

微研Newsletter

IS001

2016 Autumn

微生物病研究所は 1934 年に大阪大学に設置され、「微生物病」をキーワードに、感染症や免疫系、がん研究分野における基礎研究を推進してきました。現在はこれらの研究分野に加え、遺伝子工学、ゲノム解析、環境応答など多様な分野の研究を展開しています。微研 Newsletter は研究所における研究成果など研究所の「今」を皆さんにお伝えする冊子です。



Contents

p2

【特集】

微生物病研究所
とワクチン開発

p4

【研究成果①】

C型肝炎ウイルス
が私たちの肝臓
で増えるには？

p5

【研究成果②】

精巣に多くある
遺伝子なのに生
殖に関係なし？

p6

RIMD ニュース

- ・松浦所長講演
- ・あわじフォーラム開催
- ・谷口海外留学生来日

p7

未来基金の
ご案内





微生物病研究所と 一般財団法人阪大微生物病研究会

1929年、当時の大阪医科大学教授 谷口腴二博士は、大阪や神戸などの貿易港がコレラやペストなどの外来伝染病の侵入門戸となりつつあったことを心配し、関西に伝染病や感染症に関する総合的な研究機関を設立する必要性を広く説いて回っていました。この要請に応えた篤志家・山口玄洞氏の20万円（現在の数億円に相当）の寄付により研究所本館が竣工、1934年に大阪帝国大学微生物病研究所が発足しました。同時に、

特集

微生物病研究所と ワクチン研究開発

微生物病研究所における基礎研究をもとにした応用研究と、感染症に対する予防ワクチンの研究開発・製造をおこなう一般財団法人阪大微生物病研究会（以下微研財団）が設立されました。

以降、微生物病研究所における基礎研究と、それをもとに微研財団におけるワクチン開発が行われる体制がととのえられ、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研究開発を展開しています。

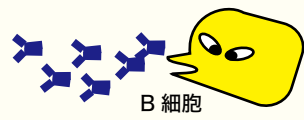
写真説明：[左] 最先端感染症研究棟 - 微研研究室とBIKEN次世代ワクチン協働研究所が入居する [中央] 微生物病研究所本館 [右] 融合型生命科学研究所棟 - 微研研究室と微研財団が入居する

そもそもワクチンとは？

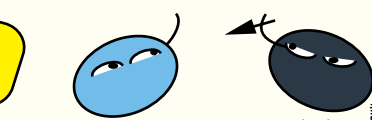
感染症の予防策

感染症をひきおこす病原体の毒性を弱めたり、無毒化したもので、病原体が感染したときにおける免疫反応を人工的にひきおこして病気に対する抵抗力を生み出します。いわば生体に備わる免疫系を利用した感染症に対する予防策です。

私たちのからだを守る
免疫細胞



B細胞



ヘルパーT細胞



キラーT細胞

病原体侵入は防げない

ワクチンは細菌やウイルスが私達の体に侵入することを防ぐものではありません。ワクチン摂取により病原体が侵入してもすばやく免疫システムがすばやく機能し、病原体をすみやかに排除して発熱などの症状の発症を予防する効果があります。

良いワクチンとは？

ワクチンによってひきおこされる人工的な免疫反応を、実際に病原体が感染したときにおける免疫反応にいかに近づけるかがキーとなります。免疫反応のひきおこし方によっては副反応がおきることもあります。現在、より有効で安全なワクチンの開発にむけた研究開発が進められています。

詳しくは微研財団ウェブサイトへ！
<http://www.biken.or.jp>

一般財団法人阪大微生物病研究会

微研財団は、微生物病研究所における研究成果を広く社会に還元すべく設立されました。現在は、水痘ワクチンを始め、インフルエンザワクチンや麻疹・風しん混合ワクチンなど多くのワクチンを製造しています。また、若手研究者育成のための谷口奨学金制度や、大阪大学を始めとする関連機関への研究助成を通じて、感染症・免疫分野の学術研究の助成・奨励と科学技術の発展に寄与しています。



