

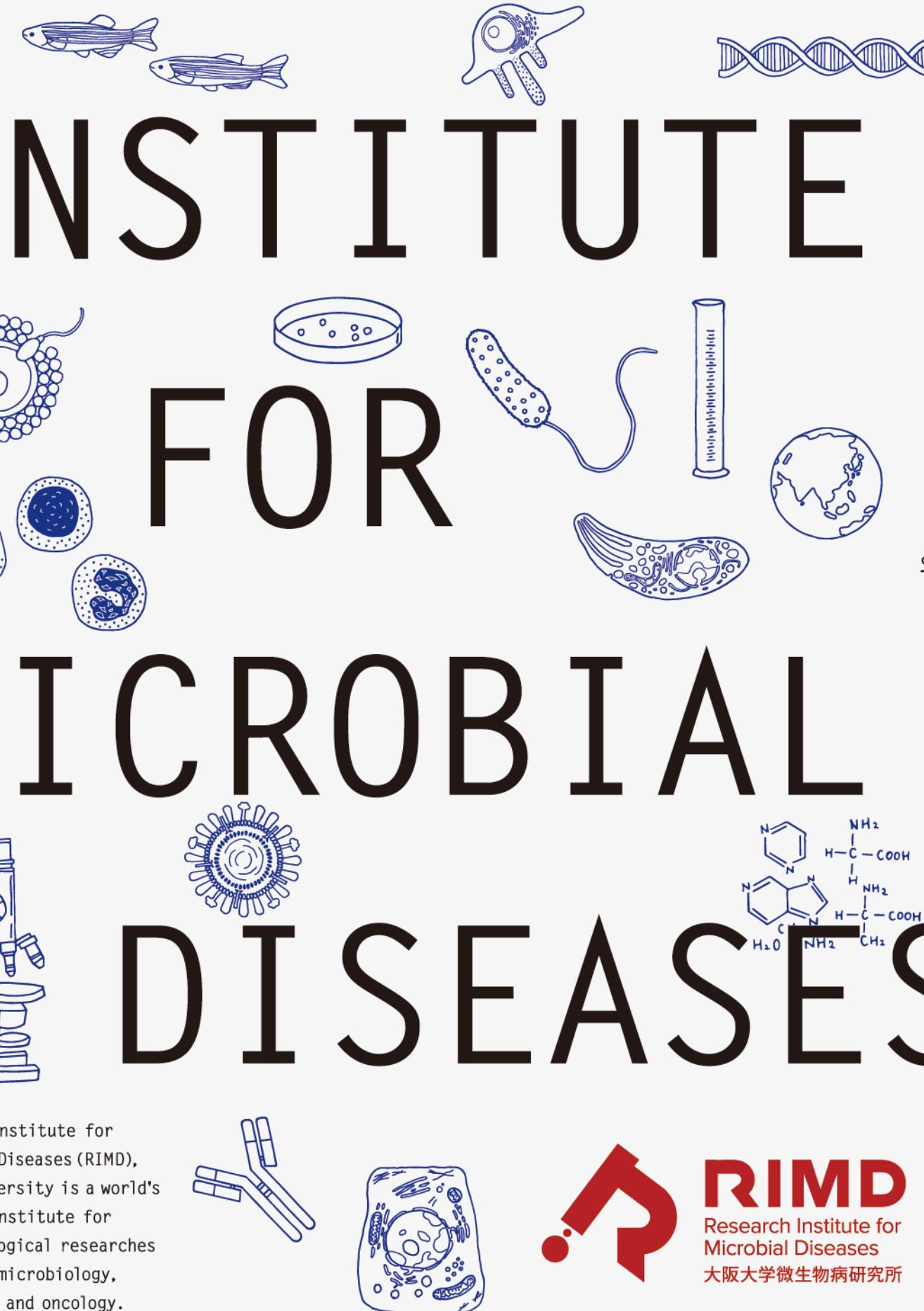


〔発行〕  
大阪大学微生物病研究所企画広報推進室  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1  
TEL 06-6879-8357  
e-mail biken-pr@biken.osaka-u.ac.jp  
<http://www.biken.osaka-u.ac.jp>



2021-2022

# RESEARCH INSTITUTE FOR MICROBIAL DISEASES



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.



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

# 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、感染症の征状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。

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状できると誰もが信じていました。しかしながら、2019年の新型コロナウイルスの世界的流行に代表されるように、新型インフルエンザ、エボラ出血熱などの新興ウイルス感染症や、薬剤

耐性菌など、世界中の人々が感染症と戦うことを余儀なくされています。

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

# 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	
自然免疫学分野	
免疫化学分野	
免疫応答動態分野	
■ 環境応答研究部門	22
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	32
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	40
細菌感染分野	
分子原虫学分野	
ウイルス免疫分野	
ウイルス制御学グループ	
■ 感染症国際研究センター	48
新興ウイルス感染症研究グループ	
ウイルス動態研究グループ	
病原微生物資源室	
■ 老化機構・制御研究センター	51
■ 寄附研究部門	52
薮本難病解明寄附研究部門	
マラリアワクチン開発寄附研究部門	
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	57
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	64
■ 企画広報推進室	65
■ 共通施設	66
■ BIKEN 次世代ワクチン協働研究所	68
ワクチン創成グループ	
ウイルスワクチングループ	
■ About RIMD	72
■ Life at 微研	80
■ 微研で学びたい学生の皆さんへ	82
■ 構成員・決算	84
■ 敷地・建物	85
■ アクセス	86
■ 未来基金	87

# ORGANIZATION

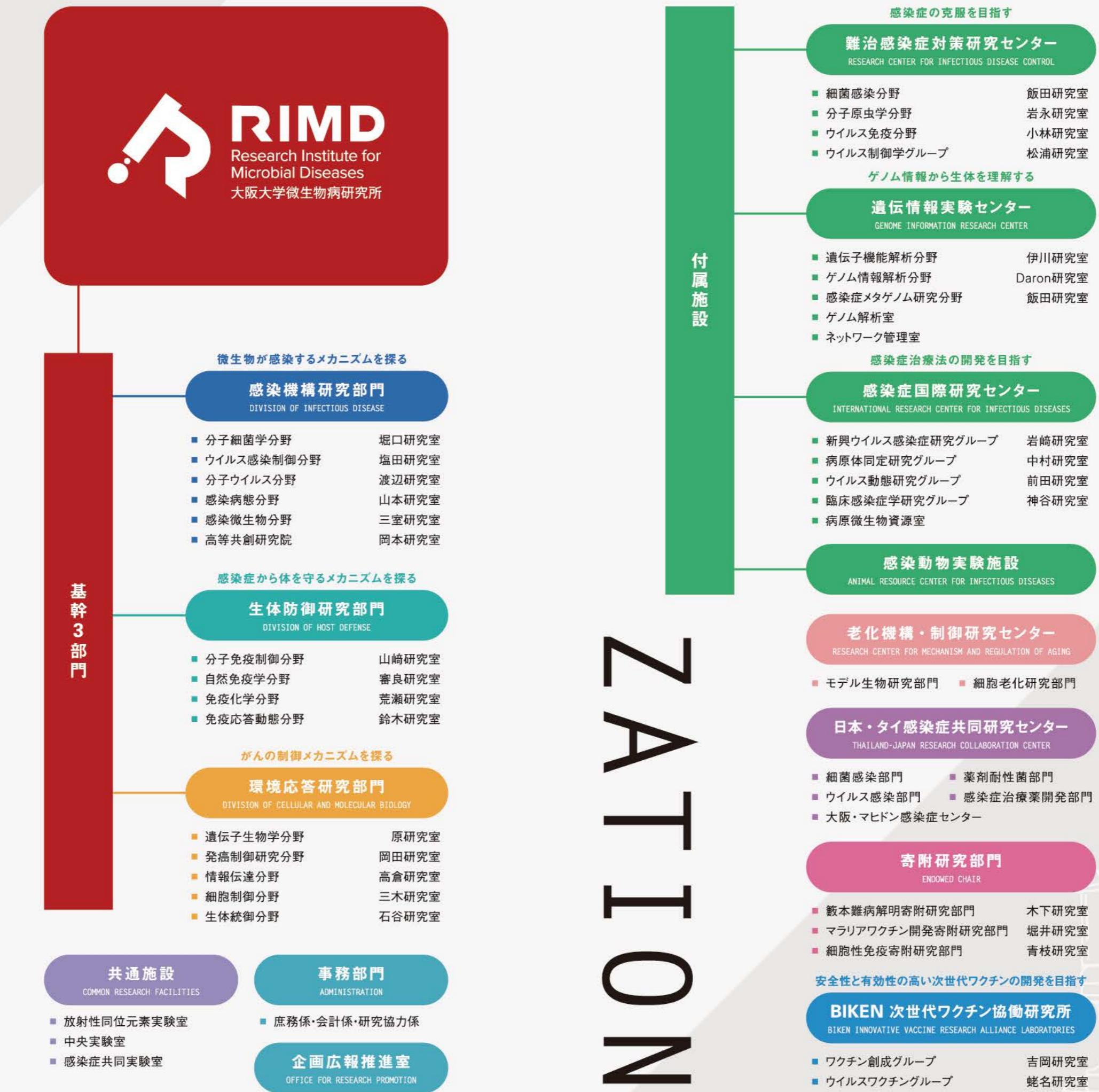
Research Institute for  
Microbial Diseases

# ZATION

## ORGANIZATION

### 組織図

微生物病研究所は1934年に大阪大学に設置され、「微生物病」をキーワードに、病気の原因となるウイルス、細菌などの微生物や、病原体に対抗する免疫系の研究により基礎研究の発展を牽引してきました。また、歴史的にがん研究も盛んに行われており、傑出した研究成果をあげています。現在はこれらの研究分野に加え、遺伝子工学、ゲノム解析、環境応答など多様な分野の研究を展開しています。



感染症の克服を目指す

### 難治感染症対策研究センター

RESEARCH CENTER FOR INFECTIOUS DISEASE CONTROL

- 細菌感染分野 飯田研究室
- 分子原虫学分野 岩永研究室
- ウイルス免疫分野 小林研究室
- ウイルス制御学グループ 松浦研究室

ゲノム情報から生体を理解する

### 遺伝情報実験センター

GENOME INFORMATION RESEARCH CENTER

- 遺伝子機能解析分野 伊川研究室
- ゲノム情報解析分野 Daron研究室
- 感染症メタゲノム研究分野 飯田研究室
- ゲノム解析室
- ネットワーク管理室

感染症治療法の開発を目指す

### 感染症国際研究センター

INTERNATIONAL RESEARCH CENTER FOR INFECTIOUS DISEASES

- 新興ウイルス感染症研究グループ 岩崎研究室
- 病原体同定研究グループ 中村研究室
- ウイルス動態研究グループ 前田研究室
- 臨床感染症学研究グループ 神谷研究室
- 病原微生物資源室

### 感染動物実験施設

ANIMAL RESOURCE CENTER FOR INFECTIOUS DISEASES

### 老化機構・制御研究センター

RESEARCH CENTER FOR MECHANISM AND REGULATION OF AGING

- モデル生物研究部門
- 細胞老化研究部門

### 日本・タイ感染症共同研究センター

THAILAND-JAPAN RESEARCH COLLABORATION CENTER

- 細菌感染部門
- 薬剤耐性菌部門
- ウイルス感染部門
- 感染症治療薬開発部門
- 大阪・マヒンドン感染症センター

### 寄附研究部門

ENDOWED CHAIR

- 數本難病解明寄附研究部門 木下研究室
- マラリアワクチン開発寄附研究部門 堀井研究室
- 細胞性免疫寄附研究部門 青枝研究室

安全性と有効性の高い次世代ワクチンの開発を目指す

### BIKEN 次世代ワクチン協働研究所

BIKEN INNOVATIVE VACCINE RESEARCH ALLIANCE LABORATORIES

- ワクチン創成グループ 吉岡研究室
- ウイルスワクチングループ 蛭名研究室

# 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のが存在します。細菌はこのような病態をなぜ引き起こすのでしょうか。また、このような病態はどのようにして起きるのでしょうか。分子細菌学分野では「細菌感染の特異性」をキーワードに、病原細菌の感染戦略や宿主特異性および特異病態の解析を通じて、感染と感染症の全貌解明を目指して研究を進めています。

**堀口 安彦 教授**

**Prof. Yasuhiko Horiguchi**

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 2・博士課程 4



### 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- $\alpha$  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 brtA, 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

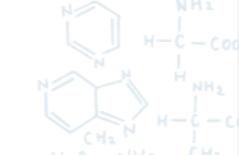
百日咳をおこす百日咳菌 (*Bordetella pertussis*)、気管支敗血症菌 (*B. bronchiseptica*)、パラ百日咳菌 (*B. parapertussis*) はボルデテラ属に属する代表的な病原細菌です。これらの菌は相同性の高い病原因子群を共通に持っているにもかかわらず、なぜか感染病態も宿主特異性も異なります。百日咳菌はヒトのみに感染し急性症状をおこすのに対し、気管支敗血症は多くの哺乳動物に慢性感染を起こします。研究室では、何がこのような宿主や症状の特異性を生み出すのか、その分子メカニズムについてゲノム情報をもとに解析をすすめています。また、ボルデテラ感染で共通に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

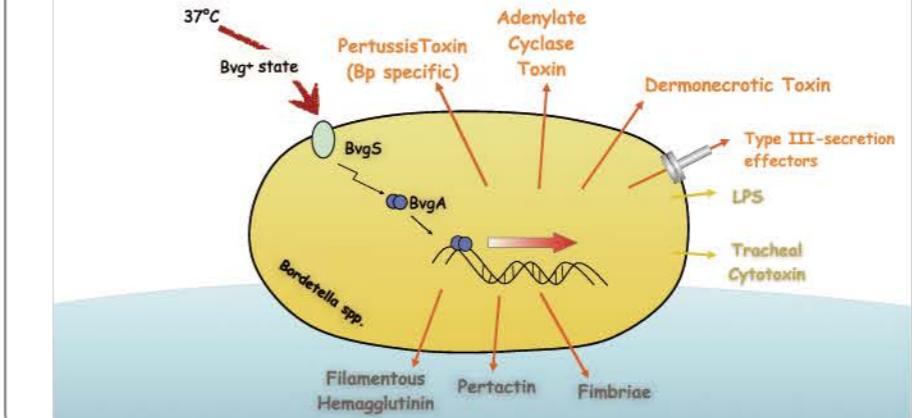
細菌感染症で見られる特異病態の多くは、細菌が産生する毒素によって起こることが知られています。このような細菌毒素は、宿主の体内に移行し、標的細胞に結合し、毒性を発するための全ての機能を兼ね備えた非常に多機能なタンパク質で、植物や動物がもつ毒素に比べ極めて特異性の高い、強い毒性を持ちます。

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

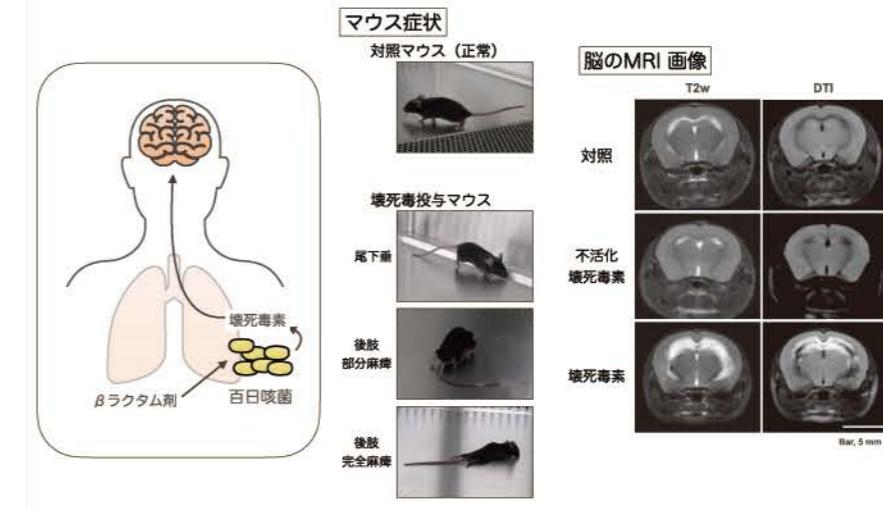
病原体の感染と、感染に対する宿主の防御には、病原因子と宿主標的分子の相互作用、感染の素過程が存在します。しかし感染の全体像を把握するためには、素過程の解析だけでは不十分です。研究室では、病原因子解析で得られた知見を元に、「感染」という現象の全貌を明らかにするべく、感染動物モデルなど多角的なアプローチから研究を進めています。



### ボルデテラ属細菌の病原因子



### 百日咳菌壞死毒による脳症



# 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. Phadungsombat 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). doi:10.1128/JVI.00250-19
- (5) Two distinct lineages of chikungunya virus cocirculated in Aruba during the 2014–2015 epidemic. Phadungsombat 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)

### ●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、詳しいことはわかりません。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みています。

### ●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。単クローナル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。

### ●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、同じ靈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。

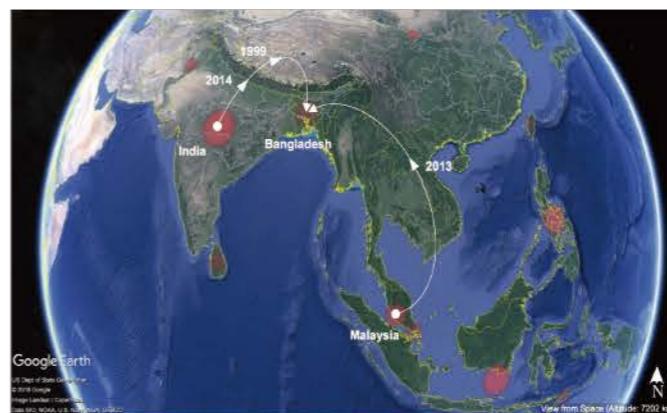


図1.地理系統解析によるデングウイルス2型の伝播経路

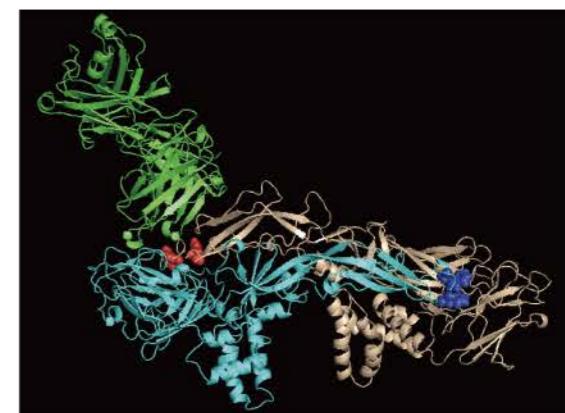


図2.デングウイルス2型のエンベロープタンパク質の2量体(水色と橙色)と中和单クローナル抗体(緑)との結合。赤と青は結合に重要なエンベロープタンパク質のアミノ酸残基。

# DEPT. OF MOLECULAR VIROLOGY

## 分子ウイルス分野

ウイルスはタンパク質の殻と核酸から構成される非常にシンプルで微小な構造体です。そんな小さな存在であるウイルスですが、時にはパンデミックを引き起こし、世界を大混乱に陥れるほどの強大な影響力を発揮することがあります。分子ウイルス分野では、インフルエンザウイルスや新型コロナウイルスといった人獣共通感染症を引き起こすウイルスに着目し、ウイルスがどのように動物からヒトへと伝播するのか、どうやって病気を起こすのかなどのメカニズムを解明すべく研究を進めています。広い視点を持って研究を進め、得られた知見を国内外の感染症対策に役立てることを目指します。

渡辺 登喜子 教授

Prof. Tokiko Watanabe

1998年北海道大学獣医学部卒業、2002年同大学獣医学研究科博士課程修了(獣医学博士)。米国ウイスコンシン大学ポストドクタルフェロー、ERATO河岡感染宿主応答ネットワークプロジェクト・グループリーダー、東京大学医科学研究所・特任准教授を経て、2020年4月より現職に至る。

### STAFF

助教:七戸 新太郎／助教:安斎 樹／  
特任研究員:高田 光輔

### Publication

- (1) Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. Imai M., et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020, 117(28):16587-16595.
- (2) Villains or heroes? The raison d'être of viruses. Watanabe T., Kawaoka Y. *Clin Transl Immunology*. 2020, 9(2):e01114.

- (3) A Highly Pathogenic Avian H7N9 Influenza Virus Isolated from A Human Is Lethal in Some Ferrets Infected via Respiratory Droplets. Imai M., Watanabe T., Kiso M. et al. *Cell Host Microbe*. 2017, 22(5):615-626.e8.
- (4) Influenza virus-host interactome screen as a platform for antiviral drug development. Watanabe T., et al. *Cell Host Microbe*. 16: 795-805. 2014.

- (5) Circulating avian influenza viruses closely related to the 1918 virus have pandemic potential. Watanabe T., Zhong G., Russell CA et al. *Cell Host Microbe*. 15: 692-705. 2014.
- (6) Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. Watanabe T., et al. *Nature*. 501:551-5. 2013.



