



国立大学法人 大阪大学 微生物病研究所

2019-2020



発行>
大阪大学微生物病研究所企画広報推進室

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
Tel 06-6879-8357
e-mail biken-pr@biken.osaka-u.ac.jp

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

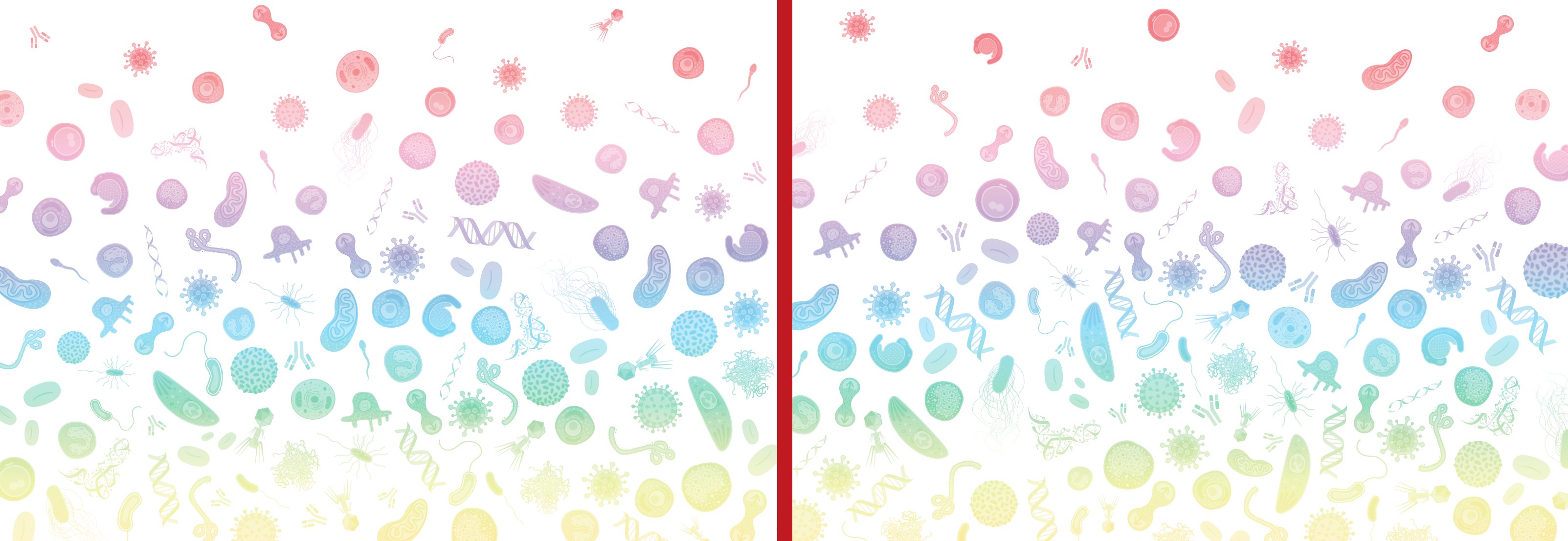


RIMD

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



2019-2020





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。



Contents

● 組織図	4
● 感染機構研究部門	6
分子細菌学分野	
ウイルス感染制御分野	
分子ウイルス分野	
感染病態分野	
感染微生物分野	
高等共創研究院	
● 生体防御研究部門	16
分子免疫制御分野	
免疫化学分野	
● 環境応答研究部門	20
遺伝子生物学分野	
発癌制御研究分野	
情報伝達分野	
細胞制御分野	
生体統御分野	
● 遺伝情報実験センター	30
遺伝子機能解析分野	
ゲノム情報解析分野	
感染症メタゲノム研究分野	
ゲノム解析室	
● 難治感染症対策研究センター	38
細菌感染分野	
ウイルス免疫分野	
● 感染症国際研究センター	41
臨床感染症学研究グループ	
新興ウイルス感染症研究グループ	
病原微生物資源室	
● 老化制御研究センター	44
● 寄附研究部門	46
薮本難病解明寄附研究部門	
マラリアワクチン開発寄附研究部門	
● 海外研究拠点 日本・タイ感染症共同研究センター	50
タイ保健省拠点・細菌感染部門	
タイ保健省拠点・ウイルス感染部門	
国内拠点・薬剤耐性菌部門	
国内拠点・感染症治療薬開発部門	
大阪・マヒドン感染研究センター	
● BIKEN次世代ワクチン協働研究所	56
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	60
● 企画広報推進室	61
● 共通施設	62
● About RIMD	64
● LIFE at 微研	72
● 微研で学びたい学生の皆さんへ	74

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

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

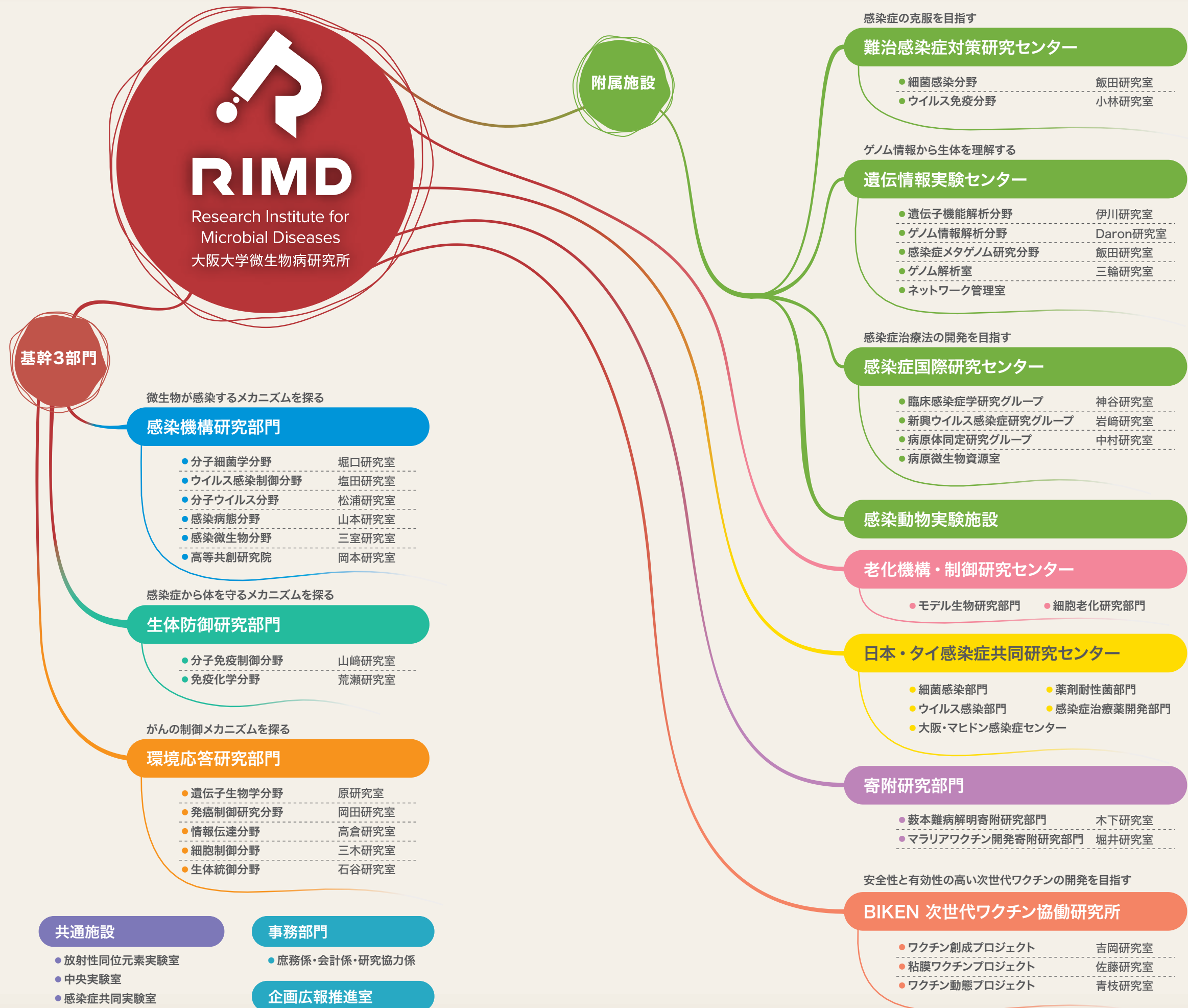
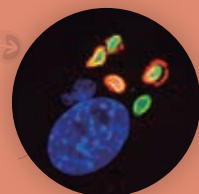
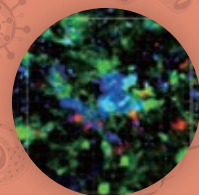
松浦 善治

Y. Matsura

Organization

組織図

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。



感染機構研究部門

分子細菌学分野

Department of Molecular Bacteriology

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

Staff

助教：平松 征洋／特任研究員：西田 隆司／
大学院 修士課程 1・博士課程 2

堀口 安彦 教授

Prof. Yasuhiko Horiguchi

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 Eukaryotic Host Factor 14-3-3 Inactivates Adenylate Cyclase Toxins of *Bordetella bronchiseptica* and *B. parapertussis*, but not *B. pertussis*. Fukui-Miyazaki A., et al. *mBio* (2018) 9:49–15.
- (2) Ectopic Expression of O Antigen in *Bordetella pertussis* by a Novel Genomic Integration System. Ishigaki K., et al. *mSphere* (2018) 3:e00417–17–11.
- (3) Protective effects of in vivo-expressed autotransporters against *Bordetella pertussis* infection. Suzuki K., et al. *Microbiology and Immunology* (2017) 61:371–379.
- (4) The bvg-repressed gene btrA, encoding biofilm-associated surface adhesin, is expressed during host infection by *Bordetella bronchiseptica*. Nishikawa S., et al. *Microbiology and Immunology* (2016) 60:93–105.
- (5) Detection of genes expressed in *Bordetella bronchiseptica* colonizing rat trachea by in vivo expressed-tag immunoprecipitation method. Abe H., et al. *Microbiology and Immunology* (2015) 59:249–261.
- (6) Polymorphisms influencing expression of dermonecrotic toxin in *Bordetella bronchiseptica*. Okada K., et al. *PLoS ONE* (2015) 10:e0116604.

●病原体微生物の感染機序を明らかにする

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

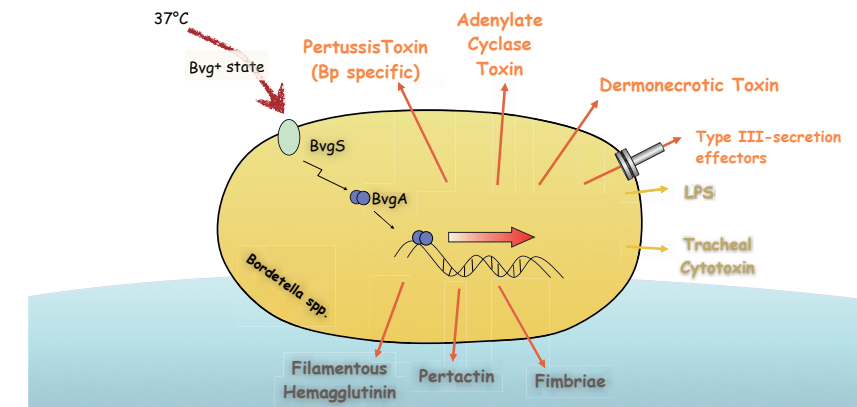
●病態原因としての細菌毒素の機能を明らかにする

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、毒性を発するの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。

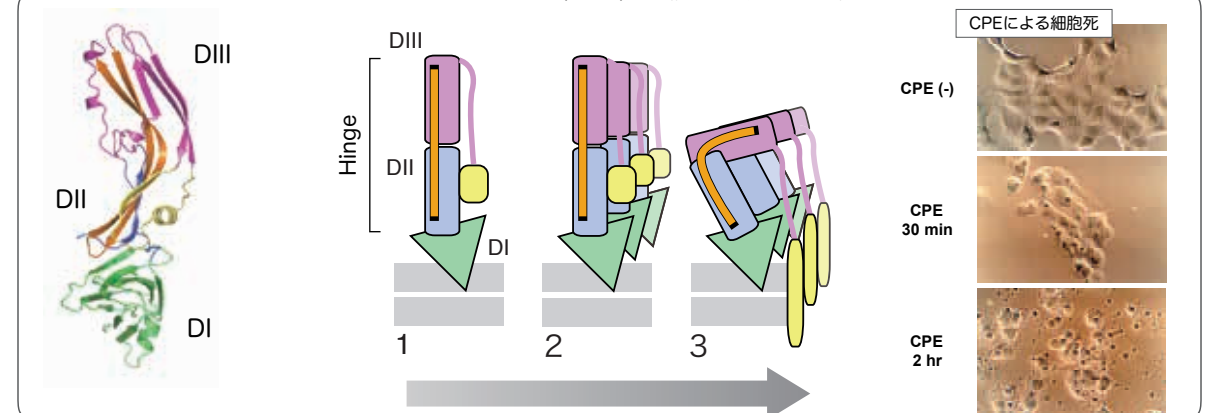
細菌毒素の持つ多機能性や強い毒性の分子レベルの背景を知るために、研究室では、細菌毒素タンパク質の構造と機能の解析や、その受容体同定により得られた情報をもとに、細菌感染病態の発生メカニズムを明らかにするべく研究を行っています。

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。

ボルデテラ属細菌の病原因子



ウエルシュ菌エンテロトキシン (CPE) の構造と膜孔形成機序



感染機構研究部門

ウイルス感染制御分野

Department of Viral Infections

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

Staff

准教授：中山 英美／
学部生 1・大学院 博士課程 1

塩田 達雄 教授

Prof. Tatsuo Shioda

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) Naturally Occurring Mutations in HIV-1 CRF01_AE Capsid Affect Viral Sensitivity to Restriction Factors. Nakayama E.E., et al., *AIDS Res Hum Retroviruses*. (2018) doi:10.1089/AID.2017.0212.
- (2) SL1 revisited: functional analysis of the structure and conformation of HIV-1 genome RNA. Sakuragi S., *Retrovirology*. 2016 Nov 11;13(1):79.
- (3) Genome-wide association study of HIV-related lipotrophy 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 TRIM5a in vivo. Nakayama E.E., et al. *AIDS*. (2015) Sep 10;29(14):1733-43.
- (5) A Single-Nucleotide Polymorphism in ABCG4 Is Associated with Tenofovir-Related Beta2-Microglobulinuria in Thai Patients with HIV-1 Infection. Likanonsakul S., et al. *PLoS One* (2016) Jan 25;11(1):e0147724.
- (6) Novel mutant human immunodeficiency virus type 1 strains with high degree of resistance to cynomolgus macaque TRIMCyp generated by random mutagenesis. Sultana T., et al. *J Gen Virol*. (2016) Apr;97(4):963-76. a

●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。

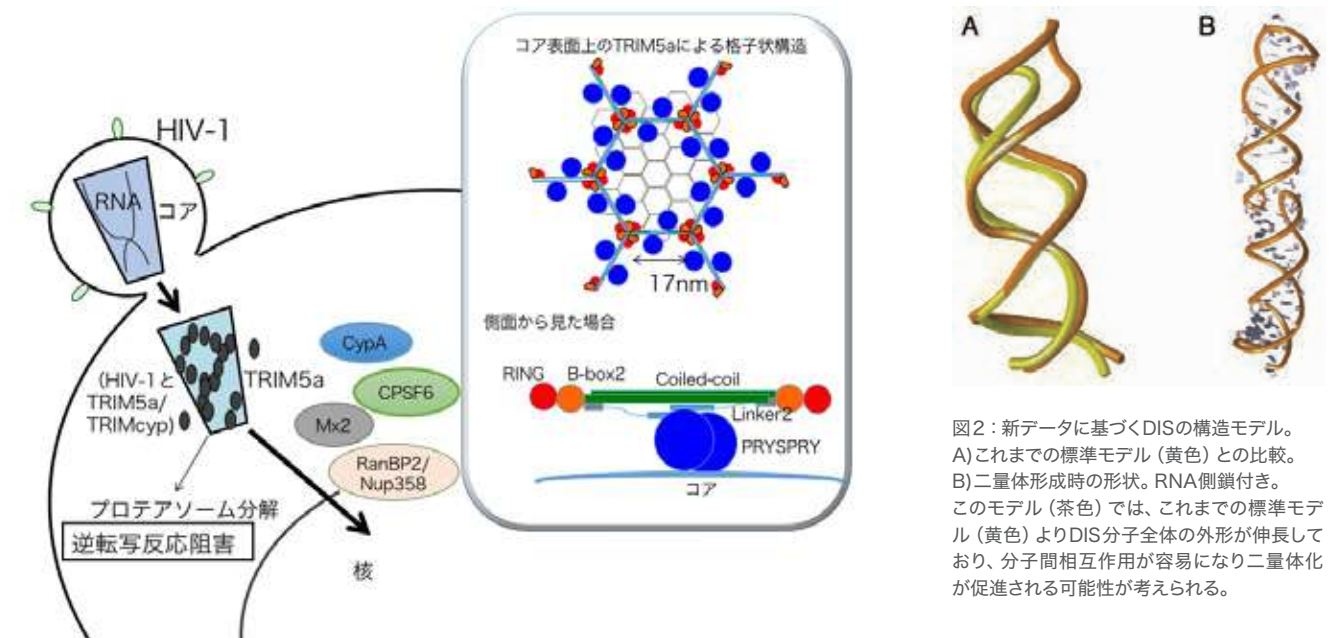


図1：HIV感染初期過程を制御する宿主因子

感染機構研究部門

分子ウイルス分野

Department of Molecular Virology

ウイルスは我々よりも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。

Staff

准教授：前田 裕輔／
准教授：福原 崇介／
助教：小野 慎子／
大学院 修士課程 3・博士課程 6

松浦 善治 教授

Prof. Yoshiharu Matsuura

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) Infection with flaviviruses requires BCLXL for cell survival. Suzuki T., et al., *PLoS Pathog.* (2018) 14(9):e1007299.
- (2) Characterization of SPP inhibitors suppressing propagation of HCV and protozoa. Hirano J et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Dec 12;114(50):E10782-E10791.
- (3) Host-derived apolipoproteins play comparable roles with viral secretory proteins Erns and NS1 in the infectious particle formation of Flaviviridae. Fukuhara T et al., *PLoS Pathog.* 2017 Jun 23;13(6):e1006475.
- (4) Characterization of miR-122-independent propagation of HCV. Ono C, et al. *PLoS Pathog.* 2017 May 11;13(5):e1006374.
- (5) 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.
- (6) 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.