微生物病研究所発のワクチン



麻疹ワクチン 奥野 良臣

元微生物病研究所麻疹部門教授
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

1954年	麻疹ウイルスを単離
1960年	麻疹生ワクチン開発

SPF (Specific Pathogen Free) ニワトリの孵化卵を用いたワクチン製造としては世界初。この製法は現在も用いられている。

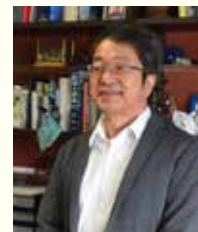


マラリアワクチン 堀井 俊宏

微生物病研究所分子原虫学分野教授
米国留学時マラリアワクチンの抗原となり得るSERA-35に出会う

2005年	日本国内において治験開始 治験用製剤は微研財団が製造
2013年	アフリカウガンダで治験開始 6-20歳の若年層で72%の予防効果を確認

その後新規アジュバントを開発、現在南アフリカブルキナファソにおいて治験が進行中である。



水痘ワクチン 高橋 理明

元微生物病研究所麻疹部門教授
長男の水痘発症をきっかけにワクチン開発に着手

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 (微研財団)

現在の水痘ワクチンは微研財団が製造、田辺三菱製薬・武田薬品工業が販売している。

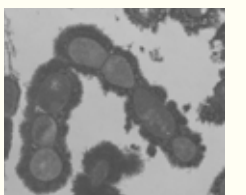


肺炎球菌ワクチン

大石和徳（現国立感染症研究所）、明田幸宏、朴貞玉らのグループが、肺炎球菌の表層に存在するPspAというタンパク質を抗原として、肺炎球菌に対して防御能を誘導できることを確認

2012年	大阪大学として「肺炎球菌表面タンパク質Aを含む肺炎球菌ワクチン」特許出願
2015年	微研財団とライセンス契約締結

2018年の臨床試験開始を目指し研究開発を行っている。

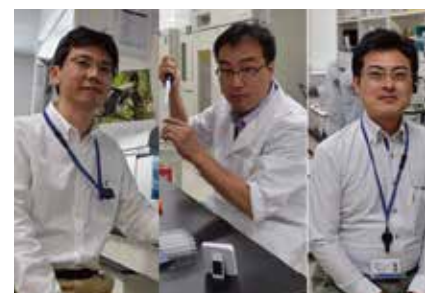


肺炎球菌の電子顕微鏡像

次世代のワクチン開発

BIKEN 次世代ワクチン開発協働研究所

BIKEN 次世代ワクチン開発協働研究所は、微研財団と微生物病研究所の連携による協働研究所として2014年10月に設立されました。ワクチン動態プロジェクト、ワクチン創成プロジェクト、粘膜ワクチンプロジェクトの3つのプロジェクトから構成され、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を推進しています。



ワクチン動態 P 青枝大貴
ワクチン創成 P 吉岡靖雄
粘膜ワクチン P 佐藤慎太郎

研究成果① 英国 Nature Communications 誌に 2016 年 5 月に掲載

C 型肝炎ウイルスが私たちの肝臓で増えるには？

C 型肝炎ウイルス (HCV) は、世界で 2 億人も感染者が存在し、脂肪肝や肝繊維化、肝ガンなどの原因となるウイルスです。実はウイルスは、我々の細胞がもつタンパク質を「ちゃっかり」利用して私たちの細胞の中で増えるのです。C 型肝炎ウイルスが我々の細胞内システムをいかに巧妙に利用しているか、今回の研究を中心的に進めた分子ウイルス分野（松浦善治教授）岡本 徹助教に詳細を伺いました。



ウイルスは、タンパク質の殻とその殻の中の核酸、という極めて単純な構造からできており、自身だけでは増殖できず、感染した宿主の細胞のシステムを利用して自己複製します。今回の研究では、C 型肝炎ウイルスは、我々の細胞内にある SPP とよばれるタンパク質によって切断されないと全く増えることができない、という興味深い特徴が明らかになりました。

岡本助教（写真）：

SPP は、私たちの細胞内に普通にある酵素で、いろいろなタンパク質を切断する機能を持っています。通常は細胞内の他のタンパク質を切断していますが、C 型肝炎ウイルスの殻となるコアタンパク質も切断する（※1）ことが分かっていました。しかしこれがどのような意味を持つのか、詳細はまだよくわかっていませんでした。