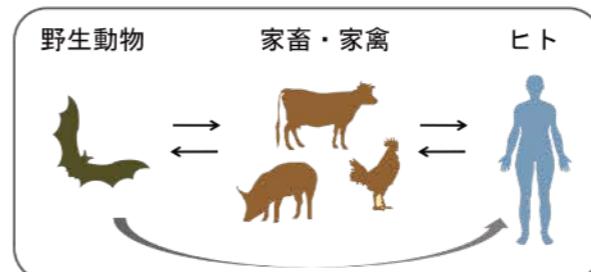
### ●インフルエンザウイルスの宿主への適応戦略

毎年冬に流行するインフルエンザは、高齢者や乳幼児で重症化しやすく、社会的に大きな問題となっています。また、ブタ由来のA/H1N1インフルエンザウイルスが2009年に出現したように、インフルエンザウイルスは数十年に一度、世界的大流行(パンデミック)を引き起こし、世界中で甚大な被害をもたらします。さらに、A/H5N1亜型やA/H7N9亜型といった鳥インフルエンザウイルスがヒトに感染して重篤な症状を起こす例が多く報告されており、鳥インフルエンザウイルスによるパンデミックの危険性も懸念されています。

インフルエンザウイルスの自然宿主はカモなどの野生の水禽です。水禽が保有しているインフルエンザウイルスが、自然宿主でない他の動物へと伝播することはまれであり、さらに伝播した先の動物間でインフルエンザウイルスの伝播は容易には起りません。なぜならそこには、宿主の違いという大きな壁があるからです。しかし、ひとたびウイルスが、宿主の壁を乗り越え他の動物へと伝播し、さらにその動物間でも伝播できる能力を獲得すれば、瞬く間にウイルスは広がりパンデミックを引き起こす可能性が高くなります。私たちの研究室では、鳥由来のインフルエンザウイルスが、どのようにヒトに適応していくのかを調べるために、これまでにパンデミックを引き起こしたインフルエンザウイルスや、ヒトから分離された鳥由来ウイルスを用いて、研究を進めています。また、インフルエンザウイルスの増殖メカニズムの全体像を分子レベルで理解するべく、ウイルス増殖に関わる宿主因子の同定および機能解析を行なっています。

### 【人獣共通感染症】

- ・脊椎動物とヒトとの間で自然に伝播しうるすべての病気あるいは感染症
- ・ヒトに感染する病原体のうち約60%が人獣共通感染症を引き起こす
- ・国際的に解決すべき重要課題



### ●ウイルス感染症に対するワクチンの開発研究

現行の不活化インフルエンザワクチンは免疫原性の低さに問題があります。ワクチン効果を高めるべくアジュバントの使用が検討されていますが、副反応などの安全性に懸念が残っています。私たちは、安全で効果の高いインフルエンザワクチン開発を目指して、安全性が高く、効果的な免疫賦活作用を持つ新規アジュバント候補物質の探索を試みています。またインフルエンザワクチンだけでなく、新型コロナウイルス感染症やエボラ出血熱に対するワクチンの開発に関する研究も行なっています。

### ●人獣共通感染症を引き起こすウイルスの研究

地球レベルでの環境変化や野生動物との生活圏域の近接化により、新興感染症となりうる人獣共通感染症が、ヒト社会に侵入する可能性は増大しています。最近の研究から、アフリカ、南米、東南アジアは人獣共通感染症が発生しやすいホットスポットである可能性が示唆されています。私たちは、アフリカ・シエラレオネ、南米・ブラジルにおける共同研究者と連携して、人獣共通感染症である各種ウイルス感染症の野生動物における流行状況を把握するために研究を進めています。

### 分子ウイルス分野

#### ❖人獣共通感染症を引き起こすウイルスの研究

##### 【研究内容】

- インフルエンザウイルスの病原性発現メカニズムの解析
- 新型コロナウイルスの性状解析
- ウイルス感染症に対するワクチンの開発研究
- 国内外の野生動物におけるウイルス感染症の調査研究
- 自然界に存在する新規ウイルスの探索

広い視点を持って研究を進め、研究から得られた知見を国内外の感染症対策に役立てる

# 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。

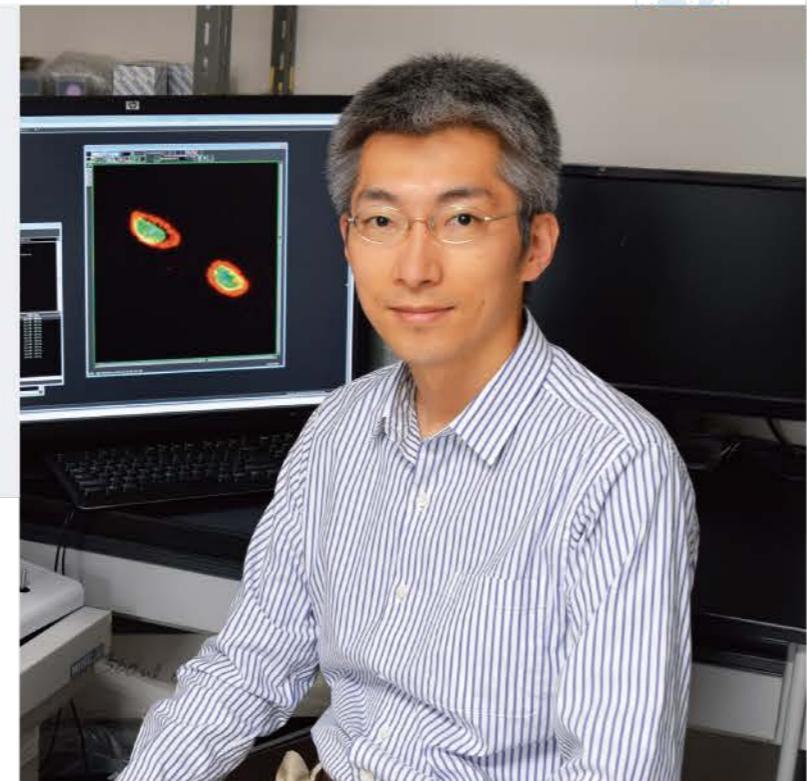
**山本 雅裕 教授**

**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／  
大学院 修士課程 2・博士課程 2



### Publication

- (1) Uncovering a novel role of PLC $\beta$ 4 in selectively mediating TCR signaling in CD8+ but not CD4+ T cells. Sasai M., et al. *J Exp Med.* (2021) In press.
- (2) CXCR4 regulates Plasmodium development in mouse and human hepatocytes. Bando H., et al. *J Exp Med.* (2019) 216:1733-1748.
- (3) Essential role for GABARAP autophagy proteins in interferon-inducible GTPase-mediated host defense. Sasai M., et al. *Nat Immunol.* (2017) 18(8):899-910.
- (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胞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- $\gamma$ ど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止に重要な分子、さらに抗原特異的な免疫反応を誘導するメカニズムを明らかにしてきました。原虫に応答する生体防御機構の全貌を明らかにすべく、トキソプラズマ感染により誘導される免疫応答について現在さらなる解析を進めています。

### ● トキソプラズマ原虫の感染、病態発症の機序解明をめざす

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



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

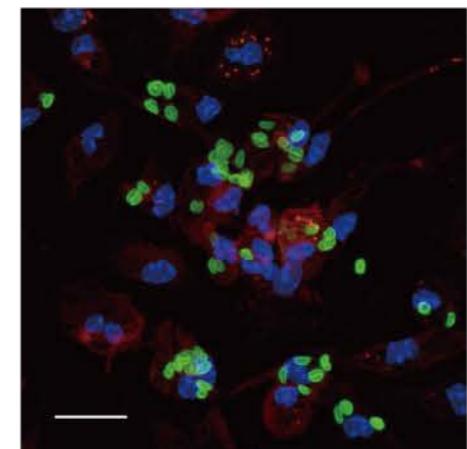


図2：マクロファージ（赤）内で増えるトキソプラズマ（緑）

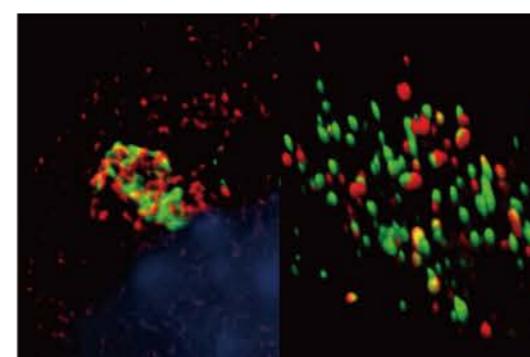


図3：細胞内では、病原体感染時に効率よく免疫反応が誘導されるよう、抗病原体分子が均一に配置されている抗病原体分子GBP1（緑）はGate-16（赤）依存的に細胞内に均一に「偏」在する（写真右）。細胞に変異型Gate-16を遺伝子導入するとGBPが均一に分散せず細胞内に「偏」在し、適切な免疫反応が誘導されない。

# 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応答機構の全貌解明を目指し研究を展開しています。

**三室 仁美 準教授**

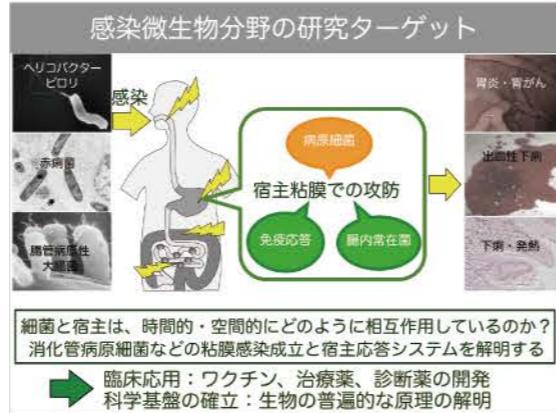
**Assoc. Prof. Hitomi Mimuro**

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



### Publication

- (1) A bacterial small RNA regulates the adaptation of *Helicobacter pylori* to the host environment. Kinoshita-Daitoku R., et al. *Nature Commun.* (2021) 12(1):2085
- (2) 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
- (3) 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
- (4) 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.



# 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**

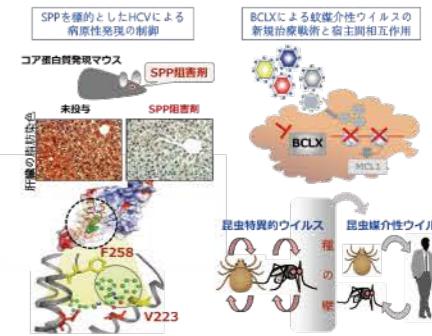
助教：鈴木 達也／特任研究員：伊東 祐美

### ●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、コア蛋白質は肝臓で発現させたマウスは脂肪肝を経て肝癌を発症することから、コア蛋白質は肝疾患の発症にも関与していると考えられます。コア蛋白質は宿主のシグナルペプチドペプチダーゼ(SPP)によって切断されて成熟することが知られています。私たちはSPPによるコア蛋白質の成熟化はHCVの増殖や肝疾患発症に必須であることを見出しています。現在、SPPによるコア蛋白質の成熟がどのように肝疾患の発症に関与しているのかを研究しています。

### ●蚊媒介性ウイルスの 伝播機構の解明と新しい治療法の開発

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



### Publication

- (1) Novel anti-flavivirus drugs targeting the nucleolar distribution of core protein. Tokunaga M., et al. *Virology* 2019 541:41-51
- (2) Infection with flaviviruses requires BCLXL for cell survival. Suzuki T. & Okamoto T., et al. *PLoS Pathog.* 2018 Sep 27; 14(9):e1007299.
- (3) Characterization of SPP inhibitors suppressing propagation of HCV and protozoa. Hirano J. & Okamoto T., et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Dec 12;114 (50):E10782-E10791.
- (4) TRC8-dependent degradation of hepatitis C virus immature core protein regulates viral propagation and pathogenesis. Aizawa S. & Okamoto T., et al. *Nat. Commun.* 2016 May 6; 7(1): e1005610.

# 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及びT細胞受容体を中心に、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 紘里／

特任研究員：陸 修遠／特任研究員：Carla Guenther／

特任研究員：鳥越 祥太／

大学院 修士課程 2・博士課程 7



### Publication

(1) *Helicobacter pylori* metabolites exacerbate gastritis through C-type lectin receptors. Nagata M., et al. *J. Exp. Med.* (2021) Jan 4;218(1):e20200815

(2) 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

(3) 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.

(4) 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.

(5) Protein kinase D regulates positive selection of CD4(+) thymocytes through phosphorylation of SHP-1. Ishikawa E., et al. *Nat. Commun.* (2016) 7:12756.

(6) 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.

### ●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に、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」を感じ取るセンサーとして働いていることを見出しました（図1）。また、このファミリーに属するMincle(Clec4e)、MCL(Clec4d)、Dectin-2(Clec4n)、DCAR(Clec4b1)に代表される複数の受容体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、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) 免疫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
- 4) SARS-CoV-2に対するT細胞応答の解析

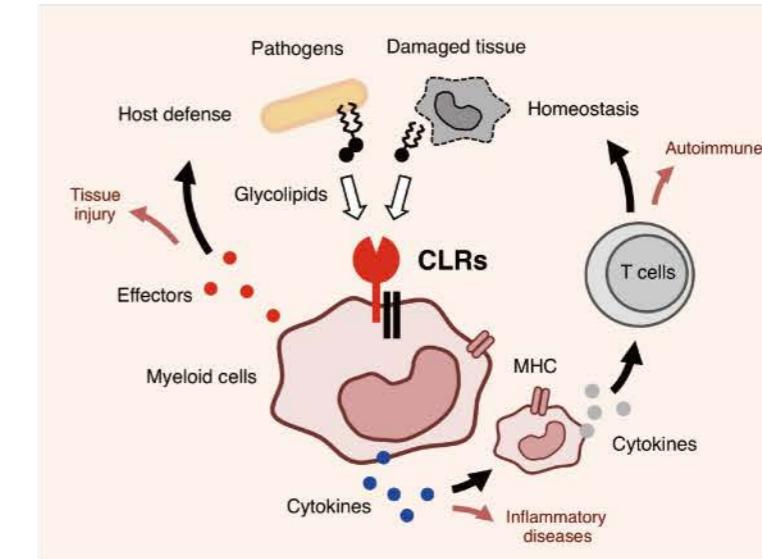


図1: CLRsによる異物認識と免疫応答

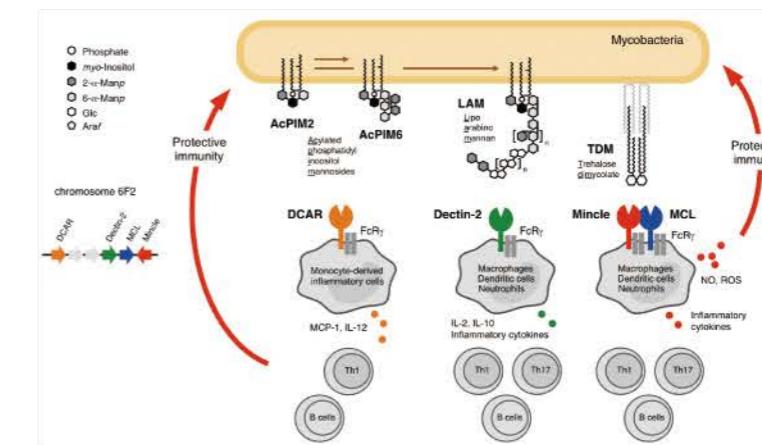


図2: 病原性真菌を認識するレクチンレセプター  
レクチンレセプターは進化の過程で遺伝子重複により数を増やし多様性を獲得してきた

# DEPT. OF HOST DEFENSE

## 自然免疫学分野

自然免疫とは、細菌や原虫、ウイルスなど幅広い病原体を認識するパターン認識受容体群によって始動され、炎症反応や獲得免疫応答へと誘導する、我々の身体が生まれながらにして（自然）備え持つ防御システム（免疫）です。自然免疫学分野では、自然免疫応答を構成する遺伝子群を研究対象として、自然免疫の分子メカニズムを生体レベルで包括的に理解する研究を展開しています。

**審良 静男 特任教授（兼）**

**SA Prof. Shizuo Akira**

1977年大阪大学医学部卒業。3年間の臨床勤務を経て1980年より大阪大学大学院医学研究科、1984年医学博士号取得。大阪大学細胞工学センター（学術振興会特別研究員）、米国カリフォルニア大学 Research Fellow として勤務した後、大阪大学細胞工学センター助手(1987)、助教授(1995)。1996年兵庫医科大学学生化講座教授、1999年から2018年まで大阪大学微生物病研究所教授。2007年からは大阪大学免疫学フロンティア研究センターセンター拠点長・教授。2018年より現職、大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任教授。



### STAFF

特任准教授：前田 和彦（兼）／  
特任講師：田中 宏樹（兼）／  
特任助教：福島 清春（兼）／  
学部学生 1・大学院 博士課程 7

### Publication

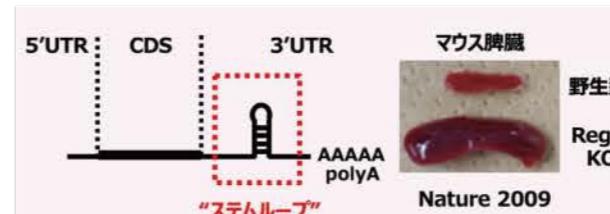
- (1) Dysregulated expression of the nuclear exosome targeting complex component Rbm7 in nonhematopoietic cells licences the development of Fibrosis. Fukushima et al. *Immunity*. (2020) 52(3): 542-556.
- (2) Phosphorylation-dependent Regnase-1 release from endoplasmic reticulum is critical in IL-17 response. Tanaka et al. *J. Exp. Med.* (2019) 216(6): 1431-1449.
- (3) Regnase-1 controls colon epithelial regeneration via regulation of mTOR and purine metabolism. Nagahama et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2018) 115(43): 11036-11041.
- (4) Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis. Satoh et al. *Nature*. (2017) 541(7635): 96-101.
- (5) Malt1-Induced Cleavage of Regnase-1 in CD4+ Helper T Cells Regulates Immune Activation. Uehata et al. *Cell.* (2013) 153(5):1036-1049.
- (6) Zc3h12a is an RNase essential for controlling immune responses by regulating mRNA decay. Matsushita et al. *Nature*. (2009) 458 (7242):1185- 1190.

### ●免疫応答と mRNA 安定性管理機構の関係性を探る

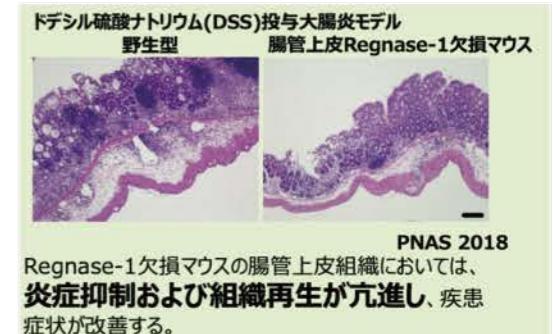
研究室では、種々の病原体を感知するパターン認識受容体と、その活性化と細胞応答を導く一連のシグナル伝達因子の機能を解明し、自然免疫応答の全貌の理解を目指して解析を行っています。その中でパターン認識受容体の一つであるToll-like receptor(TLR)が誘導するシグナル伝達系の解析から、「mRNA の安定性」を司るRNA分解酵素Regnase-1が炎症反応を制御する新規分子メカニズムを明らかにしました。

Regnase-1は自身の配列中にRNA分解活性ドメインとRNA結合モチーフを有し、そのRNA分解活性によって炎症性サイトカインのmRNAを認識・分解することで炎症反応を抑制しています。一方でTLRシグナル伝達経路が活性化されると、炎症性サイトカインmRNAの合成が速やかに促進されるとともにRegnase-1は一時的に不活性化されます。その結果、炎症性サイトカイン mRNAが安定化し、炎症

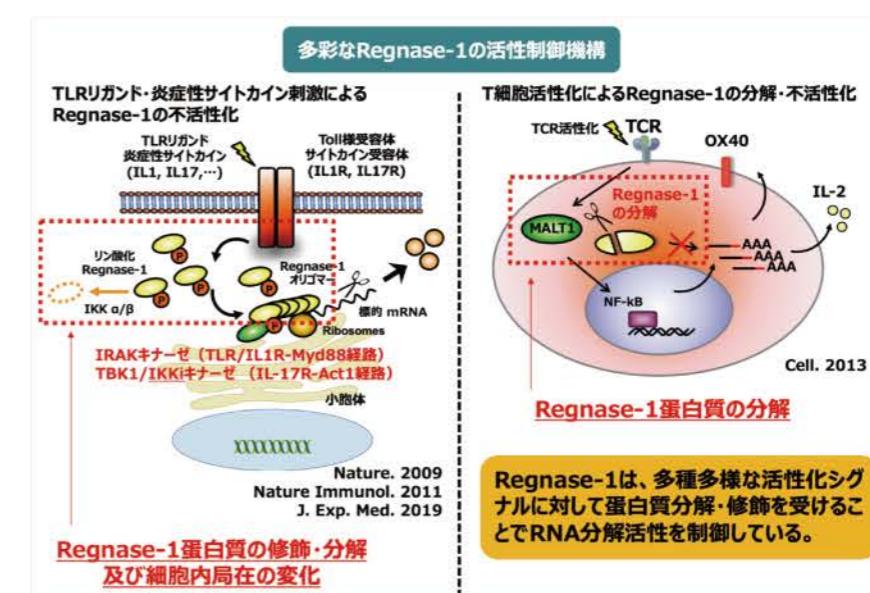
反応が誘導されます。つまり、通常の自然免疫担当細胞では内在性Regnase-1の作用によって極力炎症性サイトカインのmRNAは分解されている状態に保たれているのですが、ひとたび病原体侵入などの緊急時にはRegnase-1を介した抑制機構が解除され、迅速に炎症反応を促進するのです。このようなRegnase-1の制御の解除メカニズムは他の炎症性刺激やT細胞の活性化でも存在することが判明しており、Regnase-1が幅広い炎症反応・細胞活性化の制御に関与していることが明らかとなっています。さらに、Regnase-1には炎症・細胞活性化以外にも細胞・臓器の機能維持ための様々な制御機構が存在することが分かつてきました。これらの活性化制御機構を理解していくために、免疫細胞のみならず非免疫系細胞にも注目し、RNA代謝や免疫代謝の観点からも解析を進めています。



Regnase-1はIL-6などの炎症関連mRNAを分解することで炎症反応を抑制し、当遺伝子の欠損マウスは**激しい自己免疫疾患様症状を引き起こす**。



Regnase-1欠損マウスの腸管上皮組織においては、**炎症抑制および組織再生が亢進し、疾患症状が改善する**。



Regnase-1蛋白質の修飾・分解  
及び細胞内局在の変化

Regnase-1は、多種多様な活性化シグナルに対して蛋白質分解・修飾を受けることでRNA分解活性を制御している。

# 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に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

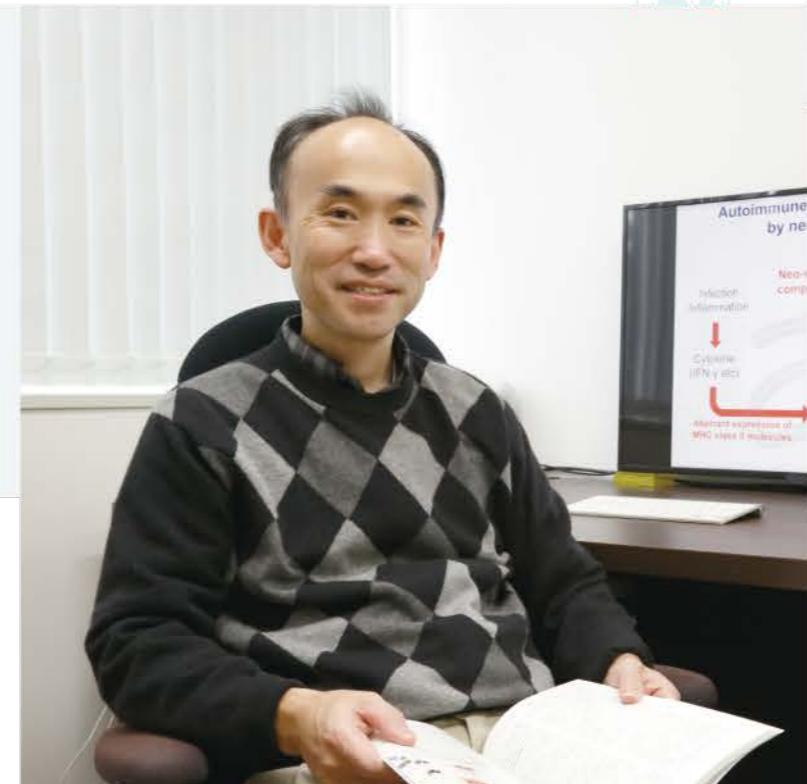
1990年北海道大学医学部医学科を卒業後、すぐに大学院博士課程に進学（北海道大学免疫科学研究所）。その後、1994より千葉大学医学部附属高次機能制御研究センター遺伝子情報分野助手、2000年カリフォルニア大学サンフランシスコ校 研究員を経て、2002年千葉大学医学部大学院医学研究科助教授。その後、大阪大学 微生物病研究所免疫化学分野助教授を経て2006年より現職。

STAFF

准教授：香山 雅子／助教：中井 渉／

特任研究員：金 嘸／

大学院 博士課程 4



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.

