがあるタンパク質(CRM197)をマウスに投与すると腫瘍の形成が抑制されることが分かりました。つまり、HB-EGFの活性を阻害する働きのある因子は、卵巣がんの治療薬になり得ると考えられます。研究室では、HB-EGFの作用を中和するタンパク質CRM197を有効成分とするHB-EGF阻害薬、BK-UMを開発し、卵巣がん治療薬としての非臨床試験・臨床試験実施を検討しています。

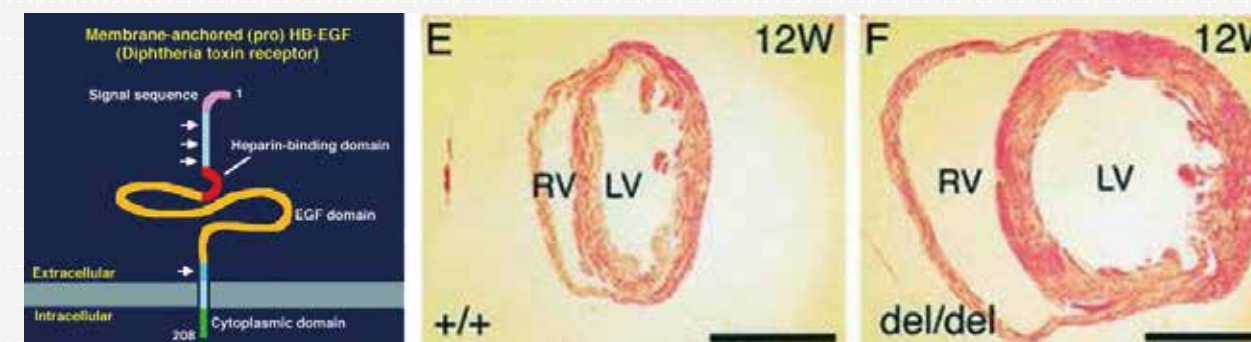


図1 HB-EGFと心臓形成
(図左) HB-EGFは細胞外ドメインと膜貫通ドメイン、細胞質ドメインからなり、膜貫通ドメインのすぐ外側(矢印)で切断される。(図右) HB-EGFを欠損したマウス(右)では、野生型(左)に比べ心臓が異常に肥大化する。

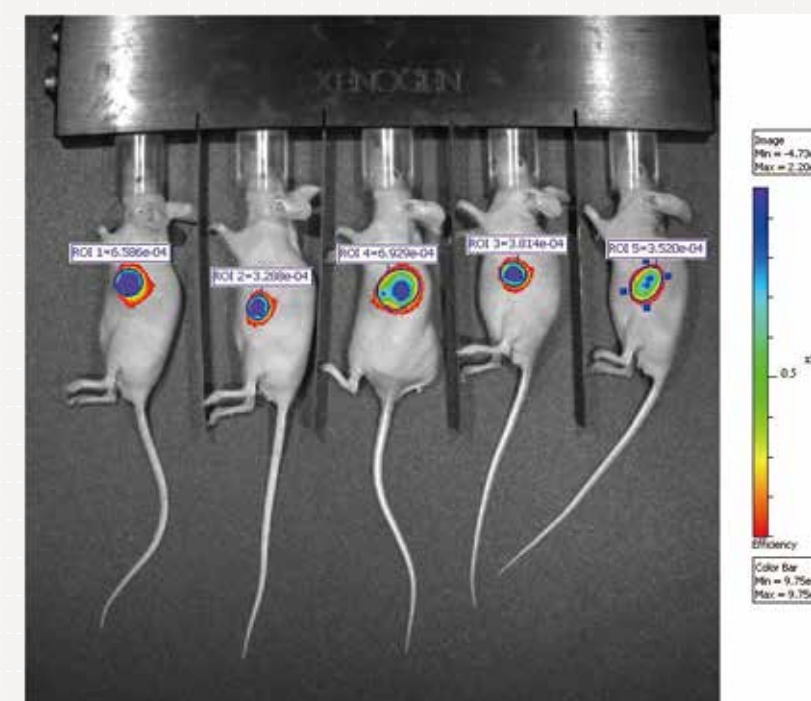


図2
蛍光タンパク質を発現するがん細胞をマウス皮下に移植したモデルマウス。蛍光タンパク質によりがん細胞が増殖していく様子が可視化できる。

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 2／大学院 博士課程 7

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ことがないよう免疫反応を抑制します。ウイルスはこれを利用して、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、ウィルスのニセ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ィ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ィルスの因子に結合するのか明らかにし、ウィ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)。

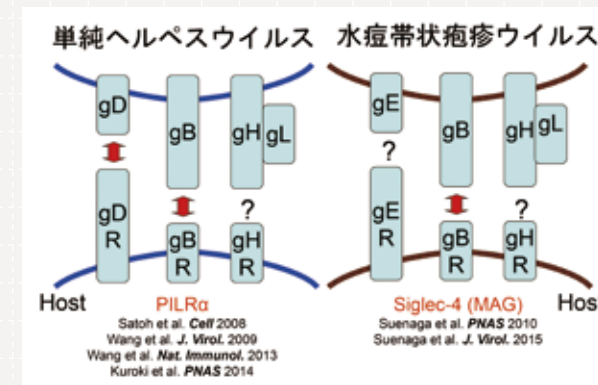
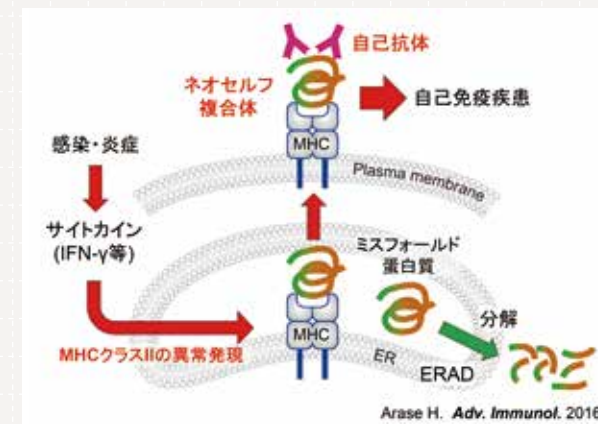


図1：ペア型抑制化レセプターを介したウィルス感染機構

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ィ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。



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う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こします。研究室では、MHCが細胞内で正常に折りたたま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。

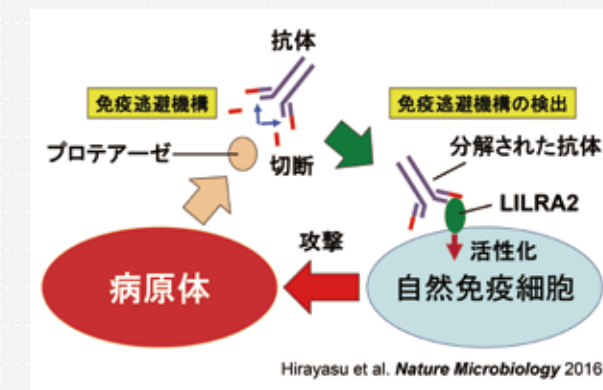


図2：活性化ペア型レセプター LILRA2による細菌感染防御機構

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)。

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 *Adv. Immunol.* 2016)。

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知す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部長。2015 年より現職。



Publication

- (1) Ablation of the p16^{INK4a} 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^{Cdh1} in senescent cells. Takahashi A., et al. *Molecular Cell* (2012) 45:123-31.
- (4) Real-time in vivo imaging of p16^{INK4a} reveals cross-talk with p53. Yamakoshi K., et al. *Journal of Cell Biology* (2009) 186:393-407.
- (5) Mitogenic signalling and the p16^{INK4a}-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^{INK4a} 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／学振特別研究員：高杉 柊樹／
特任研究員：脇田 将裕／大学院 修士課程 2

細胞老化の分子機構とその生理的意義を探索

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、細胞周期を抑止するp16^{INK4a}とp21^{Waf1/Cip1}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^{INK4a}、p21^{Waf1/Cip1}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索

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こします。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を期待されます。

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ってきました。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。

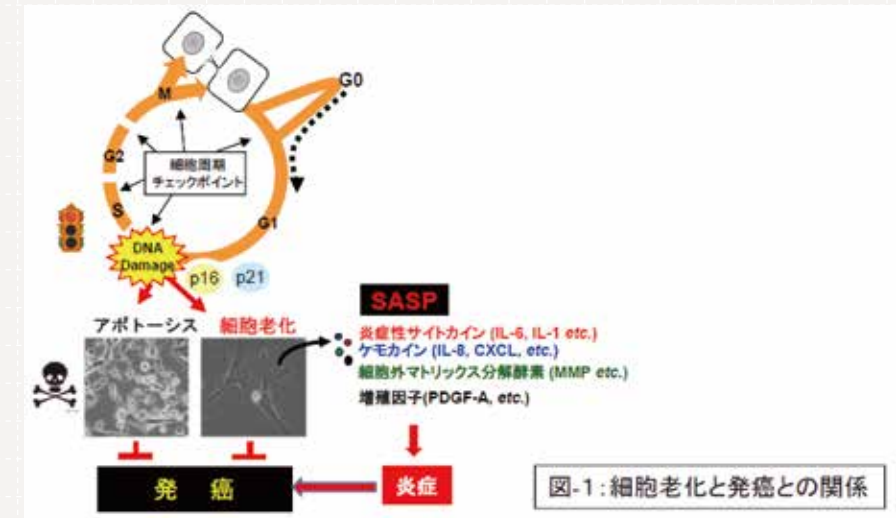


図1：細胞老化はアポトーシスと並び発がんを抑制する機構として働く一方で、SASPを介して炎症や発がんの原因にもなり得る。

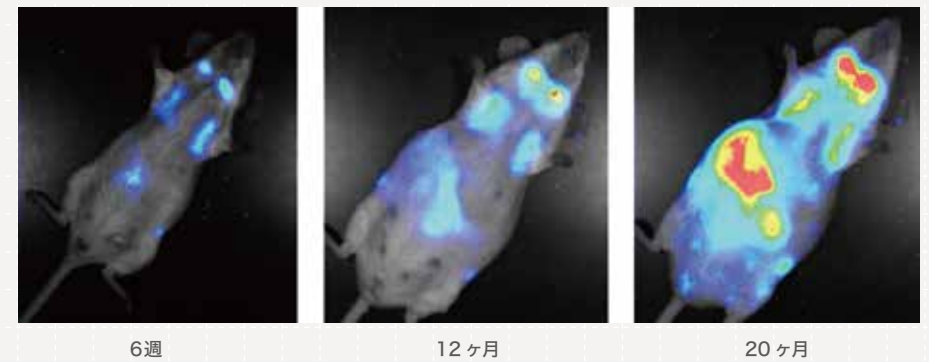


図2：発光タンパク質によりp16^{INK4a}の発現を生体内で可視化したマウス。加齢に伴いp16^{INK4a}を発現する細胞が体内各所で増加しており、細胞老化がおきているのがわかる。
(*Journal of Cell Biology* 186: 393-407. 2009 より転載)

当研究分野ではLats1/2とGAKキナーゼを中心に癌の悪化に伴う染色体不安定性の制御機構を研究しています。

野島 博 教授

Prof. Hiroshi Nojima

Profile

1979年東京大学理学系大学院博士課程修了(理学博士)。スタンフォード大学(米国)博士研究員、自治医科大学薬理学教室助手、同大学講師を経て1983年大阪大学微生物病研究所助教授。1995年より現職。



Publication

- (1) Lats1 suppresses centrosome overduplication by modulating the stability of Cdc25B. Mukai S., et al. *Sci Rep* (2015) 5:16173.
- (2) ELAS1-mediated inhibition of the cyclin G1-B'γ interaction promotes cancer cell apoptosis via stabilization and activation of p53. Ohno S., et al. *Oncogene* (2015) 34(49):5983-96.
- (3) Phosphorylation of CHO1 by Lats1/2 regulates the centrosomal activation of LIMK1 during cytokinesis. Okamoto A., et al. *Cell Cycle* (2015) 14(10):1568-82.
- (4) Lats2 phosphorylates p21/CDKN1A after UV irradiation and regulates apoptosis. Suzuki H., et al. *J Cell Sci* (2013) 126(Pt 19):4358-68.
- (5) N-terminal truncation of Lats1 causes abnormal cell growth control and chromosomal instability. Yabuta N., et al. *J Cell Sci* (2013) 126(Pt 2):508-20.
- (6) Neonatal lethality in knockout mice expressing the kinase-dead form of the gefitinib target GAK is caused by pulmonary dysfunction. Tabara H., et al. *PLoS One* (2011) 6(10):e26034.

