

大阪大学は COVID-19 にどう立ち向かったのか

# OU RESEARCH TODAY

Immunology

×

Microbiology

×

Clinical Medicine



WPI Osaka University  
**iFReC**

<http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/index.htm>

発行元

大阪大学免疫学フロンティア研究センター

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1

TEL : 06-6879-4777

製作スタッフ

発行：大阪大学免疫学フロンティア研究センター

企画・制作：大阪大学免疫学フロンティア研究センター企画室

執筆・編集：坂野上淳（大阪大学免疫学フロンティア研究センター）

渡部祐司（大阪大学免疫学フロンティア研究センター）

寒竹泉美（サイエンスライター）

デザイン：株式会社トライス/NGS



## 終わりになき科学の挑戦 謎を解き明かし人類の夢に応える

2019年、人類の前に初めて現れたウイルスは瞬く間に広まって  
命を脅かす感染症が世界を覆いつくした  
そんな未曾有の災害に翻弄されながら  
人々はたくましく立ち上がり、自分のできることを探して命や生活を守ろうとした

医療者や科学者たちも手を取り合って戦った  
これまでコツコツと積み重ねてきた研究や技術の成果を下敷きに  
ウイルスを分析し、ワクチンを製造し、治療方法を開発した  
人々は固唾をのんでそれらの成果を見守り享受した  
医療も科学も人々の理解と協力なしでは成り立たない  
誰もが命を守るために協力し合い最善を尽くそうとした

2022年現在、まだ世界は元には戻っていない  
けれども、人々のきずなが強まった新しい世界はもう始まっている

不条理に命を奪われない健康に暮らしを続けたい  
もっと便利に、わくわくしたい  
そんな人類の夢に応えるため  
大阪大学はこれからも一丸となって、世界の謎に挑み続ける

### Contents

鼎談「大阪大学はCOVID-19にどう立ち向かったか」……………	3
免疫学研究者：黒崎 知博 教授 臨床医学研究者：熊ノ郷 淳 教授 ウイルス学研究者：渡辺 登喜子 教授	
大阪大学のCOVID-19への対応……………	8
大阪大学 感染症総合教育研究拠点 CiDER……………	10
新型コロナウイルスキーワード解説……………	13
新型コロナウイルス研究トピックス……………	15

# 大阪大学は COVID-19に どう立ち向かったか

2019年12月に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の最初の患者が報告されてから、2年半の月日が過ぎた。だが、現在も、COVID-19は、私たちの生活を脅かし続けている。大阪大学は何を考え、どう対応してきたのだろうか。そして、これからも襲来するであろう未知の感染症に対してどう備えていくのだろうか。ウイルス学、免疫学、臨床医学の専門家に、これまでの動きとこれからの計画について話し合ってもらった。

●聞き手 寒竹泉美



## 免疫学

ウイルスと戦う体の仕組みを知る

体を守る免疫システムのうち、特に抗体を産生するBリンパ球の活性化や制御のメカニズムの解明を目指す

### 黒崎 知博

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 分化制御 教授

1987年京都大学医学研究科博士課程修了（医学博士）。高知大学助手、Memorial Sloan-Kettering Institute, Research Fellow、Lederle Laboratories, Senior Research Scientist、関西医科大学教授、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターグループディレクターを経て、2008年より現職。

インフルエンザウイルスや新型コロナウイルスのような、人にも動物にも共通して感染するウイルスを研究し、感染症を起こすメカニズムの解明を目指す

### 渡辺 登喜子

大阪大学 微生物病研究所 分子ウイルス分野 教授

1998年北海道大学獣医学部卒業、2002年同大学獣医学研究科博士課程修了（獣医学博士）。米国ウイスコンシン大学ポスドクトラルフェロー、ERATO河岡感染宿主応答ネットワークプロジェクト・グループリーダー、東京大学医科学研究所・特任准教授を経て、2020年より現職。

## ウイルス学

ウイルスの性質を知り、感染症を防ぐ



## 臨床医学

患者を治療する

阪大病院の呼吸器・免疫内科学教室を主宰し、COVID-19の重症患者の治療と研究に尽力する

### 熊ノ郷 淳

大阪大学 大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学 教授  
医学系研究科長 医学部長

1991年に大阪大学医学部医学科を卒業。大阪大学医学部附属病院、大阪通信病院（現NTT西日本病院）での内科臨床研修を経て、大阪大学大学院医学系研究科で岸本忠三教授のもと、主として細胞生体工学センター（当時）にて研究に従事する。大学院修了後は大阪大学微生物病研究所にて、免疫の基礎研究を行う。同研究所助教、教授を経て、2011年より現職。

## 臨床医と研究者の密接な連携体制

熊ノ郷先生は、呼吸器・免疫内科医として、まさにコロナの臨床の最前線に立たれていたわけですが、コロナ発生初期の臨床現場はどのような困難がありましたか？

熊ノ郷：正体の分からないウイルスとの戦いですから、最初はやはり大変でした。ただ、臨床現場の様子はテレビなどで放映されて多くの方がご存知かもしれませんが、あまり一般には知られていないことを挙げますと、検体（※1）の採取がなかなかできず、苦労しました。

### ※1) 検体

患者さんの体から得られた検査試料のこと。血液、尿、唾液、痰、外科手術で切り取った切片など。たとえば、COVID-19の研究のためには、新型コロナウイルスが多く含まれる唾液や痰や、免疫反応を見るために血液などを採取する。

治療だけではなく、研究も同時並行で進める必要があったんですね。

熊ノ郷：未知の感染症ですから、迅速にウイルスの性質や患者さんの病態を解明することが、効果的な治療や予防につながります。大阪大学にはウイルスや感染症の最先端の研究をしている研究者がたくさんいま

すが、いくら優秀で技術があっても、試料がないと研究を進められません。研究者たちに検体を提供することも、大学病院の重要な使命なのです。

検体の採取は、なぜ難しかったのでしょうか？

熊ノ郷：研究計画書を提出して承認が降りないと、患者さんから検体をいただくことができないのです。次々と病院に患者さんが運ばれてきて、研究者たちは万全の態勢で検体を待っているのに、肝心の検体をなかなか採ることができませんでした。

黒崎：非常にもどかしい状態でしたね。このような急激に流行した新型コロナウイルスに対応できるシステムが、これまで存在しなかったことが原因でした。

熊ノ郷：ただ、最初の承認を通ったあとは、迅速に検体を集めることができました。IFReC（※2）を中心

### ※2) IFReC

歴史的に免疫学に強い大阪大学が、2007年に文部科学省の世界トップレベル国際研究拠点プログラム(WPI)の研究拠点として発足した「免疫学フロンティア研究センター(Immunology Frontier Research Center)」の略称。2017年から大阪大学世界最先端研究機構の拠点となる。基礎研究段階からの産学共創の連携が評価され、包括連携契約を結んだ中外製薬、大塚製薬、ダイキン工業とともに、第1回日本オープンイノベーション大賞(文部科学大臣賞)を受賞した。

に培ってきた阪大の連携体制が活かされたのです。

黒崎：コロナが発生する以前から、すでに体制ができていましたからね。阪大病院に来られた患者さんに検体を提供してもらい、研究に使わせてもらうシステムが運用されていました。



渡辺：私が阪大に赴任したのは2020年ですが、阪大は研究室同士の連携が強くて、一つの目的に向かって仲間意識を持って取り組んでいると感じました。

熊ノ郷：特に渡辺先生がおられる微研（※3）は、普段から仲が良いですよ。私も以前は微研で研究をしていました。コロナになる前は、万博公園で野球大会を開催していましたよ。

### ※3) 微研

1934年に設立された大阪大学微生物病研究所の略称。ウイルスや細菌などが引き起こす「微生物病」をキーワードに感染症や免疫系、がんを中心とした研究を行っている。食中毒原因菌(腸炎ビブリオ)の発見や、細胞融合現象の発見、麻疹ワクチンや水痘ワクチンの開発など、感染症研究で世界をリードしてきた。微研の発足と同時に設立された阪大発ベンチャーBIKEN財団ではワクチンの開発・改良を行っている。

## 感染症研究を強化し、未来に備える

渡辺先生は、ウイルス研究者として、今回のパンデミックをどう見てきましたか？

渡辺：新型コロナウイルスの発生初期は、2003年のSARSのように短期間で抑え込めるだろうと考えていました。正直、ここまで世界に広がって、しかも2年経ってもまだこのような状況というのは想定していませんでした。このような世界的なパンデミックは1918年のスペイン風邪以来ですよ。スペイン風邪のことは資料を通してしか知ることはできませんが、社会に大きな混乱が生まれました。100年前と同じようなことが現代に起きたわけで、それは驚きでした。

