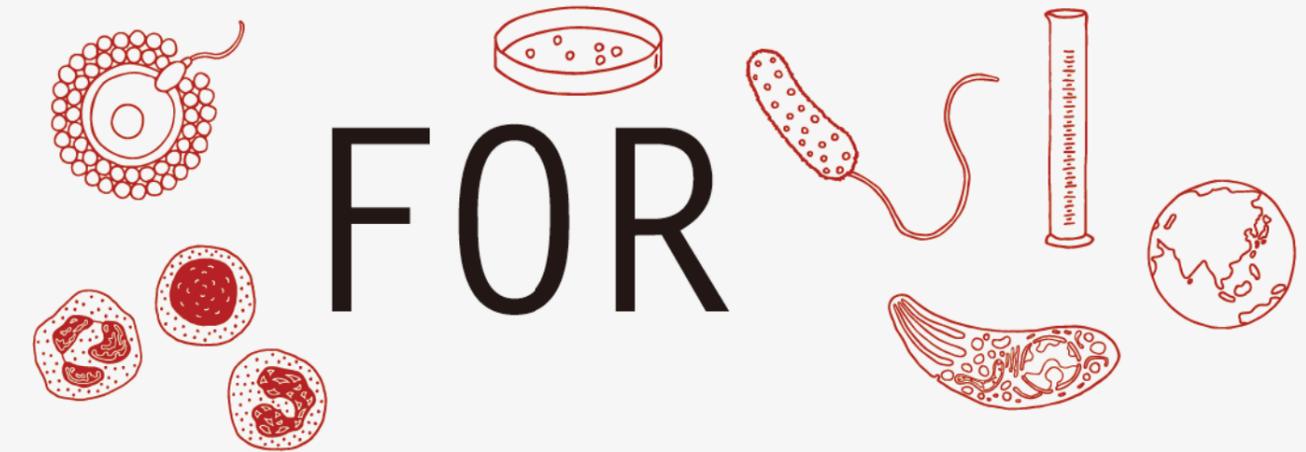


# 2020-2021 RESEARCH INSTITUTE



# FOR MICROBIAL DISEASES



biken.osaka-u.ac.jp



[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>



Research Institute for Microbial Diseases (RIMD), Osaka University is a world's foremost institute for basic biological researches including microbiology, immunology and oncology.



# MESSAGE FROM THE DIRECTOR 所長挨拶

大阪大学微生物病研究所は、微生物病の学理を明らかにすることを目的に、大阪大学で最初の附置研究所として、1934年(昭和9年)に設置されました。その後、80余年にわたり、感染症学、免疫学、腫瘍学等の基礎研究の発展を牽引し、新たな病原微生物の発見とその発症機構の解明、さらに、これらの研究成果を基にしたワクチンや診断法の開発を通して、感染症の征圧に大きく貢献してきました。また、病原微生物の研究を進める中で、がん遺伝子や細胞融合現象の発見、自然免疫機構の解明など、生命科学の発展に極めて大きな足跡を残してきました。

本研究所の最先端研究は、最新鋭の共通研究施設によって支えられてい

ます。特に2010年からは文部科学省から共同利用・共同研究拠点として認定され、本研究所の研究資源を研究者コミュニティに広く解放し、感染症研究の進展を支援しています。加えて、本研究所の教員は医学系研究科、生命機能研究科、理学研究科、薬学研究科を兼任し、国内外から多くの大学院学生を受け入れ、時代を担う優秀な人材の育成に努めています。

1980年にWHOは天然痘の根絶を高らかに宣言し、20世紀中に人類は感染症を征圧できると誰もが信じていました。しかしながら、2003年の重症急性呼吸器症候群(SARS)の流行で事態は一変し、人々は感染症研究の重要性に気づかされました。その後も、インフル

エンザ、デング熱、エボラ出血熱、多剤耐性菌等の感染症の恐怖に人々は晒され続けています。

本研究所は、これまでの輝かしい実績を継承しながら、病原微生物学、免疫学、腫瘍学、発生学、細胞生物学等の基礎研究の発展に貢献するとともに、次世代の研究領域を開拓し牽引する、高い志を持った国内外の研究者の育成に注力したいと考えています。



大阪大学微生物病研究所  
所長

岡田 雅人

*Masato Ohada*

# CONTENTS

■ 機構ツリー	2
■ 感染機構研究部門	4
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	14
分子免疫制御分野	
免疫化学分野	
■ 環境応答研究部門	18
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	28
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	36
細菌感染分野	
分子原虫学分野	
ウイルス免疫分野	
■ 感染症国際研究センター	41
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	43
■ 寄附研究部門	44
数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	
細胞性免疫寄附研究部門	
■ 海外研究拠点 日本・タイ感染症共同研究センター	50
細菌感染部門	
ウイルス感染部門	
薬剤耐性菌部門	
感染症治療薬開発部門	
大阪・マヒドン感染研究センター	
■ 感染動物実験施設	56
■ 企画広報推進室	57
■ 共通施設	58
■ BIKEN次世代協働研究所	60
ワクチン創成グループ	
ウイルスワクチングループ	
■ About RIMD	64
■ Life at 微研	72
■ 微研の構成員になるには	74
■ 構成員・決算	76
■ 敷地・建物	77
■ アクセス	78
■ 未来基金	80

# 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。



# ZATION



# ORGAN I

Research Institute for  
Microbial Diseases



# DEPT. OF MOLECULAR BACTERIOLOGY

## 分子細菌学分野

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のでしょうか。分子細菌学分野では「細菌感染の特異性」をキーワードに、病原細菌の感染戦略や宿主特異性および特異病態の解析を通じて、感染と感染症の全貌解明を目指して研究を進めています。

堀口 安彦 教授

Prof. Yasuhiko Horiguchi

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。



### STAFF

助教：平松 征洋 / 助教：西田 隆司 /  
大学院 修士課程 3・博士課程 1

### Publication

- (1) *Bordetella* dermonecrotic toxin is a neurotropic virulence factor that uses CaV3.1 as the cell surface receptor. Teruya S. et al. *mBio* (2020)11:e03146-19.
- (2) Bordet-Gengou agar medium supplemented with albumin-containing biologics for cultivation of bordetellae. Hiramatsu Y. et al. *Microbiology and Immunology* (2019) 63 (12):513-516.
- (3) BspR/BtrA, an anti-σ factor, regulates the ability of *Bordetella bronchiseptica* to cause cough in rats. Nakamura K. et al. *mSphere* (2019) 4:e00093-19.
- (4) 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(4), 49–15.
- (5) Ectopic Expression of O Antigen in *Bordetella pertussis* by a Novel Genomic Integration System. Ishigaki K. et al. *mSphere* (2018). 3 (1)e00417–17–11.
- (6) 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(2), 93–105.

### ●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。

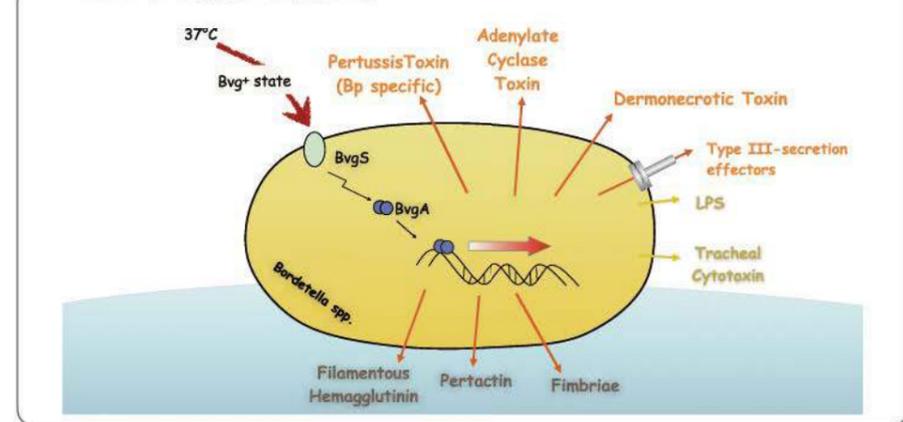
### ●病態原因としての細菌毒素の機能を明らかにする

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、植物や動物が持つ毒素に比べ極めて特異性の高い、強い毒性を持ちます。

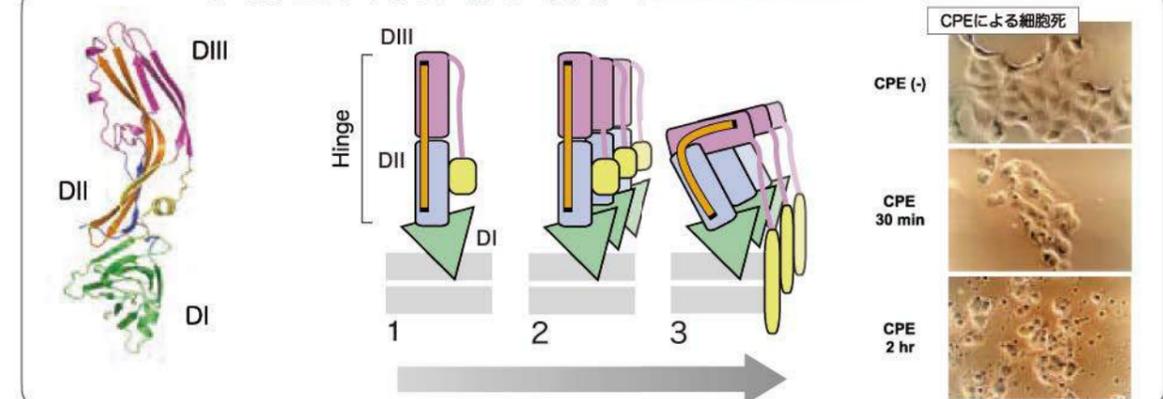
細菌毒素の持つ多機能性や強い毒性の分子レベルの背景を知るために、研究室では、細菌毒素タンパク質の構造と機能の解析や、その受容体同定により得られた情報をもとに、細菌感染病態の発生メカニズムを明らかにするべく研究を行っています。

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



# DEPT. OF VIRAL INFECTIONS

## ウイルス感染制御分野

当研究室では20年に渡りヒト免疫不全ウイルス (HIV) の研究を続けてきましたが、2015年よりタイ王国マヒドン大阪感染症研究センターと蚊媒介性ウイルス感染症の共同研究を開始したことをきっかけに、現在ではデングウイルス (DENV) とチクングニアウイルス(CHIKV) の研究を中心に行っています。HIV研究でこれまでに培った現地との人脈を生かした疫学研究をタイで、疫学研究から得られた知見の検証を日本で展開しています。

### 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。



### STAFF

准教授：中山 英美 /

助教：佐々木 正大 /

学部学生 1・大学院 修士課程 1・研究生 1

### Publication

- (1) Emergence of genotype Cosmopolitan of dengue virus type 2 and genotype III of dengue virus type 3 in Thailand. Phadungsombath J et al. *PLoS One*. (2018) 13 (11):e0207220. doi: 10.1371/journal.pone.0207220
- (2) HIV-1 is more dependent on the K182 capsid residue than HIV-2 for interactions with CPSF6. Saito A, et al., *Virology* (2019) 532:118-126.
- (3) Genotype replacement of dengue virus type 3 and lineage replacement of dengue virus type 2 genotype Cosmopolitan in Dhaka, Bangladesh 2017. Suzuki K., et al. *Infect Genet Evol.* (2019) 75:103977
- (4) Multiple pathways to avoid IFN- $\beta$  sensitivity of HIV-1 by mutations in capsid. Sultana T., et al., *J Virol.* (2019) 93(23).
- (5) Two distinct lineages of chikungunya virus cocirculated in Aruba during the 2014–2015 epidemic. Phadungsombath J., et al. *Infect Genet Evol.* (2020) 78:104129
- (6) The 4th and 112th residues of viral capsid cooperatively modulate capsid-CPSF6 interactions of HIV-1. Saito A., et al., *AIDS Res Hum Retroviruses* (2020) doi:10.1089/AID.2019.0250.

### ●DENV・CHIKVの流行動態調査と性状解析

DENVとCHIKVはヤブ蚊で媒介され、熱性疾患を引き起こします。デング熱は過去の感染に起因する抗体が関与する機構により、解熱後に出血熱で重症化する例が5%ほどありますが、詳しいことはわかっていません。当研究室では、タイで行うウイルスの遺伝子配列の分子時計計算から、ウイルスの流行動態を解析しています。さらに分離ウイルスの中には感染力の異なるウイルスがあり、ウイルスの感染力の違いが流行に及ぼす影響を調べています。また感染力の異なるウイルスを比較することにより、ウイルスの増殖過程に必要な分子を割り出すことを試んでいます。

### ●抗HIV因子による治療法開発

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、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。

### ●抗DENV抗体の作出と解析

抗DENV抗体には中和活性と感染増強活性の2つの側面があります。単クローン抗体を解析することにより、感染増強活性がなく中和活性のみを示す抗体とはどんな抗体なのか?を検索しています。デングウイルスには4つの血清型があり、これまでに全ての血清型を中和する抗体や、1つの血清型のみ100倍薄い濃度でも中和できる抗体などを見出しています。これらの抗体の中で感染増強活性がないものは「抗体薬」の可能性を秘めています。さらに感染しても症状を示さなかった不顕性感染者の解析も予定しています。

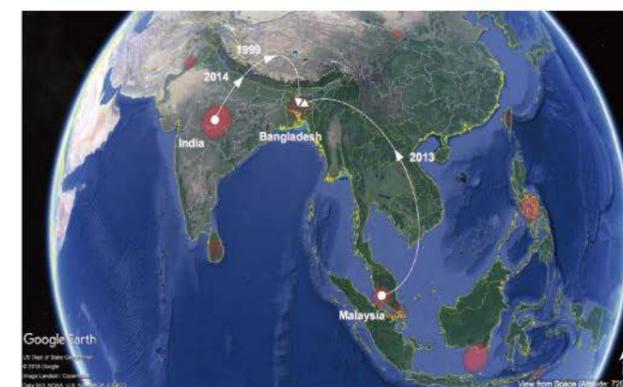


図1.地理系統解析によるデングウイルス2型の伝播経路

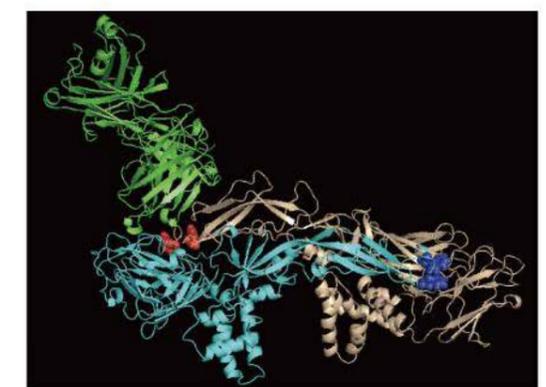


図2.デングウイルス2型のエンベロープタンパク質の2量体 (水色と橙色) と中和単クローン抗体 (緑) との結合。赤と青は結合に重要なエンベロープタンパク質のアミノ酸残基。

# DEPT. OF MOLECULAR VIROLOGY

## 分子ウイルス分野

ウイルスは我々よりも遥かに細胞を知り尽くしており、宿主細胞を巧みに利用して増殖します。分子ウイルス分野では、C型肝炎ウイルスやB型肝炎ウイルス、日本脳炎ウイルスに着目し、細胞を熟知したウイルスが教えてくれる細胞の仕組みや生命現象の理解を目指して研究を進めています。

### 松浦 善治 教授

#### Prof. Yoshiharu Matsuura

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～2019年微生物病研究所所長。



### STAFF

教授：渡辺 登喜子 / 准教授：前田 裕輔 /  
 助教：小野 慎子 / 助教：安斎 樹 /  
 特任研究員：鈴木 理滋 / 特任研究員：高田 光輔 /  
 大学院 修士課程 1・博士課程 2

### 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 USA.* 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症するのか、そのメカニズムは分かっていません。

HCVは細胞に侵入すると、自らのRNAをタンパク質に翻訳し、細胞のタンパク質分解酵素や細胞内小器官を利用して増殖します。つまり、HCVなどのウイルスは、生きた細胞を利用して増殖し病原性を発揮します。分子ウイルス研究分野では、HCVの増殖と病原性発現に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。

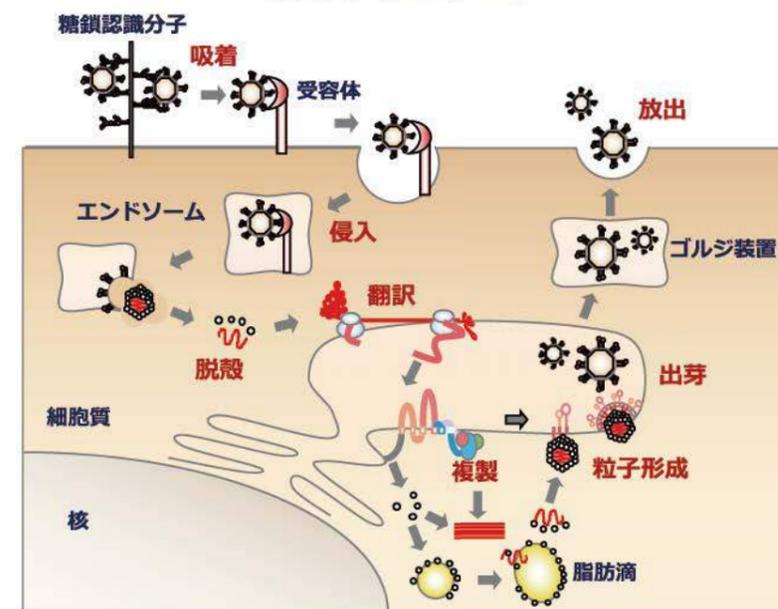
これまでに、HCVのコアタンパク質がウイルス粒子の形成だけでなく、脂肪肝や肝細胞癌の発症に関与することや、宿主側の分子シャペロンやアポリポタンパク質がウイルスの複製や粒子形成にそれぞれ関与することを明らかにしました。