Staff

准教授：藪田 紀一／助教：奥崎 大介(兼)／
特任研究員：内藤 陽子／大学院 修士課程 3

Lats (*Large tumor suppressor*) グループ

Lats1とLats2は器官サイズを制御するHippo pathwayとともに細胞周期チェックポイント制御において重要なSer/Thrキナーゼです。我々は以下のように、Lats1/2が細胞増殖の制御や正常なM期進行の制御を介して染色体を安定に保つために必須なキナーゼであることを見出ししてきました。①Lats1とLats2それぞれのノックアウトマウス由来の細胞株(MEF)は、中心体の過剰増幅、染色体の不整列、細胞質分裂の異常を示し、②Lats1は脱リン酸化酵素Cdc25Bの安定性を制御することで正確な中心体複製と染色体分配を厳密に制御しています。また、③Lats1のN末制御領域を欠損させたMEFは、悪性癌細胞の特徴である染色体分配異常や多核化、足場非依存性増殖を示します。④Lats2が制御する新たなリン酸化シグナル経路(ALB経路、CLP経路など)も多数見出ししてきました(図1)。最近では、⑤Lats1/2が中心体でキネシン様蛋白質CHO1をリン酸化して細胞質分裂を遠隔的に制御することや、⑥p21^{CDKN1A}をリン酸化制御してDNA損傷後のアポトーシスを誘導することを報告しています。現在、新たなテーマとして⑦上皮間葉転換や癌幹細胞におけるLats1/2の機能解明と新規の癌転移診断マーカーの同定にも取り組んでいます。

Cyclin G (CycG1, CycG2) グループ

我々が発見したCycG1はタンパク質脱リン酸化酵素2A(PP2A)のB'γサブユニット(B'γと表記)と結合して、p53やMDM2などの脱リン酸化標的へと運搬します。ELAS1(イーラズワン)と命名したペプチド(29aa)はCycG1とB'γの結合を阻害してMdm2-pT216とp53-pS46の脱リン酸化を促進することで、癌細胞をアポトーシスに導きます(図2)。現在、ELAS1を基盤とした分子標的薬の開発研究を進めています。

GAK (cyclin G-associated kinase) グループ

我々が発見したGAKは細胞質でクラスリン被覆小胞の脱被覆を制御することで膜輸送に必須です。我々は以下の現象を見出ししてきました。①GAKはPP2AB'γおよびCycGと複合体を形成し、PP2AB'γのT104をリン酸化してPP2Aを制御します。②GAKは細胞質のみでなく中心体や核内にも局在し、M期において中心体成熟と染色体凝縮・整列を制御しています。③GAKのキナーゼ活性を欠損させたKOマウス(GAK-kd)を作製し解析したところ、肺の発生に異常を来し出生直後に衰弱して死亡に至りました(図3)。最近、GAKをリン酸化するキナーゼやGAKのリン酸化標的タンパク質を複数同定して、それらがM期の進行を制御していることを見出しました。

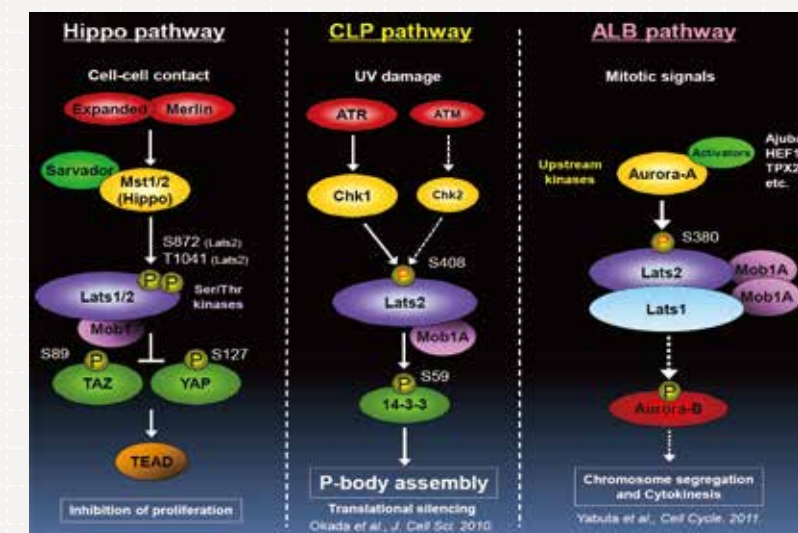


図1：Lats1/2を介した3つのシグナル伝達経路。細胞増殖を抑制するHippo経路、DNA損傷に応答し翻訳抑制を制御するCLP経路、M期に染色体分配と細胞質分裂を制御するALB経路を示す。

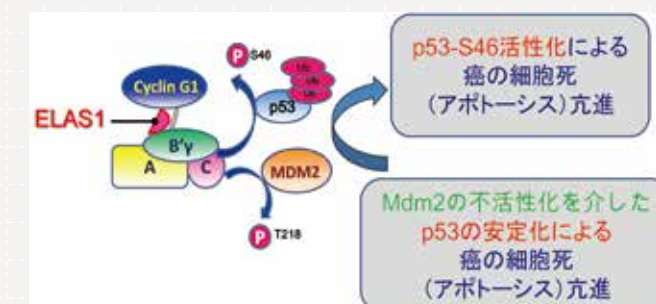


図2：ELAS1は2つの分子標的を狙い撃ちにします。

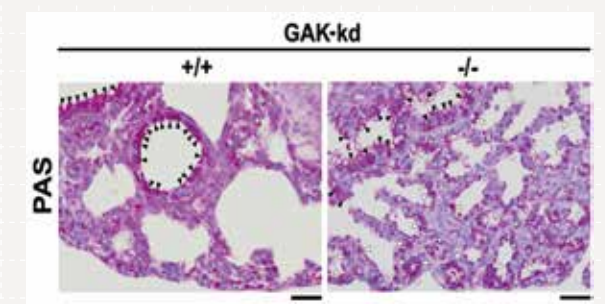


図3：GAKのキナーゼ欠損はマウス胎仔期の肺機能の成熟が異常となります。

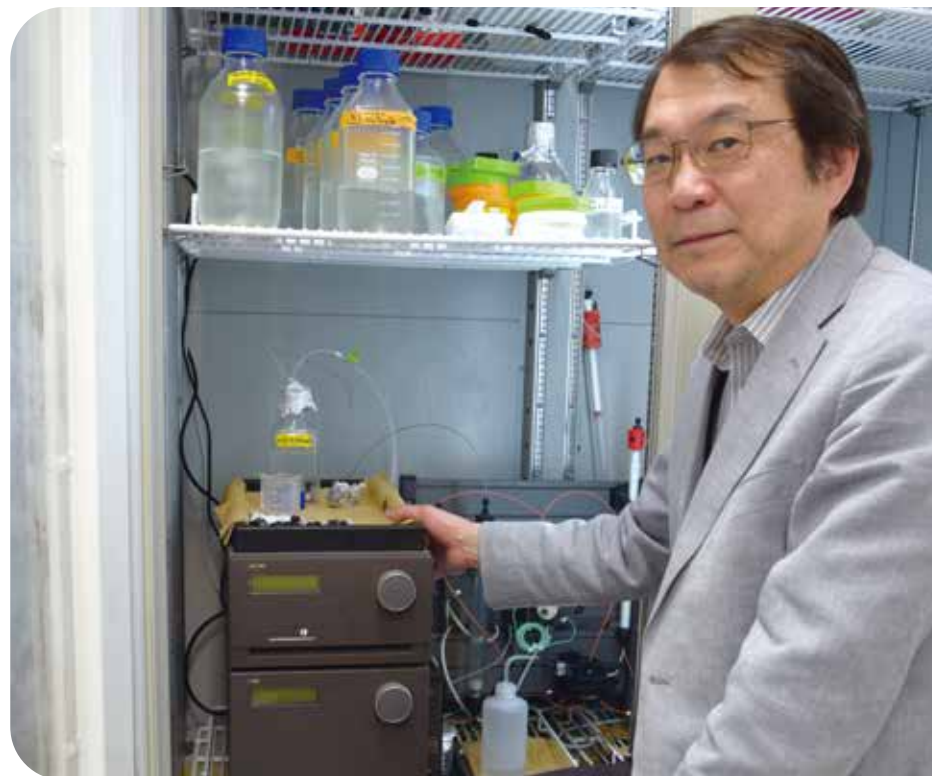
がんは、細胞におこる様々な変異を引き金として発生し、不死化と形質転換という二つの段階を経て悪性化します。不死化ではがん抑止機構であるアポトーシスや老化が回避され細胞は自律的な増殖能を獲得し、形質転換では細胞間コミュニケーションの破綻、細胞形態の変化、浸潤・転移能の獲得など、がんの悪性化形質が現れます。発癌制御分野では、細胞内シグナル伝達系に着目し、がん発生機序の全貌解明を目指して研究を展開しています。

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／助教：梶原 健太郎／特任研究員：小川 輝／
学部生 5／大学院 修士課程 9・博士課程 5

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ってきました。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りません。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を期待され、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倍近く長く生きますが、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。

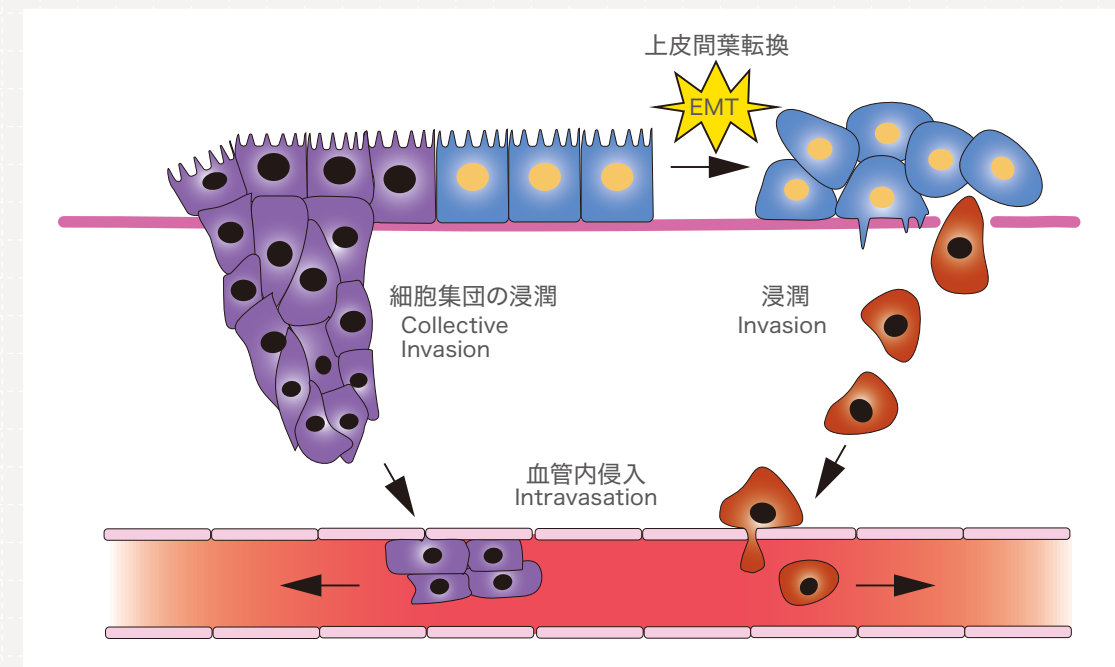
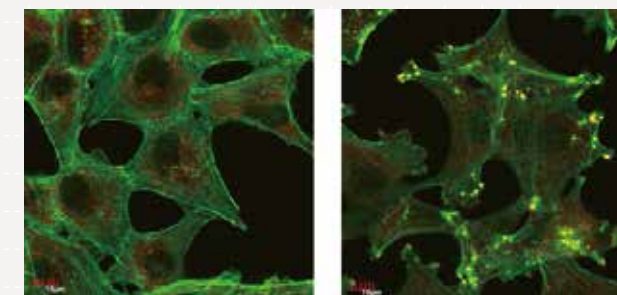


