



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

【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）



微研 NEWSLETTER

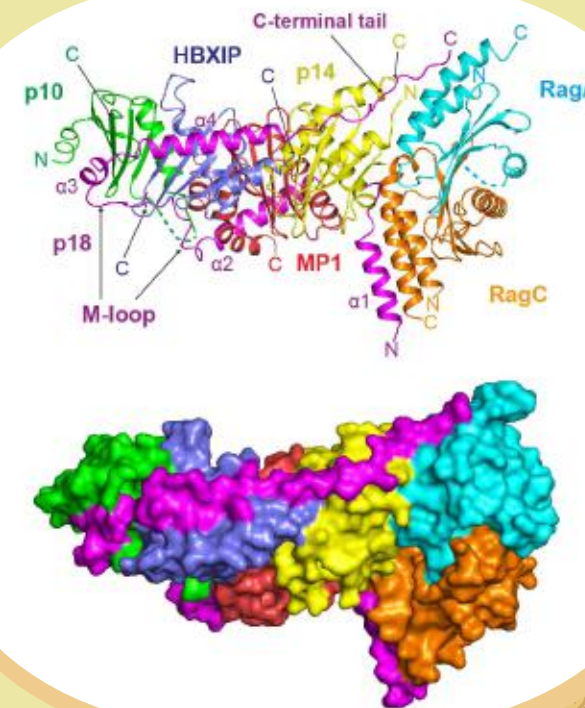
大阪大学微生物病研究所 / Research Institute for Microbial Diseases



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
05
Vol. 05
Winter



SP	
#1	-MKIHYTNILFLPLKLNILNTHKKPSI-----
#2	-MKDHYINILFLALPLNILVYNQNYI-----
#3	-MKFSYFNILFLSIPLNILI--NDHSKYSSC-----
#4	MMQYIF-----IMEVNFLLYKKYSYILYCVSSPKKN-----
#8	-MKIHYINILFLPLNILNTHKKPSI-----
FHEYDER	
1	VMQQFHDRTTQRFHEYDDRMIEKRQCKDRCNKEIEKILK
2	VMDNFRQTQQRFEHYDERMKTTRQCKDQFDKEIQKILK
3	VMQQFEDRTSQRFEHYDERMQSKRMQCKEQCDKEIQKILK
4	VMDNFRQTQQRFEHYDERMVEKRMQCKDKCDKEIQKILK
#8	VMEIFDRQTSERFEHYDERMKTTRQCKDKCDKEIQKILK
KSVADKIEKTCIKYGGALGGGVMPGLGLIGGSVYILANYET	
#1	KSVADKIEKTCIKYGGALGGGVMPGLGLIGGSVYILANYET
#2	KSLADKVEKTCIRCGSVFGGGITPGWGLISGLGY---VGWTN
#3	KSLADKVEKGCIRCGYGLG-TVAPTGLI---GAVAVHVKF
#4	KSLADKVEKGCIRCGVFVGGGVAPGVLLGGIGQLGLDVWKA
#8	KSLADKVEKGCIRCGSILGAAMPEVGSIGGGLLY-ALNAWK
---AKTIEELGIPGITKLF--GAKISQ-FVTPAVFRKPM	
#1	---AKTIEELGIPGITKLF--GAKISQ-FVTPAVFRKPM
#2	---KAGIQELKGFAG-LSRLINFSEIKN-LINHTNYFKEMT
#3	AGKIAVIESLKKLYVDY---FWPEMSNYILNMSHYNGVA
#4	HGMNIVIVHLLKELLIDK---LVPNICKTVSSTGDTYTRV
#8	---KTVVSEINKLLAKFKQHEILFLKLP-IVNKSNSFC
PNVPE-----TLPKKIE-----VAVN	
#1	PNVPE-----TLPKKIE-----VAVN
#2	HNGES-----ALSK-RA-----AG
#3	MGFGILKKDGVNTNGLLPKDAVPRVLKGVGQAF
#4	INLGTVLRNGKA-NLPDKEAVPKVLNRI
#8	-----TFKPFQA-----