### ●ペア型レセプターを介した病原体と宿主の相互作用

免疫細胞は、抑制化レセプターと活性化レセプターという相反する機能のレセプターがペアになっているペア型レセプターを発見しています。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でき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様分子等を発見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術と考えられます。研究室では、これらのペア型レセプターと病原微生物との攻防を解析し、病原体に対する免疫系の戦略を解明すべく研究を開展しています（図1, 2）。

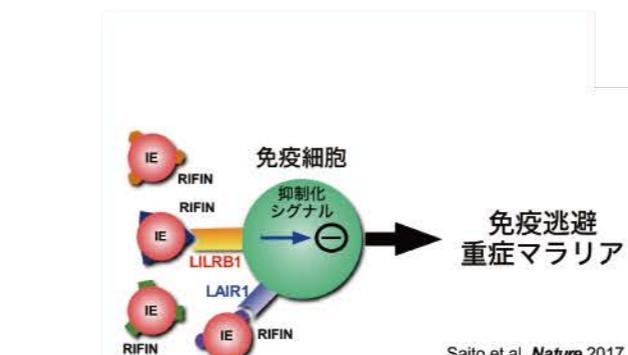


図1：熱帯熱マラリア原虫の免疫逃避機構

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

### ●MHCと自己免疫疾患

自己免疫疾患は、自分自身の組織や細胞に免疫反応が起きてしまふ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します。研究室では、MHCが細胞内で正常に折り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で、さらにこのMHCとミスフォールドタンパク質の複合体が、正常抗原（セルフ）とは異なる「ネオセルフ」として自己抗体産生を誘導することを明らかにしました。MHCがミスフォールドタンパク質に結合しやすい型をしている自己免疫疾患の患者さんでは、病原体感染などによって誘導されたMHCがミスフォールドタンパク質と複合体を形成し、その結果、自己抗体の産生がおこり病態が現れると考えられます（図3）。現在はMHCとミスフォールドタンパク質の複合体と病態発症の関わりについてさらに解析を進めています。

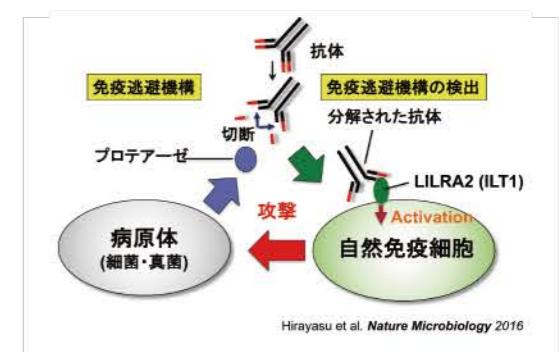


図2：活性化ペア型レセプター LILRA2による細菌感染防御機構  
活性化ペア型レセプター LILRA2は細菌が産生するプロテアーゼによって分解された抗体を認識することによって、細菌感染の防御に関与している (Hirayasu et al. *Nat. Microbiol.* 2016)。

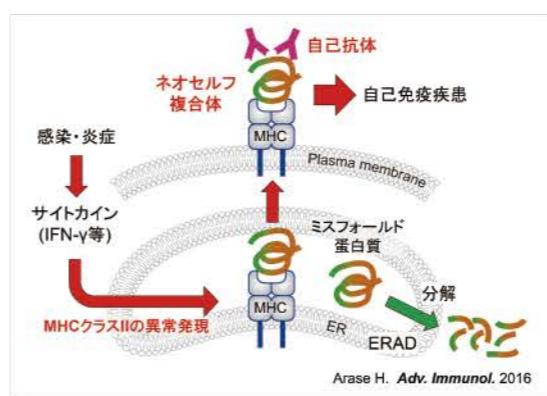


図3：ミスフォールド蛋白質／MHCクラスII／ネオセルフ複合体による新たな自己免疫疾患発症機序  
細胞内のミスフォールド蛋白質はMHCクラスII分子と会合すると、MHCクラスII分子によって分解されないまま細胞表面に輸送される。さらに、それが「ネオセルフ」として自己免疫疾患の発症に関与している (Arase H. *Adv. Immunol.* 2016)。

# DEPT. OF IMMUNE RESPONSE DYNAMICS

## 免疫応答動態分野

免疫応答動態分野では、神経系と免疫系の相互作用の観点から免疫学の未開領域を切り拓くとともに、炎症性疾患の新たな治療法の開発を目指した研究を展開しています。

鈴木 一博 教授（兼）

Prof. Kazuhiro Suzuki

1998年東京大学理学部化学科、2003年大阪大学医学部医学科（学士編入）卒業。2007年大阪大学医学系研究科を修了後、カリフォルニア大学サンフランシスコ校博士研究員を経て、2011年より大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任准教授。2017年より大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授、大阪大学微生物病研究所教授（兼任）。

STAFF

助教：中井 晶子（兼）／

特任研究員：Sarah Leach／

大学院 修士課程 2・博士課程 2



## Publication

- (1) The COMMD3/8 complex determines GRK6 specificity for chemoattractant receptors. Nakai, A., et al. *J. Exp. Med.* (2019) 216: 1630-1647.
- (2) Adrenergic control of the adaptive immune response by diurnal lymphocyte recirculation through lymph nodes. Suzuki, K., et al. *J. Exp. Med.* (2016) 213: 2567-2574.

- (3) Control of lymphocyte egress from lymph nodes through  $\beta_2$ -adrenergic receptors. Nakai, A., et al. *J. Exp. Med.* (2014) 211: 2583-2598.
- (4) The sphingosine 1-phosphate receptor S1P2 maintains the homeostasis of germinal center B cells and promotes niche confinement. Green, J.A., et al. *Nat. Immunol.* (2011) 12: 672-680.
- (5) Visualizing B cell capture of cognate antigen from follicular dendritic cells. Suzuki, K., et al. *J. Exp. Med.* (2009) 206: 1485-1493.
- (6) Semaphorin 7A initiates T-cell-mediated inflammatory responses through  $\alpha 1\beta 1$  integrin. Suzuki, K., et al. *Nature* (2007) 446: 680-684.

### ●神経系による免疫制御の細胞・分子基盤の解明

神経系が免疫系の調節に関わっていることは古くから指摘されてきました。しかし、神経系からのインプットがどのようにして免疫系からのアウトプットに変換されるのか、そのメカニズムは今なお十分に理解されていません。そこで我々は、神経系による免疫制御のメカニズムを細胞・分子レベルで解明することを目的として研究に取り組んでいます。これまでの我々の研究から、交感神経がリンパ球の体内動態を制御する分子機構が明らかになりました（図1）。さらに、この仕組みが免疫応答の日内変動を生み出していることも突き止められました。近年、神経系と免疫系の相互作用は、生命科学領域の新しい研究テーマとして注目され、世界的に活発に研究が行われています。しかし、神経系による免疫制御の細胞・分子基盤については、未解明な点が数多く残されています。我々の研究室では、この新しい研究分野を開拓すべく研究を進めています。

### ●炎症性疾患の病態解明と治療法開発

我々は、免疫細胞の動きを司るケモカイン受容体のシグナル制御因子として、copper metabolism MURR1 domain-containing (COMMD) 3とCOMMD8というタンパクから成る複合体 (COMMD3/8複合体) を同定し、COMMD3/8複合体が生体内でのリンパ球の移動と免疫応答の成立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2）。さらに、最近の我々の研究から、COMMD3/8複合体が炎症性疾患の病態に関与することも示唆されています。そこで、我々の研究室では、COMMD3/8複合体をはじめとする免疫制御因子の炎症性疾患の病態における役割を解明するとともに、それらを標的とした炎症性疾患の治療法を開発すること目標として、疾病の治療に直結する研究にも取り組んでいます。

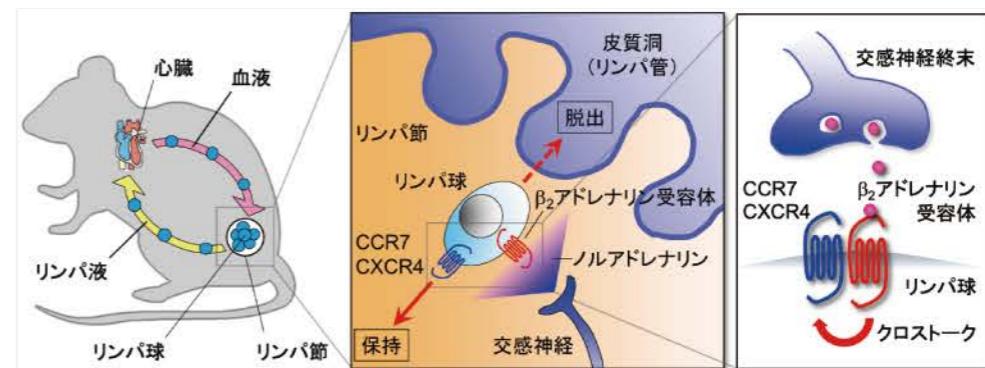


図1：交感神経によるリンパ球動態の制御

交感神経からの入力によりリンパ球の $\beta_2$ アドレナリン受容体が刺激されると、リンパ球をリンパ節に保持するためのケモカイン受容体CCR7およびCXCR4の反応性が上昇する結果、リンパ球のリンパ節からの脱出が抑制される。この仕組みは、リンパ節における免疫応答の日内変動の形成にも寄与している。

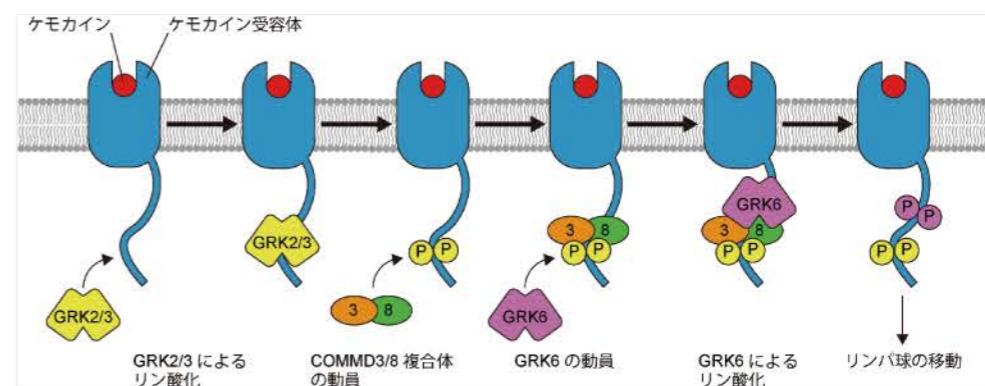


図2：COMMD3/8複合体の作用メカニズム

COMMD3/8複合体は、ケモカイン受容体にシグナル伝達分子GRK6を動員するアダプターとして機能し、ケモカイン受容体のシグナル伝達を促進する役割を果たしている。

# 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じ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遺伝子の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。

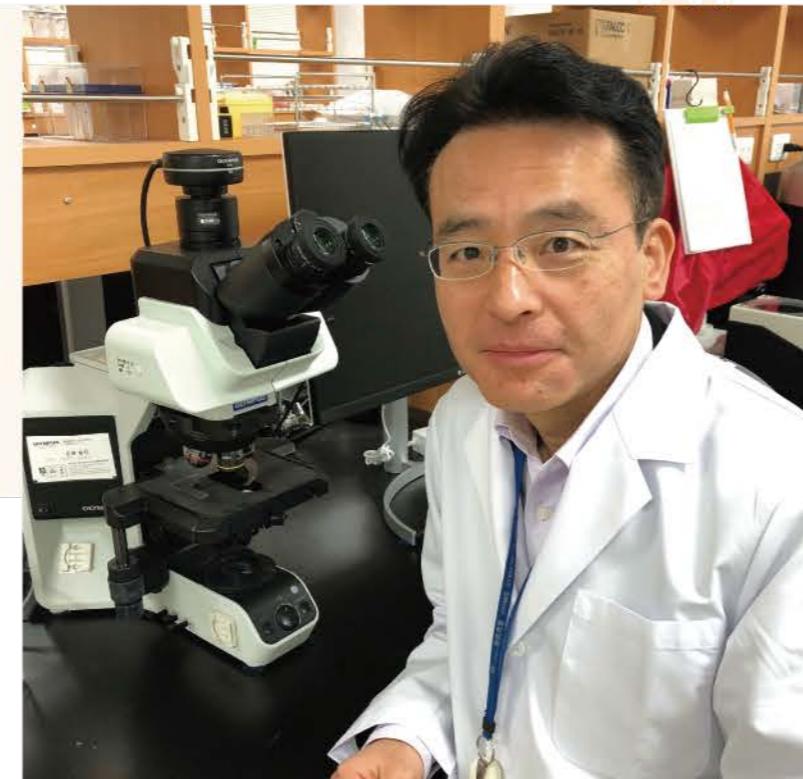
**原 英二 教授（兼）**

**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所長。  
2015年より現職。

### STAFF

助教：河本 新平／助教：松本 知訓／  
特任助教：脇田 将裕／学振特別研究員：松平 竜之／  
特任研究員：辻 俊也／  
大学院 修士課程 1・博士課程 2



### Publication

- (1) A BET family protein degrader provokes senolysis by targeting NHEJ and autophagy in senescent cells. Wakita M., et al. *Nat. Commun.* (2020) 11:1935.
- (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探る

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、細胞周期を抑止する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。

### ●細胞老化隨伴現象(SASP)による疾患発症メカニズムを探る

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が期待されます。

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

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

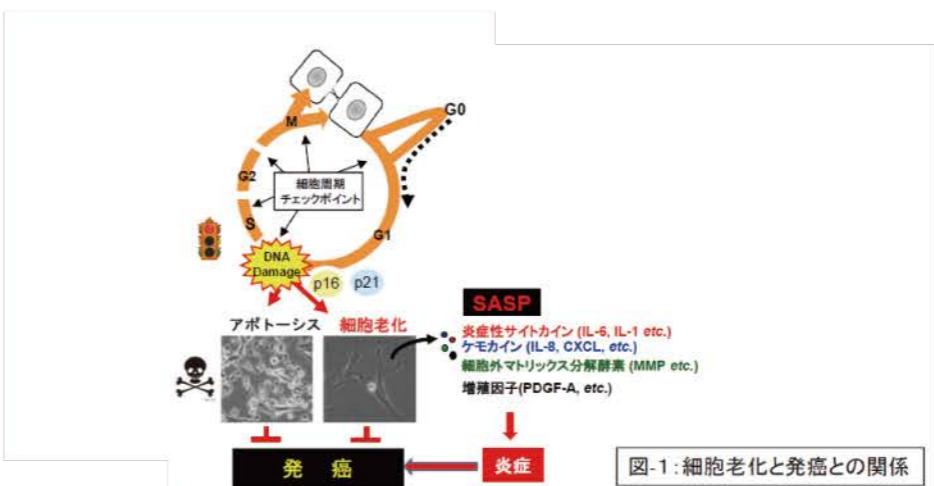


図1：細胞老化はアポトーシスと並び発がんを抑制する機構として働く一方で、SASPを介して炎症や発がんの原因にもなり得る。

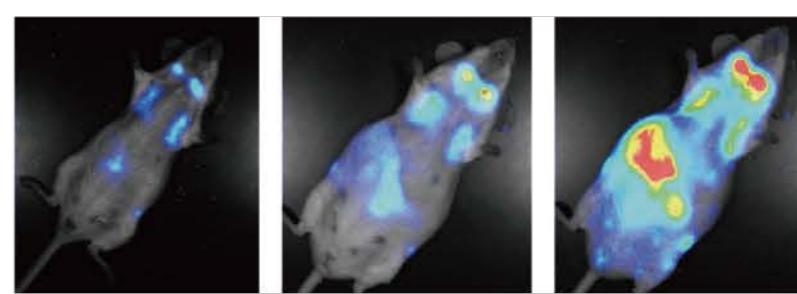


図2：発光タンパク質によりp16INK4aの発現を生体内で可視化したマウス。加齢に伴いp16INK4aを発現する細胞が体内各所で増加しており、細胞老化がおきているのがわかる。  
(Journal of Cell Biology 186: 393-407. 2009より転載)

# 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。

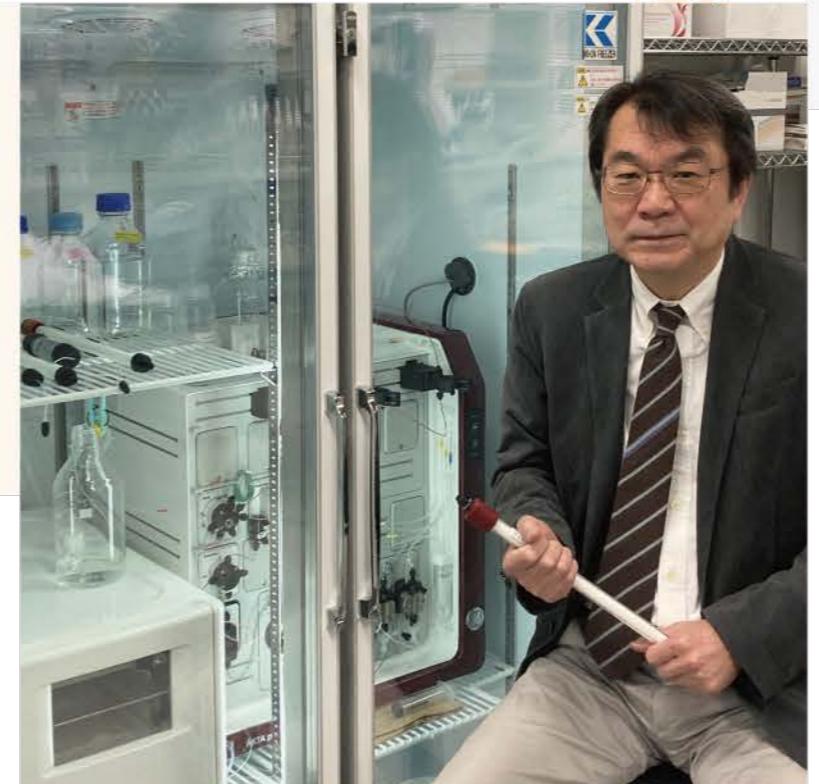
**岡田 雅人 教授**

**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／特任助教：松田 真／  
特任研究員：赤松 香奈子／  
大学院 修士課程 6・博士課程 4



### Publication

- (1) CDCP1 promotes compensatory renal growth by integrating Src and Met signaling. Kajiwara K. et. al. *Life Science Alliance*. 4 (4):e202000832, 2021.
- (2)  $\beta$ -catenin-promoted cholesterol metabolism protects against cellular senescence in naked mole-rat cells. Chee W-Y. et. al. *Communications Biol.* 4(1):357, 2021.
- (3) Amino Acids Enhance Polyubiquitination of Rheb and Its Binding to mTORC1 by Blocking Lysosomal ATXN3 Deubiquitinase Activity. Yao Y. et. al. *Mol Cell*. 80(3):437-451.e6, 2020.
- (4) p18/Lamtor1-mTORC1 Signaling Controls Development of Mucin-producing Goblet Cells in the Intestine. Ito S. et. al. *Nat Commun*. 7:13130, 2016.
- (5) Structural basis for the assembly of the Ragulator-Rag GTPase complex. Yonehara R., et al. *Nature Commun*. 8:1625, 2017.
- (6) Polarization of M2 macrophages requires Lamtor1 that integrates cytokine and amino-acid signals. Kimura T. et. al. *Nat Commun*. 7:13130, 2016.