図1：がん細胞の浸潤・転移



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。

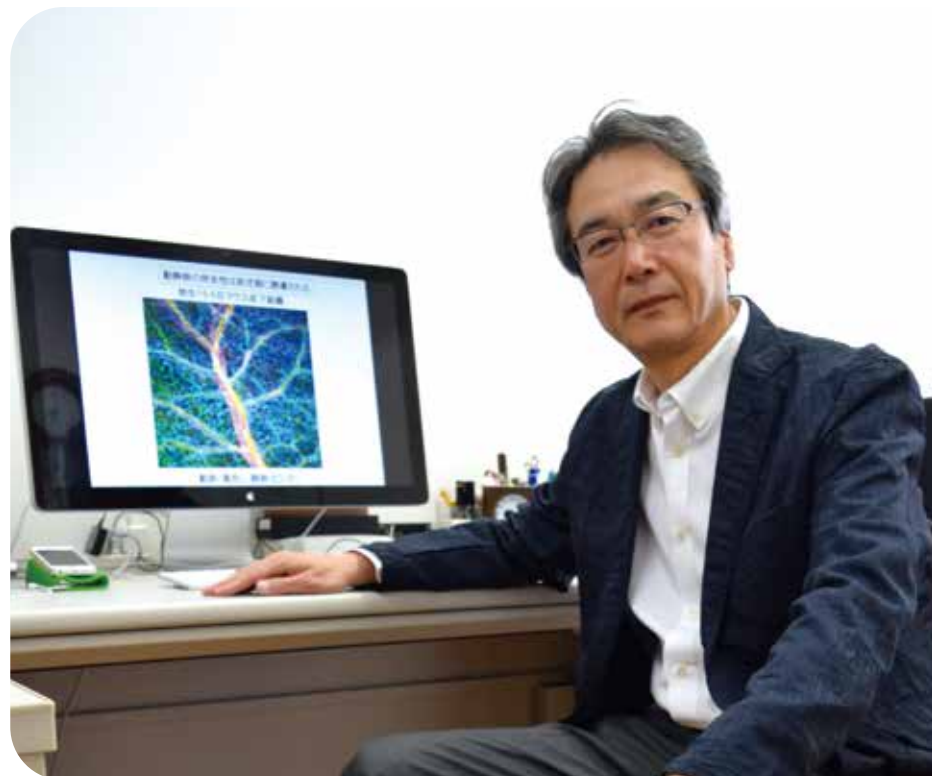
脳や腸管など我々の体の組織では、各々の組織環境のもと組織特異的幹細胞から適した組織細胞が分化し、正常な機能を持つ器官を形成します。この組織環境の基本をつくりだすのが血管であり、血管構築がなければ組織・器官は形成されません。情報伝達分野では、血管形成の分子メカニズムを明らかにするとともに、得られた成果をがん治療や再生医療に役立てるべく研究を展開しています。

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：Weizhen Jia /
学部生 1 / 大学院 修士課程 1・博士課程 10

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。

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ってきました。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

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。

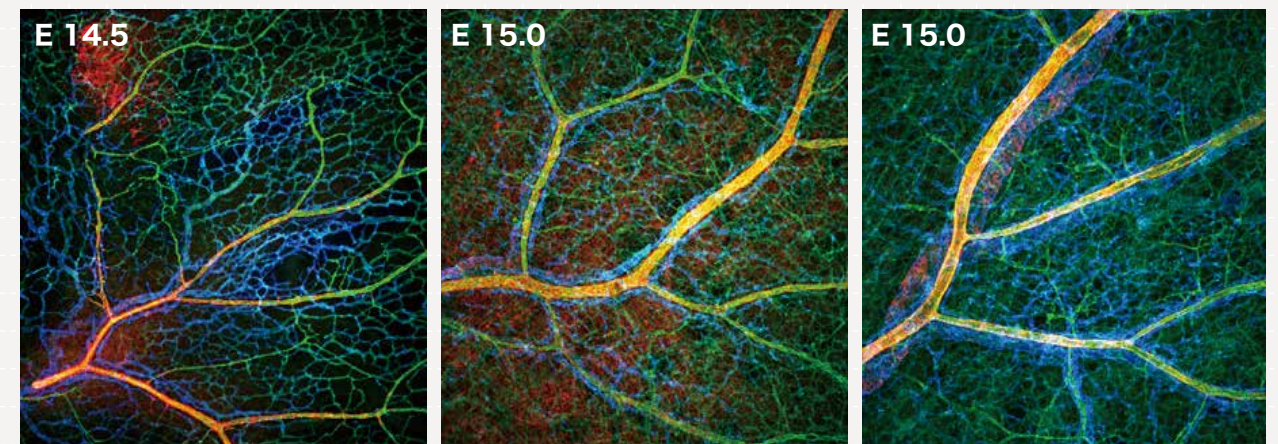


図1：胎児期の血管形成。動脈（黄色）と静脈（青）が並走しながら複雑なネットワークを形成していく。緑は全血管。

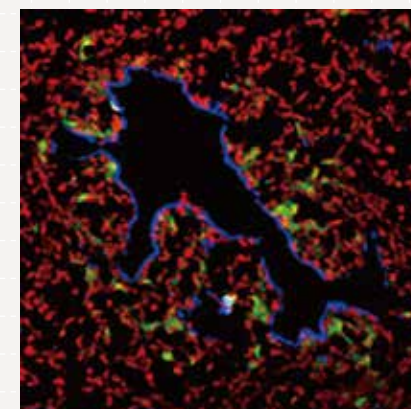


図2：がん組織の血管（青）とがん幹細胞（緑）。赤は全細胞。緑のがん幹細胞が血管周辺を中心に存在するのがわかる。

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く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) Mg^{2+} Extrusion from Intestinal Epithelia by CNM Proteins Is Essential for Gonadogenesis via AMPK-TORC1 Signaling in *Caenorhabditis elegans*. Ishii T., et al. *PLoS Genet.* (2016) 12(8):e1006276
- (2) Membrane protein CNM4-dependent Mg^{2+} efflux suppresses tumor progression. Funato Y., et al. *J Clin Invest.* (2014) 124(12):5398-410
- (3) Basolateral Mg^{2+} extrusion via CNM4 mediates transcellular Mg^{2+} transport across epithelia: a mouse model. Yamazaki D., et al. *PLoS Genet.* (2013) 9(12):e1003983
- (4) Thioredoxin mediates oxidation-dependent phosphorylation of CRMP2 and growth cone collapse. Morinaka A., et al. *Sci Signal.* (2011) 4(170):ra26
- (5) 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 脩／
学部生 3／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よく発現しており、がん転移を促す分子です。細胞制御分野では、PRLが、CNM4という細胞膜上で Mg^{2+} 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CNM4の機能が阻害され、 Mg^{2+} が細胞の外に運ばれなくなること、CNM4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CNM4を阻害することで起こる Mg^{2+} 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。

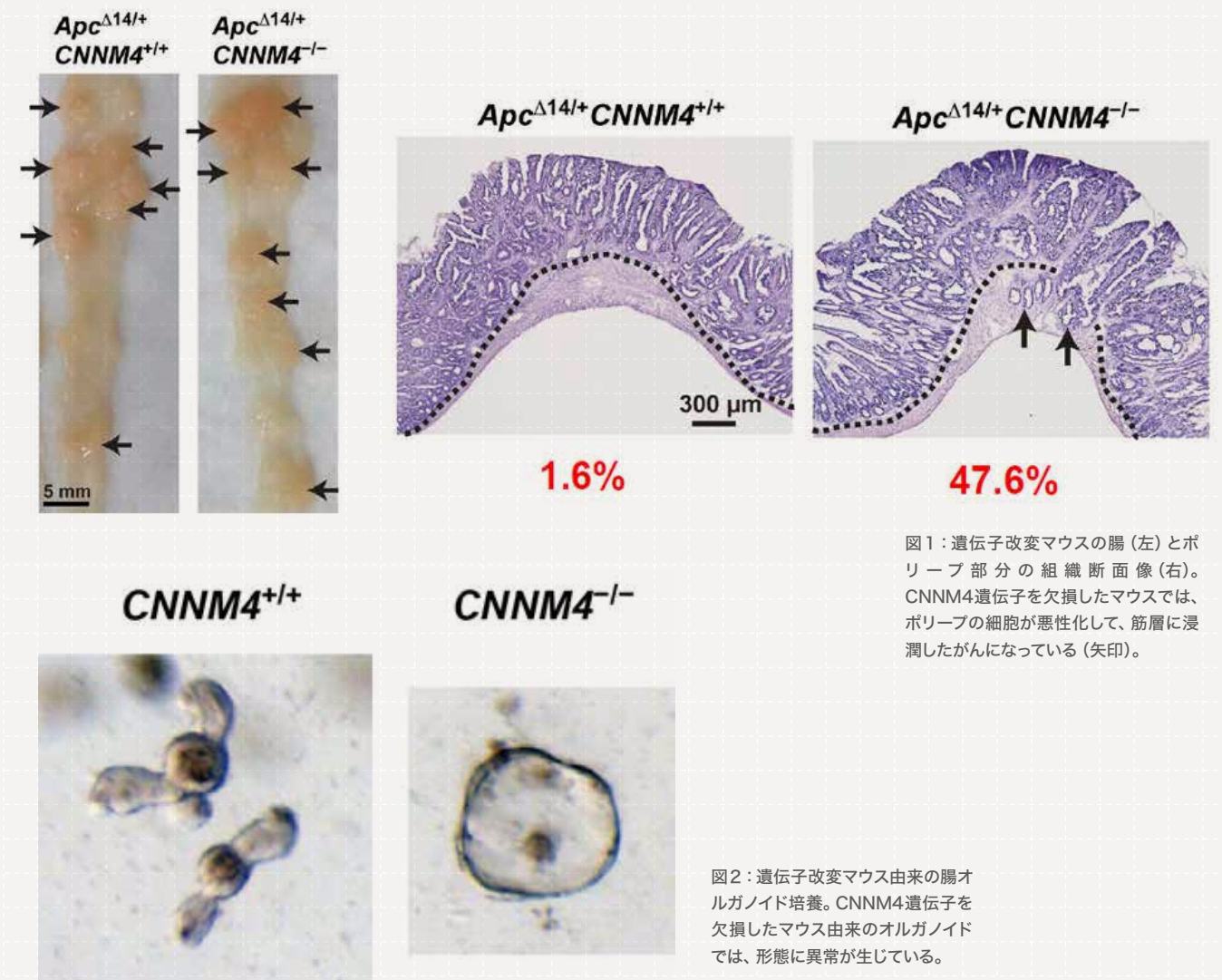


図1：遺伝子改変マウスの腸(左)とポリープ部分の組織断面像(右)。CNM4遺伝子を欠損したマウスでは、ポリープの細胞が悪性化して、筋層に浸潤したがんになっている(矢印)。

図2：遺伝子改変マウス由来の腸オルガノイド培養。CNM4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。

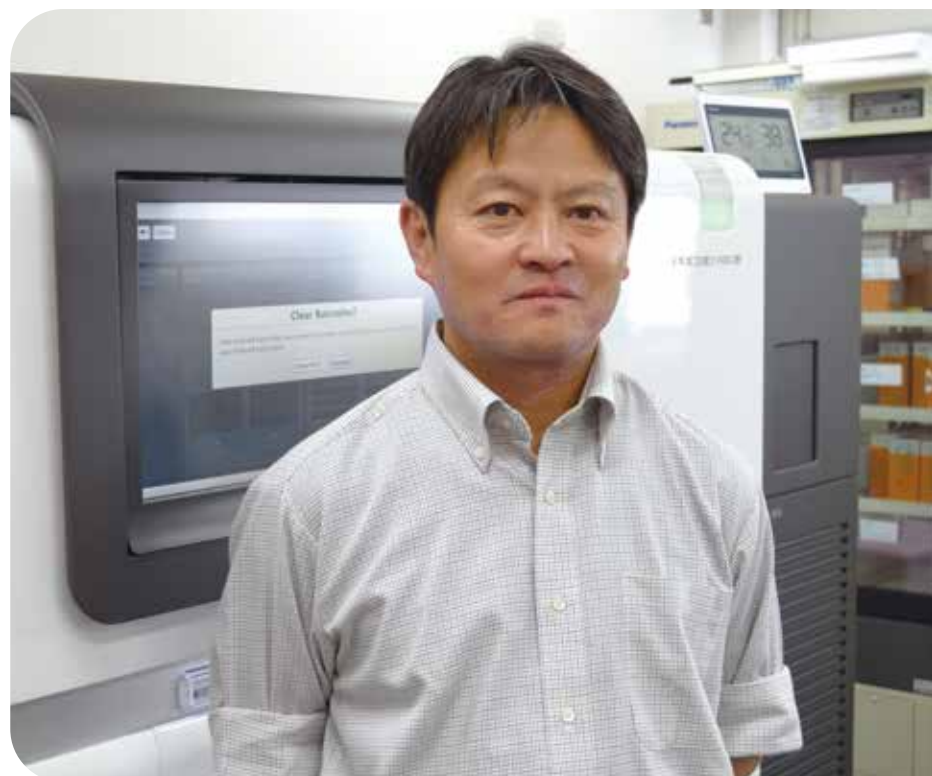
細菌感染分野では、ゲノム情報をもとに、病原体がどのように宿主に感染し症状をひきおこすのか明らかにするべく研究を行っています。また、次世代シーケンサーを用いた病原体検出法の開発により新たな病原体を同定し、原因不明の感染症の発症機序解明を目指しています。