Contents

- 02 【特集】「ゲノム編集」ってなに？
- 04 【研究成果1】 mTORを制御するタンパク質複合体「Ragulator」の結晶構造解明
- 05 【研究成果2】 マラリアの重症化メカニズムを明らかに
- 06 【RIMDニュース】
 - 高校生対象イベントを開催
 - 研究業績報告会・研究業績発表会を開催
 - 大阪大学海外客員教授を認定
- 07 編集後記

最近話題の

ゲノム編集ってなに??



What is genome editing?

2003 年「ヒトゲノム計画」の完了により、ヒトが持つ遺伝子配列が明らかにされてから十数年以上がたち、ゲノム解析学はめざましく進歩しています。最近では「ゲノム編集」と呼ばれる新たな技術が開発され、注目をあびています。微生物病研究所においても、このゲノム編集技術を活用した研究成果が次々と発表されています。

ゲノム編集とは・・・

ゲノム編集技術とは、狙った遺伝子を改変できるシステムです。遺伝子を改変する「遺伝子組み換え技術」は以前から研究に用いられてきましたが、自由度や正確性が限られていました。ゲノム編集技術は従来の技術よりも段違いの速度と効率で遺伝子操作を可能とします。これまで作製に何年も時間がかかっていた遺伝子破壊マウス（KO マウス）も非常に短い時間で作製できるようになりました。

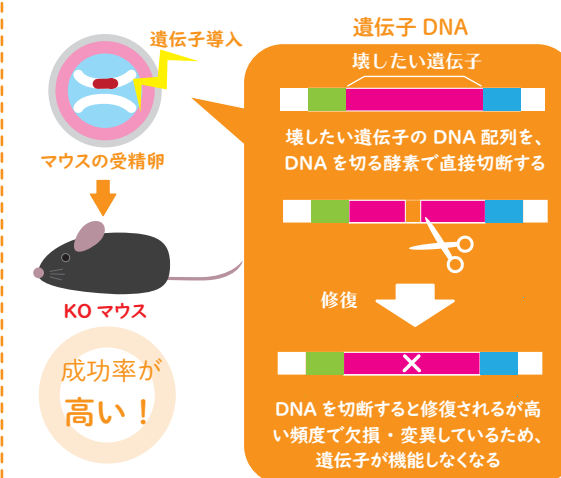
相同組換えによる KO マウス作製（従来法）

目的の遺伝子を壊すための複雑な DNA 構築をあらかじめ細胞外で行う。この DNA を細胞内に導入し、相同組換えを誘導する。相同組換えの効率は非常に低く、目的の変異体を見出すのは労力と時間が必要である。



ゲノム編集技術による KO マウス作製

DNA を切断する酵素を受精卵に導入し、目的の遺伝子に直接アクセスして遺伝子を壊す。標的となる配列は、自由度高く選択することが可能である。また、遺伝子に直接操作を行えるため、効率よく遺伝子を改変できる。



ゲノム編集技術の問題点

Problem 1

狙った遺伝子とは異なる遺伝子が改変されてしまう可能性があり、注意深い確認が必要です。また、正確性も 100% とはいえ切れず、失敗の許されない医療への応用には、技術的課題の解決が待たれます。

Problem 2

ゲノム編集技術は、もともと生物が持っている DNA 切断酵素を用いるため、自然界で起こる変異と同様の変異で遺伝子改変を可能とします。これは、遺伝子組み換え生物等を用いる際の規制措置を定めた **カルタヘナ議定書**（※1）の規定対象外となってしまいます。ゲノム編集技術は既に様々な植物、動物への応用研究が進んでおり、新たな取扱い上の国際的合意が必要とされています。