●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癌の発症率は依然として高く、ウイルスがいなのはどうして発癌するのか、そのメカニズムは分かっていません。

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

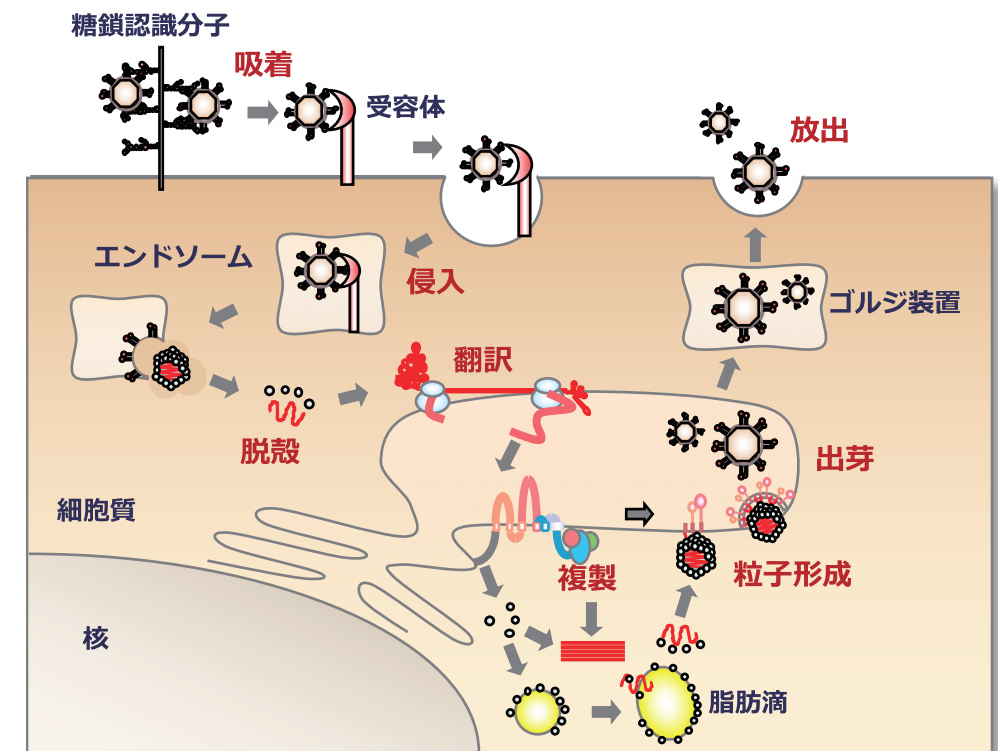
これまでに、HCVのコアタンパク質がウイルス粒子の形成だけでなく、脂肪肝や肝細胞癌の発症に関与することや、宿主側の分子シャペロンやアポリポタンパク質がウイルスの複製や粒子形成にそれぞれ関与することを明らかにしました。

これらの分子機構の解析により、HCVの感染や増殖機構が明らかになり、宿主側の因子を標的にした抗ウイルス剤や、肝癌の発症を予防できる薬の開発も可能になると考えられます。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



感染機構研究部門

感染病態分野

Dept of Immunoparasitology

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

Staff

准教授：笹井 美和／助教：MA JISU／
特任研究員：岡本 将明／
大学院 博士課程 I

山本 雅裕 教授

Prof. Masahiro Yamamoto

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) Inducible Nitric Oxide Synthase Is a Key Host Factor for *Toxoplasma* GRA15-Dependent Disruption of the Gamma Interferon-Induced Antiparasitic Human Response. Bando H., et al. *MBio*. (2018) 9(5).
- (2) Essential role for GABARAP autophagy proteins in interferon-inducible GTPase-mediated host defense. Sasai M., et al., *Nat Immunol*. (2017) 18 (8):899-910.
- (3) 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.
- (4) RabGDI α 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.
- (5) 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.
- (6) 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.

●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。

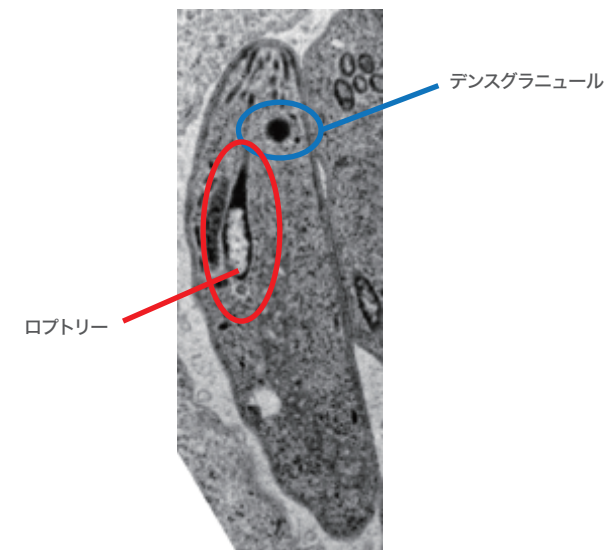


図1：トキソプラズマ原虫
デンスグラニール（青丸）とロプトリー（赤丸）から
病原性のタンパク質が分泌される

●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。

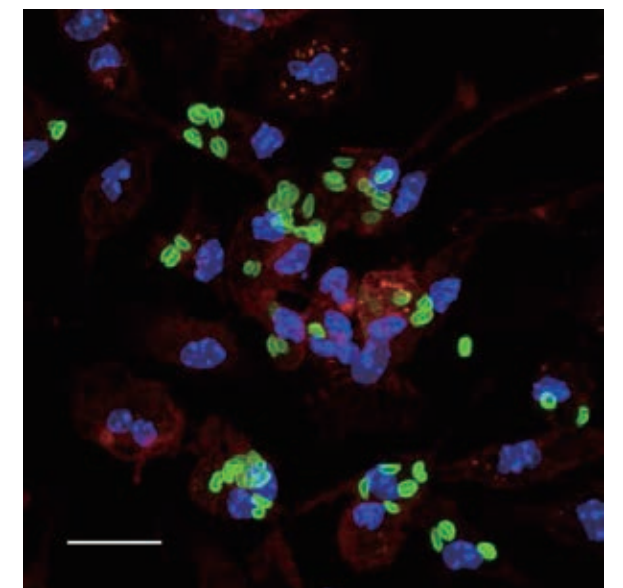


図2：マクロファージ（赤）内で増えるトキソプラズマ（緑）

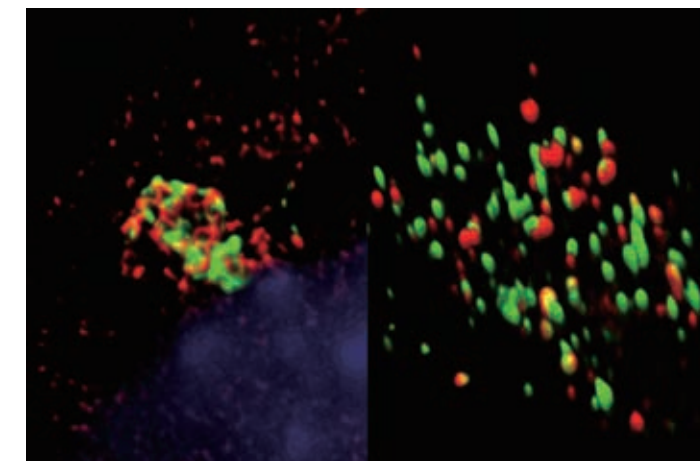


図3：細胞内では、病原体感染時に効率よく免疫反応が誘導されるよう、抗病原体分子が均一に配置されている抗病原体分子GBP1（緑）はGate-16（赤）依存的に細胞内に均一に「遍」在する（写真右）。細胞に変異型Gate-16を遺伝子導入するとGBPが均一に分散せず細胞内に「偏」在し、適切な免疫反応が誘導されない。

感染機構研究部門

感染微生物分野

Department of Infection Microbiology

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

Staff

助教：大坪 亮太／
特任研究員：眞田 貴人／
特任研究員：木下 遼／
招聘研究員：Phawinee Subsomwong
修士課程2

三室 仁美 准教授

Assoc. Prof. Hitomi Mimuro

2004年博士号（医学）取得。東京大学医科学研究所助手、講師を経て2011年より准教授。2017年大阪大学微生物病研究所病原微生物分野准教授。

Publication

- (1) Shigella effector IpaH4.5 targets 19S regulatory particle subunit RPN13 in the 26S proteasome to dampen cytotoxic T lymphocyte activation. Otsubo R., et al. *Cell Microbiol.* (2018) e12974
- (2) Characterization of morphological conversion of Helicobacter pylori under anaerobic conditions. Hirukawa S., et al. *Microbiol. Immunol.* (2018) 62(4):221-28
- (3) Epigenetic silencing of miR-210 increases the proliferation of gastric epithelium during chronic Helicobacter pylori infection. Kiga K., et al. *Nat. Commun.* (2014) 5:4497
- (4) The immune receptor NOD1 and kinase RIP2 interact with bacterial peptidoglycan on early endosomes to promote autophagy and inflammatory signaling. Irving A.T., et al., *Cell Host Microbe.* (2014) 15(5):623-35

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



感染機構研究部門

高等共創研究院

Institute for Advanced Co-Creation Studies

私たちは、肝臓で増殖するC型肝炎ウイルスやB型肝炎ウイルス、蚊媒介性の日本脳炎ウイルスやデングウイルス等の病態発症機構の解明を目指しています。これらのウイルスがヒトに感染し、種々の疾患を引き起こすメカニズムは不明な点が多く残されています。これらを解き明かすため、最新の分子生物学や動物モデルを駆使しながら多様な角度から研究を展開し、ヒトとウイルスとの攻防の全容解明を目指します。

Staff

助教：鈴木 達也

岡本 徹 教授

Prof. Toru Okamoto

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

Publication

- (1) USP15 Participates in Hepatitis C Virus Propagation through Regulation of Viral RNA Translation and Lipid Droplet Formation. Kusakabe S. & Okamoto T. et al., *J Virol.* 2019 Mar 5; 93(6). pii:e01708-18
- (2) Infection with flaviviruses requires BCLXL for cell survival. Suzuki T. & Okamoto T., et al. *PLoS Pathog.* 2018 Sep 27; 14(9):e1007299.
- (3) Characterization of SPP inhibitors suppressing propagation of HCV and protozoa. Hirano J. & Okamoto T., et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017 Dec 12; 114(50):E10782-E10791.
- (4) TRC8-dependent degradation of hepatitis C virus immature core protein regulates viral propagation and pathogenesis. Aizawa S. & Okamoto T., et al. *Nat. Commun.* 2016 May 6; 12(5): e1005610

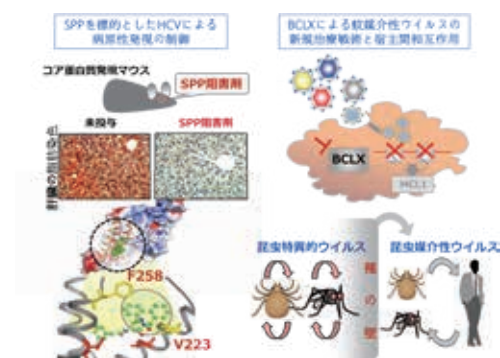
●肝炎ウイルス感染における肝疾患発症のメカニズムの解明

C型肝炎ウイルス（HCV）は人に持続感染し、脂肪肝や肝硬変、やがては肝癌を発症します。HCVは10個のウイルス蛋白質をコードしており、コア蛋白質はウイルスの粒子を形成します。また、コア蛋白質を肝臓で発現させたマウスは脂肪肝を経て肝癌を発症することから、コア蛋白質は肝疾患の発症にも関与していると考えられます。コア蛋白質は宿主のシグナルペプチドペプチダーゼ（SPP）によって切断されて成熟することが知られています。私たちはSPPによるコア蛋白質の成熟化はHCVの増殖や肝疾患発症に必須であることを見出しています。現在、SPPによるコア蛋白質の成熟がどのように肝疾患の発症に関与しているのかを研究しています。

●蚊媒介性ウイルスの伝播機構の解明と新しい治療法の開発

近年、ジカウイルスによる胎児の小頭症などの蚊媒介性フラビウ

イルスによる感染症が流行し、世界的に大きな問題になっています。蚊媒介性ウイルスは、ウイルスを持つ蚊がヒトを吸血することで伝播します。一般的にウイルスは宿主域が限定されますが、蚊媒介性ウイルスは蚊とヒトの両方で増殖できる特徴を持っています。蚊媒介性ウイルスが蚊とヒトを行き来する理由を解明し病態発症機構の解明に繋がりたいと考えています。



生体防御研究部門

分子免疫制御分野

Department of Molecular Immunology

分子免疫制御分野では、免疫受容体を介した異物認識機構解明をテーマに研究を進めています。特に、病原体や損傷自己成分を認識するレクチン受容体に着目し、我々の免疫系が様々な「危機」から体を守るメカニズムの解明を目指すと共に、効率的な免疫賦活化、並びに、過剰な免疫応答に伴う疾患の治療に繋げる努力を続けています。

Staff

助教：石川 絵里／助教：本園 千尋／
特任研究員：豊永 憲司／
特任研究員：陸 修遠／
大学院 修士課程 3・博士課程 9

山崎 晶 教授

Prof. Sho Yamasaki

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

Publication

- (1) Lipoteichoic acid anchor triggers Mincle to drive protective immunity against invasive group A Streptococcus infection. Imai T., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. (2018) 115:E10662-71.
- (2) Intracellular metabolite β -glucosylceramide is an endogenous Mincle ligand possessing immunostimulatory activity. Nagata M., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. (2017) 114:E3285-94.
- (3) Protein kinase D regulates positive selection of CD4(+) thymocytes through phosphorylation of SHP-1. Ishikawa E., et al. *Nat. Commun.* (2016) 7:12756.
- (4) C-type lectin receptor DCAR recognizes mycobacterial phosphatidyl-inositol mannosides to promote a Th1 response during infection. Toyonaga K., et al. *Immunity*. (2016) 45:1245-57.
- (5) Dectin-2 is a direct receptor for mannose-capped liparabinomannan of mycobacteria. Yonekawa A., et al. *Immunity*. (2014) 41:402-13.
- (6) C-Type lectin MCL is an FcR γ -coupled receptor that mediates the adjuvanticity of mycobacterial cord factor. Miyake Y., et al. *Immunity*. (2013) 38:1050-62.

●免疫受容体による異物認識機構と免疫応答

生体は、様々な外敵から宿主を守るため、様々な免疫受容体を獲得してきました。免疫受容体としては、迅速で単純な応答を惹起する自然免疫受容体、複雑な応答を誘導する獲得免疫受容体が知られていました。一方、近年、その中間的な性質を有する受容体、レクチン受容体ファミリーが明らかとなってきました。当分野では、レクチン受容体が「損傷自己」「非自己病原体」の双方を認識し、生体の「危機」を感知するセンサーとして働いていることを見出してきました（図1）。また、このファミリーに属するMincle(Clec4e)、MCL(Clec4d)、Dectin-2(Clec4n)、DCAR(Clec4b1)が遺伝子重複によってクラスターを形成し、共に結核菌を認識して免疫賦活に寄与する受容体群であることを見出しました（図2）。本分野では、新

規免疫受容体とリガンドの同定、その正常な認識機構の解明と破綻に基づく免疫疾患発症機序の理解、レクチン分子による異物認識の普遍的原理の解明を進めると共に、これらの研究成果に基づく新たな免疫賦活化、制御法の開発を目指し、以下のテーマを中心に研究を推進しています。

- 1) レクチン受容体による病原体・異常自己の認識機構とその意義の解明
- 2) T細胞抗原受容体を介する自己識別とそれに伴う機能調節機構の解明
- 3) 新規T細胞サブセットによる自己免疫疾患発症機序の解明

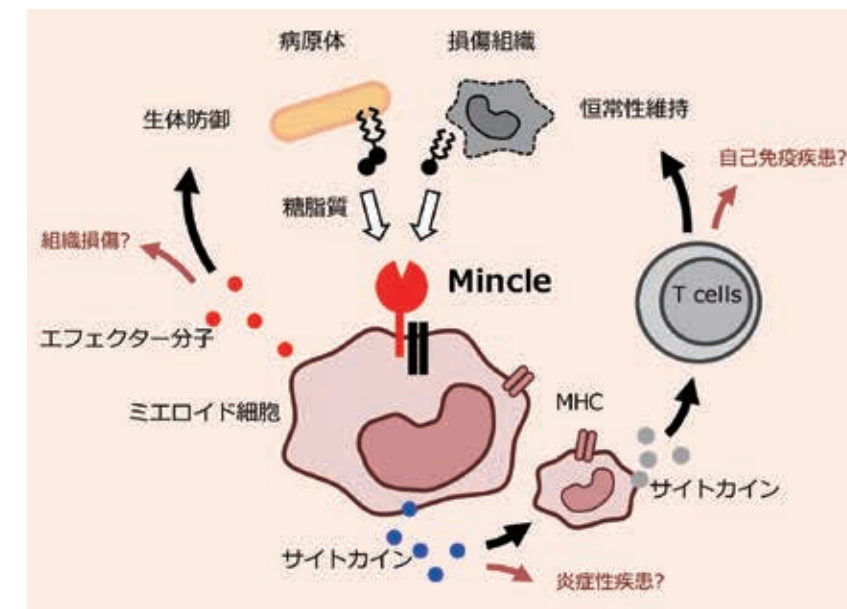
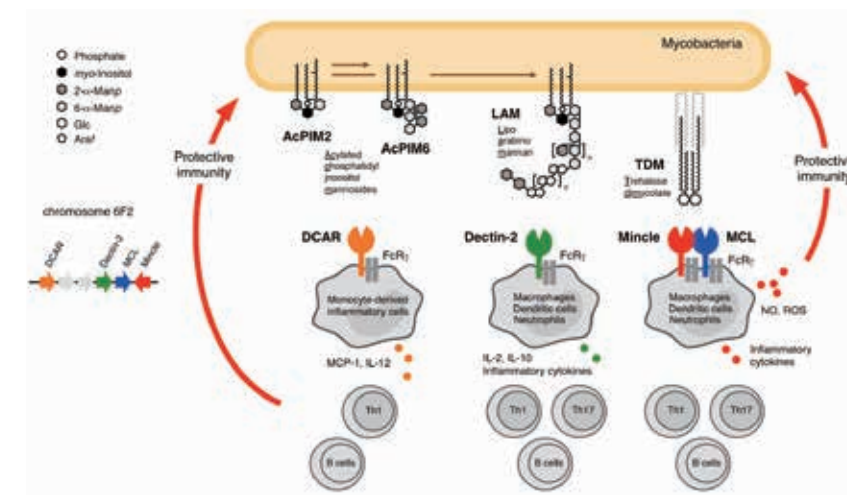


図1：Mincleによる異物認識と免疫応答



生体防御研究部門

免疫化学分野

Dept of Immunochemistry

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

Staff

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

荒瀬 尚 教授（兼）

Prof. Hisashi Arase

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) Immune evasion of *Plasmodium falciparum* by RIFIN via inhibitory receptors. Saito F et al. *Nature* (2017) 552:101–105. Saito F, et al.,
- (2) 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.
- (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.

