



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参照ください）



微研 NEWSLETTER

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

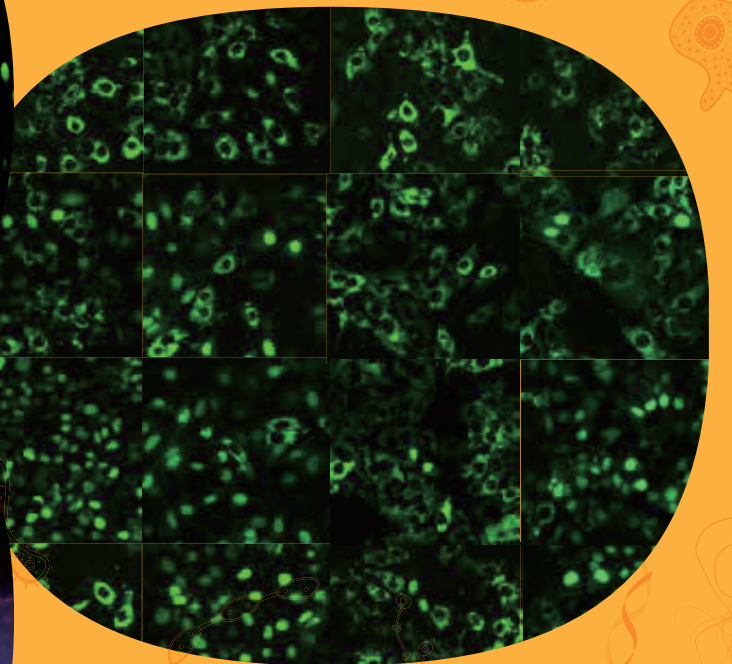
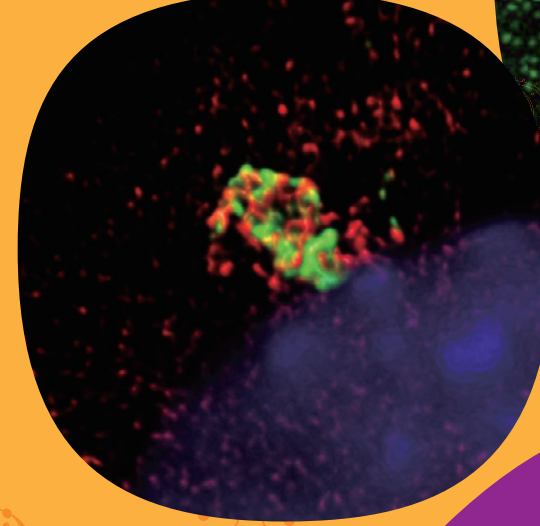
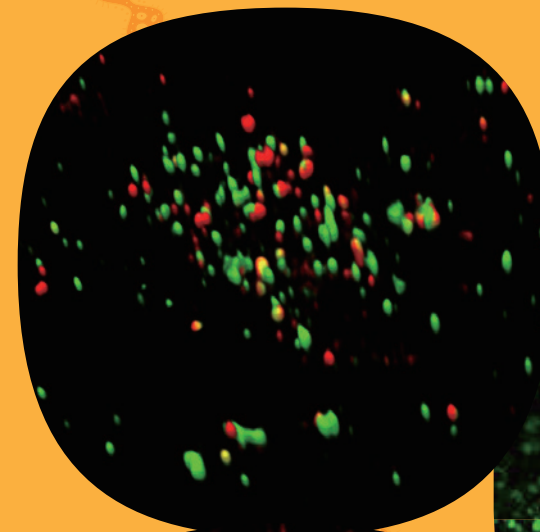