### ●Srcとがん進展

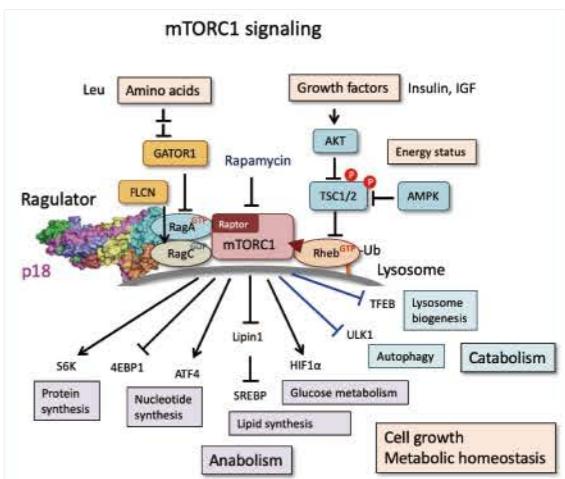
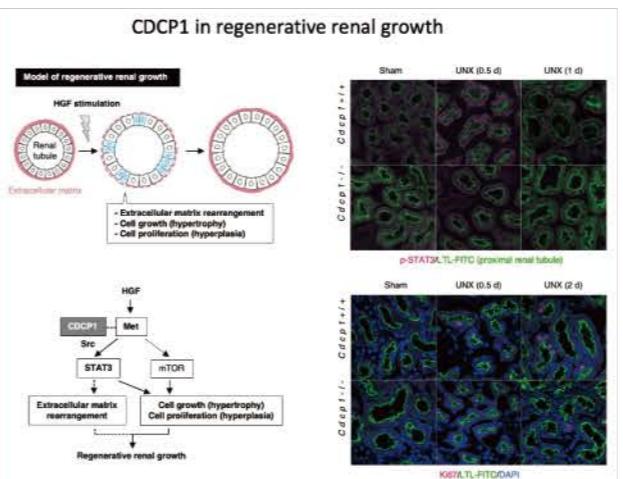
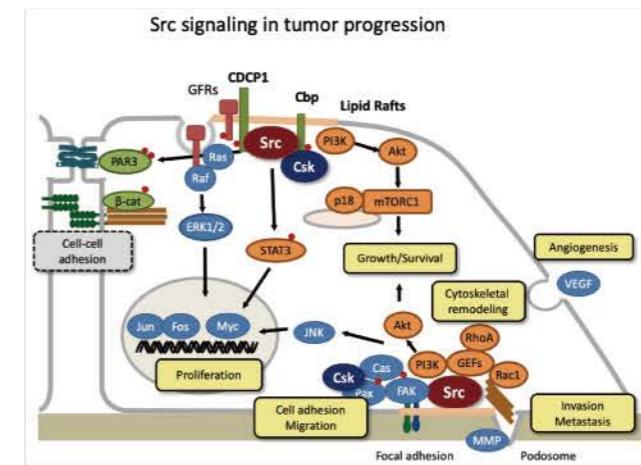
Srcは世界で最初に同定されたがん遺伝子で、細胞膜直下に存在するシグナル伝達分子です。正常組織では細胞同士が強固に結合し形態を保っていますが、がん細胞は図1のように形態が変化し、タンパク質切断酵素や成長因子を分泌して他組織に浸潤・転移します。研究室ではSrcが細胞骨格系を制御するシグナル伝達経路を活性化して、細胞の形態変化や運動能亢進に寄与することを明らかにしました。さらにSrcは、細胞膜を介したシグナル伝達系にも関与し、タンパク質切断酵素などの遺伝子発現を促進してがん細胞の悪性化をうながすこともわかつきました。研究室ではSrcが関わるがんの浸潤・転移、悪性化の機構について、さらに詳細な解析を進めています。

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っていません。研究室ではSrcが「細胞競合」と呼ばれる細胞同士が競合し勝者が生存するという興味深い現象に関わっていることを最近見出しました。この細胞競合とSrcの関わりを明らかにすれば、がん進展におけるSrcの新たな機能の解明につながることが期待され、現在さらなる解析を進めています。

### p18/RagulatorとmTOR栄養シグナルの分子機構

mTORは、細胞内において栄養や成長を担うシグナル伝達分子で、生体の様々な現象に関与しています。研究室ではp18と呼ばれるタンパク質がmTORを制御する分子群をつなぐアダプターのような役割をして、mTOR活性の調節に重要な役割を果たしていることを明らかにしました（図1）。P18によるmTOR調節機構について、タンパク質の構造解析や他のmTOR制御因子との相互作用に着目し研究を進めています。

上記に加えて、ハダカデバネズミを用いたがん防御戦略に関する研究も行っています。ハダカデバネズミは同じげっ歯類であるマウスの10倍近く長く生きますが、その細胞は加齢変化に強く、がんにもなりません。この形質がどのような機構により可能になっているのか、現在研究を進めています。



# DEPT. OF SIGNAL TRANSDUCTION

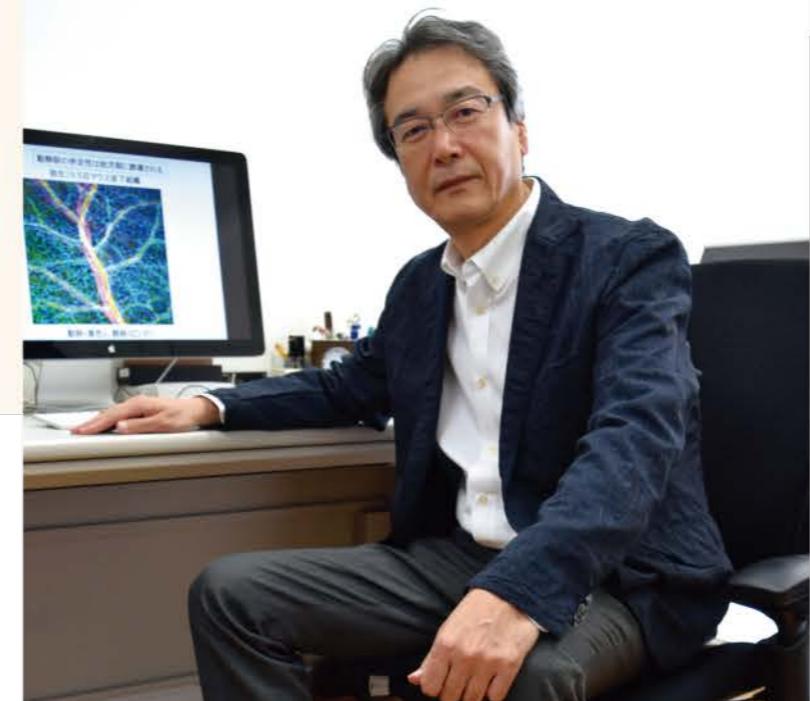
## 情報伝達分野

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：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：芥田 敬吾／特任研究員：射場 智大／  
特任研究員：Zeynep Bal／大学院 修士課程2・博士課程9

### Publication

- (1) Indispensable role of Galectin-3 in promoting quiescence of hematopoietic stem cells. Jia W., et al., *Nature Commun.* (2021) 12(1):2118.
- (2) 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.
- (3) TAK1 prevents endothelial apoptosis and maintains vascular integrity. Naito H., et al., *Dev Cell.* (2019) 48(2):151-166.e7.
- (4) CD157 marks tissue-resident endothelial stem cells with homeostatic and regenerative properties. Wakabayashi T., et al., *Cell Stem Cell* (2020) 22(3):384-397, 2018.
- (5) APJ regulates parallel juxtapositional alignment of arteries and veins in the skin. Kidoya H., et al., *Dev Cell* (2015) 33(3):247-59.
- (6) A role for hematopoietic stem cells in promoting angiogenesis. Takakura N., et al. *Cell* (2000) 102(2):199-209.

### ●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は、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。

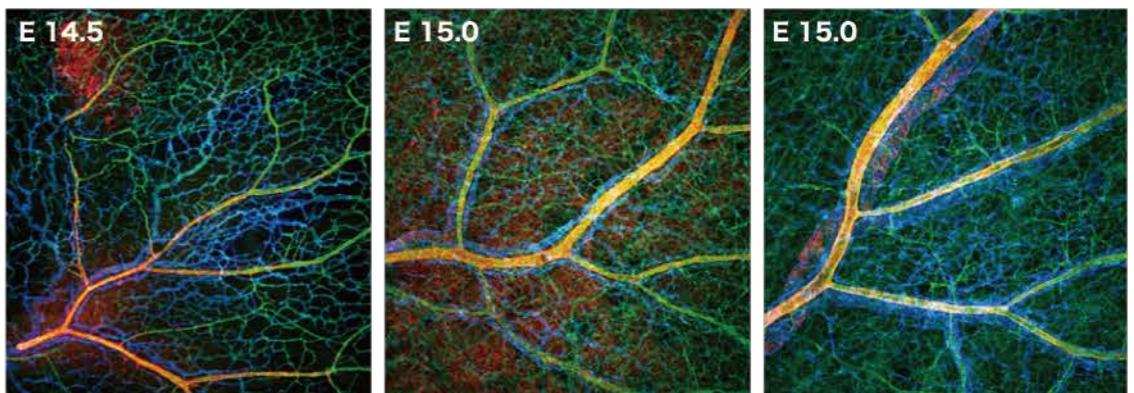


図1：胎児期の血管形成。動脈（黄色）と静脈（青）が並走しながら複雑なネットワークを形成していく。緑は全血管。

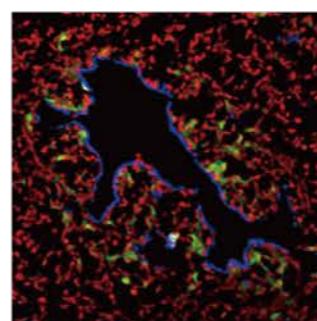
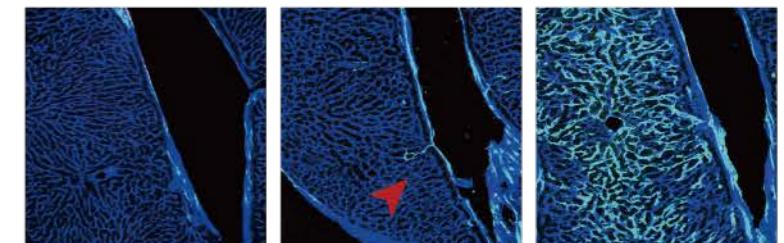


図2：がん組織の血管（青）とがん幹細胞（緑）。赤は全細胞。緑のがん幹細胞が血管周辺を中心に存在するのがわかる。



幹細胞からの内皮細胞の分化開始 修復

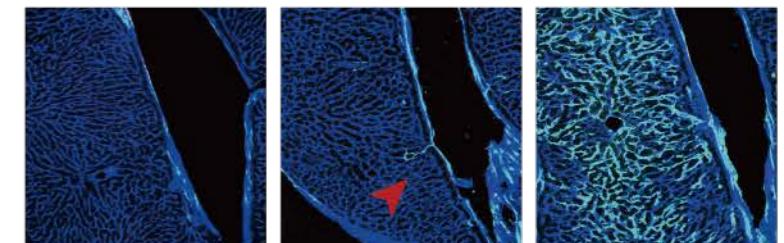


図3：青で血管内皮細胞、緑で血管内皮幹細胞と幹細胞から生じた細胞を示す。血管内皮幹細胞から新たに血管が伸長し、置き換わっていく。

# 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 倭／  
大学院 修士課程 6・博士課程 2

### Publication

- (1) Structural basis for the Mg<sup>2+</sup> recognition and regulation of the CorC Mg<sup>2+</sup> transporter. Wu et al. *Science Advances*. (2021) Feb 10;7(7):eabe6140.
- (2) The oncogenic PRL protein causes acid addition of cells by stimulating lysosomal exocytosis. Funato et al. *Dev Cell*. (2020) 55(4):387-397.
- (3) Excessive Mg<sup>2+</sup> Impairs Intestinal Homeostasis by Enhanced Production of Adenosine Triphosphate and Reactive Oxygen Species. Hashizume et al. *Antioxid Redox Signal*. (2020) 33(1):20-34.
- (4) Phosphocysteine in the PRL-CNNM pathway mediates magnesium homeostasis. Gulerez et al. *PLoS Genet*. (2016) 17(12):e1003983.

- (5) Membrane protein CNNM4-dependent Mg<sup>2+</sup> efflux suppresses tumor progression. Funato et al. *J Clin Invest*. (2014) 124(12):5398-5410.
- (6) Basolateral Mg<sup>2+</sup> Extrusion via CNNM4 Mediates Transcellular Mg<sup>2+</sup> Transport across Epithelia: A Mouse Model. Yamazaki et al. *PLoS Genet*. (2013) 9(12):e1003983.

### ●がん悪性化を引き起こすPRLの制御と機能

PRLは悪性度の高いがんに多く発見しており、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、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、周囲を非発現細胞が取り囲んだときにだけ細胞の形態が大きく変化し、また一部の細胞ではマトリックスゲルに潜り込む様子も観察されました。このことはPRLを発現する細胞としない細胞の間での相互作用に何らかの異常が起り、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）が最近開発されおり、生体内と同様に細胞が分化して単層の組織からなる立体の構築物を作ります。このオルガノイド培養系を利用して、正常な腸上皮組織内での増殖や分化におけるPRL/CNNMの働きや、腸上皮からのがん化における役割について解析しています。

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

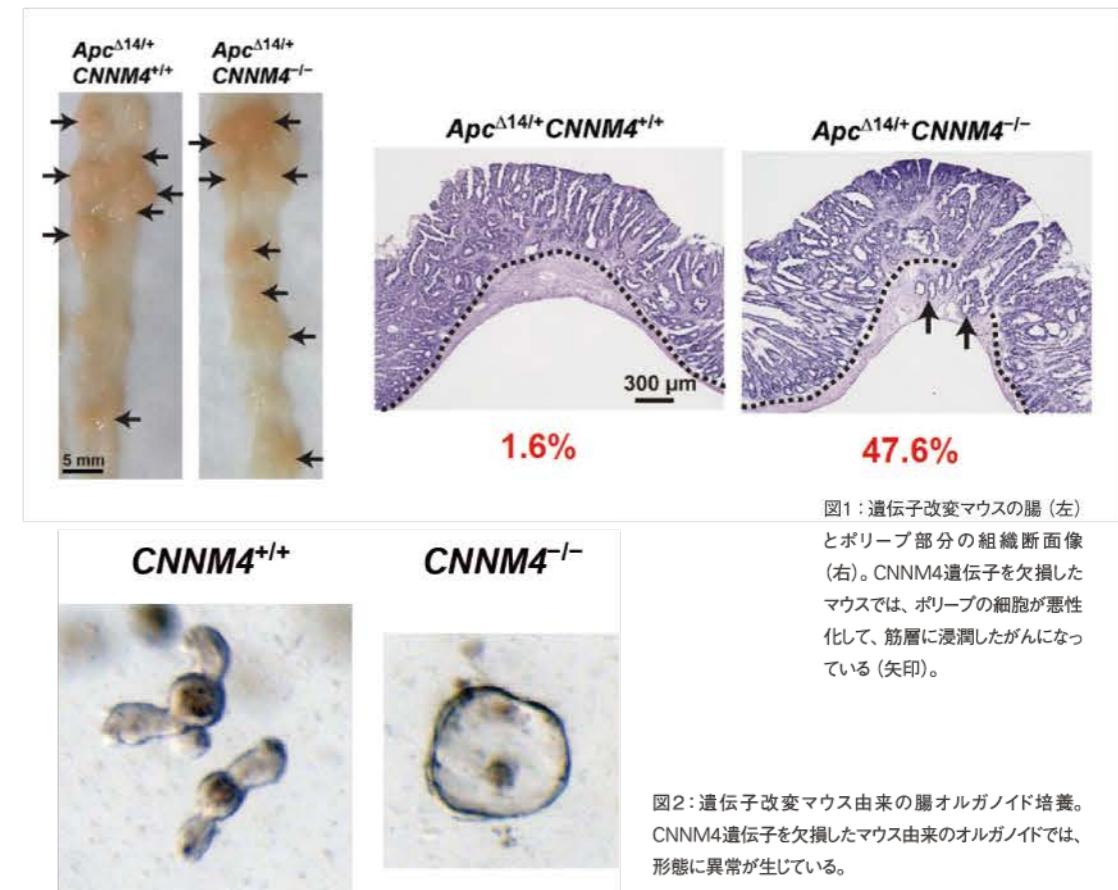


図1：遺伝子改変マウスの腸（左）とポリープ部分の組織断面像（右）。CNNM4遺伝子を欠損したマウスでは、ポリープの細胞が悪性化して、筋層に浸潤したがんになっている（矢印）。

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

# 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を目指しています。

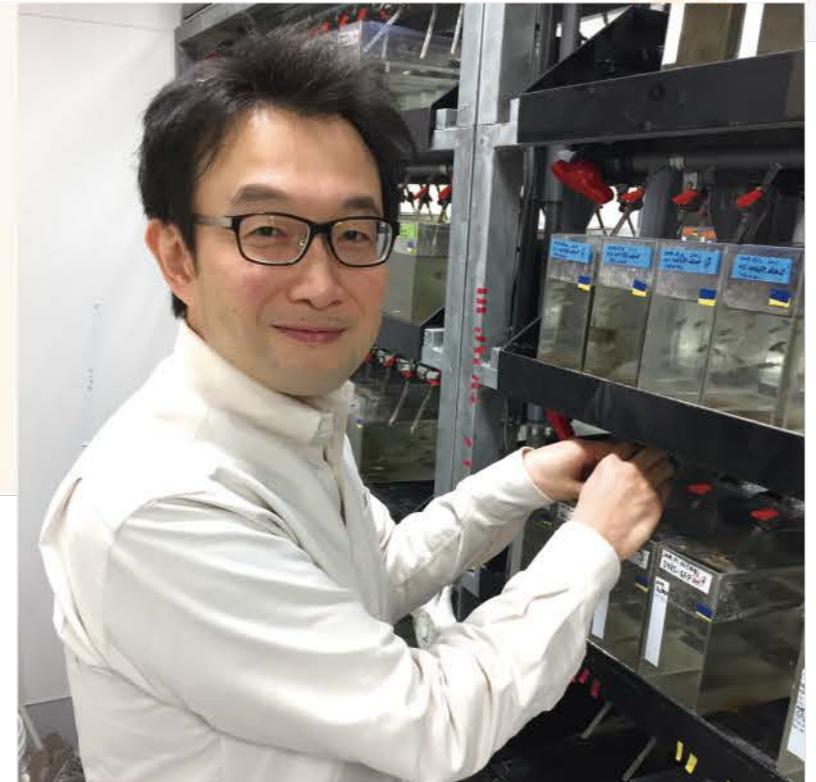
### 石谷 太 教授

#### Prof. Tohru Ishitani

2002年名古屋大学大学院理学研究科博士課程修了。  
日本学術振興会特別研究員、科技団研究員などを経て、  
2006-17年九州大学生体防衛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年日本生化学会 柿内三郎記念奨励研究賞受賞。2020年 長瀬研究振興賞受賞。

### STAFF

助教：荻沼 政之／助教：鶴枝 佑紀／特任助教：石谷 閑／  
日本学術振興会特別研究員PD：阿部 耕太／  
日本学術振興会特別研究員PD：青木 佳南／  
学部学生 2・大学院・修士課程 7・博士課程 3



### Publication

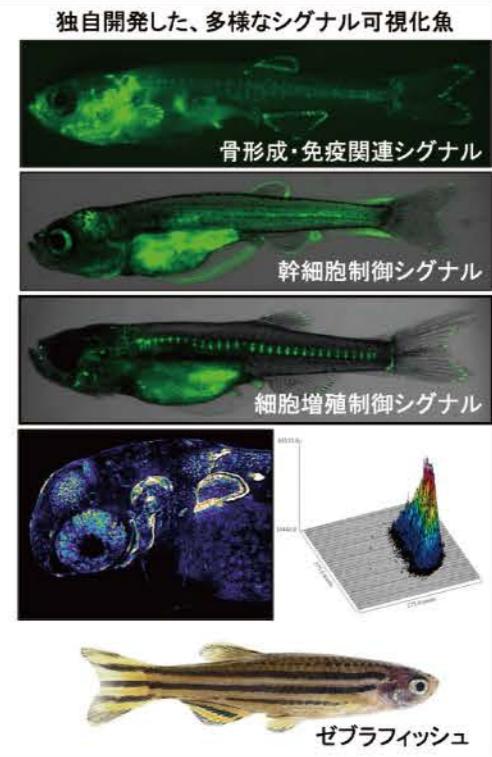
- (1) Cell competition corrects noisy Wnt/β-catenin morphogen gradients to achieve robust patterning in the zebrafish embryo. Akieda Y., et al. *Nat. Commun.* (2019) 10: 4710
- (2) Hippk2 and PP1c cooperate to maintain Dvl protein levels required for Wnt signal transduction. Shimizu N., et al. *Cell Reports* (2014) 8(5): 1391-1404
- (3) Visualization and exploration of Tcf/Lef function using a highly responsive Wnt/β-catenin signaling-reporter transgenic zebrafish. Shimizu N., et al. *Developmental Biology* (2012) 370(1): 71-85
- (4) NLK positively regulates Wnt/β-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搅乱に晒されても、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されました。しかし、無脊椎動物は体の構造がヒトとは大きく異なり、ヒト老化機構のモデルとしては不十分でした。一方、一般的なモデル動物であるマウスは、寿命が長く(3~4年)、その老化機構を研究するのは困難でした。そこで、私たちの研究室は、ターコイズキリフィッシュという魚に注目しています。この魚は、飼育可能な脊椎動物の中で最も寿命が短く(寿命3~6ヶ月程度)、また、ヒトと類似した老化の表現型(運動能力や繁殖力、認知機能の低下、臓器の萎縮や変性など)を示します。私たちは、この魚をモデルにヒトの個体老化プログラムの解明と、それを基盤とした健康寿命延伸技術の開発を目指しています。



# 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授・准教授を経て、2012年より大阪大学微生物病研究所教授。2013年日本学術振興会賞、2017年SSR Research Award、2021年日本実験動物学会・安東・田嶋賞受賞。遺伝子変換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：鳴田 圭祐（兼）／助教：淨住 大慈／助教：江森 千紘／特任助教：遠藤 埼（兼）／特任助教：Castaneda Julio／特任助教：Lu Yonggang／特任研究員：飯田 理恵／日本学術振興会特別研究員：大浦 聖矢／日本学術振興会特別研究員：小林 清訓／招へい教授：Martin M. Matzuk／招へい准教授：藤原 祥高／招へい准教授：野田 大地／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3



### Publication

- (1) ARMC12 regulates spatiotemporal mitochondrial dynamics during spermiogenesis and is required for male fertility. Shimada K., et al. *Science*. 2020 Jun 5;368(6495):1132-1135.
- (2) Bi-allelic DNAH8 Variants Lead to Multiple Morphological Abnormalities of the Sperm Flagella and Primary Male Infertility. Liu C., et al. *Am J Hum Genet*. 2020 Aug 6;107(2):330-341.
- (3) NELL2-mediated lumicrine signaling through OVCH2 is required for male fertility. Kiyozumi D., et al. *Science*. 2020 Jun 5;368(6495):1132-1135.
- (4) Sperm proteins SOF1, TMEM95, and SPACA6 are required for sperm-oocyte fusion in mice. Noda T., et al. *PNAS*. 2020 May 26;117(21):11493-11502.
- (5) Spermatozoa lacking Fertilization Influencing Membrane Protein (FIMP) fail to fuse with oocytes in mice. Fujihara Y., et al. *PNAS*. 2020 Apr 28;117(17):9393-9400.
- (6) Sperm calcineurin inhibition prevents mouse fertility with implications for male contraceptive. Miyata H., et al. *Science*. 2015 Oct 23;350(6259):442-445.