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



# DEPT. OF IMMUNOPARASITOLOGY

## 感染病態分野

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

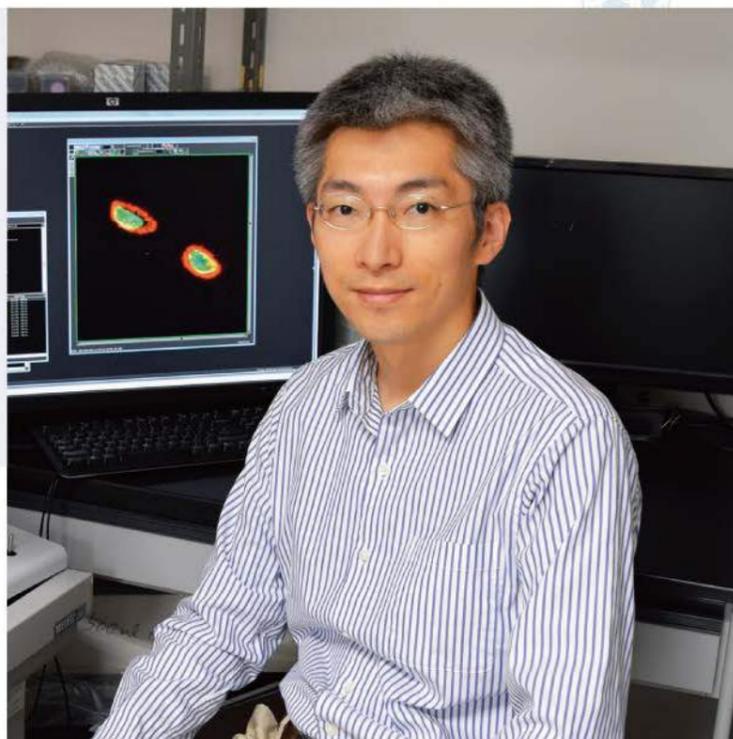
### 山本 雅裕 教授

#### Prof. Masahiro Yamamoto

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。

#### STAFF

准教授：笹井 美和 / 特任研究員：岡本 将明 /  
特任研究員：Ariel Pradipta /  
大学院 博士課程 1



#### Publication

- (1) CXCR4 regulates Plasmodium development in mouse and human hepatocytes. Bando H, et al. *J Exp Med.* (2019) 216:1733-1748.
- (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- $\gamma$ -induced presentation of a Toxoplasma vacuolar antigen. Lee Y., et al. *Cell Rep.* (2015) 13:223-33.
- (4) RabGDI  $\alpha$  is a negative regulator of interferon- $\gamma$ -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- $\gamma$ -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- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 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- $\gamma$ 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- $\gamma$ 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に重要な分子、さらに抗原特異的な免疫反応を誘導するメカニズムを明らかにしてきました。原虫に応答する生体防御機構の全貌を明らかにすべく、トキソプラズマ感染により誘導される免疫応答について現在さらなる解析を進めています。

#### ●トキソプラズマ原虫の感染、病態発症の機序解明をめざす

トキソプラズマを始め病原体は、実に巧妙な戦略で我々の体内に入り込み、免疫系を逃れて感染症を引き起こします。それは我々の免疫系や細胞のメカニズムを熟知しているかのようです。つまり、病原体のターゲットを明らかにすれば、我々の生体防御に重要な経路を明らかにすることができるとも考えられます。トキソプラズマ原虫はロフトリーという分泌器官から放出されるROPタンパク質群、デングラニュールという細胞内器官から放出されるGRAタンパク質により宿主細胞内で病原性を発揮します。研究室ではROPやGRAタンパク質が宿主のどのような分子を標的としているのか解析を行っています。同定された標的分子の中には、これまで免疫系との関係が知られていなかった分子も発見されており、トキソプラズマの病原性の理解は免疫系のみならず細胞・生体の新たな防御システムの発見や生命現象の理解へと広がることが期待されます。

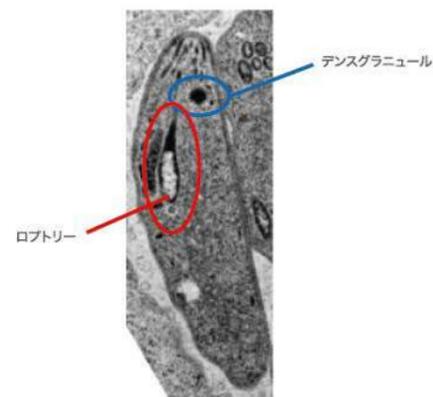


図1: トキソプラズマ原虫  
デングラニュール (青丸) とロフトリー (赤丸) から病原性のタンパク質が分泌される

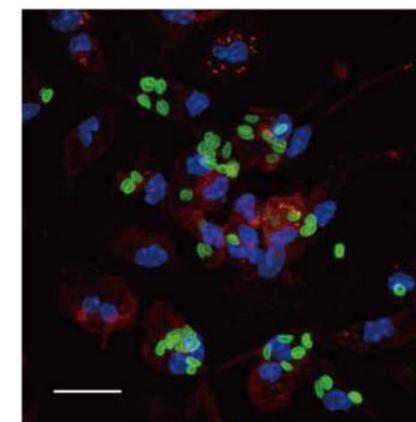


図2: マクロファージ (赤) 内で増えるトキソプラズマ (緑)

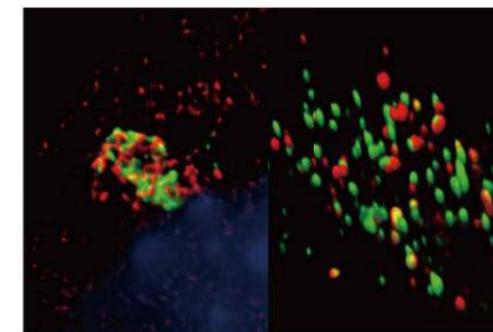


図3: 細胞内では、病原体感染時に効率よく免疫反応が誘導されるよう、抗病原体分子が均一に配置されている抗病原体分子GBP1 (緑) はGate-16 (赤) 依存的に細胞内に均一に「遍」在する (写真右)。細胞に変異型Gate-16を遺伝子導入するとGBPが均一に分散せず細胞内に「偏」在し、適切な免疫反応が誘導されない。

# DEPT. OF INFECTION MICROBIOLOGY

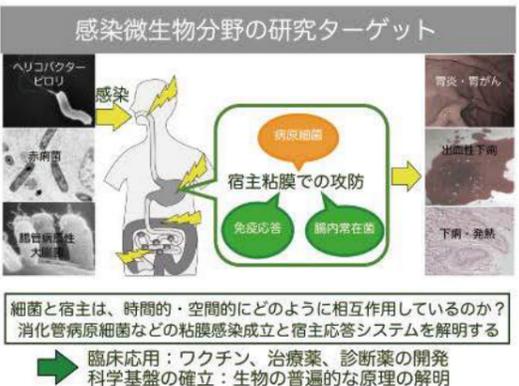
## 感染微生物分野

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

特任研究員：木下 遼 / 大学院 修士課程 2・博士課程 1

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反応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、宿主因子と病原体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。



### Publication

- Mutational diversity in mutY deficient *Helicobacter pylori* and its effect on adaptation to the gastric environment. Kinoshita-Daitoku R., et al. *Biochem Biophys Res Commun.* (2020) 525 (3):806-811
- Group A *Streptococcus* establishes pharynx infection by degrading the deoxyribonucleic acid of neutrophil extracellular traps. Tanaka M., et al. *Sci Rep.* (2020)10(1):3251
- 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.* (2019) 21(3):e12974.
- 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

# INST. FOR ADVANCED CO-CREATION STUDIES

## 高等共創研究院

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 / 特任研究員：伊東 祐美

### 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

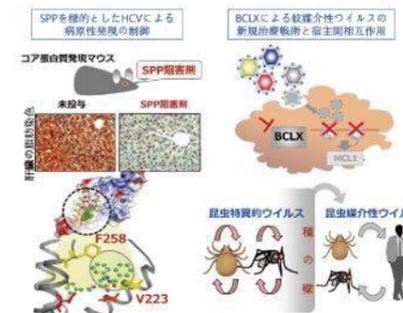
- Novel anti-flavivirus drugs targeting the nucleolar distribution of core protein. Tokunaga M., et al. *Virology* 2019 541:41-51
- Infection with flaviviruses requires BCLXL for cell survival. Suzuki T. & Okamoto T., et al. *PLoS Pathog.* 2018 Sep 27; 14 (9):e1007299.
- Characterization of SPP inhibitors suppressing propagation of HCV and protozoa. Hirano J. & Okamoto T., et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Dec 12;114 (50):E10782-E10791.
- 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ヘプチダーゼ(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げたいと考えています。



# DEPT. OF MOLECULAR IMMUNOLOGY

## 分子免疫制御分野

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。

### 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。



### STAFF

助教：長江 雅倫 / 助教：石川 絵里 /  
 特任助教：豊永 憲司 / 特任研究員：陸 修遠 /  
 大学院 博士課程 7

### Publication

- (1) Structural insight into the recognition of pathogen-derived phosphoglycolipids by C-type lectin receptor DCAR. Omahdi Z., et al. *J Biol Chem.* (2020) 295(17):5807-5817
- (2) 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.
- (3) Intracellular metabolite  $\beta$ -glucosylceramide is an endogenous Mincle ligand possessing immunostimulatory activity. Nagata M., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (2017) 114:E3285-94
- (4) Protein kinase D regulates positive selection of CD4(+) thymocytes through phosphorylation of SHP-1. Ishikawa E., et al. *Nat. Commun.* (2016) 7:12756.
- (5) 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.
- (6) Dectin-2 is a direct receptor for mannose-capped liparabinomannan of mycobacteria. Yonekawa A., et al. *Immunity.* (2014) 41:402-13.

### ●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になってきました。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(Mincle4d)、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法、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

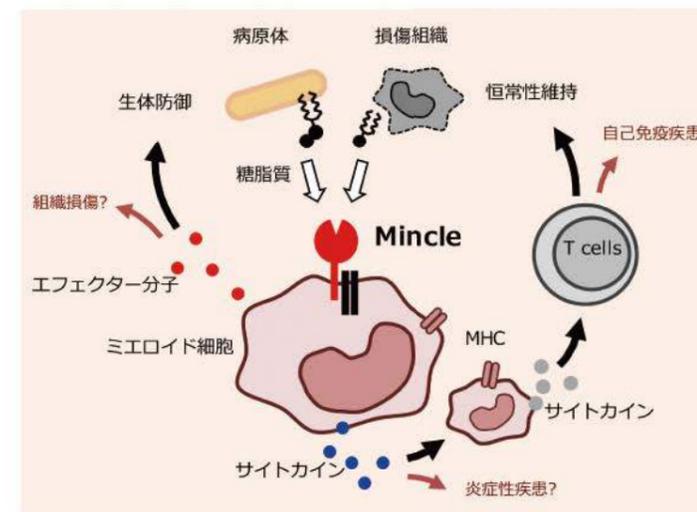


図1：CLRによる異物認識と免疫応答

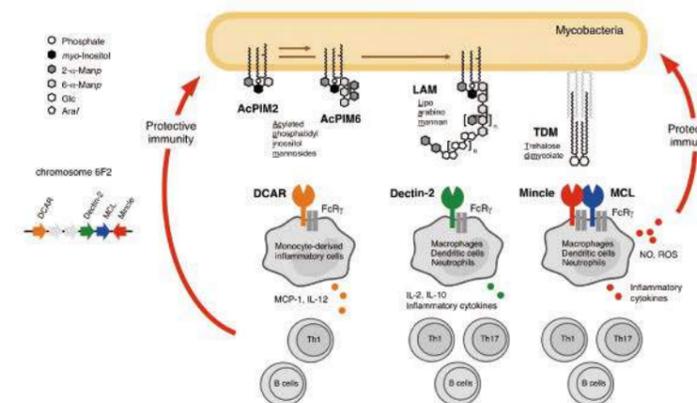


図2：病原性真菌を認識するレクチンレセプター  
 レクチンレセプターは進化の過程で遺伝子重複により数を増やし多様性を獲得してきた

# DEPT. OF IMMUNOCHEMISTRY

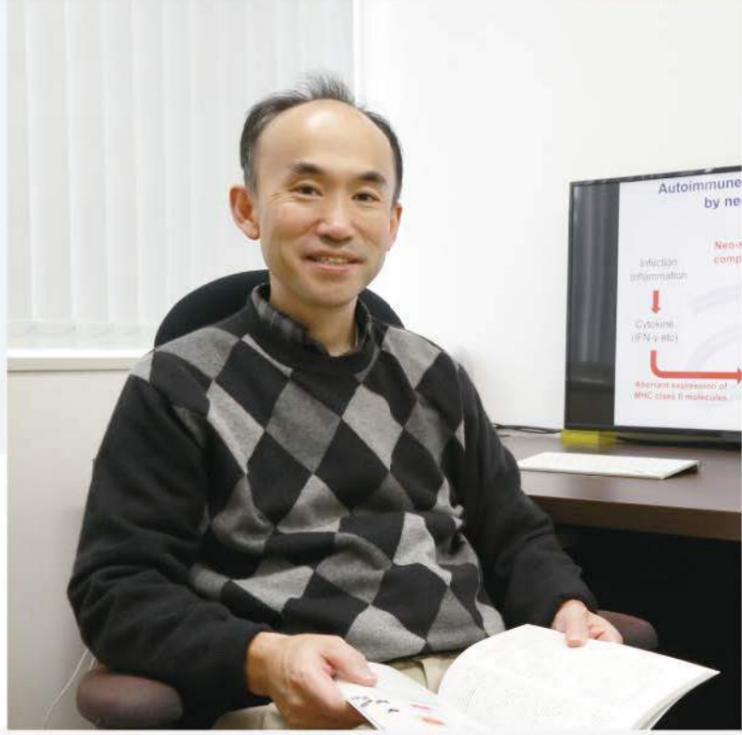
## 免疫化学分野

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

荒瀬 尚 教授 (兼)

Prof. Hisashi Arase

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。



### STAFF

准教授：香山 雅子 / 助教：中井 涉 / 特任研究員：金 暉 / 学部生 1・大学院 修士課程 1・博士課程 6

### 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 PILR $\alpha$  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) PILR $\alpha$  is a herpes simplex virus-1 entry co-receptor that associates with glycoprotein B. Satoh T., et al. *Cell* (2008) 132:935-44.

### ●ヘ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ヘアになっているヘア型レセプターを発現しています。抑制化レセプターはMHC分子などの自己分子を認識し、自己成分を攻撃することがないよう免疫反応を抑制します。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、ウイルスのニセ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、これらのヘ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)。

### ●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。

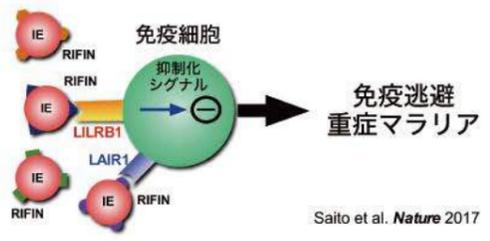


図1: 熱帯熱マラリア原虫の免疫逃避機構  
抑制化レセプターは免疫応答の制御に重要な機能を担う一方、病原体は抑制化レセプターを利用した免疫逃避機構を獲得してきた。本研究室では、熱帯熱マラリア原虫の免疫逃避機構を解明し、それがマラリアの重症化に関わっていることを明らかにした (Saito et al. Nature 2017)。

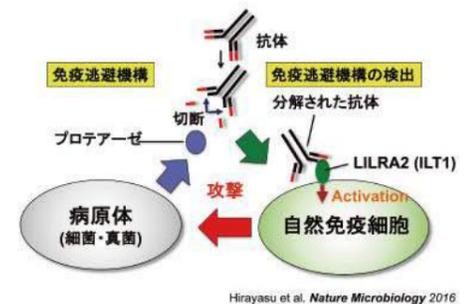


図2: 活性化ヘア型レセプター LILRA2による細菌感染防御機構  
活性化ヘア型レセプター LILRA2は細菌が産生するプロテアーゼによって分解された抗体を認識することによって、細菌感染の防御に関与している (Hirayasu et al. Nat. Microbiol. 2016)。

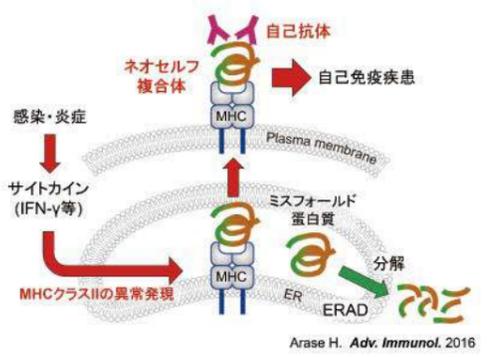


図3: ミスフォールド蛋白質/MHCクラスIIネオセルフ複合体による新たな自己免疫疾患発症機序  
細胞内のミスフォールド蛋白質はMHCクラスII分子と会合すると、MHCクラスII分子によって分解されないまま細胞表面に輸送される。さらに、それが「ネオセルフ」として自己免疫疾患の発症に関与している (Arase Adv. Immunol. 2016)。