2017

Vol. 04
Autum

微研NEWSLETTERとは…

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

02 【特集】 がん研究最前線@微研

04 【研究成果1】 C型肝炎ウイルスはどのようにして増えるのか？

05 【研究成果2】 抗病原体分子をバランス良く配置して免疫反応を効率化！

06 【RIMDニュース】 ■中学生・高校生対象イベントを開催

■あわじしま感染症・免疫フォーラムを開催

■谷口海外留学生が来日

07 編集後記

がん研究最前線@RIMD

Cancer research frontline @ RIMD

微生物病研究所なのにがん研究？

Why

がんの原因は何か？化学物質説やウイルス説など、様々な研究者がその原因究明にむけて切磋琢磨してきました。現在では、発がん性の化学物質やウイルスなどは遺伝子の変異を引き起こし、細胞のがん化の原因となることが分かっています。

微生物病研究所では、発がん性の微生物研究に端を発し、これまで優れた研究成果と人材を輩出してがん研究を牽引してきました。現在は微生物由来のがんのみならず、細胞は何故がん化するのか、その原因と我々のからだとの関わりを明らかにすべく研究を進めています。

What

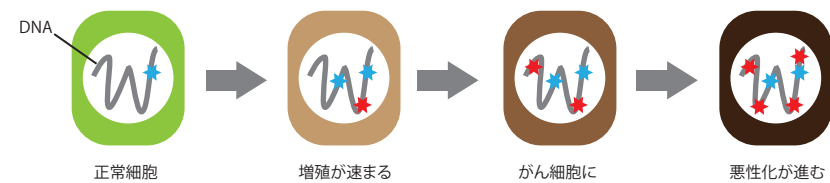
そもそも「がん」とは何か？-自己犠牲の法則に従う細胞社会-

細胞に複数の遺伝子変異が蓄積し、さらに環境要因など+αのファクターが重なることで「がん化」が起こります。更に変異が蓄積されると「悪性化」がすすみ、他の組織、臓器へと浸潤・転移していきます。

遺伝子変異と細胞のがん化イメージ

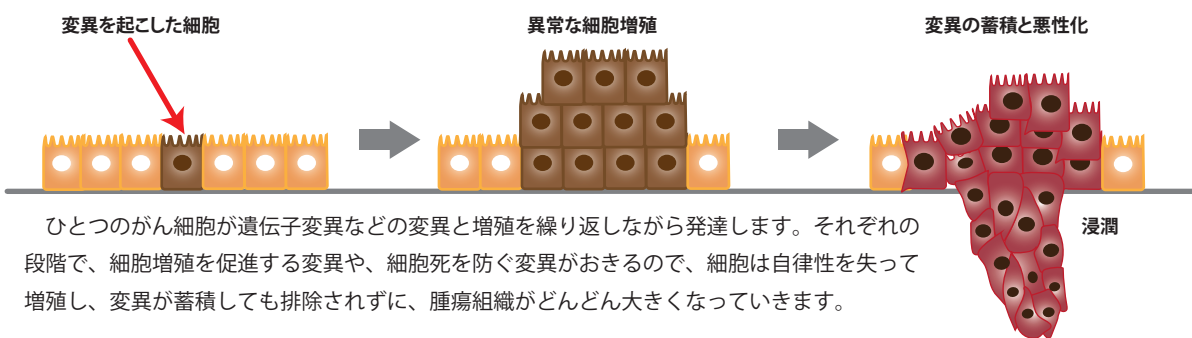
★ がんに関係しない遺伝子変異

★ がんの発生や進展に関係する遺伝子変異



適者生存の生態系とは異なり、私たちの細胞社会は自己犠牲の法則に従い秩序を保っています。例えば、病原体が感染したり、異常が蓄積して組織維持ができなくなった細胞は、自ら免疫系の細胞に排除されるよう信号をだしたり、アポトーシス（細胞の自死）を始動し消滅する道を選びます。また、組織・器官を構成する細胞たちは、細胞同士が様々な手段でコミュニケーションをとりながら恒常性を維持しています。