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. Hiyoshi H., et al. *PLoS Pathog.* (2015) 11(3):e1004694.
- (3) A cytotoxic type III secretion effector of *Vibrio parahaemolyticus* targets vacuolar H⁺-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. Hiyoshi 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

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。抗生物質などの抗菌薬は、耐性菌の出現が常に問題となりますが、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、新たな治療法へと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が、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。

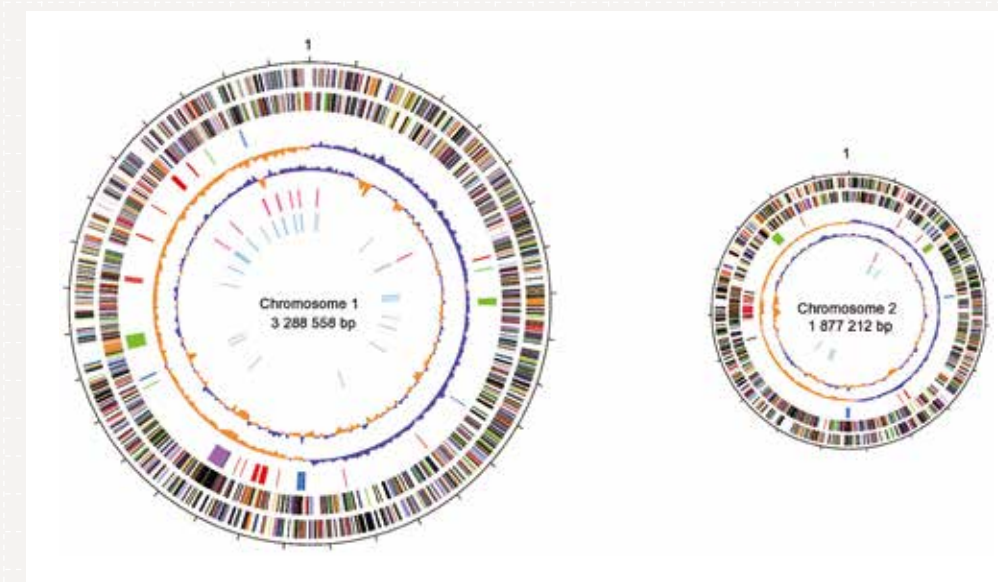


図1：腸炎ビブリオのゲノム解析。腸炎ビブリオを始めとするビブリオ属細菌のゲノムは、2個の環状染色体より構成される。

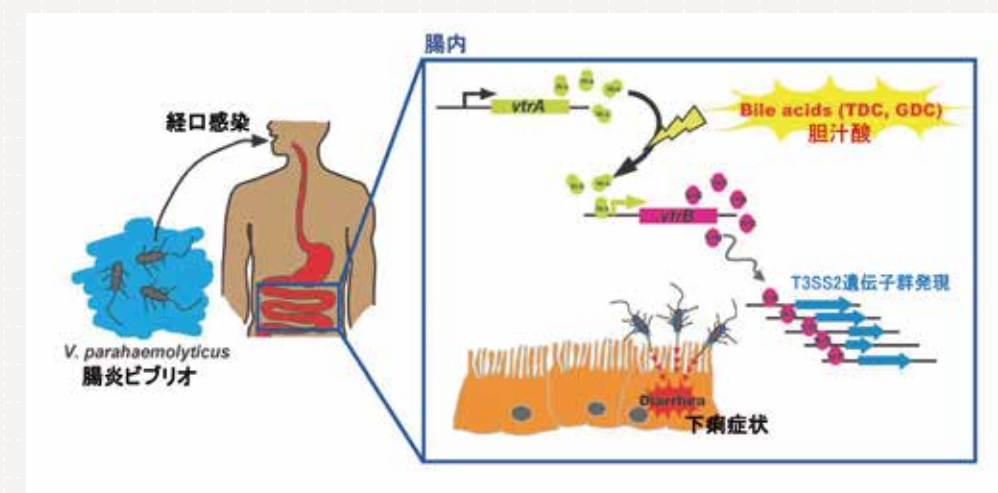


図2：小腸内に分泌される胆汁が腸炎ビブリオの病原因子T3SS2遺伝子群の発現を促進する。

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。

堀井 俊宏 教授 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／特任教授：木村 英作／
特任准教授：Nirianne M. Q. Palacpac／
特任研究員：Jyotheeswara Reddy Edula

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現在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歳以下の幼児が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要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ことが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。

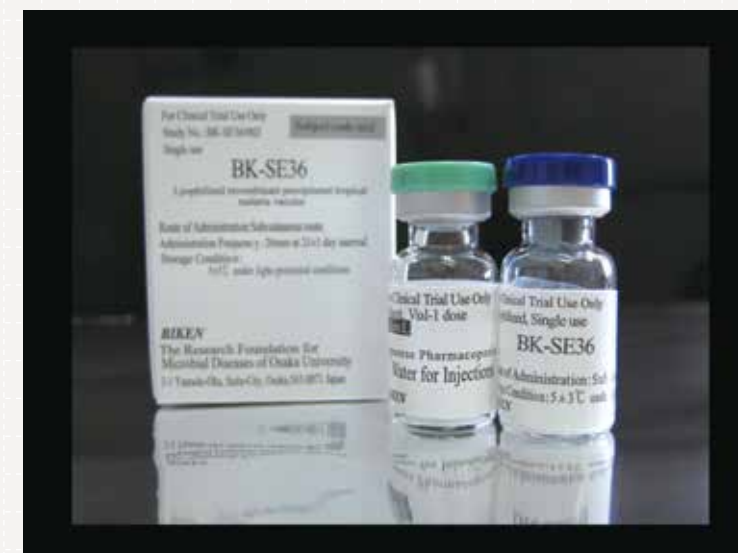


図1：SE36マラリアワクチン試験製剤
臨床試験用の製剤は(財)阪大微生物病研究会の協力のもと、GMP条件を遵守して生産された。

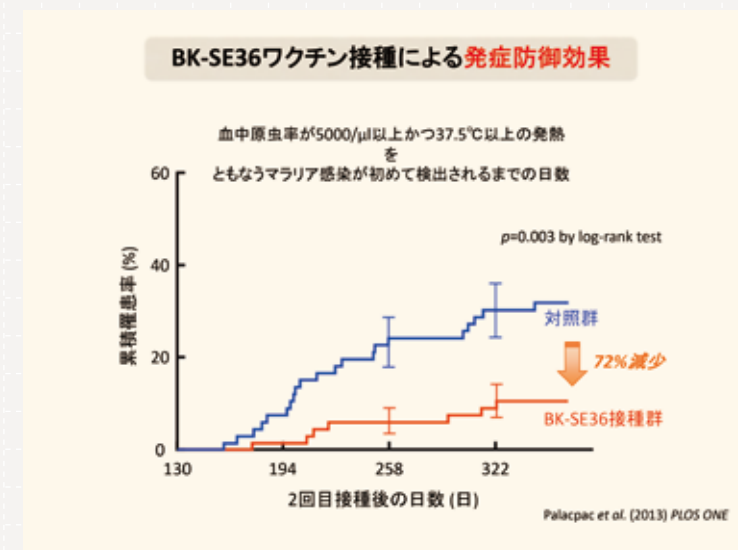
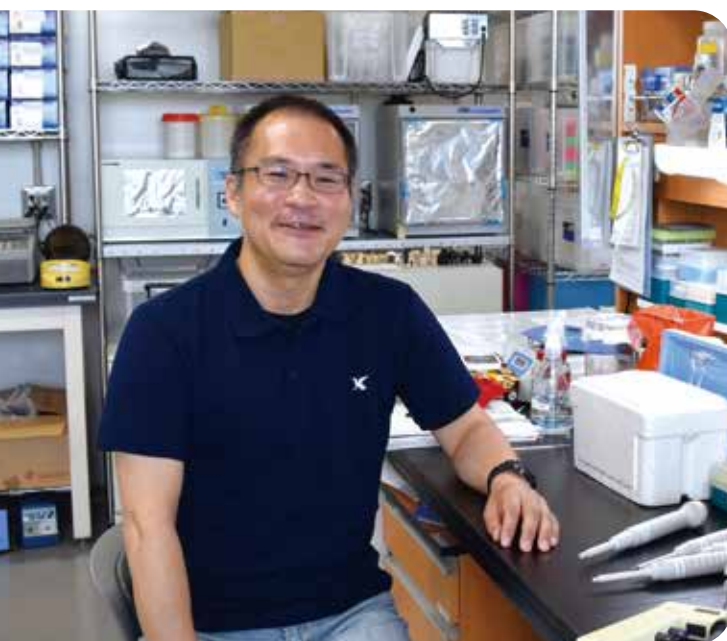


図2：BK-SE36ワクチン接種による発症防御効果
血中原虫率が5000/ μ l以上かつ37.5℃以上の発熱をともなうマラリア感染が始めて検出されるまでの日数

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こします。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。

神谷 亘 特任准教授

SA Assoc. prof. Wataru Kamitani



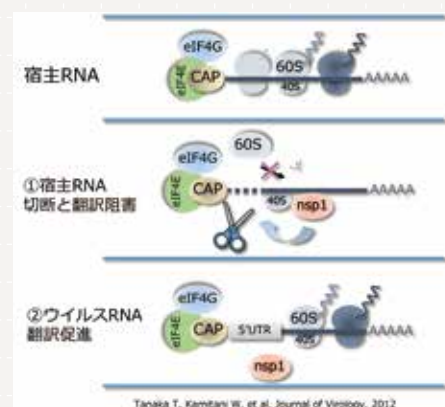
Profile

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

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リボソーム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リボ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mRNA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。

病原細菌が我々の細胞に感染し病気を引き起こすメカニズムは極めて多種多様であり、未だ不明の部分が多く残されています。感染症学・免疫学融合研究グループでは、レジオネラをモデルとして、その感染、病態発症の分子メカニズムを明らかにするべく研究を展開しています。

Profile

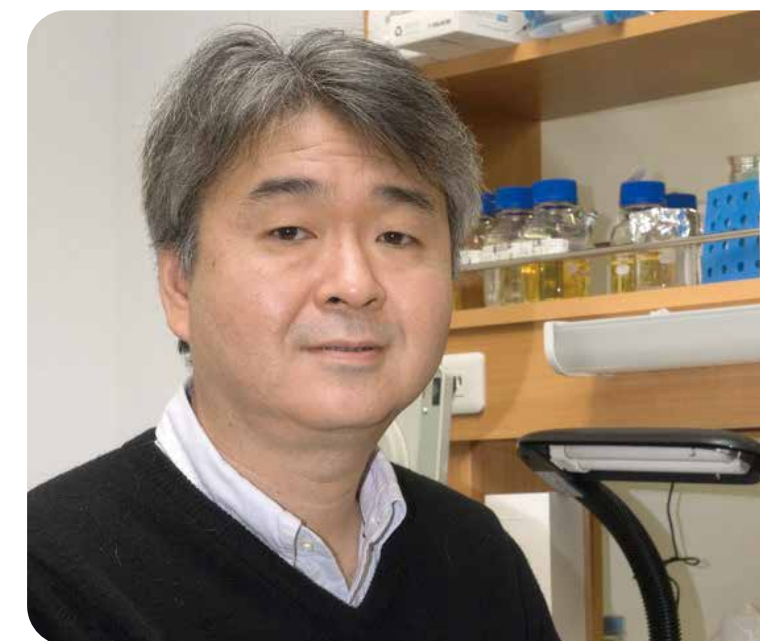
1991年京都大学大学院理学研究科博士後期課程修了、理学博士。日本学術振興会特別研究員を経て1992年国立遺伝学研究所助手、1999年Yale大学医学部Postdoctoral Associate。2004年大阪大学微生物病研究所特任助教に就任、2011年より現職。

Publication

- (1) The Type IVB secretion system: an enigmatic chimera. Kubori T., et al. *Curr Opin Microbiol* (2016) 29:22-9
- (2) Molecular and structural analysis of *Legionella* DotI gives insights into an inner membrane complex essential for type IV secretion. Kuroda T., et al. *Sci Rep* (2015) 5:10912
- (3) Hijacking the host proteasome for the temporal degradation of bacterial effectors. Kubori T., et al. *Methods Mol Biol* (2014) 1197:141-52
- (4) Native structure of a type IV secretion system core complex essential for *Legionella* pathogenesis. Kubori T., et al. *Proc Natl Acad Sci USA* (2014) 111:11804-9