# DEPT. OF MOLECULAR MICROBIOLOGY

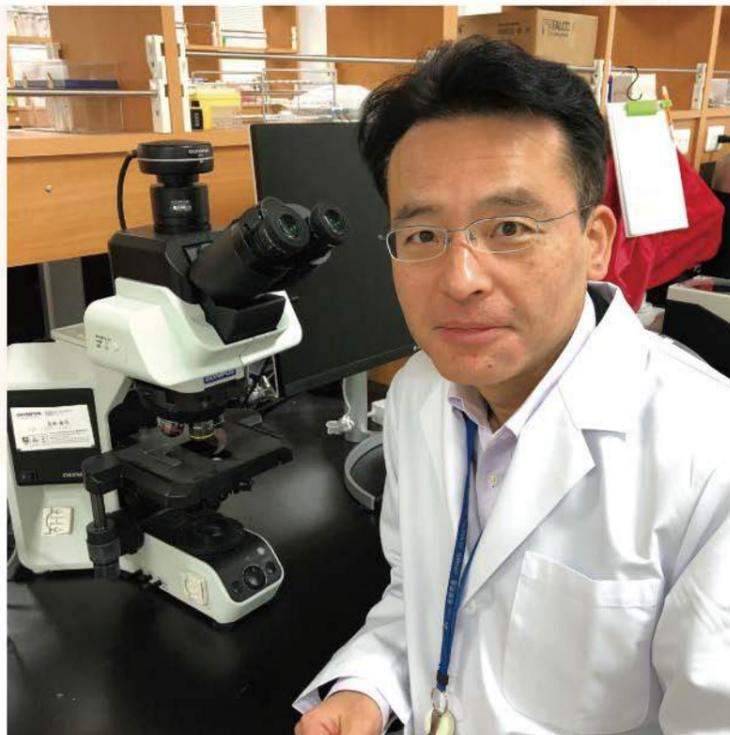
## 遺伝子生物学分野

年をとるとなぜ病気にかかりやすくなるのでしょうか？ 私たちの細胞は異常を感知すると増殖を停止する「細胞老化」という安全装置を備えており、がんをはじめとする加齢性疾患の発症と密接に関与しています。個体の老化や寿命は細胞老化のような細胞レベル、あるいはそれを制御する分子レベルで決定されているのでしょうか？ 遺伝子生物学分野では細胞老化に着目し、加齢現象や加齢性疾患発症の分子メカニズム解明を目指して研究を進めています。

### 原 英二 教授 (兼)

#### 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。



### STAFF

准教授：渡邊 すぎ子 / 助教：河本 新平 /  
 特任助教：脇田 将裕 / 学振特別研究員：松平 竜之 /  
 特任研究員：成川 恵 / 特任研究員：辻 俊也 /  
 大学院 博士課程 3

### 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/CCdh1 in senescent cells. Takahashi A., et al. *Molecular Cell* (2012) 45:123-31.
- (4) Real-time in vivo imaging of p16Ink4a reveals cross-talk with p53. Yamakoshi K., et al. *Journal of Cell Biology* (2009) 186:393-407.
- (5) Mitogenic signalling and the p16INK4a- 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 p16INK4a 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調べる

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不可能な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、細胞周期を抑制するp16INK4aとp21Waf1/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、p16INK4a、p21Waf1/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調べる

年をとるとなぜ病気になりやすいのでしょうか。細胞老化はがん化を防ぐ安全装置になり得ますが、SASPというサイトカインなどの様々な分泌因子を高発現する現象を伴います。このSASPという現象は、傷ついた組織の修復を促進しますが、同時に炎症やがんも引き起こします。細胞老化によりSASPがおこる分子メカニズムを解明し、SASPを制御することができれば、がんや加齢性疾患の予防や治療法の開発につながることを期待されます。

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

さらに、大腸がんでも腸内細菌の分布が変化していることが最近わかってきました。大腸がん特異的な細菌分布を特定できれば、大腸がんのマーカーとして新たな診断法になり得るとともに、その細菌の生理作用を明らかにすることでがんの予防法や治療法の開発にもつながります。研究室では、大腸がん特異的な腸内細菌の探索を行い、がんの予防と克服にむけて研究を展開しています。

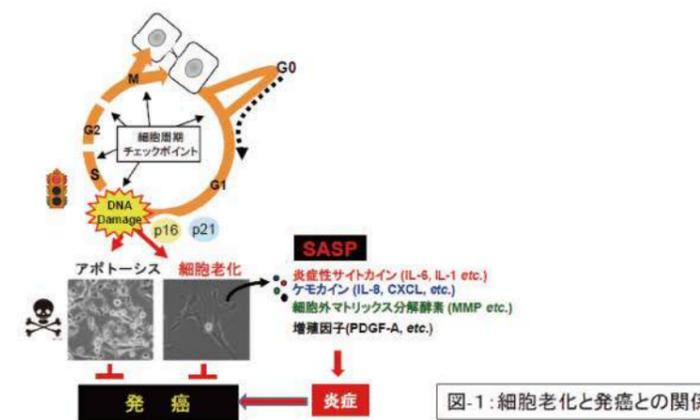


図1：細胞老化はアポトーシスと並び発がんを抑制する機構として働く一方で、SASPを介して炎症や発がんの原因にもなり得る。

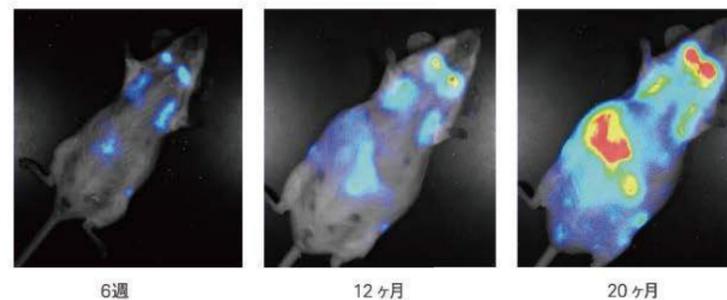


図2：発光タンパク質によりp16INK4aの発現を生体内で可視化したマウス。加齢に伴いp16INK4aを発現する細胞が体内各所で増加しており、細胞老化がおきているのがわかる。(Journal of Cell Biology 186: 393-407, 2009 より転載)

# DEPT. OF ONCOGENE RESEARCH

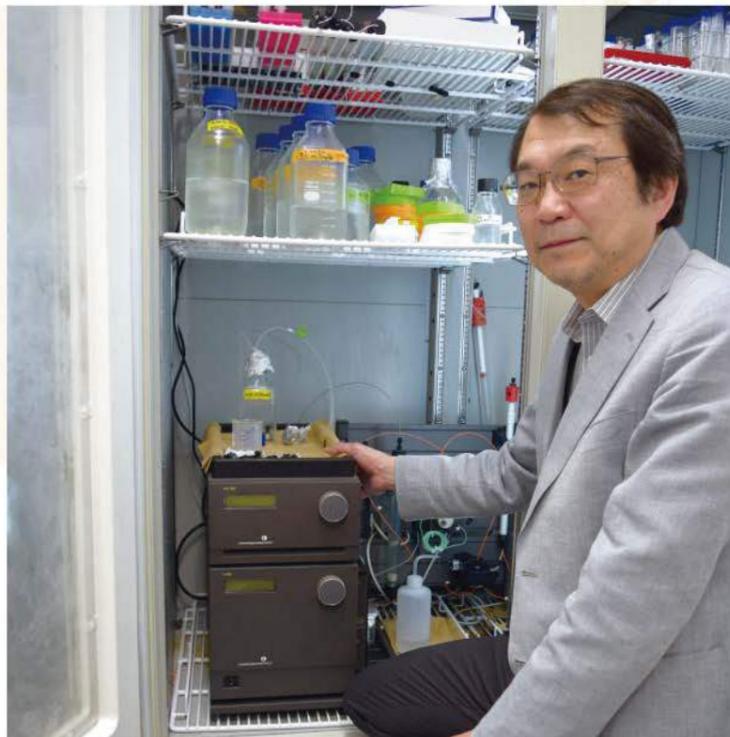
## 発癌制御研究分野

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

### 岡田 雅人 教授

#### Prof. Masato Okada

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。



### STAFF

准教授：名田 茂之 / 助教：梶原 健太郎 /  
特任助教：木村 哲也 /  
学部生 3・大学院 修士課程 1・博士課程 9

### Publication

- (1) Structural basis for the assembly of the Ragulator-Rag GTPase complex. Yonehara R., et al. *Nature Commun.* (2017) 8:1625
- (2) Polarization of M2 macrophages requires Lamtor1 that integrates cytokine and amino-acid signals. Kimura T., et al. *Nat. Commun.* (2016) 7:13130
- (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を期待され、現在さらなる解析を進めています。

### ●p18/Ragulatorと mTOR栄養シグナルの分子機構

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

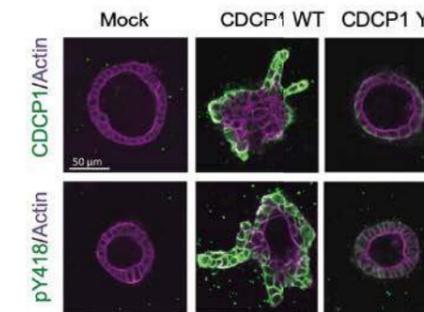


図1：CDCP1によるSrc活性化は上皮細胞由来MDCK細胞の集団移動を促進する

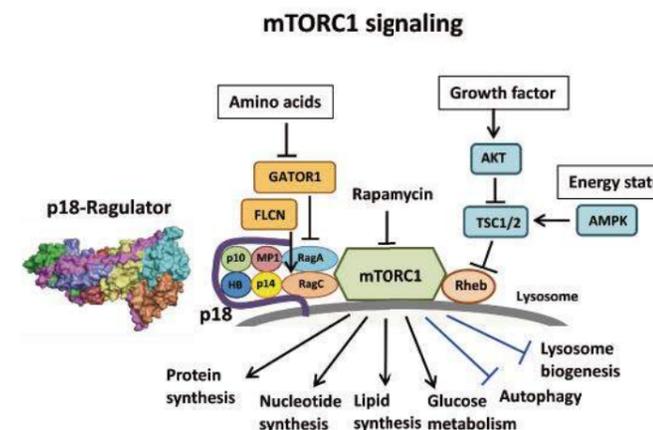


図2：mTORC1による栄養シグナル伝達経路とp18-Ragulator複合体

# DEPT. OF SIGNAL TRANSDUCTION

## 情報伝達分野

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

### 高倉 伸幸 教授

#### Prof. Nobuyuki Takakura

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。



#### STAFF

准教授：内藤 尚道 / 准教授：木戸屋 浩康 /  
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 / 特任研究員：塚田 洋平

#### 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患の治療に大きく貢献し得ると期待されます。研究室では、血管内皮幹細胞を用いた治療の開発と実用化に向けて研究を展開しています。

#### ●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。

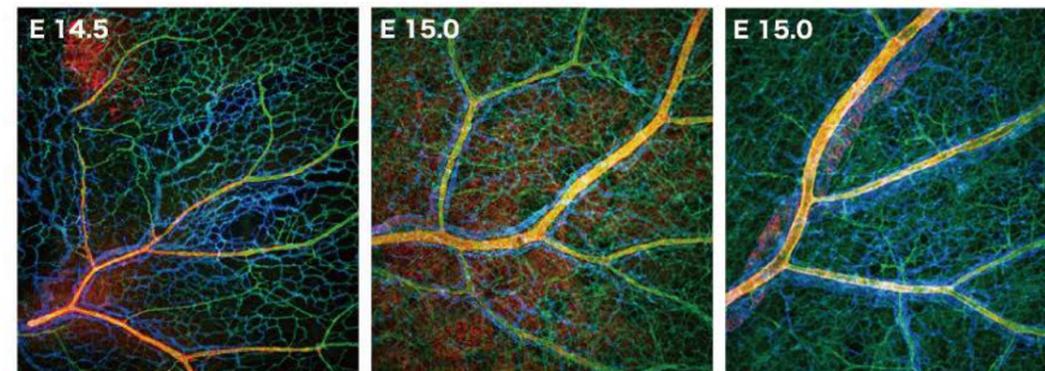


図1：胎児期の血管形成。動脈（黄色）と静脈（青）が並走しながら複雑なネットワークを形成していく。緑は全血管。

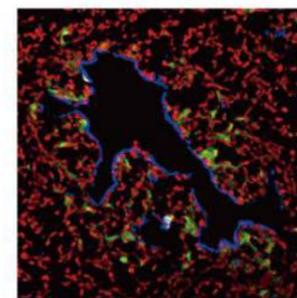


図2：がん組織の血管（青）とがん幹細胞（緑）。赤は全細胞。緑のがん幹細胞が血管周辺を中心に存在するのがわかる。

#### 幹細胞からの内皮細胞の分化開始

#### 修復

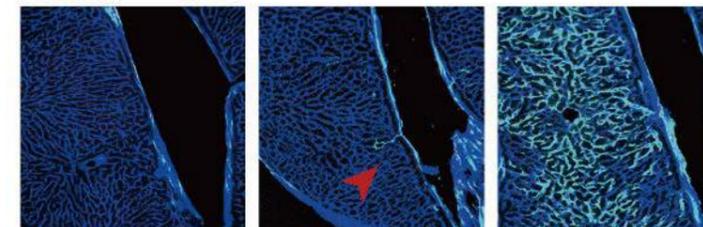


図3：青で血管内皮細胞、緑で血管内皮幹細胞と幹細胞から生じた細胞を示す。血管内皮幹細胞から新たに血管が伸び、置き換わっていく。

# DEPT. OF CELLULAR REGULATION

## 細胞制御分野

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固に接着した上皮層を形成しますが、悪性化した上皮細胞は元の上皮層から離脱してテリトリーを広げ、さらには血管やリンパ管を介して他臓器へと転移して治療を困難にします。細胞制御分野では、このがん細胞が悪性化していくプロセスについて研究を行っています。

### 三木 裕明 教授

#### Prof. Hiroaki Miki

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。



#### 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

#### Publication

- (1) Phosphocysteine in the PRL-CNNM pathway mediates magnesium homeostasis. Gulerez et al. *EMBO Rep.* (2016) 17(12):1890-1900.
- (2) Mg<sup>2+</sup> 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 Mg<sup>2+</sup> efflux suppresses tumor progression. Funato Y., et al. *J Clin Invest.* (2014) 124(12):5398-5410.
- (4) Basolateral Mg<sup>2+</sup> extrusion via CNNM4 mediates transcellular Mg<sup>2+</sup> 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/ $\beta$ -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

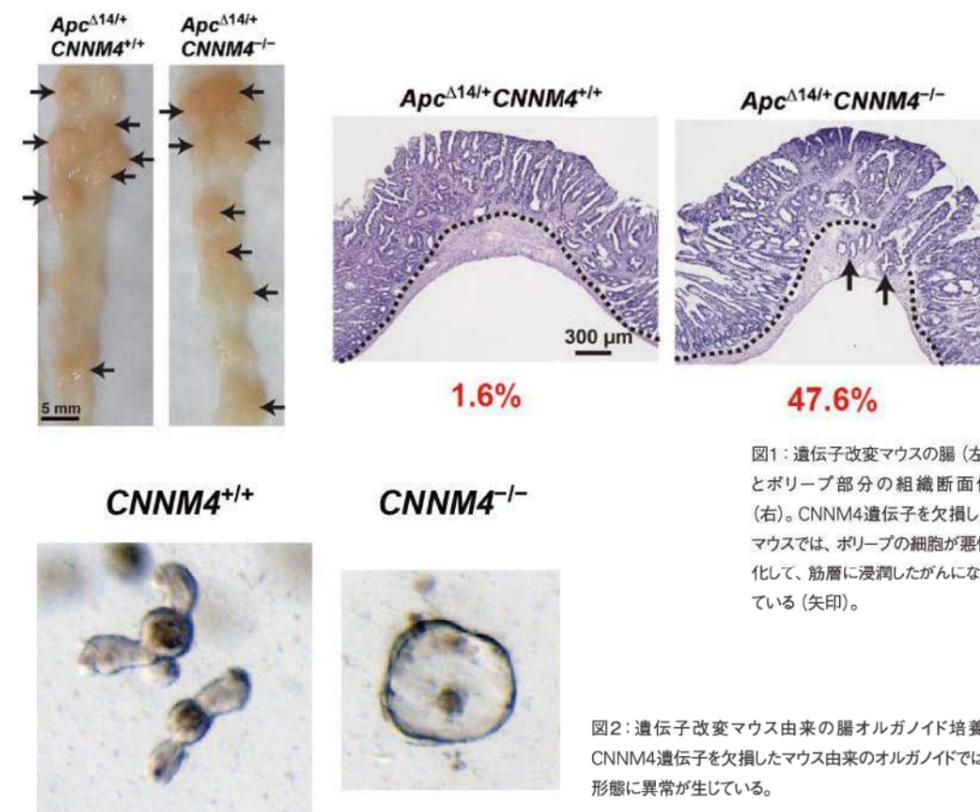
PRLは悪性の高いがんによく発現しており、がん転移を促す分子です。細胞制御分野では、PRLが、CNNM4という細胞膜上でMg<sup>2+</sup>を輸送するトランスポーターに結合することを見出しました。さらに、PRLが結合するとCNNM4の機能が阻害され、Mg<sup>2+</sup>が細胞の外に運ばれなくなることで、CNNM4遺伝子を欠損させたマウスでは、腸のポリープで上皮層から筋層に浸潤した悪性のがんが多数形成されることも明らかにしました。現在はPRLがCNNM4を阻害することで起こるMg<sup>2+</sup>調節異常とがん悪性化の関連についてさらに解析を行っています。

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、周囲を非発現細胞を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ん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。



1.6%

47.6%

図1：遺伝子変異マウスの腸(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：遺伝子変異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。