ウイルスのコアタンパク質が SPP に切断されることがどういう意味を持つのか調べるために、まず私たちは、SPP の働きをとめる薬剤、SPP 阻害剤を見つけました。そしてこの SPP 阻害剤を細胞にかけ、C 型肝炎ウイルスのコアタンパク質が切断されないようにした場合どうか実験を行いました。すると驚いたことに、SPP 阻害剤を細胞にかけると、何故かウイルスのコアタンパク質が細胞からなくなってしまうのです。SPP 阻害剤をかけるとコアタンパクが切られないわけですから、切断されないコアタンパクが溜まることはあってもなくなるはずはないと思い、何度も実験を繰り返しました。でもやはりコアタンパク質がなくなるのは真実でした。

■ SPP 阻害剤によりコアタンパク質もウイルスもなくなる？

岡本助教：

では、切断されないコアタンパク質は何故なくなってしまうのでしょうか。それを明らかにしようと研究を進めたところ、TRC8 というタンパク質が切断されないコアタンパク質を即座に分解してしまうことをつきとめました。

つまり、SPP がコアタンパク質を切断しなければ、コアタンパク質は TRC8 によって速やかに分解されてしま

ます。この状況下では、ウイルス粒子はほとんど産生されず、C 型肝炎ウイルスは増殖できないことがわかりました。さらに、ウイルスがいなくてもコアタンパク質だけでインスリン耐性や脂肪肝などの病原性があるのですが、SPP の働きを止めてコアタンパク質が切断されないようにするとコアタンパク質は速やかに分解されるため、これらの症状が改善されることもわかりました。

■ C 型肝炎治療薬としての SPP 阻害剤の可能性

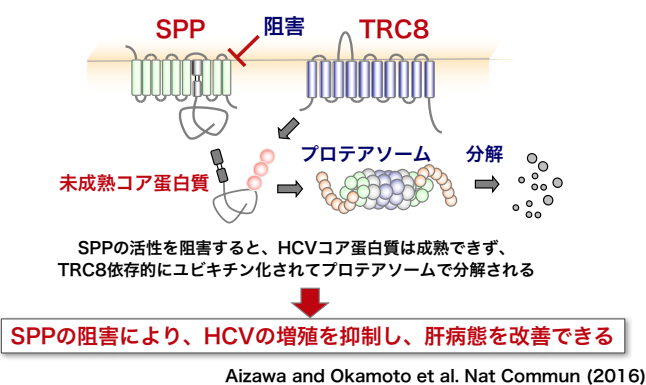
今回の結果から、SPP の働きを止めればウイルスは増殖しない上に、病原性も低くなることがわかりました。つまり SPP 阻害剤は、肝臓における病態の発症を軽減できる薬になることが期待されます。

岡本助教：

実際に SPP 阻害剤を細胞にかけると、C 型肝炎ウイルスの粒子産生が著しく減少していました。また、ウイルスのコアタンパク質を発現する遺伝子改変マウスはインスリン抵抗性や脂肪肝などの症状が SPP 阻害剤を飲ませることで改善することも確認しています。研究が進めば、C 型肝炎ウイルスに対抗する薬剤としてこの阻害剤を活用できるかもしれません。C 型肝炎ウイルスに対しては、ウイルスの複製酵素を標的とした有効な抗ウイルス剤が開発されていますが、ウイルスは変異が激しく、ウイルスのタンパク質を標的にした薬剤は耐性ウイルスが出現しやすい傾向にあります。今回は宿主である我々のタンパク質をターゲットとしており、耐性ウイルスの出にくい創薬標的となり得るでしょう。

ウイルスが巧妙に我々の細胞システムを利用して増殖するさまは、ウイルスは我々よりも我々の細胞のことをよく知っているかのようです。つまり、ウイルスの理解はすなわち我々自身の細胞の理解に直結するのです。今後の研究の展開が楽しみです。

（※1）コアタンパク質切断
C 型肝炎ウイルスが細胞内に侵入すると、約 3000 アミノ酸からなる巨大な前駆タンパク質が作られ、この巨大タンパク質が切断されてウイルスを構成する様々なタンパク質ができる。コアタンパク質は前駆タンパク質の端の部分にあり、SPP によって切断されて成熟コアタンパク質となります。



研究成果② 米国 Proc Natl Acad USA 誌に 2016 年 7 月に掲載

精巣に多く発現する遺伝子なのに生殖に関係なし？

タイトルを見て、「生殖に関係ないなら一体何の意味が？」と思われた方がいるかもしれません。実は「関係ない」という情報が役に立つこともあるのです。今回は遺伝子機能解析分野（伊川正人教授）からの「生殖に関係ない遺伝子群」についての研究報告です。研究を中心的にすすめた、藤原祥高助教、宮田治彦助教、Julio M. Castaneda 研究員に詳細を伺いました。