永井 宏樹 准教授

Assoc. prof. Hiroki Nagai



レジオネラの寄生戦略を探る

自然界でのレジオネラは、自由生活性アメーバに貪食されてその細胞の中に寄生して生存するという興味深い特徴を持っています。レジオネラがヒトの肺に入り込むと、アメーバの時と同じように肺胞マクロファージに貪食されて、その細胞の中で増殖し、肺炎を引き起こします。貪食されたレジオネラはIV型分泌装置という注入装置により自身のタンパク質を宿主細胞内に直接注入し、住みやすい環境を作り上げて増殖します。このレジオネラの注入装置の構造や、これによって注入される300ものタンパク質が細胞内でどのように機能するのか、まだほとんどがわかっていません。研究室では、この注入装置の構造解析や注入されるタンパク質の機能解析を中心に、レジオネラが宿主の免疫細胞内という敵対環境の中でどのようにして生存し増殖するのか、その分子メカニズム解明を目指して研究を行っています。

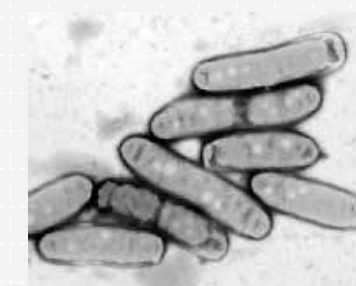


図1：レジオネラの電子顕微鏡写真

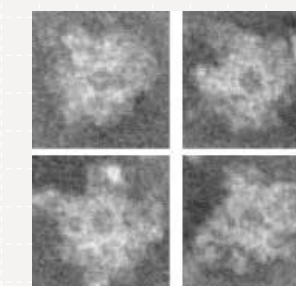


図2：Dot/Icm IV型分泌系コア複合体の電子顕微鏡像

40 nm

感染症国際研究センター

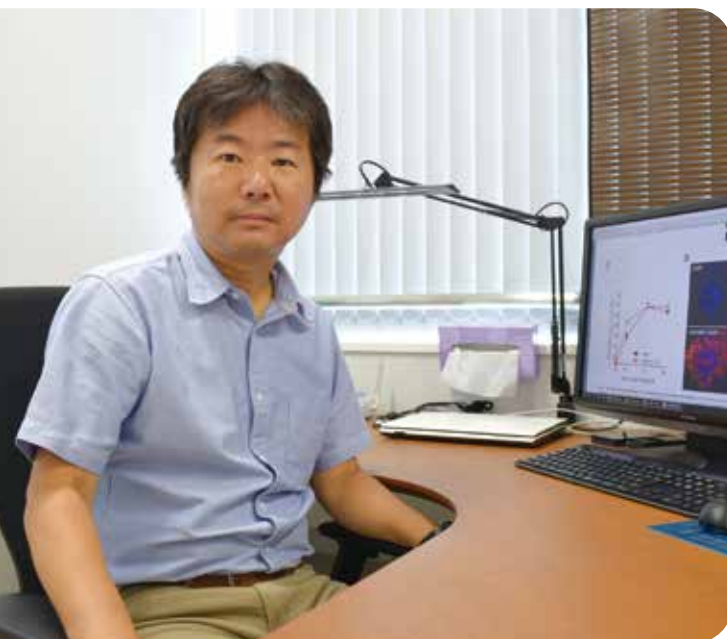
ウイルス複製研究グループ

Laboratory of Viral Replication

レオウイルスは一般的にはマイナーなウイルスですが、抗腫瘍活性を有するなど非常に興味深い特徴を持つウイルスです。ウイルス複製研究グループでは、独自に開発したレオウイルスの遺伝子操作系を活かし、ウイルスの複製機構や病態発現機序の解明と、ウイルスを有効利用した治療法の開発を目指し研究を進めています。

小林 剛 特任准教授

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年より現職。

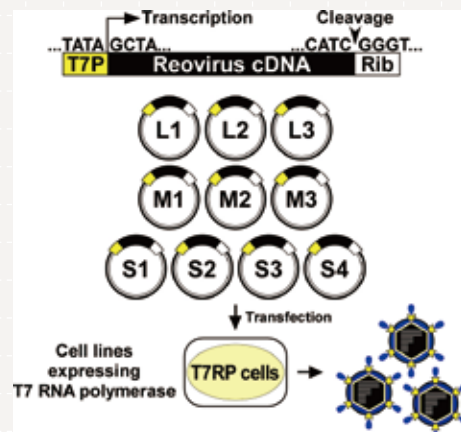
Publication

- (1) 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
- (2) 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
- (3) 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

哺乳類レオウイルスは、10分節に分かれた2本鎖RNAをゲノムに持つウイルスで、がん遺伝子である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ちます。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、遺伝子組み換えウイルスを人工的に作製する実験系を確立しました。この組換えウイルスを用い、より強い抗腫瘍作用を持つウイルスや、がんを可視化できるツールなど、ウイルスを活用した治療法の開発を目指し研究を進めています。

また、レオウイルスは、長らく非病原性のウイルスであると見なされていましたが、近年コウモリ起源のレオウイルスで重篤な病原性を示す例が報告されています。研究室では、コウモリ由来の病原性レオウイルスの遺伝子操作系を確立し、複製機構や病態発現機序の解明にむけた解析も行っています。

さらに、同じレオウイルス科に属し重篤な下痢を引き起こすロタウイルスや、トリレオウイルスについても研究を進めています。



ウイルスの遺伝子操作系

10分節に分かれた全レオウイルスゲノムと、RNAを合成する酵素を細胞内に遺伝子導入し、人工的に遺伝子組み換えウイルスをつくる。

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ヘ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。

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(兼)(教授)
准教授 児玉 年央(兼)



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。

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年米国ソーク研究所に留学、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フワークです。



Publication

- (1) 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.
- (2) Structural and functional insights into IZUMO1 recognition by JUNO in mammalian fertilization. Kato K., et al. *Nat Commun.* (2016) 7:12198.
- (3) 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.
- (4) Generation of Hprt-disrupted rat through mouse↔rat ES chimeras. Isotani A., et al. *Sci Rep.* (2016) 6:24215.
- (5) Sperm calcineurin inhibition prevents mouse fertility with implications for male contraceptive. Miyata H., et al. *Science.* (2015) 350(6259):442-5.
- (6) Generation of mutant mice by pronuclear injection of circular plasmid expressing Cas9 and single guided RNA. Mashiko D., et al. *Sci Rep.* (2013) 3:3355.

Staff

助教：佐藤 裕公(兼)／助教：藤原 祥高／助教：宮田 治彦／助教：森 雅志／特任助教：浄住 大慈(兼)／学振特別研究員：野田 大地／特任研究員：嶋田 圭祐／特任研究員：Julio Manuel Castaneda／特任研究員：北 加奈子／学部生3／大学院修士課程1・博士課程4／招聘研究員：岡部 勝／招聘教授：Martin M. Matzuk／招聘准教授：磯谷 綾子(兼)

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、精巢のみに発現する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⇔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。

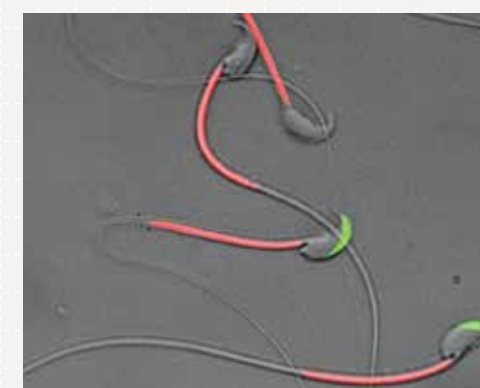
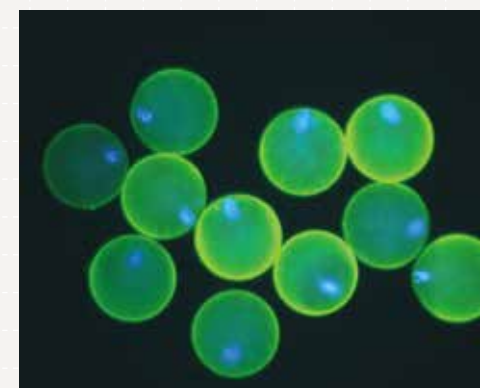


図2：蛍光タンパク質により可視化した卵子(左)と精子(右)。これらのツールにより、受精の瞬間や生殖細胞の挙動をリアルタイムで捉えることができる。(Exp. Anim. 59(1), 105-107, 2010 より転載)

次世代DNAシーケ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、次世代シーケ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。

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)



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

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

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。次世代シーケ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：次世代シーケ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

図2：次世代シーケンサー 4機種による腸炎ビブリオゲノムのゲノム解析比較

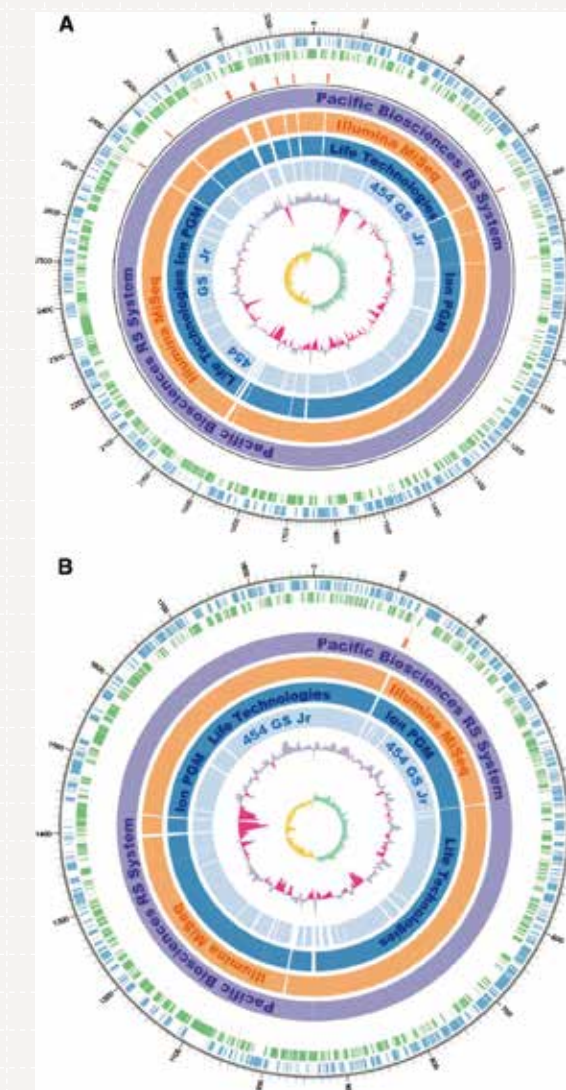
■454 GS Jr (Roche)、■IonPGM (Life Technologies)、■MiSeq (Illumina)、■Pacific Biosciences RS System (PacBio)

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徴を理解しシーケンサーを使い分けた上で解析を行う必要がある。

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及ぼすのかについても着目し、研究を行っています。

次世代シーケンサー技術は、めざましい進歩を遂げており、様々な特徴を持った機種が次々と開発されています。また、次世代シーケ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。次世代シーケンサーの特徴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。



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。

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。

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

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) 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
- (2) 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
- (3) 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
- (4) The apoptotic initiator caspase-8: Its functional ubiquity and genetic diversity during animal evolution. Sakamaki K., et al. *Mol Biol Evol.* (2014) 31 (22):3282-301

野崎 正美 准教授
Assoc. prof. Masami Nozaki

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 α -アクチン(Sm α 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カーのSm α 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。

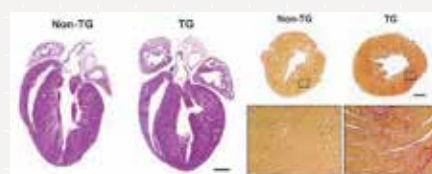


図1: α -MHCプロモーター下でIL-16を心臓特異的に強発現させたトランスジェニックマウス(TG)における心臓の肥大化(左図)と心左室における線維化の亢進(右図)を示す。

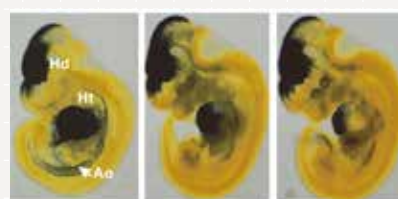
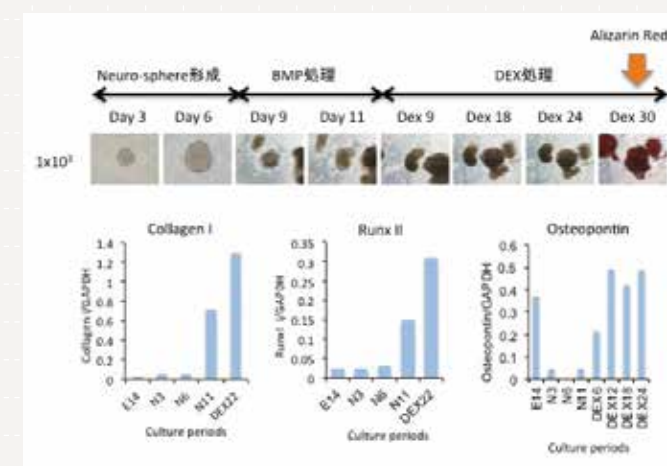