※1 カルタヘナ議定書

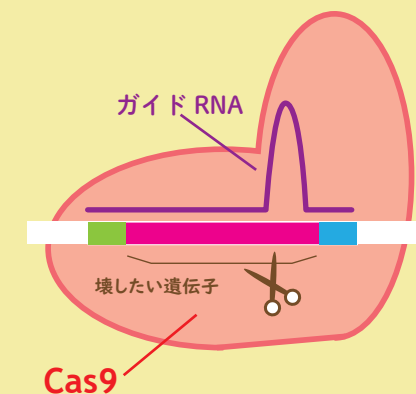
生物多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等を用いる際の規制措置を定めた法律。（農林水産省ウェブサイトより）現在、日本を含む 196 の国等が加盟している。

カルタヘナ法では、規制対象を「現代のバイオテクノロジーの利用により得られる、新しい遺伝物質の組合せを有するあらゆる生きている生物」としている。DNA 切断酵素によるゲノム編集技術は、DNA の切断と修復による変異導入であり、「新しい遺伝子の組合せ」を持たない。

ゲノム編集にもっとも多く用いられている

CRISPR-Cas9 システム

「CRISPR」とは、大腸菌がもつ特徴的な反復配列で、1987 年に本研究所の 中田・石野らが世界で初めて発見しました。更にその後、ウイルスなど外来性の DNA を切断して身を守る細菌の免疫システムであることが明らかになりました。狙った DNA 配列を切断できるこのシステムを、ゲノム編集にも応用可能であると再発見したのが米国の J. ダウドナ博士と E. シャルパンティエ博士です。この研究報告は 2012 年に Science 誌に掲載されました。1987 年の発見当時にはゲノム編集に応用されることは想定されていなかったでしょう。二十年以上の時を経て、科学技術の発展に大きく貢献することになった研究成果ともいえます。



ガイド RNA が「壊したい遺伝子」の場所を見つけ出し、それに導かれた DNA 切断酵素 Cas9 がその場でゲノム切るシステムです。

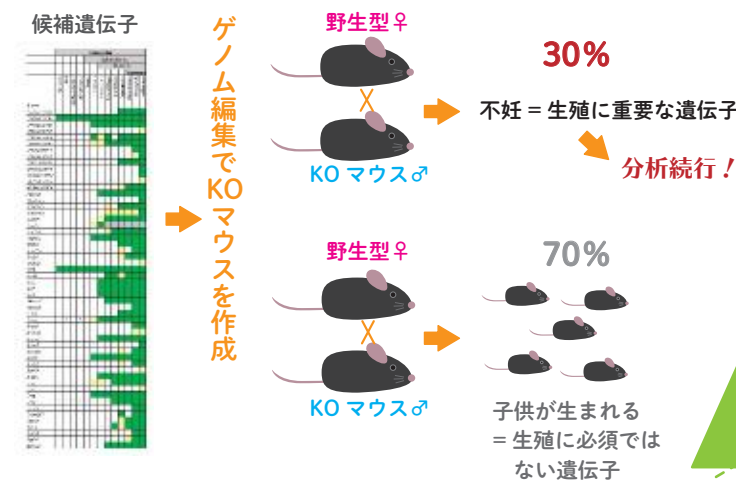
ゲノム編集技術により得られた研究成果

細胞や分子レベルの解析を行う前に、個体レベルでの遺伝子解析を可能に

通常、生物学研究では着目した遺伝子について、組織での発現パターンや培養細胞などによる分子生物学的・細胞生物学的解析を行い、その後に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、というプロセスで研究が進められます。従来の遺伝子改変マウス作製法では、KO マウス作製には数百万のコストと年単位の長い期間が必要でした。

これに対し、本研究所遺伝子機能解析分野では、分子生物学的・細胞生物学的解析に費用と時間をかけてから KO マウスを作製するのではなく、まずゲノム編集技術を用いて作製した動物モデルで、生体での重要性を確認してから解析をす