### ●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）。

興味深いことに、精巣で作られた直後の精子には卵と受精する能力がなく、精巣上体を通過する間に受精できるようになります。私たちはゲノム編集マウスを用いた解析から、精巣上体における精子成熟に関して興味深い知見を得ることができました。1つ目は、精巣から精巣上体の分化を促す因子が管腔を通じて送られているというルミクラインの解明です。私たちは、精巣で作られたNELL2が管腔を通じて精巣上体に移動し、ROS1受容体を介して精巣上体の上皮細胞分化を誘導、分化した上皮細胞から作られたOVCH2プロテアーゼが精子表面のADAM3タンパク質のトリミングを介して、精子の受精能力を制御している一連の過程を明らかにしました。40年来の謎であった、ルミクライン現象を分子レベルで証明したことになります（論文3）。また、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（論文6、図3）。

私たちは精子と卵の相互作用についても長年研究を続けています。卵との融合に必須な膜タンパク質としてIZUMO1を2005年にNatureに発表していますが、雄性不妊となるゲノム編集マウスを数多く調べることで、SOF1, TMEM95, SPACA6, DCST1/2など、新たな必須因子を見つけることに成功しました（論文4, 5）。現在は、これらの因子群が、どのように精子と卵の融合に関わるのかを研究しています。

### ●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（FEBS Lett 1997;407:313-319）

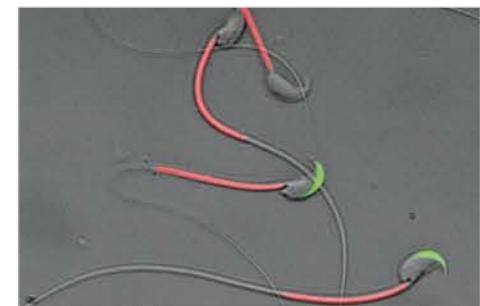


図2：蛍光タンパク質により可視化した精子。精子の挙動や先体反応の瞬間をリアルタイムで捉えることができる（Exp Anim 2010;59:105-107）

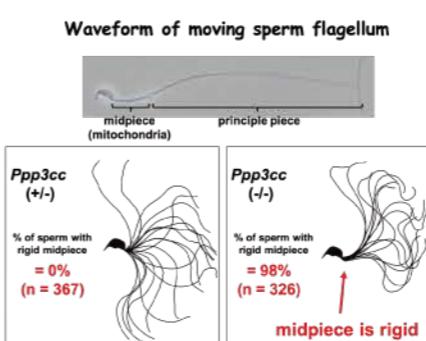


図3：精子カルシニューリンを欠損したマウス精子。鞭毛中辺部の動きが少し悪くなるだけで運動性が低下して雄性不妊となる（Science 2015;350:442-445）

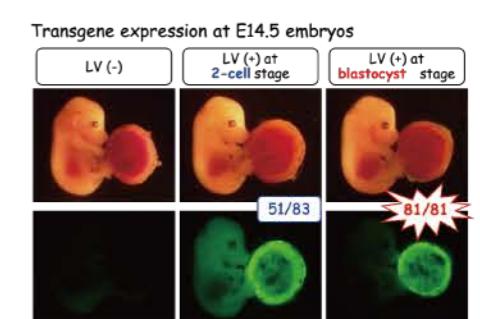


図4：レンチウイルスベクターを用いた胎盤特異的な遺伝子操作法。透明帯があるとウイルスは感染できないが（左）、透明帯を除去した受精卵に感染させると胎児と胎盤の両方に（中）、同じく胚盤胞期胚に感染させると胎盤特異的に遺伝子導入できる（右）（Nat Biotechnol 2007;25:233-237）

# 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レバトアや、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年までクロスマ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 優介（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. Schritt 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（文献2）。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バトアの解析

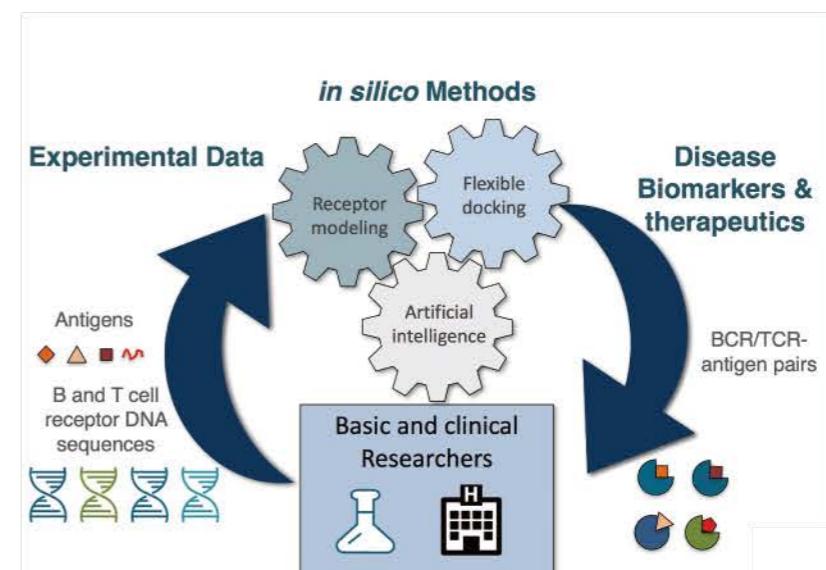
配列からのBおよびT細胞受容体抗原特異性の予測は現在重要な未解決の問題です。私たちの研究室は、BおよびT細胞の受容体配列決定、構造モデリングおよびAIの組み合わせを利用してこの課題を取り組んでいます。私達は、ハイスクロットかつ正確にBCRおよびTCRの3D構造モデルを生成するためのツールを開発しました（文献3）。さらにこの技術を拡張して、そのような構造モデルを、その抗原およびエピトープ特異性に従ってクラスタリングできるようにしました（文献4）。我々はまた配列情報からTCR-エピトープ-MHC構造モデルを構築するためのツールを開発するとともに（文献5）、構造情報を利用する新しいBCRエピトープ予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細胞の広大なレバトアを持つことで、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バ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および分子的手法を用いて免疫レバ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、次世代シークエンシング（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（バルクシークエンシング）。これは免疫レバ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、一細胞シークエンシングが出現し、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バトアを研究するために、バルクと一細胞の両方のシークエンス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シークエ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、次世代シークエ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て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）／  
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) Pulmonary disease caused by a newly identified mycobacterium: Mycolicibacterium toneyamachuris: a case report. Kuge T., et al. *BMC Infect Dis.* 2020 Nov 25;20(1):888.
- (2) Comprehensive subspecies identification of 175 nontuberculous mycobacteria species based on 7547 genomic profiles. Matsumoto Y., et al. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8(1):1043-1053.
- (3) Deep learning approach for pathogen detection through shotgun metagenomics sequence classification. Hsu YF, et al. *Proceedings - AIME 2019 17th Conference on Artificial Intelligence in Medicine.* 2019, 2011526, 26-29.
- (4) Interplay of a secreted protein with type IVb pilus for efficient enterotoxigenic Escherichia coli colonization. Oki H., et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Jul 10;115(28):7422-7427.
- (5) 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 Feb 15;8:238.

### ●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総合として扱う概念です。次世代シークエンサーの登場により、大規模な生物集団のゲノムの網羅的な解析が可能になり、メタゲノム解析は飛躍的に進歩しました。例えば、ある原因不明の疾患に関して、血液や鼻咽頭サンプル中の微生物ゲノムを網羅的に解析できれば、症状の原因となる病原体や、病原因子の遺伝子が同定可能になります。この方法は、従来の病原体特異的な手法とは異なり、一つのサンプルで多数の病原体が検出できる上に、血液、鼻腔サンプル、便など様々な形態のサンプルに適応が可能です。研究室では、このメタゲノム解析による病原体の検出法と診断法の確立に向けて研究を行っています。

### ●病原体のゲノム解析

感染症には、病原性の原因となる分子メカニズムが不明のものが未だ数多くあります。研究室では、病原体のゲノム解析により病原原因となる遺伝子を同定し、感染症発症の分子メカニズムを解明すべく研究を進めています。

### ●感染症発症時における腸内細菌叢の解析

腸内細菌叢は、様々な疾患において重要な役割を果たしていることが明らかになりました。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うけるかについても着目し、研究を行っています。

次世代シークエンサー技術は、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、次世代シークエ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。次世代シークエ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。

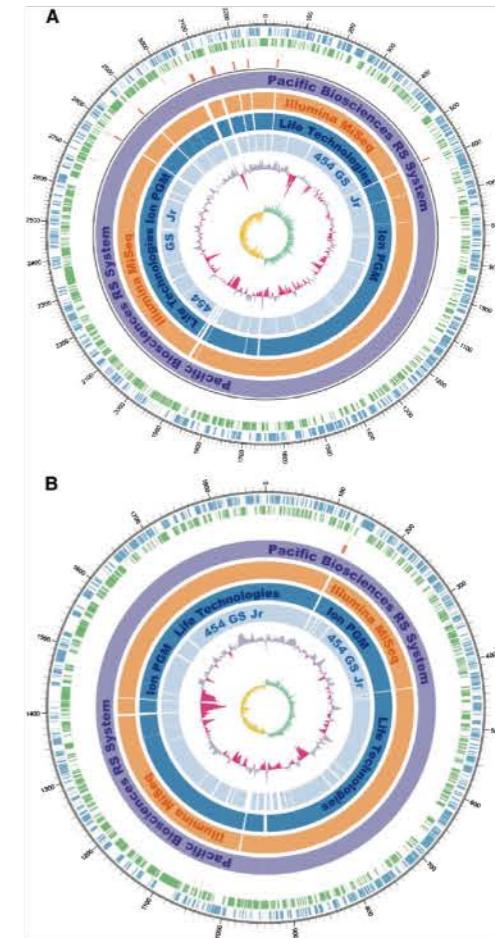


図1：次世代シークエンサーで得られる膨大なデータを解析するための大型計算機

図2：次世代シークエンサー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クエ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となっています。最先端の次世代シーケンサー、MiSeq、HiSeq、NovaSeq (Illumina社)、およびDNBSEQ-G400 (MGI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、感染症メタゲノム研究分野、そして免疫学フロンティア研究センター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展開をしています。



次世代シーケンサー NovaSeq 6000 (illumina)とDNBSEQ-G400 (MGI)



シングルセル解析装置 : Chromium™ Controller (10X Genomics)  
とRhapsody™ Express (BD)

### 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）／  
助教：元岡 大祐

### Publication

- (1) Serine racemase enhances growth of colorectal cancer by producing pyruvate from serine. Ohshima K., et al. *Nat Metab.* 2020 Jan;2(1):81-96.
- (2) Identification of a novel arthritis-associated osteoclast precursor macrophage regulated by FoxM. Hasegawa T., et al. *Nat Immunol.* 2019 Dec;20(12):1631-1643.
- (3) UNAGI: an automated pipeline for nanopore full-length cDNA sequencing uncovers novel transcripts and isoforms in yeast. Al Kadi M., et al. *Funct Integr Genomics.* 2020 Jul;20(4):523-536.
- (4) Regnase-1 controls colon epithelial regeneration via regulation of mTOR and purine metabolism. Nagahama Y., et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Oct 23;115(43):11036-11041.

## 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/>

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

**飯田 哲也 教授**

**Prof. Tetsuya Iida**

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 5



### 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 VopO and GEF-H1 activates the RhoA-ROCK pathway. Hiyoshi H., et al. *PLoS Pathog.* (2015) 11 (3):e1004694.
- (4) A cytotoxic type III secretion effector of *Vibrio parahaemolyticus* targets vacuolar H<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、病原性の原因となる分泌装置T3SS2を同定しました。T3SS2は約30の遺伝子から構成され、宿主の細胞に穴を開けて自らのタンパク質を注入する装置となります。腸炎ビブリオに感染すると、この装置により腸炎ビブリオのタンパク質が注入され、粘膜の炎症や下痢などの原因になることを明らかにしました。現在は、腸炎ビブリオ由来のタンパク質がどのように食中毒症状を引き起こすのか解析を進めています。

さらに研究室では、このT3SS2を構成する遺伝子群の発現が、胆汁により誘導されることを明らかにしました。つまり、腸炎ビブリオの毒性は、我々の肝臓で生成された胆汁によりひきおこされるのです。実際に胆汁を除去する薬剤は腸炎ビブリオによる症状も抑制することから、この薬剤は腸炎ビブリオ食中毒の新たな治療薬となり得ることが考えられます。抗生素などの抗菌薬は、耐性菌の出現が常に問題となりますですが、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。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あります。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。

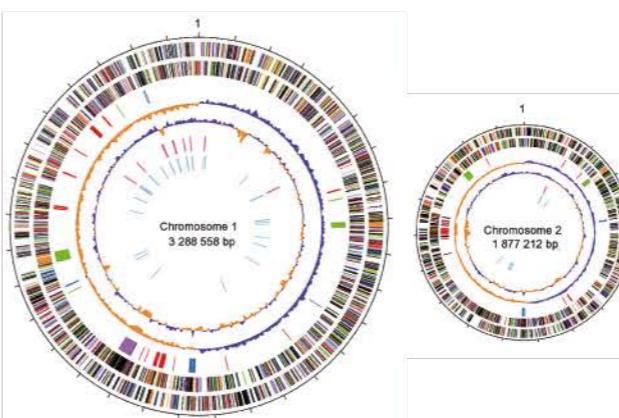


図1：腸炎ビブリオのゲノム解析。腸炎ビブリオを始めとするビブリオ属細菌のゲノムは、2個の環状染色体より構成される。(Lancet, 2003)

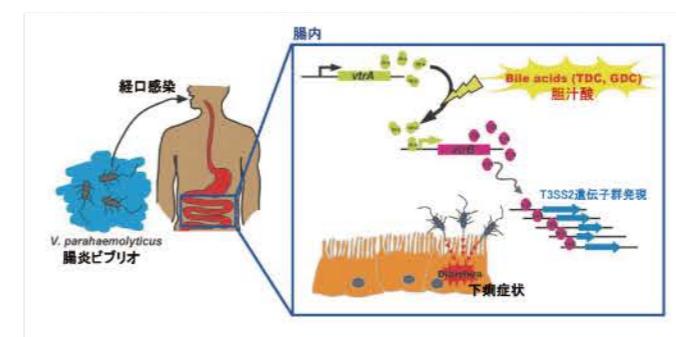


図2：小腸内に分泌される胆汁が腸炎ビブリオの病原因子T3SS2遺伝子群の発現を促進する。

# 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・医歯学総合研究科・教授。現在に至る。

### STAFF

助教：森 稔幸／特任助教：中嶋 舞／

特任研究員：迫口 瑛史



### Publication

- (1) Improvement of CRISPR/Cas9 system by transfecting Cas9-expressing Plasmodium berghei with linear donor template. Shinzawa N. et. al. *Commun Biol.* (2020) 3(1):426.
- (2) Female-specific gene regulation in malaria parasites by an AP2-family transcription factor. Yuda M. et. Al. *Mol Microbiol.* (2019)113(1) 40-51.
- (3) 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.
- (4) 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.
- (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):905-92.
- (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。

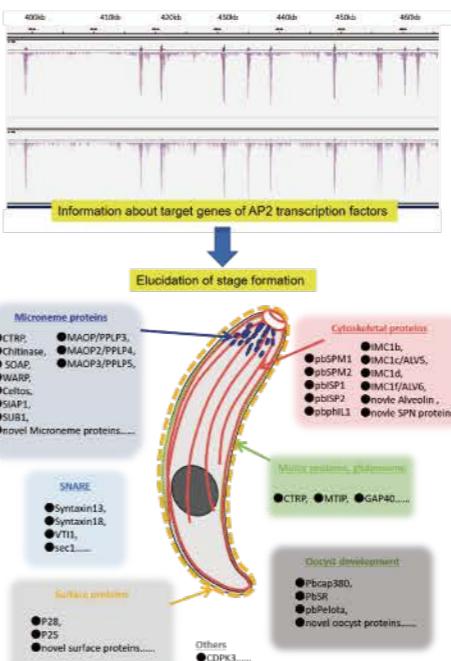
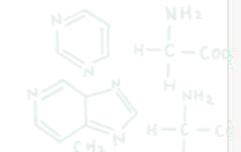


図1：AP2転写因子のChromatin immunoprecipitation sequencing解析の結果を示す（上）。転写因子はプロモーター部位に特異的に結合している。転写因子の標的遺伝子はステージ形成に関わる全ての遺伝子を網羅する（下、例：蚊中腸侵入期原虫）。

### ●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。

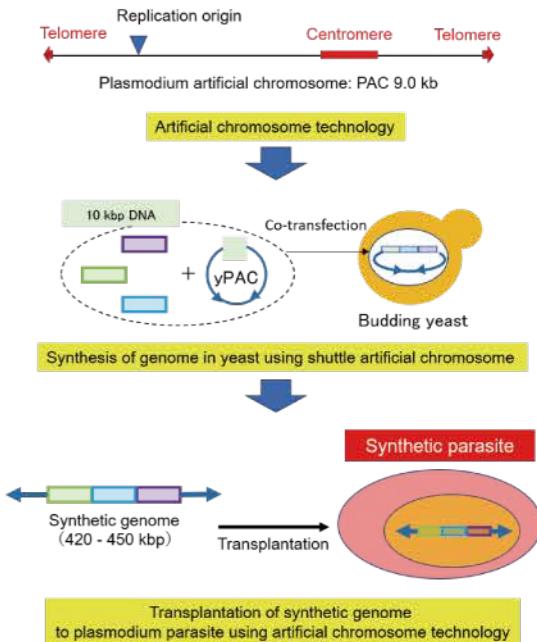


図2：マラリア原虫人工染色体はセントロメア、テロメア、複製開始起点から構成される（上）。マラリア原虫と出芽酵母人工染色体を組み合わせたシャトル染色体(yPAC)を用いれば出芽酵母内でマラリア原虫のゲノムを合成できる（中）。合成ゲノムをマラリア原虫へ移植することにより人工合成マラリア原虫が作出される（下）。

# DEPT. OF VIROLOGY

## ウィルス免疫分野

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。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リバースジェネティクス系を活用し、ウイルスの病態発現機序解明や、新規ワクチン、腫瘍溶解性ウイルスベクターなどの開発を目指し研究を展開しています。

**小林 剛 教授**

**Prof. Takeshi Kobayashi**

2000年大阪大学大学院医学系研究科修了（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年微生物病研究所ウイルス免疫分野准教授、2020年より現職。

**STAFF**

講師：金井 祐太／助教：小瀧 将裕／  
特任研究員（常勤）：南 昌平／  
大学院 博士課程 3



### Publication

- (1) Reverse Genetics Approach for Developing Rotavirus Vaccine Candidates Carrying VP4 and VP7 Genes Cloned from Clinical Isolates of Human Rotavirus. Kanai Y., et al. *J Virol.* 2020 Dec 22;95(2):e01374-20.
- (2) Generation of Genetically RGD α1-Modified Oncolytic Reovirus That Enhances JAM-A-Independent Infection of Tumor Cells. Kawagishi T., et al. *J Virol.* 2020 Nov 9;94(23):e01703-20.
- (3) Reverse Genetics System for a Human Group A Rotavirus. Kawagishi T., et al. *J Virol.* 2020 Jan 6;94(2):e00963-19
- (4) In Vivo Live Imaging of Oncolytic Mammalian Orthoreovirus Expressing NanoLuc Luciferase in Tumor Xenograft Mice. Kanai Y., et al. *J Virol.* 2019 Jun 28;93(14):e00401-19.
- (5) Cell-cell fusion induced by reovirus FAST proteins enhances replication and pathogenicity of non-enveloped dsRNA viruses. Kanai Y., et al. *PLoS Pathog.* 2019 Apr 25;15(14):e1007675.
- (6) Entirely plasmid-based reverse genetics system for rotaviruses. Kanai Y., et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Feb 28;114(9):2349-2354.