通常、生物学研究では機能を明らかにしたい遺伝子について、分子生物学的・生化学的解析を経た上で、生体での機能を確認すべく遺伝子改変マウスを作製する、という流れで研究が進められます。これに対し、遺伝子機能解析分野（以下伊川研）では独特の戦略で研究を進めています。

藤原助教（写真右）：

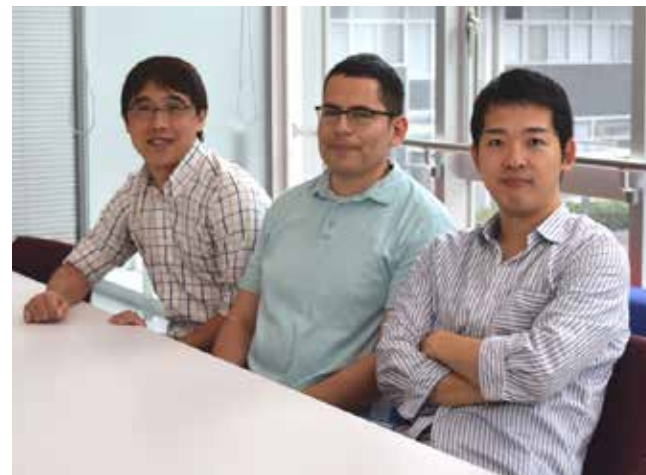
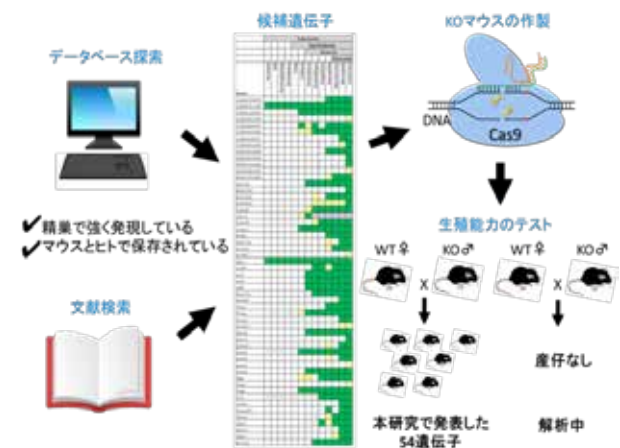
伊川研では、遺伝子改変マウスを用いて生殖メカニズムを明らかにする研究を行っています。つまり、マウスがいないと研究が始まらない、といっても過言ではありません。これまでに遺伝子改変マウスの作製について、たくさんのノウハウや研究成果を蓄積してきました。特に 2010 年から熊本大学・東京大学・大阪大学の 3 大学で網羅的ノックアウトマウス作製プロジェクトが始まり、宮田さん（写真左）や伊川研の皆でたくさんのノックアウトマウスを作製してきました。ところが、作っても作っても生殖機能に障害が現れるノックアウトマウスは、なかなか見つけれず、結局のところ生殖能力に大切な遺伝子は 3 割程度でした。

生殖に大切だとわかった遺伝子については現在解析を進めていますので、近いうちに論文として発表する予定です。しかし、生殖能力に障害の見られなかった残りの 7 割近くの遺伝子については、これ以上データをとることもないまま論文発表することもあります。このままでは世界のどこかで何も知らずに、われわれと同じ遺伝子のノックアウトマウスを作製する研究者が出てくるかもしれません。これでは、研究に費やすコストや時間の無駄を生み出すことになるのではないかと常々考えていました。

■ 「関係ないこと」を公表して研究の無駄を省く

藤原助教：

今回の論文では、ノックアウトしても生殖能力に影響のなかった遺伝子が 54 個あることを発表しました。つまり、これらの遺伝子に興味のある研究者には「これから新たにノックアウトマウスを作製する必要がない」というメッセージも含まれており、前述のような無駄が避けられ研究コミュニティへの貢献にもなると考えています。