黒崎：人間にとっては非常に厄介なウイルスですよ。感染した人の多くが歩き回れるくらいにウイルスの毒性が弱い。そのせいで広まりやすい。かといって、全員が軽い症状で済むなら、ここまで問題にはなりません。重症化してしまう人も大勢いますからね。

渡辺：はい。流行の広がりを抑え込むのが難しいウイルスです。ただ、これまでもウイルス研究者たちは新興感染症に精力的に対応してきました。私も、

アフリカのエボラウイルス病や2009年の新型インフルエンザなど、さまざまな感染症に関わってきました。ウイルス研究者たちの経験も蓄積され、研究室同士で協力しあってウイルスの性状を解析する体制も整っていたので、今回の新型コロナウイルスに対しても迅速にウイルスの分析を行うことができました。





先生方はmRNAワクチンの登場をどう受け止められましたか？

熊ノ郷：有効率95%という発表を見たときは、よくできていると驚きましたね。

黒崎：コロナ発生初期は、インフルエンザウイルスほどには変異しないだろうといわれていたので、良いワクチンが開発できれば出口が見えると考えていたのですが、オミクロン株の登場で事態はそう単純にはいかなくなりました。とはいえ、最初の株に対しては非常に成功したと思います。研究に携わっていない方は、mRNAワクチンが突然登場した技術のように思われるかもしれませんが、そのアイデアは10年くらい

前から存在していて、試行錯誤された基礎研究の積み重ねの結果です。日本にもその基礎となる研究や技術はあったのに、今回最初に実用化されたコロナワクチンや新薬に日本が関わっていないのは残念でした。

渡辺：日本でもワクチンや治療薬の臨床試験は実施されていましたが、日本の承認はかなり慎重ですから、海外との競争には遅れを取ってしまいますよね。

熊ノ郷：ワクチンの開発は採算ベースになかなか乗らないから企業も及び腰です。予算がないから感染症やワクチンの研究をする人も減っていく。悪循環に陥っています。

黒崎：今回のことで目が覚めて、やはりきちんと感染症研究にお金を投じようということになることを願っています。喉元過ぎれば熱さを忘れる……ということにならなければよいのですが。

渡辺：感染症は流行が起きていないときの準備が重要ですよ。平時に研究を積み上げておく必要があります。流行が起きたらどう備えるかもしっかり考えておかないと、いざパンデミックが起きてからでは間に合わないということは、今回多くの方が痛感したと思います。



## 大阪大学のCOVID-19への対応

### 研究活動

- ウイルスの構造の解析
- COVID-19重症患者の呼吸不全再発の予測
- 新型コロナウイルス感染を強めてしまう抗体を発見
- 抗体医薬品アクテムラ®がコロナ性肺炎の重症化を抑制する仕組みを解明 など

### 情報発信

- 微生物病研究所HPに「感染症と免疫のQ&A」サイトオープン
- SpringX 超学校 CiDER (大阪大学感染症総合教育研究拠点) × ナレッジキャピタル 正しく学ぶ! 感染症から「いのち」と「暮らし」を守る講座

### 学外連携

- 大阪府・大阪市などと予防ワクチン・治療薬などの研究開発に係る連携協定を締結
- 微生物病研究所、BIKEN財団、医薬基盤・健康・栄養研究所の連携でワクチンおよび検査技術の開発に着手
- 感染症総合教育研究拠点 (CiDER) を設置し、日本財団との間で感染症対策プロジェクトを実施 (詳細10ページ)

### 学内連携

2020年7月、新型コロナウイルス感染症に対する研究開発を分野・組織を超えて推進する「チーム阪大Project」を立ち上げました。免疫学フロンティア研究センター、微生物病研究所、医学部附属病院の連携に加え、理学研究科、医学系研究科、薬学研究科、生命機能研究科、産業科学研究所などからも研究者が参画し、定期的なミーティングで研究進展や最新知見の共有、意見交換を行うなど、大阪大学が一体となって研究開発を推進しています。



## 国だけに頼らない自立した運営を目指す

2021年に「感染症総合教育研究拠点」（通称CiDER：詳細は右ページ）が発足しました。先生方がCiDERに期待していることを教えてください。

**黒崎**：CiDERは、日本財団からの大規模な助成をその基盤としている総合拠点です。感染症の脅威は今回のコロナが去れば終わりではありません。いつどんな感染症が現れるか分からない。その日のために備える必要があります。国が感染症の基礎研究にお金を出さなくなっても、研究は続けなくてはならないのです。アメリカではマイクロソフト社のビル・ゲイツ会長夫妻が運営する慈善団体が資金を拠出してHIVワクチンの開発を目指したりしていますが、日本の研究機関も民間の方々との協力あって盛り上げる必要があると思います。

**熊ノ郷**：民間との連携は機動力に優れていますよね。

たとえばIFReCは、中外製薬や大塚製薬と包括連携を結んでいます。今回のパンデミックでも治療や研究に必要な設備を企業のトップの判断で迅速に導入することができました。国に申請していると1年かかってしまいます。

**黒崎**：感染症研究に限らず、公的な研究費だけでは持続可能な研究は行えない時代です。ネットワークというのがこれからのキーワードになるでしょう。基礎と臨床のネットワークだけでなく、アカデミアと企業のネットワーク作りが大切です。企業の方でも自分たちのニーズをフランクに話してもらって、私たちもここまでならできるという話ができたら、お互いに良い未来が見えるのではないかと思います。CiDERを拠点に積極的に学外や海外の機関や産業界と連携が生まれていくことを期待しています。

**CiDERに所属している先生方の分野は幅広いですね。**

**渡辺**：微研やIFReCのような生命科学分野の基礎研究だけでなく、社会学や経済学のようないろいろな先生方が所属しています。今回のコロナで、感染症はワクチンを作ったり治療薬を開発したりということだけではコントロールできないということがよくわかりました。人がどう行動するかということ、社会学経済学の専門家とも一緒に考えながら対策を立てることが必要です。

**教育拠点と銘打ってあることも特徴的です。**

**渡辺**：はい、人材育成には力をいれています。感染症の研究や医療の専門家を育てる。それだけでなく、社会や経済の視点もふまえて考えられるようになってもらう。CiDERで育った人が、他の研究機関や企業や国で活躍してくれると、将来的に感染症研究に関して、良い体制ができるのではないかと期待しています。



感染症の脅威から「いのちと暮らし」を守る

大阪大学 感染症総合教育研究拠点

# CiDER

Center for Infectious Disease Education and Research



事業統括  
金田 安史 共創担当理事

本拠点では、学内外、国内外の機関や産業界と連携し、感染症の脅威から人々の「いのち」と「暮らし」を守ることを目指し、

- ① 科学的エビデンスに基づく総合的な情報発信、
- ② 予防、診断、治療法等の総合的な研究、
- ③ 医療従事者への感染症対策に関する最新技術・知識の教育訓練、感染症対策リーダーの育成に取り組みます。



拠点長  
松浦 善治 特任教授

### 科学情報・公共政策部門

科学的エビデンスに基づく  
感染症に対する社会への総合的な情報発信



部門長  
中野 貴志  
教授



副拠点長  
大竹 文雄 特任教授

### 感染症・生体防御研究部門

感染症に対する予防、診断、治療薬の  
総合的研究開発の推進



部門長  
竹田 潔  
教授

### 人材育成部門

感染症に対する医療従事者の最新技術等習得支援  
及び感染症対策リーダーの育成



部門長  
森井 英一  
教授



## 大阪大学だからこそ 広がる可能性

黒崎先生から見て、大阪大学の強みは何だと思いますか？

黒崎：免疫研究に関しては、理化学研究所など他にも先端を走る研究所はありますが、阪大のIFReCには他の研究所にはあまりないインフラがあります。ひとつは阪大病院が敷地内にあることです。臨床の現場と緊密なネットワークがある。僕は理化学研究所に昔所属していましたが、検体を手に入れることが難しかったですね。研究のための試料が手に入らないと、免疫学者の出番がないのです。

熊ノ郷：呼吸器・免疫内科に入局している院生が、黒崎先生のところや微研で基礎研究の修行をしているので、研究室の先生方が検体を欲しいと思ったときも、緊密に連絡が取れる。動きが早いですね。

黒崎：あとは阪大には微研がある。必要があればウイルスをすぐ供給してもらえる。これは免疫学者にはできません。IFReCと阪大病院と微研。この3つがあったからこそ、CiDERを大阪大学に設立できたのではないかと思います。

今回のコロナ禍で見えてきた反省点はありますか？

熊ノ郷：阪大病院以外の、中規模の病院で検体を採取して集めるシステムがなかったことですね。阪大病院に来られる患者さんは重症の方ばかりです。中等度や軽症の患者さんの検体はなかなか手に入りません。また後遺症の研究をしようにも、阪大病院から転院したあとはもうフォローできません。人の研究を大規模に展開していくためには、阪大と地元の病院とのネットワークをどう構築していくかを考えていく必要がありますね。

