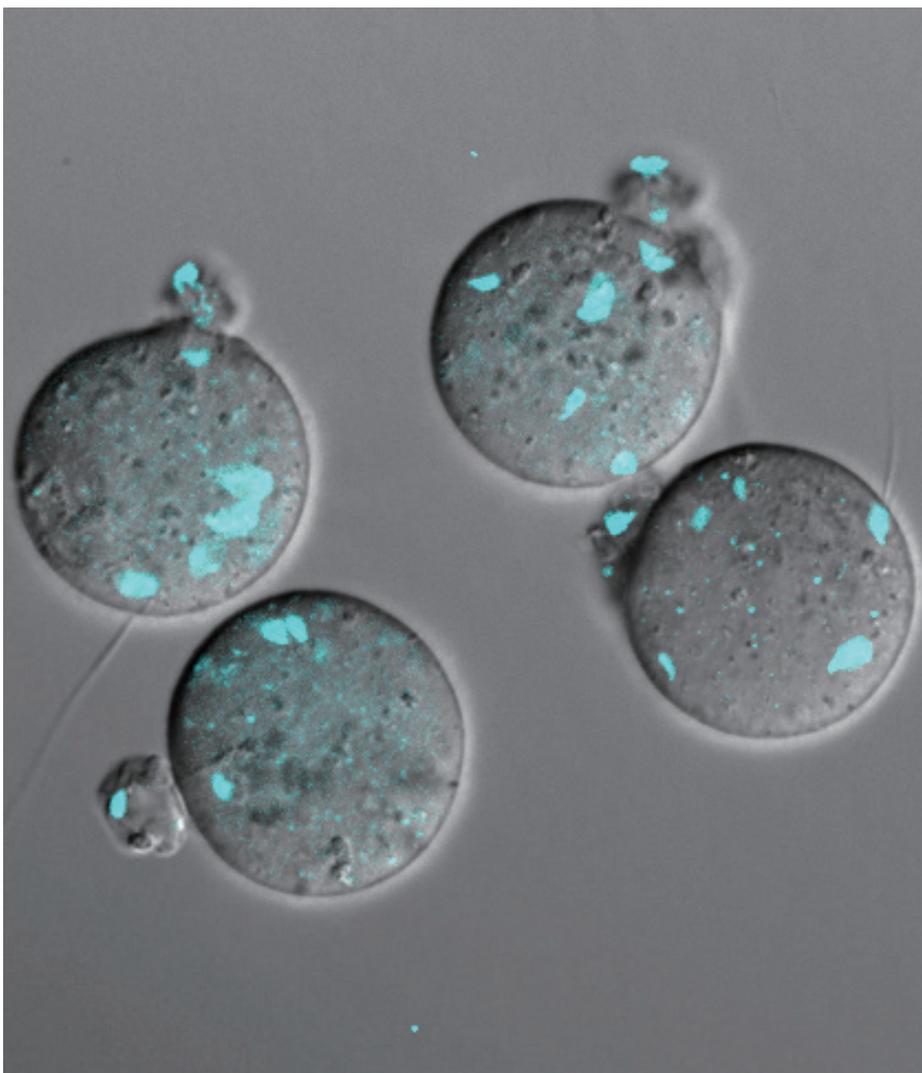
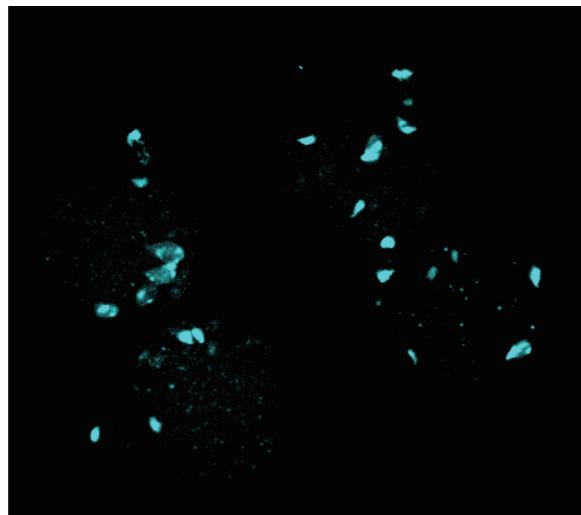
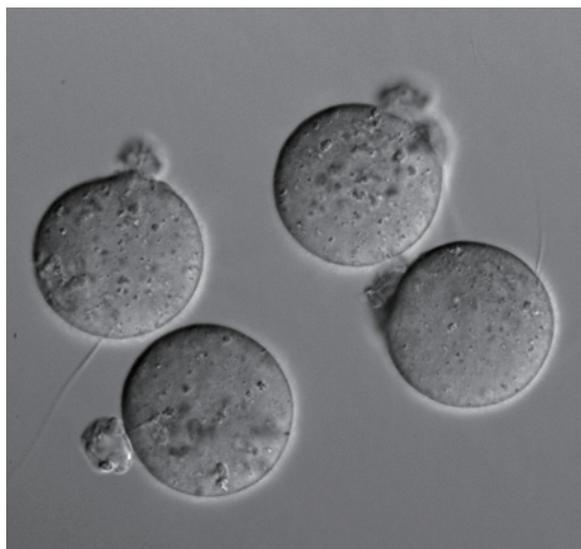