■ 新たなゲノム編集技術を用いたアプローチ

宮田助教（写真左）：

さらに、今回は途中から CRISPR/Cas9 システム（※1）という画期的なゲノム編集技術を採用し、遺伝子改変マウスを作製しました。この方法は年単位で何百万円も費用のかかる従来の遺伝子改変マウス作製方法に比べ、数ヶ月という短い期間に低コストでマウスを作製することができます。つまり研究対象の遺伝子について、通常のように分子生物学的・生化学的な実験に大きな費用と時間をかけてからモデル動物を作製するのではなく、まず動物モデルで生体での重要性を確認してから研究を進めることができます。このアプローチはコストと時間の大きな節約になります。

本研究は、大阪大学の国際共同研究推進プログラムの支援を受け、米国バイラー医科大学との共同研究で行われました。Castaneda 研究員（写真中央）は、この研究をきっかけに伊川研に参加し宮田助教とともに今回の論文も執筆しています。

Castaneda 研究員（写真中央）：

論文執筆にあたっては、時差を大いに活用しました。米国の夜が日本の朝ですので、米国から原稿をメールで送ると、翌朝には宮田助教から返事が返ってきました。つまり、24 時間体制で仕事が進み、論文執筆も効率良くできました。

今回の研究における、「精巣にあって生殖に関係がない遺伝子が予想外に多い」という事実は、意外性という科学的面白さに加え、研究コミュニティにとって重要な情報となります。短期間に低コストで遺伝子改変マウスを作製できる技術を採用した研究アプローチに加え、本研究成果が世界中の研究者が効率的に研究を進めるためにも役立てられ、不妊症の原因究明など生殖学研究をはじめ、多くの生物学研究に躍進をもたらすことが期待されます。

（※1）CRISPR/Cas9 システム
遺伝子改変技術の 1 つ。微生物の適応免疫システムとして発見された。Cas9 という酵素が DNA を切断しゲノムが編集される。

微研 News Update

松浦所長が東大医科学研究所主催ラブラボ 2016 で講演



松浦教授の講演タイトルは「ウイルスと生きる」。C型肝炎ウイルスをはじめ、B型肝炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、パキウイルスなど様々なウイルスを研究してきた松浦教授ならではの講演です。松浦教授は2016年12月27日に微生物病研究所で開催予定の高校生向けイベントでも講演予定です（詳細は微生物病研究所ウェブサイトでお知らせします）。



あわじしま感染症・免疫フォーラムを開催しました

あわじしま感染症・免疫フォーラムは「宿主・病原体相互作用」に焦点を絞りつつ、細菌学、寄生虫学、ウイルス学、免疫学のそれぞれの研究者が分野の垣根を越えて語り合う場として、2001年から開催されています。

15回目となる今年は9月6日-9日に淡路夢舞台国際会議場において、京都大学ウイルス研究所藤田尚志教授を会長として開催されました。211人が参加し、活発な議論が行われました。このような研究者同士の交流を通じて、感染症・免疫学分野の活性化が期待されます。



谷口海外留学生が来日しました

微生物病研究所が2014年度に創設した外国人留学生奨学支援事業による留学生（谷口海外留学生）2名が10月にインドネシアから来日しました。半年間日本語の習得など準備期間を経て2017年4月から大学院生として本格的な研究生活が始まります。

本事業は、近隣諸国から優秀な学生・院生を招致し、独立した研究者になるまで育成することを目的とした制度です。特に優秀な学生には、大学院を修了後も微生物病研究所でのポジションを提供するというユニークな特徴があります。今回来日した2名を含む大学院生5名が現在この制度により支援を受け、微研での研究を行っています。

写真左より：微研企画室堀田さん（留学生事業担当）、谷口海外留学生 Hendra Saputra Ismanto さん（バンドン工科大学薬学部出身）、同 Dendi Krisna Nugraha さん（バンドン工科大学生命理工学部出身）、松浦所長、今回の留学生受け入れに関わる堀田教授、飯田教授、岡田副所長、目加田教授



ご支援のお願い

～あなたのサポートが微研における研究の助けになります～

微生物病研究所は1934年の創設以来、感染症や病原体、免疫学、腫瘍学における研究を推進し、新たな病原体の発見や病原体による発症のメカニズム、ワクチンの開発やがん遺伝子の発見など、生命科学分野において大きく貢献してきました。また、国内外における研究人材の育成や、国立大学共同利用・共同研究拠点として研究者の要請に応える設備・施設としても機能しています。微生物病研究所では、このような取り組みを進展させ、教育研究活動のさらなる充実を図るため、今般、「感染症研究・対策・人材育成支援事業」基金を、大阪大学未来基金に立ち上げました。何卒、本事業の趣旨にご賛同いただき、ご支援を賜りますようよろしくお願いいたします。

