

# 微研 NEWSLETTER

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



2019

Vol. 09

Winter

## 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。

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

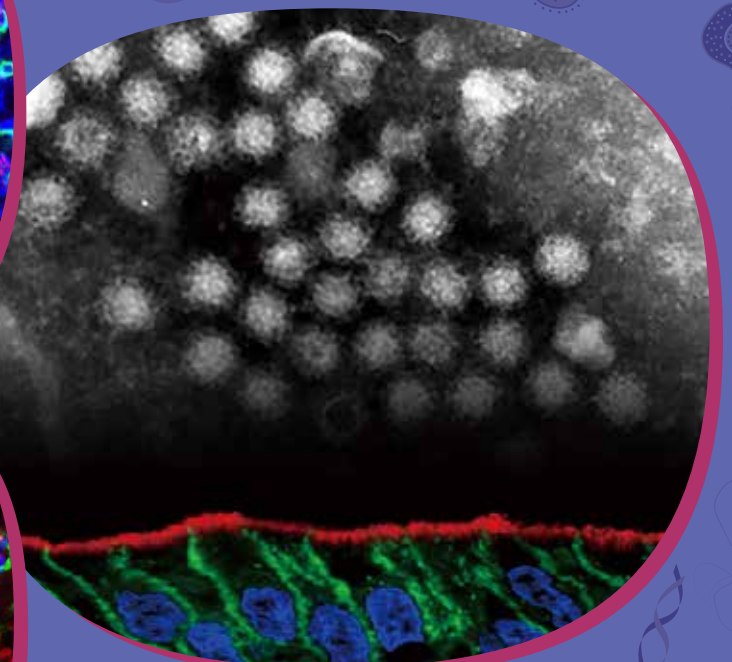
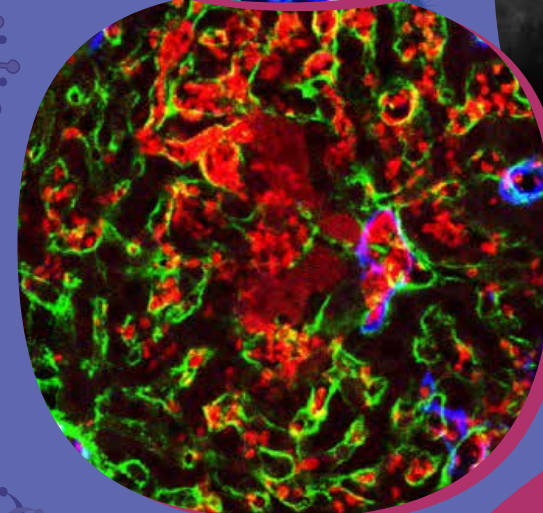
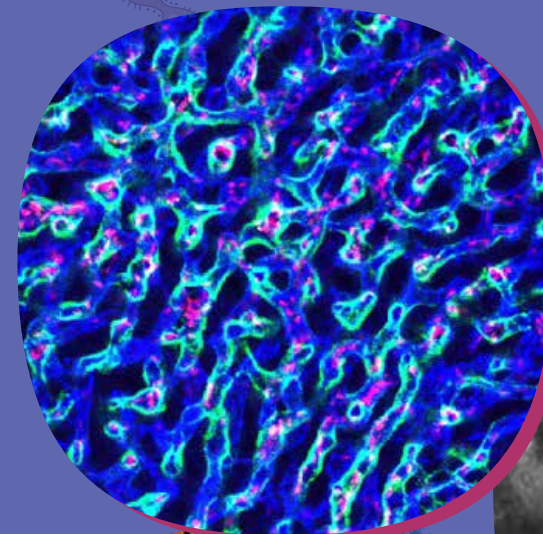