●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に免疫反応を抑制します。病原微生物はこれを利用して、MHC様分子等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分子を認識したり、細菌プロテアーゼによって分解された抗体を認識したり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病原微生物に抵抗するために宿主側が獲得した対抗戦略と考えられます。研究室では、これらのペア型レセプターと病原微生物との攻防を解析し、病原体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）。

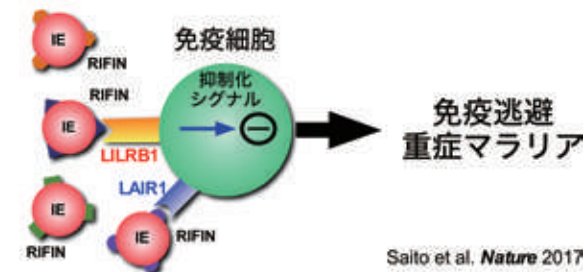


図1：熱帯熱マラリア原虫の免疫逃避機構

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。本研究室では、熱帯熱マラリア原虫の免疫逃避機構を解明し、それがマラリアの重症化に関わっていることを明らかにした (Saito et al. *Nature* 2017)。

●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れなかったミスフォールドタンパク質を結合して細胞表面に提示すること、さらにこのMHCとミスフォールドタンパク質の複合体が、正常抗原（セルフ）とは異なる「ネオセルフ」として自己抗体産生を誘導することを明らかにしました。MHCがミスフォールドタンパク質に結合しやすい型をしている自己免疫疾患の患者さんでは、病原体感染などによって誘導されたMHCがミスフォールドタンパク質と複合体を形成し、その結果、自己抗体の産生がおこり病態が現れると考えられます（図3）。現在はMHCとミスフォールドタンパク質の複合体と病態発症の関わりについてさらに解析を進めています。

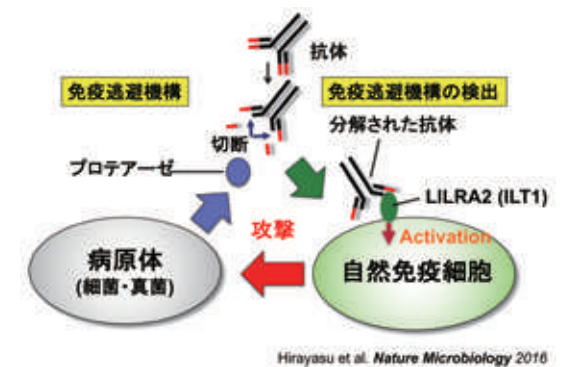


図2：活性化ペア型レセプター LILRA2による細菌感染防御機構
活性化ペア型レセプター LILRA2は細菌が産生するプロテアーゼによって分解された抗体を認識することによって、細菌感染の防御に関与している (Hirayasu et al. *Nat. Microbiol.* 2016)。

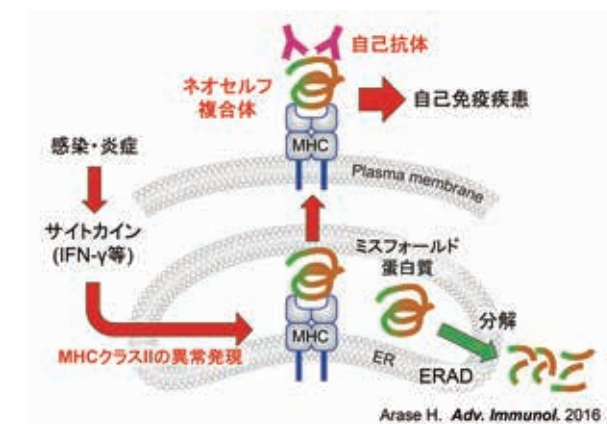


図3：ミスフォールドタンパク質/MHCクラスIIネオセルフ複合体による新たな自己免疫疾患発症機序

細胞内のミスフォールドタンパク質は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)。

環境応答研究部門

遺伝子生物学分野

Department of Molecular Microbiology

年をとるとなぜ病気にかかりやすくなるのでしょうか？ 私たちの細胞は異常を感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。

Staff

准教授：渡邊 すぎ子／助教：河本 新平／
特任研究員：脇田 将裕／
特任研究員：松平 竜之／
特任研究員：成川 恵／
大学院・博士課程 4

原 英二 教授

Prof. Eiji Hara

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) Downregulation of cytoplasmic DNases is implicated in cytoplasmic DNA accumulation and SASP in senescent cells. Takahashi A., et al. *Nat Commun.* (2018) 9(1):1249.
- (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.

●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事が期待されます。

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

さらに、大腸がんでも腸内細菌の分布が変化していることが最近わかってきました。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。

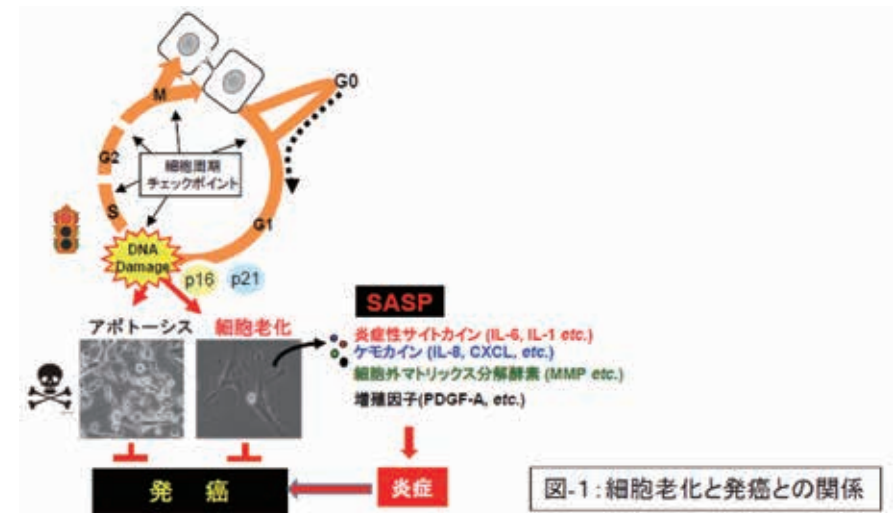


図1：細胞老化はアポトーシスと並び発がんを抑制する機構として働く一方で、SASPを介して炎症や発がんの原因にもなり得る。

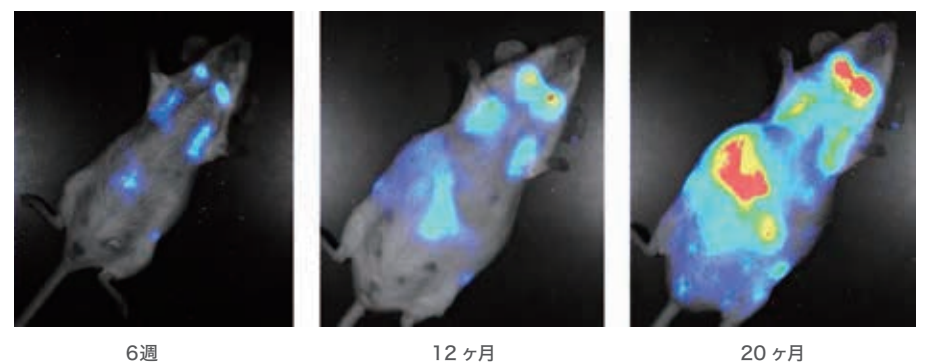


図2：発光タンパク質によりp16^{INK4a}の発現を生体内で可視化したマウス。加齢に伴いp16^{INK4a}を発現する細胞が体内各所で増加しており、細胞老化がおきているのがわかる。
(*Journal of Cell Biology* 186: 393-407. 2009 より転載)

環境応答研究部門

発癌制御研究分野

Department of Oncogene Research

がんは、細胞におけ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。

Staff

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

岡田 雅人 教授

Prof. Masato Okada

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) Structural basis for the assembly of the Ragulator-Rag GTPase complex. Yonehara R., et al. *Nature Commun* (2017) 8:1625
- (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

●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が期待され、現在さらなる解析を進めています。

●p18/RagulatorとmTOR栄養シグナルの分子機構

mTORは、細胞内において栄養や成長を担うシグナル伝達分子で、生体の様々な現象に関与しています。研究室ではp18と呼ばれるタンパク質がmTORを制御する分子群をつなぐアダプターのような役割をして、mTOR活性の調節に重要な役割を果たしていることを明らかにしました（図1）。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。

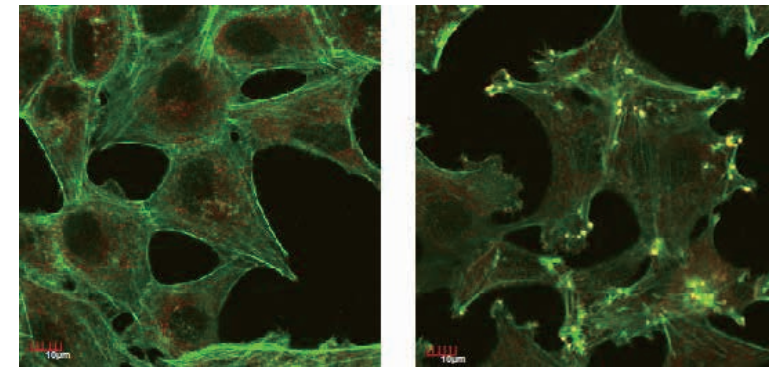


図1：Srcを活性化すると（右）通常の状態（左）に比べ細胞骨格であるアクチンの局在が変化し、形態変化と運動能亢進が誘導される。

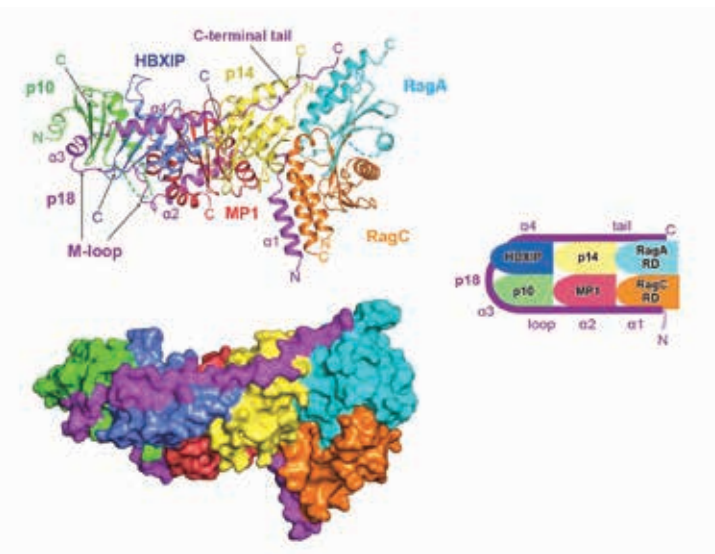


図2：mTORを制御するRagulator複合体タンパク質群の結晶構造

環境応答研究部門

情報伝達分野

Department of Signal Transduction

脳や腸管など我々の体の組織では、各々の組織環境のもと組織特異的幹細胞から適した組織細胞が分化し、正常な機能を持つ器官を形成します。この組織環境の基本をつくりだすのが血管であり、血管構築がなければ組織・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。

Staff

助教：木戸屋 浩康／准教授：内藤 尚道／
特任研究員：Jia Wei Zhen／
特任研究員：村松 史隆／
特任研究員：林 弓美子

高倉 伸幸 教授

Prof. Nobuyuki Takakura

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) Regnase-1-mediated post-transcriptional regulation is essential for hematopoietic stem and progenitor cell homeostasis. Kidoya H. et al., *Nat Commun.* (2019) 10 (1):1072.
- (2) TAK1 prevents endothelial apoptosis and maintains vascular integrity. Naito h., et al., *Dev Cell.* (2019) 48 (2):151-166.e7.
- (3) CD157 marks tissue-resident endothelial stem cells with homeostatic and Regenerative properties. Wakabayashi T., et al. *Cell Stem Cell* 22(3):384-397, 2018.
- (4) APJ regulates parallel juxtapositional alignment of arteries and veins in the skin. Kidoya H., et al. *Dev Cell* (2015) 33 (3):247-59.
- (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.

●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

●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。

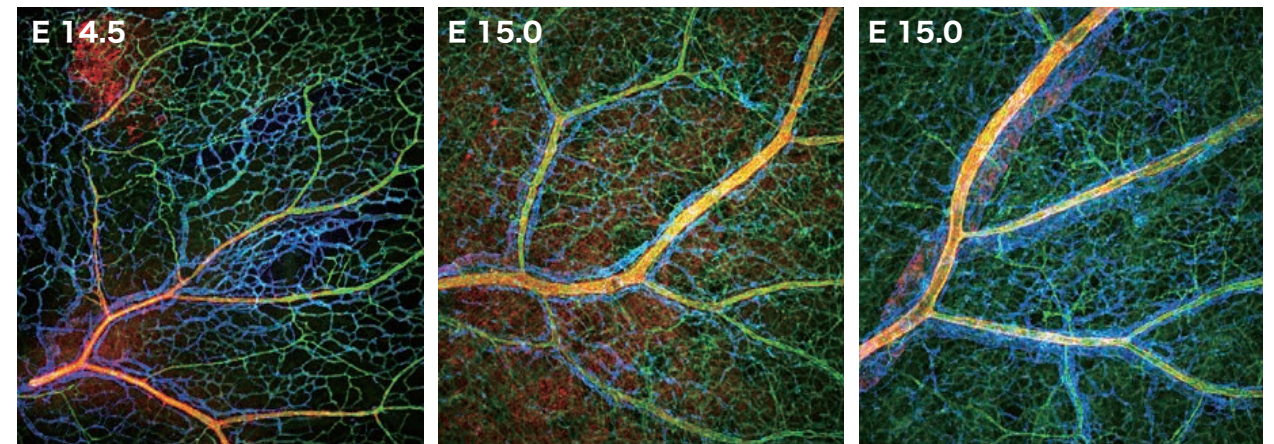


図1：胎児期の血管形成。動脈（黄色）と静脈（青）が並走しながら複雑なネットワークを形成していく。緑は全血管。

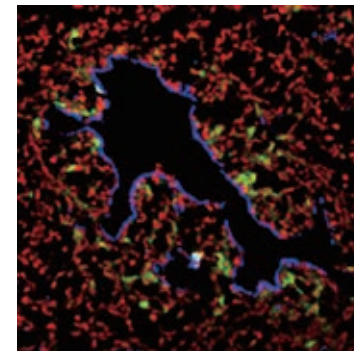


図2：がん組織の血管（青）とがん幹細胞（緑）。赤は全細胞。緑のがん幹細胞が血管周辺を中心に存在するのがわかる。

幹細胞からの内皮細胞の 分化開始

修復

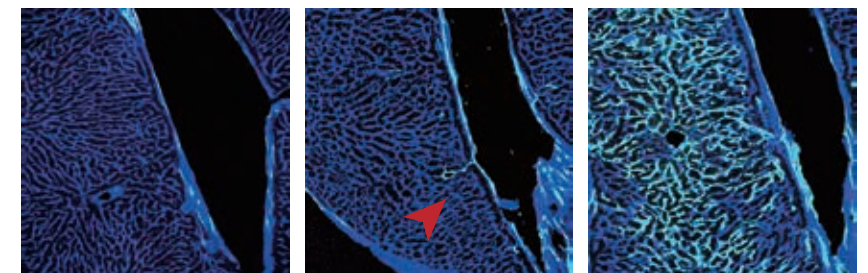


図3：青で血管内皮細胞、緑で血管内皮幹細胞と幹細胞から生じた細胞を示す。血管内皮幹細胞から新たに血管が伸長し、置き換わっていく。

環境応答研究部門

細胞制御分野

Department of Cellular Regulation

がんの大半は、体の表面をおおう表皮や管腔臓器の粘膜上皮などの上皮細胞に由来します。正常な上皮細胞は基底膜上に細胞同士が強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。

Staff

准教授：山崎 大輔／助教：船戸 洋佑／
特任研究員：橋爪 脩／大学院 博士課程2・
修士課程6

三木 裕明 教授

Prof. Hiroaki Miki

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

Publication

- (1) Phosphocysteine in the PRL-CNNM pathway mediates magnesium homeostasis. Gulerez et al. *EMBO Rep.* (2016) 17(12):1890-1900.
- (2) Mg²⁺ Extrusion from Intestinal Epithelia by CNNM Proteins Is Essential for Gonadogenesis via AMPK-TORC1 Signaling in *Caenorhabditis elegans*. Ishii T., et al. *PLoS Genet.* (2016) 12(8):e1006276.
- (3) Membrane protein CNNM4-dependent Mg²⁺ efflux suppresses tumor progression. Funato Y., et al. *J Clin Invest.* (2014) 124(12):5398-5410.
- (4) Basolateral Mg²⁺ extrusion via CNNM4 mediates transcellular Mg²⁺ transport across epithelia: a mouse model. Yamazaki D., et al. *PLoS Genet.* (2013) 9(12):e1003983.
- (5) Thioredoxin mediates oxidation-dependent phosphorylation of CRMP2 and growth cone collapse. Morinaka A., et al. *Sci Signal.* (2011) 4(170):ra26.
- (6) Nucleoredoxin sustains Wnt/ β -catenin signaling by retaining a pool of inactive dishevelled protein. Funato Y., et al. *Curr Biol.* (2010) 20(21):1945-52.

●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、CNNM4という細胞膜上でMg²⁺を輸送するトランスポーターに結合することを見出しました。さらに、PRLが結合するとCNNM4の機能が阻害され、Mg²⁺が細胞の外に運ばれなくなることで、CNNM4遺伝子を欠損させたマウスでは、腸のポリープで上皮層から筋層に浸潤した悪性のがんが多数形成されることも明らかにしました。現在はPRLがCNNM4を阻害することで起こるMg²⁺調節異常とがん悪性化の関連についてさらに解析を行っています。

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

●腸オルガノイド培養を利用したPRL/CNNMの機能解析

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

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

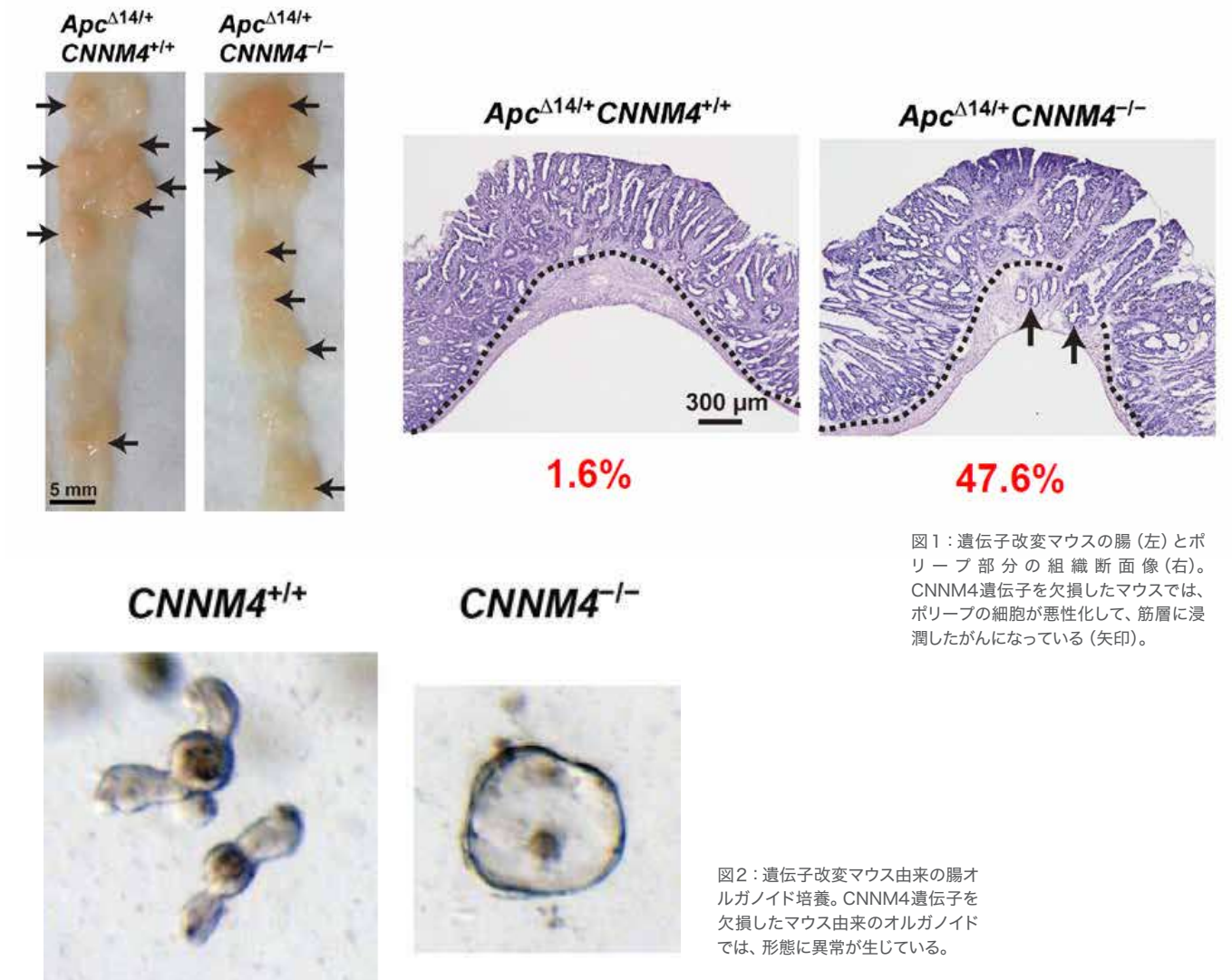


図1：遺伝子改変マウスの腸（左）とポリープ部分の組織断面像（右）。CNNM4遺伝子を欠損したマウスでは、ポリープの細胞が悪性化して、筋層に浸潤したがんになっている（矢印）。