# DEPT. OF HOMEOSTATIC REGULATION

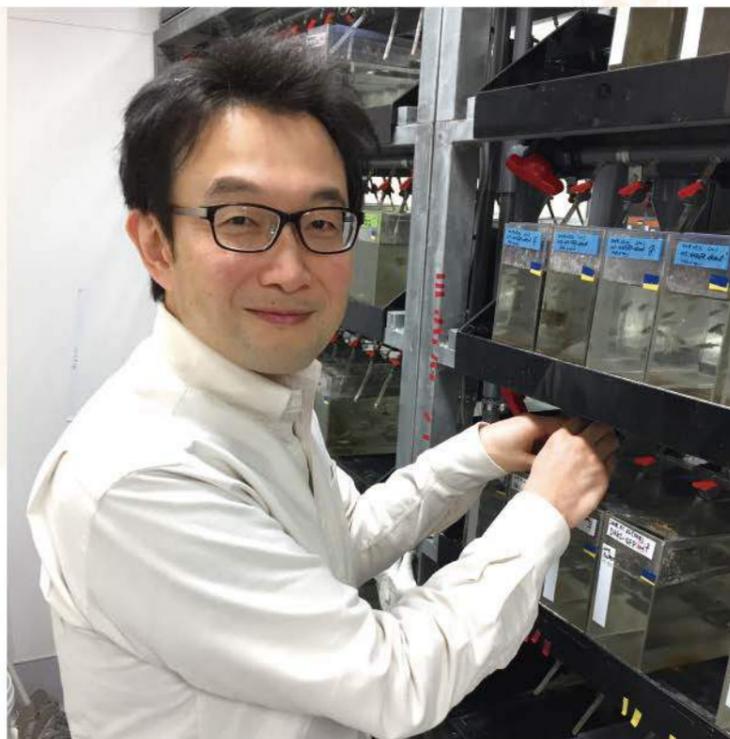
## 生体統御分野

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も目指しています。

### 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。



### STAFF

助教：橋枝 佑紀 / 特任助教：石谷 閑 / 特任研究員：阿部 耕太

### Publication

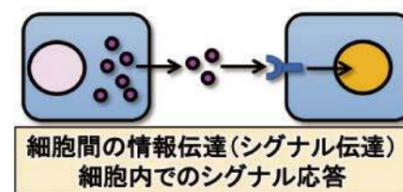
- (1) Cell competition corrects noisy Wnt/ $\beta$ -catenin morphogen gradients to achieve robust patterning in the zebrafish embryo. Akieda Y., et al. *Nat. Commun.* (2019) 10: 4710
- (2) Hipk2 and Pp1c cooperate to maintain Dvl protein levels required for Wnt signal transduction. Shimizu N., et al. *Cell Reports* (2014) 8(5) 1391-1404
- (3) Visualization and exploration of Tcf/Lef function using a highly responsive Wnt/ $\beta$ -catenin signaling-reporter transgenic zebrafish. Shimizu N., et al. *Developmental biology* (2012) 370(1) 71-85
- (4) NLK positively regulates Wnt/ $\beta$ -catenin signalling by phosphorylating LEF1 in neural progenitor cells. Ota S., et al. *EMBO Journal* (2012) 31:1904-15
- (5) 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
- (6) Nrarp functions to modulate neural-crest-cell differentiation by regulating LEF1 protein stability. Ishitani T., et al. *Nat. Cell Biol.* (2005) 7:1106-12
- (7) The TAK1-NLK-MAPK-related pathway antagonizes signalling between beta-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、それらを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

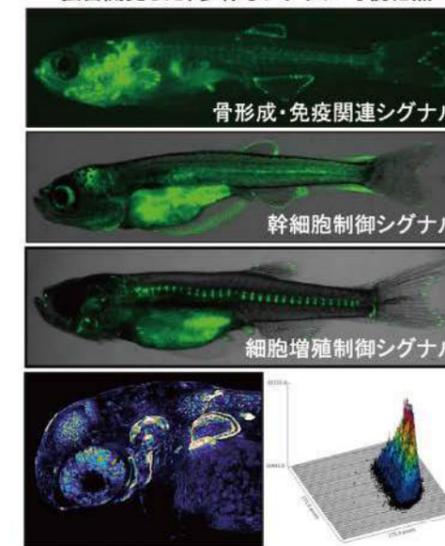
「老化」とは加齢に伴って生理機能が低下する現象ですが、残念ながら、私たち人間を含むほとんど全ての動物はこの現象から逃れることはできず、プログラムされていたかのごとく徐々に老化し、最終的に死に至ります。では、老化はどのようなメカニズムで起こるのでしょうか？これまで線虫などの寿命が短い無脊椎動物モデルを使った研究により、老化プログラムの一端が明らかになりました。しかし、無脊椎動物は体の構造がヒトとは大きく異なり、ヒト老化機構のモデルとしては不十分でした。一方、一般的なモデル動物であるマウスは、寿命が長く(3~4年)、その老化機構を研究するのは困難でした。そこで、私たちの研究室は、ターコイズキリフィ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



ゼブラフィッシュ

# DEPT. OF EXPERIMENTAL GENOME RESEARCH

## 遺伝子機能解析分野

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、ゲノム編集や生殖・発生工学を駆使した遺伝子解析ツールを開発すると同時に、それらを応用したユニークなアプローチから個体レベルでの生殖生物学研究を行っています。

### 伊川 正人 教授 (兼)

#### Prof. Masahito Ikawa

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・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、2017年SSR Research Award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。



### STAFF

准教授：宮田 治彦 / 准教授：萩田 紀一 (兼) / 助教：野田 大地 / 助教：嶋田 圭祐 (兼) / 助教：淨住 大慈 / 特任助教：遠藤 壘 (兼) / 特任助教：江森 千結 (兼) / 特任助教：Castaneda Julio / 特任助教：Lu Yonggang / 日本学術振興会特別研究員：諸星 茜 / 日本学術振興会特別研究員：Park Soojin / 日本学術振興会特別研究員：大浦 聖矢 / 招へい教授：Martin M. Matzuk / 招へい准教授：藤原祥高 / 招へい研究員：岡部 勝 / 学部生3・大学院 修士課程2・博士課程5

### Publication

- (1) Nexin-Dynein regulatory complex component DRC7 but not FBXL13 is required for sperm flagellum formation and male fertility in mice. Morohoshi A., et al. *PLOS Genet* (2020) 16 (1):e1008585.
- (2) Identification of multiple male reproductive tract-specific proteins that regulate sperm migration through the oviduct in mice. Fujihara Y., et al. *PNAS* (2019) 115 (37):18498-506.
- (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. *PNAS* (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

私たちはゲノム編集などの最新遺伝子改変技術を活用して、配偶子形成や受精、胎盤形成など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。

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)。

また私たちはゲノム編集マウスを用いた解析から、精子が正常に運動するために必須の脱リン酸化酵素として精子カルシニューリンを同定しました。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(図3)。さらに最近になって、卵子と融合に必要な精子因子としてIZUM1以外に複数のタンパク質を同定しており、それらの因子の役割について解析を進めています。

### ●生物・医学研究のためのツール・技術の開発

細胞に遺伝子を導入することができるレンチウイルスベクターを用いて、胎盤にのみ遺伝子操作可能な方法を開発し(図4)、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。最近では、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。

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、感染動物実験施設と協力して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、ゲノム編集マウスの作製支援を行っています。

研究・支援に関する最新情報については、HPをご覧ください。  
<https://egr.biken.osaka-u.ac.jp/>



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

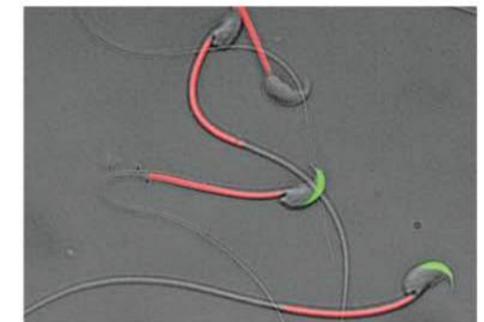


図2：蛍光タンパク質により可視化した精子。精子の挙動や先体反応の瞬間をリアルタイムで捉えることができる

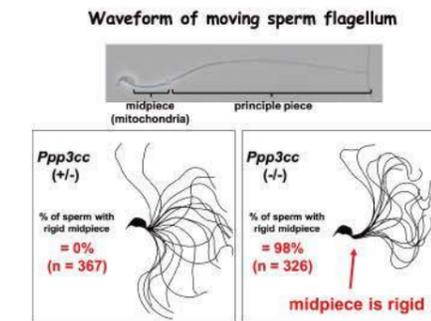


図3：精子カルシニューリンを欠損したマウス精子。鞭毛中辺部の動きが少しおかしくなるだけで運動性が低下して雄性不妊となる

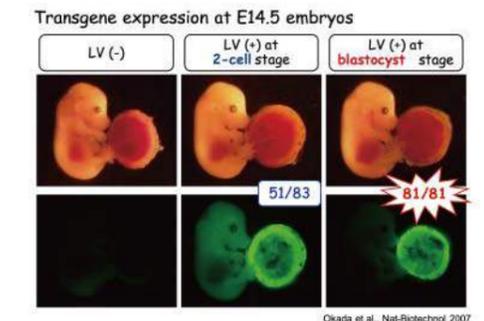


図4：レンチウイルスベクターを用いた胎盤特異的な遺伝子操作法の開発。透明帯があるとウイルスは感染できないが(左)、透明帯を除去した受精卵に感染させると胎児と胎盤の両方に(中)、同じく胚盤胞期胚に感染させると胎盤特異的に遺伝子導入できる(右)

# DEPT. OF GENOME INFORMATICS

## ゲノム情報解析分野

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レパートアや、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。

### 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。



### STAFF

准教授: 加藤 和貴 / 特任准教授: 寺口 俊介(兼) / 助教: Songling Li / 特任研究員: Floris J. Van Eerden / 特任研究員: John Rozewicki / 特任研究員: Jan Wilamowski / 招へい研究員: Mara Llamas-Covarrubias Anais / 大学院 博士過程 6

### 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) MAFFT-DASH: integrated protein sequence and structural alignment. Rozewicki J., et al. *Nucleic Acids Research* (2019) 47(1):5-10
- (3) Repertoire Builder: High-throughput structural modeling of B and T cell receptors. Schmitt D., et al. *Mol. Syst. Des. Eng.* (2019) 4, 761-768
- (4) Functional clustering of B cell receptors using sequence and structural features. Xu Z., et al. *Mol. Syst. Des. Eng.* (2019) 4, 769-778
- (5) Structural Modeling of Lymphocyte Receptors and Their Antigens. Li S., et al. *Methods Mol Biol.* (2019) 2048:207-229.
- (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。

### ●B細胞およびT細胞受容体の特異性とレパートアの解析

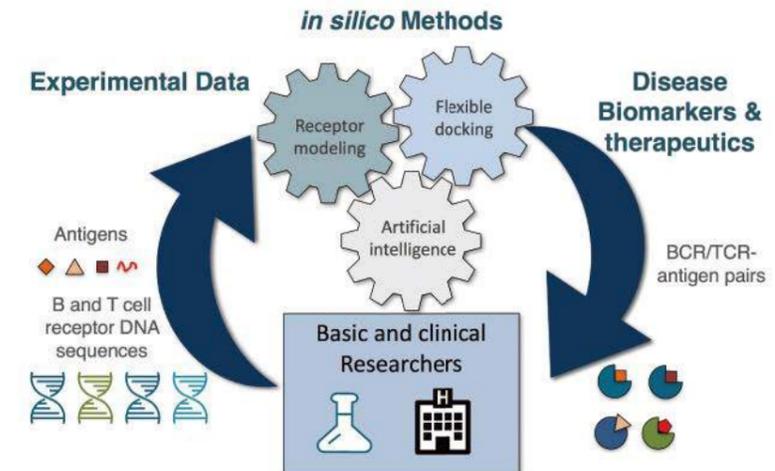
配列からのBおよびT細胞受容体抗原特異性の予測は現在重要な未解決の問題です。私たちの研究室は、BおよびT細胞の受容体配列決定、構造モデリングおよびAIの組み合わせを利用してこの課題に取り組んでいます。私達は、ハイスループットかつ正確にBCRおよびTCRの3D構造モデルを生成するためのツールを開発しました(文献3)。さらにこの技術を拡張して、そのような構造モデルを、その抗原およびエピトープ特異性に従ってクラスタリングできるようにしました(文献4)。我々はまた配列情報からTCR-エピトープ-MHC構造モデルを構築するためのツールを開発するとともに(文献5)、構造情報を利用する新しいBCRエピトープ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

### ●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細胞の広大なレパートアを持つことで、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ートアは一般的に固有のものとなります。いくつもの免疫学的手法を用いて免疫レパー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ー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シング技術を利用しています。

### ●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。



# DEPT. OF INFECTION METAGENOMICS

## 感染症メタゲノム研究分野

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。

飯田 哲也 教授 (兼)

Prof. Tetsuya Iida

### STAFF

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



### 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 mannan 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.

### ●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用が可能です。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も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

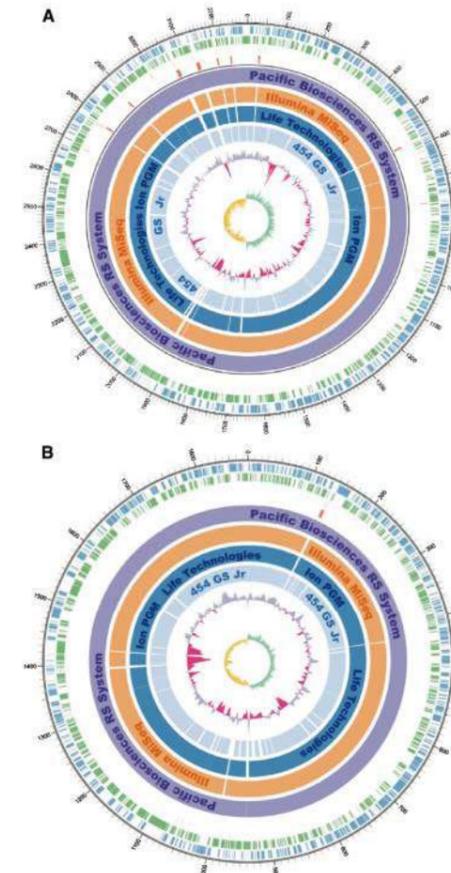


図2: 次世代シーケンサー4機種による腸炎ビブリオゲノムのゲノム解析比較  
 ■454 GS Jr (Roche)、■IonPGM (Life Technologies)、■MiSeq (Illumina)、■Pacific Biosciences RS System (PacBio)

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。

# NEXT-GENERATION SEQUENCING(NGS) CORE FACILITY

## ゲノム解析室

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

## STAFF

- 室長：山崎 晶 教授 (兼) /
- 特任准教授：中村 昇太 (兼) /
- 特任准教授：奥崎 大介 (兼) /
- 特任助教：元岡 大祐 (兼)

## 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.

# LABORATORY OF GENOME RESEARCH

## 遺伝情報研究グループ

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<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> 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)、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(SmaA)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)、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SmaAの発現機構とその病変での発現の意義を解析している。

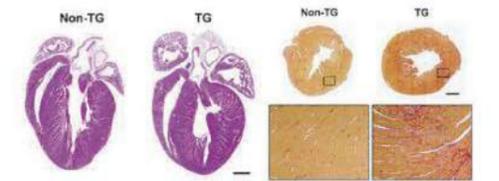


図1: α-MHCプロモーター下でIL-16を心臓特異的に強発現させたトランスジェニックマウス(TG)における心臓の肥大化(左図)と心左室における線維化の亢進(右図)を示す。

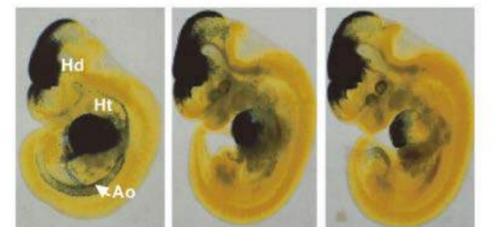


図2: 血管平滑筋α-アクチン遺伝子プロモーターに塩基変異を持つもの(中央と右)に対してマウス胎児で大動脈(Ao)での発現のみが阻害されるので、これらの塩基の両配列が血管組織特異的遺伝子発現に必須である。

# DEPT. OF BACTERIAL INFECTIONS

## 細菌感染分野

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起こすのか明らかにするべく研究を行っています。また、次世代シーケンサーを用いた病原体検出法の開発により新たな病原体を同定し、原因不明の感染症の発症機序解明を目指しています。

### 飯田 哲也 教授

#### Prof. Tetsuya Iida

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。



### STAFF

講師：松田 重輝 /  
特任助教：Pranee Somboonthum /  
大学院 博士課程 4

### 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) 4:781-8
- (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 VopD 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<sup>+</sup>-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起こされるのです。実際に胆汁を除去する薬剤は腸炎ビブリオによる症状も抑制することから、この薬剤は腸炎ビブリオ食中毒の新たな治療薬となり得ることが考えられます。抗生物質などの抗菌薬は、耐性菌の出現が常に問題となりますが、このようなゲノミクスを用いた解析は、病原体そのものではなく感染症の発症機序をターゲットとした薬剤の開発を可能とし、新たな治療法へとつながることが期待されます。

また、腸炎ビブリオなどの病原体は「病原性」という観点から研究が進んでいますが、実はその生物としての生態は未だ多く謎が残されています。T3SS2はヒトでは食中毒症状の原因となりますが、この不思議な装置は本来の生息環境ではどのような機能を持つのでしょうか。生物としての病原体の生態について、病原性研究から得られた知見をもとに明らかにしたいと考えています。