ずめる研究報告をしました。CRISPR/Cas9 システムによるゲノム編集技術では、数十万円のコストと月単位の期間で KO マウス作製が可能です。これは低コスト・短時間で遺伝子改変が可能なゲノム編集技術ならではの戦略です。



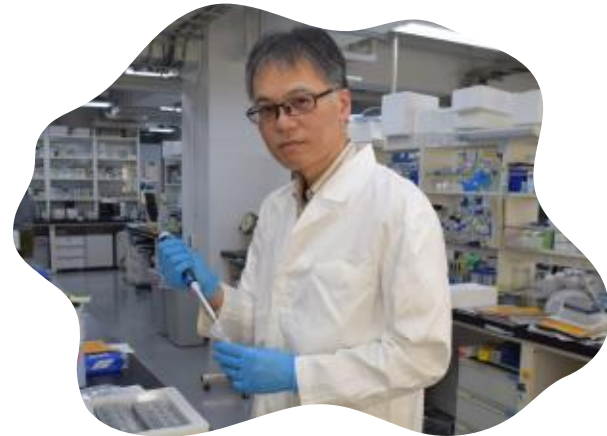
研究では、精巣に特にたくさん発現する遺伝子であっても、生殖能力に必須ではない遺伝子が 7 割もあることが示されました。今後の解析にはこの 7 割を除いた 3 割に着目して進めることで、研究に費やすコストや時間を大きく節約することができます。

mTORを制御するタンパク質複合体「Ragulator」の結晶構造を解明

環境応答研究部門 発癌制御研究分野

名田茂之 准教授

2017年11月Nature Communications 誌に掲載



「mTOR」とは、細胞の成長やがん化など様々な生理現象に関わるタンパク質で、創薬ターゲットとしても最近特に注目をあびています。今回はmTORの活性制御に非常に重要なタンパク質複合体の構造を明らかにした論文です。中心的に研究を進めた発癌制御研究分野（岡田研）名田茂之准教授にお話を伺いました。

タンパク質は私たちのからだをつくる大切な成分です。一口にタンパク質といっても様々で、私たちの体で色々な役割を果たしています。機械装置やロボットがその機能に合わせた構造をしているように、タンパク質もそれぞれの機能に合わせた構造をしています。タンパク質の構造から、その機能、ひいては生命現象を解説し得るといっても過言ではないかもしれません。

今回は、抗がん剤の創薬ターゲットとしても注目されているmTORを制御する「Ragulator」と呼ばれるタンパク質の構造を明らかにした論文です。

mTORは今非常に注目されている分子なので、研究成果が論文として次々と発表されています。誰が最も早く論文を出すか、競争も激しそうですね。

はい。実際、今回の論文と同じRagulator複合体の構造を決定した同じ内容の論文が他にも同時期に4報でています。実はRagulatorの構造を決定したのは我々が最も早かったと思いますが、論文が査読されている間に競合相手に情報が漏れ、論文が先に発表されてしまったようです。NatureやScience、Cellなどの有力紙は皆欧米の雑誌で日本は不利になりがちですが、研究だけでなくそういった交渉の技術など、鍛える必要があったという事だと思いました。

本来ならNatureなどのトップジャーナルに掲載されるべき研究だったんですね。非常に悔しい話ですが、競争が本当に熾烈なんですね。

しかしそれだけに、今回の研究内容は非常に興味深い内容です。p18のように紐のようにタンパク質同士を結んでいるタンパク質はあまりありませんね（右図）。

そうですね。p18はタンパク質の骨格となるような構造を持たないので、この図のように他のタンパク質に寄りかからないと、構造を保てずクチャッと潰れてしまうようです。そのため、構造解析のためのタンパク質を精製することが出来ず非常に苦労しました。最初に担当した修士の院生さんには、精製という点についてはひたすら試行錯誤させてしまいました。