大阪大学未来基金 微研

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）



## Contents

- 02 【特集】 新コンテンツぞくぞく RIMD WEBSITE
- 04 【研究成果1】 ヒトの組織を使わないヒトノロウイルスの増殖法を確立
- 05 【研究成果2】 血管の防御機構を解明
- 06 【RIMD ニュース】 ■大阪大学共創DAY@EXPOCITYに出展  
■高校教職員のためのWinterschool2018を開催 ほか
- 07 編集後記



## Level 1 初心者向け

### 微生物病研究所ってどんなところ？

#### 微研！探検！

<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/about/tanken/>

微生物病研究所と「はじめまして！」のひと向けのコーナー。

5分でわかる微研 や、研究所内観・外観・歴史写真満載のフォトギャラリー、臨場感あふれる360°パノラマビューをご覧いただける微研ミュージアム紹介サイトを掲載しています。

また、2019年2月には研究所の中がひと目でわかるフォトツアーができました。普段は入ることができないセキュリティエリアは必見！



## Coming up!

### PHOTO TOUR & RIMD's

2019年3月には、本研究所所属研究者のインタビューコンテンツ RIMD's を掲載予定です。研究者の素顔がのぞけるかも？！

微生物病研究所は、大阪府北部、吹田市というところにあります。はるばる大阪まで来なくても、研究所の中を覗いていただけるコンテンツをウェブサイトに掲載しています。

今回はその中でも特におすすめのコンテンツをご紹介します。お手持ちのスマートフォンからPCから、アクセスお待ちしております！

<http://biken.osaka-u.ac.jp>

## Level 2 中級者向け

### どんなひとが研究してるの？

#### 研究者

<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/researchers/>

本研究所で研究室を主宰する教授・准教授が1ページにまとまっています。

大学教授というイメージですが、意外に笑顔が可愛かったり(?)、ラフな服装でお仕事していたりします。出身大学や職歴など、経歴も様々。そう、研究者になるのに王道などないのです。必要なのは科学研究に対する興味と熱意のみ！

もっと知りたい！



## Level 10 科学者向け

### 論文・研究内容に興味がある！

#### 研究成果

<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/achievement/research/>

本研究所の主な研究成果を掲載しています。研究者向けの説明なので文章やリンク先もちょっととっぴきさんむけです。



## Level 3 上級者向け

### 微研で研究したい！

#### 微研で研究するには

<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/recruit/>

学生さんや若手研究者さんなど、どうしたら微研で研究できるのか？知りたい方のためのページ。本研究所は直属の大学院がないため、大阪大学の医学系研究科、生命機能研究科、理学研究科、薬学研究科のいずれかを受験・合格し、各研究科に所属しつつ、本研究所の研究室に所属するという若干ヤヤコシイシステムになっています。さらにどの研究科を受験するかは研究室によって異なり、ヤヤコシさ更に倍。以下がおもなステップですが、ウェブページではもう少し詳しい情報を入手できます。

- ① 研究室（候補）を決める。
- ② 指導教官と、どこの研究科を受ければ良いか相談。
- ③ 各研究科に説明会・入試（出願・試験）の日程を問い合わせる（微生物病研究所ウェブサイト、各研究室ホームページ等）。
- ④ 出願・入試

## Coming up!

### 微生物病研究所・免疫学フロンティア研究センター (IFReC) 研究所説明会・ラボ見学会

[http://www.biken.osaka-u.ac.jp/news\\_topics/detail/896](http://www.biken.osaka-u.ac.jp/news_topics/detail/896)

どんな研究所なのか直接みてみたい！というポストク・大学院生みなさんに朗報！

2019年5月25日（土）に、本研究所とお隣の研究所 IFReC が合同で説明会とラボ見学会を開催します。詳細は4月上旬にウェブサイトトップページに掲載予定です。ぜひチェックしてみてください。



## E-mail to Us

ご意見はこちら

本研究所のウェブサイトは2017年4月に大々的なリニューアルをしました。リニューアルから3年目、研究所の窓口として皆様のお声にできるだけお答えしたいと思います。ウェブサイトへのご意見・ご要望はこちら

