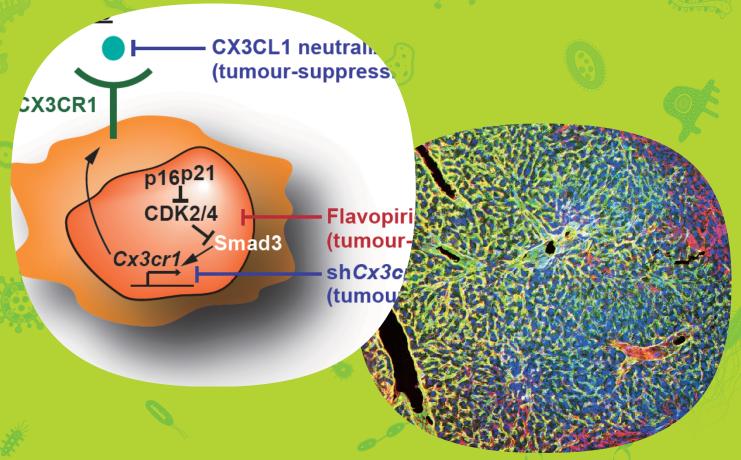


省式石T NEWSLETTER

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。

2018 Vol. 06 Spring







Contents

- 02 [特集] 国境を超える感染症対策
- 04 [研究成果1] 細胞老化現象に関わる因子が、がん進展にも 寄与することを明らかに
- 05 【研究成果2】 血管内皮幹細胞を発見
- **06** 【RIMDニュース】 ■岩﨑正治特任准教授が着任
 - ■笹井美和准教授が文部科学大臣表彰を受賞
 - ■市民講座「意外と身近な病原体」を開催
- 07 編集後記

を超える感染症が



■ 日・タイ感染症共同研究センター



タイ保健省拠点

細菌感染部門、ウイルス感染部門の二部門が設置され、6 名の日本人常駐スタッフを含む 18 名が業務に従事していま す。細菌感染部門ではコレラをはじめとする細菌感染症、ウイルス感染部門ではノロウイルスやチクングニアウイルス などウイルス感染症を中心に、熱帯感染症を引き起こす微生物の病原性のメカニズムを明らかにし、その検出法や制御 法開発にむけて研究を展開しています。







国内拠点

薬剤体制菌部門、感染症治療薬開発部門の二部門が設置されています。薬剤耐性部門では、カルバペネム耐性腸内細菌 科細菌を中心に、薬剤耐性遺伝子の獲得機構の解明と診断法や拡散防止法開発を目指し活動を展開しています。また、感 染症治療薬開発部門では、デング熱を始めとする蚊媒介性感染症に対し、抗ウイルス薬や診断法の開発を行っています。

···· 大阪 - マヒドン感染症センター(MOCID)

(右:塩田達雄センター長/左:山中敦史特任助教)



タイ・マヒドン大学熱帯医学部と協働し、デング熱やチクングニア熱などの蚊媒介性ウイルス感染症の克服を目指し研究 を進めています。また、これらの共同研究を通じ、マヒドン大学熱帯医学部及び日本での感染症研究者育成にも力を注い でいます。







国際交流が活発化する現代のグローバル社会において、感染症もまた国境を超えて広く伝染する危険性が高くなっています。 近年では SARS やジカ熱など外来性の伝染病が、日本で一過性に流行する問題も頻繁におきています。もはや感染症対策は一 つの国のみでは対応しきれない課題となっています。微生物病研究所では、これらの問題を解決するべく、海外拠点である日 タイ感染症共同研究センターを設置し、タイを中心とする ASEAN 地域において活動を展開しています。 また、このタイ拠点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(J-GRID)」 の支援を受けています。



グローバルな研究者コンソーシアムの形成と人材育成を目指して

タイ拠点では、感染症克服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、施設は他大学・研究所所属の研究者にも使用を開放しており、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。

熱帯感染症医師研修



日本人医師を対象に、タイ・ミャンマー国境において行われる熱帯感染症医師研修。タイ現地病院の協力のもと、熱帯感 染症の臨床実習を行う。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、直接観察する貴重な機会が得られ ます。2018年で10回目となり、これまで50名以上の医師が参加し、研修を受けました。



International Joint Forum on Infectious Disease Research 2018



2018年2月27日(火)にタイのマヒドン大学熱帯医学部で行われた研修フォーラム。本研究所と、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で構成される感染症教育研究拠点連合、マヒ ドン大学熱帯医学部との合同で開催されました。感染症研究における日本・タイの第一線の研究者 90 名が参加し、最新の 感染症研究について情報交換を行いました。