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

環境応答研究部門

生体統御分野

Department of Homeostatic regulation

私たちのからだは無数の細胞から構成されていますが、これらの細胞はレゴブロックのような“ただの一部品”ではありません。細胞は、隣接細胞あるいは遠隔地の細胞と情報交換を行い、種々の情報を統合処理することで各自に組織内における位置や役割を認識し、これにより適切な機能を発揮します。本分野では、このような生体を統御し、組織恒常性を支える細胞間コミュニケーションに注目し、個体の発生や再生、老化、および変性疾患の未知のメカニズム解明と、それらを基盤とした新規治療技術の開発を目指しています。

石谷 太 教授

Prof. Tohru Ishitani

2002年名古屋大学大学院理学研究科博士課程修了。日本学術振興会特別研究員、科技団研究員などを経て、2006-17年九州大学生体防御医学研究所 独立助教授/独立准教授。2017年群馬大学生体調節研究所 教授。2019年より現職。2009年文部科学大臣表彰 若手研究者賞受賞。2014年本生化学会 柿内三郎記念奨励研究賞受賞。

Publication

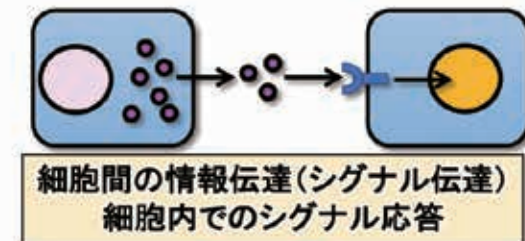
- (1) Hipk2 and PP1c cooperate to maintain Dvl protein levels required for Wnt signal transduction. Shimizu N., et al. *Cell Reports* (2014) 8(5) 1391-1404
- (2) Visualization and exploration of Tcf/Lef function using a highly responsive Wnt/ β -catenin signaling-reporter transgenic zebrafish. Shimizu N., et al. *Developmental biology* (2012) 370(1) 71-85
- (3) NLK positively regulates Wnt/ β -catenin signalling by phosphorylating LEF1 in neural progenitor cells. Ota S., et al. *EMBO Journal* (2012) 31:1904-15
- (4) Nemo-like kinase suppresses Notch signalling by interfering with formation of the Notch active transcriptional complex. Ishitani T., et al. *Nat. Cell Biol.* (2010) 12:278-85
- (5) Nrarp functions to modulate neural-crest-cell differentiation by regulating LEF1 protein stability. Ishitani T., et al. *Nat. Cell Biol.* (2005) 7:1106-12
- (6) The TAK1-NLK-MAPK-related pathway antagonizes signalling between β -catenin and transcription factor TCF. Ishitani T., et al. *Nature* (1999) 399:798-802

●組織恒常性維持の新概念 “モルフォスタシス”

動物組織は、発生段階において多様な攪乱に晒されても、それら乗り越えて再現よく同じ形を作り上げる能力、“発生ロバストネス”を備えています。また、成体組織も、組織恒常性を維持すべく、古くなった細胞や傷ついた細胞を新たな細胞に入れ替えつつほぼ同じ形を保ち続けますが、一方でその破綻は様々な疾患の発症に関与します。私たちの研究室では、発生ロバストネスと組織恒常性維持機構をまとめて「モルフォスタシス」として捉え、その共通性に注目して研究を行っています。具体的には、細胞イメージングと遺伝子機能解析の双方に適したモデル動物ゼブラフィッシュをモデルに、発生ロバストネスを支える未知の分子システムを見つけ出し、さらにそのシステムの組織恒常性維持における役割、および疾患におけるその破綻を解析しています。このような研究により、発生生物学と疾患研究を融合させた組織恒常性維持の新概念の探索・確立を目指しています。

●個体老化プログラムとその制御

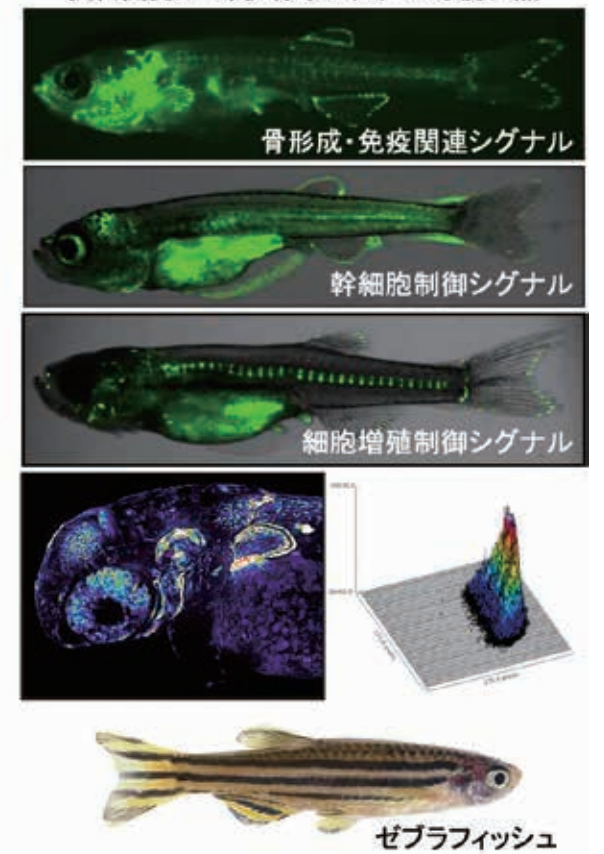
「老化」とは加齢に伴って生理機能が低下する現象ですが、残念ながら、私たち人間を含むほとんど全ての動物はこの現象から逃れることはできず、プログラムされていたかのごとく徐々に老化し、最終的に死に至ります。では、老化はどのようなメカニズムで起こるのでしょうか？これまで線虫などの寿命が短い無脊椎動物モデルを使った研究により、老化プログラムの一端が明らかにされました。しかし、無脊椎動物は体の構造がヒトとは大きく異なり、ヒト老化機構のモデルとしては不十分でした。一方、一般的なモデル動物であるマウスは、寿命が長く(3~4年)、その老化機構を研究するのは困難でした。そこで、私たちの研究室は、ターコイズキリフィッシュという魚に注目しています。この魚は、飼育可能な脊椎動物の中で最も寿命が短く(寿命3~6ヶ月程度)、また、ヒトと類似した老化の表現型(運動能力や繁殖力、認知機能の低下、臓器の萎縮や変性など)を示します。私たちは、この魚をモデルにヒトの個体老化プログラムの解明と、それを基盤とした健康寿命延伸技術の開発を目指しています。



ターコイズキリフィッシュ



独自開発した、多様なシグナル可視化魚



遺伝情報実験センター

遺伝子機能解析分野

Department of Experimental Genome Research

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

Staff

助教：宮田 治彦／助教：野田 大地／助教：嶋田 圭祐／特任助教：淨住 大慈（兼）／特任助教：遠藤 壱（兼）／特任助教：Castaneda Julio／特任研究員：Lu Yonggang／日本学術振興会特別研究員：櫻井 伸行／日本学術振興会特別研究員：山内（石川） 祐／招聘教授：Martin M. Matzuk／招聘准教授：藤原 祥高／招聘研究員：岡部 勝／学部生1／大学院 修士課程6・博士課程4

センター長 伊川 正人 教授（兼）

Prof. Masahito Ikawa

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) New Insights into the Molecular Events of Mammalian Fertilization. Satouh Y., et al. (2018) *Trends Biochem Sci.* 43 (10):818-828
- (2) Sperm-borne phospholipase C ζ -1 ensures monospermic fertilization in mice. Nozawa K., et al. (2018) *Sci Rep.* 8(1):1315.
- (3) TCTE1 is a conserved component of the dynein regulatory complex and is required for motility and metabolism in mouse spermatozoa. Castaneda J.M., et al., *PNAS* (2018) 114 (27):E5370-E5378
- (4) Structural and functional insights into IZUMO1 recognition by JUNO in mammalian fertilization. Kato K., et al. *Nat Commun.* (2016) 7:12198.
- (5) 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.
- (6) Sperm calcineurin inhibition prevents mouse fertility with implications for male contraceptive. Miyata H., et al. *Science.* (2015) 350(6259):442-5.

●最先端の遺伝子組換え技術を活用した生殖生物学研究

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

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

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

●生物・医学研究のためのツール・技術の開発

細胞に遺伝子を導入することができるレンチウィ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公開し、多くの研究者に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を行っています。これらの支援は感染動物実験施設との共同で行っています。

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



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

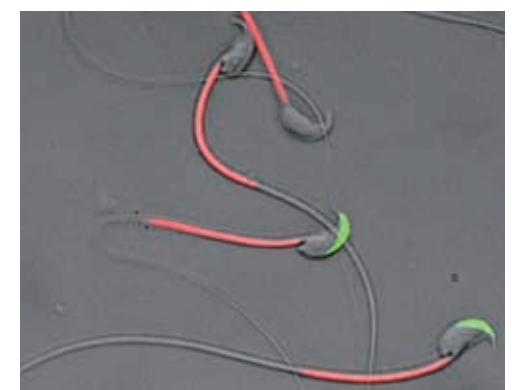
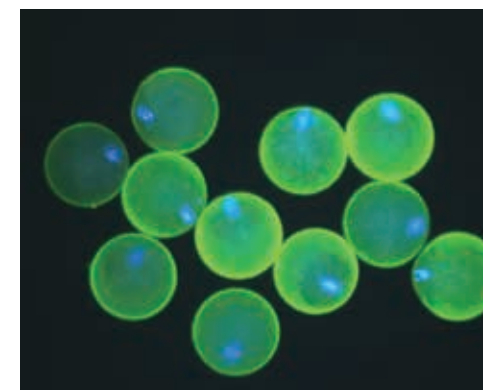


図2：蛍光タンパク質により可視化した卵子（左）と精子（右）。これらのツールにより、受精の瞬間や生殖細胞の挙動をリアルタイムで捉えることができる。（*Exp. Anim.* 59(1), 105-107, 2010 より転載）

遺伝情報実験センター

ゲノム情報解析分野

Department of Genome Informatics

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

Staff

准教授：加藤和貴／助教：Songling Li /
特任准教授：寺口 俊介（兼） /
特任助教：Floris J. Van Eerden /
特任研究員：John Rozewicki /
特任研究員：Jan Wilamowski

Daron M. Standley 教授

Prof. Daron M. Standley

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

Publication

- (1) MAFFT multiple sequence alignment software version 7: improvements in performance and usability. Katoh, K., et al. *Mol Biol Evol* (2013) 30(4) 772-80
- (2) Integrated sequence and structural alignment using MAFFT and DASH. Rozewicki, J., et al. (in prep) <https://sysimm.org/dash/>
- (3) Repertoire Builder: High-throughput structural modeling of B and T cell receptors. Schmitt, D., et al. (in prep) https://sysimm.org/rep_builder/
- (4) Functional clustering of B cell receptors using sequence and structural features. Xu, Z., et al. (in prep) <https://sysimm.org/interclone/>
- (5) Structural modeling of lymphocyte receptors and their antigens. Li, S., et al. *Methods Mol Biol* (2019) In press
- (6) Regnase-1 and Roquin Regulate a Common Element in Inflammatory mRNAs by Spatiotemporally Distinct Mechanisms. Mino, T., et al. *Cell* (2015) 161, 1058-1073

●多重配列アラインメント

タンパク質や核酸の比較解析において、多重配列アラインメントは重要なステップです。私たちの開発しているMAFFTプログラムは、多重配列アラインメントプログラムとして最も広く使われているものの一つです（文献1）。2002年に最初のバージョンを公表して以来、正確さと計算速度の向上のため、また、色々なタイプの新しい問題に対応するために、継続的に改良を行ってきました。例えば、ncRNAやタンパク質の立体構造を考慮したアラインメント、系統樹推定のための相互作用的な配列選択などに対応してきました。後者は本研究室において構造モデル解析の中心的な役割を担っています。

●タンパク質-核酸相互作用

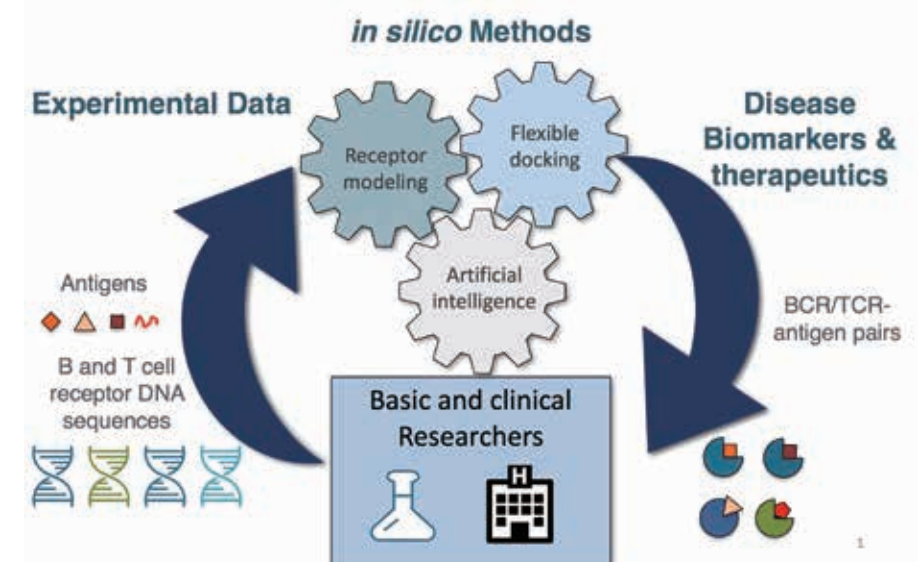
タンパク質と核酸の相互作用は、全生命体において生物が持つ情報の流れを支配しています。免疫系でも、遺伝子の発現制御を担うDNA結合タンパク質は極めて重要な機能を果たしています。更に最近では、RNA結合タンパク質（RNA-binding proteins, RBPs）が免疫応答の強さや持続期間を決めるだけでなく、恒常性維持にも重要な役割を果たしていることが明らかになりました（文献6）。研究室では、タンパク質の核酸結合部位を予測するツールを開発し、多様なタンパク質-核酸相互作用の解析を通じてRBPによる免疫制御機構の解明を目指し研究を行っています。

●BおよびT細胞受容体の配列決定

正常な免疫システムはBおよびT細胞の広大なレパトアを持つことで、広範囲の分子を認識することができます。BおよびT細胞受容体は、異なるmRNA転写物によってコードされている2つの極めて可変性の高いポリペプチド鎖の組み合わせによって生成されます。各ポリペプチドの高い可変性と2つの異なる分子の組み合わせにより、各個人の受容体のレパトアは一般的に固有のものとなります。いくつかの免疫学および分子的手法を用いて免疫レパトアは研究されてきましたが、これらは分解能が低いものでした。それにもかかわらず、次世代シーケンシング（NGS）の出現は、1つのサンプル中の数百万の免疫受容体配列を分析することを可能にしました（バルクシーケンシング）。これは免疫レパートリーの研究にとって大きな価値がありますが、受容体配列の組み合わせを明らかにすることはできません。この数年の間に、一細胞シーケンシングが出現し、何千もの個々のB細胞およびT細胞からの対をなすポリペプチド鎖を研究することが可能になりました。私たちは現在、健康と病気の免疫細胞レパトアを研究するために、バルクと一細胞の両方のシーケンス技術を利用しています。

●B細胞およびT細胞受容体の特異性とレパトアの解析

配列からのBおよびT細胞受容体抗原特異性の予測は現在重要かつ未解決の問題です。私たちの研究室は、BおよびT細胞の受容体配列決定、構造モデリングおよびAIの組み合わせを利用してこの課題に取り組んでいます。私達は、ハイスループットかつ正確にBCRおよびTCRの3D構造モデルを生成するためのツールを開発しました（文献3）。さらにこの技術を拡張して、そのような構造モデルを、その抗原およびエピトープ特異性に従ってクラスタリングできるようにしました（文献4）。我々はまた配列情報からTCR-エピトープ-MHC構造モデルを構築するためのツールを開発するとともに（文献5）、構造情報を利用する新しいBCRエピトープ予測法の開発に取り組んでいます。この研究の当面の目標は、特定の疾患に関連する抗原およびエピトープを、これらを認識するB、T細胞受容体と共に同定することです。



遺伝情報実験センター

感染症メタゲノム研究分野

Department of Infection Metagenomics

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。

Staff

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

飯田 哲也教授（兼）

Prof. Tetsuya Iida

●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。

●感染症発症時における腸内細菌叢の解析

腸内細菌叢は、様々な疾患において重要な役割を果たしていることが明らかになりつつあります。研究室では、下痢症発症時の腸内細菌叢のメタゲノム解析を行い、細菌叢の変動や、その回復について、ヒトと腸内細菌、病原体の3者間の関係を研究しています。また、腸内細菌叢は疾患だけでなく、生活習慣などの我々の生理的な状態と密接に関連しています。腸内細菌叢が環境要因や個体の状態によってどのように影響を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、様々な特質を持った機種が次々と開発されています。また、次世代シー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質を理解した上で適切な機種を選択し、膨大なデータ解析を行うには、微生物学、ゲノミクス、バイオインフォマティクスなど多様な知識が重要です。研究室ではそれぞれの専門家が協力しあい、研究を進めています。



図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

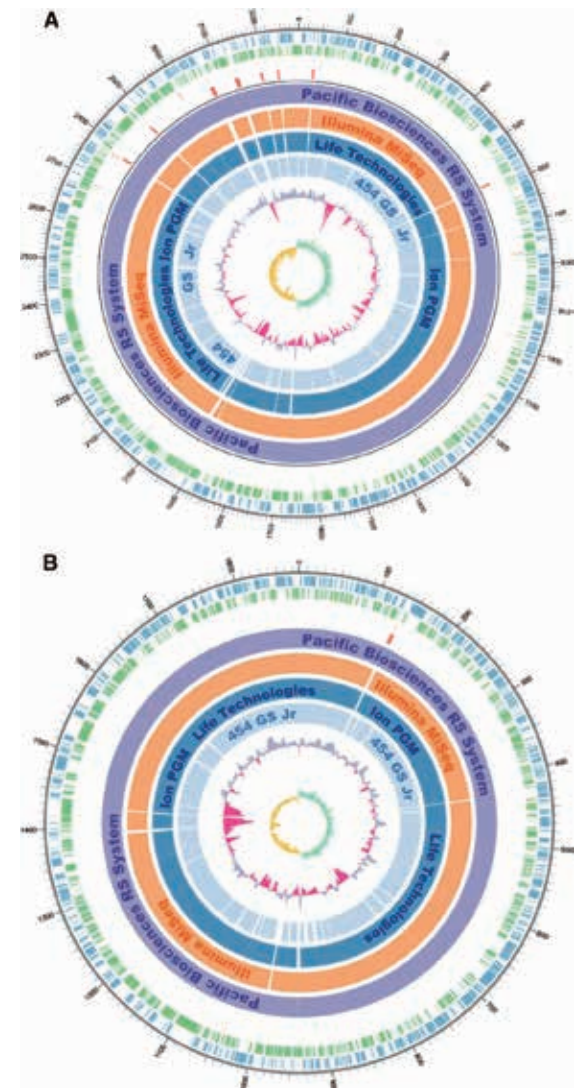


図2：次世代シーケンサー 4機種による腸炎ビブリオゲノムのゲノム解析比較

■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質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。

Publication

- (1) Non-Ischemic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Is Associated With Altered Intestinal Microbiota. Katsimichas T. et al., **N Circ J.** (2018) Mar 30. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1285.
- (2) A case of severe soft tissue infection due to Streptococcus tigurinus diagnosed by necropsy in which genomic analysis was useful for clarifying its pathogenicity. Yoshizawa H., et al., **Pathol Int.** (2018) doi: 10.1111/pin.12656.
- (3) Fungal ITS1 Deep-Sequencing Strategies to Reconstruct the Composition of a 26-Species Community and Evaluation of the Gut Mycobiota of Healthy Japanese Individuals. Motooka D., et al., **Front Microbiol.** (2017) 8:238.
- (4) The cell envelope-associated phospholipid-binding protein LmeA is required for mannans polymerization in mycobacteria. Rahlwes K.C., et al., **J Biol Chem.** (2017) 292 (42):17407-17417.
- (5) The clinical and phylogenetic investigation for a nosocomial outbreak of respiratory syncytial virus infection in an adult hemato-oncology unit. Nabeya D., et al., **J Med Virol.** (2017) 89(8):1364-1372.