[biken-pr@biken.osaka-u.ac.jp](mailto:biken-pr@biken.osaka-u.ac.jp)



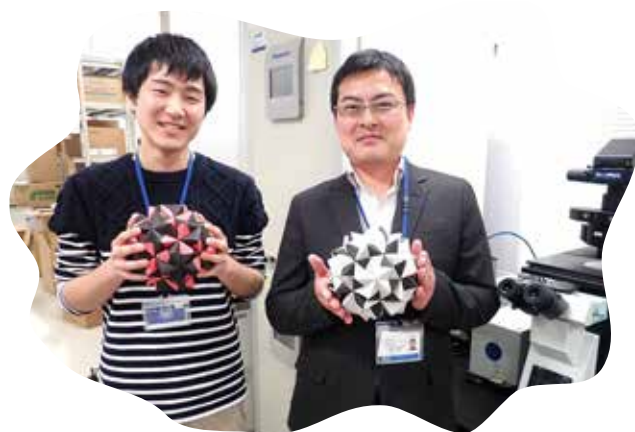
# ヒトの組織を使わない ヒトノロウイルスの 増殖法を確立

BIKEN次世代ワクチン協働研究所 粘膜ワクチンプロジェクト

佐藤 慎太郎 特任准教授（常勤）

久家 広大（医学系研究科 大学院生）

2018年12月米国 Cellular and Molecular  
Gastroenterology and Hepatology誌に掲載



ヒトノロウイルスは、ヒトにのみ感染し下痢や嘔吐の症状を引き起こすウイルスです。つい最近までこのウイルスを体外で増やすことが出来なかったことから、ヒトノロウイルス研究はほとんど進んでおらず、未だ効果的な治療法は開発されていません。今回はiPS細胞株から作製したヒトの腸管上皮細胞を用いてヒトノロウイルスの増殖に成功した研究成果です。中心となって研究を進めた大学院生の久家さんと佐藤特任准教授にお話を伺いました。

体外培養ができないヒトノロウイルスは、除染や不活化の条件を実験的に検証できないなどの理由から、治療法や予防法の開発が遅れていました。2年前の2016年にアメリカのグループが、世界で初めてヒトノロウイルスの培養に成功しましたが、この方法はヒトの腸管組織を用いていることから、倫理的な制約がありました。今回の研究成果ではヒトiPS細胞から作製した腸管上皮細胞を用いているため、倫理的制約をほとんど受けないことが大きな特徴です。

## ■東京でできたのに、大阪でできない？

ヒトiPS細胞から腸管上皮細胞の作製法は、佐藤先生の前職の東大医科研（※1）で樹立されたと伺いました。2015年に先生が微生物病研究所に来られて、引き続き研究を続けられたのですね。

佐藤准教授：そうです。ただ、実は簡単に「引き続き」ませんでした。東京ではうまく行ったはずの細胞培養が、全く同じ方法で行っているはずなのに何故か大阪ではできないのです。原因もわからず、手探りで少しずつ条件をかえて、なんとか大阪でも腸管上皮細胞の培養ができるようになるまで1年かかりました。

1年ですか！「水が変われば」といいますが、研究では純度の高い「超純水」を使用しますので、水はもちろんその他の試薬も同じはずなのに、不思議ですね。

やっとできた腸管上皮細胞ですが、ノロウイルスに着目したのはなぜでしょうか。

佐藤准教授：ヒトノロウイルスはつい最近になってやっと体外培養できるようになったので、実験系がなくあまり研究が進んでいません。また、ノロウイルスによる下痢症は致死性のある病気ではありませんが、感染力が強く、下痢や嘔吐など症状が激しいので、ワクチンや抗ウイルス薬などの治療法が強く求められています。なので、腸管上皮細胞作製に成功したらヒトノロウイルス研究をしようとはじめから決めていました。