研究室では分節型2本鎖RNAウイルス（レオウイルス科）のリバースジェネティクス系を開発し、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リバースジェネティクス系の確立に世界で初めて成功しました。現在、私達はリバースジェネティクス系を用いて、この科に属するウイルスの複製・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。

### ●ロタウイルス

ロタウイルスは乳幼児の急性胃腸炎の主な原因病原体で、医療の発展が遅れている開発途上国では、ロタウイルス感染によって死亡する乳幼児が多く存在しています。ロタウイルスは11分節の2本鎖RNAをゲノムとして持ちます。ロタウイルスではリバースジェネティクス系に開発が遅れていたことから、研究を進める上で大きな障壁となっていました。最近、私達は、ロタウイルスにおけるリバースジェネティクス系の開発に成功しました。現在、ロタウイルスの予防・治療法の確立を目的に、リバースジェネティクス系を用いて複製機構、病態発現機序の解明、ロタウイルスベクターの開発研究を行っています。

### ●哺乳類オルソレオウイルス

哺乳類オルソレオウイルス（レオウイルス）は、10分節の2本鎖RNAをゲノムとして持っています。レオウイルスは腫瘍細胞で選択的に増殖し、腫瘍細胞を溶解することから、頭頸部癌、大腸癌、乳癌、肺腺癌等の治療を目的とした、腫瘍溶解性ウイルスとしての研究が進んでいます。私達はレオウイルスのリバースジェネティクス系を導入・駆使することで、遺伝子改変レオウイルスを作出し、より安全で治療効果の高い腫瘍溶解性MRVの開発研究を行っています。また、レオウイルスを用いた経鼻・経口ワクチンベクターの開発にも取り組んでいます。

### ●ネルソンベイオルソレオウイルス

コウモリはSARSコロナウイルス、ニパウイルス、エボラウイルス、狂犬病ウイルスなど多くの致死的感染を引き起こす人獣共通感染症のレゼルボアとして注目されています。ネルソンベイオルソレオウイルスは、コウモリを自然宿主とし、ヒトに感染すると呼吸器疾患を引き起こすことから、コウモリからヒトに感染する人獣共通感染症と考えられています。このウイルスについては基礎研究が進んでおらず、予防法や治療法も確立されておりません。私達はネルソンベイオルソレオウイルスの増殖機構や病態発現機序の解明を目指しています。

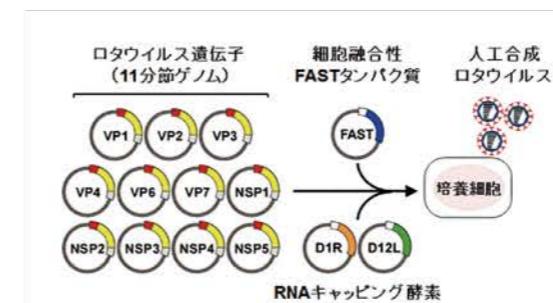


図1：ロタウイルスの人工合成  
11分節に分かれた全ロタウイルスゲノムと、細胞融合性タンパク質FASTおよびRNAキャッピング酵素を細胞内に遺伝子導入し、人工的に遺伝子組換えウイルスをつくる。

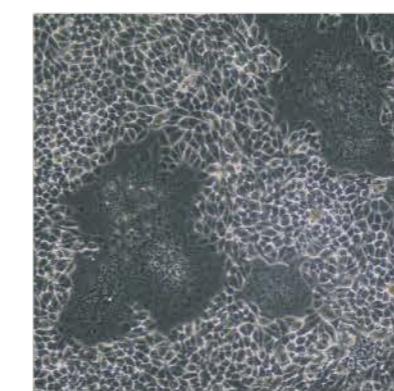


図3：ネルソンベイオルソレオウイルス感染細胞  
ネルソンベイオルソレオウイルスを培養細胞に感染させると細胞融合が起り、多核巨細胞が認められる。



図2：レオウイルスによる癌細胞の可視化  
レポーター遺伝子を発現するレオウイルスを癌細胞移植マウス（左）に感染させ、癌細胞を可視化。

# LABORATORY OF VIRUS CONTROL

## ウィルス制御学グループ

ウィルス制御学グループでは、ウイルス感染症の病原性発現に関与するウイルスと宿主の相互作用を理解すべく研究を進めています。得られた研究成果をもとに、ウイルス感染症の治療薬や予防法を開発し、ヒトに病原性を示すウイルス感染症の制圧を目指します。

**松浦 善治 特任教授**

**SA Prof. Yoshiharu Matsuura**

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トドクトラルフェロー、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年より大阪大学微生物病研究所教授、2015年-2019年同所長。2021年4月より大阪大学感染症総合教育研究拠点(CiDER) 拠点長。

### STAFF

特任准教授：田鉢 修平/  
特任准教授：中込 咲綾/  
招へい准教授：小野 慎子/  
特任研究員：鳥居 志保



### Publication

- (1) Establishment of a reverse genetics system for SARS-CoV-2 using circular polymerase extension reaction. Torii S., et al., *Cell Reports* (2021) 35(3):109014.
- (2) Various miRNAs compensate the role of miR-122 on HCV replication. Ono C., et al., *PLoS Pathog.* (2020) 16(6):e1008308.
- (3) Host ESCRT factors are recruited during chikungunya virus infection and are required for the intracellular viral replication cycle. Torii S., et al., *J Biol Chem.* (2020) 295(23):7941-7957.
- (4) In vivo dynamics of reporter Flaviviridae viruses. Tamura T., et al., *J Virol.* (2019) 93(14):e01191-19.
- (5) USP15 participates in HCV propagation through the regulation of viral RNA translation and lipid droplet formation. Kusakabe S., et al., *J Virol.* (2019) 93(6):e01708-18.
- (6) Infection with flaviviruses requires BCLXL for cell survival. Suzuki T., et al., *PLoS Pathog.* (2018) 14(9):e1007299.

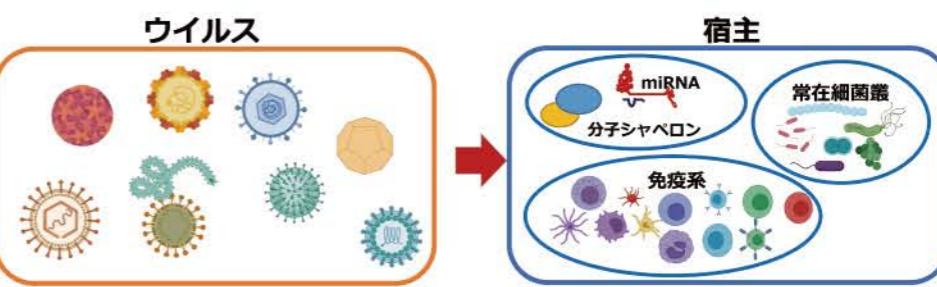
### ●ウイルスと宿主の相互作用ネットワークの解析

気候が変動し、ヒトの活動範囲が急拡大するに現代社会においては、新興ウイルス感染症が幾度となく発生し、社会や経済に大きなダメージを与えています。しかしながら、新型コロナウイルスのパンデミックでも明らかな様に、新興ウイルス感染症の出現予測は難しく、制御法の開発は後手に回らざるを得ません。本研究室では、ウイルス感染症の発症機序を、ウイルスと宿主の相互作用を基に包括的に理解し、ウイルス感染症に対する治療法や予防法を先制的に準備できる様に研究を進めます。

具体的には、ヒト病原性ウイルスのヒトに対する病態を再現できる動物モデルを作製し、免疫学や分子イメージングの研究者と連携しながら、ウイルス感染の宿主応答を可視化して、網羅的なデータを取得します。さらに、得られたデータを数理科学の研究者と連携し、宿主応答パターンに関する数理モデルを構築し、ウイルス感染症を宿主応答パターンによって新たに分類し直し、各パターンに特異的な生体応答に関与する宿主因子を標的とした、新しい治療法の開発を目指します。

### ●ウイルス研究のためのツール開発

ウイルスの性状解析や予防治療法の開発には、ウイルスの感染性を簡便に定量できるツールが必要です。本研究室では、各種RNAウイルスを対象に、感染性cDNAクローニングの作製、毒性の強いウイルスをBSL3などの特殊な施設なしでも研究可能なシードタイプウイルスやウイルス様粒子の作製系を開発し、研究コミュニティに提供しています。



ウイルス感染後の宿主応答ネットワークの解明

宿主因子をターゲットにした治療法・予防法

宿主応答制御技術

網羅的ウイルス検知技術

未知のウイルスにも有効な検査・治療法の開発

# LAB. OF EMERGING VIRAL DISEASES

## 新興ウィ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う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膜炎ウイルス（LCMV）は臨床上重要な病原体であるにもかかわらずその認識が低いのが現状です。これら哺乳類アレナウイルス感染症に対する確立された治療法が存在しないことがさらに不安を増大させる大きな要因となっています。私たちは哺乳類アレナウイルスの遺伝子操作系（リバースジェネティクス系）を駆使することで、ウイルス増殖メカニズムを分子レベルで理解し、新規抗ウイルス薬やワクチンの開発を目指します。

### 岩崎 正治 特任准教授

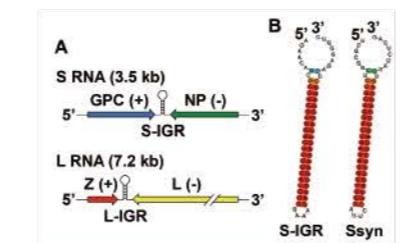
#### SA Assoc. Prof. Masaharu Iwasaki

2010年九州大学大学院修了。麻疹ウイルスのRNA合成と粒子形成に関する研究で博士（医学）を取得。2012年九州大学医学部卒業（MD-PhDコース）。同年米国スクリブ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) A 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.



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.)

# LAB. OF VIRAL DYNAMISM RESEARCH

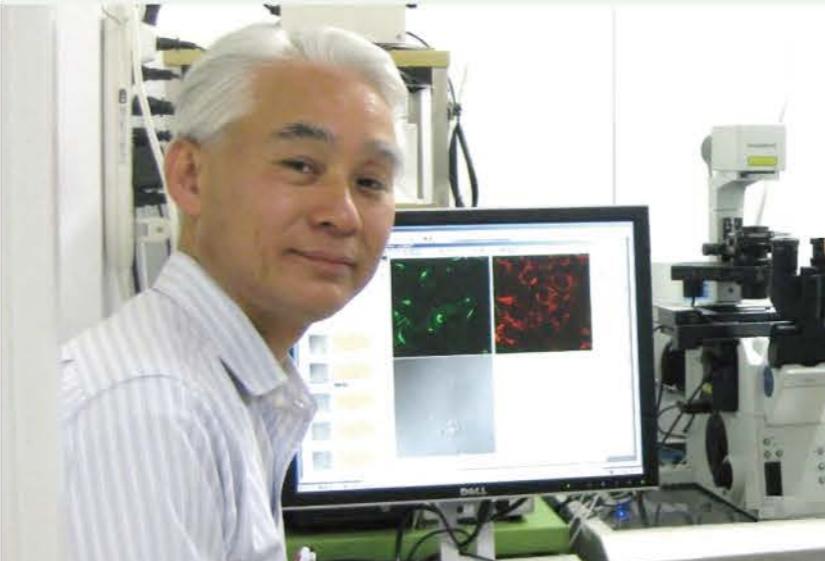
## ウイルス動態研究グループ

ウイルス動態研究グループは、蚊をベクターとするチクングニアウイルス（CHIKV）やダニをベクターとする重症熱性血小板減少症候群ウイルス（SFTSV）などのRNAウイルスをモデルウイルスとしてそれらの宿主細胞における侵入・増殖・放出に関わる宿主因子を同定し、ウイルスと宿主の相互作用から感染症が発症するメカニズムの理解とその制圧を目指し研究を行っています。

### 前田 裕輔 特任教授

#### SA Prof. Yusuke Maeda

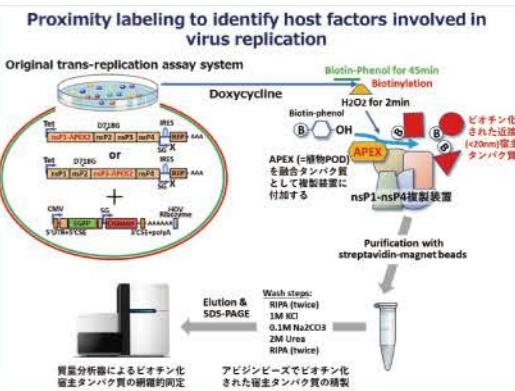
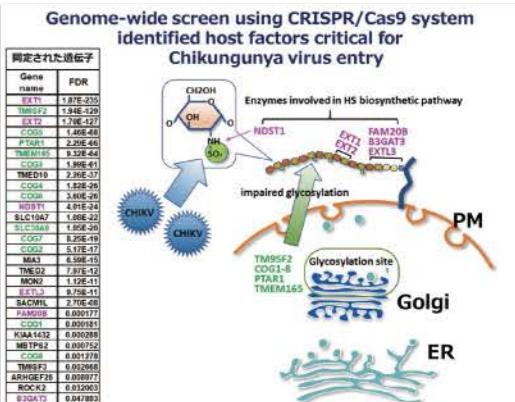
1988年大阪大学医学部医学科卒業、1995年大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了（医学博士）、1997年微生物病研究所助手。1999-2001年米国University of California, San Diego, Visiting Assistant Project Scientistを経て2002年微生物病研究所免疫不全疾患研究分野助教授。2017年微生物病研究所分子ウイルス分野准教授を経て2020年より現職。



### Publication

- (1) Anti-chikungunya virus monoclonal antibody inhibiting viral fusion and release. Tumkosit U. et al., *J. Virol.* In press.
- (2) The use of green fluorescent protein-tagged virus-like particles as a tracer in the early phase of chikungunya infection. Tumkosit U. et al., *Virus Res.* (2019) 272:19773.
- (3) 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) JVI.00432-17.
- (4) Post-Golgi anterograde transport requires GARP-dependent endosome-to-TGN retrograde transport. Hirata T. et al., *Mol. Biol. Cell* (2015) 26(17):3071-84.
- (5) GPI-glycan remodeling by PGAP5 regulates transport of GPI-anchored proteins from the ER to the Golgi. Fujita M. et al., *Cell* (2009) 139(2):352-365.
- (6) GPHR is a novel anion channel critical for acidification and functions of the Golgi apparatus. Maeda Y. et al., *Nat. Cell Biol.* (2008) 10(10):1135-45.

上記目的を遂行するために、トランスレプリケーションやレポーター細胞など独自のアッセイ系を構築し、ゲノムワイドなスクリーニング（リバースジェネティックス）や遺伝子ノックアウト・ノックダウン（フォワードジェネティックス）などの分子生物学的手法や細胞内のオルガネラ・小胞輸送解析などの細胞生物学的手法さらにはタンパク質-タンパク質相互作用解析やタンパク質翻訳後修飾（糖鎖・ADP-リボシル化など）解析などの生化学的手法を組み合わせてアプローチしています。このようにウイルスと宿主の相互作用を解析するために、独自のアッセイシステムに多分野の様々な手法を組み合わせてアプローチしています。また現在の社会的緊急課題である新型コロナウイルスの制圧のための研究も微研の社会貢献の一翼となるべく開始しました。



# 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 達吏（京都大学大学院 生命科学研究科 システム機能学分野）
個体老化制御分野	兼任教授 石谷 太（大阪大学 微生物病研究所 生体統御分野）
オートファジーと老化研究分野	兼任教授 吉森 保（大阪大学大学院 生命機能研究科 細胞内膜動態研究室）
中枢性老化・睡眠制御分野	招聘教員 佐藤 亜希子（国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター）
生殖老化機構研究分野	兼任教授 伊川 正人（大阪大学 微生物病研究所 遺伝子機能解析分野）
動物老化・長寿学分野	招聘准教授 三浦 恭子（熊本大学大学院 生命科学研究部 老化・健康長寿学分野 大学院先導機構）

### ■細胞老化研究部門

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

# YABUMOTO DEPT. OF INTRACTABLE DISEASE RESEARCH

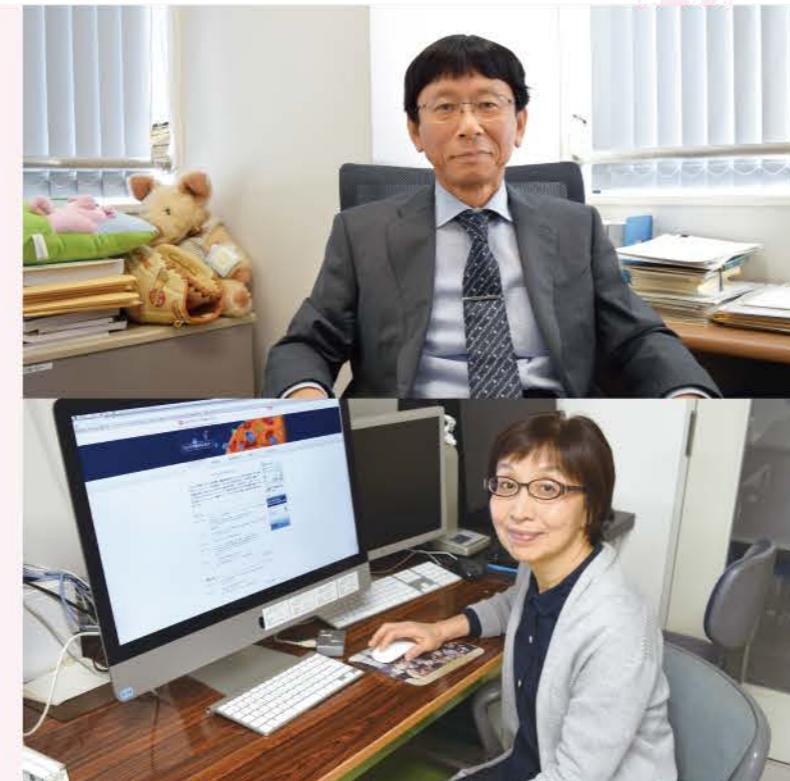
## 薮本難病解明寄附研究部門

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。薮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。

### 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 特任教授

#### SA 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年より薮本難病寄附研究部門。2021年より現職。小児科医。



### Publication

- (1) Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by CN-LOH of constitutional PIGB mutation and 70-kbp microdeletion on 15q Langemeijer S. et al. *Blood Adv.* (2020) 4(22):5755-5761.
- (2) Cross-talks of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis with glycosphingolipid biosynthesis and ER-associated degradation. Wang Y. et al. *Nat. Commun.* 2020 Feb 13;11(1):860.

- (3) Complement and inflammasome overactivation mediates paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with auto inflammation. Höchsmann B. et al. *J Clin Invest.* (2019) 129 (12):5123-5136.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (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.

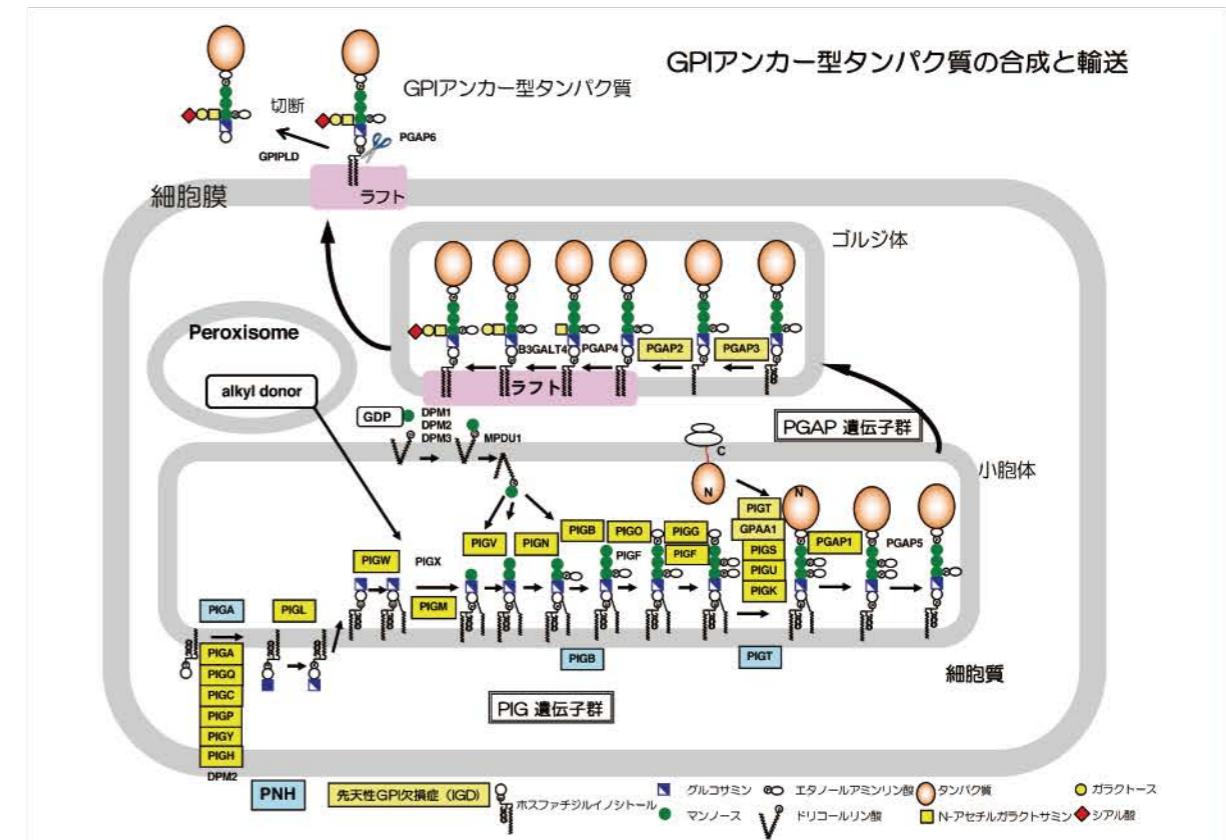
### ●GPIアンカーの制御と機能

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、今までに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斷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。これらの病態の発症機序解析には研究室で開発されたGPIアンカー合成・修飾活性を測定する実験系が貢献しています。研究室では、GPI欠損症の発症機序や診断基準の制定、治療法の解明を目指して研究を進めています。



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

# 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 Palacpac Marie Querijero

### Publication

(1) First-in-human randomized trial and follow-up study of Plasmodium falciparum blood-stage malaria vaccine BK-SE36 with CpG-ODN(K3) Ezoe S. et al., *Vaccine* (2020), S0264-410X(20)31227-5 doi: 10.1016/j.vaccine.2020.09.056

(2) 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: (5)10.1038/s41598-018-23194-9.

(3) 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.

(4) 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.

(5) 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

(6) 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.