02 RIMD NEWS LETTER Vol.6 RIMD NEWS LETTER Vol.6 03 研究成果 1

細胞老化現象に関わる 因子が、がん進展にも 寄与することを明らかに

環境応答研究部門 遺伝子生物学分野 大熊 敦史 特任助教

(2017年12月Nature Communications 誌に掲載

私たちの細胞は、異常を感知すると増殖を停止する「細胞老化」という安全装置を備えています。今回は、細胞周期を止めて細胞老化に関わる因子が、がん進展に関わっていたという研究報告です。中心的に研究を進めた遺伝子生物学分野(原研)大熊敦史特任助教(現ボストン大学ポストドクトラルフェロー)にお話を伺いました。

「がん組織」は実はがん細胞だけで構成されているのではありません。免疫系の細胞や、血管など様々な種類の細胞・組織で構成されています。今回の研究では、細胞増殖を抑制して細胞老化に関わるp16lnk4aとp21Cip1/Waf1(以降p16/p21)が、がん組織を構成する「Myeloid-derived suppressor cells (MDSC)細胞」と呼ばれる細胞において発現し、がん進展に関わることを明らかにしました。

細胞老化をおこした細胞 (老化細胞) は、個体の老化とともに体内に蓄積されることが知られています。p16/p21は細胞老化の時にだけ発現するため、細胞老化のマーカーとして考えられていますが、この分子が、がんにも関わっているということが明らかになったきっかけは何だったのでしょうか。

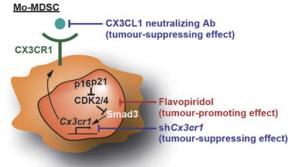
実は最初はp16を発現する細胞を除去できるような遺伝子操作マウスを作製するつもりでした。ほぼすべての老化細胞がp16を発現しているので、p16をもつ細胞を除去できれば老化細胞を除去できます。しかし、マウスの個体が老化して老化細胞が蓄積するまで2年もかかるので、その間、作製した遺伝子操作マウスのp16発現細胞が本当に除去されているのか確認しようと思いました。p16は老化細胞以外にがん組織にも存在するという報告があったので、がん組織内のどの細胞で発現しているのか詳細に調べました。p16は発現量が低く検出に苦労したのですが、がん組織内のMyeloid-derived suppressor cell (MDSC)と呼ばれる免疫細胞で発現していることが分かりました。

結局、老化細胞を除去できるような遺伝子操作マウスは完成しなかったのですが、p16がMDSCに発現することがわかったので、同じくMDSCに発現している老化マーカであるp21も加えて、がんを主軸に研究を進めることにしました。

p16/p21は細胞周期を止めて細胞増殖を抑制します。 むしろがん細胞の異常増殖を抑制するのではないでしょうか。

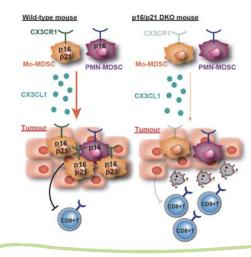
p16/p21は細胞老化のマーカーですが、今回、p16/p21はがん組織のMDSCに発現していることがわかったので、MDSCの主な機能である免疫抑制に着目し、解析を進めました。その結果、p16/p21はCDKと呼ばれる細胞内分子の働きを阻害することで、免疫系に関与するCX3CR1という分子の発現を促進していることがわかりました。p16/p21遺伝子を持たないマウスではがんの進展が遅くなります。これらのことから、p16/p21はMDSCにおいてCX3CR1の発現を制御し、がん進展を促進していると考えられます(右上図)。



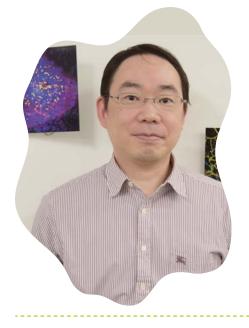


p16/p21を持つ細胞を除去できれば、老化細胞の蓄積もがん細胞の進展も抑制できるかもしれないのですね。

その可能性はありますね。実際、p16を持つ細胞の除去は加齢による発がんを抑えることが報告されていますが、がんになってからp16陽性細胞を除去するとどうなるかはまだ知見が少ないです。p16陽性細胞除去モデルは若返りや寿命延長が期待されていますが、がん治療にも有効かという問いは1つの方向性になるかもしれません。



高齢化が進む現代社会において、老化や老化関連疾患のメカニズム解明と克服は今後重要性がより高まることが予測されます。微生物病研究所では2017年に老化機構・制御研究センターを設立し、老化メカニズムの全容解明と、関連疾患の予防・克服に向けて活動を展開しています。