### ●ゲノミクスを用いた細菌感染症の診断法、病原細菌検出法の開発

世界では、新たに認知された新興感染症や、既知の感染症が再び流行する再興感染症が度々問題になっています。このような感染症では、原因となる病原体や、発症メカニズムが不明である例がしばしばみられます。これらの感染症について、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析により、病原体や発症の原因となる遺伝子を同定し、病原体検出法、感染症診断法の開発を行っています。

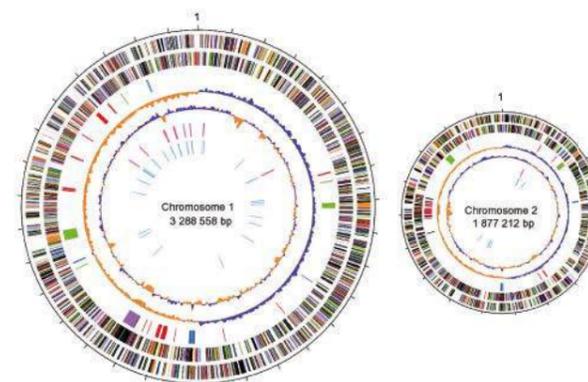


図1：腸炎ビブリオのゲノム解析。腸炎ビブリオを始めとするビブリオ属細菌のゲノムは、2個の環状染色体より構成される。(Lancet, 2003)

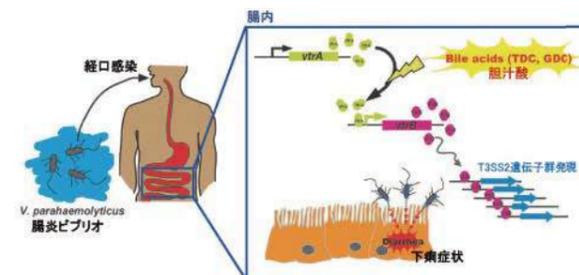


図2：小腸内に分泌される胆汁が腸炎ビブリオの病原因子T3SS2遺伝子群の発現を促進する。

# DEPT. OF MOLECULAR PROTOZOOLOGY

## 分子原虫学分野

マラリアは蚊媒介性の原虫感染症であり、年間約2億人の感染者と約45万人の死者を出す世界三大感染症の一つです。病原体であるマラリア原虫はヒト-媒介蚊の間で形態変化を伴いながら、宿主細胞へ侵入・寄生し、増殖しながら生活環を完結します。その分子基盤の解明は原虫の生物学的理解を深めるだけでなく、薬剤・ワクチンの標的分子・抗原の同定へと繋がります。我々は次世代シーケンサー・CRISPR/Cas9 system・人工染色体技術などの最新のゲノム解析技術・組換えDNA技術を駆使し、分子生物学・合成生物学的なアプローチで原虫生活環の分子基盤の全貌解明を進めています。



岩永 史朗 教授

### Prof. Shiroh Iwanaga

1994年、九州大学農学部卒業。1999年、九州大学大学院農学研究科博士課程修了。1999年、神戸大学農学部・助教。2007年、鳥取大学医学部・医学科・講師。2009年、三重大学大学院・医学系研究科・准教授。2017年、東京医科歯科大学大学院・歯医学総合研究科・教授。現在に至る。

### Publication

(1) Female-specific gene regulation in malaria parasites by an AP2-family transcription factor. Yuda M. et. al. *Mol Microbiol.* (2019)113(1) 40-51.

(2) Global transcriptional repression: An initial and essential step for Plasmodium sexual development. Yuda M. et. al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* (2015)112(41),12824-9.

(3) Genome-Wide Identification of the Target Genes of AP2-O, a Plasmodium AP2-Family Transcription Factor. Kaneko I. et. al., *PLoS Pathog.* (2015)11(5):e1004905.

(4) Horizontal gene transfer of a vertebrate vasodilatory hormone into ticks. Iwanaga S. et. al., *Nat. Commun.*(2014) 5:3373.

(5) A high-coverage artificial chromosome library for the genome-wide screening of drug-resistance genes in malaria parasites. Iwanaga S. et. al., *Genome Res.*(2012) 22(5):985-92.

(6) Functional Identification of the Plasmodium Centromere and Generation of a Plasmodium Artificial Chromosome. Iwanaga S. et. al., *Cell, Host & Microbe.*(2010) 7(3):245

### ●マラリア原虫の転写制御メカニズムの解明：AP2転写因子研究

マラリア原虫は蚊の吸血後、宿主動物の肝臓の細胞に感染・寄生、血中へと放出され、赤血球に感染します。赤血球内では無性的に増殖し、赤血球への感染を繰り返して、特有の症状を引き起こします。無性増殖期の一部の原虫は増殖を停止し、雌雄の生殖母体へと分化します。吸血により再び、媒介蚊体内に移行した時、生殖母体細胞だけが生き残り、雌雄の生殖体へと分化・受精します。その後、分化した原虫は蚊中腸へと侵入・寄生・増殖します。最終的に中腸で増殖した原虫は蚊唾液腺へと移動し、次の吸血の機会を待ちます(参考:米国CDC, <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>)。マラリア原虫は各生育ステージで特異的な遺伝子を発現しながら、この複雑な生活環を成立させています。つまり、転写制御は生活環の根幹を成すものです。我々の研究室では世界に先駆け、マラリア原虫の配列特異的転写因子(Apetala2, AP2, 27種)ファミリーを同定しました。更に各転写因子がステージ特異的に発現し、各生育ステージでは一個のマスター転写因子がステージ形成に関わる全遺伝子を直接かつ包括的に制御することを明らかとしました。現在、全てのマスター転写因子の標的分子を次世代シーケンサーを用いた技術により同定し、これをもとに原虫の全生活環における転写制御メカニズム解明を進めています。

### ●マラリア原虫の人工染色体から人工細胞作製まで：原虫の合成生物学的研究

人工染色体とは染色体分配に必須なセントロメア、直鎖状染色体の末端保護に必須なテロメア、複製に必須な複製開始起点の三要素を組み合わせた極小の染色体です。我々はマラリア原虫のゲノムプロジェクトの終了後、決定された配列情報を解析し、各染色体上のセントロメアを同定しました。更にこれにテロメアと複製開始起点を組み合わせ、マラリア原虫人工染色体(Plasmodium Artificial Chromosome, PAC, 9.0 kbp)の開発に成功しました。これは出芽酵母人工染色体(Yeast Artificial Chromosome, YAC)に続く世界第二例目のものです。PACは原虫内で完全に本来の染色体様に挙動し、その染色体機能の完全性は前述のYACを超えるものであり、PACの大きな特徴の一つです。更に我々の研究室ではPACを応用し、人工合成した巨大ゲノムをPACの中に組み込み、マラリア原虫へゲノム移植して、人工合成マラリア原虫の作出を試みています。人工合成マラリア原虫は世界初の人工真核生物となり、合成生物学を新たな段階へと導きます。この技術は人工弱毒化マラリア原虫の作出や、薬剤耐性研究モデル原虫の作出などへの応用が考えられ、マラリア対策に貢献すると期待されます。

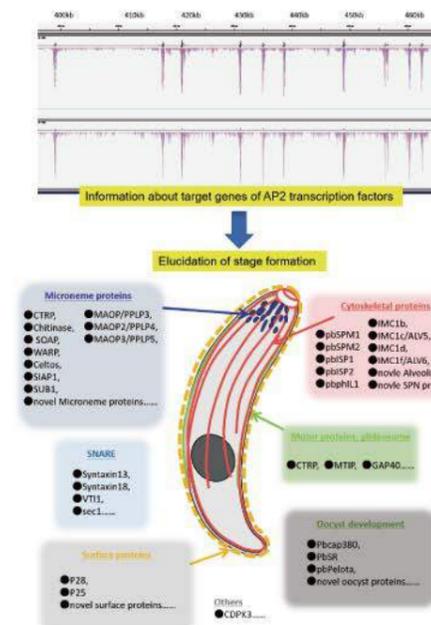


図1: AP2転写因子のChromatin immunoprecipitation sequencing解析の結果を示す(上)。転写因子はプロモーター部位に特異的に結合している。転写因子の標的遺伝子はステージ形成に関わる全ての遺伝子を網羅する(下、例:蚊中腸侵入期原虫)。

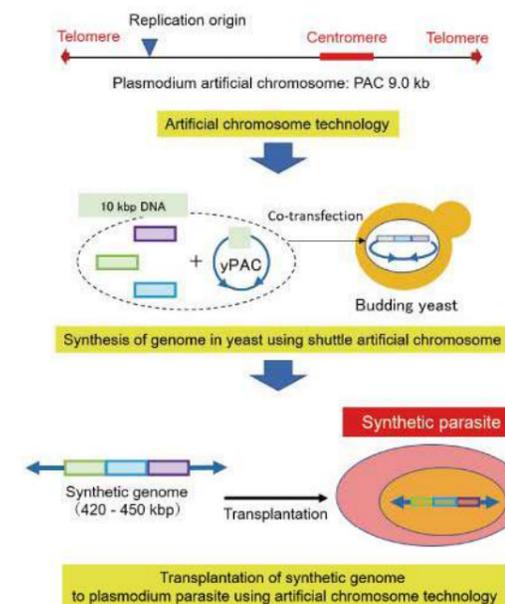


図2: マラリア原虫人工染色体はセントロメア、テロメア、複製開始起点から構成される(上)。マラリア原虫と出芽酵母人工染色体を組み合わせたシャトル染色体(yPAC)を用いれば出芽酵母内でマラリア原虫のゲノムを合成できる(中)。合成ゲノムをマラリア原虫へ移植することにより人工合成マラリア原虫が作出される(下)。

# DEPT. OF VIROLOGY

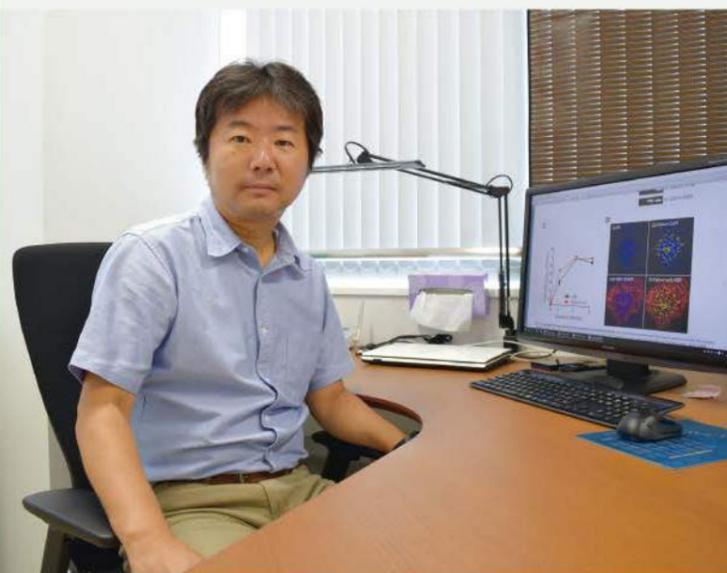
## ウイルス免疫分野

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。

### 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 tract infections in humans: role of outer capsid protein sigmaC in viral replication and pathogenesis. Kawagishi T., et al. *PLoS Pathog.* (2016) 12:e1005455.
- (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.

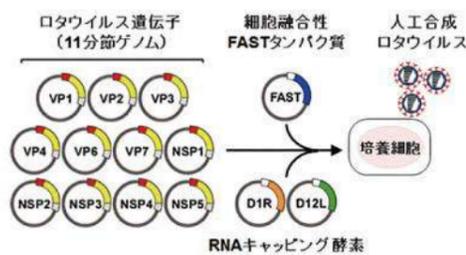
### STAFF

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

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系を開発し、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ベ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、ネルソンベ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。

# LAB. OF EMERGING VIRAL DISEASES

## 新興ウイルス感染症研究グループ

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)は临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(リバーシジェネティクス系)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。

### STAFF

特任研究員：橋爪 芽衣 / 大学院 博士課程 1

### 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) Lassa Virus Live-Attenuated Vaccine Candidate Based on Rearrangement of the Intergenic Region. Cai Y. et al., *mBio* (2020) 11(2):e00186-20.
- (2) Interactome analysis of the lymphocytic choriomeningitis virus nucleoprotein in infected cells reveals ATPase Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> transporting subunit Alpha 1 and prohibitin as host-cell factors involved in the life cycle of mammarenaviruses. Iwasaki M. et al., *PLoS Pathog.* (2018) 14(2):e1006892
- (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(リバーシジェネティクス系)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(IIGR/S-Ssyn)]の作製に成功しました(図・B)。

rLCMV(IIGR/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。

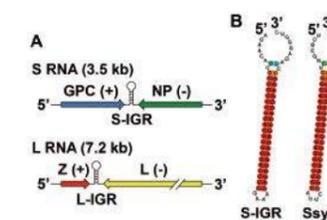


図 (A) 哺乳類アレナウイルスゲノム構成の模式図。(B) LCMV S-IGR (左) と人工合成S-IGR様IGR (右) の予想RNA二次構造 (Iwasaki M. et al., *J Virol.* (2016) 90(6):3187-97.)

# PATHOGENIC MICROBES REPOSITORY UNIT

## 病原微生物資源室

病原細菌の収集・保存・提供を行っています。本研究所における菌株保存事業の歴史は古く、1934年微研設立と同時に細菌血清学部門内でスタートし、約40年後に文部省から研究所附置施設として認可を受けました。2002年からは文科省のナショナルバイオリソースプロジェクトに参画し、2005年、感染症国際研究センター内の病原微生物資源室として位置づけられました。感染症法の改正に伴って臨床分離株を保存しない国内の施設が増えたことなどから、その受け皿となる病原微生物保存施設として中核的な機能を担うことが期待されています。歴史的な経緯からこれまで腸管感染原因菌を中心に菌株の収集・保存を行ってきましたが、今後は腸管感染微生物に限らず重要な病原細菌を網羅していく方針です。また医療現場からの相談や依頼に応じて原因病原体の同定や型別解析なども行い現場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)

提供菌株情報はこちら

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

# RESEARCH CENTER FOR MECHANISM AND REGULATION OF AGING

## 老化機構・制御研究センター

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。

### STAFF

センター長：原 英二 教授 (兼)



### ■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 達史 (京都大学大学院 生命科学研究所 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)

# YABUMOTO DEPT. OF INTRACTABLE DISEASE RESEARCH

## 難本難病解明寄附研究部門

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。難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

特任研究員: Wang Yicheng /  
大学院 博士課程 2

## 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。



## Publication

- (1) Cross-talks of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis with glycosphingolipid biosynthesis and ER-associated degradation. Wang Y et al. *Nat. Commun.* 2020 Feb 13;11(1):860.
- (2) Complement and inflammasome overactivation mediates paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with auto inflammation. Höchsmann B. et al. *J Clin Invest.* (2019) 129(12):5123-5136.
- (3) Mutations in PIGB cause an inherited GPI biosynthesis defect with an axonal neuropathy and metabolic abnormality in the severe cases. Murakami Y. et al. (2019) *Am. J. Hum. Genet.*, 105:384-394.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) 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.

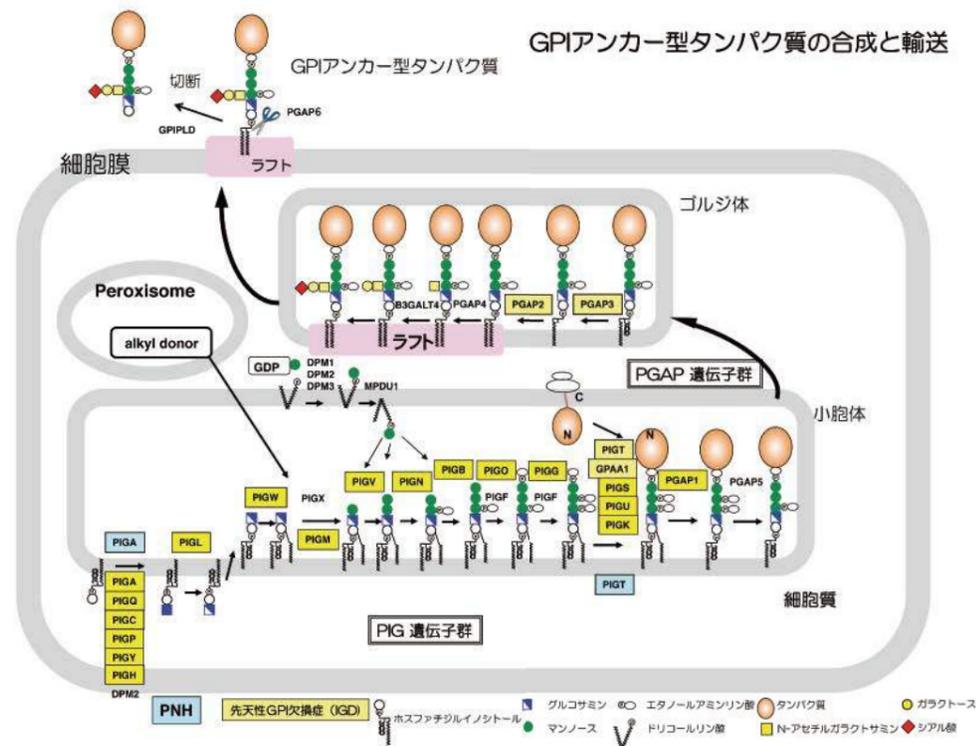
## ●GPIアンカーの制御と機能

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の4例を報告し、これらは従来のPNHで見られる溶血発作の他に自己炎症症状を来すことが特徴です。さらなる症例の集積を進めています。

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22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いき、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。

# DEPT. OF MALARIA VACCINE DEVELOPMENT

## マラリアワクチン開発寄附研究部門

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45万人にもものぼる感染症ですが、未だ実用可能なワクチンは開発されていません。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。

### 堀井 俊宏 寄附研究部門教授

#### Endowed Chair 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。



### STAFF

特任教授:

Nirianne Marie Querijero Palacpac

### 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 Reside 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ない日本人はワクチンに対する高い免疫応答を示したものの、マラリア感染歴のあるウガンダ共和国の成人ではほとんど反応が見られませんでした。しかし、マラリア感染歴の少ない6-20歳の若年層では免疫応答が認められ、1年間の追跡調査の結果72%の発症防御効果を確認しました。マラリアによる死者は5歳以下の幼児が中心であることから、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な要因になっています。これに対しSERA5は、流行地域の人たちでは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グイトロネクチンがこれに結合、さらにグイトロネクチンに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。

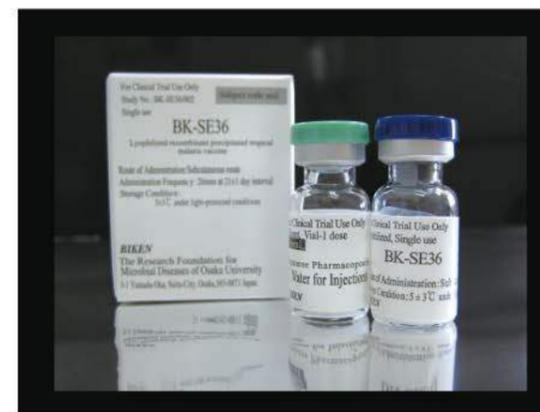


図1: NPC-SE36マラリアワクチン治療製剤  
臨床試験用の製剤は(財)阪大微生物病研究会の協力のもと、GMP条件を遵守して生産された。(2018年より、BK-SE36マラリアワクチンはNPC-SE36マラリアワクチンへとコードネームを変更した。)

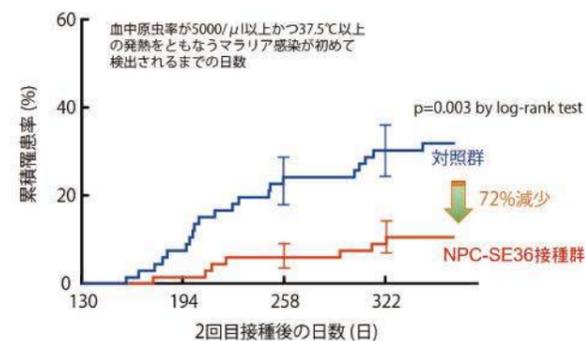


図2: NPC-SE36マラリアワクチン接種による発症防御効果  
NPC-SE36マラリアワクチンを接種した被験者群(66名)と、マラリアワクチンを接種していない対照群の人びと(66名)について1年間の追跡調査を行った。その結果、マラリアワクチンを接種した被験者群ではマラリア発症の累積数が対照群に比べて少なく、防御効果は72%であった。Palacpac et al., Plos ONE. 2013; 8(5): e64073

# DEPT. OF CELLULAR IMMUNOLOGY

## 細胞性免疫寄附研究部門

T細胞による細胞性免疫はがん、感染症、アレルギー、自己免疫疾患等の病態に重要な役割を果たしています。それぞれの病態に対して適切な細胞性免疫を誘導または抑制することでこれらの疾患の治療や克服が可能になります。細胞性免疫寄附研究部門では、T細胞による細胞性免疫を活性化させるために重要なアジュバント、抗原提示過程、T細胞が認識するエピトープの基礎研究と、これらの仕組みをうまく活用した生体負荷の少ない抗悪性腫瘍薬等の研究を行っています。

### 青枝 大貴 寄附研究部門准教授

#### Endowed Chair Assoc. Prof. Taiki Aoshi

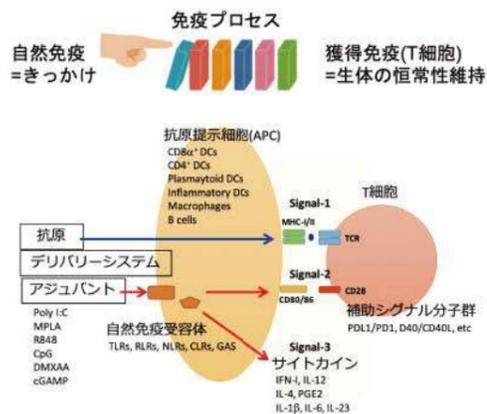
1999年浜松医科大学医学部卒業、2006年博士号取得(医学博士)。浜松医科大学医学部助手、ワシントン大学(セントルイス)医学部博士研究員、微生物病研究所特任研究員、特任助教、(独)医薬基盤研究所研究員、微生物病研究所BIKEN次世代ワクチン協働研究所ワクチン動態プロジェクト特任准教授を経て、2020年より現職。



### STAFF

寄附研究部門助教: 片山 由美

T細胞による細胞性免疫の仕組みをうまく活用するには、最初のきっかけである自然免疫応答から最終的な獲得免疫応答までに至る間に体の中で何がおきているかを理解することが重要です。特に免疫学的に重要なプロセスである、自然免疫の惹起に関するアジュバント、抗原提示細胞、抗原提示細胞とT細胞との相互作用、T細胞が認識する抗原エピトープ、等についての深い理解が不可欠です。しかしながら、生体の免疫システムは複雑で、現在もT細胞による細胞性免疫の誘導過程について、その仕組みが十分に解明されているとは言えません。私たちは、生体の免疫系、特にT細胞による細胞性免疫の仕組みを理解して、それをがんをはじめとした様々な疾患の治療に活用していくことを目標としています。自然免疫から獲得免疫につながる幅広く複雑な免疫細胞間の相互作用と、その結果としてのT細胞応答を評価し、研究することで、生体に元来備わる細胞性免疫の仕組みを活用した体にやさしい医薬品や医療技術の発展につながることを期待しています。



### Publication

- (1) Microfluidic-prepared DOTAP nanoparticles induce strong T-cell responses in mice. Haseda Y., et al. *PLoS One*. (2020) 15(1):e0227891.
- (2) Lipid nanoparticles of Type-A CpG D35 suppress tumor growth by changing tumor immune-microenvironment and activate CD8 T cells in mice. Munakata L., et al. *J Control Release*. (2019) 313:106-119.
- (3) Development of Nonaggregating Poly-A Tailed Immunostimulatory A/D Type CpG Oligodeoxynucleotides Applicable for Clinical Use. Aoshi T., et al. *J Immunol Res*. (2015) 316364.
- (4) Bacterial entry to the splenic white pulp initiates antigen presentation to CD8+ T cells. Aoshi T., et al. *Immunity*. (2008) 29(3):476-86.

## THE RIMD HISTORY MUSEUM

### 微研ミュージアム

微研ミュージアムは微生物病研究所創立70周年記念事業として計画され、当時、分子遺伝研究分野教授であった野島博博士(現大阪大学名誉教授)の尽力により2010年に開館しました。大阪大学内外問わず皆様に御覧いただける展示スペースとして活用されており、これまでに1万人以上が来館しました。

1934年の研究所設立以来の歴史とともに、研究者が切磋琢磨しながら培ってきた研究成果を展示しています。



#### 開館式(2010年12月17日)

開館式では、テープカットが行われました。右から東 雅(ひがし・やすし) 阪大微研会理事長(当時)、菊谷 仁 微生物病研究所 所長(当時)、竹尾徳治氏(微研の前身である竹尾結核研究所設立に尽力された竹尾治右衛門氏のご子孫)。



竹尾治右衛門氏胸像・年表・コッホの顕微鏡



顕微鏡体験コーナー



微生物病研究所における研究の歴史展示

場所: 微生物病研究所本館1F

開館日: 平日9:00~17:00 (土日祝日休館)

入館料: 無料

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

# THAILAND-JAPAN RESEARCH COLLABORATION CENTER

## 日本・タイ感染症共同研究センター

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、2020年より第4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。

# SECTION OF BACTERIAL INFECTIONS

## 細菌感染部門 [タイ保健省拠点]

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。

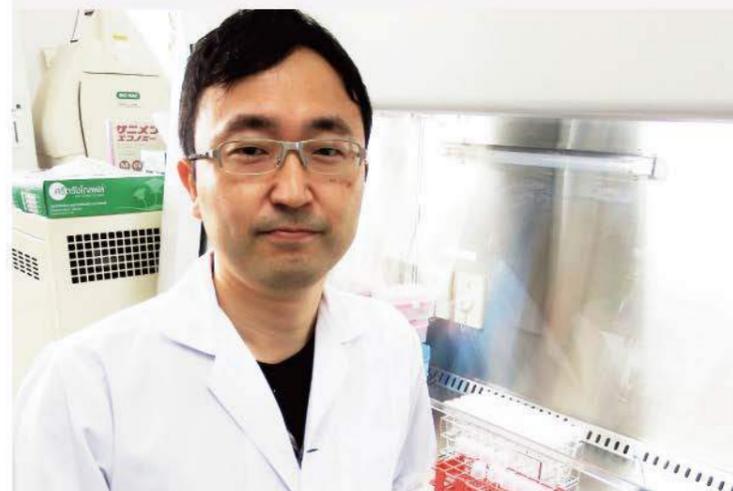
### 飯田 哲也 教授 (兼)

Prof. Tetsuya Iida

### 岡田 和久 講師 (兼)

Assoc. Prof. Kazuhisa Okada

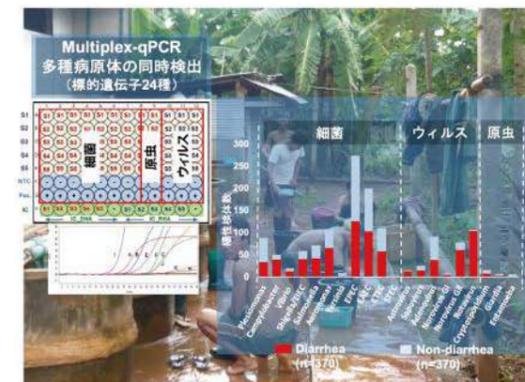
2005年大阪大学大学院・医学系研究科修了(医学博士)。大阪大学微生物病研究所・特任研究員を経て、同年10月より日本・タイ感染症共同研究センターに勤務。2011年同センター特任助教を経て、2015年より現職。



### Publication

- (1) Etiologic features of diarrheagenic microbes in stool specimens from patients with acute diarrhea in Thailand. Okada K, et al., *Sci. Rep.* (2020) 10:4009.
- (2) 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.
- (3) *Vibrio cholerae* embraces two major evolutionary traits as revealed by targeted gene sequencing. Okada K., et al. *Sci. Rep.* (2018) 8(1): 1631.
- (4) Characterization of 3 Megabase-Sized Circular Replicons from *Vibrio cholerae*. Okada K., et al. *Emerg Infect Dis.* (2015) 21(7):1262-3.
- (5) Cholera in Yangon, Myanmar, 2012-2013. Aung WW., et al. *Emerg Infect Dis.* (2015) 21(3):543-4.
- (6) *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部を解明しつつあります。このような研究活動を通して、新型コロナウイルスの出現や、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康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。

# SECTION OF VIRAL INFECTIONS

## ウイルス感染部門 [タイ保健省拠点]

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。

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、パリ・パスツール研究所、マルセイユINSREM研究所を経て1992年国立感染症研究所主任研究官、2002年同研究所エイズ研究センター室長。2013年定年退職後、JICAベトナム技術協力プロジェクトでチーフ・アドバイザーなどを経て2016年より現職。



### Publication

- (1) The use of green fluorescent protein-tagged virus-like particles as a tracer in the early phase of chikungunya infection. Tumkosit U. et al. (2019) *Virus Res.* 272:197732
- (2) 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
- (3) 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.
- (4) 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

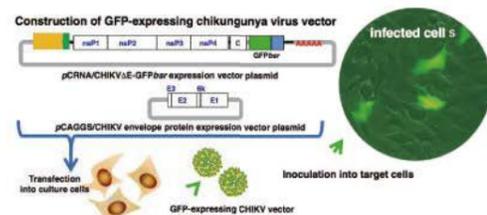
### STAFF

特任講師：水島 寛人

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、増殖の分子生物学および免疫学の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、そしてリバース・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。

#### Our tool for detection of CHIKV infectivity



# SECTION OF BACTERIAL DRUG RESISTANCE RESEARCH

## 薬剤耐性菌部門 [国内拠点]

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の治療薬とされるカルバペネム系抗生物質に耐性を持つ腸内細菌科細菌 (CRE) を中心に研究を進めています。

### STAFF

部門長：飯田 哲也 教授 (兼)

講師：明田 幸宏 (兼)

特任講師：菅原 庸

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) In Vitro Efficacy of Meropenem-Cefmetazole Combination Therapy against New Delhi Metallo-β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. Hagiya H. et al. *Int J Antimicrob Agents.* (2020) 55:105905.
- (2) Genomic characterization of an emerging blaKPC-2 carrying *Enterobacteriaceae* clinical isolates in Thailand. Kerdin A. et al. *Sci Rep.* (2019) 9:18521.
- (3) Genomic characterisation of a novel plasmid carrying blaIMP-6 of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated in Osaka, Japan. Abe R et al. *J Glob Antimicrob Resist.* (2019) pii: S2213-7165 (19)30257-7.
- (4) Dissemination of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* harbouring blaNDM or blaIMI in local market foods of Yangon, Myanmar. Sugawara Y. et al. *Sci Rep.* (2019) 9:14455.
- (5) Rapid screening and early precautions for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carriers decreased nosocomial transmission in hospital settings: a quasi-experimental study. Yamamoto N. et al. *Antimicrob Resist Infect Control.* (2019) 8:110.

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。

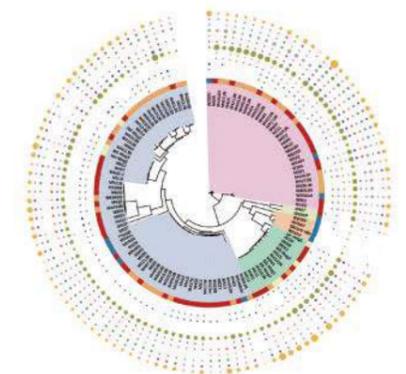


図 ミャンマー由来CREの全ゲノムSNPによる系統樹の1例。円の内側より細菌種、分離地域、薬剤耐性遺伝子群をそれぞれ示す。

# SECTION OF ANTIVIRAL RESEARCH

## 感染症治療薬開発部門 [国内拠点]

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。

### 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。

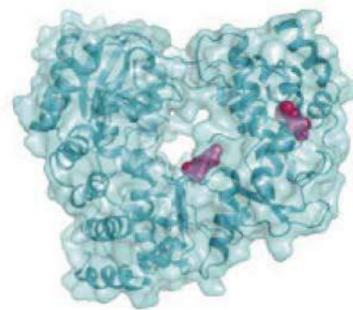


### Publication

- Discovery of a small molecule inhibitor targeting dengue virus NS5 RNA-dependent RNA polymerase. Shimizu H et al., *PLoS Negl Trop Dis*. (2019) 13(11).
- Evaluation of novel rapid detection kits for dengue virus NS1 antigen in Dhaka, Bangladesh, in 2017. Suzuki K, et al. *Viral J*. (2019) Aug 15;16(1):102. doi: 10.1186/s12985-019-1204-y.
- Broad-spectrum monoclonal antibodies against chikungunya virus structural proteins: Promising candidates for antibody-based rapid diagnostic test development. Tuekprakhon A, et al., *PLoS One*. (2018) 13(12).
- Evaluation of an immunochromatography rapid diagnosis kit for detection of chikungunya virus antigen in India, a dengue-endemic country. Jain J, et al., *Viral J*. (2018) 15(1):84.
- Variation at position 350 in the Chikungunya virus 6K-E1 protein determines the sensitivity of detection in a rapid E1-antigen test. Tuekprakhon A, et al., *Sci Rep*. (2018) 8(1):1094.
- Diagnostic accuracy of a rapid E1-antigen test for chikungunya virus infection in a reference setting. Huits R, et al., *Clin Microbiol Infect*. (2018) 24(1):78-81.

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。



図：デングウイルスのRNA依存性 RNAポリメラーゼ (水色) とその阻害剤 RK-0404678 (赤) との結合様式

# MAHIDOL-OSAKA CENTER FOR INFECTIOUS DISEASES

## 大阪・マヒドン感染症センター

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の感染症研究者育成にも力を注いでいます。

### STAFF

センター長 教授：塩田 達雄(兼) / 特任助教：山中 教史



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

- Intraperitoneal injection with dengue virus type 1-infected K562 cells results in complete fatality among immunocompetent mice. Yamanaka A, Konishi E. *Antiviral Res*. (2019) 170:104560.
- Key Amino Acid Substitution for Infection-Enhancing Activity-Free Designer Dengue Vaccines. Yamanaka A, Konishi E. *iScience*. (2019) 13:125-137.
- High-throughput neutralization assay for multiple flaviviruses based on single-round infectious particles using dengue virus type 1 reporter replicon. Matsuda M, et al., *Sci Rep*. (2018) 8(1):16624.
- Dengue-Immune Humans Have Higher Levels of Complement-Independent Enhancing Antibody than Complement-Dependent Neutralizing Antibody. Yamanaka A, Konishi E. *Jpn J Infect Dis*. (2017) 70(5):579-581.