黒崎：私の分野での反省点を挙げると、免疫研究者が出遅れたことです。COVID-19の重症化や治療を考えるうえで、体の反応を知ることは重要です。ですが、免疫研究は感染症に対して意識があまり向けられていなかった。自己免疫疾患やがんのような病気に注力していたのです。これまで日本では感染症がそれほど問題になっていないので仕方がない面もありますが。今後は、感染症や臨床免疫の学会と連携して、人的なネットワークをしっかりと作っていく必要を感じています。



渡辺：今回、COVID-19がきっかけとなって、いろいろな分野の先生が感染症研究に参入してきましたよね。これまでウイルス感染症なんて研究対象としていなかった方々との共同研究が生まれてきて、それはとても良いことだと思います。ただ、ちょっと気になっているのが、この先どうなるかということです。この2年で感染症に関する研究費が投入されましたが、またコロナが収まったら研究費は縮小されるのではないかと危惧しています。

熊ノ郷：検体を集めるための研究費用の供給がさっそく止まりました。

渡辺：そういった感じで、掛けていた梯子を外される…。

熊ノ郷：外されたら研究は続けられません。それだけでなく、途中で外されるかもしれないと思ったら、この分野に参入するのめためらいますよね。

黒崎：ずっとそれを繰り返してきましたからね。国に頼っているのはダメだと私は考えています。データを

出すのに昔の10倍お金がかかる時代ですから。あと研究費だけでなく、国や組織の承認システムも見直す必要があるかもしれません。今回、さまざまなところにボトルネックがありました。有事のときは期間限定で指揮権を誰かに預けて、トップダウンで指示して動くのがいいのではないかと思いますね。

熊ノ郷：普段はみんなそれぞれ自分の仕事に取り組んでいて、何かあったときにパッとチームが形成されて動けるような、そんな態勢があるといいですね。雇用ももっと柔軟でもいいかもしれない。

## 感染症との戦いは まだ終わっていない

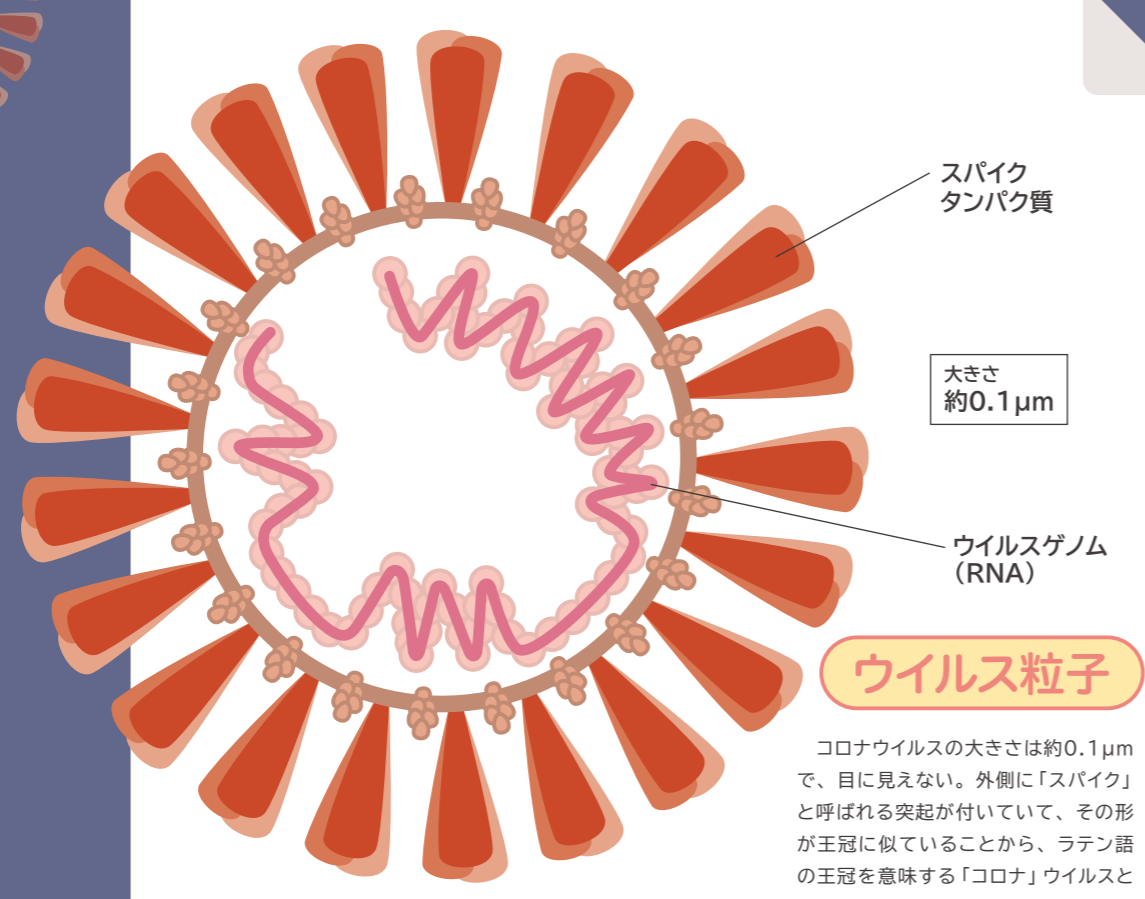
熊ノ郷：今でも集中治療室に患者さんはいて、毎日治療にあたっています。検体も採取し続けています。COVID-19との戦いは続いています。まだ終わりではありません。

渡辺：そうですね。たとえ、COVID-19が収束しても、未知のウイルスはまだだいて、また新興感染症の問題は起きる可能性が高い。私たちは未来のパンデミックに対応するための研究も進めています。どういうところに、どういったウイルスがいて、人に感染する可能性があるものはどれかということ調べていきたいと考えています。これから起こり得る感染症を予測し、その対応策としてワクチンや治療薬をあらかじめそろえておく。次の新興感染症は、そんなふうに迎え撃ちたいですね。