(7) 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に見られる極度の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。

NPC-SE36ワクチン接種によって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、流行地域で臨床試験を行ったところマラリア感染歴のあるウガンダ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。流行地域では度重なるマラリア感染によりSE36に対する免疫寛容が生じている可能性が示唆されました。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1-5歳の子供を対象に臨床試験を実施し、幼児における安全性と、1歳児では日本人と同様に高い免疫応答を示すことを確認しました。また、2018年より自然免疫を刺激す

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ブルキナファソにおいて実施し、その安全性と高い免疫原性を確認しました。今後の治験で、有効性を明らかにしてゆく予定です。

### ●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免御疫を成立させても、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という遺伝子多型もその戦略一つであり、これがワクチン開発を困難にする主要な要因になっています。これに対しSERA5は、流行地域の人たちでは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、またその結果、遺伝子多型が少ないと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ド細胞の表面を覆い、宿主の細胞接着分子であるヴィトロネクチンがこれに結合、さらにヴィトロネクチンに30種以上の宿主タンパク質が結合して原虫表面を宿主タンパク質でカモフラージュしていることを明らかにしました。また、SE36タンパク質とヴィトロネクチン複合体が宿主の免疫系に提示されることにより徐々に免疫寛容が生じると考えています。

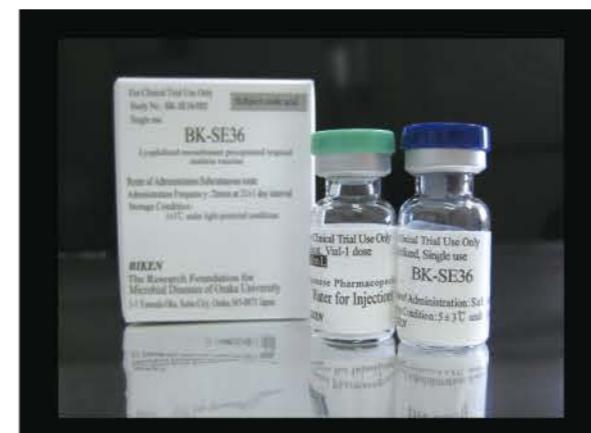


図1：NPC-SE36マラリアワクチン治験製剤

臨床治験用の製剤は（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。）

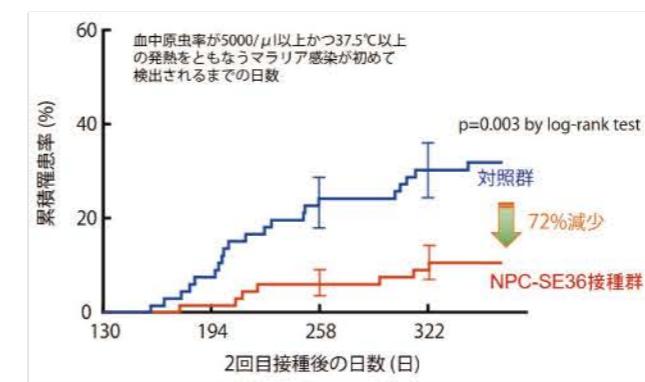


図2：NPC-SE36マラリアワクチン接種による発症防御効果  
NPC-SE36マラリアワクチンを接種した被験者群（66名）と、マラリアワクチンを接種していない対照群（66名）について1年間の追跡調査を行った。その結果、マラリアワクチンを接種した被験者群ではマラリア発症の累積数が対照群に比べて少なく、防御効果は72%であった。

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へて、2020年より現職。



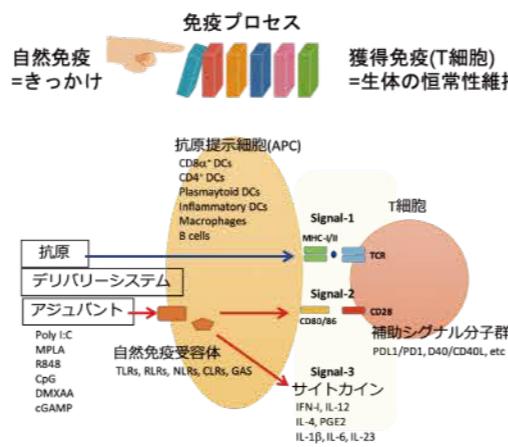
### Publication

- (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.

### 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与するアジュバント、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。



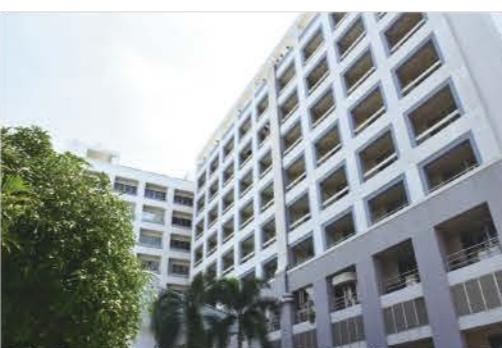
# THAILAND-JAPAN RESEARCH COLLABORATION CENTER

## 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素質、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す。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います。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始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。

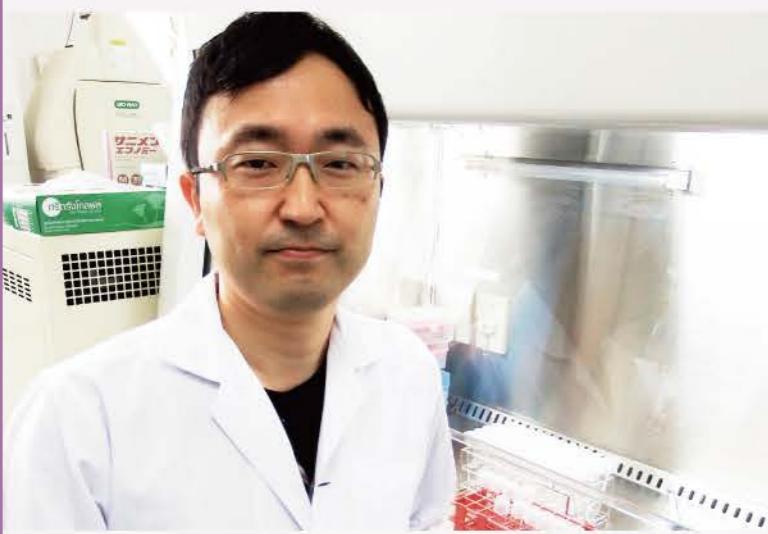
**飯田 哲也 教授（兼）**

Prof. Tetsuya Iida

**岡田 和久 特任准教授**

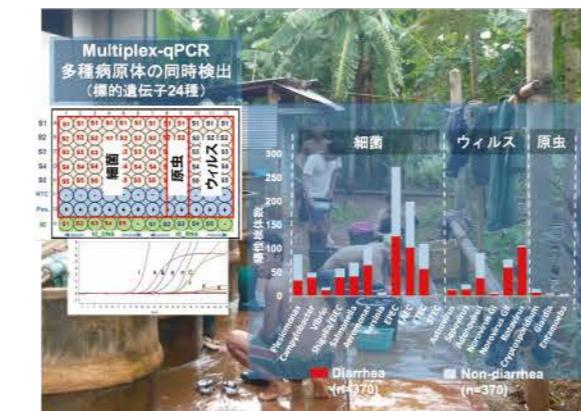
SA Assoc. Prof. Kazuhisa Okada

2005年大阪大学大学院・医学系研究科修了(医学博士)。大阪大学微生物病研究所・特任研究員を経て、同年10月より日本・タイ感染症共同研究センターに勤務。2011年同センター特任助教を経て、2021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.



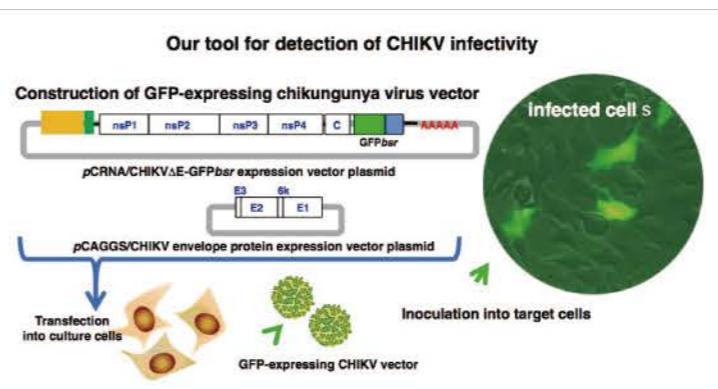
タイ国内北部、北西部、東部、東北部、中部、南部の計8病院に急性重症下痢症で入院した患者並びに健常対照者から収集した便検体を細菌培養試験及び本プロジェクトで構築したマルチブレックスリアルタイムPCR法等により、病原体の検出および解析を実施。

# SECTION OF VIRAL INFECTIONS

## ウイルス感染部門 [タイ保健省拠点]

熱帯に位置するタイ王国には、様々な蚊媒介性ウイルス感染症が蔓延しています。それら蚊媒介性ウイルスは、タイ王国と国交が盛んな日本を含めた世界各国へ伝播する可能性があります。そのため、蚊媒介性ウイルスの基礎的研究に基づいた感染への対策法の確立は、防疫における重要な課題です。タイ王国に分布が認められる蚊媒介性ウイルスのうち、チクングニア熱の原因因子であるチクングニアウイルスの細胞への感染過程について、分子生物学的および免疫学的手法を用いて解析しています。また、デング熱の原因因子であるデングウイルスに対するワクチン開発を目指した、抗デングウイルス抗体の基礎的研究を開始します。

例年、世界各国に認められるノロウイルスの感染を原因とする急性胃腸炎は、公衆衛生における問題の一つです。ウイルスゲノムの変異や組換えによるウイルスの多様化が、宿主免疫からの回避と持続的な蔓延を可能にしていると考えられています。しかしながら、どの様にウイルスが多様化するのか、どの様にウイルスがヒト社会で保持されているのかは十分に理解されていません。疫学調査に基づいたゲノム変異を伴う流行株の変化の把握とノロウイルスの生活環の解明を目指して研究を行っています。



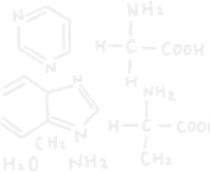
培養細胞を用いたウイルスの複製評価



患者由来の検体に含まれるウイルスの検出

### STAFF

部門長 教授：小林 剛（兼）／  
特任講師：水島 寛人／  
特任講師：山中 敦史



### Publication

- (1) Identification of GII.14[P7] norovirus and its genomic mutations from a case of long-term infection in a post-symptomatic individual. Nonthabenjawan N, et al., *Infect. Genet. Evol.* 86:104612 (2020).
- (2) Norovirus transmission mediated by asymptomatic family members in households. Phattanawiboon B, et al., *PLoS One* 15(7):e0236502 (2020).
- (3) Anti-chikungunya virus antibody that inhibits viral fusion and release. Tumokosit U, et al., *J. Virol.* 94(19):e00252-20 (2020).
- (4) The use of green fluorescent protein-tagged virus-like particles as a tracer in the early phase of chikungunya infection. Tumokosit U, et al., *Virus Res.* 272:197732 (2019).
- (5) The dynamics of norovirus genotypes and genetic analysis of a novel recombinant GII.P12-GII.3 among infants and children in Bangkok, Thailand between 2014 and 2016. Boonchan M, et al., *Infect. Genet. Evol.* 60:133-139 (2018).

# SECTION OF BACTERIAL DRUG RESISTANCE RESEARCH

## 薬剤耐性菌部門 [国内拠点]

抗生素質は各種感染症から多くの人命を救ってきましたが、現在、耐性菌の出現が医療現場での深刻な問題となっています。本部門は、難治性感染症の切り札的治療薬とされるカルバペネム系抗生物質に耐性を持つ腸内細菌科細菌菌 (CRE) を中心に研究を進めています。

### 部門長

**飯田 哲也 教授**

**Prof. Tetsuya Iida**

1984年京都大学理学部卒業。1991年大阪大学大学院医学研究科修了、医学博士。大阪大学微生物病研究所助手、助教授を経て2005年より微生物病研究所感染症国際研究センター特任教授。2015年より現職。



### Publication

- (1) *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. Kerdsin 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 *blaM* 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.

### STAFF

講師：明田 幸宏（兼）／  
特任講師：菅原 康／  
助教：竹内 壇

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。

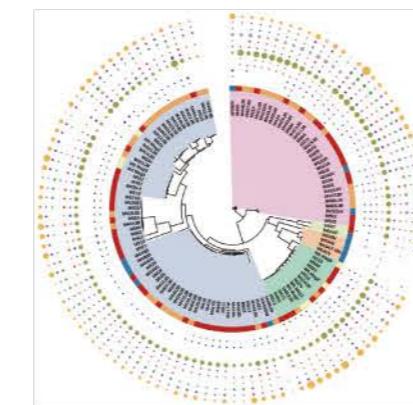


図 ミャンマー由来CREの全ゲノムSNPによる系統樹の1例。  
円の内側より細菌種、分離地域、薬剤耐性遺伝子群をそれぞれ示す。

# SECTION OF ANTIVIRAL RESEARCH

## 感染症治療薬開発部門 [国内拠点]

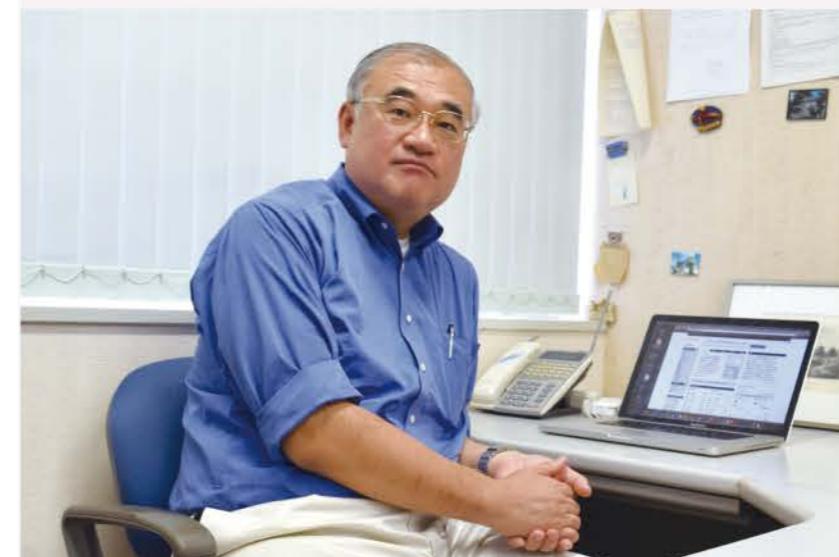
デング熱、チクングニア熱は蚊が媒介する感染症で、それぞれデングウイルス、チクングニアウイルスによって感染します。これらの感染症は熱帯・亜熱帯を中心に流行しており、公衆衛生上世界的な問題となっています。感染症治療薬開発部門では、デング熱、チクングニア熱の診断と治療法の開発を目指し研究を進めています。

### 部門長

**塩田 達雄 教授（兼）**

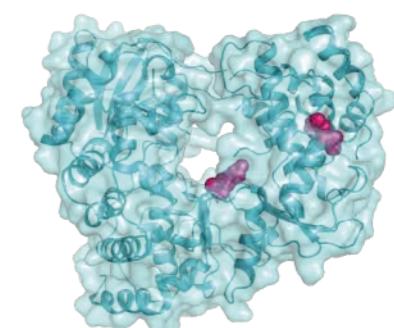
**Prof. Tatsuo Shioda**

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）。東京大学医学科学研究所、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校を経て1997年東京大学医科学研究所感染症研究部助教授。2000年より現職。



### Publication

- (1) Promising application of monoclonal antibody against chikungunya virus E1-antigen across genotypes in immunochromatographic rapid diagnostic tests. Suzuki K, et al. *Virol J.* (2019) 17(1): 90.
- (2) 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): e0007894.
- (3) Evaluation of novel rapid detection kits for dengue virus NS1 antigen in Dhaka, Bangladesh, in 2017. Suzuki K, et al. *Virol J.* (2019) 16(1):102.
- (4) 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):e0208851.
- (5) Evaluation of an immunochromatography rapid diagnosis kit for detection of chikungunya virus antigen in India, a dengue-endemic country. Jain J, et al. *Virol J.* (2018) 15(1):84.
- (6) 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.



図：デングウイルスのRNA依存性 RNAポリラーゼ（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での感染症研究者育成にも力を注いでいます。



デングウイルスおよびチクングニアウイルスに対するモノクローナル抗体を作成し、それら抗体を用いた診断キットの開発を行っている。



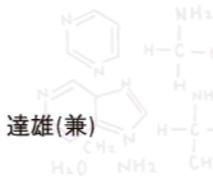
インド、デリーの Safdarjung 病院におけるチクングニアウイルス抗原検出キットの性能評価

### Publication

- (1) Dengue virus susceptibility in novel immortalized myeloid cells. Yamanaka A., et al., *Helix* (2020) 6 e05407
- (2) Intraperitoneal injection with dengue virus type 1-infected K562 cells results in complete fatality among immunocompetent mice. Yamanaka A. et al., *Antiviral Res.* (2019) 170:104560.
- (3) Key Amino Acid Substitution for Infection-Enhancing Activity-Free Designer Dengue Vaccines. Yamanaka A et al., *iScience*. (2019) 13:125-137
- (4) 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.

### STAFF

センター長 教授：塩田 達雄(兼)



### Column

#### HOW WE TACKLE COVID-19

#### 新型コロナウイルスへの対応

2019年末に大流行した新型コロナウイルスは、世界規模で社会経済に大きな影響を与えました。

設立以来感染症研究を推進する本研究所では、新型コロナウイルス感染症を克服すべく、下記の取り組みを展開しています。

研究所をあげたCOVID-19研究開発チームを発足、所外との異分野融合研究の展開もあわせ、積極的な情報交換と交流により効率的かつより効果的な研究開発を目指す。

ゲノム情報解析分野が新型コロナウイルス研究のための配列解析支援を実施。

▷ <https://sysimm.org/news/2019-ncov-japanese>

(一財) 阪大微生物病研究会・医薬基盤・健康・栄養研究所とワクチン開発研究グループを発足。2020年度からAMED 医療研究開発革新基盤創成事業(CiCLE)に採択され、産学官共創体制による開発をすすめている。

ウイルス、細菌、寄生虫、各分野の専門家から組織する新興感染症対策研究グループを立ち上げ、新たな新興感染症の制圧にむけた対策研究を展開。

新型コロナウイルス研究のための解析技術を各研究機関に提供。

公式HPに一般向け情報ページを「新型コロナQ&A」サイト開設、2021年3月更に情報を拡充し「阪大微研のやわらかサイエンス 感染症と免疫のQ&A」サイトとしてリニューアルオープン。

▷ <https://biken.yawaraka-science.com>



SARSウイルス模型 (100万倍に拡大)



感染症共同実験室 BSL3 実験室



高度安全実験施設 BSL3 環境における動物実験が可能

## ANIMAL RESOURCE CENTER FOR INFECTIOUS DISEASES

## 感染動物実験施設

感染症や免疫疾患、がんなどでは、病原体や免疫細胞、がん細胞と生体との相互関係により病態が現れます。従って、これらの病態およびその治療法の研究には、病原因子と生体との相互作用を個体レベルで解析することが必要とされます。このためには臨床でのデータの蓄積のみならず、適切な代替実験方法がない場合には、動物実験による解析と検証は不可避のものとなります。大阪大学微生物病研究所では、疾患研究における動物実験の重要性を認識するとともに、それらの実験を安全かつ適正に行うため、1967年に感染動物実験施設を設立しました。以降、時代に即応した運営を目指しつつ、生命科学研究において大きな役割を担い続け、今日に至っています。

施設には、感染実験対応の両面型高圧蒸気滅菌器、HEPAフィルターを介した給排気装置、24時間対応の空調設備を備えており、BSL3の感染動物の飼育と実験が安全に行える設備が整っています。実際の施設使用にあたっては、①教育訓練、②動物実験計画書の提出と審査、③定期的な微生物学的モニタリング、④年次報告等により、適正な動物の飼育と実験が行われるよう努めています。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に、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トランジ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。



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。



IFReC棟より施設を望む

A棟・左側・2019年竣工4階建、C棟・右側・2009年竣工4階建

## OFFICE FOR RESEARCH PROMOTION

## 企画広報推進室

## STAFF

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

## STAFF

施設長：伊川 正人 教授／  
准教授：宮田 治彦（兼）／  
准教授：薮田 紀一／  
助教：嶋田 圭祐／  
助教：江森 千紘（兼）／  
特任助教：遠藤 墾（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変異マウスを含む

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・口頭発表を選び出し発表会を行う。
アドバンストセミナー	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



アドバンストセミナー



研究業績発表会ポスター発表



研究業績発表会学術賞受賞者の皆さん



高校教員対象Winterschool@微研



微生物病研究所広報誌

## 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、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)ウイルスを取り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)病原微生物を取り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550m<sup>2</sup>を有する3階建で、生物学的災害(バイオハザード)を防止するよう、各実験室はエアロックにより外部と隔離され、実験室内では外→内の気流を確保しています。感染症実験操作は安全キャビネット内で行い、排気は高性能フィルターによって濾過滅菌されます。各室にオートクレーブを設置し、実験使用物は完全滅菌を施した後に廃棄しています。研究者が実験室を使用するためには病原体等安全管理委員会で承認を受ける必要があります。使用病原体はHIV、インフルエンザウイルス、SARSウイルスなどのウイルスの他、スクレイピ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：小林 剛（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、大阪大学臨床医工学融合研究教育センターを経て2012年より大阪大学大学院薬学研究科准教授。2015年より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 18:9783.
- (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.* (2016) 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

特任講師：平井 敏郎／  
学部生 3・大学院 修士課程 3・博士課程 4

ワクチンが我々の体内で機能するためには、ワクチン抗原やアジュバントが免疫細胞に運ばれ免疫系を活性化する必要があります。ワクチンの体内動態を理解し、抗原やアジュバントの動態と免疫応答を効率的に制御できれば、より高いワクチン効果のみならず、副作用のないワクチンの開発が期待できます。研究室では、①抗原の体内動態を制御する抗原送達キャリアとなるナノ粒子やペプチド分子の独自デザインと開発、②免疫応答を誘導する新規アジュバントの探索を行い、次世代ワクチンの開発と実用化に向けた研究を進めています。さらにこれら新規の抗原キャリアやアジュバントがどのように免疫応答を促進するか解明できれば、我々の免疫系を理解する新たな鍵ともなり得ます。

ワクチンの実用化には、その有効性に加え安全性も極めて重要な課題です。研究室では、その効果はもちろん、多くの人が安全・安心に接種できるワクチンの開発を目指して研究を展開しています。

薬物送達学・ナノ科学・免疫学・安全科学を基盤として、  
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

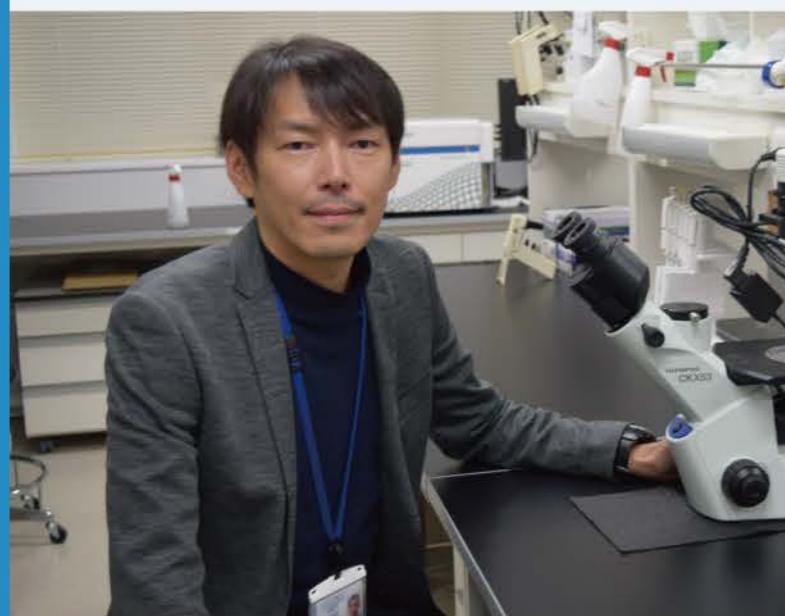
## ウィルスワクチングループ

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。ウィルスワクチングループでは、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ィ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。



### Publication

- (1) Live attenuated SARS-CoV-2 vaccine candidate: Protective immunity without serious lung lesions in Syrian hamsters. Okamura S., et al. *bioRxiv* (2021) doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.15.430863>
- (2) 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.