図2: 血管平滑筋 α -アクチン遺伝子プロモーターに塩基変異を持つもの(中央と右)は正常(左)に対してマウス胎児で大動脈(Ao)での発現のみが阻害されるので、これらの塩基の両配列が血管組織特異的遺伝子発現に必須である。

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認しました。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。

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きました。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

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するとともに、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。



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。

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えません。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

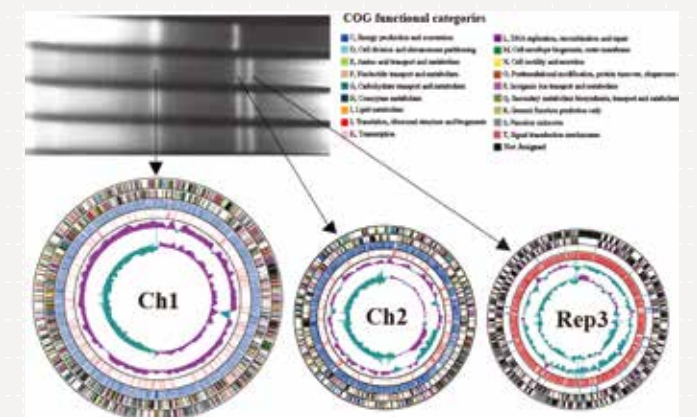
SA Prof. Shigeyuki Hamada

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イクに際しては、ゲノム解析により流行株の特定と伝播経路を明らかに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しつつあります。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。



タイで分離したコレラ菌O1 TSY216株は機能未知のメガレプリコン(0.9Mbp)を保有する(Emerg Infect Dis, 2015)。

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。

抗生物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。

巽 正志 特任教授
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INSREM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.

Profile

1971年大阪大学大学院歯学研究科修了（細菌学）、歯学博士。同年大阪大学大学院歯学研究科助手、1977年同大学院講師。1980年国立予防衛生研究所部長、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) Fetal septic meningitis in child caused by *Streptococcus suis* serotype 24. Kerdsin, A., et al. *Emerg. Infect. Dis.* (2016) 22(8):1519-20.
- (2) Molecular and genomic characterization of pathogenic traits of group A *Streptococcus pyogenes*. Hamada S., et al. *Proc. Jpn Acad. Sci.* (2015) B91:539-59.
- (3) Characterization of 3 megabase-sized circular replicons from *Vibrio cholerae*. Okada K., et al. *Emerg. Infect. Dis.* (2015) 21(7):1262-3.

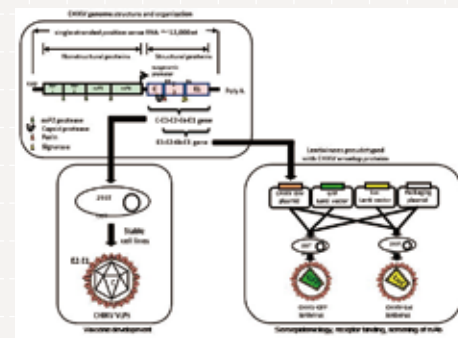
浜田 茂幸 特任教授
SA Prof. Shigeyuki Hamada



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。

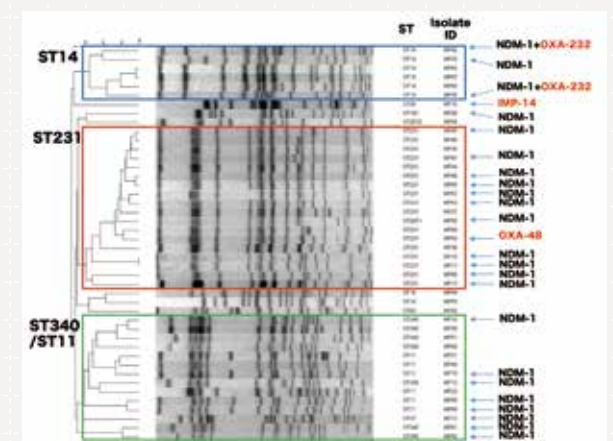
蚊媒介性感染症ではタイを含む熱帯、亜熱帯地域に蔓延するチクングニア熱を対象に、原因ウイルスであるチクングニアウイルスの疫学的、分子生物学的、および免疫学的基礎研究を推進しています。チクングニアシュードウイルスによる中和抗体測定法を確立するとともにチクングニアウイルス様中空粒子を作製してチクングニアワクチンとしての可能性を探っています。また、チ

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）を産生させることができる。また、人工的にシュ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した。

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌は、カルバペネム系抗生物質に耐性を示すに止まらず、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。欧米諸国や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、耐性菌の動向を把握するとともに、CRE株のゲノム解析を行い、耐性遺伝子の同定、ゲノムの系統解析を実施しています。また、ゲノム解析と併せて、CRE分離株の薬剤感受性試験、クローン解析を行い、蓄積された情報を元に、CREの簡易検出法を開発すべく研究をおこなっています。得られたゲノムデータはデータベース化し、AMED/J-GRIDプロジェクトの成果として、他大学や国立感染症研究所のそれと共に集約され、データベース化される予定です。



タイの一病院より分離された44株のカルバペネム耐性肺炎桿菌 *Klebsiella pneumoniae* のパルスフィールドゲル電気泳動により系統的解析を行うと分離株が大きく3つの遺伝子型に分類され、それらの保有するプラスミドはいくつかの異なるカルバペネム耐性遺伝子含有することが明らかにされた。

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、チクング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、チクング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、チクング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。

塩田 達雄 教授 (兼)

Prof. Tatsuo Shioda



Profile

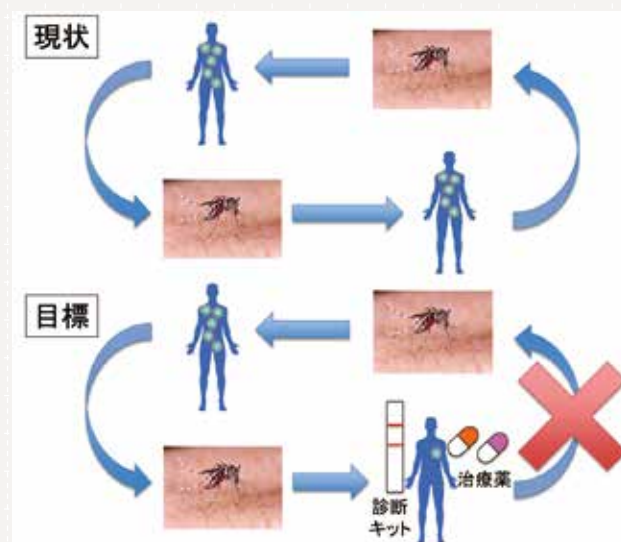
1982年東京大学医学部保健学科卒業、東京大学大学院医学系研究科進学、1990年博士号取得(医学博士)。東京大学医科学研究所、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校を経て1997年東京大学医科学研究所感染症研究部助教授。2000年より現職。

Publication

- (1) 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、チクングニア熱は熱帯・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、チクング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、チクング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、チクング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・チクング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グ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グ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

Director of MOCID:
Prof. Tatsuo Shioda Ph.D

Associate Professor:
Emi E. Nakayama, M.D., Ph.D

Assistant Researcher/Ph.D student:
Mr. Aekkachai Tuekprakhon B.S.C.

Assistant Researcher:
Juthamas Phadungsombat M.S.C.
(Microbiology)

Narinee Srimark M.S.C. (Public Health)

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 チクングニアウイルス抗原検出キットの性能評価

デングワクチン寄附研究部門

BIKEN Endowed Department of Dengue Vaccine Development

一般財団法人阪大微生物病研究会から大阪大学微生物病研究所への寄附により、2011年度からタイ王国のマヒドン大学熱帯医学部内に、デングワクチン（阪大微生物病研究会）寄附研究部門が6年契約で発足しました。本年度が最終年度となります。

小西 英二 寄附研究部門教授

Endowed chair prof. Eiji Konishi



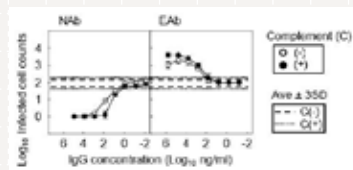
Profile

1980年神戸大学大学院医学研究科博士課程修了（医学博士）。神戸大学医学部助手、米国エール大学医学部客員研究員、神戸大学医学部准教授、神戸大学大学院保健学研究科准教授などを経て2011年より現職。

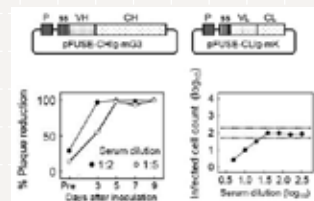
Publication

- (1) A mouse monoclonal antibody against dengue virus type 1 Mochizuki strain targeting envelope protein domain II and displaying strongly neutralizing but not enhancing activity. Yamanaka A., et al. *J Virol.* (2013) 87(23): 12828-37.
- (2) A review of successful flavivirus vaccines and the problems with those flaviviruses for which vaccines are not yet available. Ishikawa T. et al., *Vaccine.* (2014) 32 (12):1326-37
- (3) Expression of enhancing-activity-free neutralizing antibody against dengue type 1 virus in plasmid-inoculated mice. Yamanaka A., et al. *Vaccine* (2015) Nov 9;33(45):6070-7.

デング熱は熱帯地域の蚊媒介性疾患です。ところが近年、温帯地域であるヨーロッパや日本においても国内伝播が報告されるに至り、今や世界規模の感染症と言っても過言ではありません。リスク人口は39億人と推定され、毎年約4億人が感染し、そのうち約1億人が発症します。ワクチン開発は急務の課題ですが、世界で唯一ライセンスを受けたサノフィ社のワクチンは、その効力が十分とは言えません。デングワクチン接種により中和抗体が誘導されても、共に誘導される感染増強抗体によりその中和活性が抑制されてしまいます。従って、ワクチン効力を最大限に生かすためには、この増強抗体の産生を最小化したワクチン抗原を設計する必要があります。当研究部門では、増強抗体を誘導せず中和抗体のみを誘導する抗原を開発しました。多くのワクチン戦略に普遍的に適用できると期待されます。



増強抗体を誘導せず中和抗体のみを誘導する抗原の開発に貢献したのは、デング1型ウイルスを抗原として作製された、増強活性のみを示すマウスモノクローナル抗体（EAb）である（右パネル）。この抗体が標的とする抗原上のエピトープを改変することにより、増強抗体の誘導を抑制できた。一方、中和活性のみを示す抗体（NAb）も得られた（左パネル）。NAbを多く誘導する抗原は、より安全で効果的なワクチンに貢献すると考えられ、標的となるエピトープを解析中である。



中和抗体のみをもたらず戦略に、抗体発現型ワクチンがある。左図NAbのハイブリドーマ細胞からH鎖およびL鎖のFab領域の遺伝子を増幅し、抗体発現ベクター pFUSEに挿入した。構築された2種類（H鎖・L鎖）のプラスミドをマウスに接種すると、3日目以降に中和抗体が血中に現れた（左グラフ）。そして、この抗体には増強活性は認められなかった（右グラフ）。通常のワクチン戦略は能動免疫を導くため、誘導される抗体のコントロールは困難であるが、抗体発現型ワクチンにはその問題が生じない。中和抗体は少なくとも3か月維持されて、持続性も示された。

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同で「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://tmtc.biken.osaka-u.ac.jp/intention/index.html>



BIKEN次世代ワクチン協働研究所

BIKEN Innovative Vaccine Research Alliance Laboratories

Staff



所長：山西 弘一（特任教授）

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
山西特任教授をはじめプロジェクトのメンバーが揃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利用できる機器も設置されている。