〈了〉



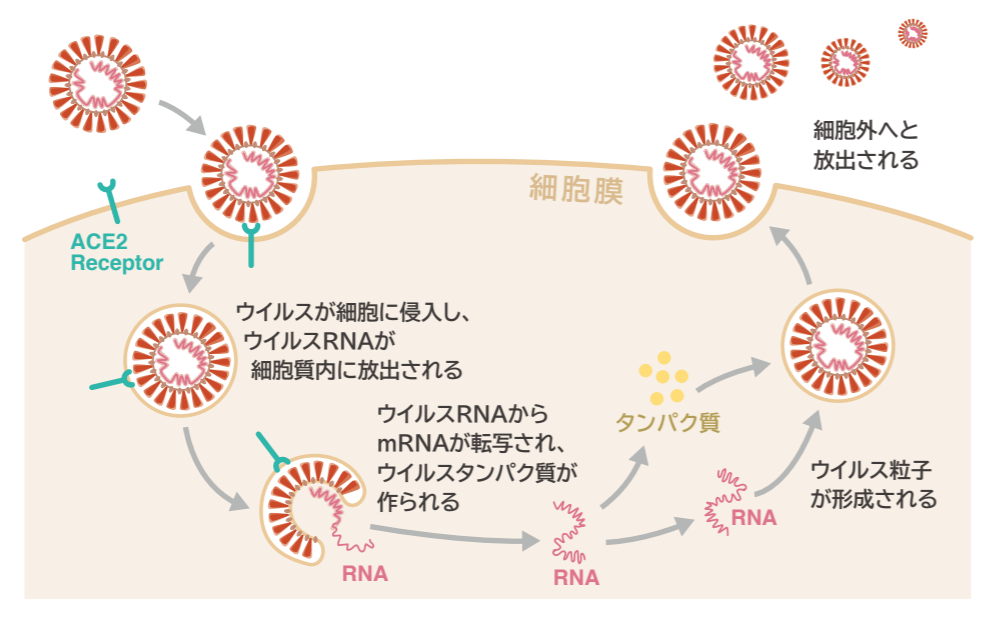
# 新型コロナウイルスキーワード解説



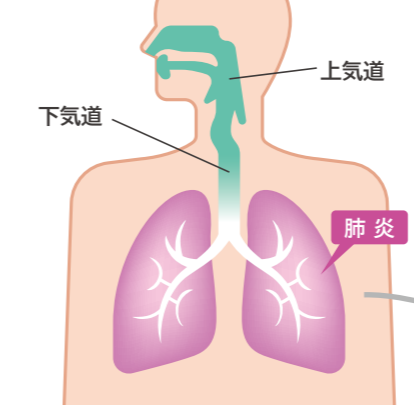
## ■ 主な感染経路



## ■ 増殖する仕組み



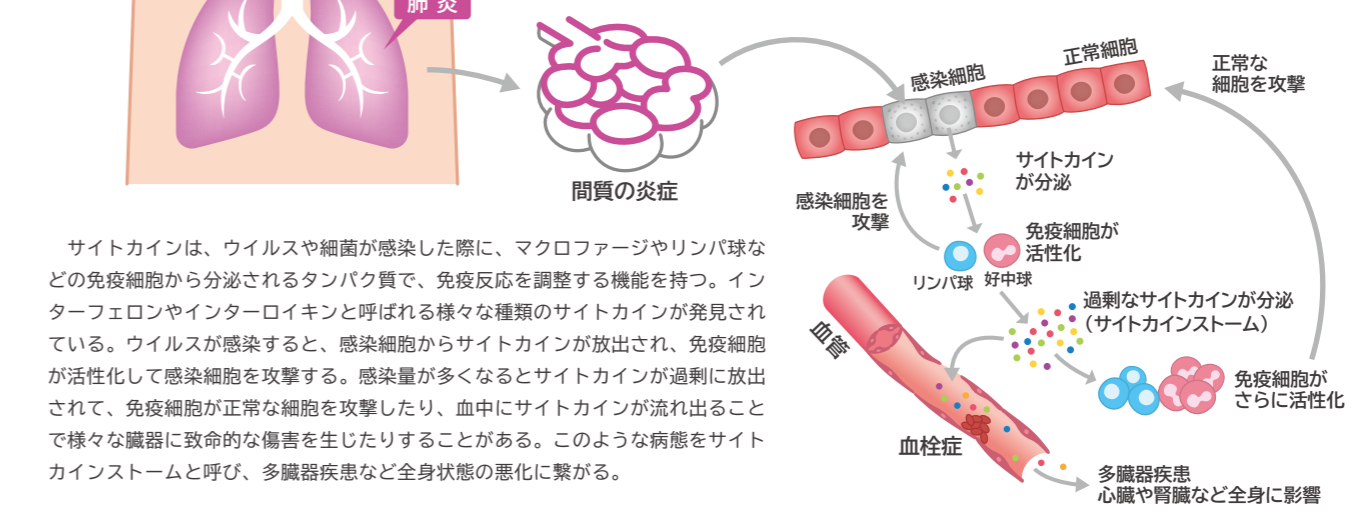
## 肺炎



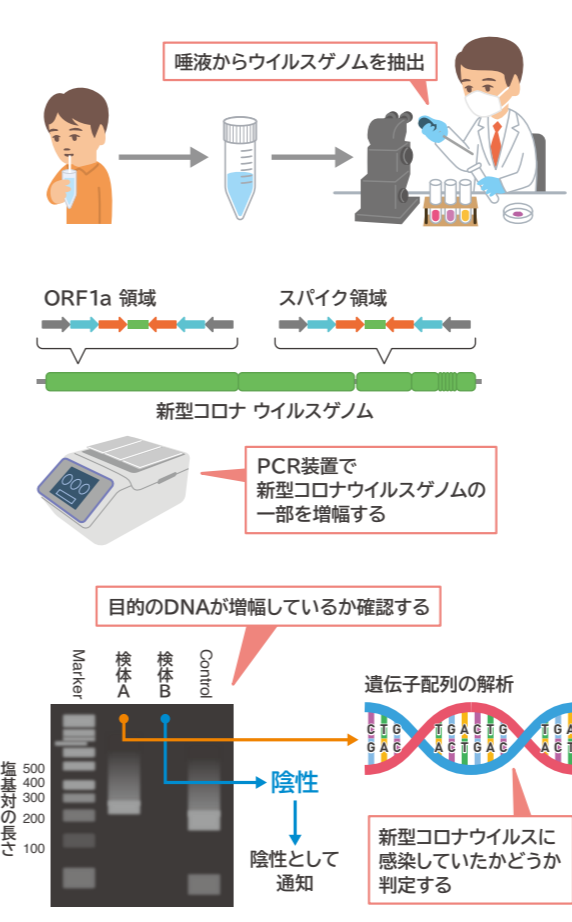
## ■ 風邪と肺炎の違い



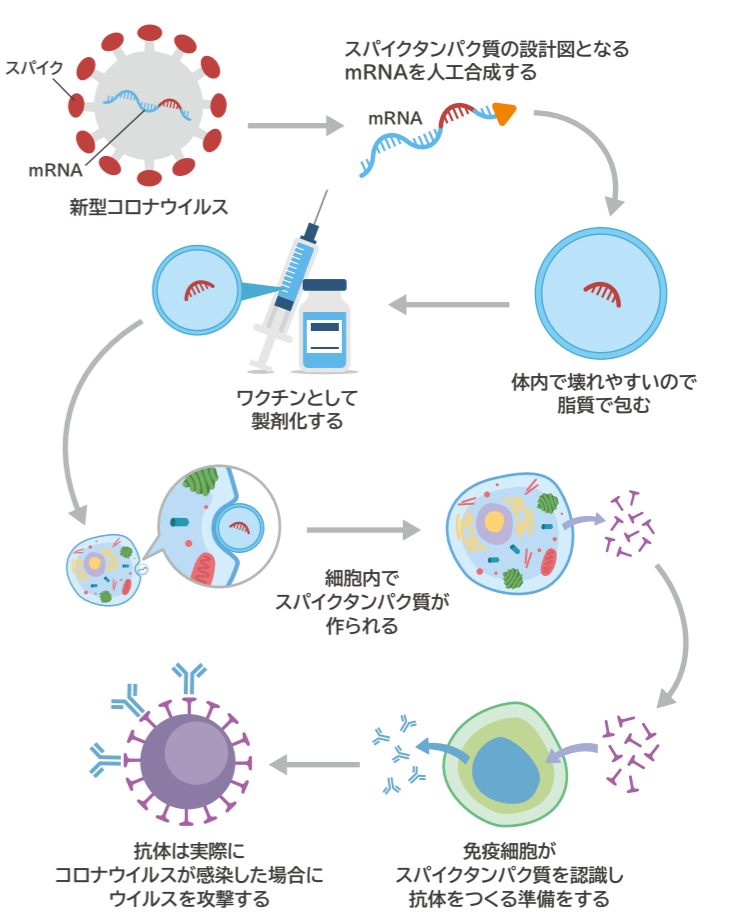
肺を包む「間質」と呼ばれる部分に炎症が起きるのがウイルス性肺炎。間質が硬くなったり厚くなったりして肺が膨らまず、酸素と二酸化炭素の入れ替えができなくなって呼吸困難を起こす。



## PCR検査法



## RNAワクチン





# 新型コロナウイルス研究

## トピックス

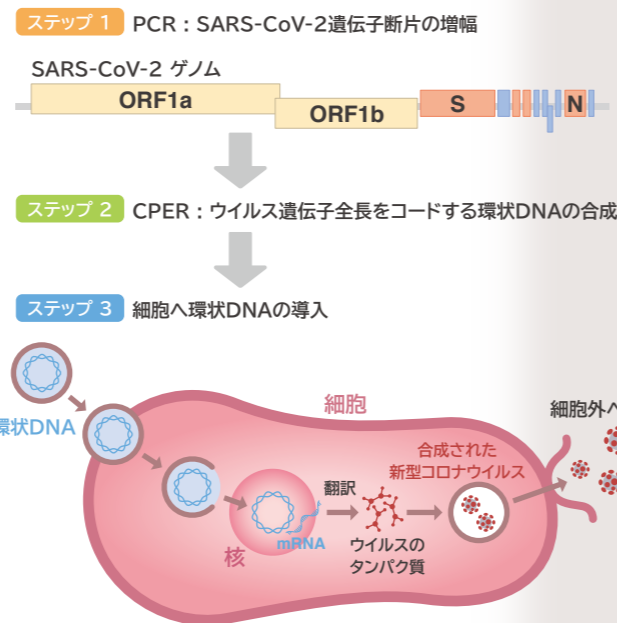
2019~2022年に発表された  
大阪大学のCOVID-19研究の成果の一部をご紹介します。



### 迅速な新型コロナウイルス人工合成技術を開発し、研究に役立てる

研究代表者  
感染症総合教育研究拠点 感染症・生体防御研究部門  
ウイルス制御学チーム  
松浦 善治 特任教授

感染症の研究やワクチンの開発を迅速に行うためには、特定の変異を導入した感染性ウイルスを手に入れる必要があります。変異を導入した新型コロナウイルスを人工的に合成することができれば研究は迅速に進みますが、その方法は複雑で限られた研究者しかウイルスを人工合成できないという問題がありました。また作製期間も数か月かかるという問題がありました。そのため研究グループは、任意の遺伝子変異を素早く簡単に導入できる新型コロナウイルスの人工合成技術の開発に取り組みました。まず、研究グループはCircular Polymerase Extension Reaction (CPEP) というPCRを活用した手法を用い、新型コロナウイルスの遺伝子断片を組み合わせた環状のDNAを作製することに成功しました。この環状DNAを培養細胞に導入すると、培養細胞の中で新型コロナウイルスが合成されました。この方法により、数か月かかっていたウイルスの合成が2週間できるようになりました。高度な遺伝操作技術を用いずに、PCRのみで新型コロナウイルスを人工的に作製できるようになったことで、感染機構や変異ウイルスの病原性の解析、そして治療法や予防法の開発の加速が期待されます。