# 微研Newsletter

IS002

2017 Winter

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】  
病原体の  
感染戦略を探る

p4

【研究成果①】  
受精のメカニズム  
を探る：精子と卵  
子の出会いとは？

p5

【研究成果②】  
細胞膜から遊離  
して働く GPI-AP

p6

RIMD ニュース  
・各賞受賞  
・微研業績報告会を開催  
・WinterSchool2016  
@ 微研を微研開催

p7

未来基金の  
ご案内



# 細菌 Bacteria

## ■細菌毒素

病原性を持つ細菌には、我々の体に感染すると発熱や炎症などの他に麻痺や痙攣、咳発作、表皮剥脱、骨形成不全など特殊な症状を引き起こすものがあります。これらの病態の多くは、細菌が持つ毒素によって起こります。

細菌毒素とは、宿主の体内に入り込み、標的細胞に結合し、毒性を発するために必要な機能をすべて持つという非常に多機能な分子です。たった一つでこれほど多機能な分子は他にはなかなかありません。

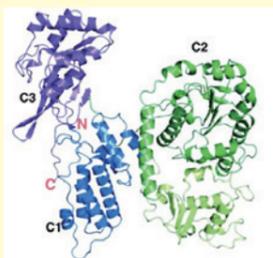
### 微研ではこんな毒素を研究しています

#### ●パストレラ毒素 *Pasteurella multocida* toxin

人畜共通感染症の原因菌として知られるパストレラ・ムルトシダという細菌の毒素です。ボルデテラ属の細菌毒素（ボルデテラ壊死毒）とともにブタ萎縮性鼻炎の特徴的な症状である「鼻まがり」に関与し、骨の形成不全を引き起こすことがわかっています。