寄付金の活用プラン

- 海外研究拠点での研究活動支援
- 微生物病研究所に所属する学生への奨学金、海外派遣、留学支援
- 微生物病研究所で研究を志す海外からの留学生への支援
- わが国の臨床医、医学生を対象とした熱帯感染症実地研修支援
- 社会人を対象とした感染症等に関する講演会・公開講座開催支援

【ご寄付の方法】

クレジットカード、銀行振込、コンビニ振込をご利用いただけます。

詳しくは大阪大学未来基金サイトから。

https://www.miraikikin.osaka-u.ac.jp/foundation/?donate_purpose=45

大阪大学未来基金 微研

検索

【ご寄付いただいた方には】

- 大阪大学総長から感謝状贈呈
- 大阪大学総長主宰の意見交換会「大阪大学感謝の集い」にご招待
- 累計50万円以上のご寄付をいただいた方は、ご芳名をプレートに記し大阪大学中之島センターに掲示
- 所得税・住民税など税法上の優遇措置があります（詳しくは大阪大学未来基金ウェブサイトをご参照ください）



高校生のための

WinterSchool @微研

微研

検索

2016年 12月27日<火>

場所: 大阪大学微生物病研究所 11:00~16:00(10:30受付開始)

参加費
無料

定額
500円

お申し込み方法

- 1~5を記載の上、メールまたは往復ハガキを下記お問い合わせ先までお送りください。
 - 1 お名前 2 住所 3 電話番号 4 メールアドレス(あれば)
 - 5 高校名・学年
- 1件につき2名様までお申込みいただけます。

お申込み後1週間以内に大阪大学微生物病研究所広報室から参加決定のご連絡をいたします。
参加決定のお知らせをもって受付完了とさせていただきます。
連絡がない場合はお問い合わせください。
お申し込みが定員に達しましたら受付を終了させていただきますのでご了承ください。
受付終了のご案内は大阪大学微生物病研究所ウェブサイトに掲載します。

お問い合わせ先

〒565-0871
大阪府吹田市山田丘3-1
大阪大学微生物病研究所広報室
Tel: 06-6879-8357
Email: biken-pr@biken.osaka-u.ac.jp

このセミナーは、
大阪大学微生物病研究所
特定微生物共同研究拠点募集
および感染症研究国際展開
戦略プログラム(J-OIRID)
のアウトリーチ活動です。

プログラム

11:00 ▶ごあいさつ

大阪大学微生物病研究所広報室 高倉 伸幸

11:15-12:00 ▶病原体を見よう!

【ブース展示】 大阪大学微生物病研究所分子ウイルス分野 新澤 直明

▶血管形成のダイナミクス

大阪大学微生物病研究所感染症分野 木戸屋 浩康

▶ワクチンのヒミツ

〜カラダを守る免疫のチカラ〜

(財)大阪微生物病研究会

12:00-13:00 ▶Lunch

※各自ご準備ください。また、微生物病研究所内にコンビニエンスストアが併設されています。

13:00-16:00 ▶「ウイルスと生きる」

【講演】 大阪大学微生物病研究所分子ウイルス分野 松浦 善治

▶「マラリアを根絶してみませんか」

京都大学医学部感染症学講座 金子 雄

▶「結核-終わらない脅威」

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
バイオセキュリティ部門 鈴木 正彦

▶「ウイルスの膜のお話し」

東京大学医科学研究所ウイルス感染症分野 川口 翠

Osaka University
RIMD
Research Institute for Microbial Diseases
国立大学法人 大阪大学
微生物病研究所

主催:
大阪大学微生物病研究所

共催:
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
(財)大阪微生物病研究会・感染症教育拠点連合
新学術領域「ネオウイルス学」

協力:
大阪大学21世紀館



編集
後記

微研ニュースレター創刊号です。本号では、ワクチン開発の歴史を特集、また、研究成果として分子ウイルス分野・遺伝子機能解析野からの研究を紹介しました。これからも微生物病研究所の活動をより多くの皆様に紹介してまいります。最後に、お忙しい中原稿作成にご協力いただいた皆様に厚く御礼申し上げます。(大阪大学微生物病研究所広報室 中込咲綾)