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

OFFICE FOR RESEARCH PROMOTION

STAFF

室長：高倉 伸幸 教授（兼）／  
 准教授：岩本 亮（兼）／  
 助教：中込 咲綾

企画広報推進室

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。

授業プログラム	
病気のバイオサイエンス	学部学生(主に1年生)対象の授業プログラム。基礎医学の研究がどのように実際の医療に応用されていくのかを解説する。
高度副プログラム「感染症学免疫学融合プログラム」	大学院生(主に博士後期課程)対象のプログラム。感染症学と免疫学の分野の第一線の講師陣が、この領域で指導的な役割を果たせる研究者の育成を実践的に行う。
セミナー・シンポジウム	
集談会	月に1度開催される所内研究発表会。
大集談会	年1回行われている研究業績報告会および学術講演会。
研究業績発表会	毎年1月に開催される恒例の行事。各研究室からポスター発表・口頭発表を選出し発表会を行う。
アドバンスセミナー	毎月1回、学外から招へいした感染症学・免疫学の第一線の講師陣による専門的なレクチャー。
あわじ感染と免疫国際フォーラム	「宿主・病原体相互作用」に焦点を絞りつつ、領域の垣根を越えて語り合える場として、微研と東京大学医科学研究所が中心となり、2001年から毎年、開催されているフォーラム。
生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム	年に1回開催される研究所ネットワーク国際シンポジウム。
微生物病研究所 / 免疫学フロンティア研究センター 研究所説明会・ラボ見学会	
毎年春に開催する、大学院修士課程・博士課程入学希望者及びポスドクでの研究を希望されている方々を対象とした研究所説明会・ラボ見学会。	
研究所研究成果の広報・アウトリーチ活動	
研究所の研究成果を広く情報発信すべく活動を展開。(ウェブサイト企画運営、SNS運営 / 広報誌企画・作成 / アウトリーチイベント企画)	
研究所業績の収集と分析	
発表論文、学会発表、受賞実績、社会貢献など研究所の研究業績を収集、データベース化。収集した業績の分析ツールを用いたInstitutional Research。	
海外留学生事業(谷口海外奨学生制度)	
ASEAN地域から優秀な学生を大学院生として招へいし、独立した研究者として育成。	



あわじ感染と免疫国際フォーラム / アドバンスセミナー / 研究業績発表会ポスター発表 / 研究業績発表会学術受賞者の皆さん / 高校教員対象Winterschool@微研 / 微生物病研究所広報誌

ANIMAL RESOURCE CENTER FOR INFECTIOUS DISEASES

感染動物実験施設

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压蒸気滅菌器、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。近年は、動物実験の基準理念である3R (Replacement, Reduction, Refinement) に加え、動物の5つの自由にも配慮した環境を整えています。

また、遺伝情報実験センターと共同し、ゲノム編集や生殖工学・発生工学を基盤とした遺伝子組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)。

詳しくは動物施設HP (<https://arcid.biken.osaka-u.ac.jp/>) をご覧ください。

STAFF

施設長：伊川 正人 教授／  
 准教授：宮田 治彦（兼）／  
 准教授：藪田 紀一／  
 助教：嶋田 圭祐／  
 助教：野田 大地（兼）／  
 特任助教：遠藤 壘（兼）／  
 特任助教：江森 千紘（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



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。



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。

## CENTRAL INSTRUMENTATION LABORATORY

## 中央実験室

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、新入研究者に対する教育・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。

## STAFF

室長：三木 裕明 教授(兼) /  
准教授：東山 真二 /  
講師：後藤 直久 /  
助教：杉原 文徳



中央実験室スタッフ

## RADIOISOTOPE LABORATORY

## 放射性同位元素実験室

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。

## STAFF

室長：三木 裕明 教授(兼)

## CENTRAL LABORATORY FOR BIOLOGICAL HAZARDOUS MICROBES

## 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。

## STAFF

室長：塩田 達雄 教授(兼)



## ADMINISTRATION

## 事務部

庶務係 / 会計係 / 研究協力係



BIKEN INNOVATIVE VACCINE RESEARCH  
ALLIANCE LABORATORIES

## BIKEN 次世代ワクチン協働研究所 所長：松浦 善治 教授（兼）

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きました。2020年4月からは大阪大学先導的学際研究機構の協働研究所として組織を再編し新たにスタートしました。微生物病研究所を始め、各大学・研究機関と研究活動を展開していきます。

本協働研究所は次ページ以降紹介する2つのグループ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、グループ間の交流を活発に行いながら研究を進めています。



BIKEN次世代協働研究所が所在する最先端感染症研究棟



実験室

VACCINE  
CREATION GROUP

## ワクチン創成グループ

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。

## 吉岡 靖雄 特任教授

## SA 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年より大阪大学大阪大学微生物病研究所次世代ワクチン協働研究所特任准教授。2020年より現職。



## Publication

- (1) Murine cross-reactive non-neutralizing polyclonal IgG1 antibodies induced by influenza vaccine inhibit the cross-protective effect of IgG2 against heterologous virus in mice. Shibuya M et al. *J Virol* (2020) pii: JVI.00323-20.
- (2) 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.
- (3) Distribution of silver nanoparticles to breast milk and their biological effects on breast-fed offspring mice. Morishita Y, Yoshioka Y, et al. *ACS Nano.* (2018) Aug 15.
- (4) 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.
- (5) Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice. Yamashita K, Yoshioka Y, et al. *Nat Nanotechnol.* (2011) 6(5):321-8.

## STAFF

学部生 2・大学院 修士課程 4・博士課程 3

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、多くの人々が安全・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。

薬物送達学・ナノ科学・免疫学・安全科学を基礎として、  
新興・再興感染症などの予防に叶う我が国発のワクチンを開発

①実用化に資する抗原・アジュバント送達キャリアの最適設計・開発

②新規アジュバントの探索・機能評価

上記技術を活用しつつ、不活化ワクチンをふくめ、未だ世界的に開発されていない感染症を標的として新規ワクチンを開発

# VIRUS VACCINE GROUP

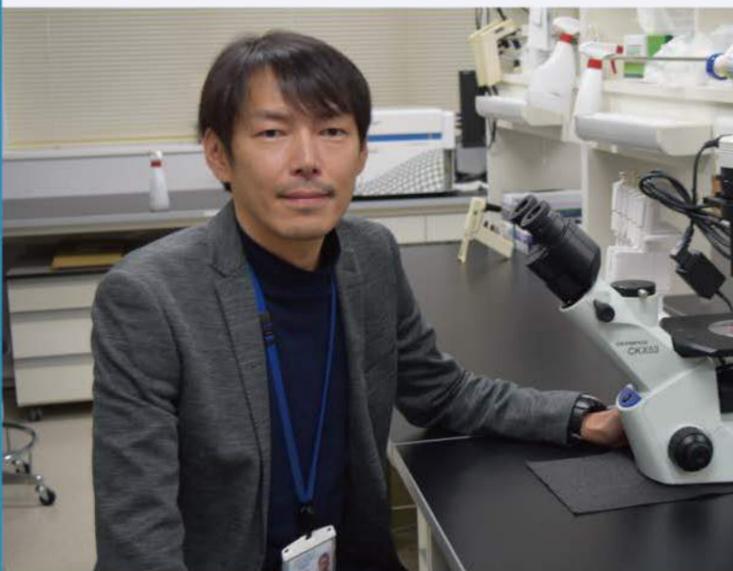
## ウイルスワクチングループ

未だにワクチンが開発されていない感染症は、液性免疫だけでは抑制できない病原体や培養が不可能な病原体が原因となる感染症、モデル動物が存在しない等で有効性の評価が難しい感染症がほとんどです。ウイルスワクチンプロジェクトでは、それら開発困難な感染症をターゲットとした「日本発世界初のワクチン」の開発を目標に掲げてウイルス研究を進めています。

蝦名 博貴 特任准教授

SA Assoc. Prof. Hirotaka Ebina

2004年東北大学医学系研究科博士課程修了(医学博士)。アメリカ国立衛生研究所博士研究員、京都大学ウイルス研究所助教を経て2016年一般財団法人阪大微生物病研究会入会。2020年より現職。



### ●「日本発世界初ワクチン」の開発を目指して研究を展開

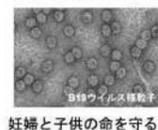
ヒトパルボウイルスB19は母子感染により流産を引き起こす可能性のある危険なウイルスですが、試験管での培養が困難、かつ、宿主がヒトに限定されていてモデル動物もないウイルスであることから未だにワクチンがありません。研究室ではパルボウイルスの複製機序に関する基礎研究、並びに、ヒト疫学的研究など多角的なアプローチにより新規パルボウイルスワクチンの開発を進めています。

### ●次世代ワクチンプラットフォームの開発を目指したウイルス研究

ヒトに関わらず様々な生物を宿主とするウイルスの複製機序を明らかにすることで、そのウイルスの特性をヒトのワクチンとして応用することができます。ウイルス工学的技術を駆使して、ウイルスベクターワクチン、核酸ワクチン、レプリコンワクチン、VLPワクチン、抗原修飾をキーワードとした、人体にも自然界にも悪影響を及ぼすことのない、強力かつ安全な新規ワクチンプラットフォームの創出を目的とした研究を行っています。新規基盤技術を確立することで克服困難な病原体にも対抗できる次世代ワクチンの開発を目指します。

#### ウイルスワクチンプロジェクトの研究テーマ

- 1) 日本発世界初のワクチン開発  
開発例: Parvovirus B19  
研究: 複製メカニズム、疫学調査、T cell エピトープ
- 2) 次世代ワクチン基盤技術の開発  
多様なウイルスの性質を抽出  
細胞特異性、ウイルスゲノム形態、外殻ナノ粒子、免疫誘導  
次世代ワクチンに応用



### Publication

- (1) Quantification of a cell-mediated immune response against varicella zoster virus by assessing responder CD4high memory cell proliferation in activated whole blood cultures. Haredy AM., et al. *Vaccine* (2019) 37 (36):5225-5232.
- (2) Harnessing the CRISPR/Cas9 system to disrupt latent HIV-1 provirus. Ebina H., et al. *Scientific Reports* (2013) 3:2510.
- (3) Integrase-independent HIV-1 infection is augmented under conditions of DNA damage and produces a viral reservoir. Ebina H., et al. *Virology* (2012) 427(1):44-50.
- (4) Host genome surveillance for retrotransposons by transposon-derived proteins. Cam HP., et al. *Nature* (2008) 451 (7177):431-6.

### Column

## RESEARCH INSTITUTE FOR MICROBIAL DISEASES AND VACCINE DEVELOPMENT

### 微生物病研究所とワクチン開発

微生物病研究所と一般財団法人微生物病研究会(以下BIKEN財団)は、1934年同時に発足し、公衆衛生の向上と、感染症・免疫学分野の発展に貢献すべく体制を築いてきました。

設立以降、本研究所とBIKEN財団は、麻疹ワクチンや水痘ワクチンなどの開発により感染症の予防に貢献しています。



微生物病研究所  
感染症・免疫分野における基礎研究を担う



一般財団法人 阪大微生物病研究会  
微生物病研究所などにおける基礎研究の成果をもとにワクチンの研究開発・製造を担う

### ●微生物病研究所発のワクチン

#### 麻疹ワクチン

麻疹ウイルスの単離に米国のエンダース博士と同時期に成功。

世界で初めてSPF (Specific Pathogen Free) ニワトリの孵化卵を用いてワクチンを製造した。この製法は現在も用いられている。



1954年 麻疹ウイルスを単離 1960年 麻疹生ワクチン開発

#### 水痘ワクチン (みずぼうそうワクチン)

長男の水痘発症をきっかけにワクチン開発に着手。現在もワクチン製造に用いられている「岡株」の単離に成功。現在、水痘ワクチンは阪大微生物病研究会が製造、田辺三菱製薬・武田薬品工業が販売している。



1973年 水痘ワクチン完成 1987年 水痘ワクチン国産  
1986年 厚生省認可 第一号完成(微研財団)

現在も有効かつ安全性の高いワクチン開発を目指し、研究活動を進めています。

# 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 映二  
(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。

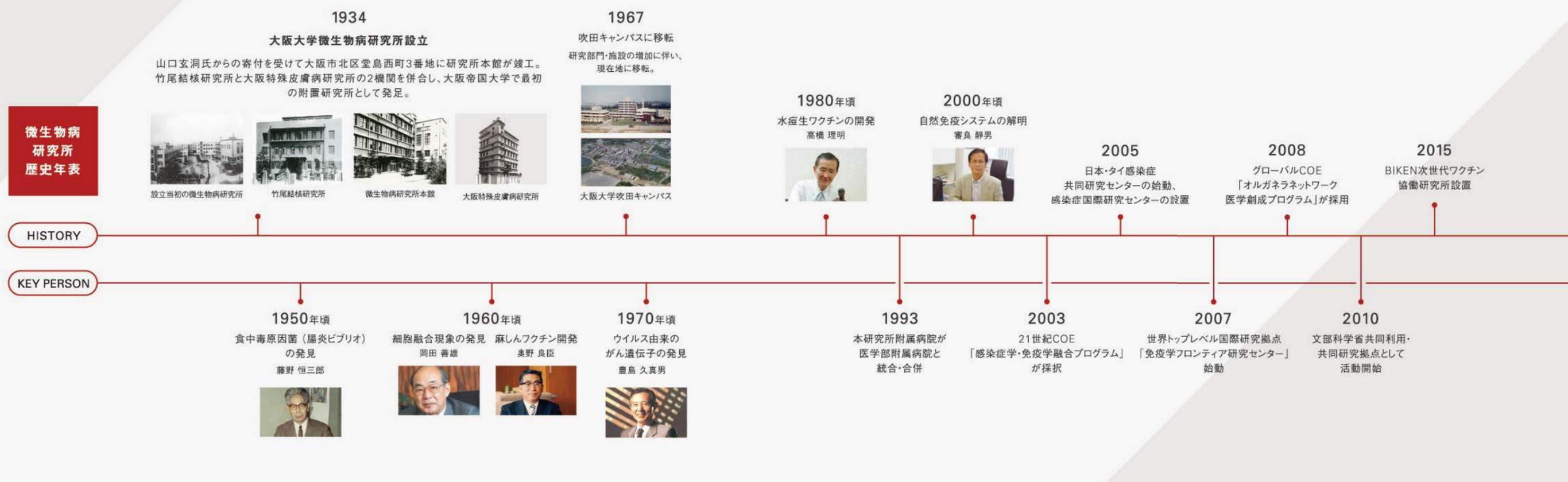
山口 玄洞  
(やまぐち げんどう)  
Gendo Yamaguchi



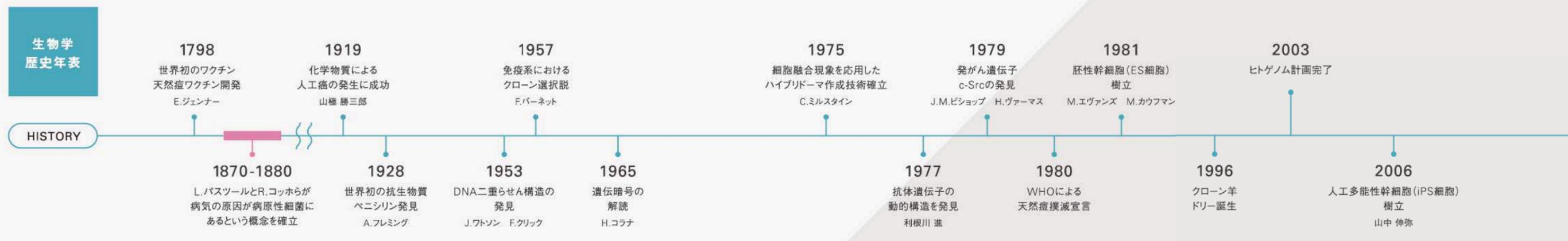
設立当時、関西を代表する実業家。私財を公共事業への寄付や社寺へ寄進して社会還元。谷口映二らの要請を受けて本研究所設立のために20万円(現在の数億円相当)を寄付。



### 微生物病研究所 歴史年表



### 生物学 歴史年表



# RIMD AWARDS

## 🏆 2019年度受賞者

日本細菌学会 優秀発表賞	
沖 大也 感染症メタゲノム研究分野	2019.4
日本実験動物学会 奨励賞	
宮田 治彦 遺伝子機能解析分野	2019.5
日本アンドロロジー学会第38回学術大会 学会賞(基礎部門)	
宮田 治彦 遺伝子機能解析分野	2019.6
ETOX19, Best Short Talk Awards	
照屋 志帆乃 分子細菌学分野	2019.6
International Zebrafish Society IZFS Travel Award	
Zou Juqi 生体統御	2019.6
日本炎症・再生医学会 優秀演題賞	
木戸屋 浩康 情報伝達分野	2019.7
27th FAOBMB & 44th MSBMB Conference 2019 MSBMB-ASEAN YSN RAPID ORAL AWARD	
Woei-Yaw Chee 発癌制御研究分野	2019.8
日本癌学会学術賞 奨励賞	
木戸屋 浩康 情報伝達分野	2019.9
オーストラリア-アジア共同血管生物学会 日本血管生物医学会トラベルアワード	
射場 智大 情報伝達分野	2019.9
アステラス病態代謝研究会 アステラス病態代謝研究会第50回研究報告会 優秀発表賞	
木戸屋 浩康 情報伝達分野	2019.10

令和元年度大阪大学賞	
木戸屋 浩康 情報伝達分野	2019.10
平成31(令和元)年度第62回野口英世記念医学賞	
飯田 哲也 細菌感染分野	2019.11
2019年度 科学技術社会論学会 柿内賢信記念賞 実践賞	
中込 咲綾 企画広報推進室	2019.11
第27回日本血管生物学会学術集会 若手研究奨励賞	
射場 智大 情報伝達分野	2019.12
Ursula and Fritz Melchers Travel Award	
渡邊 美幸 分子免疫制御分野	2019.12
日本細菌学会黒屋奨学賞	
松田 重輝 細菌感染分野	2020.2
第93回日本細菌学会総会 優秀ポスター賞	
Dendi Krisna Nugraha 分子細菌学分野	2020.2
大阪大学女子大学院生優秀研究賞	
Dhira Saraswati Anggramukti 細菌感染分野	2020.3

# 2019

COLLABORATION WITH RELEVANT INSTITUTES AND UNIVERSITIES

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31/令和元年度は一般課題9件、特定課題14件、共同研究促進支援課題4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。



(一財) 阪大微生物病研究会

TO DEVELOP HUMAN RESOURCES GLOBALLY

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  
 ショクロマラリア  
 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名を採用しています。2019年度は初の博士号取得者1名を輩出しました。



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。

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



微研集談会ポスター



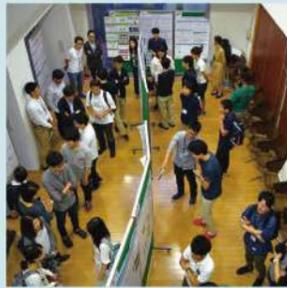
Advanced Seminar Series ポスター

# LIFE at RIMD

## LIFE at 微研

### 部員会主催セミナー

外部講師を招へいして開催するBRIDGEセミナー、お隣の蛋白質研究所との合同セミナー、若手研究者対象の留学セミナーなどを行なっています。



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。若手同士のアツイ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教朗氏の「留学のススメ」。

### 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。

### 新人歓迎会



所長からの挨拶の後には、



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。



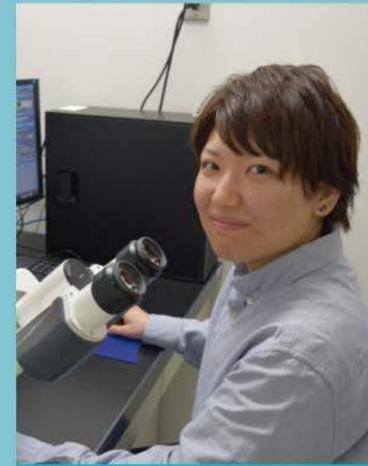
各ラボ真剣!