毒素タンパク質の構造は本研究所堀口安彦らが決定しました。堀口教授いわく細菌毒素の立体構造は「機能に裏打ちされた造形美がまばゆいばかり」。

**C3ドメイン**  
毒性を発揮するために必要な部位



**C2ドメイン**  
C1とC3をつないで構造を維持するのに必要な部位と考えられているが詳細は不明

**C1ドメイン**  
毒素が標的分子の存在する細胞質膜内側に集積するために必要な部位

「トロイの木馬構造」 by 堀口教授  
C3が頭、C1が前足、C2が体+後ろ足で馬のように見えませんか？

本研究所では、このような細菌毒素を始め細菌が感染し病態の原因となるメカニズムについて研究を進めています。

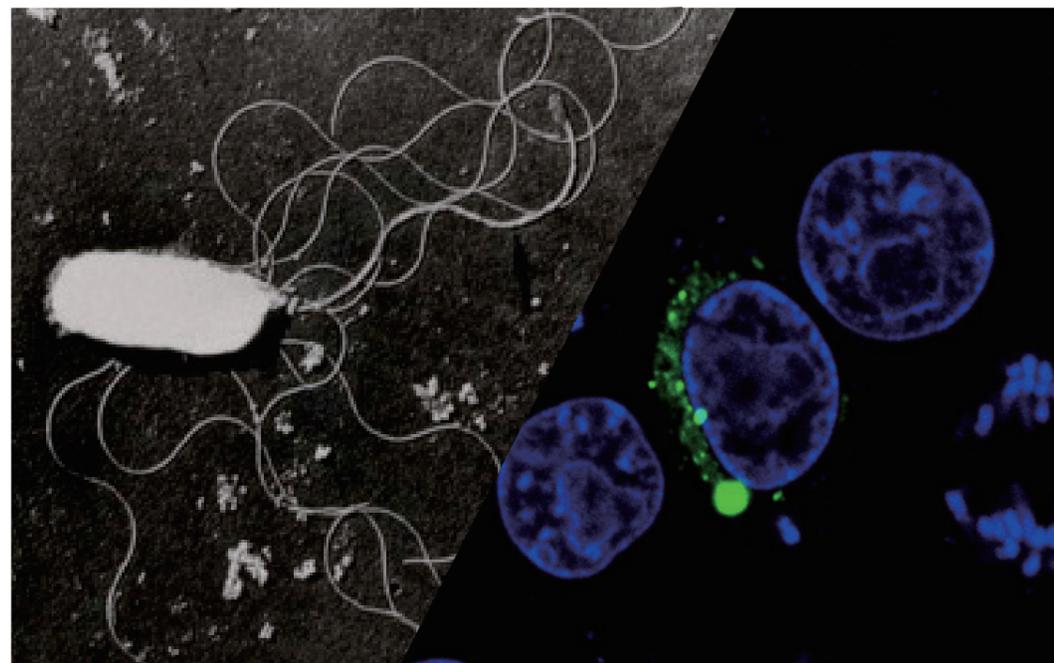
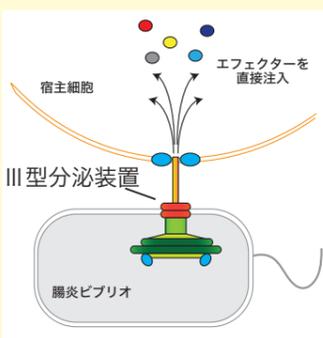
## ■エフェクター

病原体の中には「分泌装置」と呼ばれる装置で細胞の中に直接病原因子となる分子（エフェクター）を注入する細菌があります。

### 微研ではこんな細菌を研究しています

#### ●腸炎ビブリオ *Vibrio parahaemolyticus*

1950年に大阪府で発生した「しらす食中毒事件」をきっかけに本研究所藤野恒三郎教授(当時)が発見しました。その後の全ゲノム解析により腸炎ビブリオはIII型分泌装置という注射器のようなタンパク質複合体で私達の細胞内に直接エフェクターを注入し、下痢などの症状をひきおこすことが明らかになりました。本研究所では、この他にIV型分泌装置を持つレジオネラなども研究しています。



腸炎ビブリオ

蛍光タンパク質を発現するレオウィルスに感染した細胞

# 特集 病原体の感染戦略を探る

細菌やウイルス、寄生虫などには、私たちの体に侵入し病気の原因となる病原体となるものがあります。病原体は実に様々な方法で私たちの体に感染し、様々な症状を引き起こします。

微生物病研究所では、病原体が私たちの体でどのように病気を引き起こすのか、その原因やメカニズムを明らかにすべく研究に取り組んできました。

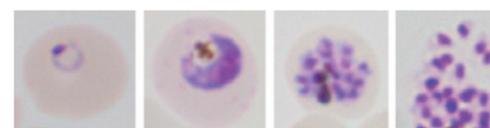
病原体は私たちに備わるシステムを実に巧妙に利用して感染します。その戦術は、まるで私たちの体や細胞を私たちよりも知りつくしているかのようです。これらのメカニズムの解明は、病原体により発症する病気の治療法や予防法の開発に役立つことはもちろん、私たちの体や細胞の理解のために非常に重要な知見をもたらす得るのです。