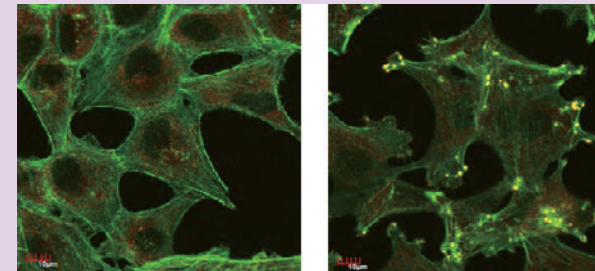
この自己犠牲と協調の社会に反する特質を持つ「迷惑な細胞」が「がん化した細胞」といえます。つまり、がん細胞とは、異常があるにも関わらず、組織秩序を見出して無制限に増殖し、更に別のテリトリーまで侵略していく性質を持った細胞なのです。



ひとつのがん細胞が遺伝子変異などの変異と増殖を繰り返しながら発達します。それぞれの段階で、細胞増殖を促進する変異や、細胞死を防ぐ変異がおきるので、細胞は自律性を失って増殖し、変異が蓄積しても排除されずに、腫瘍組織がどんどん大きくなっていきます。

細胞のがん化とがん遺伝子

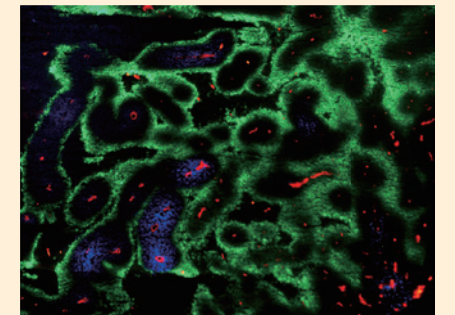
がん遺伝子とは、正常な状態では細胞内で重要な役割を果たしているのに、変異が入って制御が効かなくなると細胞をがん化させる遺伝子のことです。発癌制御研究分野では、がん遺伝子のひとつである Src に注目して、研究を進めています。



Src は細胞の増殖や運動に関係する遺伝子ですが、何らかの理由により Src の制御が破綻すると、細胞のがん化し、さらには悪性化してしまいます。培養細胞で Src を異常に活性化させると細胞の形が変わり、運動能力が亢進（こうしん）してがん細胞のような性質に変化します。発癌制御研究分野では Src による発がん、悪性化のメカニズムを明らかにすべく研究を進めています。

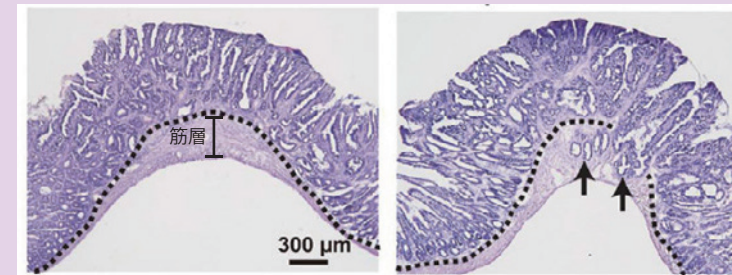
がんと血管

がん組織には血管が新生しますが、この血管は「腫瘍血管」と呼ばれる異常な血管です。写真は、腫瘍組織の血管を赤色で可視化しています。緑は低酸素状態を検出する薬品です。腫瘍血管の周りが低酸素状態になっており、血管から注入した薬剤（青）が一部にしか分布していません。つまりこの写真から、腫瘍血管が酸素や薬剤などを正常に運搬できていないことがわかります。このような血管では、抗がん剤や、がん細胞を殺す免疫細胞が届かず、がんの悪性化が進みがん組織は更に拡大してしまいます。情報伝達分野では、腫瘍血管の正常化によるがんの治療法開発を目指して研究を展開しています。