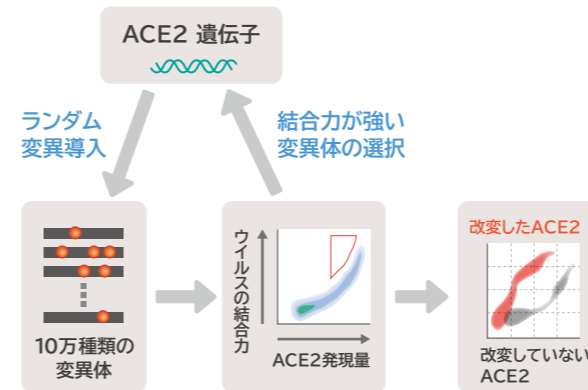


迅速な新型コロナウイルス人工合成技術の模式図。新型コロナウイルスの末端領域が重なるように設計した遺伝子断片をPCRで増幅後、CPEPで連結した環状DNAを細胞に導入することで、ウイルスを合成することができました。

論文情報  
Establishment of a reverse genetics system for SARS-CoV-2 using circular polymerase extension reaction.  
Torii S, Ono C, Suzuki R, Morioka Y, Anzai I, Fauzyah Y, Maeda Y, Kamitani W, Fukuhara T, Matsuura Y.  
Cell Rep. 2021 Apr 20;35(3):109014.  
doi: 10.1016/j.celrep.2021.109014. Epub 2021 Apr 1.

### すべての変異型を逃さない 新型コロナウイルス感染症 治療薬候補の開発

研究代表者  
微生物病研究所 感染機構研究部門 高等共創研究院  
岡本 徹 教授



結合力が100倍強い変異ACE2タンパク質から作製した中和抗体として用いれば、細胞のACE2受容体への結合を防ぐことができます。

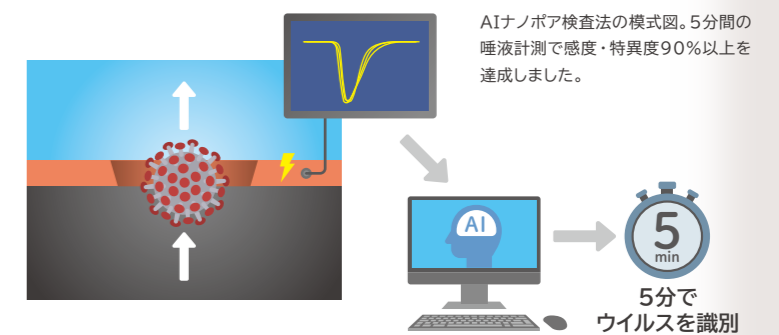
中和抗体製剤はウイルスの受容体と結合することで、ウイルスと宿主細胞との結合を阻害し、細胞内へのウイルス侵入を防ぎます。ただし、ウイルスが変異して形が変わると中和抗体製剤が結合できなくなり、治療効果が弱くなります。研究グループは、このような変異が生じにくい治療薬を開発するために、新型コロナウイルスが結合する受容体「ACE2」に着目し、タンパク質工学的手法を用いて、ウイルスとの結合力を高めることに取り組みました。まず、ACE2遺伝子にランダムに変異を導入し、約10万種類のACE2変異体を作製しました。これらのACE2変異体とウイルスのスパイクタンパク質を反応させることで、ウイルスとの結合力が約100倍強いACE2の変異体を3種類取得することに成功しました。これらのACE2変異体で作製した中和抗体は、動物実験において症状を回復させ、重症化も抑制しました。また、改変ACE2受容体から作製した中和抗体は、薬剤耐性ウイルスが出現しにくいことも確認できました。このようなACE2変異体は1か月程度で作製できることから、将来の新たなウイルスパンデミックにおいても、薬剤耐性ウイルスの出現の心配のない治療薬を開発できることが期待されます。

論文情報  
Engineered ACE2 receptor therapy overcomes mutational escape of SARS-CoV-2.  
Higuchi Y, Suzuki T, Arimori T, Ikemura N, Mihara E, Kirita Y, Ohgihara E, Mazda O, Motoooka D, Nakamura S, Sakai Y, Itoh Y, Sugihara F, Matsuura Y, Matoba S, Okamoto T, Takagi J, Hoshino A.  
Nat Commun. 2021 Jun 21;12(1):3802. doi: 10.1038/s41467-021-24013-y.

ワクチンや治療薬の開発とともに、迅速で高い精度のウイルス検査法の開発は、新型コロナウイルスの蔓延を防止するために必要です。研究グループは、高性能なセンサーとAI学習を組み合わせ、1個のウイルスを高速・高精度に識別するAIナノポア技術を開発しました。この技術はウイルスより大きな直径を持つ貫通孔を電解質で満たし、ウイルスが貫通孔を通過するときに生じる電流変化を計測し、その波形を機械学習することで、ウイルスの性状を読み取ることができます。種類の違うウイルスを同時に高精度に識別することもできます。AIナノポアを用いた実験では、唾液検体を5分間計測するだけで、SARS、MERS、新型コロナウイルスを識別し、陽性・陰性を感度90%・特異度96%で検査できることを実証しました。また、新型コロナウイルスとインフルエンザウイルスA型の高精度な識別にも成功しました。AIナノポアは異なるウイルスをAI学習することで新規の病原体検出法も迅速に構築することが可能であり、今後起こりうる新興感染症にも素早く対応できることが期待されます。

### 5分で高精度に 複数のウイルスを同時に識別できる 迅速なAIナノポア検査法の確立

研究代表者  
産業科学研究所 バイオナノテクノロジー研究分野  
谷口 正輝 教授



論文情報  
Combining machine learning and nanopore construction creates an artificial intelligence nanopore for coronavirus detection.  
Taniguchi M, Minami S, Ono C, Hamajima R, Morimura A, Hamaguchi S, Akeda Y, Kanai Y, Kobayashi T, Kamitani W, Terada Y, Suzuki K, Hatori N, Yamagishi Y, Washizu N, Takei H, Sakamoto O, Naono N, Tatematsu K, Washio T, Matsuura Y, Tomono K.  
Nat Commun. 2021 Jun 17;12(1):3726. doi: 10.1038/s41467-021-24001-2.

key word

# ワクチン

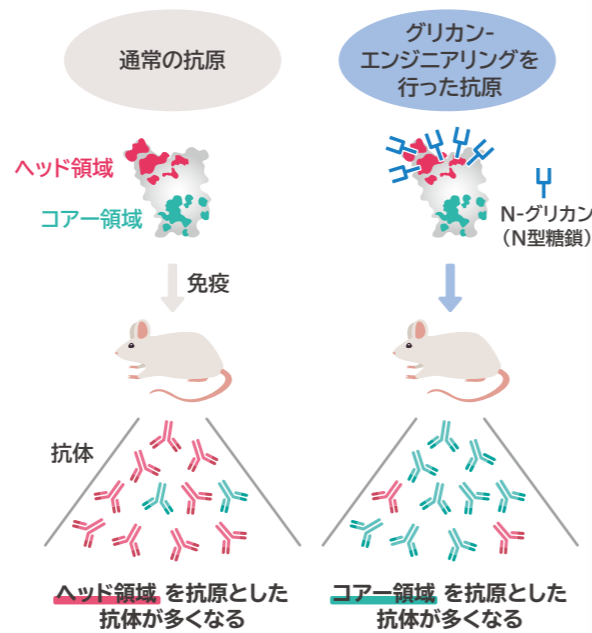
# 抗体

## 新型コロナだけでなく 様々なSARSウイルスに有効なワクチン開発へ

研究代表者  
免疫学フロンティア研究センター 分化制御  
新中須 亮 特任准教授、黒崎 知博 特任教授

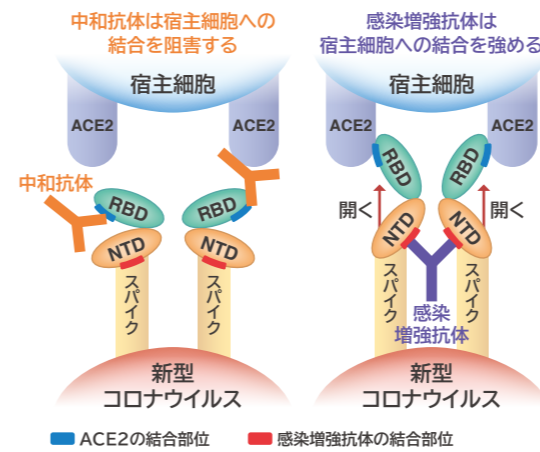
ワクチンは、ウイルスの構造の特定の一部分を抗原として認識します。一方、ウイルスは増殖を繰り返すうちに、構造が少しずつ変化して変異ウイルスを生み出しますが、このときワクチンの抗原に設定した場所が大きく変異したウイルスが現れると、ワクチンの効力は失われてしまいます。こうした変異ウイルスに対しても有効な、新しいタイプのワクチン開発が待ち望まれています。