Staff

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

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

次世代シーケンス受託解析サービス

近年、遺伝子の塩基配列を高速に読み出せる次世代シーケンサーの技術革新は目覚ましく、ゲノム情報を低コスト且つ短時間に解析することが可能になっています。最先端の次世代シーケンサー、MiSeq、HiSeq（Illumina 社）、MinION（OxfordNanopore社）を整備し、研究者のニーズに合わせた遺伝子解析技術を提供し、最新機器の使用説明会や講習会開催を通じた研究支援も実施しています。

また、ゲノム情報解析分野や感染症メタゲノム研究分野との連携によりバイオインフォマティクスによる解析強化を図るべく研究を展開しています。



次世代シーケンサー HiSeq



NGS用大型計算機環境

Publication

- (1) Clinical implications of monitoring nivolumab immunokinetics in non-small cell lung cancer patients. Osa A., et al. *JCI Insight* (2018) Oct 4;3(19).
- (2) Heme ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis through providing intestinal macrophages with noninflammatory profiles. Kayama H., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2018) Aug 14;115(33):8418-8423.
- (3) Semaphorin 6D reverse signaling controls macrophage lipid metabolism and anti-inflammatory polarization. Kang S., et al. *Nat Immunol.* (2018) Jun;19(6):561-570.
- (4) Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. Tanigawa J., et al. *Hum Mutat.* (2017) Mar 23. 38;7::805-815.

遺伝情報研究グループ

Laboratory of Genome Research

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

三輪 岳志 准教授

Assoc. Prof. Takeshi Miwa

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



Publication

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

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

2) 血管平滑筋細胞における組織特異的遺伝子発現調節機構の解析をヒト血管平滑筋α-アクチン（SmαA）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 SmαA の発現機構とその病変での発現の意義を解析している。

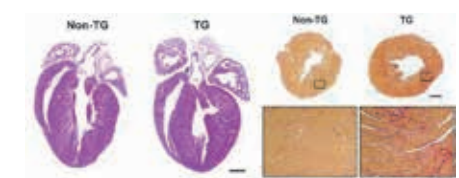


図1：α-MHCプロモーター下でIL-16を心臓特異的に強発現させたトランスジェニックマウス（TG）における心臓の肥大化（左図）と心左室における線維化の亢進（右図）を示す。

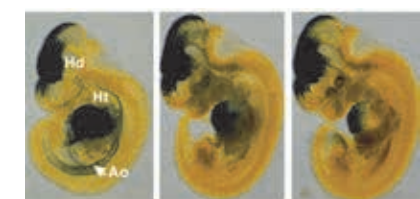


図2：血管平滑筋α-アクチン遺伝子プロモーターに塩基変異を持つもの（中央と右）は正常（左）に対してマウス胎児で大動脈（Ao）での発現のみが阻害されるので、これらの塩基の両配列が血管組織特異的遺伝子発現に必須である。

難治感染症対策研究センター

細菌感染分野

Department of Bacterial Infections

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

Staff

准教授：児玉 年央／助教：松田 重輝／
特任助教 Pranee Somboonthum／
大学院 修士課程1・博士課程3

飯田 哲也 教授

Prof. Tetsuya Iida

1984年京都大学理学部卒業。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) Export of a *Vibrio parahaemolyticus* toxin by the Sec and type III secretion machineries in tandem. Matsuda S., et al. *Nat. Microbiol.* (2019) in press.
- (2) 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.
- (3) 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.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) Metagenomic diagnosis of bacterial infections. Nakamura S., et al. *Emerg Infect Dis.* (2008) 14(11):1784-6.

●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。

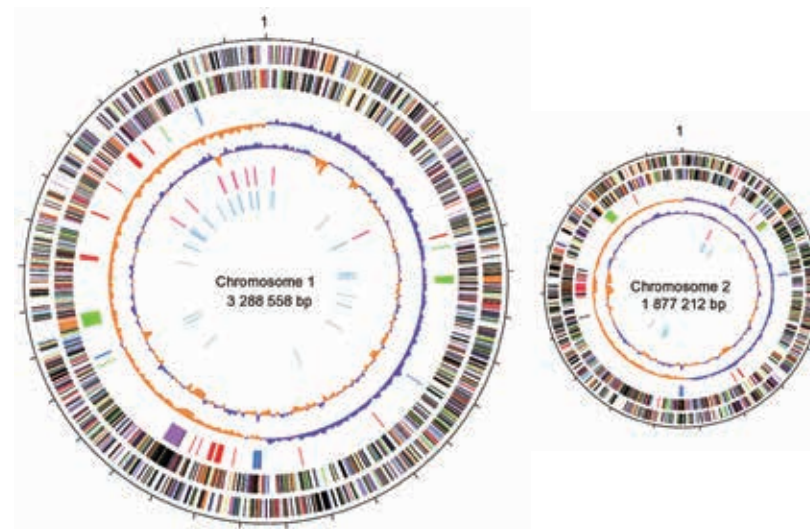


図1：腸炎ビブリオのゲノム解析。腸炎ビブリオを始めたビブリオ属細菌のゲノムは、2つの環状染色体より構成される。(Lancet, 2003)

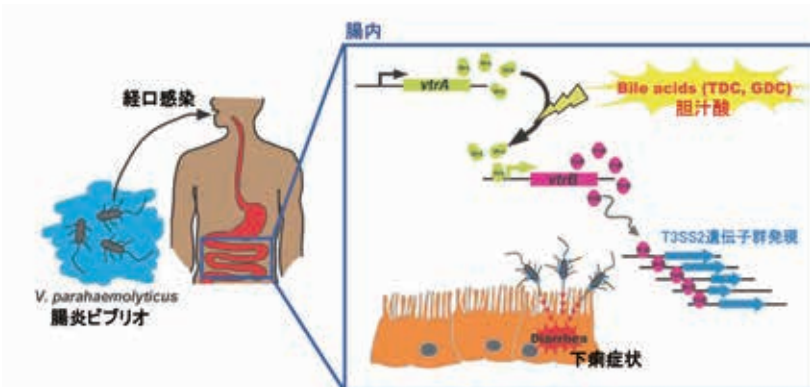


図2：小腸内に分泌される胆汁が腸炎ビブリオの病原因子T3SS2遺伝子群の発現を促進する。

難治感染症対策研究センター

ウイルス免疫分野

Department of Virology

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

Staff

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

小林 剛 准教授

Assoc. Prof. Takeshi Kobayashi

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

Publication

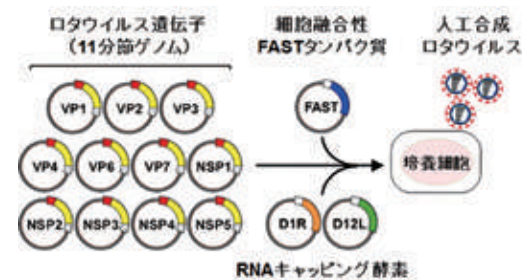
- (1) Development of stable rotavirus reporter expression systems. Kanai Y., et al. (2019) *J. Virol.* 93:e01774-18
- (2) Lethal murine infection model for human respiratory disease-associated Pteropine orthoreovirus. Kanai Y., et al., *Virology* (2018) 514:57-65.
- (3) Entirely plasmid-based reverse genetics system for rotaviruses. Kanai Y., et al. (2017) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 114:2349-2354.
- (4) 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.

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

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

一方で、がん遺伝子Rasが活性化している腫瘍細胞で選択的に

増殖し、細胞を溶解するという興味深い特徴を持つ哺乳類レオウイルスにも着目し、遺伝子組換えウイルスによるがん治療法や、がん細胞を可視化できるツールなど、ウイルスの医療応用を目指し研究を進めています。



ロタウイルスの人工合成

11分節に分かれた全ロタウイルスゲノムと、細胞融合性タンパク質FASTおよびRNAキャッピング酵素を細胞内に遺伝子導入し、人工的に遺伝子組換えウイルスをつくる。

感染症国際研究センター

臨床感染症学研究グループ

Laboratory of Clinical Research
on Infectious Diseases

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。

Staff

大学院 博士課程 1

神谷 亘 特任准教授

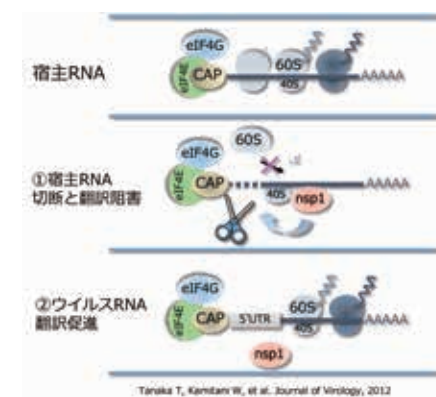
SA Assoc. Prof. Wataru Kamitani

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) Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein Is Not Activated Directly by Cellular Furin during Viral Entry into Target Cells. Matsuyama S., et al. *J. Virol.* (2018) 92(19). pii: e00683-18
- (2) MERS coronavirus nsp1 participates in an efficient propagation through a specific interaction with viral RNA. Terada Y., et al. *Virology.* (2017) 511:95-105.
- (3) Two-amino acids change in the nsp4 of SARS coronavirus abolishes viral replication. Sakai Y., et al. *Virology.* (2017) 510:165-174.
- (4) 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。

新興ウイルス感染症 研究グループ

Laboratory of Emerging Viral Diseases

西アフリカや南アメリカで猛威を振るラッサウイルスやフニンウイルスのように、哺乳類アレナウイルスにはウイルス性出血熱を引き起こし、それぞれの流行地域で公衆衛生上深刻な問題となっている病原体が含まれています。一方で全世界に分布するリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) は臨床上重要な病原体であるにもかかわらずその認識が低いのが現状です。これら哺乳類アレナウイルス感染症に対する確立された治療法が存在しないことがさらに不安を増大させる大きな要因となっています。私たちは哺乳類アレナウイルスの遺伝子操作系 (リバースジェネティクス系) を駆使することで、ウイルス増殖メカニズムを分子レベルで理解し、新規抗ウイルス薬やワクチンの開発を目指します。

岩崎 正治 特任准教授

SA Assoc. Prof. Masaharu Iwasaki

2010年九州大学大学院修了。麻疹ウイルスのRNA合成と粒子形成に関する研究で博士 (医学) を取得。2012年九州大学医学部卒業 (MD-PhDコース)。同年米国スクリプス研究所にてリサーチアソシエイトとしてアレナウイルスの研究を開始。2015年同研究所シニアリサーチアソシエイト、2017年スタッフサイエンティストを経て、2018年より現職。

Publication

- (1) Interactome analysis of the lymphocytic choriomeningitis virus nucleoprotein in infected cells reveals ATPase Na⁺/K⁺ transporting subunit Alpha 1 and prohibitin as host-cell factors involved in the life cycle of mammarenaviruses. Iwasaki M. et al., *PLoS Pathog.* (2018) 20;14(2):e1006892.
- (2) The High Degree of Sequence Plasticity of the Arenavirus Noncoding Intergenic Region (IGR) Enables the Use of a Nonviral Universal Synthetic IGR To Attenuate Arenaviruses. Iwasaki M. et al., *J Virol.* (2016) 90(6):3187-97.
- (3) General Molecular Strategy for Development of Arenavirus Live-Attenuated Vaccines. Iwasaki M. et al., *J Virol.* (2015) 89(23):12166-77.
- (4) Sodium Hydrogen Exchangers Contribute to Arenavirus Cell Entry. Iwasaki M. et al., *J Virol.* (2014) 88(1):643-54.

哺乳類アレナウイルスは4つの遺伝子を持つシンプルなエンベロープウイルスです。4つの遺伝子は二分節のゲノムRNAそれぞれに2つずつ配置され、遺伝子間配列 (IGR) で仕切られています (図・A)。単純なゲノム構成とは対照的に、ウイルスの増殖過程や病気を起こすメカニズムは非常に複雑で、我々の理解はほとんど進んでいません。これらを解明し、得られた知識を新規治療法の創出に役立てるために、当研究室では哺乳類アレナウイルスの遺伝子操作系 (リバースジェネティクス系) を活用しています。この系を用いることで、変異の導入やeGFPのような外来遺伝子を持つ組換えウイルスの作製を自由自在に行うことができます。これまでにL分節のIGRを人工合成IGRと置き換えた組換えLCMV [rLCMV (IGR/S-Ssyn)] の作製に成功しました (図・B)。rLCMV (IGR/S-Ssyn) は培養細胞では効率よく増殖しましたが、マウスでの病原性は著しく減弱していました。この方法は、アミノ酸残基を1つも変えずに弱毒生ワクチンを作製する手段として、ラッサウイルス

のように現在流行しているものだけでなく、将来新たに出現するいかなる出血熱哺乳類アレナウイルスにも応用が可能であると考えられます。また、eGFPやアフィニティタグを付与したウイルスタンパク質を発現する組換えLCMVも作製しました。これらを用いたsiRNAまたは化合物のスクリーニングやプロテオーム解析により、薬物標的となりうるウイルス-宿主相互作用の同定も進めていきます。

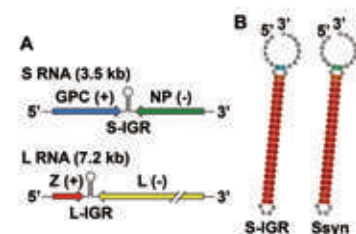


図 (A) 哺乳類アレナウイルスゲノム構成の模式図。(B) LCMV S-IGR (左) と人工合成S-IGR様IGR (右) の予想RNA二次構造 (Iwasaki M. et al., *J Virol.* (2016) 90(6):3187-97.)

病原微生物資源室

Pathogenic Microbes Repository Unit

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・保存を行っていましたが、今後は腸管感染微生物に限らず重要な病原細菌を網羅していく方針です。また医療現場からの相談や依頼に応じて原因病原体の同定や型別解析なども行い現場へフィードバックするとともに、菌株保存法についての情報提供を行っています。

Staff

室長：飯田 哲也 教授 (兼) /
准教授：児玉 年央 (兼)

提供菌株情報はこちら

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



老化機構・制御研究センター

Research Center for Mechanism and Regulation of Aging

Staff

センター長：原 英二 教授（兼）

近年、平均寿命の延長と出生率の低下により高齢化が進み、老化関連疾患の発症率上昇や、医療費や介護費の増加などが深刻な社会問題となりつつあります。老化機構・制御研究センターは、これらの問題を解決すべく、老化制御機構の解明と健康寿命の延伸を目指して2017年に設立されました。これまで老化関連疾患の対策はそれぞれの疾患に対して個別に行われてきましたが、本研究センターは、老化研究に関わる各研究領域におけるトップレベルの研究者が集結し、研究を展開しています。

本研究センターは、日本医療研究開発機構（AMED）「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」に採択され、研究支援をうけています。



■モデル生物研究部門

分野名	分野主任
老化速度生物学分野	招聘教授 西田 栄介（国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター）
老化制御シグナル研究分野	招聘教授 久本 直毅（名古屋大学大学院 理学研究科 生命理学専攻）
代謝遺伝学分野	招聘教授 三浦 正幸（東京大学大学院 薬学系研究科 遺伝学教室）
細胞集団機能学分野	招聘教授 井垣 達吏（京都大学大学院 生命科学系研究科 システム機能学分野）
個体老化制御分野	兼任教授 石谷 太（大阪大学 微生物病研究所 生体統御分野）
オートファジーと老化研究分野	兼任教授 吉森 保（大阪大学大学院 生命機能研究科 細胞内膜動態研究室）
中枢性老化・睡眠制御分野	招聘教員 佐藤 亜希子（国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター）
生殖老化機構研究分野	兼任教授 伊川 正人（大阪大学 微生物病研究所 遺伝子機能解析分野）
動物老化・長寿学分野	招聘准教授 三浦 恭子（熊本大学大学院 生命科学研究部老化・健康長寿学分野 大学院先導機構）

■細胞老化研究部門

分野名	分野主任
細胞老化機構研究分野	兼任教授 原 英二（大阪大学 微生物病研究所 遺伝子細胞生物学分野）
老化ストレスシグナル研究分野	招聘教授 一條 秀憲（東京大学 大学院薬学系研究科 細胞情報学教室）
老化細胞形態・運動研究分野	招聘教授 南 康博（神戸大学大学院 医学研究科 生理学・細胞生物学講座 細胞生理学分野）
老化細胞制御分野	招聘教授 中西 真（東京大学 医科学研究所 癌・細胞増殖部門 癌防御シグナル分野）
転移因子機能解析分野	招聘教授 塩見 春彦（慶應義塾大学 医学部 分子生物学教室 教授）
加齢代謝研究分野	招聘教員 木村 友則（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 KAGAMIプロジェクト）
免疫老化学分野	招聘教授 濱崎 洋子（京都大学 iPS細胞研究所 免疫生物学分野／大学院医学研究科 免疫生物学）
脳・神経老化学分野	招聘教員 水谷 清人（神戸大学 大学院医学研究科 生化学・分子生物学講座）

生殖細胞グループ

Germ Cell Group

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。

野崎 正美 准教授

Assoc. Prof. Masami Nozaki

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。

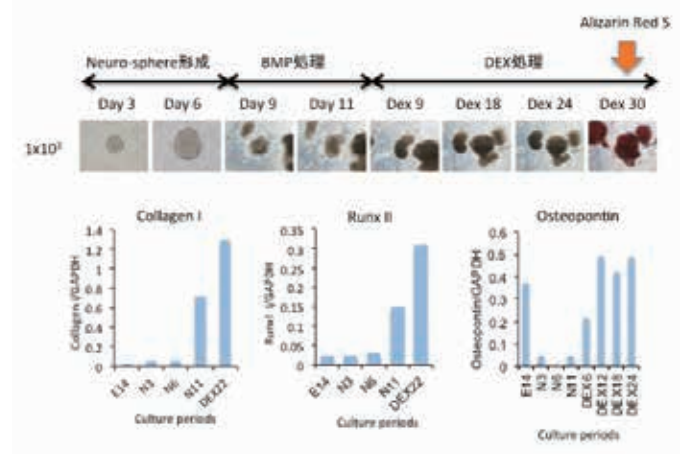


Publication

- (1) LATS1/2 kinases trigger self-renewal of cancer stem cells in aggressive oral cancer. Nozaki M. et al. *Oncotarget* (2019) 10 (10): 1014-30.
- (2) Migration of oral squamous cell carcinoma cells are induced by HGF/c-Met signalling via lamellipodia and filopodia formation. Yasui H. et al. *Oncol Rep* (2017) 37 (6): 3674-80
- (3) Interaction between basigin and monocarboxylate transporter 2 in the mouse testes and spermatozoa. Chen C., et al. *Asian J Androl* (2016) 18 (4):600-6.
- (4) Isolation and propagation of neural crest stem cells from mouse embryonic stem cells via cranial neurospheres. Minamino Y., et al. *Stem Cells Dev* (2015) 24 (2):172-81.