## ■一度始まったらノンストップ

佐藤准教授：腸管上皮細胞ができて無事ノロウイルスの実験をはじめましたが、この細胞を用いた実験は一度始めたから中断することができないので、必要があれば土日作業が必要です。これは一緒に実験を行った大学院生の久家さんと分担して（※2）こなしました。

久家さん：そうですね、実験中は休日返上でし、GWもほとんどなかったですね。研究が進むのは嬉しかったのですが、休みは欲しかったですね（笑）。

佐藤准教授：細胞ができて最初はなかなかウイルスが増えず、やはり条件を変えるなどして何回か繰り返して、やっと増えるようになりました。

久家さん：はじめてウイルスの増殖が確認できたときは、嬉しくて先生を呼びに行きましたね。

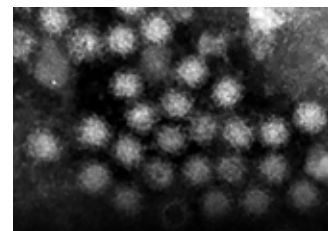
佐藤准教授：やっとウイルスが増えたというあの喜びは、研究をしていて何年に一度とない喜びです。…久家くんはテンション低かったよな。

久家さん：そんなことないですよ。測定の途中で急いで先生呼びに行きましたよ（笑）。

認識の違いはあるようですが、二人で苦労や喜びを共有しながら研究を進められた様子が伺われます。

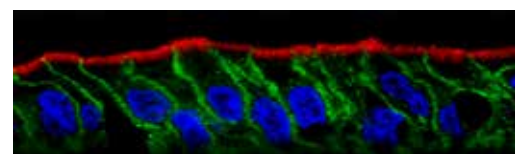
※1）東大医科研：東京大学医科学研究所

※2）「分担して」：佐藤特任准教授曰く、久家さんに休日の実験に協力してもらえよううまく誘導するのに苦労したとかしないとか…



左：  
ヒトノロウイルスの電子顕微鏡写真

下：  
ヒトiPS細胞から作製した腸管上皮細胞



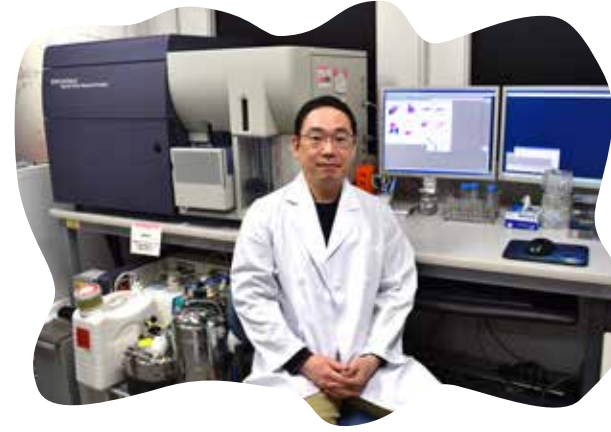
佐藤特任准教授の所属するBIKEN次世代ワクチン協働研究所は、国内でも有数のワクチン製造法人である（一財）阪大微生物病研究会（BIKEN財団）との協働プロジェクトです。本研究成果をもと、ヒトノロウイルスに対する有効な予防法の開発が期待されます。

# 血管の防御機構を解明

情報伝達分野

内藤 尚道 助教

2019年1月米国 Developmental Cell誌に掲載



血管の内腔を覆う血管内皮細胞は、常に血液に含まれる酸素や栄養、免疫細胞など様々な生理活性物質にさらされています。今回の研究では、この血管内皮細胞が、血液中や組織の炎症性サイトカインから身を護る機構があることを明らかにしました。中心的に研究を進めた内藤助教にお話を伺いました。