新型コロナウイルスや形がよく似たSARS類縁ウイルスの抗原は、変異しやすい「ヘッド領域」と変異しにくい「コア領域」が組み合わされた構造をしています。研究グループはこのヘッド領域にグリカンと呼ばれる糖鎖を付加する技術を開発して抗原として認識されにくい改造を行うことで、変化しにくいコア領域を抗原とした抗体を作製することに成功しました。コア領域に対する抗体は、将来出現するSARS類縁ウイルスにも有効である可能性が高いため、この抗体を誘導できるワクチンを開発できれば、多様なSARS類縁ウイルスの爆発的感染に対して有効な対策が取れると考えられます。



通常のSARS-CoV-2の抗原を注射されたマウスでは、主にヘッド領域に対する抗体が誘導される(左)が、ヘッド領域にグリカンエンジニアリングを行い、この領域に対して抗体を誘導できない構造に変えることで、コア領域を認識する抗体が優位に誘導できました(右)。

論文情報  
Glycan engineering of the SARS-CoV-2 receptor-binding domain elicits cross-neutralizing antibodies for SARS-related viruses. Shinnakasu R, Sakakibara S, Yamamoto H, Wang PH, Moriyama S, Sax N, Ono C, Yamanaka A, Adachi Y, Onodera T, Sato T, Shinkai M, Suzuki R, Matsuura Y, Hashii N, Takahashi Y, Inoue T, Yamashita K, Kurosaki T. J Exp Med. 2021 Dec 6;218(12):e20211003. doi: 10.1084/jem.20211003. Epub 2021 Oct 8.



感染を防ぐ中和抗体は、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質のRBDと呼ばれる部位と結合して、細胞のACE2受容体とウイルスの結合を阻害します。一方、感染増強抗体はNTDという部位に結合し、ウイルスと細胞の結合を強化します。

論文情報  
An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies. Liu Y, Soh WT, Kishikawa JI, Hirose M, Nakayama EE, Li S, Sasai M, Suzuki T, Tada A, Arakawa A, Matsuoka S, Akamatsu K, Matsuda M, Ono C, Torii S, Kishida K, Jin H, Nakai W, Arase N, Nakagawa A, Matsumoto M, Nakazaki Y, Shindo Y, Kohyama M, Tomii K, Ohmura K, Ohshima S, Okamoto T, Yamamoto M, Nakagami H, Matsuura Y, Nakagawa A, Kato T, Okada M, Standley DM, Shioda T, Arase H. Cell. 2021 Jun 24;184(13):3452-3466.e18. doi: 10.1016/j.cell.2021.05.032. Epub 2021 May 24.

## 新型コロナウイルスの 感染を増強する抗体を発見

研究代表者  
免疫学フロンティア研究センター 免疫化学  
微生物病研究所 免疫化学分野  
荒瀬 尚 教授

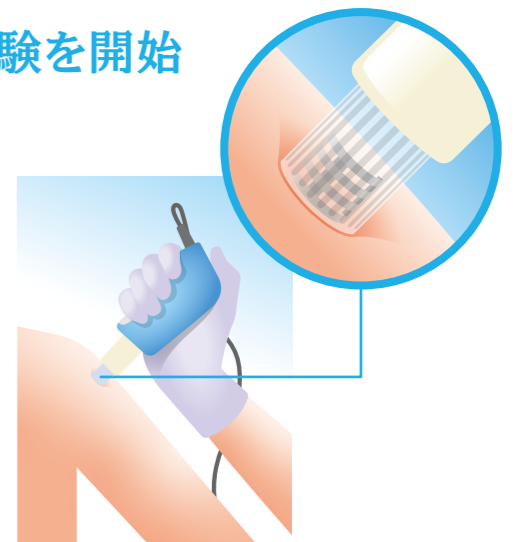
外から侵入する病原体に対しては抗体を作って対抗しますが、1種類の病原体に対して作られる抗体は1種類とは限りません。病原体のどの部位を認識するかによって、異なる抗体が産生されるからです。中には、感染を強めてしまう抗体が出現することもあり、その現象は抗体依存性感染増強と呼ばれます。研究グループは、COVID-19患者由来の抗体を解析することにより、新型コロナウイルスに感染すると感染を防御する中和抗体ばかりでなく、感染性を高める「感染増強抗体」が産生されていることを初めて発見しました。さらに、感染増強抗体が新型コロナウイルスのスパイクタンパク質の特定の部位に結合すると、新型コロナウイルスの感染性が高くなることを証明しました。感染増強抗体は重症患者で高い産生が認められたほか、非感染者でも感染増強抗体を少量持っている場合があることも判明しました。この成果は、感染増強抗体の産生を誘導しないワクチン開発において重要です。

## 新型コロナウイルス感染症に対する 新たな投与デバイスを用いた医師主導治験を開始

研究代表者  
大学院医学系研究科 健康発達医学  
中神 啓徳 寄附講座教授

現在、日本における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）予防のためのワクチンは、ファイザー社製あるいはモデルナ社製のmRNAワクチンが主流となっています。これに加えて、DNAワクチンと呼ばれるワクチンの開発が進んでいます。これらは総称して「核酸ワクチン」と呼ばれ、さらなる研究・開発が進められています。より効果的なワクチンを得るためには、細胞内に効率よく核酸を送り届ける必要があります。そのため、Drug Delivery System（薬物送達システム）の研究やワクチン接種用デバイスの開発が行われています。

研究グループは、ワクチンの新たな投与デバイスとして、少量の火薬を駆動力とした無針投与デバイスの開発を進めてきました。COVID-19のDNAワクチンで、この新規無針投与デバイスを用いてラットに投与すると、従来の筋肉内投与に比べて少量のDNAワクチンでより高い効果を得ることができました。この研究成果に基づき、2020年11月から大阪大学医学部附属病院でCOVID-19に対する皮内投与デバイスを用いたDNAワクチンの医師主導治験を開始しました。この方法が実用化されることで、より多くの方に効果的なワクチン接種が提供されることが期待されます。



新規皮内投与デバイスを用いた投与イメージ。火薬を駆動力として薬液を急速に体内に注入することにより、針を使うことなく薬液が皮膚を通過します。

論文情報  
Preclinical study of a DNA vaccine targeting SARS-CoV-2. Hayashi H, Sun J, Yanagida Y, Otera T, Kubota-Koketsu R, Shioda T, Ono C, Matsuura Y, Arase H, Yoshida S, Nakamaru R, Ju N, Ide R, Tenma A, Kawabata S, Ehara T, Sakaguchi M, Tomioka H, Shimamura M, Okamoto S, Amaishi Y, Chono H, Mineno J, Komatsuno T, Saito Y, Rakugi H, Morishita R, Nakagami H. Curr Res Transl Med. 2022 Apr 20;70(4):103348. doi: 10.1016/j.retram.2022.103348. Online ahead of print. PMID: 35489099