神経堤細胞 (neural crest cells) とは、発生初期に神経上皮から間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) し、その後胚の中を広範囲に移動して様々な組織になる細胞です。骨は基本的に中胚葉由来ですが、頭蓋骨のほとんどは神経堤細胞から作られます。研究室では最近ES細胞から神経堤細胞を経由して骨を分化させる方法を確認しました。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、轉移します。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。

寄附研究部門

藪本難病解明寄附研究部門

Yabumoto Department of Intractable Disease Research

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

Staff

大学院 修士課程 1
博士課程 1

木下 タロウ 寄附研究部門教授

Endowed Chair Prof. Taroh Kinoshita

1981年 大阪大学大学院医学研究科修了(医学博士)。大阪大学医学部細菌学助手、講師、New York University School of Medicine博士研究員を経て1990年から2017年まで微生物病研究所教授。2003年から2007年まで微生物病研究所所長を務める。2007年からは大阪大学免疫学フロンティアセンター教授を兼任。2017年から現職。2017年 武田医学賞、2018年紫綬褒章。

村上 良子

Endowed Chair Prof. Yoshiko Murakami

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

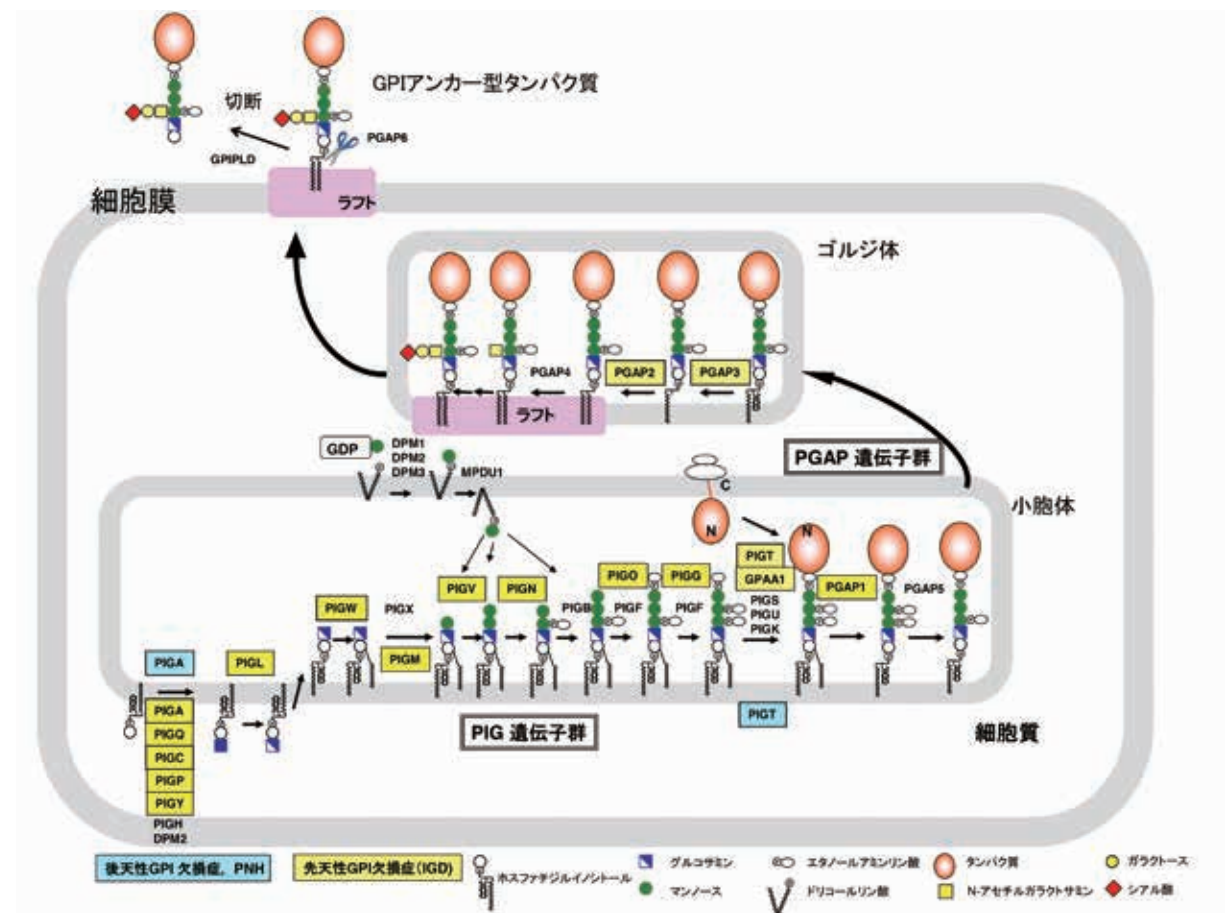
●GPIアンカーの制御と機能

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

●GPI欠損症の発症機序

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

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



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

Publication

- (1) Identification of a Golgi GPI-N-acetylgalactosamine transferase with tandem transmembrane regions in the catalytic domain. Hirata, T., et al. *Nat. Commun.* (2018) 9:405.
- (2) N-Glycan dependent protein folding and endoplasmic reticulum retention regulate GPI-anchor processing. Liu, Y.-S., et al. *J. Cell Biol.* (2017) 217: 585-599.
- (3) Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. Tanigawa, J., et al. *Hum. Mutat.* (2017) 38:805-815.
- (4) A GPI processing phospholipase A2, PGAP6, modulates Nodal signaling in embryos by shedding CRIPTO. Lee, G.-H., et al. *J. Cell Biol.* (2016) 215:705-718.
- (5) Pathogenic variants in PIGG cause intellectual disability with seizures and hypotonia. Makrythanasis, P., et al. *Am. J. Hum. Genet.* (2016) 98:615-626.
- (6) Post-Golgi anterograde transport requires GARP-dependent endosome-to-TGN retrograde transport. Hirata, T., et al. *Mol. Biol. Cell* (2015) 26:3071-3084.

寄附研究部門

マラリアワクチン開発寄附研究部門

Department of Malaria Vaccine Development

熱帯熱マラリアは世界で2.6億人以上が感染し年間死者数は45万人にもなる感染症ですが、未だ実用可能なワクチンは開発されていません。マラリアワクチン開発寄附研究部門では、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。

Staff

特任教授：Nirianne Marie Querijero Palacpac

堀井 俊宏 教授

Prof. Toshihiro Horii

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年より同教授。2019年より現職。

Publication

- (1) Molecular Camouflage of *Plasmodium falciparum* Merozoites by Binding of Host Vitronectin to P47 Fragment of SERA5. Tougan T., et al. *Sci Rep.* (2018) 8:5052. doi: 10.1038/s41598-018-23194-9.
- (2) 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.
- (3) Protective Epitopes of the *Plasmodium falciparum* SERA5 Malaria Vaccine Residue in Intrinsically Unstructured N-Terminal Repetitive Sequences. Yagi M., et al. *PLoS One.* (2014) 9:e98460. doi: 10.1371/journal.pone.0098460.
- (4) Phase 1b randomized trial and follow-up study in Uganda of the blood-stage malaria vaccine candidate BK-SE36. Palacpac N.M.Q., et al., *PLoS ONE.* (2013) 8: e64073. doi:10.1371/journal.pone.0064073
- (5) *Plasmodium falciparum* serine repeat antigen 5 (SE36) as a malaria vaccine candidate. Palacpac N.M., et al., *Vaccine.* (2011) 29:5837-45. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.06.052.
- (6) Evidences of Protection Against Blood-stage Infection of *Plasmodium falciparum* by the Novel Protein Vaccine SE36. Horii T., et al., *Parasitol. Int.* (2010) 59:380-6. doi: 10.1016/j.parint.2010.05.002.

●SERA5を標的としたマラリアワクチン開発

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

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SE36タンパク質をもとにマラリアワクチンNPC-SE36の開発を行っています。SE36タンパク質は、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SE36タンパク質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無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、2015年より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実施し、幼児における安全性を確認しました。さらに自然免疫を刺激するCpGアジュバントを加えた新たなワクチンの臨床試験を実施しております。

●マラリア原虫の寄生戦略とSE36タンパク質の機能

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度重なるマラリア感染による免疫寛容により抗体が作られにくく、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。最新の研究成果として、ワクチン抗原であるSE36タンパク質はマラリア原虫メロゾイト細胞の表面を覆い、宿主の細胞接着分子であるヴィトロネクチンがこれに結合、さらにヴィトロネクチンに30種以上の宿主タンパク質が結合して原虫表面を宿主タンパク質でカモフラージュしていることを明らかにしました。

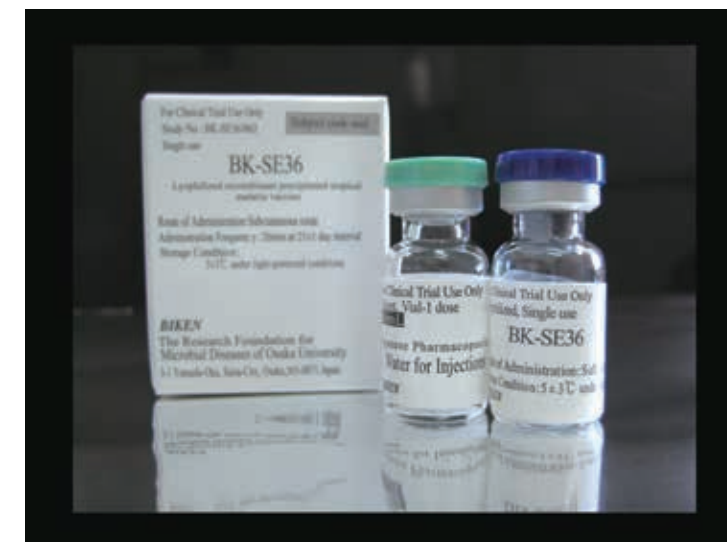


図1：NPC-SE36マラリアワクチン試験製剤
臨床試験用の製剤は（財）阪大微生物病研究会の協力のもと、GMP条件を遵守して生産された。
（2018年より、BK-SE36マラリアワクチンはNPC-SE36マラリアワクチンへとコードネームを変更した。）

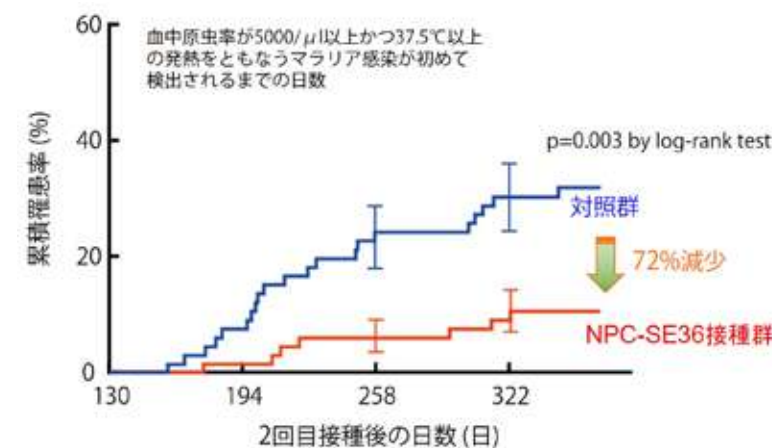


図2：NPC-SE36マラリアワクチン接種による発症防御効果
NPC-SE36マラリアワクチンを接種した被験者群（66名）と、マラリアワクチンを接種していない対照群の人びと（66名）について1年間の追跡調査を行った。その結果、マラリアワクチンを接種した被験者群ではマラリア発症の累積数が対照群に比べて少なく、防御効果は72%であった。
Palacpac et al., *Plos ONE.* 2013; 8(5): e64073

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。



飯田 哲也 教授（兼）

Prof. Iida Tetsuya

岡田 和久 特任講師

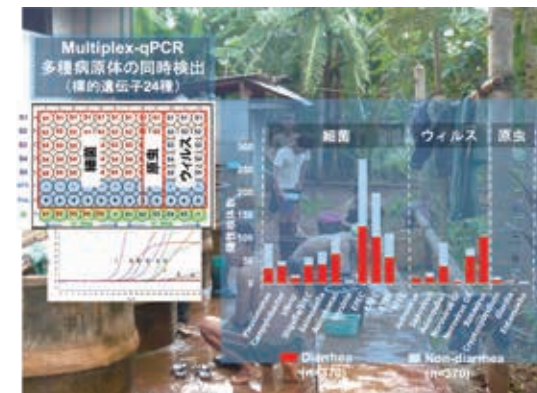
SA Assoc. Prof. Kazuhisa Okada

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) Simultaneous detection and quantification of 19 diarrhea-related pathogens with a quantitative real-time PCR panel assay. Wongboot W. et al., *J Microbiol Methods*. (2018) 151:76-82
- (2) *Vibrio cholerae* embraces two major evolutionary traits as revealed by targeted gene sequencing. Okada K., et al. *Sci. Rep.* (2018) 8(1):1631
- (3) Characterization of 3 Megabase-Sized Circular Replicons from *Vibrio cholerae*. Okada K., et al. *Emerg Infect Dis.* (2015) 21(7):1262-3.
- (4) Cholera in Yangon, Myanmar, 2012-2013. Aung WW., et al. *Emerg Infect Dis.* (2015) 21(3):543-4.
- (5) *Vibrio cholerae* O1 isolate with novel genetic background, Thailand-Myanmar. Okada K., et al. *Emerg Infect Dis.* (2013) 19:1015-7.

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。



タイ国内北部、北西部、東部、東北部、中部、南部の計8病院に急性重症下痢症で入院した患者並びに健常対照者から収集した便検体を細菌培養試験及び本プロジェクトで構築したマルチプレックスリアルタイムPCR法等により、病原体の検出および解析を実施。

日本・タイ感染症共同研究センター

タイ保健省拠点 ウイルス感染部門

Section of Viral Infections

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

Staff

特任講師：田中 淳／
特任講師：水島 寛人

部門長 巽 正志 特任教授

SA Prof. Masashi Tatsumi

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、バリ・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。

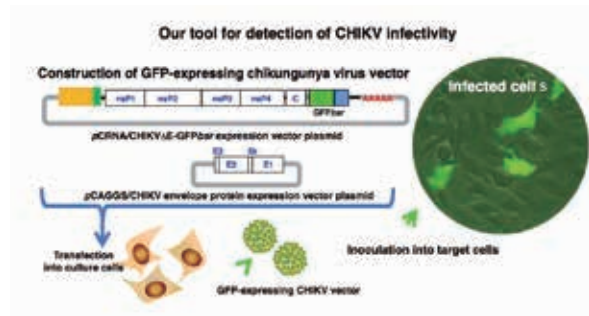
Publication

- (1) Genome-Wide Screening Uncovers the Significance of N-sulfation of Heparan Sulfate as a Host Cell Factor for Chikungunya Virus Infection. Tanaka A. et al. **J.Virol.** 2017; 91 e00432-17
- (2) Distribution of norovirus genotypes and subtypes in river water by ultra-deep sequencing-based analysis. Boonchan M et al. **Lett Appl Microbiol.** 2017 65:98-104.
- (3) Evolutionary constraints on the norovirus pandemic variant GII.4_2006b over the five-year persistence in Japan. Sato H et al **Frontiers in Microbiology** 2017 8:410

熱帯に位置するタイ王国は様々な蚊媒介性ウイルス感染症が蔓延しています。このうちチクングニヤ熱の病原ウイルスであるチクングニヤウイルスの分子疫学、増殖の分子生物学的および免疫学的基礎研究を行っています。特にウイルス増殖に必要な細胞性因子を感受性細胞のノックアウト・ノックイン細胞ライブラリーとチクングニヤシュードウイルスを用いて探索しています。またタイ王国には昔から定着しているジカウイルスの特性を明らかにすべく、臨床検体からのウイルス分離とその分子疫学、そしてリバーシ・ジェネティクス系を立ち上げるべく努めています。

ウイルス性下痢症の原因因子として世界的流行を繰り返すノロウイルスの、タイ王国における流行株の遺伝子型解析を中心とした進化系統解析を行うことにより、感染流行予測が可能かどうかを検討しています。一方、近年の疫学的解析により、ノロウイルスに感染しても急性胃腸炎を発症しない“不顕性感染者”の存在が明らかになり、顕性感染者と同様にウイルスの伝播に関与する可能性が示唆さ

れています。変異や組換えによるゲノムの多様化は、宿主免疫からの回避と持続的な伝播を可能にしていると考えられています。不顕性感染者のノロウイルスの保持と伝播、ゲノム多様化への関与を検証し、感染流行におけるキャリアーの役割の一端を明らかにすべく、その実態解明に努めています。更に未だ増殖させることが困難なノロウイルスの培養系を確立するため、ウイルス増殖に必要な細胞性因子の探索を試みています。



日本・タイ感染症共同研究センター

国内拠点 薬剤耐性菌部門

Section of Bacterial Drug Resistance Research

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菌 (CRE) を中心に研究を進めています。

Staff

部門長（教授）：飯田 哲也（兼）／
講師：明田 幸宏（兼）／
特任助教：菅原 庸／
特任研究員：坂本 典子

部門長 浜田 茂幸 招聘教授

Guest Prof. Shigeyuki Hamada

1971年大阪大学大学院歯学研究科修了（細菌学）、歯学博士。大阪大学歯学部手、同講師を経て、1980年国立予防衛生研究所部長。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年より大阪大学微生物病研究所特任教授。2019年同招聘教授。専攻は病原細菌学。

Publication

- (1) Spreading patterns of NDM-producing Enterobacteriaceae in clinical settings in Yangon, Myanmar. Sugawara Y. et al. **Antimicrob Agents Chemother** (2019) 63(3): e01924-18.
- (2) PCR-dipstick-oriented surveillance and characterization of mcr-1- and carbapenemase-carrying Enterobacteriaceae in a Thai hospital. Shanmugakani R.K. et al. **Front Microbiol** (2019) 10:149.
- (3) Genomic characterization of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* with chromosomally encoded bla NDM-1. Sakamoto N. et al. **Antimicrob Agents Chemother** (2018) 62(12): e01520-18.
- (4) Establishment of a dual-wavelength spectrophotometric method for analyzing and detecting carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Takeuchi D. et al. **Sci Rep** (2018) 8:15689.
- (5) PCR-dipstick chromatography for differential detection of carbapenemase genes directly in stool specimens. Shanmugakani R.K. et al. **Antimicrob Agents Chemother** (2017) 61(6): e00067-17.