### 課外活動：マラソン部

大阪マラソン



スタート前の元気な状態



### 浜島 りな

ウイルス免疫分野 (小林研)  
特任研究員

愛知県出身。2016年名古屋大学大学院修了(博士(農学))。日本学術振興会DC2(名古屋大学大学院生命農学研究科資源昆虫学研究室)、日本学術振興会PD(京都大学ウイルス再生医科学研究所RNAシステム分野)を経て、2019年より現職。

### 現在の研究室にきた経緯は？

学部および大学院の間は、バキュロウイルスという昆虫のウイルスを対象に、昆虫の細胞がウイルス感染に対してどのように防御応答を誘導するのか、リボソームRNAの分解誘導という現象に注目して研究を行っていました。博士号取得後は、詳細が不明であるリボソームRNAの分解のメカニズムを生化学的な手法を用いて基礎的な視点から突き詰めたいと考え、京都大学ウイルス再生医科学研究所に移動し、学術振興会特別研究員(PD)として研究を行いました。PDは任期3年ですので、最後の年に次の研究室を探していたところ、人づてに小林研から公募が出ている話を伺いました。小林研の研究内容には、自分がこれまでに携わったウイルス研究と生化学的な研究の両方の経験を活かすことができると考え、公募に応募し、無事に採用されて現在に至ります。

### 現在の研究テーマは？

小林研ではレオウイルス科に属するウイルスを対象に研究を行っています。特に、ウイルスの全ゲノム由来のcDNAを細胞に遺伝子導入し、ウイルスを人工合成する「リバースジェネティクス系」を確立しており、この実験系を用いて研究を展開しています。

私自身は、レオウイルスが細胞をどのように利用して感染を成立させるのかを明らかにするために、遺伝子ノックアウトスクリーニングによりウイルス感染に与する細胞因子の候補を探索し、その機能解析を進めています。また、もう一つ、レオウイルス科のウイルスで、小児に下痢症状をひきおこすロタウイルスに着目し、ヒトに感染するロタウイルスのリバースジェネティクス系の確立に取り組んでいます。既に金井先生(同研究室助教)が別の株で実験系を確立していますが、株によって増え方や特性が違うため、様々な株で実験系を確立し、それらを用いて株ごとの特性を明らかにしていくことで、新規の抗ウイルス薬やワクチンの開発につなげることができないのではないかと考えています。この2つの研究テーマをすすめることで、ウイルスがどのように感染を成立させるのかという基礎的な研究と、新規の治療法に繋がるような応用的な研究の両方をバランス良く展開していきたいと思っています。

## 微研の次世代を担う！ 若手研究者たち

### 現在の研究室にきた経緯は？

獣医学部で最終学年の6年生の時、卒業後の進路を考えていたところ、ちょうど大学で松浦先生(分子ウイルス分野教授)の講義を聞く機会がありました。その講義を聞いて松浦先生の研究に興味をもち、メールでコンタクトをとったところ、研究室に見学に来よう声をかけていただきました。実際に研究室を訪問し、松浦研で研究したいと大阪大学大学院に進学を決意、研究室に参加しました。大学院在学時の研究は、松浦研のスタッフであった岡本先生に直接指導していただき、博士号を取得しました。博士号取得後も特任研究員として松浦研で研究を続けていたのですが、ちょうど岡本先生が教授として独立する際、研究室の一員として声をかけていただき、2019年から岡本研で助教として研究をしています。

### 現在の研究テーマは？

フラビウイルスとよばれる科に属するウイルスを中心に研究を展開しています。フラビウイルスの中でも日本脳炎ウイルスや、デングウイルス、ジカウイルスなどは、全て蚊によって運ばれてヒトに感染します。ウイルスは蚊がヒトを刺す(吸血する)ときに蚊の唾液と一緒にヒトに感染し、飛沫感染や空気感染などによるヒトからヒトへの感染はありません。蚊の唾液には様々な物質が含まれており、炎症反応、自然免疫応答やアレルギー反応などを引き起こします。この唾液の作用は「蚊」にとっては血液凝固系を抑制するなどして効率的な吸血に役立っていますが、実は、「ウイルス」にとっては効率的な増殖に重要であり、病原性に関与することが分かってきました。そこで、感染局所で起こる自然免疫に着目し、どんな刺激が唾液と同じ作用をするのか、唾液に対するどんな生体反応がウイルスの効率的な増殖に重要かどうかなど、蚊の唾液によるフラビウイルスの感染増強のメカニズムの解明に向けて研究を展開しています。将来的にはウイルスの感染予防や、治療法の開発に役立てることができればと考えています。



### 鈴木 達也

高等共創研究員(岡本研)  
助教

茨城県出身。  
2014年酪農学園大学獣医学部獣医学科卒業、2018年大阪大学大学院医学系研究科(分子ウイルス分野)で博士号取得(医学博士)。その後、分子ウイルス分野で特任研究員(ポストドク)を経て、2019年より現職。

TO DEVELOP HUMAN RESOURCES GLOBALLY

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/](http://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



**吉田 奈那子**  
 所属研究室：感染微生物分野  
 所属研究科：生命機能研究科（博士課程2年）  
 出身大学：京都府立大学生命分子化学科

微研に来た経緯

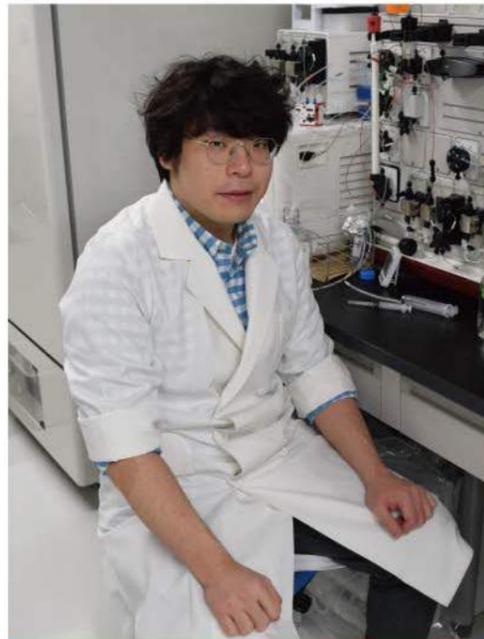
学部時代は、好熱性細菌を用いて食品や農業などの産業利用への応用を目指す研究を行っていました。これらの研究を通して微生物の様々な作用に興味を持ったので、大学院ではさらに医学領域での微生物学に関する研究を行いたいと考え、他大学への進学を決意しました。大阪大学微生物研究所は、その点で病原性微生物を扱う環境が整備されており、免疫学領域でも世界トップレベルの成果を出していることから、自分のやりたい研究ができると確信しました。

現在の研究テーマ

病原性微生物による感染現象において、微生物側と宿主免疫応答の全体を理解することは非常に重要です。私の所属研究室ではヒトの胃に感染することで知られているピロリ菌について、感染機構や作用機序を明らかにすることを目的として研究を行っています。

後輩へのメッセージ

微生物病研究所では、「細菌、ウイルス、寄生虫、免疫、ワクチン、ゲノム、がん、生殖、老化etc..」をキーワードに様々なバックグラウンドを持つ研究者が集まり、各分野の第一線で活躍をされています。そのため、自身の専攻分野だけでなく幅広い分野についての研究視野を養うことができます。少しでも気になるテーマがあれば、ぜひ一度研究室を訪れてみてください。



**迫口 瑛史**  
 所属研究室：免疫化学分野  
 所属研究科：医学系研究科（博士課程4年）  
 出身大学：熊本大学医学部医学科

微研に来た経緯

研修医の頃に多くの自己免疫疾患患者診療に携わり、未だに謎の多い自己免疫疾患についてもっと知りたいと考えようになりました。漠然と大学院進学を検討していた際に、荒瀬研で新たに提唱されたネオ・セルフによる自己免疫疾患発症機構に興味を持ち、研究所見学会に参加してみました。その際、実際に荒瀬教授とディスカッション出来る機会を得て、ここでなら高いレベルで研究できそうだ、と感じ進学を決意しました。

現在の研究テーマ

自己免疫疾患の研究も続けてはいますが、現在は主に熱帯熱マラリアにおける生体の免疫応答機構の解明をテーマに研究を進めています。将来的には現在の研究から得た結果を新たなワクチンや治療薬の開発へつなげようというモチベーションで研究に取り組んでいます。

後輩へのメッセージ

研究を続けていくためには高いモチベーションを保ち続けることも重要です。微生物病研究所には様々な分野の第一線で活躍しておられる研究者が数多く在籍されており、定期的に行われるセミナーではそれらの研究者とディスカッションする機会も得られます。また、研究設備も充実しておりストレスなく研究を進められます。皆さんもこの最高の環境で私たちと切磋琢磨しませんか？

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 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

<p><b>大学関係</b></p> <p>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</p>	<p><b>企業へ就職</b></p> <p>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</p>	<p><b>海外留学</b></p> <p>ハーバード大、UCLA、パスツール研究所など</p>	<p><b>その他</b></p> <p>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</p>
---	---	--	--

## RIMD STAFF

## 教職員

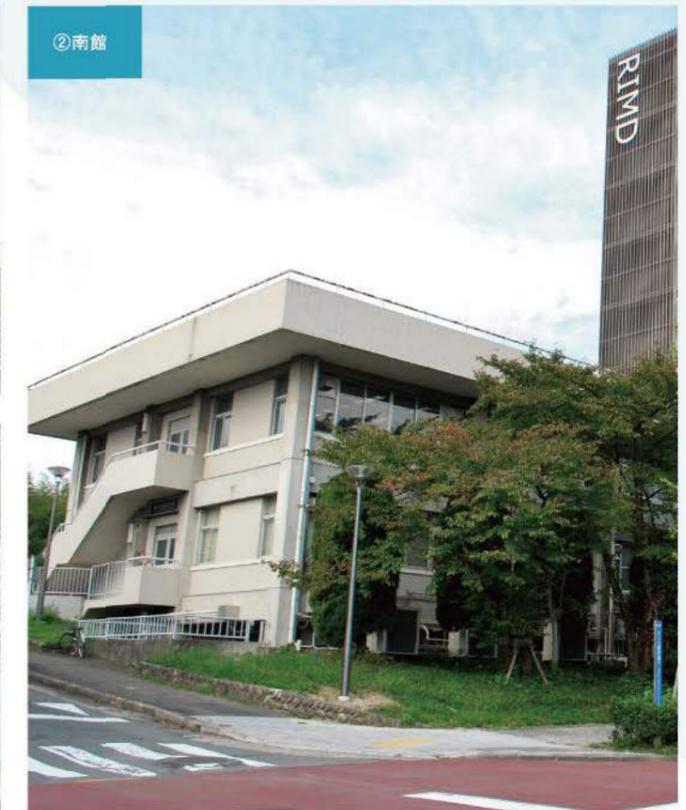
職名	人数
教授	16
寄附研究部門教授	3
准教授	19
寄附研究部門准教授	1
講師	2
助教	22
寄附研究部門助教	1
特任教授	2
特任准教授	3
特任講師	2
特任助教	7
特任研究員	36
教務職員	2
技術職員	3
特任職員	25
事務・技術補佐員	41
事務職員	25
総計	210

## 大学院学生

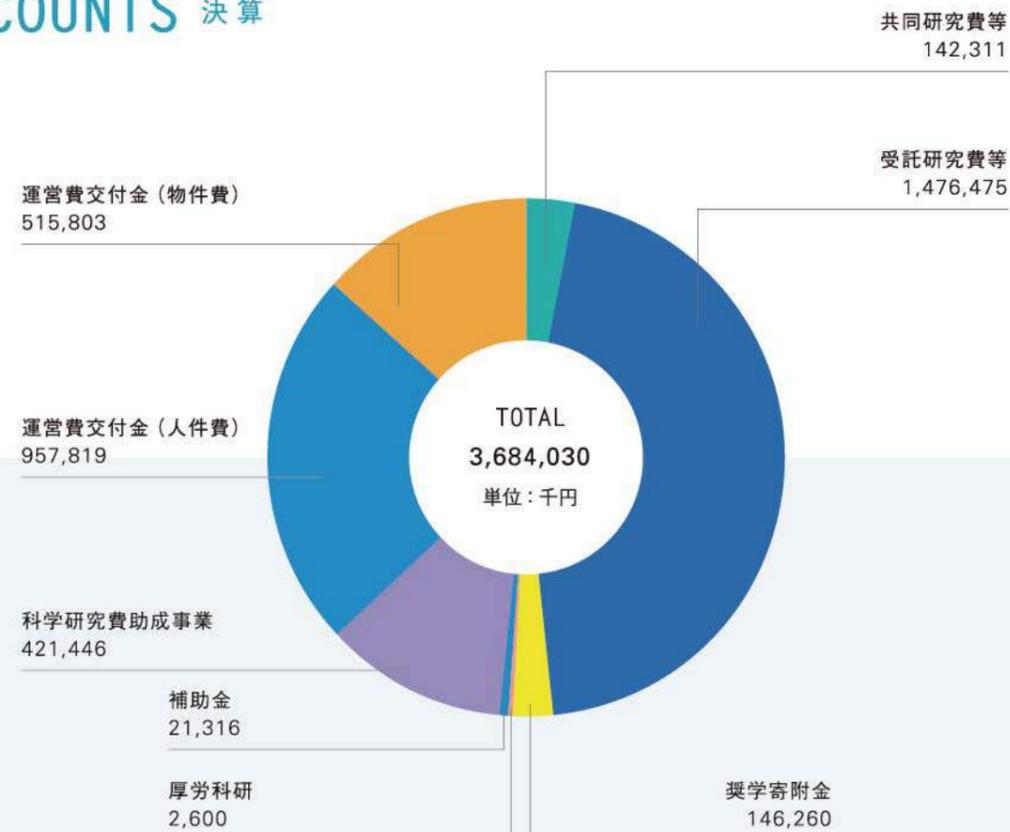
	①	②	③	合計
医学系研究科	42	-	5	47
理学研究科	-	5	17	22
薬学研究科	-	4	6	10
生命機能研究科	23	-	-	23

■ ①博士課程  
■ ②博士後期課程  
■ ③修士課程・博士前期課程

## 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㎡

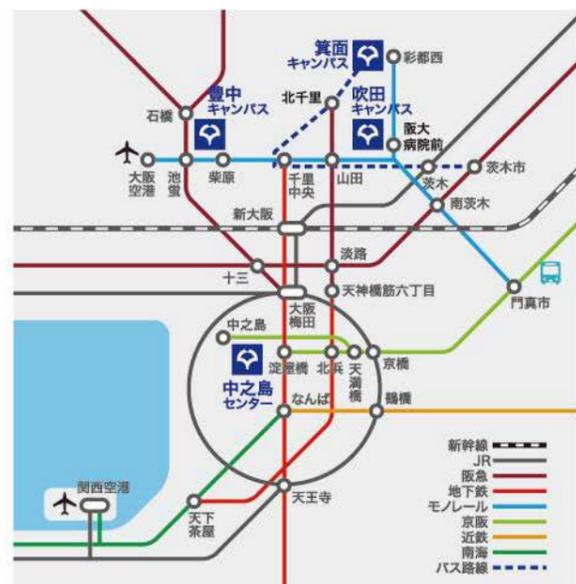
建物名称	階数	建面積 (㎡)	延面積 (㎡)
①本館	7	1,706	6,397
②南館	2	409	945
③北館	3	492	1,252
④別館	2	768	1,548
⑤感染動物実験施設A棟	2	640	1,391
⑥感染動物実験施設B棟	4	355	1,425
⑦感染症共同実験室	3	241	550
⑧機械棟	2	378	504
⑨危険薬品庫等	1	160	160
⑩融合型生命科学総合研究棟	10	1,072	9,258
⑪最先端感染症研究棟	9	973	7,448
⑫感染動物実験施設C棟 (免疫学フロンティア研究センター管理)	4	738	2,482
⑬免疫学フロンティア研究センター棟	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 微生物病研究所	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」  
阪大入口下車 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](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）