血管の内表面は血管内皮細胞と呼ばれる扁平な細胞に覆われています。血管内皮細胞は血液にのって運ばれてきた物質を組織に受け渡すだけでなく、自ら様々な生理活性物質を生産して多様な役割を担っています。体内で炎症が起きたときには、炎症時に分泌されるTNF $\alpha$ という分子により活性化され、炎症細胞の血管外への遊走を助けるなど、正常に炎症反応がおこるよう機能しています。

しかし、一方でTNF $\alpha$ は細胞死を引き起こす分子であることも知られています。今回は、血管内皮細胞には、TNF $\alpha$ が引き起こす細胞死から自分自身を守り、血管を維持する機構があることを明らかにした研究成果です。

## ■きっかけは立ち話

今回はTAK1という分子が、細胞死を阻止して血管内皮細胞を守っていることを明らかにされました。このTAK1にはどのようなきっかけで着目されましたか？

実はこのTAK1は審良研（自然免疫分野、現IFReC自然免疫研究G）で研究されていて、2000年代前半に免疫系の研究テーマで論文がでているのです。僕は審良研の佐藤くん（※1）とよく話をしますが、何かおもしろい分子がないかと探していたときに、たまたま立ち話でTAK1の話題が出ました。血管内皮細胞でTAK1蛋白が発現しているとの解析結果を、他の研究結果から得ていたの、すでに審良研で作製されていたノックアウトマウスをもらって研究を始めたのがきっかけです。

各研究室間の垣根の低く、研究者同士の交流が気軽に行える微研だからこそ、始まった研究なのですね。論文では血管内皮細胞だけ TAK1 が欠損するように遺伝子操作されています。この特異的マウスもすぐにできたのですか？

このマウスは論文の共著にもなっている慶応大の先生から提供していただいたマウスをかけ合わせて作製しました。この先生も学会などで顔見知りだったので、やりとりもスムーズでした。

TAK1 着目の経緯といい、血管内皮細胞特異的ノックアウトマウスといい、人のつながりが生み出した研究ですね。

## ■たった一分子を欠損しただけで血管が崩壊

血管内皮細胞だけにTAK1を欠損するマウスができて、実際に実験を始めてみると、意外なことにマウスがすぐ死んでしまうのです。最初自分の手技が悪いのかと考え、やり直しましたが、やはり結果は同じでした。

そこでよくマウスを観察すると、血便をしているのが確認できました。そこでこれは腸管に何か起こっているに違いないと思いました。

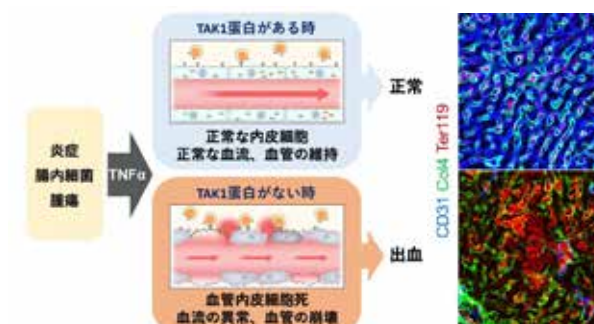
さすが、消化器内科をされていた先生（※2）ならではの着眼点ですね

実際に解剖してみると、腸と肝臓が（出血で）真っ赤でした。TAK1 は全身の血管で欠損しているはずなのに、なぜここだけ症状が出るのかわからず、最初は困惑しました。諸々の試行錯誤をした結果、腸内細菌が引き起こす TNF $\alpha$ の刺激が原因であることがわかりました。腸内細菌は我々に利益も与えてくれますが、同時にTNF $\alpha$ も誘導してしまいます。TAK1 はこの腸内細菌が誘導するTNF $\alpha$ から血管を守っているのです。他の血管でも、炎症などでTNF $\alpha$ が誘導されるような状況では、TAK1 がないと血管内皮細胞が細胞死をおこし、血管が崩壊することがわかりました。