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

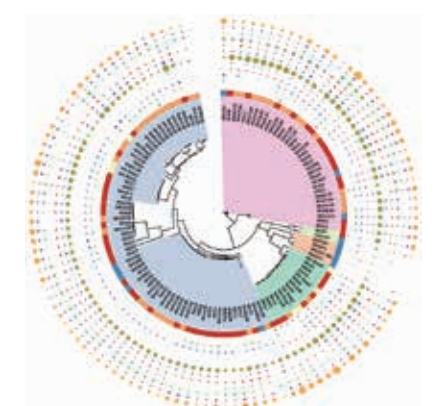


図 ミャンマー由来CREの全ゲノムSNPによる系統樹の1例。円の内側より細菌種、分離地域、薬剤耐性遺伝子群をそれぞれ示す。

日本・タイ感染症共同研究センター

国内拠点

感染症治療薬開発部門

Section of Antiviral Research

デング熱、チクン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。

Staff

特任助教：齊藤 暁（兼）

部門長

塩田 達雄 教授（兼）

Prof. Tatsuo Shioda

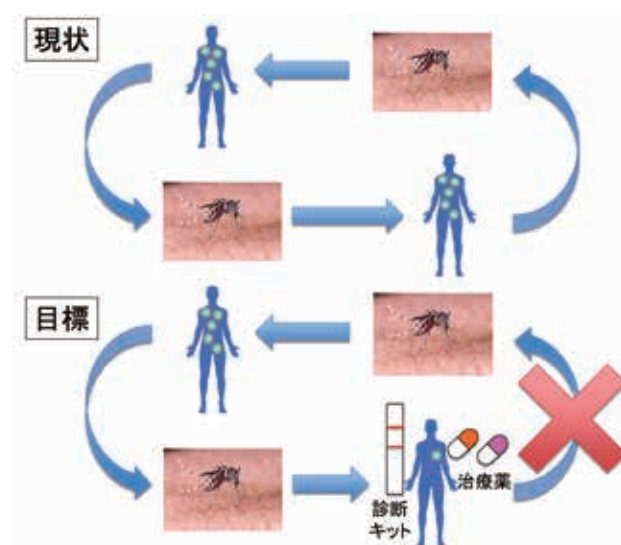
1982年東京大学医学部保健学科卒業、東京大学大学院医学系研究科進学、1990年博士号取得（医学博士）。東京大学医科学研究所、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校を経て1997年東京大学医科学研究所感染症研究部助教授。2000年より現職。

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) Sequence diversity of dengue virus type 2 in brain and thymus of infected interferon receptor ko mice: Implications for dengue virulence. Dhole P., et al., *Virol J.* (2016) 13(1):199.

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、チクングニア熱は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の開発を行っています。



日本・タイ感染症共同研究センター

大阪・マヒドン感染症センター

Mahidol-Osaka Center for Infectious Diseases

Staff

センター長 塩田 達雄 教授（兼）
特任助教 山中 敦史

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、その場診断法開発にむけた研究を展開しています。また臨床検体を用いた解析はマヒドン大学熱帯医学部と共同で推進しており、ウイルスと病態の重症化要因の関係性解明にむけた研究を開始しています。

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



デングウイルスおよびチクン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。

Publication

- (1) Variation at position 350 in the Chikungunya virus 6K-E1 protein determines the sensitivity of detection in a rapid E1-antigen test. Aekkachai T. et al., *Sci. Rep.* (2018) 8:1094
- (2) Diagnostic accuracy of a rapid E1-antigen test for chikungunya virus infection in a reference setting. Huits R., et al., *Clinical Microbiology and Infection* 24 (2018) 78-81.
- (3) Circulation of HIV-1 Multiple Complexity Recombinant Forms Among Female Sex Workers Recently Infected with HIV-1 in Thailand. Saeng-Aroon S., et al., *AIDS Res Hum Retroviruses.* (2016) 32(7):694-701.
- (4) Detection of chikungunya virus antigen by a novel rapid immunochromatographic test. Okabayashi T., et al. *Clin Microbiol.* (2015) 53(2):382-8.



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



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

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使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。

Staff

特任研究員：三里 一貴／
学部生 4 / 大学院 修士課程3

吉岡 靖雄 特任准教授

SA Assoc. Prof. Yasuo Yoshioka

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。

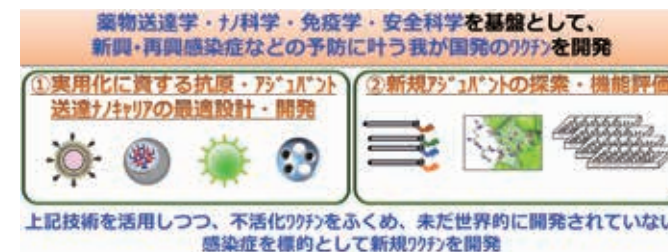


Publication

- (1) Carbonate Apatite Nanoparticles Act as Potent Vaccine Adjuvant Delivery Vehicles by Enhancing Cytokine Production Induced by Encapsulated Cytosine-Phosphate-Guanine Oligodeoxynucleotides. Takahashi H, et al. *Front Immunol.* (2018) Apr 18;9:783.
- (2) 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.
- (3) 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.
- (4) Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice. Yamashita K, Yoshioka Y, et al. *Nat Nanotechnol.* (2011) 6(5):321-8.

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。



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。



佐藤 慎太郎 特任准教授

SA Assoc. Prof. Shintaro Sato

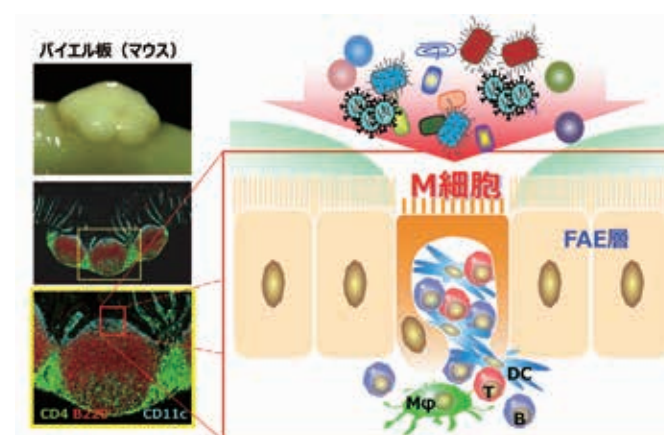
1999年北海道大学大学院薬学研究科修士課程修了(薬学修士)。2003年大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了(医学博士)。JST・ERATO・審良自然免疫プロジェクト研究員、東京大学医科学研究所・炎症免疫学分野助教を経て2015年より現職。

Publication

- (1) Human Norovirus Propagation in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Intestinal Epithelial Cells. Sato S., et al. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* (2018) pii: S2352-345X (18)30164-4
- (2) A Refined Culture System for Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Intestinal Epithelial Organoids. Takahashi Y., et al. *Stem Cell Rep.* (2018) 10(1):314.
- (3) Allograft inflammatory factor 1 is a regulator of transcytosis in M cells. Kishikawa S., et al. *Nat. Commun.* (2017) 8:14509.
- (4) Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. Goto Y., et al. *Science* (2014) 345 (6202):1254009.

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。



ワクチン動態プロジェクト

Vaccine Dynamics Project

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、がん、自己免疫疾患の予防や治療に有効なT細胞応答誘導に優れた新しいワクチンの実現を目指して、T細胞エピーブ、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。

Staff

特任研究員：長谷田 泰成

青枝 大貴 特任准教授

SA Assoc. Prof. Taiki Aoshi

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。

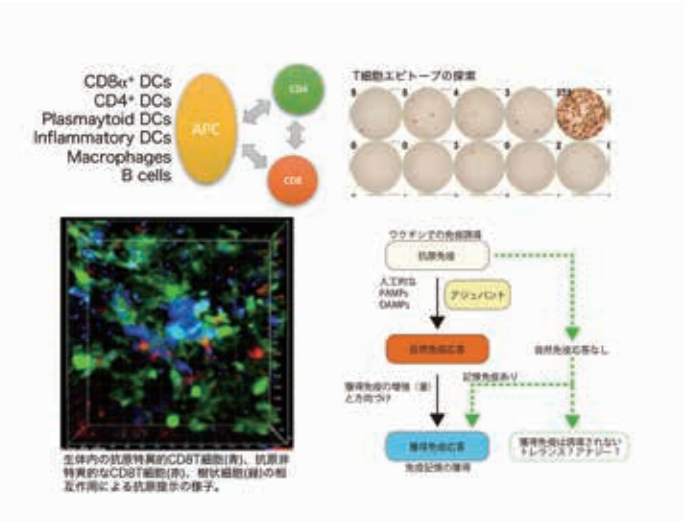


Publication

- (1) Quantifying the relative immune cell activation from whole tissue/organ-derived differentially expressed gene data. Wijaya E., et al. *Sci Rep.* (2017) 7(1):12847.
- (2) 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.
- (3) Plasmacytoid dendritic cells delineate immunogenicity of influenza vaccine subtypes. Koyama S., et al. *Sci Transl Med.* (2010) Mar 31; 2(25):25ra24.
- (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.

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(エピーブ)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ブの解析を行い、T細胞誘導にいたる免疫のメカニズムを解明すべく研究を行っています。T細胞による免疫応答のメカニズムを明らかにし、それを制御することができれば、より効果的で副作用の少ないワクチンの開発が期待できます。また、ワクチンによるT細胞免疫応答を増強する新規アジュバントの開発を行っています。

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



感染動物実験施設

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、1967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：嶋田 圭祐
助 教：宮田 治彦（兼）
助 教：野田 大地（兼）
特任助教：淨住 大慈（兼）
特任助教：遠藤 壘（兼）

表1 施設において作成・保存されたマウスの系統数

	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*
2016-2018	505	21	191

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・1967年竣工2階建、B棟・煙突の右・1978年竣工4階建、C棟・A棟の右奥・2009年竣工4階建。

企画広報推進室

Office for Research Promotion

企画広報推進室は、微生物病研究所における研究支援担当部署として、教育プログラムやセミナー・シンポジウムの企画運営、研究業績の収集と分析、広報・アウトリーチ活動を行っています。

主に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、研究所の発展への貢献を目指します。

1. 国際シンポジウム企画・運営

- ・あわじ感染と免疫国際フォーラム (<http://awaji-forum.com>)
- ・生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム (<http://square.umin.ac.jp/network/>)

2. 所内セミナー企画・運営

集談会（月1）、業績報告会（毎年12月）、業績発表会（毎年1月）など

3. 学部生、大学院生向け授業プログラム企画・運営

4. 大学院生・ポスドク希望者向け研究所説明会・見学会の企画、運営

5. 研究成果（発表論文、学会発表、受賞実績、社会貢献など）の情報収集と分析

6. 研究成果の広報・アウトリーチ活動

7. 海外留学生事業



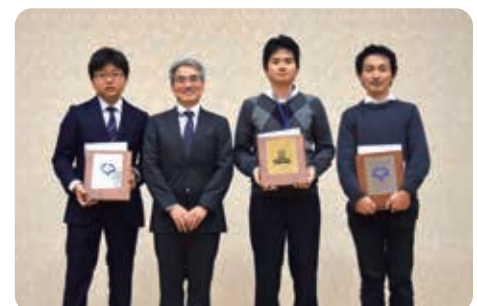
あわじ感染と免疫国際フォーラム



アドバンスト・セミナーシリーズ



業績発表会ポスター発表



業績発表会受賞者の皆さん



高校教員対象Winterschool@微研



微生物病研究所広報誌

共通施設

Common Research Facilities

中央実験室

室長 三木 裕明 教授（兼）
准教授 東山 真二
講師 後藤 直久

中央実験室は1959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、質量分析装置に加え、液体窒素の供給を自動化した大型細胞保存タンク室、特定化学物質を取り扱うための実験室なども完備しています。担当の技術者は機器の保守・管理だけでなく、新入研究者に対しての教育・訓練を分担するとともに、受託業務としてセルソーターによる細胞の分画、質量分析装置による蛋白質の同定、電子顕微鏡による観察、および、DNAシーケンサーによる塩基配列決定を研究者から依頼を受けて行っています。実験機器は益々複雑化しており、研究者個人では多種類の実験機器を操作できなくなってくるため、これらの受託業務は研究所において重要な役割を果たしています。



中央実験室スタッフ

放射性同位元素実験室

室長 三木 裕明 教授（兼）

微生物病研究所では放射性同位元素を用いる実験を行うための施設として1967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

室長 塩田 達雄 教授（兼）

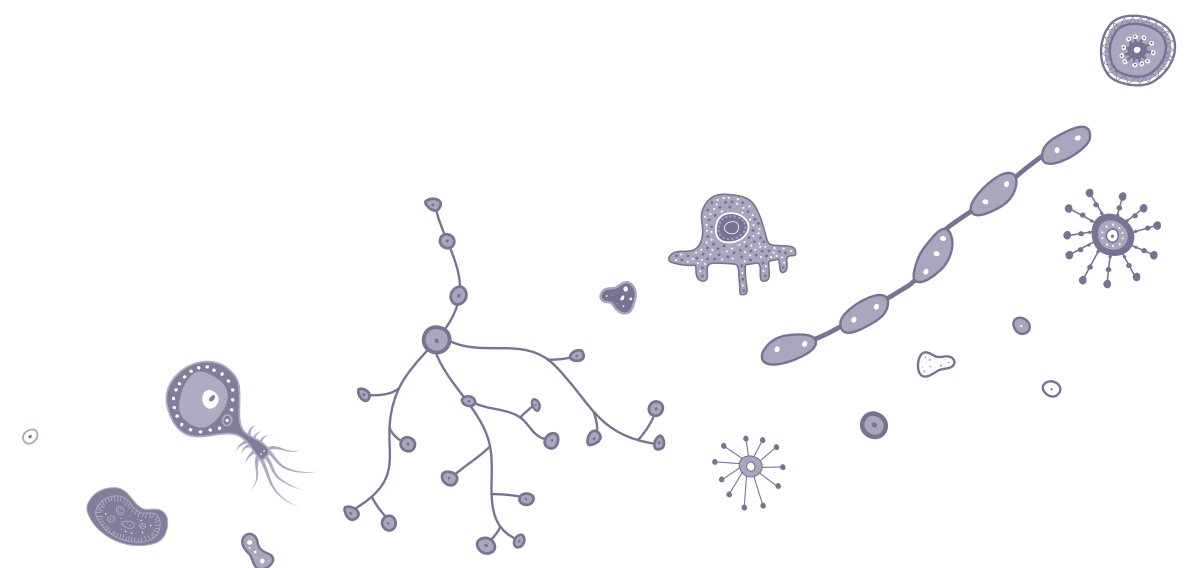


感染症共同実験室

感染症共同実験室は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。感染症共同実験室は平面積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。

庶務係／会計係／研究協力係

事務部



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、微生物病をキーワードに、病原体や感染症、免疫、がんを中心に研究を展開し、生物学分野における基礎研究を牽引してきました。80年以上の歴史の中で、さまざま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。

KEY PERSON

谷口 腴二
(たにくち てんじ)
Tenji Taniguchi



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。第3代所長。

山口 玄洞
(やまぐち げんどう)
Gendo Yamaguchi



設立当時、関西を代表する実業家。私財を公共事業への寄付や社寺へ寄進して社会還元。谷口腴二らの要請を受けて本研究所設立のために20万円(現在の数億円相当)を寄付。



発足当時の微生物病院研究所

微生物病研究所歴史年表

HISTORY
KEY PERSON



設立当初の微生物病研究所



竹尾結核研究所

1934

大阪大学微生物病研究所設立
山口玄洞氏からの寄付を受けて大阪市北区堂島西町3番地に研究所本館が竣工。竹尾結核研究所と大阪特殊皮膚病研究所の2機関を併合し、大阪帝国大学で最初の附置研究所として発足。



大阪特殊皮膚病研究所

1970 年頃

ウイルス由来のがん遺伝子の発見
豊島 久真男



1980 年頃

水痘生ワクチンの開発
高橋 理明



2000 年頃

自然免疫システムの解明
審良 静男

2005

日本・タイ感染症共同研究センターの始動、感染症国際研究センターの設置

2008

グローバルCOE「オルガネラネットワーク医学創成プログラム」が採用

2015

BIKEN次世代ワクチン協働研究所設置

1950 年頃

食中毒原因菌(腸炎ビブリオ)の発見



藤野 恒三郎

1960 年頃

細胞融合現象の発見



岡田 善雄

麻しんワクチン開発



奥野 良臣

1967

吹田キャンパスに移転
研究部門・施設の増加に伴い、現在地に移転。



大阪大学吹田キャンパス

1993

本研究所附属病院が医学部附属病院と統合・合併

2003

21世紀COE「感染症学・免疫学融合プログラム」が採択

2007

世界トップレベル国際研究拠点「免疫学フロンティア研究センター」始動

2010

文部科学省共同利用・共同研究拠点として活動開始

生物学歴史年表

HISTORY

1798

世界初のワクチン
天然痘ワクチン開発
E.ジェンナー

1919

化学物質による人工癌の発生に成功
山極勝三郎

1957

免疫系におけるクローン選択説
F.バーネット

1975

細胞融合現象を応用したハイブリドーマ作成技術確立
C.ミルスタイン

1979

発がん遺伝子 c-Srcの発見
J.M.ビショップ H.ヴァーマス

1981

胚性幹細胞(ES細胞)樹立
M.エヴァンズ M.カウフマン

2003

ヒトゲノム計画完了

1870-1880

L.パスツールとR. コッホらが病気の原因が病原性細菌にあるという概念を確立

1928

世界初の抗生物質ペニシリン発見
A.フレミング

1953

DNA二重らせん構造の発見
J.ワトソン F.クリック

1965

遺伝暗号の解読
H.コラナ

1977

抗体遺伝子の動的構造を発見
利根川進

1980

WHOによる天然痘撲滅宣言

1996

クローン羊ドリー誕生

2006

人工多能性幹細胞(iPS細胞)樹立
山中伸弥

RIMD Awards 2018年度受賞者



吹田市長表彰 優良危険物保安監督者表彰		
東山 真二	中央実験室	2018.04
文部科学大臣表彰 若手科学者賞		
笹井 美和	感染病態分野	2018.04
第34回日本DDS学会学術集会 優秀発表賞		
三里 一貴	BIKEN次世代ワクチン協働研究所 ワクチン創生プロジェクト	2018.06
JVBMO Young Investigator Travel Award for The 20th International Vascular Biology Meeting(IVBM2018)		
射場 智大	情報伝達分野	2018.06
JVBMO Young Investigator Travel Award for The 20th International Vascular Biology Meeting(IVBM2018)		
塚田 陽平	情報伝達分野	2018.06
JVBMO Young Investigator Travel Award for The 20th International Vascular Biology Meeting(IVBM2018)		
村松 史隆	情報伝達分野	2018.06
Best International Abstract Award, 51st Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction		
藤原 祥高	遺伝子機能解析分野	2018.07
Best International Abstract Award, 51st Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction		
Julio Castaneda	遺伝子機能解析分野	2018.07
日本血管生物医学会ポスター賞		
内藤 尚道	情報伝達分野	2018.09
日本血管生物医学会ポスター賞		
木戸屋 浩康	情報伝達分野	2018.09
文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム ベストトーク賞		
木戸屋 浩康	情報伝達分野	2018.09
平成30年度上原H.pylori賞（優秀賞）		
三室 仁美	感染微生物分野	2018.09
2018 International Symposium of Innovative Research and Graduate Education in Biomedical Sciences Best Presentation Award		
Woei-Yaw Chee	発癌制御分野	2018.09
紫綬褒章		
木下 タロウ	難本難病解明寄附研究部門	2018.11
第3回抗酸菌研究会 ベストプレゼンテーション賞		
西村 直矢	分子免疫制御分野	2018.11
第21回日本免疫学会賞		
山崎 晶	分子免疫制御分野	2018.12