key word

病態

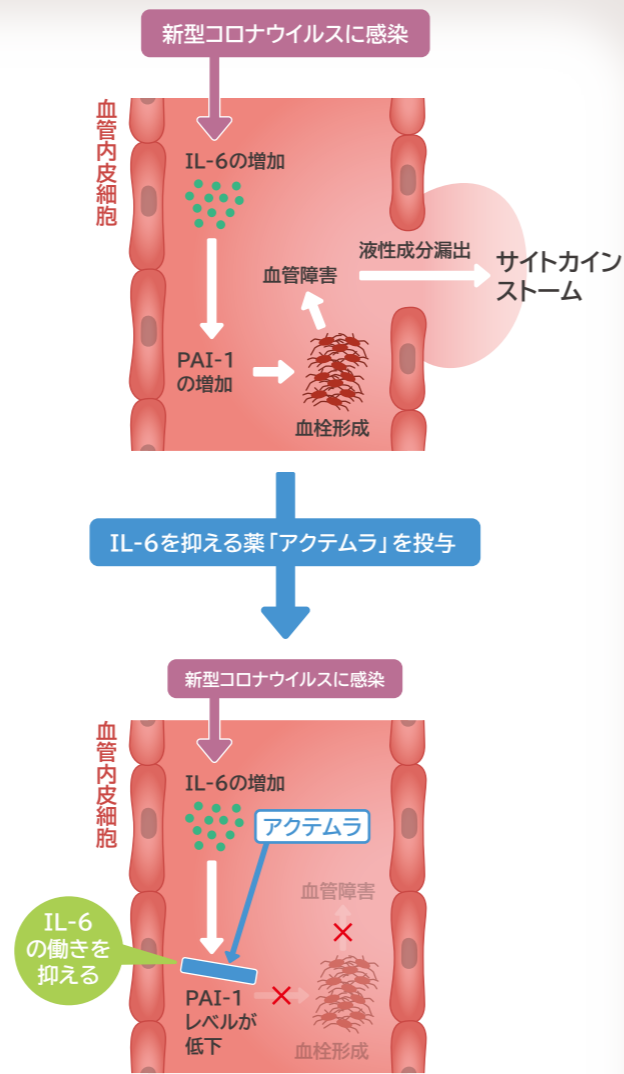
重症化

### COVID-19重症化を惹き起こすサイトカインストームの仕組みと治療法の説明

研究代表者  
免疫学フロンティア研究センター 免疫機能統御学  
姜 秀辰 准教授 岸本 忠三 特任教授

サイトカインはウイルスや細菌などの微生物に対する生体防御を担う物質ですが、大量に血液中に放出されると、過剰な炎症反応が引き起こされ、さまざまな臓器に障害を与えます。この現象をサイトカインストームといい、COVID-19を重症化させる一因と考えられています。研究グループはCOVID-19患者の血液サンプルを解析し、サイトカインの一種である「IL-6」が感染早期に増加していることを発見しました。またこのIL-6が血液凝固を促進する分子「PAI-1」の放出を誘導することも明らかにしました。PAI-1は肺を始めとする多くの臓器で血栓を形成するため、これがサイトカインストームの引き金になると考えられます。さらにCOVID-19重症患者7人に、抗SARS-CoV-2薬と組み合わせてIL-6を抑える抗体医薬品（商品名:アクテムラ®）を投与したところ、PAI-1レベルが低下し、その他の臨床的な指標も改善されました。本研究はIL-6が増加しサイトカインストームが起きる重症期にアクテムラによってPAI-1の産生を抑えることが有効な治療になる可能性を示しています。

論文情報  
IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome.  
Kang S, Tanaka T, Inoue H, Ono C, Hashimoto S, Kioi Y, Matsumoto H, Matsuura H, Matsubara T, Shimizu K, Ogura H, Matsuura Y, Kishimoto T. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Sep 8;117(36):22351-22356. doi: 10.1073/pnas.2010229117. Epub 2020 Aug 21.



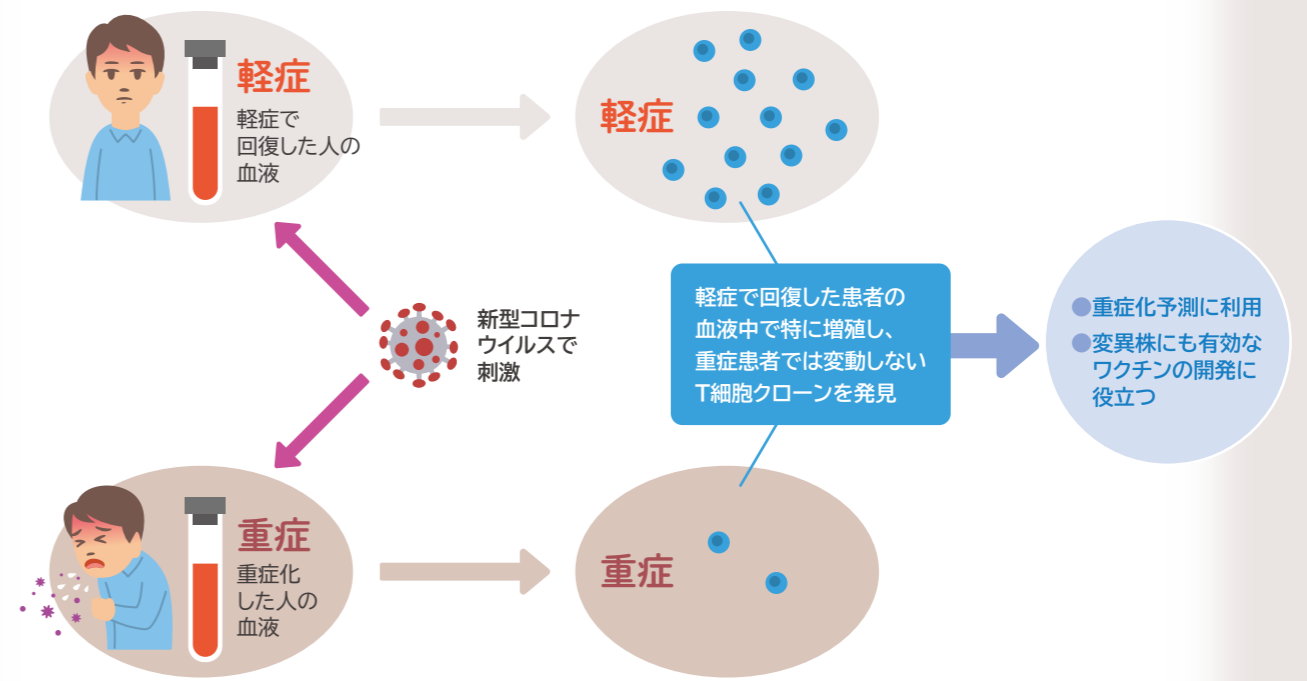
PAI-1が増加するとサイトカインストームが引き起こされますが、アクテムラを投与することでPAI-1の増加が抑制され、サイトカインストームを防ぐことができます。

### 新型コロナウイルス感染症の重症化を防ぐT細胞を同定

研究代表者  
微生物病研究所 生体防御研究部門 分子免疫制御分野  
山崎 晶 教授

COVID-19で重症化する人と軽症で回復できる人の違いは何でしょうか。研究グループは、COVID-19患者の血液を採取し、免疫機能を司るT細胞を詳しく調べました。T細胞は病原体（抗原）を認識すると活性化されて増殖し、T細胞クローンを作ります。採取した血液を新型コロナウイルス抗原で刺激し、活性化したT細胞を集めて解析したところ、軽症で回復した患者の血液中で特に増殖し、重症患者では変動しないT細胞クローンを発見しました。これらの

T細胞クローンを持っている人は重症化しづらいと考えられ、重症度予測に役立つことが期待されます。さらにこのT細胞クローンは、最近の変異株（アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ株）でも保存されている領域を認識することも判明しました。このT細胞が認識する領域をターゲットにワクチンを設計することで、変異株にも有効なワクチンの誕生が期待できます。



論文情報  
Identification of conserved SARS-CoV-2 spike epitopes that expand public cTfh clonotypes in mild COVID-19 patients.  
Lu X, Hosono Y, Nagae M, Ishizuka S, Ishikawa E, Motooka D, Ozaki Y, Sax N, Maeda Y, Kato Y, Morita T, Shinnakasu R, Inoue T, Onodera T, Matsumura T, Shinkai M, Sato T, Nakamura S, Mori S, Kanda T, Nakayama EE, Shioda T, Kurosaki T, Takeda K, Kumanogoh A, Arase H, Nakagami H, Yamashita K, Takahashi Y, Yamasaki S.  
J Exp Med. 2021 Dec 6;218(12):e20211327. doi: 10.1084/jem.20211327. Epub 2021 Oct 14.