血管は生命の維持に必須の役割を果たしているだけに様々な分子がその発生・生存に関わっていますので、たったひとつなくなっただけで崩壊してしまうような分子は非常に珍しいです。それだけに TAK1 による血管を守る機構は、生体にとって極めて重要であると考えられます。

※1）IFReC自然免疫グループ 佐藤准教授

※2）内藤助教は基礎医学研究者を志す前は、消化器内科医として修練を積んでいました。



TAK1蛋白による血管内皮細胞の維持機構  
血管内皮細胞はTAK1蛋白を発現することで、炎症反応や腸内細菌による刺激から自信を守り、生存することができる。TAK1蛋白がないと、細胞死が起こり、結果的に血管の崩壊と出血をきたし個体の死を招く。

実験自体は研究室で独自の作業であったものの、TAK1に着目した経緯や、マウスの分与などの経緯は、内藤助教曰く、「周りの人との組み合わせが非常にうまくいった例」とのことです。人と人との交流やつながりが、優れた研究成果を生み出した、とも言えるかも知れません。



## 大阪大学共創DAY@EXPOCITYに出展

2018年11月17日(土)、大阪大学共創DAY@EXPOCITY「大阪大学とあそぼう」に出展しました。当日は、EXPOCITY内の4つの会場で、大阪大学の学部や研究所等36ものブースが並び、親子連れを中心に千人以上が訪れました。

微生物病研究所は「病原体を見よう!」をテーマに、実際に顕微鏡を使った観察や顕微鏡写真・インフルエンザウイルス模型の展示を行いました。当ブースは行列ができるほどの人気で、のべ500名以上の訪問がありました。参加者たちは、かわるがわる顕微鏡を覗き、初めて見るマラリア原虫やがん細胞などに驚きの声をあげていました。



## 高校教職員のためのWinterschool2018を開催

2018年12月28日(木)、高校教職員対象講演会 WinterSchool2018@微研「感染症とたたかう免疫のしくみ」を開催、近畿圏の高校を中心に、60名以上の教職員の皆さんにご参加いただきました。

当日は、「感染症とたたかう免疫のしくみ」をテーマに、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、大阪大学微生物病研究所から4名の研究者がレクチャーを行いました。参加した高校教員の皆さんは、常に集中したようすで熱心に聴講していました。質疑応答では、得られた知識を授業に活用できるよう、実践的な質問が相次ぎました。



青枝 大貴 特任准教授  
(ワクチン動態プロジェクト)



長崎大学熱帯医学研究所  
水上 修作 助教 (免疫遺伝学分野)



東京大学医科学研究所 川口 寧 教授  
(ウイルス病態制御分野)



北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター  
喜田 宏 特別招へい教授

## 木下 タロウ 教授が紫綬褒章を受章

本研究所 数本難病解明寄附研究部門 木下タロウ寄附研究部門教授が紫綬褒章を受章しました。木下教授は、グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) と呼ばれる糖脂質によって膜にアンカーされるという独特の構造を持つ「GPI アンカー型タンパク質」に着目し研究を展開しています。

150以上もの種類がある GPI アンカー型タンパク質は様々な生理機能に関わっており、生体にはなくてはならない存在です。GPI アンカーの生合成と修飾経路に関わる遺伝子のほとんどは、木下教授らのグループによって同定されており、木下教授は GPI アンカー研究の世界的第一人者です。現在は GPI アンカーが正しく生合成されないことが原因でおこる「GPI 欠損症」にも着目し、それらの発症機序の解明、診断法の改善、治療法の開発を目指して研究を進めています。



## 山本 雅裕 教授が日本学術振興会賞・日本医療研究開発大賞受賞

感染病態分野 山本 雅裕 教授が日本医療研究開発大賞 AMED 理事長賞および日本学術振興会賞を受賞しました。日本医療研究開発大賞は、世界の医療の発展に向けて医療分野の研究開発の推進に多大な貢献をした事例に関して与えられる賞で、AMED 理事長賞は 45 才以下の若手研究者を対象とした賞です。今回は山本教授の「宿主免疫系による病原性寄生虫感染症の制御機構の解明」に対する功績が評価され受賞に繋がりました。