BIKEN次世代ワクチン協働研究所

ワクチン創成プロジェクト

Vaccine Creation Project

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。

Profile

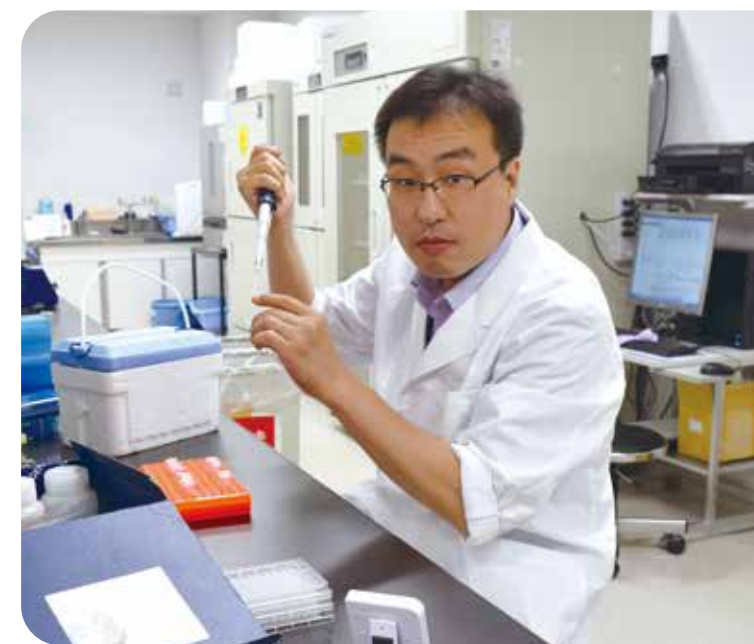
2004年大阪大学大学院薬学研究科修了、博士(薬学)号取得。国立医薬品食品研究所、大阪大学臨床医工学融合研究教育センターを経て2012年より大阪大学大学院薬学研究科准教授。2015年より現職。

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。



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。

ワクチンは体にそなわる免疫の仕組みを利用した病気の予防法で、あらかじめ人工的に免疫反応を誘導しておくことで感染症に対する抵抗力をつけることが出来ます。ワクチン動態プロジェクトでは、感染症のみならず、がんや自己免疫疾患の治療にも有効なT細胞の活性化誘導に優れた新しいワクチンの実現を目指して、T細胞エピートプ、抗原提示細胞、アジュバントについて研究を進めています。

BIKEN次世代ワクチン協働研究所

ワクチン動態プロジェクト

Vaccine Dynamics Project

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) IL-10-producing CD4⁺ T cells negatively regulate fucosylation of epithelial cells in the gut. Goto Y., et al. *Sci. Rep.* (2015) 5:15918.
- (2) Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. Goto Y., et al. *Science* (2014) 345 (6202):1254009.
- (3) 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.
- (4) Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis. Obata T., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* (2010) 107(16):7419-24.

Profile

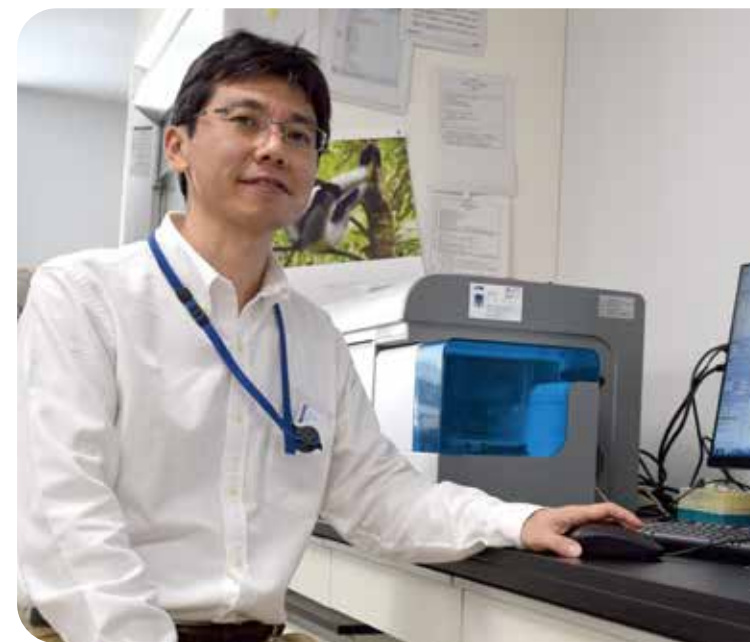
1999年浜松医科大学医学部卒業、2006年博士号取得(医学博士)。浜松医科大学医学部助手、ワシントン大学(セントルイス)医学部博士研究員、微生物病研究所特任研究員、特任助教、(独)医薬基盤研究所研究員、大阪大学免疫学フロンティア研究センター助教を経て2015年より現職。

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⁺ T cells. Aoshi T., et al. *Immunity* (2008) Sep 19;29(3):476-86.

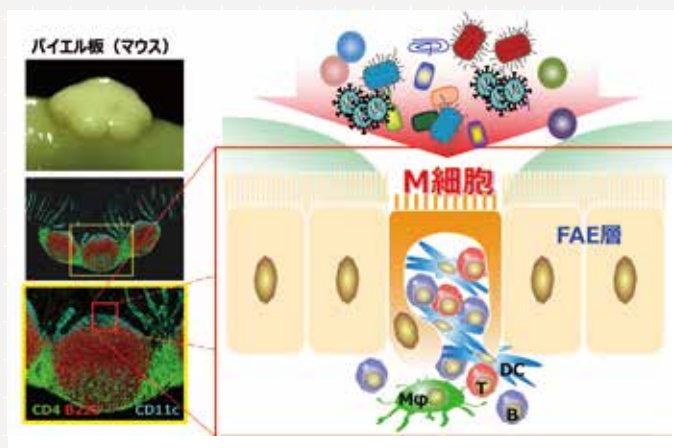
青枝 大貴 特任准教授

SA Assoc. prof. Taiki Aoshi



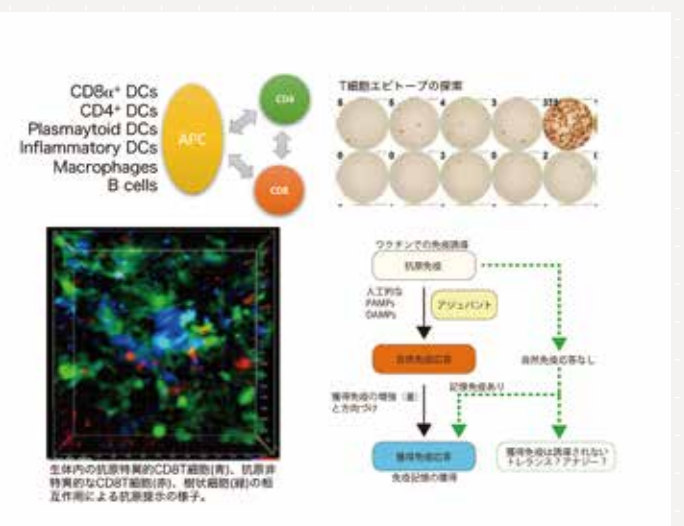
腸管などの粘膜には、リンパ球が集積する二次リンパ組織が存在し、粘膜面から直接抗原を取り込み免疫応答を活性化する機構がそなわっています。この抗原取り込みを担うのがM細胞という細胞です。M細胞は取り込みに特化した特殊な上皮細胞で、取り込んだ抗原を免疫細胞に呈示することで粘膜免疫応答を始動します。このM細胞の抗原取り込みに関する分子メカニズムを明らかにすれば、粘膜免疫を利用した治療法の開発が期待されます。研究室では、M細胞をターゲットにした粘膜ワクチンや粘膜アジュバントの開発を目指して研究を進めています。

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展開しています。



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(エピートプ)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ートプの網羅的解析を行い、T細胞による免疫応答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分子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、ワクチンによる免疫応答をより増強するアジュバントにも着目し、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なく。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展開しています。



感染動物実験施設

Animal Resource Center for Infectious Diseases

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同し、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トランス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。

Staff

施設長：伊川 正人（教授）
助 教：佐藤 裕公
助 教：藤原 祥高（兼）
助 教：宮田 治彦（兼）
助 教：森 雅志（兼）
特任助教：浄住 大慈（兼）
招聘准教授：磯谷 綾子

	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



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。

感染症DNAチップ開発センター

DNA-chip Development Center for Infectious Diseases

Staff

センター長：野島 博（教授）（兼）
准 教 授：藪田 紀一（兼）
助 教：奥崎 大介

感染症 DNA チップ開発センターは、DNA マイクロアレイ技術を感染症・生体防御機構研究に応用することを目的として 2004 年に設立されました。センターでは、下記の受託解析支援のみでなく、機器の使用説明会や講習会をはじめ、研究者に対する様々な解析支援を行っています。それとともに、下記の研究開発を行っています。

(A) 受託解析支援

- (1) DNA マイクロアレイ解析システムを用いた遺伝子発現パターン解析
- (2) nCounter Analysis System (米国 NanoString Technologies) を用いた遺伝子解析
- (3) 質量分析器 (MS) を用いたタンパク質発現解析
- (4) 次世代シーケンサーを用いた遺伝子発現解析
- (5) IPA、NextBio などのデータマイニングツールを用いたデータ解析支援

(B) 研究開発

自己免疫疾患（血管炎など）に罹患した患者由来の mRNA を対象とした DNA マイクロアレイ解析を行い、患者特異的に転写誘導される複数の遺伝子を見出しました。使用した IPA や NextBio などの最新のデータ解析ソフトウェアは、バイオインフォマティクスの専門的知識がなくても、網羅的解析で得られた膨大なデータから疾患特異的な遺伝子を探索できる有効なツールです。



DNA microarray



nCounterSystem



次世代シーケンサー HiSeq

Publication

- (1) IFI27 Is a Useful Genetic Marker for Diagnosis of Immunoglobulin A Nephropathy and Membranous Nephropathy Using Peripheral Blood. Nagasawa Y., et al. *PLoS One*. 2016 Apr 21;11(4):e0153252.
- (2) Interleukin-18-deficient mice develop dyslipidemia resulting in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis. Yamanishi K., et al. *Transl Res*. 2016 Mar 19.
- (3) Microarray and whole-exome sequencing analysis of familial Behçet's disease patients. Okuzaki D., et al. *Sci Rep*. 2016 Jan 20;6:19456. doi: 10.1038/srep19456.
- (4) CAWS administration increases the expression of interferon gamma and complement factors that lead to severe vasculitis in DBA/2 mice. Nagi-Miura N., et al. *BMC Immunol*. 2013 Sep 24;14(1):44.
- (5) Ficolin-1 is up-regulated in leukocytes and glomeruli from microscopic polyangiitis patients. Muso E., et al. *Autoimmunity*. 2013 Dec;46(8):513-24.

感染症学免疫学融合プログラム推進室

Office of Combined Program on Microbiology and Immunology

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。



村上 良子 准教授

研究推進グループ

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・免疫学の活性化を図っています。

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。



あわじしま感染症・免疫フォーラムの様子



淡路夢舞台国際会議場



研究業績報告会



研究業績発表会学術賞受賞の皆さん

研究プロジェクト

免疫不全疾患研究分野を兼任し、PNH（発作性夜間ヘモグロビン尿症）グループのリーダーとして下記の研究を行っています。

- ・後天性 GPI 欠損症である発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の発症機序解明
- ・先天性 GPI 欠損症の原因遺伝子同定と発症機序の解明

（研究内容詳細は免疫不全疾患研究分野ページ及び HP 参照：<http://igd.biken.osaka-u.ac.jp>）

Publication

(1) Pathogenic variants in PIGA cause intellectual disability with seizures and hypotonia. Makrythanasis P, et al. *Am. J. Hum. Genet.* (2016) 98:615-26.

(2) 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.

(3) Glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency caused by mutations in PIGA is associated with West syndrome and hyperphosphatasia with mental retardation syndrome. Chiyonobu T, et al. *J. Med. Genet.* (2014) 51:203-7.



藤井 穂高 准教授

藤田 敏次 助教

教育推進グループ

下記の業務を通して、感染症学・免疫学研究の融合を推進し、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. 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
2. 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



大学院生向け高度副プログラム講義

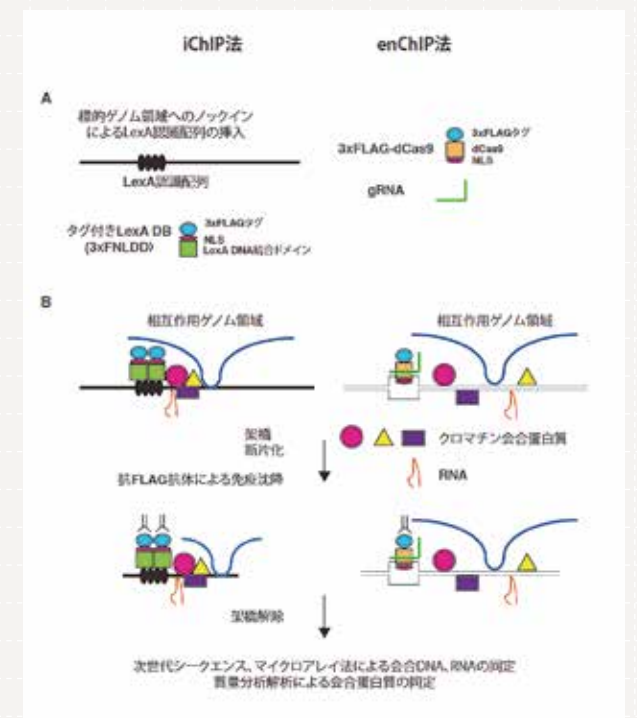


微研・IFReC合同説明会の様子

研究プロジェクト（ゲノム生化学研究グループ）

遺伝子座特異的 クロマチン免疫沈降法による ゲノム機能発現調節機構の 生化学的解析

転写やエピジェネティック制御などゲノムの機能発現は生命現象において本質的な役割を果たしています。ゲノム機能制御の分子機構を解明するためには、解析対象ゲノム領域の機能発現を制御する DNA 結合タンパク質やノンコーディング RNA、エンハンサーやサイレンサーなどの発現調節ゲノム領域を同定する必要があります。研究室では、特定のゲノム領域の結合分子の同定を可能にする遺伝子座特異的クロマチン免疫沈降法（iChIP 法、enChIP 法）を開発し、「遺伝子座特異的ゲノム生化学」という新しい研究分野を確立しました。これらの技術を用いて、ガン抑制遺伝子などの遺伝子発現制御や DNA 修復、抗原受容体組み替えといった、重要なゲノム機能制御の分子機序解明を目指し研究を展開しています。



Publication

(1) Efficient sequence-specific isolation of DNA fragments and chromatin by in vitro enChIP technology using recombinant CRISPR ribonucleoproteins. Fujita T, et al. *Genes Cells* (2016) 21:370-7.