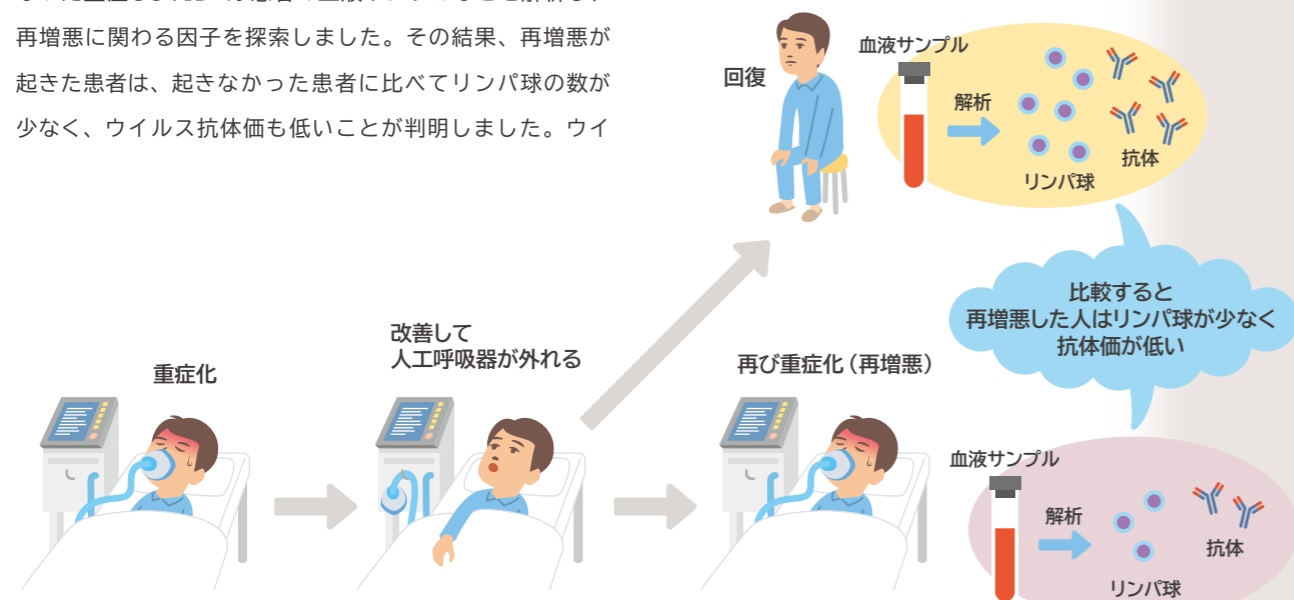
# key word 病態・重症化

## 重症新型コロナウイルス感染症の再増悪因子の解析

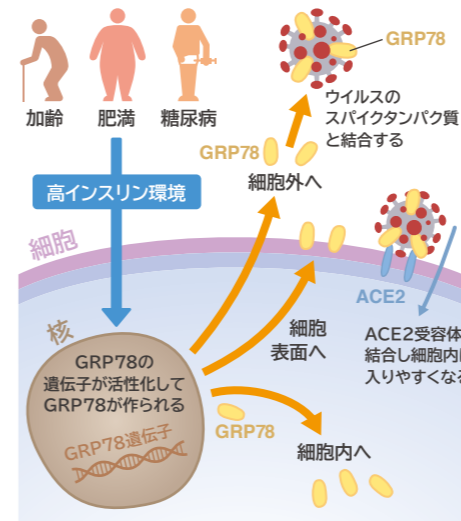
研究代表者  
大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学  
白山 敬之 助教 熊ノ郷 淳 教授

COVID-19重症化で人工呼吸器装着が必要となり、治療の改善して人工呼吸器が外れたにもかかわらず、再び呼吸不全に陥るケースが存在します。これを「再増悪」といいますが、これまでどのような因子が再増悪に関わるかが明らかになっておらず、再増悪を予測することが困難でした。そこで研究グループは、人工呼吸管理が必要になった重症COVID-19患者の血液サンプルなどを解析し、再増悪に関わる因子を探索しました。その結果、再増悪が起きた患者は、起きなかった患者に比べてリンパ球の数が少なく、ウイルス抗体価も低いことが判明しました。ウイ

ルスのスライタンパク質と受容体結合ドメインに対する高い抗体価が病状安定に重要であると考えられます。17人の患者（うち4人が再増悪）の予備的な研究結果ではありますが、本研究から、リンパ球数とウイルス抗体価を測定は、呼吸不全の再増悪リスクの予測に有用である可能性が示されました。



論文情報  
Predicting recurrence of respiratory failure in critically ill patients with COVID-19: A preliminary study.  
Adachi Y, Shiroyama T, Yamaguchi Y, Murakami T, Hirata H, Amiya S, Niitsu T, Noda Y, Hara R, Enomoto T, Morita T, Kato Y, Uchiyama A, Takeda Y, Kumanogoh A.  
J Infect. 2021 May;82(5):e33-e35. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.016. Epub 2021 Jan 24.



論文情報  
Possible Involvement of Adipose Tissue in Patients With Older Age, Obesity, and Diabetes With SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) via GRP78 (BIP/HSPA5): Significance of Hyperinsulinemia Management in COVID-19.  
Shin J, Toyoda S, Nishitani S, Fukuhara A, Kita S, Otsuki M, Shimomura I.  
Diabetes. 2021 Dec;70(12):2745-2755. doi: 10.2337/db20-1094. Epub 2021 Oct 6.

## 新型コロナウイルスが 高齢、肥満、糖尿病のヒトに危険な理由

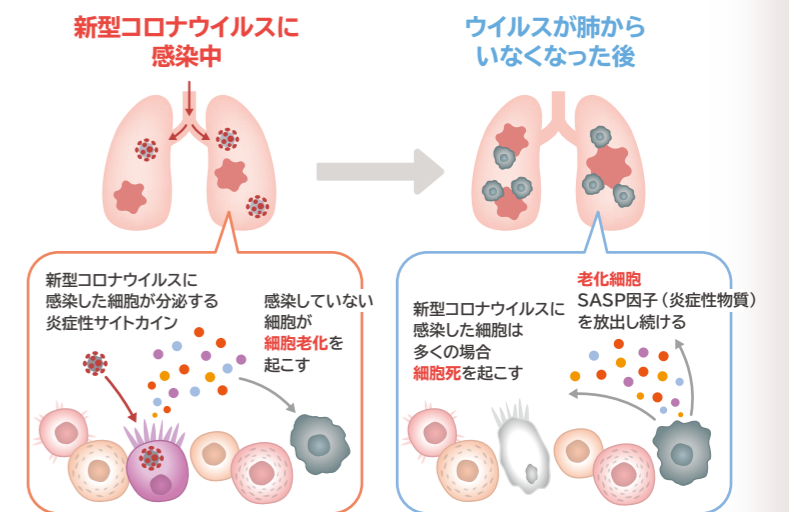
研究代表者  
大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学  
Shin Jihoon 助教、下村 伊一郎 教授

高齢者や肥満の人、糖尿病患者では、COVID-19の重症化のリスクが高くなるということが知られていますが、そのメカニズムは十分に解明されていません。研究グループはヒトとマウスの培養細胞を用い、細胞の表面に存在するタンパク質「GRP78」が新型コロナウイルスのスライタンパク質と結合することで、ウイルスが細胞に感染しやすくなることを明らかにしました。また、ヒトとマウスの脂肪組織を解析し、GRP78が脂肪組織に多く存在し、加齢、肥満、糖尿病などの状態により多く現れることも発見しました。さらに、ヒトとマウスのdatabase解析で、糖尿病の治療薬の投与、食事や運動の生活習慣の改善によりGRP78の発現（遺伝子から作られること）を抑制できることも示しました。薬や環境への働きかけでGRP78の発現を抑制できれば、COVID-19の予防や治療につながる可能性があります。本研究によって明らかになった成果は、COVID-19病態の科学的な理解を深め、新たな予防・治療法の創出に寄与します。

## 新型コロナウイルスが細胞老化を引き起こす一後遺症のメカニズムの解明につながる成果

研究代表者  
微生物病研究所 環境応答研究部門 遺伝子生物学分野  
辻 峻也 特任研究員、原 英二 教授

COVID-19患者の40%以上が、ウイルスが検出されなくなった後も何らかの後遺症に悩まされていることが国内外の調査によって報告されていますが、後遺症が発症するメカニズムはまだ不明です。研究グループは、高齢者や糖尿病患者でより重篤な症状を惹き起こすことと、それらの人たちの体内に細胞老化を起こした細胞（老化細胞）が増加していることに着目しました。ヒトの培養細胞と、培養して分化させて作製した気管支オルガノイドに新型コロナウイルスを感染させ、その反応を詳細に解析した結果、感染細胞が周囲の非感染細胞の細胞老化を引き起こし、感染細胞が死滅したあとも老化細胞が炎症反応を持続させることを見出しました。さらに、重篤なCOVID-19の後遺症を発症した患者の肺組織において



もウイルスが消失した後で細胞老化及び炎症反応が起こっていることが確認されました。本研究でCOVID-19の後遺症のメカニズムの一端が明らかになり、効果的な予防法や治療法の開発につながる可能性が期待できます。

論文情報  
SARS-CoV-2 infection triggers paracrine senescence and leads to a sustained senescence-associated inflammatory response.  
Tsuji S, Minami S, Hashimoto R, Konishi Y, Suzuki T, Kondo T, Sasai M, Torii S, Ono C, Shichinohe S, Sato S, Wakita M, Okumura S, Nakano S, Matsudaira T, Matsumono T, Kawamoto S, Yamamoto M, Watanabe T, Matsuura Y, Takatama K, Kobayashi T, Okamoto T, Hara E.  
Nat Aging 2022 Jan 25; 2, 115-124. doi: 10.1038/s43587-022-00170-7