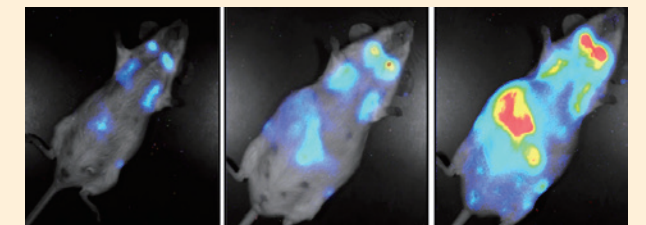
がんの悪性化を引き起こすメカニズム

腸の組織では上皮細胞は上皮層に、筋細胞は筋層にと住み分けられています。しかし、細胞のがん化し、更に悪性化すると、本来の上皮層から逸脱し、筋層に浸潤したがんになっています（右写真真印）。細胞制御分野では、がん細胞がいかにして本来あるべきテリトリーを離脱し、他の組織に浸潤していくのかを明らかにすべく研究を進めています。



細胞老化とがん

私たちの細胞には、修復不可能なほど異常が蓄積した場合、不可逆的に細胞周期をとめてそれ以上分裂・増殖できない状態になる「細胞老化」という機構が備わっています。異常な細胞がそれ以上増えないので、細胞のがん化は抑制されます。しかし一方で細胞老化は、その細胞自身のがん化は抑制しますが、炎症性のサイトカインなどを大量に放出する現象を伴い、周囲の細胞をがん化してしまうのです。この細胞老化を制御できれば疾患を予防・治療できるかもしれません。遺伝子生物学分野では、細胞老化と疾患との発症の関連性について、研究を進めています。



細胞老化を起こした細胞が光るように遺伝子を改変したマウス。月齢が進むとともに細胞老化を起こした細胞が増えているのがわかる。

がんは修復不可能なほどの異常が蓄積しているとはいえ、もともと正常な細胞・組織です。つまり、がんの異常の研究は、正常な細胞の理解にも通じます。故に、がん研究の成果は、病気としての「がん」だけでなく、広く細胞生物学、医科学分野に大きな恩恵をもたらしてきました。がん研究は、生物学・医学にとって極めて重要な意味を持つ研究分野なのです。



C型肝炎ウイルスは どのようにして増えるのか？

肝臓以外で増えるC型肝炎ウイルスの
増殖機構を明らかに

感染機構研究部門 分子ウイルス分野

小野 慎子 研究員

2017年5月PLoS Pathogens誌に掲載

C型肝炎ウイルス（HCV）は、肝硬変や肝細胞癌の主要な原因ウイルスです。ところが最近では、肝臓以外の臓器や組織にも病変を引き起こすことが知られてきています。今回は、HCVが肝臓以外の組織で増える機構を明らかにした研究報告について、中心的に研究をすすめた小野慎子特任研究員にお話を伺いました。

分子ウイルス分野（松浦研）ではHCVやHBV（B型肝炎ウイルス）など、ウイルスの研究を主に行っていますね。

はい、私たちはHCVなどのウイルスが、どのように感染し、増殖するのかを研究しています。HCVは主に肝臓に感染し、C型肝炎や肝臓がんの原因となります。松浦研では、HCVがなぜ肝臓に選択的に感染し、増殖するのか、ウイルス側と宿主側の因子両方に着目して研究を行っています。ところが以前から、「肝外病変」といって、肝臓以外の病気でも症状がみられる症例が報告されています。実際私たちも、肝臓の細胞以外の細胞で増えるウイルスを見つけました。

今回の研究では、肝外組織で増えるウイルスが、通常のウイルスとどう違うのか明らかにしました。

実際どのように違ったのでしょうか。

HCVが肝臓でしか増えないのは、肝臓にのみ存在するmiR-122（※1）という因子がないと増えないからです。miR-122がないと、ウイルスは細胞に侵入しても増殖はしません。しかし、肝外組織で増えるウイルスは、遺伝子配列の一部に変異があって、miR-122がなくてもよく増えることができるのです。

肝外組織でも増えるウイルスに、どのような遺伝子変異があるか明らかにしたのですね。

そうです。ところが、私たちがその変異を見つけたすぐ後に、同じ変異を見つけたという研究報告が先に論文として発表されてしまったのです。既に発表されてしまった発見は新規性がなくなりますので、後から論文としての発表は難しくなります。追加データや新たな事実など様々な方向性を検討しました。