# 寄生虫 Parasites

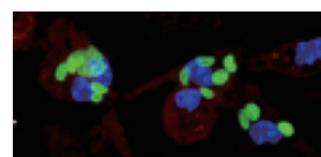
## ■寄生胞

マラリア原虫やトキソプラズマ原虫などの寄生虫は、私達の細胞の中に入り込み膜で囲まれた寄生胞という構造物をつくります。細胞という家の中にあるテントのようなイメージです。原虫は寄生胞で細胞の免疫システムからの攻撃を防ぎ、安全を確保した上で、必要なタンパク質などを分泌して、栄養分を摂取し増殖します。

微生物病研究所ではマラリア原虫の表面タンパク質 SERA5 に着目し、BK-SE36 マラリアワクチンの開発を進めています。また、トキソプラズマ原虫の感染機構に着目し、病原体に対する免疫システムの全貌を明らかにすべく研究しています。



リング期 トロフォゾイト期 シゾント期 メロゾイト期  
赤血球の中で増殖するマラリア原虫(紫)  
マラリア原虫は赤血球の中で形態を変化させながら成長します。



マクロファージ(赤)の中で増殖するトキソプラズマ原虫(緑)

# ウイルス Viruses

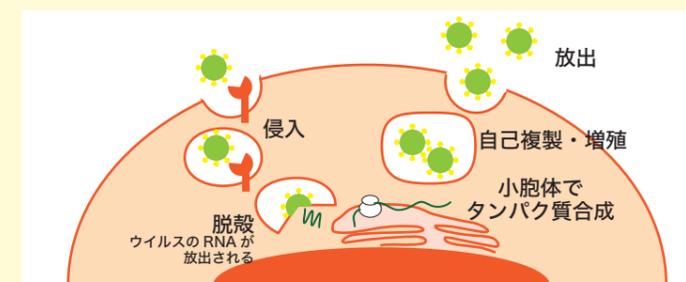
## ■私たちの細胞のシステムを利用

ウイルスは核酸(DNAまたはRNA)とそれを包む殻、という極めてシンプルな構造をしています。自分だけでは自身を複製することはもちろん、タンパク質を合成することすら出来ません。ウイルスは細胞に入りこんだ後、細胞に酵素やタンパク質合成システムをちゃっかり利用して自己複製し、増殖するのです。ウイルスが実に巧みに細胞のシステムを利用する様は、まるで私達の細胞を熟知しているかのようです。

### 微研ではこんなウイルスを研究しています

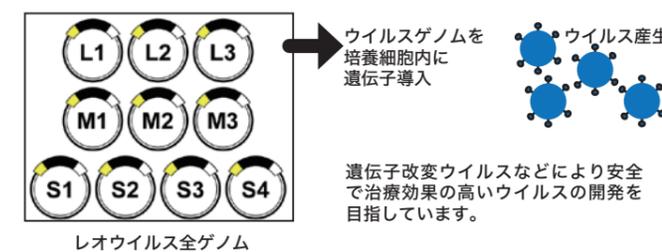
#### ●C型肝炎ウイルス *Hepatitis C Virus*

C型肝炎ウイルス(HCV)は、肝硬変や肝細胞癌の主要な原因ウイルスで、国内では約180万人、世界で1億7千万人も感染者が存在すると推測されています。HCVは細胞に侵入すると、細胞のタンパク質合成システムを利用して自らのRNAをタンパク質に翻訳し、細胞のタンパク質分解酵素や細胞内小器官を利用して増殖します。