- (3) Harnessing the CRISPR/Cas9 system to disrupt latent HIV-1 provirus. Ebina H., et al. *Scientific Reports* (2013) 3:2510.
- (4) 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.

### ウィルスワクチングループの研究テーマ

- 1) 日本発世界初のワクチン開発  
開発例: Parvovirus B19  
研究 - 植物メカニズム  
- 病理調査  
- T cellエピトープ  
妊娠と子供の命を守る!!
- 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  
- ウィルスゲノム形態  
- 外殻ナノ粒子  
- 免疫誘導

### 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。



#### 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。



1954年 麻疹ウイルスを単離 1960年 麻しん生ワクチン開発

1973年 水痘ワクチン完成  
1986年 厚生省認可

1987年 水痘ワクチン国産  
第一号完成(微研財团)

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年の設立以来、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 賢二  
(たにぐち てんじ)  
Tenji Taniguchi



山口 玄洞  
(やまぐち げんどう)  
Gendo Yamaguchi

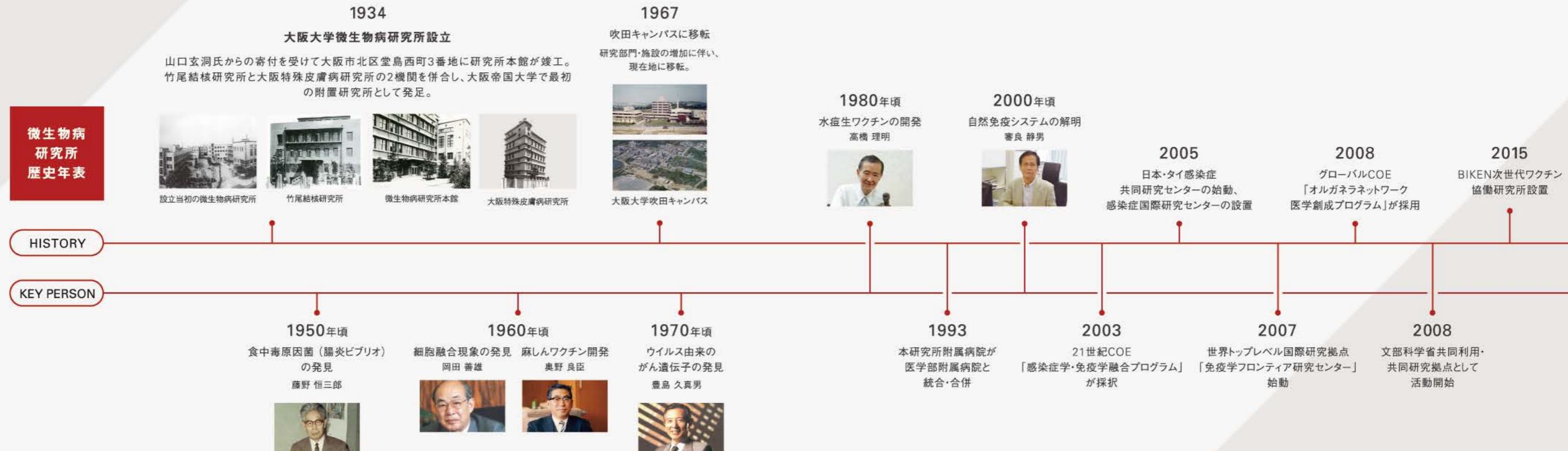


大阪医科大学(当時)細菌血清学教授。大阪や神戸が外来伝染病の侵入門戸になりつつあったことを危惧し、関西に微生物病研究機関設立を強く要望。当時の大阪医科大学学長楠本長三郎とともに本研究所の設立に寄与。第3代所長。

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。谷口賢二らの要請を受けて本研究所設立のために20万円(現在の数億円相当)を寄付。



発足当時の微生物病院研究所



## 生物学歴史年表



# RIMD AWARDS

## 2020年度受賞者

2019年度先端モデル動物支援プラットフォーム 成果発表会 優秀口演賞

脇田 将裕 遺伝子生物学分野

2020.2

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 優秀発表賞

植村 憲 遺伝子生物学分野

2020.2

第93回日本細菌学会総会 優秀発表賞

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

文部科学省文部科学大臣表彰（若手科学者賞）

河本 新平 遺伝子生物学分野

2020.4

長瀬科学技術振興財団長瀬研究振興賞

石谷 太 生体統御分野

2020.4

日本寄生虫学会 第67回 小泉賞

山本 雅裕 感染病態分野

2020.5

第3回東京理科大学物理学園賞

原 英二 遺伝子生物学分野

2020.6

令和2年度花王科学奨励賞

鷺枝 佑紀 生体統御分野

2020.6

大学発ベンチャー表彰2020 文部科学大臣賞

中村 昇太 病原体同定研究グループ

2020.9

IVBM2020E-poster awards

林 弓美子 情報伝達分野

2020.9

第63回野口英世記念医学賞

荒瀬 尚 免疫科学分野

2020.9

令和2年度大阪大学賞

宮田 治彦 遺伝子機能解析分野

2020.11

第50回高松宮妃癌研究基金学術賞

原 英二 遺伝子生物学分野

2020.12



遺伝子生物学分野 河本新平



感染病態分野 山本雅裕



遺伝子機能解析分野 宮田治彦

2020

## 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

#### ● 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、谷口奖学金制度などの人材育成制度や、BIKEN次世代ワクチン協働研究所を設置し、本研究所と共同で次世代ワクチンの開発・研究を進めています。

【共同利用・共同研究拠点】  
大阪大学微生物病研究所【世界トップレベル研究拠点】  
免疫学フロンティア研究センター

iFReC、  
微研財団との  
協力関係

**BIKEN**

(一財) 阪大微生物病研究会

#### ● 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、遺伝子変異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

## 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100名近い医師が参加し、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://tmhc.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。



### ● 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生制度。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。



微研集談会ポスター



Advanced Seminar Series ポスター

#### 部員会Bridgeセミナー

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

### ● 主なアウトリーチイベント

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



大阪大学いちょう祭



オンラインセミナー

#### ウイルスと生きる



生き物には必ずウイルスが潜んでいます  
悪さをするのは一握りのウイルスだけである  
ウイルスはヒトよりも細胞をよく知っている  
ウイルスをもっと勉強して仲良くさせて行こう！

# LIFE at RIMD

## LIFE at 微研

### 部員会主催セミナー

外部講師を招いて開催する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 SESSION の様子。  
海外留学生セミナー  
アメリカのシンシナティ大学でラボを持つ佐々木敦朗氏の  
若手同士のアツい議論が繰り広げられました。  
「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。



### 現在の研究室に来た経緯は？

修士課程修了後、医薬基盤・栄養・健康研究所にてテクニシャンとして働きながら、糖脂質代謝に関する研究に従事し、2017年に論文博士を取得しました。当時は、研究から離れて製薬企業の開発部で処方開発や製品化を担当しておりましたが、長年かけた博士号取得を機に研究のフィールドに戻る決意をしました。就職先を探し始めたとき、ちょうど岡本先生がラボを立ち上げたタイミングで、特任研究員の公募を知りました。これまでの研究分野とは異なりましたが、ウイルス感染による病気の発症メカニズムや治療薬探索に興味を持ち応募したところ、採用いただき、現在に至っています。

### 現在の研究テーマは？

日本脳炎ウイルスやデングウイルス、ジカウイルスなどを含むフラビウイルス科のウイルスを中心に研究を進めています。細胞にウイルスが感染すると細胞死を誘導してウイルス感染の拡大を抑えることが知られています。その一方で培養細胞を用いてウイルスを量産したい場合には、細胞死はウイルス増殖を制限することになります。フラビウイルス感染細胞でも同様に細胞死が誘導され、得られるウイルス量は限られています。そこで、フラビウイルス感染細胞において細胞死を誘導する原因となり得る、「エネルギー代謝」に着目して研究を進めています。ウイルスは宿主細胞のエネルギー源を奪取して増殖しているため、感染細胞のエネルギー代謝に変化を生じるメカニズムを明らかにし、感染細胞のエネルギー代謝異常と細胞死の関係を究明できるよう研究に取り組んでいます。将来的には、感染細胞のエネルギー状態を是正できる細胞株や培養条件を確立することで、ウイルス感染による細胞死を抑え、「効率的なウイルス増殖」を活かしてワクチン製造などに貢献できればと考えています。

## 微研の次世代を担う！若手研究者たち

### 新人歓迎会



所長からの挨拶の後は、、、

### ソフトボール大会



微研の伝統行事。



各ラボが自慢の料理を持ち寄り懇親会。

ステージでは新人たちが一芸を披露します。

### 課外活動：マラソン部



大阪マラソン

スタート前の元気な笑顔！

### 現在の研究室に来た経緯は？

小さい頃は動物が好きで獣医師を目指していたのですが、獣医学部で学んでいくうちに徐々に実験動物（特に動物福祉）に興味を持つようになりました。その後、製薬会社勤務を経て、博士課程に進みました。卒業が近くなつて次はどうするか悩んでいた時に伊川研のポスドク募集を見つけました。当時ゲノム編集技術で遺伝子改变マウスを作製できるようになって間もない頃でしたので、それを身につけたら施設職員として食いっぱぐれることはないだろうと思い、これまで全く接点がなかったラボのポスドクに応募したところ採用されました。当時の私は伊川研の研究分野は遺伝子工学だと勘違いしていたのですが、入ってすぐに違うことに気づきました（実際の研究分野は生殖生物学）。研究室選びは真面目にやりましょう。

### 現在の研究テーマは？

不純な動機で始まったポスドク生活でしたが、基本中の基本の実験から（主に当時の学生さんに）教えてもらうことで遺伝子工学も生殖生物学も無事に学ぶことができました。現在は附属感染動物実験施設において動物施設の運営・管理に関する業務をする傍ら、兼任している遺伝子機能解析分野において主に精子形成について研究しています。私の研究テーマは「精子ミトコンドリア」というマニアックなものを対象としています。精子ミトコンドリアはいわゆる普通の細胞内にあるミトコンドリアとは形態的に全くの別物です。精子は精巣で形成されていく過程で目まぐるしく形態を変えていきますが、精子ミトコンドリアもその細胞内で劇的に形態を変化させています。私はこの精子ミトコンドリア形態の変化するさまを「精子ミトコンドリアダイナミクス」と勝手に名付け、どのような分子メカニズムでこのダイナミックな変化が生じているのかを明らかにしたいと考えています。最近、精子ミトコンドリアダイナミクスの後半に関わる分子メカニズムについて論文にして報告することができました。それとは別に前半に関わる分子も最近発見し、現在はこちらをメインに研究を進めています。今はまだマニアックな領域ですが、メジャーな研究分野になるように魅力的な成果をこれからも報告していきたいです。



### 嶋田 圭祐

附属感染動物実験施設  
助教

愛知県出身。  
2009年北海道大学卒業後、アステラス製薬株式会社 研究員を経て2016年北海道大学大学院修了（博士（獣医学））。博士号取得後は遺伝子機能解析分野で特任研究員（ポスドク）となり、2018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開催しています。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



松本 葵

所属研究室：自然免疫学分野  
所属研究科：医学系研究科（博士課程2年）  
出身大学：広島大学工学部第三類（化学・バイオ・プロセス系）  
出身大学院：広島大学大学院先端物質科学  
研究科分子生命機能科学専攻

#### 微研に来た経緯

学部、修士時代には大気汚染微粒子と細菌毒素（LPS）の相互作用による炎症に関する研究をしていました。そこで免疫学に興味を持ち、LPSの受容体であるTLR4を通じて審良先生のことを知りました。就職活動もしていましたが、免疫学の研究がしたいという思いがあり、審良研を見学させていただきました。最初はすごく緊張しましたが、審良先生が気さくに話してくださったことが印象的でした。研究室の設備も見せていただいて、とてもわくわくして博士課程の受験を決めました。そのときの行動力を自分で褒めたいと思います(笑)。

#### 現在の研究テーマ

所属する研究室では、炎症性サイトカインのmRNAを分解することで自然免疫を制御しているRegnase-1と呼ばれるRNaseについての研究が行われています。私はRegnase-1遺伝子を変更したマウスを用いて、Regnase-1の機能的役割の解明を目的として研究を行っています。

#### 後輩へのメッセージ

新しい環境で学ぶことも多いですが、先生や先輩方の指導の下、有意義な研究生活を過ごしています。また、微研や大阪大学の博士課程教育では、専門分野、研究科を超えた学生や研究者とはもちろん卒業生とも関わるプログラムもあり、広い視野で学んでいます。博士課程は大変というイメージが強いと思いますが、AINSHUTAIENの“in the middle of difficulty lies opportunity. (困難の中に、機会がある)”という言葉を胸に、微生物病研究所で日々新たな発見や出会いを楽しみに頑張っています。皆さんも新しい世界に一步踏み出して見ませんか？



原岡 由喜也

所属研究室：生体統御分野  
所属研究科：医学系研究科（博士課程3年）  
出身大学：九州大学医学部生命科学科

#### 微研に来た経緯

高校時代から将来がん研究に関わる生命科学者を目指していました。当時私が学生として在籍していた九州大学の独立准教授だった石谷太先生の講義で、生体を使ったイメージング技術で生命現象を解き明かす研究、生物の発生やがん初期過程に関わる細胞競合という現象を知り、卒業研究を石谷先生の研究室で行うことに決めました。その後、石谷先生が群馬大学、さらに今いる大阪大学微生物病研究所へ移動するという転機が訪れましたが、取り組んでいた研究が面白く最後まで形にしたいという思いで、九州、北関東、関西と場所を変えながら研究を続けています。

#### 現在の研究テーマ

生体内でがんがどのように生まれるのかを解明するために、ライブイメージングに適したモデル動物であるゼブラフィッシュを用いて研究をすすめています。ゼブラフィッシュの稚魚の上皮細胞に少数のがん原細胞（がん遺伝子変異を持った細胞）を誘導して、がんができる過程を解析しています。このモデルでは、一つのがん原細胞からがんが生じる様子を可視化して観察できるため、実際のがんの発生に似た環境を生体内で観察できます。

#### 後輩へのメッセージ

微研では、がん研究だけでなく感染症学や免疫学研究など様々な研究をしています。自分の研究分野以外の研究発表や、第一線の研究者の講義・セミナーを聞く機会が多く、視点の違う鋭い質問や議論などから学びの多い日々を過ごしています。共通スペースや研究所内の共用機器も利用しやすく、自由に使えるミーティングルームではラボ間のディスカッションをよく目にしますし、共通機器を管理する中央実験室にはライトシート顕微鏡をはじめ最新鋭の機器が揃っています。微研でこれから日本を引っ張っていく研究と一緒にしませんか？

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
生命機能研究科	博士課程 医療薬学専攻	8月上旬	8月下旬
	博士後期課程 創成薬学専攻	8月上旬	8月下旬
理学研究科	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

※履書受付や試験日は例年の日程ですので変更の可能性もあります。詳細については各研究科のHPなどの案内をご確認ください。

#### これまでの卒業生の進路

##### 大学関係

大阪大学助教、大阪大学特任研究員、名古屋大講師、慶應大学助教、東京大学特任助教、Johns Hopkins University研究員、信州大学助手、理化学研究所研究員、学振特別研究員（PD、DC）など

##### 企業へ就職

武田薬品、シオノギ製薬、大正製薬、大洋薬品、杏林製薬、製薬会社、味の素株式会社、雪国まいたけ、カン研究所、（株）カネカなど

##### 海外留学

ハーバード大、UCLA、パズツール研究所など

##### その他

日赤、国立感染症研究所、医薬品食品衛生研究所、公立試験機関、公務員など

# RIMD STAFF

## 教職員

職名	人数
教授	16
寄附研究部門教授	2
准教授	13
寄附研究部門准教授	1
講師	3
助教	26
寄附研究部門助教	1
特任教授	3
特任准教授	5
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	36
事務職員	25
総計	206

## 大学院学生

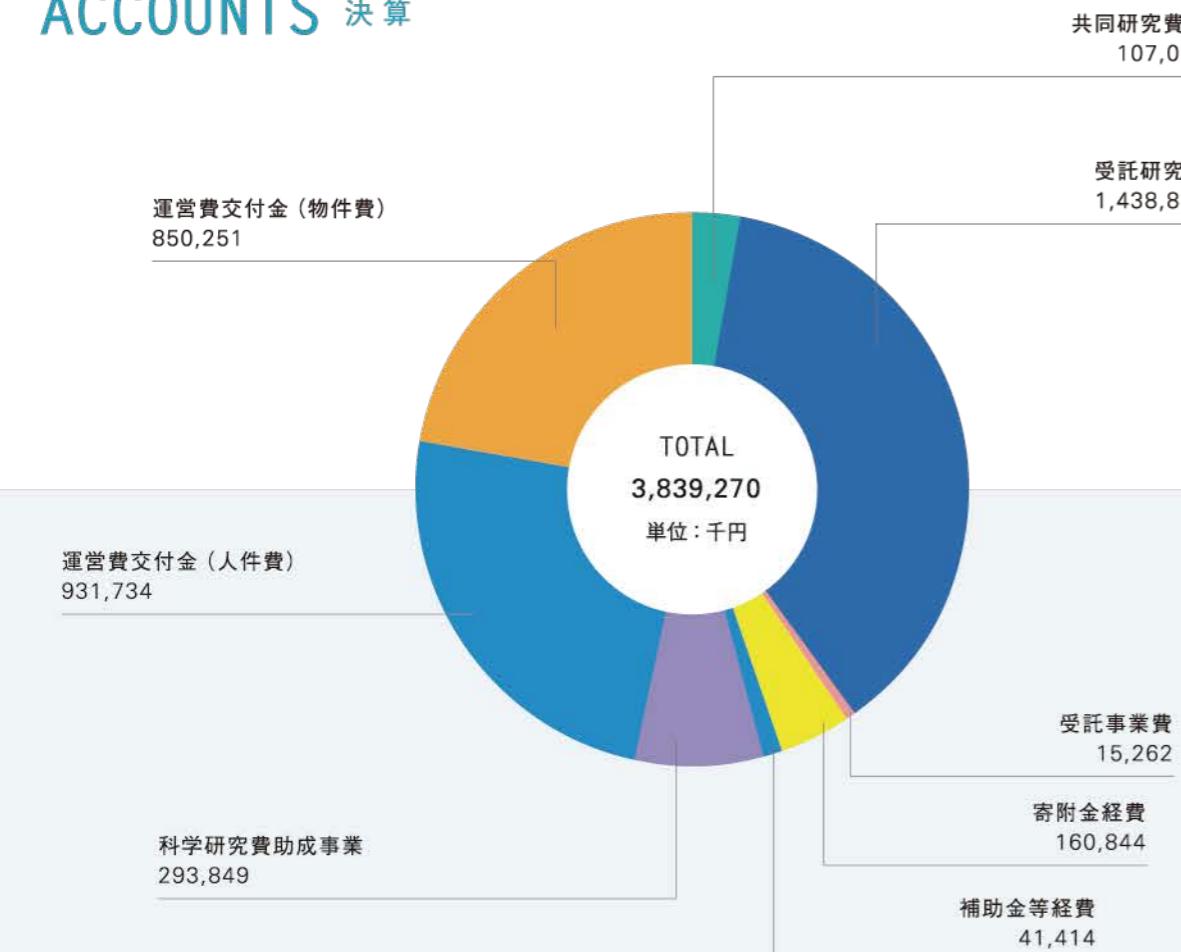
	①	②	③	合計
医学系研究科	40	-	8	48
理学研究科	-	4	17	21
薬学研究科	-	6	5	11
生命機能研究科	22	-	-	22

■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	36,036m <sup>2</sup>
建物	建面積 8,702m <sup>2</sup> 延面積 39,945m <sup>2</sup>
<b>建物名称</b>	
①本館	7 1,706 6,397
②南館	2 409 945
③北館	3 492 1,252
④感染動物実験施設A棟	2 768 1,548
⑤感染動物実験施設旧A棟	2 640 1,391
⑥感染動物実験施設B棟	4 355 1,425
⑦感染症共同実験室	3 241 550
⑧機械棟	2 378 504
⑨危険薬品庫等	1 160 160
⑩融合型生命科学総合研究棟	10 1,072 9,258
⑪最先端感染症研究棟	9 973 7,448
⑫感染動物実験施設C棟 (免疫学フロンティア研究センター管理)	4 738 2,482
⑬免疫学フロンティア研究センター棟	9 770 6,585

# ACCESSMAP

▶ 大阪大学吹田キャンパス



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



## 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
- 新型コロナウイルスに対するワクチンの開発

#### [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.miraikin.osaka-u.ac.jp/325/>



#### [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）