とても苦労しましたが、なんとか、その変異があることで何が起きているのか、より詳細なメカニズムを明らかにしたり、肝外組織で増えるウイルスで、既に見つかった遺伝子変異とは別の変異をもつウイルスを見つけることができました。

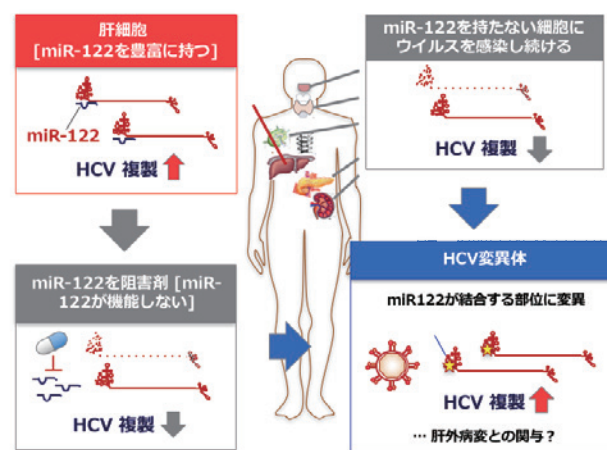
また、今回見つけた変異は研究用のウイルスを培養細胞で増やした人工の環境でおこる現象でしたが、なんと、肝外病変を起こす臨床検体でも同じ変異が見つかったのです。実験環境と実際の患者さ

んとで同じ変異が見つかったことは、とても重要な知見で、この論文のキーとなる結果でした。と、同時に、新たなデータを追加したことによって、とてもとても長い論文になりました（苦笑）。

この研究の今後の発展は？

先に述べた肝臓にしかない miR-122 以外のマイクロ RNA にも着目し、ウイルスの肝臓特異性の研究を行っています。さらに、変異ウイルスが肝外病変をひきおこす詳細なメカニズムについても研究を進めています。

※1)miR-122 (microRNA-122)
マイクロ RNA とは、21～23 塩基の翻訳されない短い RNA。ターゲットとなる mRNA に結合し、遺伝子発現を制御する。miR-122 は肝臓に存在するマイクロ RNA の 7 割を占めるが、肝臓以外の組織ではほとんど発現していない。



小野研究員によると、この研究を進めるにあたり、所内の研究者の様々な助言や指導がとても助けになり、「自分ひとりだけでは達成できなかった」そうです。

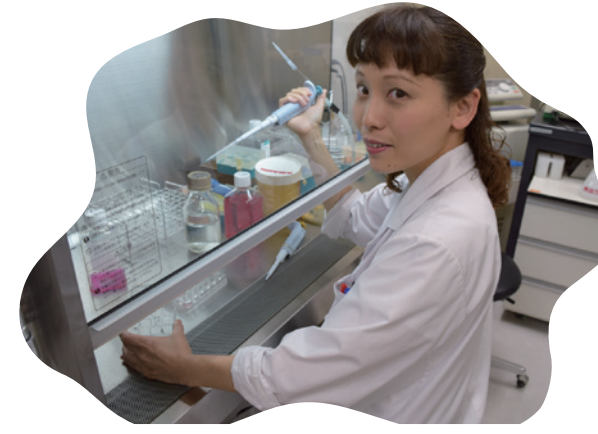
この研究は、感染症学や免疫学の最先端をはる研究者が集う微研の研究環境ならではの研究であるとも言えるでしょう。

抗病原体分子を バランス良く配置して 免疫反応を効率化！

感染機構研究部門 感染病態分野

笹井 美和 准教授

2017年6月Nature Immunology誌に掲載



細菌や寄生虫などの病原体の中には、細胞の中に侵入した際、特殊な膜（病原体含有膜）で囲まれた構造物を作り、その中で増殖するものがあります。これらの病原体に対して細胞は、その病原体含有膜を破壊し病原体を排除するための経路を発動させます。今回は、細胞が効率よく病原体含有膜を破壊するための分子メカニズムを明らかにした研究報告です。中心的に研究を進めた笹井美和准教授に話を伺いました。