#### ●哺乳類ウイルス *Mammalian orthoreoviruses*

Rasというがん遺伝子が活性化しているタイプの腫瘍細胞で選択的に増殖し、細胞を溶解するという興味深い特徴を持つウイルスです。本研究所小林剛准教授らのグループは、このレオウィルスを人工的に作製する実験系を確立し、ウイルスを活用したがん治療法の開発を目指して研究を進めています。



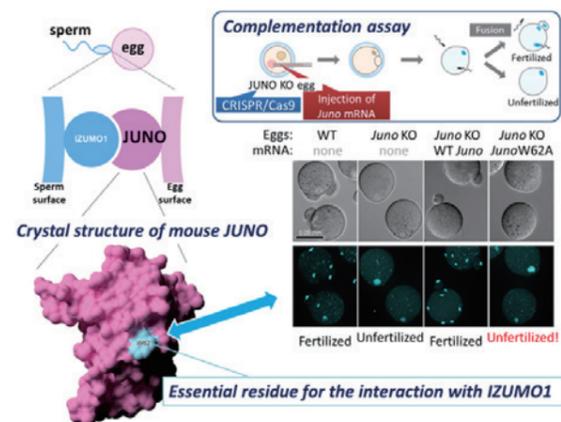
微生物病研究所では、これらのウイルスの他にヒト免疫不全疾患ウイルス(HIV)や重症急性呼吸器症候群の原因となるSARSコロナウイルスなど様々なウイルス研究を展開し、感染メカニズムの解明や治療法の開発を目指し研究を展開しています。

このような病原体の感染戦略に対し、私たちはどのように体を守っているのでしょうか？体を守る免疫機構については次号の微研 Newsletter で特集します。お楽しみに！

研究成果① 英国 Nature Communications 誌に 2016 年 7 月に掲載

## 受精のメカニズムを探る：精子と卵子の出会いとは？

生命の発生プロセスは精子と卵子が結びつく「受精」から始まります。この極めて重要な現象は、非常に厳密に制御されています。今回は精子と卵子の結合と融合を担うタンパク質を分子レベルで解析した研究報告です。東京大学の研究チームとともに中心的に研究を進めた遺伝子機能解析分野（伊川研）佐藤裕公助教に詳細を伺いました。



ヒトを含む哺乳類の受精では、精子の表面と卵子の表面にあるタンパク質が相互作用します。精子と卵子の融合に必須のタンパク質として、本研究所の遺伝子機能解析分野（当時は岡部研）が 2005 年に精子側の IZUMO (IZUMO1) という膜タンパク質を世界で初めて同定しました。IZUMO という名前は、縁結びの出雲大社にちなんでいます。一方、IZUMO1 のパートナーとなる卵子側のタンパク質は JUNO という膜タンパク質で、こちらは結婚生活を守護するギリシャ神話の女神の名前をとっています。今回の発表論文は、岡部研の流れをくむ伊川研において JUNO のどの部分が IZUMO1 と結合するのか、分子レベルで明らかにした研究です。

佐藤裕公助教（写真）：

岡部さん・伊川さん（※ 1）が行われた IZUMO1 の同定のように、岡部研の頃から私達は遺伝子組換え動物を作り、個体レベルで哺乳類の生殖メカニズムを研究してきました。近年では、ゲノム編集技術の導入により、研究スピードが加速しています。今回は、東京大学理学研究科の瀧木理先生から共同研究の話をいただきました。瀧木研では、マウス JUNO タンパク質の立体構造の決定に成功され、IZUMO1 と結合する部位の予測に取り組んでおられました。私たちは、得意としている遺伝子操作技術と生殖細胞を用いた実験によって JUNO と IZUMO1 の結合メカニズムを明らかにするべく共同研究を進めました。

### 世界的に激しい競争の中、実験の効率を上げデータを得る

伊川研では、まず JUNO 遺伝子を欠損させたマウスを複製し、そのマウスから卵子を採取し、体外受精をして精子と卵子の融合を解析されました。マウスや生殖細胞を用いた実験は伊川研の得意とするところですが、今回は非常に苦労があったそうです。