日本医療研究開発大賞 AMED理事長賞		
山本 雅裕	感染病態分野	2018.12
日本学術振興会賞		
山本 雅裕	感染病態分野	2018.12



笹井 美和
文部科学大臣表彰 若手科学者賞



山本 雅裕（後列左から3人目）
日本医療研究開発大賞 AMED理事長賞

研究連携体制の確立を目指して

文部科学省 共同利用・共同研究拠点 RIMD Joint Usage / Research Center

2008年文部科学省により、大学の枠を超えて大型の研究設備や大量の資料・データの共同利用・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。微生物病研究所は2009年に共同利用・共同研究拠点（微生物病研究所共同研究拠点）として認定されました。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。

●共同研究課題公募事業

生体応答・宿主因子研究及び基礎生物学研究の一般課題と、感染症病原体研究の特定課題を毎年公募し、年間40件程度の共同研究を実施しています。
平成29年度は一般課題12件、特定課題15件が採択されました。共同研究から大きな研究プロジェクトに発展する研究課題など、基礎生物学研究の発展に貢献しています。

●連携基盤プロジェクト事業

感染症教育研究拠点連合として、北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター、東京大学医科学研究所、長崎大学熱帯医学研究所と連携し、感染症教育・研究ネットワークの強化と、感染症対策におけるオールジャパン体制の確立を目指した研究と人材育成を行っています。



大阪大学微生物病研究所



東京大学医科学研究所



北海道大学人獣共通感染症
リサーチセンター



長崎大学熱帯医学研究所

●研究支援

本研究所には、危険性の高い病原体を用いた実験など、高度な生物学的実験が可能な感染動物実験施設や感染症共同実験室など、特徴ある研究設備・施設が設置されています。これらの施設、設備を開放し、国内外の研究者に対する支援を行っています。

また、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析や、遺伝子改変動物作製などの技術支援、病原微生物資源室に保存された病原細菌の提供など、研究支援も行っています。



次世代シーケンサーと解析用サーバー



感染動物実験施設



●人材育成

感染症国際研究センターの設置や熱帯感染症医師研修を通じて、地球規模の感染症制御に対応し得る人材の育成を行っています。



熱帯感染症医師研修
ホームページ

●セミナー・シンポジウム

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など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開催しています。



あわじしま感染症・免疫フォーラム

（一財）阪大微生物病研究会、免疫学フロンティア研究センターとの連携

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、本研究所における研究成果を社会に還元するべく、ワクチンの開発・研究など、感染症の予防・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、本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。

共同利用・共同研究拠点



大阪大学微生物病研究所

世界トップレベル研究拠点



免疫学フロンティア研究センター

IFReC、
微研財団との
協力関係



BIKEN

（一財）阪大微生物病研究会

人材育成制度の海外展開

●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年より毎年実施しています。

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行います。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、研修を受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。

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>



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

Mae Sot:

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

Udon Thani:

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

●谷口海外奨学生制度

ASEAN地域の学生を大学院生として招聘し、自立した研究者として育成する奨学金制度。博士号取得後に審査を行い、優秀な者には微生物病研究所での研究員としてのポジションが与えられます。この新しい奨学制度によって、本研究所で育った留学生の中から、世界をリードするような研究者が輩出され、科学の発展に大きく貢献することを目的としています。

この制度は2015年から開始され、毎年2~3名を採用、これまでに7名が来日し、本研究所で研究を行っています。



セミナー、イベント

本研究所では、研究者同士の交流活性化や研究所における研究成果の情報発信などを目的とした国際学会、セミナー、イベントを企画・運営しています。

●主な研究コミュニティ向けセミナー

国際学会

あわじしま感染症・免疫フォーラム
<http://awaji-forum.com/>

研究所ネットワークシンポジウム

<http://square.umin.ac.jp/network/>



あわじしま感染症・免疫フォーラム

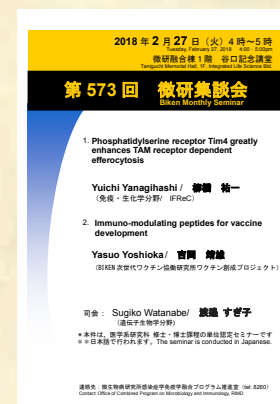
微研集談会

8月・12月以外の月1回開催、各研究室の若手研究者が最近の研究成果について発表します。

12月は「大集談会（研究業績報告会）」として研究室主催者の発表も行われます。

Advanced Seminar Series on Microbiology and Immunology

学外から招聘した感染症学・免疫学の第一線の講師陣による専門的なレクチャーシリーズ。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しています。



微研集談会ポスター



Advanced Seminar Series
 ポスター

部員会Bridgeセミナー

助教など若手研究者が中心になり運営する国内の著名研究者によるレクチャーシリーズ。

●主なアウトリーチイベント

大阪大学いちょう祭、高校生対象科学イベント、科学イベントへのブース展示などを通し、様々な対象にむけて本研究所の研究成果を情報発信しています。これらの活動を通じて、学術研究に対する理解と興味喚起を目指しています。



大阪大学いちょう祭

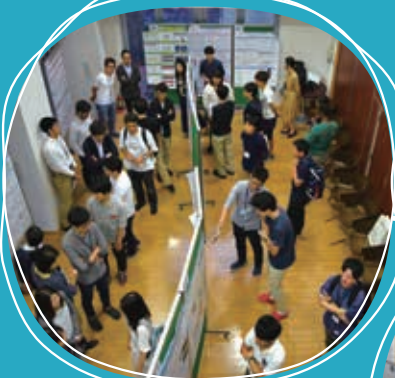


高校生対象サマーセミナー

LIFE at 微研

部員会主催セミナー

2018年は外部から講師を招へいして行うBRIDGEセミナーに加え、BRIDGEセミナー特別編海外留学セミナーや、微研・蛋白研合同若手セミナーなどアクティブな一年でした。



微研・蛋白研合同若手セミナーポスターセッションの様子。若手同士のアツい議論が繰り広げられました。

海外留学生セミナー
アメリカのシンシナティ大学でラボを持つ佐々木敦朗氏の「留学のススメ」。



新人歓迎会



所長からの挨拶の後、...

各ラボが自慢の料理を持ち寄り懇親会。ステージでは新人さんたちが一芸を披露します。



ソフトボール大会

微研の伝統行事。

各ラボ真剣！

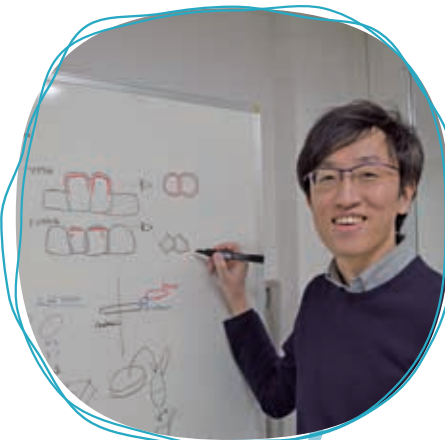


微研部員会

微生物病研究所には、助教・研究員・院生など若手研究者が運営する部員会という組織があります。部員会の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になっています。また、新人歓迎会や、ソフトボール大会などの微研研究者の親睦を深めるイベント、学外から講師を招いて開催するBRIDGEセミナーなどの企画運営を行っています。

現在の研究室にきた経緯は？

大学院最終学年に、学位取得後は分野を変えて研究したいと考えており、研究職の求人サイトJREC-IN（※1）で公募を探していたところ、岡田研の求人を見つけました。岡田研はがん細胞の細胞内シグナル伝達研究の第一線の研究室で、私はシグナル伝達を不得意としていましたが、研究テーマに魅せられて応募しました。私には特にやコネもなく、数十人もの応募があったそうですが、面接に呼んでいただくことができ、研究室メンバー全員の前でプレゼンテーションをしました。岡田研はタンパク質の解析を中心にしていますが、私は脂質の研究をしていたので、異なった視点から実験の方向性を逆提案すると、非常によい手応えがありました。面接に合格し、岡田研のメンバーになることができました。



梶原 健太郎 (発癌制御研究分野(岡田研)・助教)

福岡県出身。2010年広島大学大学院修了(農学博士)。大学院修了後すぐに特任研究員(ポスドク)として発癌制御研究分野に参加。2015年より現職。

現在の研究テーマは？

細胞内シグナル伝達の時間的・空間的制御機構について、脂質ラフトに着目して研究を進めています。脂質ラフトとは、細胞の膜上にスフィンゴ脂質とコレステロールが集まった場所で、タンパク質が集まる島のような機能をしています。細胞内シグナル伝達とは、成長因子などの刺激によりタンパク質からタンパク質に情報が伝わる経路ですが、外部から刺激があっても情報を伝えるための人員が揃っていなければシグナル伝達経路は動きません。脂質ラフトは、シグナル伝達に必要な人員、つまりタンパク質が必要な場所にあつめて、細胞の情報伝達の制御に密接に関与しています。また、タンパク質は勝手に集まってくるのではなく、リクルーター

がいて必要な時に必要なタンパク質を集めています。細胞内シグナル伝達は発生や細胞増殖など重要な生理機能に関わっていますが、この制御が正しく行われないと、生理機能が破綻してがんなどの疾患を引き起こしてしまいます。この緻密かつ精密なシグナル伝達の制御機構を解き明かしたいと考えています。

(※1) 科学技術振興機構が運営する研究職求人サイト、文系理系問わず様々な研究機関の研究職求人が掲載される。

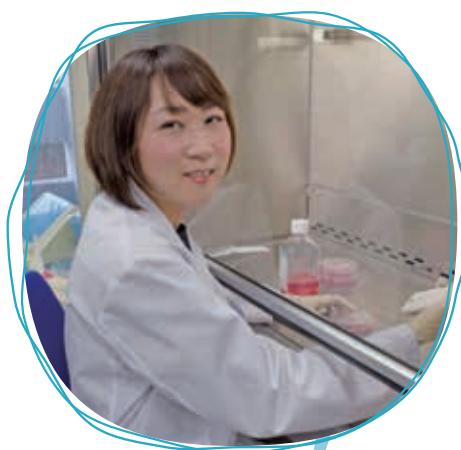
微研の次世代を担う！若手研究者たち

現在の研究室にきた経緯は？

学部から大学院修了まで、バキュロウイルスという昆虫のウイルスの研究をしていました。博士号取得後もウイルスの研究を続けようと考えていましたが、もともと医学に興味があったので、研究対象はヒトに病原性をもつウイルスの研究にしたいと思っていました。ポジションを探していたときに、大学院の指導教官であった教授と、今の分子ウイルス分野の松浦教授が知り合いで、松浦研で特任研究員を募集しているとお話を伺ったのが研究室にきたきっかけです。当時は企業の研究職も選択肢の一つとして考え、就職活動をしていましたが、どのような研究ができるのか、自分がどのように研究したいのか考えた結果、アカデミアでの研究職を選びました。

現在の研究テーマは？

C型肝炎ウイルス(HCV)の肝臓指向性に関する解析を行っています。C型肝炎ウイルスは主に肝臓で増えますが、それは肝臓にたくさん存在するmicroRNAであるmiR-122がHCVの増殖を助けることが理由の一つです。一方で、C型肝炎ウイルスに感染した患者さんでは、肝臓以外の組織でもウイルスが検出されることがあります。松浦研では、この肝臓以外の組織でのHCV感染について、miR-122がなくてもウイルスがわずかに増えること、さらに、ウイルスが変異してmiR-122がなくても増殖できる変異体が出現していることを明らかにしました。現在は、肝臓以外の細胞でHCVの感染が維持されるメカニズムについて、miR-122ではなく別のmicroRNAの関与などに注目し、研究を進めています。



小野 慎子 (分子ウイルス分野(松浦研)・助教)

北海道出身。2011年北海道大学大学院修了(農学博士)。大学院修了後すぐに特任研究員(ポスドク)として分子ウイルス分野に参加。2018年同分野特任助教、2019年より現職。



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。
www.biken.osaka-u.ac.jp/recruit/
 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



遺伝子機能解析分野（伊川研） 諸星 茜（D3）

出身大学:東北大学理学部生物学科
 出身大学院:東北大学大学院医学系研究科医科学専攻
 所属研究科:大阪大学大学院医学系研究科医学専攻

現在の研究テーマは？

受精はメスの卵とオスの精子が融合することであり、すべての生命の始まりです。このうち私は精子が作られ、受精に至るまでに着目しています。最終的には不妊症の原因解明および治療方法の確立することを目指して研究に勤めています。

後輩へのメッセージ

微生物病研究所は、様々な点から見て研究環境がとても整っていると思います。実験をするにあたって必要な設備が十分にあり、ストレスなく研究を進めることができます。さらに研究所にいる先生方は第一線で活躍されている方ばかりで、日々刺激を受け、研究に対するモチベーションを常に高く維持できます。興味のある研究分野があれば、一度研究室を訪ねて、教授とディスカッションをして研究室の雰囲気を自身の肌で感じてみるのがよいと思います。

微研に来た経緯は？

私は修士課程の頃、主にがんなどの病気に関する基礎研究をしている研究室で、偶然生殖能力に影響が出たノックアウトマウスの解析を行っていました。それがきっかけで生殖細胞に興味をもち、博士課程では生殖細胞を専門に扱う研究室に進学しようと考えました。どの研究室にしようか迷った時、学会で伊川先生の発表を聞きました。その後連絡を取り、研究室を訪問して先生とお話してみたところ、ここなら楽しんで研究できそうだという手応えを感じたため、進学を決意しました。

分子免疫制御分野（山崎研） 鳥越 祥太（D3）

出身大学院:九州大学大学院医学系学府医科学専攻
 所属研究科:大阪大学医学系研究科

微研に来た経緯は？

我々の体がどのように病原体を認識して、排除を促しているのかということに興味を持ち、自然免疫受容体の研究を行いたいと考え、当時九州大学生体防御医学研究所にいた山崎晶教授の研究室に参加しました。博士課程へ進学したのちも、その研究を継続したいと考えていたところ、研究室が大阪大学微生物病研究所に移転するということになり、心機一転、大阪の地で研究を行うことを決意しました。

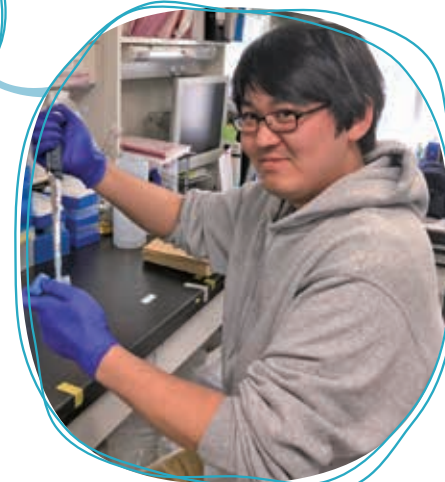
現在の研究テーマは？

結核はいまだに世界中で問題になっている感染症の1つです。自然免疫受容体であるC型レクチ

ン受容体に着目して、結核菌由来リガンドの同定ならびに感染時における役割を解明することを目的として研究しています。

後輩へのメッセージ

様々な研究や研究者から刺激を受けることは、自分のやりたいことを洗練していくために、重要な1つの要因ではないかと考えています。微生物病研究所には分野の第一線で活躍しておられる多くの研究室があり、また面白いセミナーもたくさん実施されていますので、上質な刺激をたくさん浴びることができる非常に良い環境です。自身の将来の道を定めるために、微生物病研究所にて研究に励んでみてはいかがでしょうか。



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 11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
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	未定	2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、バスターール研究所など

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

●教職員

職名	人数
教授	14
寄附研究部門教授	2
准教授	18
講師	1
助教	22
教務職員	3
特任教授	4
特任准教授	6
特任講師	3
特任助教	8
特任研究員	40
技術職員	3
特任職員	20
事務・技術補佐員	36
事務職員	22

総計 202

●大学院学生

	①	②	③
医学系研究科	47	-	7
理学研究科	-	6	10
薬学研究科	-	3	11
生命機能研究科	19	-	-

■①博士課程
■②博士後期課程
■③修士課程・博士前期課程

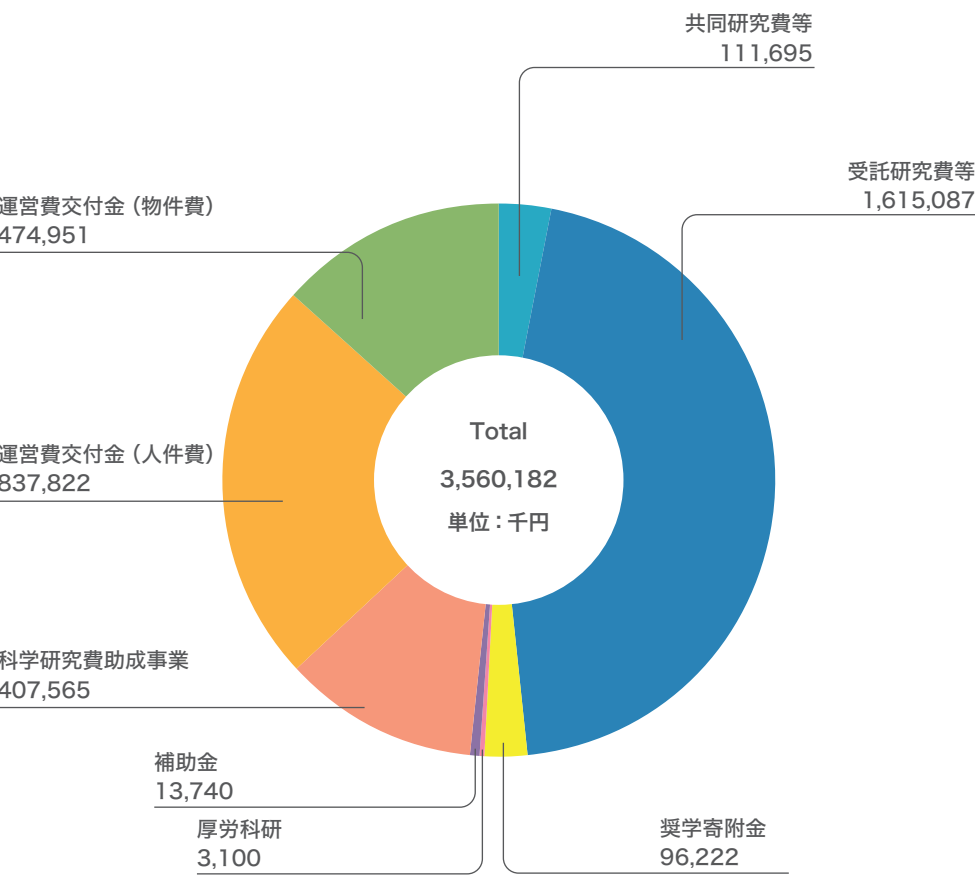
●研究員・研究生

特別研究学生	5
研究生	7
学振	1

BUILDING AREA 敷地・建物



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）