血管内皮幹細胞を発見

環境応答研究部門 情報伝達分野

内藤尚道助教

~ 2018年2月 Cell Stem Cell誌に掲載

血管は、全身に酸素や栄養など様々な物質を前身に運ぶ生命維持に 必須の役割を果たしています。今回の論文は、血管を構成する血管内 皮細胞のもととなる血管内皮幹細胞を世界で初めて発見した研究成果 です。中心的に研究をすすめた情報伝達分野(高倉研)内藤尚道助教 に話を伺いました。

血管は、血管内皮細胞と呼ばれる扁平な細胞が内腔表面を 覆い、その管の中を血液が通ります。赤血球や白血球など血 球のもととなる造血幹細胞は以前からよく知られており、既に 骨髄移植などのかたちで臨床応用されています。しかし、血 管をつくる血管内皮細胞のもととなる幹細胞はこれまで報告 はなく、今回の研究で初めて発見されました。

今回の研究成果は、心筋梗塞などの血管への障害や、血管 内皮細胞の機能不全が原因である疾患などの治療法開発に大 きな期待が寄せられています。マウス生体から血管内皮細胞の 幹細胞となる細胞を見つけ、その細胞が実際に血管内皮細胞 につくりだせること、さらに疾患治療の可能性まで示すのはとて も長い道のりだったのではないでしょうか。

そうですね。高倉教授の前職である金沢大学時代に、僕が大学院 生として研究室に参加した時からこの研究を続けていますので、 2005年からでしょうか。10年以上ですね。

血管内皮細胞の中によく増える細胞集団があるのではないかとの 仮説が以前からありましたので、このなかに幹細胞が存在している のではないかと考え、研究をすすめました。ところが、幹細胞どころ か、血管から血管内皮細胞さえ採取できずに2年間も苦労しました。

管状の血管組織をバラバラにして、セルソーターという装置にかけて血管内皮細胞だけを採取する作業ですね。この工程がうまく行かなかったということでしょうか。その状況を脱出できたのは何かきっかけがあったのですか?

なんとある日機械が壊れていたのです。マウスの血管から組織をバラバラにして細胞を採取する際、薬剤を入れた液体に組織入れて振とう器でサンプルを振るのですが、この機械が故障していました。仕方がないので、いつもより早く振とうする別の機械を使ったところ、うまく細胞を採取できたのです。どうも、激しく振とうしないと血管組織がバラバラにならなかったようです。細胞が採れたことで、実験がようやく進みました。やっと採れた細胞から、大量に血管内皮細胞を産生する能力のある「SP細胞」をみつけ、2012年に論文として報告しました。

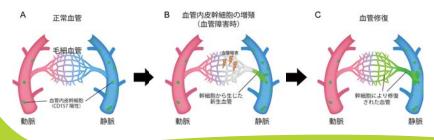
今回はその細胞集団から、さらに、多数の血管内皮細胞を作り出して血管を再生させる働きを持つ血管内皮幹細胞を同定したのですね。

そうです。SP 細胞の採取は熟練が必要です。それなら幹細胞のマーカーとなる遺伝子を見つけられれば、そのマーカーを目印として誰でも幹細胞を単離できるようになるのではないかと考えました。ちょうど大学院生として研究室に参加した若林君(※)と一緒に試行錯誤しながら研究を進め、、血管内皮幹細胞だけに存在する遺伝子を見いだし、内皮細胞への分化過程における階層性や試験管内で大量に血管内皮細胞を創り出すことを証明できました。さらに研究を進め、マウス生体内においても、この細胞が血管が傷害された際に、血管内皮細胞をつくりだして血管を再生させることができる幹細胞であることを明らかにしました。また、肝臓の血管内皮細胞で産生される凝固因子が低下または欠乏する血友病 A のモデルマウスでも、凝固因子を生産できる正常な血管内皮幹細胞を移植すると、症状を改善することができました。

血管内皮幹細胞はもちろん、幹細胞の移植による血管治療法を生体で示したのは世界で初めてでしょうか。

そうですね。血管内皮幹細胞移植法は我々が世界に先駆けて開発したことになります。特に近年は同じ分野で研究を行うグループが増え、競争が激しくなり急いで論文としてまとめました。第一人者はアメリカIndiana大学のYoder博士という方で、Indianapolisまで会いに行ってディスカッションをし、実験手技やデータを共有することで、我々の研究成果の信頼性と普遍性を証明できました。Yoder博士以外にも、実験に必要な遺伝子組み換えマウスを提供していただいた方など、学内外沢山の方にご協力いただいています。この研究では、同じ研究室だけでなく様々な研究者と直接対話をする重要性を今回実感しました。研究は単独で進められるものではなく、コミュニケーションをとることで研究がより発展します。実験室で研究をするだけでなく、学会など人と知り合う機会も研究者にはとても大切だと思います。