佐藤助教：

排卵後の卵子は採取も操作もしやすいのですが、今回の研究は、卵巣の中にある排卵前の未成熟卵にさまざまに工夫した JUNO（※ 2）の mRNA を導入する必要がありま

した。ところが、未成熟卵は非常に壊れやすく、ピンセットやガラス針で触れただけですぐ壊れてしまいます。

実は JUNO と IZUMO1 の結合に関する研究は世界的な激しい競争の中にありました。実際、私達も含め同時期にヒトやマウスの JUNO / IZUMO1 の構造に関する論文が 4 報発表されています。しかし、JUNO1 遺伝子欠損マウスは不妊でなかなか増えませし、卵は壊れてしまう。効率よくデータを得るために、未成熟卵の前に道具（ガラス針など）や培地（浸透圧や添加物など）など、一つずつ慎重かつ迅速に条件を変え、最終的には通常の 3~4 倍の数の胚が得られるようになりました。条件検討は実験の最も大変なところですが、とても楽しくもあります。また、卵子はとても美しく、顕微鏡を覗いていて飽きないのが助かりました。

### 精子と卵子を用いて生理機能を確認できたことの意義

同時期に発表された論文のうち、培養細胞に留まらず、精子と卵子を用いて実験的に証明できたのは私たちだけでした。タンパク質構造の解析から予測し、生理的な機能を確認められたことは非常に誇らしく、チャンスをごくださった先生方に感謝しています。

JUNO と IZUMO1 の結合部位がわかれば、その結合を阻害する或いは促進する薬剤開発が可能になります。本研究が進み、避妊薬や不妊薬の開発につながることで、不妊治療などに大きな貢献をもたらすかもしれません。今後の研究の発展が期待されます。

（※ 1）岡部さんと伊川さん  
 岡部さん：岡部勝前・遺伝子機能解析分野教授（現・招へい研究員）  
 伊川さん：伊川正人 現・遺伝子機能解析分野教授（兼任）  
 通常大学の研究室では教授は「先生」と呼ばれることがほとんどですが、遺伝子機能解析分野では先生を用いない習慣があります。  
 （※ 2）さまざまに工夫した JUNO  
 IZUMO1 が結合すると予測される部位のアミノ酸を人工的に変異させた JUNO。アミノ酸の変異により受精がみられなければそのアミノ酸が IZUMO1 との結合に必須のアミノ酸と予測できる。



研究成果② 米国 Journal of Cell Biology 誌に 2016 年 12 月に掲載

## 細胞から遊離して働く GPI-AP

GPI (グリコシルホスファチジルイノシトール) とはタンパク質の末端に取り付けられる糖脂質です。GPI を持つタンパク質 (GPI-anchored protein、GPI-AP) は生体内に 150 種類もあり、様々な役割を果たしています。今回は GPI 部分が切断されて働く GPI-AP についての研究です。中心的に研究を進めた藤田盛久博士（現中国江南大学教授、元免疫不全疾患研究分野（木下研）助教）にお話を伺いました。

細胞内のタンパク質は、糖が付加されたり、リン酸が付加されたりなど様々な「印」がついています。GPI もそのような印の一つで、タンパク質を細胞の膜につなぐ錨 (アンカー) の役割をしています。今回の研究では GPI 部分を切断する酵素を同定し、GPI-AP が必要に応じて切断され、もとの細胞から離れて働くことを明らかにしました。