日本学術振興会賞は、独立行政法人日本学術振興会により、日本の学術研究の将来のリーダーとして期待される若手研究者に与えられる賞です。受賞対象となった山本教授の研究成果は「細胞内寄生性原虫と宿主免疫系の相互作用機構の解明」です。科学技術の発展を担う研究者として、今後の活躍が大いに期待されます。



## The RIMD's 第3回 リムディーズ ―研究者たちの素顔―



モデルルームのような教授室にて

### 堀井 俊宏 教授 (分子原虫学分野)

1978年 大阪大学大学院理学研究科生理学専攻前期課程修了、1980年 大阪大学理学部助手、1981年 理学博士(大阪大学)、1991年 大阪大学微生物病研究所助教授、1999年より現職。

### 研究者になったきっかけを教えてください

高校の生物の授業で、「連続する酵素反応で、最終産物が開始の酵素を阻害することで一定の反応レベルを維持することをフィードバック制御という」と聞き、**フィードバック制御**と言う電子回路で使われる概念が生物学で使われることに衝撃を受け、**物理学の方法で生物を研究したい**と思いました。

### 出身はどちらですか？

大阪府**枚方**市です。海外での生活以外は、出生以来いつも大阪府下で生活してきました。

### 中学・高校の部活動は何をしていましたか？

中学では、**放送部**、**ブラスバンド部**(フルート)、**ワンダーフォーゲル部**、**演劇部**(照明担当)、**電波部**(創設しました)に所属し、すべて**掛け持ち**で通しました。また2級アマチュア無線技師の資格を取りました。高校では**山岳部**に所属しつつ、民間の**アマチュア無線クラブ**に入っていました。また、**音楽大学**を目指して**フルートとピアノの個人レッスン**を受けていました。

### 趣味(最近ハマっていること)は何ですか？

昔はいっぱい趣味があったのですが、今は**筋トレ**にハマっています。

### 大学時代に熱中したことはありますか？

大学では大阪大学交響楽団に入りました。  
1年生から**主席フルート**を担当し、これにエネルギーをつぎ込みました。

### きょうだい構成を教えてください 姉が一人います。

### My favorite

- Book...** 哲学書。人類の知性の成り立ちに興味があります。
- Movie...** ボンド役を卒業後のショーン・コネリーが主演した映画、レッドオクトーバーを追え!、ザ・ロックetc
- Food...** 美味であれば何でも。おいしいお酒とともに
- Sport...** 勝負のない水泳、スキー、山登り
- Place...** いろいろな意味で最高の都市、東京

### 研究で最もエキサイトした瞬間を聞かせてください

2012年に**ウガンダ**で実施していたワクチン試験がほぼ終了した時に、ウガンダの首都カンパラの常宿の**カフェの小さなテーブルの上**で、相棒のニリアン(現、分子原虫学分野・特任教授)とともに小さな紙切れにワクチン群と対照群のマラリア発症数を書き込んでいて、**ワクチン群ではマラリア発症が明らかに対照群より少ないことがわかった瞬間**です。

## 編集後記

2019年冬号は、特集は本研究所ウェブページについて、研究成果のページでは佐藤先生、久家さん、内藤先生に取材させていただきました。記事作成にご協力いただいた皆様にこの場を借りて御礼申し上げます。(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

検索

表紙イラスト

右: ノロウイルスと iPS 細胞から作製した腸管上皮細胞  
左: TAK1 蛋白を発現するマウス (上) と発現しないマウスの血管

平成 31 年 (2019 年) 2 月 28 日発行 / 企画・制作: 大阪大学微生物病研究所企画広報推進室 (中込咲綾・吉田智恵)  
〒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。