(2) Identification of non-coding RNAs associated with telomeres using a combination of enChIP and RNA sequencing. Fujita T, et al. *PLoS One* (2015) 10:e0123387.

(3) Identification of proteins associated with an IFN γ -responsive promoter by a retroviral expression system for enChIP using CRISPR. Fujita T, et al. *PLoS One* (2014) 9: e103084.

共通施設
Common Research Facilities

中央実験室

教授 三木 裕明（室長）
准教授 東山 真二
講師 後藤 直久
助教 齊藤 一伸
特任助教（兼） 森松 美紀

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

放射性同位元素実験室

教授 三木 裕明（室長）
准教授 東山 真二

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¹³⁷Cs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。

共通施設
Common Research Facilities

感染症共同実験室

教授 塩田 達雄（室長）



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550㎡を有する3階建て、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、スクレイビー病原体まで多岐に渡っています。

微生物病研究所図書室は、本館1Fに設置されており、微生物学・免疫学を中心に、細胞学、遺伝学、組織学、発生学、生化学、薬理学、病理学、細菌学、腫瘍学など関連する分野の図書・学術雑誌を主に収集しています。中でも寄生虫学関係の蔵書は、他機関であまり所蔵されていないものも多く、学内外の多方面から利用されています。現在の蔵書数は6,800冊、独自定期購読の学術雑誌に加え、（財）阪大微生物病研究会より寄贈をうけた学術雑誌を配架しています。

図書室で所蔵している資料は、附属図書館のオンライン目録システムに登録されており、国立情報学研究所のILL（Interlibrary Loan）システムによって全国の大学の図書館との相互利用が可能になっています。図書室運営委員として教授2名、准教授2名が運営の任にあたり、職員1名が実際の実務を行っています。

庶務係／会計係／研究協力係／企画室／広報室

図書室

教授 飯田 哲也（室長）

事務部、研究支援

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

1950

1960

1967

1970

1980

1990

2000

2010

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 腴二

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。谷口腴二氏らの要請をうけ、本研究所設立のため20万円を寄付。



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

麻疹
ワクチン
開発
奥野 良臣

ウイルス由来
ガン遺伝子の
発見
豊島 久真男

自然免疫
システムの
解明
審良 静男

文部科学省共同利用・
共同研究拠点として
活動開始

マラリア
ワクチン
開発
堀井 俊宏

水痘
生ワクチン
開発
高橋 理明

吹田キャンパス に移転



移転当時の微生物病研究所

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出入りいただけます。



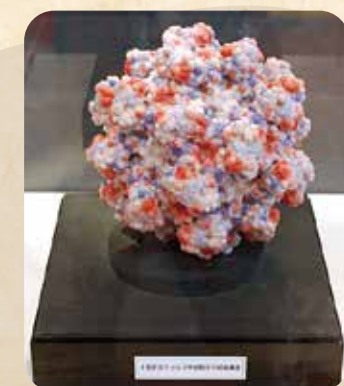
コッホの顕微鏡



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



谷口腴二教授使用の机

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 2015年度受賞者



第16回 関西グライコサイエンスフォーラム発表賞 1位		
平田 哲也	免疫不全疾患研究分野	2015.5.16
DGD Wiley Blackwell Prize 2015		
増子 大輔	遺伝子機能解析分野	2015.6.4
第67回 日本細胞生物学会大会若手優秀発表賞		
木戸屋 浩康	情報伝達分野	2015.7.1
第36回 日本炎症・再生医学会優秀演題賞		
木戸屋 浩康	情報伝達分野	2015.7.21
第52回 日本補体学会学術集会優秀賞		
村上 良子	免疫不全疾患研究分野	2015.8.21
The 10th Vascular Biology Innovation Conference 優秀賞		
木戸屋 浩康	情報伝達分野	2015.8.23
The 6th Molecular Cardiovascular conference II , Best Abstract Award		
木戸屋 浩康	情報伝達分野	2015.9.5
International Glycoconjugate Organization (IGO) Award 2015		
木下 タロウ	免疫不全疾患研究分野	2015.9.15
第43回 日本臨床免疫学会総会優秀ポスター賞		
日和 良介	免疫化学分野	2015.10.23
第9回 細菌学若手コロッセウム若手奨励賞		
中村 佳司	分子細菌学分野	2015.11.25
第9回 細菌学若手コロッセウム若手奨励賞		
石垣 佳祐	分子細菌学分野	2015.11.25



第36回日本炎症・再生医学会優秀演題賞
木戸屋浩康



血管生物医学若手優秀賞
山川大史



IGO Award 2015
木下タロウ



第52回 日本補体学会学術集会
優秀賞、村上良子

第68回 日本細菌学会関西支部総会若手研究者奨励賞		
西川 明芳	分子細菌学分野	2015.11.28
第68回 日本細菌学会関西支部総会若手研究者奨励賞		
石垣 佳祐	分子細菌学分野	2015.11.28
Ursula and Fritz Melchers Travel Award		
日和 良介	免疫化学分野	2015.12.1
BMB2015 若手優秀発表賞（第38回 日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会）		
向井 智美	分子遺伝研究分野	2015.12.4
BMB2015 若手優秀発表賞（第38回 日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会）		
Gun-hee Lee	免疫不全疾患研究分野	2015.12.4
血管生物医学若手優秀賞		
山川 大史	情報伝達分野	2016.3.5
第5回 細胞競合コロキウム優秀ポスター賞		
大倉 寛也	発癌制御研究分野	2016.3.17
第89回 日本細菌学会総会優秀発表賞		
石垣 佳祐	分子細菌学分野	2016.3.23

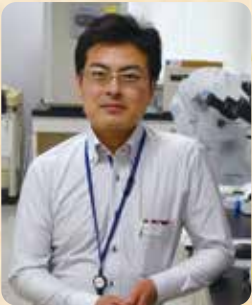
Highly cited researchers 2015



審良 静男
自然免疫学分野



山本 雅裕
感染症態分野



佐藤 慎太郎
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

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
合計	109	44	52	4	209

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 	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催

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



WPI Osaka University
iFReC

免疫学フロンティア研究センター



BIKEN

(財) 阪大微生物病研究会

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。

LIFE at 微研

ソフトボール大会

各ラボ真剣！



松浦所長



微研部員会

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。

新人歓迎会

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。

現在の研究室にきた経緯は？

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、腫瘍の血管ができていく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て、いま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

現在の研究室にきた経緯は？

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、興味のある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きました。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て、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。

※モノサイト（単球）

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。



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（谷口奨学生※）。

※（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金制度。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達へ600人以上が支援を受けてきた。



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あります。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。

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の交流もあり、人にもテーマにも恵まれた研究生生活を過ごっています。

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、研究室の雰囲気にな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。

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とのっていて、自分としてはとても満足した研究生生活をすごしています。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ちますし、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きます。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たいと思います。



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(H28.10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、慶応大学助教、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、パスツール研究所など

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 (2016年4月現在)

職員

職名	人数
教授	16
寄附研究部門教授	1
特任教授	4
准教授	16
特任准教授	8
講師	1
特任講師	3
助教	26
寄附研究部門助教	1
特任助教	5
教務職員	3
技術職員	15
事務職員	20
特任研究員	37
事務・技術補佐員	42

総計 198

大学院学生

	①	②	③
医学系研究科	43	0	6
理学研究科	0	4	9
薬学研究科	0	4	0
歯学研究科	2	0	0
生命機能研究科	19	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	2
研究生	3
日本学術振興会特別研究員 (PD)	12
日本学術振興会外国人特別研究員 (PD)	1

BUILDING AREA 敷地・建物



①本館 (左)
⑪最先端感染症
研究棟 (右)

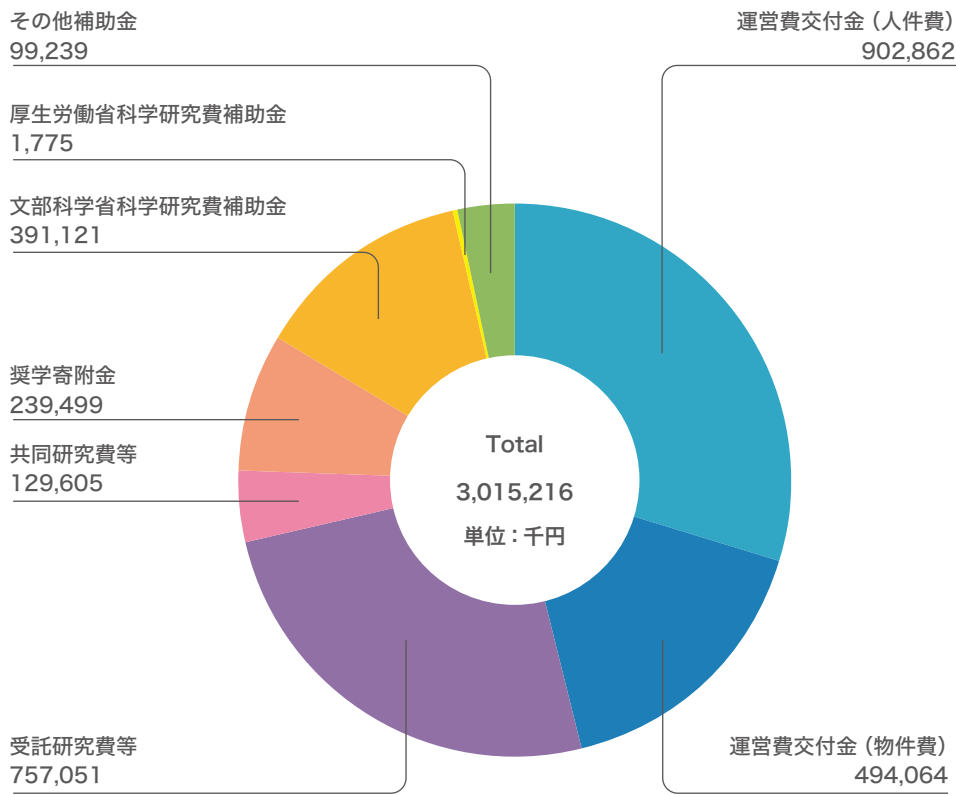


⑦感染症共同実験室 (奥)
⑤⑥感染動物実験施設 (左、手前)



②南館

ACCOUNTS 決算



敷地		36,036㎡
建物		建面積 8,702㎡ 延面積 39,945㎡

建物名称	階数	建面積 (㎡)	延面積 (㎡)
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



- | | | |
|-------------------|-----------|-----------|
| ① 微生物病研究所 | ④ 医学系研究科 | ⑦ 本部事務機構 |
| ② 免疫学フロンティア研究センター | ⑤ 生命機能研究科 | ⑧ 産業科学研究所 |
| ③ 工学研究科 | ⑥ 医学部附属病院 | ⑨ 歯学部附属病院 |



- 電車**
阪急電車千里線 北千里駅下車 徒歩12分
- モノレール**
大阪モノレール彩都線 阪大病院前駅下車 徒歩20分
- バス**
- ・阪急バス
千里中央発 「小野原東行」、「豊川駅行」又は「富士火災行」
阪大口下車 徒歩5分
 - ・阪急バス
千里中央発 「阪大本部前行」又は「茨木美穂ヶ丘行」
阪大本部前下車 徒歩12分
 - ・近鉄バス
阪急茨木市駅発 「阪大本部前行」(JR茨木駅経由)
阪大本部前下車 徒歩12分



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）