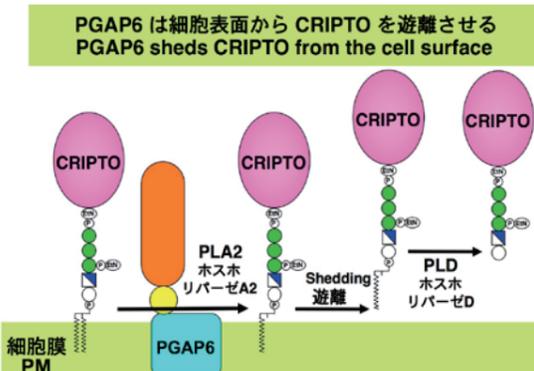
藤田博士（写真）：

木下研では「GPI アンカーの医学と生物学」をテーマに 25 年以上研究しております。GPI アンカーに関する貢献は世界一と言って良いと思います。2007 年に私たちは PGAP3 という GPI の脂質の構造を改変する酵素を同定しました。今回はその PGAP3 と同じファミリーに属する PGAP6 という遺伝子を同定し解析しました。まず PGAP6 遺伝子を培養細胞に発現させてみると、一部の GPI-AP が細胞表面から減少することがわかりました。PGAP6 は細胞の表面にあるタンパク質でしたので、GPI-AP の GPI 部分を切断して GPI-AP を細胞外に遊離させているからではないかと考えました。150 種類以上の GPI-AP が存在していますが、その中で切断を受けて細胞膜から遊離すると報告のあるタンパク質の一つずつ調べていき、CRIPTO という胚の発生に重要な GPI-AP が PGAP6 によって最もよく切断されることがわかりました。これまで GPI 部分が切断される例はいくつか知られていましたが、今回のように PGAP6 によって切断された CRIPTO が他の細胞で働くことを示したのは私達が初めてです。

### 研究をすすめるにあたり苦労したところはありますか？

藤田博士：

PGAP6 のノックアウトマウスが生まれず、生体での解析がなかなかできなかったことです。PGAP6 を欠損させてしまうと、発生に重篤な障害がおき、胎生致死になってしまうのです。私はマウス胚の解析の経験もありませんし、どうしたものだろうと思っておりました。幸運にも阪大内で共同研究先を見つけることができ、PGAP6 のノックアウトマウス胚が CRIPTO ノックアウトした胚と同様の表現型であることがわかりました。



### 先生は最近中国の江南大学に移動されました。ご自身にとっての研究の魅力や今後の展開について教えてください。

藤田博士：

GPI は糖鎖と脂質からできており、それがタンパク質と結合して GPI-AP になります。ですので、GPI を通して、糖鎖や脂質、タンパク質の機能や解析法を幅広く知ることができました。また免疫細胞の細胞表面、細菌やウイルスなどの病原体でも GPI-AP は重要な役割を果たしていますので、免疫や感染症についても学ぶことができました。こういった一つの分子から広がりを持つテーマであることが魅力だと思います。そのおかげで、いろいろな解析手法や知識を学ぶことができ、現在の研究にも役立っていると思います。現在は GPI の研究を続けつつ、この研究から派生した新しいテーマにも挑戦しているところです。

### この研究は藤田教授とともに大学院生の李 健燾さんともに研究を進めました。

李健燾さん：

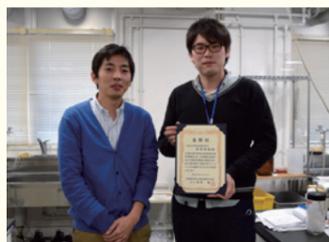
私は大学院生として藤田先生から実験や研究の進め方を学びながらプロジェクトを進めました。藤田先生も言われている通り、マウスの解析には苦労しましたが、共同研究になり新しいことを学びながら最後に良い結果を得ることが出来ました。まだ未解明の部分がありますが、この研究により膜から遊離した GPI-AP が機能性を有することを証明したことに重要な意味があると考えています。

GPI があることで、タンパク質は機能する場所やタイミングなど多様な制御をうけます。この精密な制御機構が我々の生体を適切に維持しているのです。これらの制御機構の全貌解明を目指して、研究者が日々切磋琢磨しています。