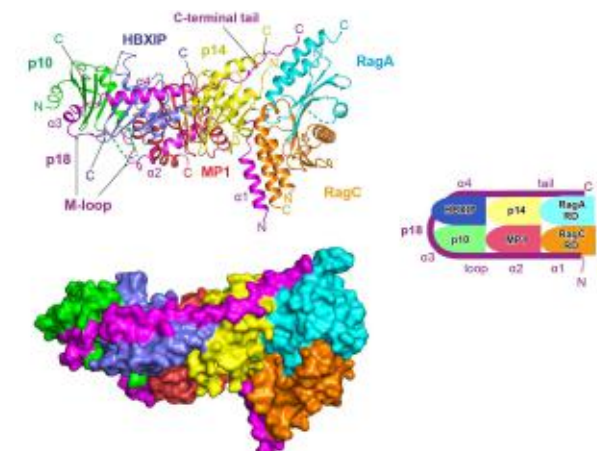
ところがお隣の蛋白質研究所でたまたま開催していたセミナーで得たヒントをもとに実験をしてみると、見事にタンパク質を可溶化（※1）することが出来ました。その後、先に述べたように、p18は単独では構造を保てないので、Ragulator複合体を構成する5つのタンパク質を全て一緒に大腸菌内で生産（※2）することで、複合体タンパク質の精製に成功しました。

それまでの修士の院生さんの2年間の苦労もあり、セミナーでのヒントを突破口に精製までなんと2ヶ月くらいしかかかりませんでした。その院生さんは卒業してしまっていたので、精製は岡田教授（実はタンパク質精製大好き）が行いました。

教授ともなると、多忙でなかなか自ら実験できませんが、岡田先生の実験好きは所内でも有名ですね。

そうですね。その後複合体の構造を決めるまで1年ほどかかりましたが、なんとか論文としてまとめるところまでこぎつけました。論文にしてからも熾烈な競争に巻き込まれましたが、変異体や動物細胞を使った研究の内容では差別化出来たのではないかと思います。

※1）タンパク質の可溶化
タンパク質の構造や質量分析のためには、タンパク質が水溶液に溶けた状態にしなければならない。タンパク質は独自の高次構造をつくるが、この構造を再現できないと沈殿し水溶液に溶けない状態になってしまう。
※2）大腸菌によるタンパク質の生産
よく増える大腸菌に外来遺伝子を導入（形質転換）して目的のタンパク質を大量に作る方法。タンパク質の「製造屋」としては大腸菌のほか、酵母や昆虫細胞なども用いられる。



実は酵母もmTORを制御するRagulator複合体を持っていますが、複合体を形成するタンパク質のアミノ酸配列はヒトのRagulatorタンパク質とほとんど似ていないそうです。しかし図1のようなタンパク質を紐でくくするような複合体の構造は酵母もヒトも共通だそうです。ここに長い進化の過程における生命の神秘を感じます。

マラリアの重症化メカニズムを明らかに—マラリア原虫は抑制化レセプターを介して免疫応答を抑制する—

生体防御研究部門 免疫化学分野

免疫学フロンティア研究センター 免疫化学研究室

齋藤史路 特任研究員

平安恒幸 特任助教

2017年11月Nature誌に掲載



マラリアは、世界で約3億人以上が感染し、毎年50万人もが死亡する感染症です。しかし、未だ実用可能なワクチンがないなど、効果的な予防法・治療法の開発が課題となっています。今回は、マラリア原虫が我々の免疫システムから逃れる分子メカニズムを明らかにした研究成果です。中心的に研究を進めた免疫化学分野（荒瀬研）齋藤史路特任研究員・平安恒幸特任助教にお話を伺いました。

免疫系は病原体を攻撃し排除するシステムですが、自分自身を攻撃してしまわないように、自己の成分を感知して免疫応答を抑制する「抑制化レセプター（※1）」という受容体を持っています。ところが病原体の中にはこの抑制化レセプターを利用して、感染した宿主の免疫系を抑制する術を獲得したものがいます。今回の研究成果では、マラリア原虫が抑制化レセプターを利用して我々の免疫系を抑制していることを明らかにしました。