感染病態分野（以下山本研）では、トキソプラズマ原虫をモデルに、病原体の感染機構と、病原体感染に対する宿主の免疫応答メカニズムを研究していますね。

2012年に、細胞はトキソプラズマ原虫がつくる寄生胞を、GTPaseというタンパク質によって破壊して病原体感染に対抗している、という研究報告を出されています。今回は、細胞がこのGTPaseを細胞内に均一に配置して病原体を効率よく排除していることと、その分子メカニズムを明らかにした研究成果ですね。この写真（写真1）がまさにそれを物語っているかのようです。

そうです、この写真はとても気に入っています。これはGTPase（緑）とGate-16というタンパク質（赤）の細胞内での局在を示した写真です。正常な細胞（写真1）ではGTPaseがドット状に細胞内に均一に分散し、「遍」在しているのがわかります。GTPaseが細胞内に均一に存在するので、病原体がどこから侵入してきても、すぐに寄生胞に集積して破壊することができるのです。

これに対し、Gate-16というタンパク質に変異があると、GTPaseが凝集してしまい、細胞内に分散せず「偏」在してしまいます（写真2）。GTPaseが効率よく寄生胞に集まることが出来ず、寄生胞を破壊する能力が落ちて、病原体が増殖し続けてしまうのです。

写真1)

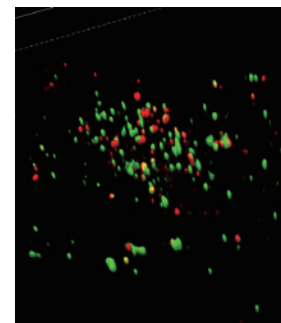
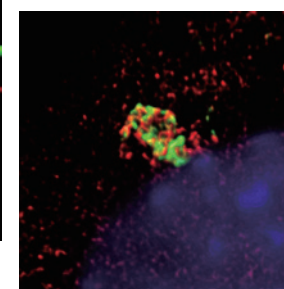


写真2)



GTPaseが細胞内に正しく局在するためには、Gate-16というタンパク質が必要なのですね。

写真1ではGTPaseがドット状に見えますので、何らかの小胞様の構造上にあると考えられます。Gate-16は、細胞内でGTPaseを含む小胞の配置に関わっていると考えています。

この研究では、細胞がタンパク質の配置を制御して、病原体に効率よく対抗できるシステムを構築していること明らかにしました。タンパク質の局在が免疫応答に直接関与するという、とても興味深い生命現象を見出した研究成果とも言えます。

非常に興味深い研究成果ですが、論文掲載まで長い道のりだったそうですね。

2016年に初めて論文投稿をしてから、なかなか雑誌に掲載を受理されず、とても苦労しました。そんな時、ある先生から論文の文章や理論展開を変えるよう助言をいただきました。タイトルや文章の言葉選びや表現のちょっとした違いで、読み手の印象は大きく変わります。また、追加すべきデータや、それらのデータを見せる順番など、その他さまざまなコツをアドバイスしていただき、改めて再投稿したところ、すんなり受理され、論文掲載が決まりました。

論文は他の人に読んでもらうものなので「面白いことを見つけたということ」をいかに分かってもらうか、その表現力も大切な要素のひとつです。この表現力や人とのコミュニケーション能力も、研究者としてとても大切な能力といえるでしょう。

研究室にこもっているだけでは論文は出ないと思います。人とやり取りによって、自分の知見や研究の範囲を広げることとても大切なことだし、そのつながりが共同研究に発展するなど、研究の新たな展開にもつながります。

山本研では、トキソプラズマ原虫の感染機構について研究を行っていますが、トキソプラズマ原虫はモデルの一つであり、「病原体と宿主間の相互作用」を明らかにすべく研究を展開しています。若く少数精鋭の山本研、今後は広い分野での更なる発展が期待されます。