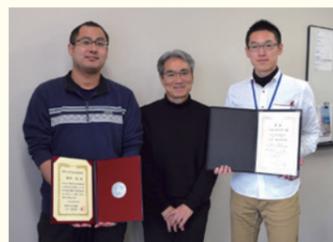
## 微研 News Update

### 本研究所教員・大学院生が各賞を受賞

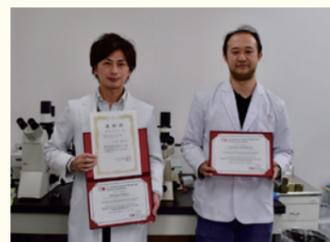
| 研究室名     | 受賞者名         | 受賞名   |
|----------|--------------|---|
| 分子細菌学分野  | 石垣佳祐 (大学院生)  | 第 159 回日本獣医学会学術集会 若手奨励賞   |
| 分子ウイルス分野 | 岡本徹 (助教)     | 第 64 回日本ウイルス学会 杉浦奨励賞  |
| 分子ウイルス分野 | 上村健太郎 (大学院生) | 第 64 回日本ウイルス学会 ベストポスター賞   |
| 情報伝達分野   | 村松史隆 (大学院生)  | Trainee Travel Awards to XIXth IVBM Meeting,<br>19th International Vascular Biology Meeting                             |
| 情報伝達分野   | 木戸屋浩康 (助教)   | Trainee Travel Awards to XIXth IVBM Meeting,<br>19th International Vascular Biology Meeting<br>第 39 回日本分子生物学会年会 優秀ポスター賞 |



分子細菌学分野 石垣佳祐 (右)  
左は直接指導にあたった新澤直明助教



分子ウイルス分野 岡本徹 (左)  
上村健太郎 (右)  
中央は松浦善治教授



情報伝達分野 木戸屋浩康 (左)  
村松史隆 (右)

### 研究業績報告会・学術講演会が開催されました

本研究所では所内研究者による研究業績報告会および、学外から招いた世界をリードするオリジナルな仕事に従事している研究者による学術講演会を年に1度開催しています。今年は12/9(金)に、遺伝子機能解析分野 伊川正人教授、ウイルス免疫分野 小林剛准教授、感染病態分野 山本雅裕教授による研究報告と、京都大学大学院理学研究科・生物科学専攻生物物理学教室 森和俊教授による学術講演会「小胞体の機能と制御のダイナミクス」が行われました。



小林剛准教授



山本教授

第一線の研究者同士の活発な議論が行われます



伊川教授



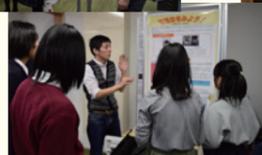
### 高校生のための Winterschool2016 を開催しました

12/27(火)に高校生向けイベント Winterschool2016 を開催しました。午前中は本研究所若手研究員(情報伝達分野 木戸屋浩康助教、分子細菌学分野 新澤直明助教)、(一財)阪大微生物病研究会のブース展示、午後は長崎大学熱帯医学研究所 金子修教授、北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター 鈴木定彦教授、東京大学医科学研究所 川口寧教授、本研究所松浦善治所長の講演が行われました。34名の高校生があつまり、熱心に研究者の話に耳を傾けていました。参加者の中から将来優秀な研究者が出るかもしれません。



木戸屋助教 (右)

午後の講演会の様子



新澤助教 (中央)



### 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](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)



## 表紙写真

マウス卵子と精子の融合。卵子の中にあらかじめ DNA を染色する色素を注入するため、受精して卵子内に入り込んだ精子の DNA が蛍光（水色）で検出される。

編集  
後記

微研 Newsletter 第二号となる本号は、本研究所における病原体研究の特集と、遺伝子機能解析分野、免疫不全疾患研究分野からの研究成果を紹介しました。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。

微研 News Update に掲載した研究業績報告会・学術講演会では、毎年同日に微生物病研究所同窓会美術展を開催しています。美術展では本研究所現役職員・OB・OGによる作品展示があり、絵画から生花、写真など様々な作品が展示されます。来年も同時期に開催予定ですので皆様是非お越しください。入場無料です。開催情報は 11 月下旬本研究所ウェブサイトに掲載予定です。（微生物病研究所広報室 中込咲綾）



微研同窓会美術展の様子

■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>

微研 Newsletter

検索