微研でマラリアといえば堀井研（分子原虫分野）が昔から研究を行っていますが、荒瀬研でも研究されていたんですね。

平安助教: はい、荒瀬研では「ベア型レセプター（※1説明内参照）」を柱に、ウイルスや細菌など様々な病原体を研究しています。寄生虫であるマラリア原虫も研究対象のひとつとして研究していました。

齋藤研究員: 特に堀井研と荒瀬研は以前研究室がお隣同士だったので、サンプルが容易に手に入ったこともあり、マラリアの研究は荒瀬先生が微研に着任したばかりの頃から着手していました。

荒瀬先生が微研に来られたのは2004年ですので10年以上前になります。今回の成果がでるまで長い道のりだったんですね。

齋藤研究員: そうなのです。マラリア原虫が感染した赤血球が、抑制化レセプターのひとつであるLILRB1に結合することは、だいぶ前からわかっていました。更にこの分子メカニズムを明らかにして、マラリア原虫が抑制化レセプターを通じて私たちの免疫系を抑えていることを証明するには、LILRB1に結合するマラリア側のタンパク質を見つけなければなりません。このタンパク質が今回見つけたRIFINです。しかし、これがなかなか見つからず、何人もの人が実験をしてみても良い結果が出ずお蔵入り、を繰り返していました。

私自身も、RIFINを見つけるのに数年、結合していることを確かめるのに数年と、長い間マラリア原虫と向き合うことになりました。マラリア原虫は他の病原体とくらべてとても扱いにくく、片手間でできる研究ではありません。当初複数の研究テーマを持っていましたが、荒瀬先生に頼んでマラリアに集中させてもらうことにしました。研究室にはマラリア原虫を扱っている人はだれもおらず、自分で色々調べて勉強しながら実験系を立ち上げました。今ではすっかりマラリア原虫のエキスパートです。

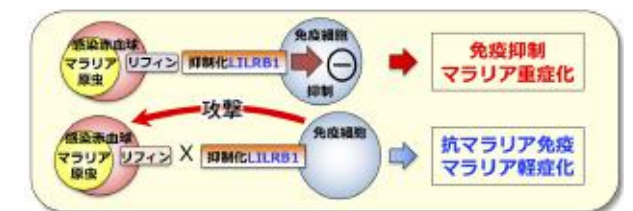
まさに長い間の苦労と努力の賜物ですね。8年間でもっとも嬉しかった瞬間はありますか？

齋藤研究員: マラリア原虫のRIFINが抑制化レセプター LILRB1に結合することはわかりましたが、この結合によって免疫系が抑えられていることを確認できなければ意味がありません。LILRB1に結合するタイプのRIFINをもつマラリア原虫と、結合しないタイプのRIFINをもつマラリア原虫で、結合するタイプのRIFINを持つマラリア原虫の方が抗体産生を抑制した、つまり免疫反応を抑えていたという実験結果が出た時は「よし!」と思いました。

この研究成果は齋藤先生・平安先生お二人で進められていますね。役割分担はありましたか？

平安助教: 私は統計解析や実験に使うツール作りなど、つまり「縁の下の力持ち」的な役割ですね。私だけでなく、この研究は学内外色々な研究者の皆さんにお世話になりました。この研究のポイントとなったRIFIN遺伝子の組換えマラリア原虫の作製方法を教えていただいた先生や、RIFINとLILRB1のタンパク質同士の結合について専門的な解析を行っていただいた蛋白質研究所の高木淳一教授（※3）など、共同研究者にとっても恵まれて、ここまで辿りつきました。