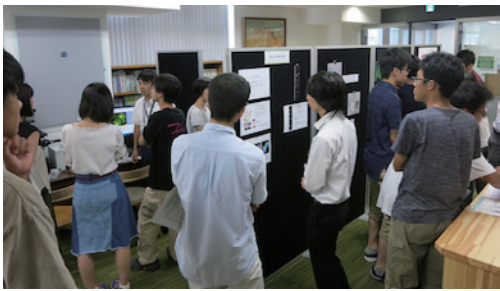
中学生・高校生対象イベントを開催

8/4に中学生対象のサマーセミナー「マラリア原虫の研究からワクチン開発へ～顕微鏡でマラリア原虫を見てみよう!」を、8/17に高校生対象の写真展+ワークショップ「顕微鏡で見るがん細胞 ～がんの謎を探る」を開催しました。

参加された皆さんは熱心に研究者の講義や説明に耳を傾けていました。何年後には、今回の参加者が大阪大学で研究をしている姿が見られるかもしれません。



中学生対象サマーセミナーの様子。
赤血球の中で増殖するマラリア原虫を顕微鏡で観察。

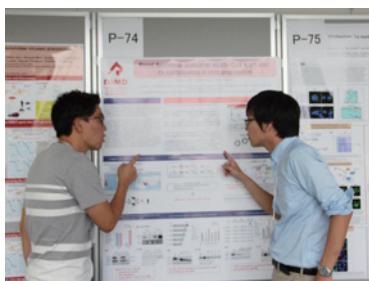


高校生対象のイベントでの写真展。
色とりどりに染色された細胞・組織の顕微鏡写真を展示。

あわじしま感染症・免疫フォーラムを開催

9月5日(火)～9月8日(金)まで第16回あわじしま感染症・免疫フォーラムを開催し、4日間にわたり世界各国より、190名にご参加をいただきました。初日はトレーニングコースからスタート。2日目と3日目は、ポスターセッションも開催され、会場のみならず、多くの質問が飛び交い、熱い議論が繰り広げられました。フォーラム後のお楽しみ、ディナーパーティーでは世代・国籍を超えた交流が深まりました。

来年度のフォーラムは2018年9月4日(火)～7日(金)の日程で、同じく淡路夢舞台国際会議場で開催する予定です。大会長は金子修教授(長崎大学熱帯医学研究所)です。



谷口海外留学生が来日

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7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。



写真右から Fitriana Nur Rahmawati さん、インドネシア大学医学部出身出身 Dhira Saraswati Anggramukti さん、バンドン工科大学生命理工学部出身

Information

編集後記

微研 Newsletter 第四号は微研におけるがん研究特集と、分子ウイルス分野・感染症態分野からの研究報告を紹介しました。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。(広報室 中込咲綾)

微生物病研究所では2017年4月にホームページをリニューアルしました。微研における研究成果、活動の紹介はもちろん、新コーナーとして、広く皆様に微研を知っていただくためのページ「微研!探検!」を公開しています。研究所の概要や、研究所内の様子が掲載されていますので、どうぞ皆様微研をバーチャル訪問してくださいませ。
<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/about/tanken/>



歴史ページも好評です。
微生物病研究所は、1934年に篤志家の寄付により設立されました。その他83年の歴史がひと目でまるわかり。是非御覧ください。
<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/about/history/>

「微研!探検!」または「微研の歴史」で検索!

■バックナンバーは大阪大学微生物病研究所ウェブサイトからご覧いただけます。
<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/about/publications/>

微研 Newsletter

検索

表紙写真

抗病原体分子 GTPase と Gate-16 タンパク質の細胞内局在(左)と HCV を感染させた培養細胞(右)

平成29年(2017年)10月1日発行/編集・発行:大阪大学微生物病研究所広報室
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1 TEL:06(6879)8357 FAX: 06(6879)8360
「微研 Newsletter」へのご意見、お問い合わせは email: biken-pr@biken.osaka-u.ac.jp までお寄せください。