※) 若林卓研究員:今回の論文の筆頭著者の一人



10年以上にも渡る研究、もっとエピソードは 沢山ありますが、紙面の関係上泣く泣く割愛し ました。長年の努力が実を結んだこの研究はこれからも大いに発展することと思います。

04 RIMD NEWS LETTER Vol.6 PRIMD NEWS LETTER Vol.6 05

岩崎 正治特任准教授が着任しました

2018年2月に感染症国際研究センターに新興ウイルス感染症研究グループが誕生し、PIとして岩﨑正治特任准教授が着任しました。 新興ウイルス感染症研究 G では、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。詳しい研究内容は微研ウェブサイトから ご覧いただけます。http://www.biken.osaka-u.ac.jp/laboratories



岩﨑 正治(いわさき まさはる)

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号を取得(医学博士)。2012年九州 大学医学部卒業(MD-PhD コース)。同年米国スクリプス研究所 にてリサーチアソシエイトとしてアレナウイルスの研究を開始。 2015 年同研究所シニアリサーチアソシエイト、2017 年スタッ フサイエンティストを経て、2018年より現職。

笹井美和准教授が文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞

笹井美和准教授(感染病態分野)が、平成30年度科学技術分野の文部科学大臣表彰・若手科学者賞(※)を受賞しました。受賞業 績名は「細胞内小胞体輸送を介した病原体排除機構の研究」です。笹井准教授は寄生虫であるトキソプラズマをモデルに、病原体の感 染戦略と、それに対抗する宿主免疫応答について研究をすすめています。2017 年 11 月発行の微研 Newsletter Autumn にも笹井准教 授のインタビューを掲載していますので是非ご一読ください。

微研ニュースレターはこちらから

微研 Newsletter 2017 Autumn





※文部科学省では、科学技術に関する研究開発、理解増進等におい て顕著な成果を収めた者を「科学技術分野の文部科学大臣表彰」と して顕彰しており、そのうち若手科学者賞は、高度な研究開発能力 を示す顕著な研究業績をあげた 40 歳未満の若手研究者を対象とした 表彰です。

左:授賞式の様子/右:笹井美和教授

市民公開講座 「意外と身近な病原体」を開催

4月5日(木)、北千里パフォーマンスホールにて市民公開講座「意外と身 近な病原体―感染症研究の最先端からその予防法まで―」を開催、松浦善治 教授(微生物病研究所長・分子ウイルス分野教授)、飯田哲也教授(細菌感染 分野教授)、五味康行氏((一財)阪大微生物病研究会研究開発部門長)が講 演を行いました。地域住民の皆さんを中心に約 60 名の参加がありました。 講演後も熱心な質問が続き、病原体やワクチンに興味深々な様子がうかがえ ました。

また、同時開催した写真展「顕微鏡で見る「微」の世界─ The World of "Micro" ―」では、普段は目に見えないウイルスや細胞の美しさに参加者は 目を奪われていました。



Information

2018年3月、微生物病研究所本館1Fにある微研ミュージアムがリニューアルオープンしました。微研ミュージアムは微生物病研 究所創立 70 周年記念事業として計画され、当時分子遺伝研究分野教授であった野島博博士(現大阪大学名誉教授)の尽力により 2010 年に開館しました。今回のリニューアルでは、顕微鏡でサンプルを観察できるコーナーや、ウイルスや細菌の大きさを比較でき るフロアイラストなど、実際に体験できるコンテンツが充実し

ました。また、より微生物病研究所や基礎研究をわかりやすく、 身近に感じていただけるよう展示ポスターやパンフレットも一 新しました。ぜひお立ち寄りください。

開館時間 9:00a.m. ~ 5:00p.m. (土日祝日休館)

入館料 無料



電子顕微鏡体験コーナー



床面のイラスト。ウイルスや細胞の 大きさの違いなどが体感できる



また、微研ミュージアムのリニューアルにともない、微研ミュージアムウェブサイトもリ ニューアルしました。360°パノラマビューは、GoogleMap のストリートビュー内でもお楽し みいただけます。ぜひご覧ください。

編集後記

微研 Newsletter 第6号は特集にタイ拠点と、情報伝達分野・遺伝子生物学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。(企画広報推進室 中込咲綾)

■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

p16/p21によるがん進展機構(左)と血管内皮幹細胞移植により置き換わった血管(右)

平成30年(2018年)4月30日発行/編集・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 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。

06 RIMD NEWS LETTER Vol.6 RIMD NEWS LETTER Vol.6 07