※1）抑制化レセプター
細胞表面にある自己成分を認識して、免疫系を抑制するレセプター。マラリア原虫などの病原体はこの抑制化レセプターに結合する偽サインをつくり、感染した宿主の免疫系を抑制する。これに対し、我々の免疫系は病原体の偽サインを認識して免疫反応を活性化する「活性化レセプター」により対抗している。この抑制化と活性化レセプターのベアからなるレセプターを「ベア型レセプター」という。
※3）微生物病研究所と蛋白質研究所は阪大内で隣接しているので、研究者同士の交流や共同研究がよく行われている。



10年以上もの長き渡る研究、実際のインタビューではもっともっとたくさんエピソードが聞けたのですが、紙面の都合上記載しきれないのが残念です。お二人は2018年1月から金沢（齋藤研究員は金沢医科大学、平安助教は金沢大学）で研究を始めます（実はご夫婦）。新天地でもお二人の息ピッタリのチームプレーで研究が発展していくことと思います。

クリスマスに高校生対象イベントを開催

2017年12月25日に「高校生のための Winter school 2017@ 微研」を開催しました。このイベントは微生物病研究所を含む感染症研究を行う国内の研究機関（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）が共同で開催するイベントで、各研究所から若手研究者が展示に協力しました。

午前中は講演会、午後は所内見学と顕微鏡サンプル展示、と盛りだくさんのプログラムで、30名の高校生は微研の世界にどっぷりと浸かりました。講演会と展示会を通して、普段接する機会のない若手研究者の話に、高校生たちは興味深々で積極的につつぎと質問をしていました。熱心な様子を見ると、将来、研究者になって微生物病研究所に戻ってくる参加者の姿も想像に難くありません。



講演「新しいマクロファージのせかい-RPGを現実で進める3つの方法-」自然免疫学分野 佐藤 荘 助教



顕微鏡サンプル展示「病原体を見える化？」

研究業績報告会、研究業績発表会を開催

微生物病研究所では、毎年12月に研究業績報告会、1月に研究業績発表会を開催しています。

12月15日の研究業績報告会は微生物病研究所同窓会も兼ねており、外部から招聘した講師による学術講演会も同時に開催されるなど、微生物病研究所OBを中心に対外的に研究所の活動を発信する行事となっています。

一方1月15日～19日の業績発表会は微生物病研究所所属の研究者のみが参加できる研究発表会です。若手研究者を中心に、未公表の研究データを含む最新の研究データが発表され、活発な議論が繰り広げられます。



研究業績報告会と同時開催し、恒例の美術展。絵画や写真など微研関係者の作品を展示



学術講演会のようす。(公財)先端医療振興財団・先端医療センター長の鍋島陽一教授による「Klothoによって紡がれた生命の糸を解きほぐす」



業績発表会表彰式。左から松浦善治所長、橋爪 脩 特任研究員（優秀学術賞）、齋藤 史路 特任研究員（最優秀学術賞）、佐藤 裕公 講師（優秀学術賞）

海外客員教授に4名のタイ王国研究者を認定

微生物病研究所では、グローバルな感染症対策・研究を展開するため、海外研究拠点として「日本・タイ感染症共同研究センター」を2005年に設置し、研究活動を展開しています。

タイ拠点はタイ王国保健省とマヒドン大学熱帯医学部内に設置されており、日本人スタッフ、タイ人スタッフが協力して運営しています。タイ王国側の研究代表者は、大阪大学海外客員教授として認定され、今年は1月の運営委員会において認定式が行われました。

左からタイ王国国立予防衛生研究所所長サンキット・ポン博士、タイ王国保健証医学科学局長カーン・チャナビマイ博士、松浦善治所長、塩田達雄教授



編集後記



微研 Newsletter 第5号は特集に「ゲノム編集」と、発癌制御研究分野・免疫化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。(広報室 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

検索

表紙写真
 Ragulator タンパク質複合体（左）とマラリア RIFIN の遺伝子配列（左）

平成30年（2018年）2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。