



<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）

池田香織（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

新たな感染症に備える！



RESEARCH TODAY

Immunology



Infectious Diseases



Vaccine



2023



人々の大切な暮らしと 命を守るために これからも感染症の脅威に 備え続ける

2019年に現れた新型コロナウイルスは
人々の生活を一変させた
慣れない感染対策や行動制限の中
一人ひとりが自分のできることを精一杯行った

研究者や医師たちが立ち上がり、人類の英知を結集させ
ウイルス研究、ワクチン・治療薬の開発を推し進めた
そして、ようやく日常が戻りつつある

人類は、これまでに何度もパンデミックを経験し乗り越えてきた
またいつか、新たな感染症が現れたそのときは
今までよりもっと良い方法で
日々の大切な暮らしや大事な命を守りたい
大阪大学は一丸となり、感染症に立ち向かい続ける

Contents

座談「パンデミックを振り返って」	3
松浦 善治 特任教授 審良 静男 特任教授 黒崎 知博 特任教授 松岡 悠美 教授	
大阪大学の感染症への対応	9
大阪大学 先端モダリティ・DDS研究センター CAMaD	10
大阪大学 感染症総合教育研究拠点 CiDER	10
感染症のキーワード解説	11
感染症 研究トピックス	13

パンデミックを振り返って

— 大阪大学の使命のこれまでとこれから —

2023年5月8日から新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は5類感染症に位置づけられた。

マスクの着用や行動についても、個人や事業者の判断に委ねられる。

そんな中、私たちはどのようにCOVID-19と向き合っていけばいいのか、

また大阪大学はこれからどのように行動していくのか。

感染症・免疫研究に長年携わってきた4人の研究者が、

それぞれの視点から想いを語りあった。

●聞き手 寒竹泉美

審良 静男

大阪大学ワクチン開発拠点（CAMaD）拠点長
免疫学フロンティア研究センター（IFReC）特任教授
（同大学 微生物病研究所兼任）

主な研究内容：自然免疫による病原体認識機構

1984年大阪大学大学院医学研究科博士課程修了（医学博士）。カリフォルニア大学バークレー校博士研究員、大阪大学細胞工学センター助手、同助教授、兵庫医科大学教授などを経て、1999年に大阪大学微生物病研究所教授に就任。2007～2019年同大学IFReC 拠点長。2022年からCAMaD 拠点長。

黒崎 知博

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター（IFReC）
分化制御分野 特任教授

主な研究内容：Bリンパ球の活性化制御メカニズム

1987年京都大学医学研究科博士課程修了（医学博士）。Memorial Sloan-Kettering Institute, Research Fellow, Lederle Laboratories, Senior Research Scientist, 関西医科大学教授を経て、理化学研究所生命医科学研究センターグループディレクター（2004年～現在）。2008年より現職。

松浦 善治

大阪大学 感染症総合教育研究拠点（CiDER）拠点長
微生物病研究所 特任教授

主な研究内容：ウイルス制御学

1980年北海道大学獣医学部大学院修了（獣医学博士）。第一製薬中央研究所研究員、オックスフォード大学NERCウイルス研究所ポスドク、国立感染症研究所ウイルス第二部肝炎ウイルス室長を経て、2000年に大阪大学微生物病研究所教授に就任。2015年～2019年同所長。2021年からCiDER 拠点長。

松岡 悠美

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター（IFReC）
皮膚アレルギー生体防御分野 教授

主な研究内容：病原細菌感染下での皮膚アレルギー（アトピー）に対する生体防御

2003年に山梨医科大学を卒業し、2009年に千葉大学で医学の博士号を取得。山梨大学と千葉大学で皮膚科の医員を勤めたのち、2009年にミシガン大学病理学Gabriel Nunez研究室リサーチフェロー、千葉大学講師などを経て、2020年には大阪大学免疫学フロンティア研究センターで特任准教授として着任。2022年11月から現職。

パンデミックの中で生まれた連携

コロナ前と今では、どのような変化がありましたか？

松 岡：ヒトに対する研究が行いやすくなったと思います。今までは病院との連携が取れずに、ヒトの試料を集めることが難しい場面もあったのですが、このパンデミックをきっかけに、健康なヒトサンプルも含めて病院と研究者までをつなぐ体系的なシステムができあがって、患者さんからのサンプルを集めやすくなりました。今後は、こういった繋がりを活かしながら、基礎研究者だけではできなかった発見が他の疾患でも生まれていくといいなと思います。また、工学部や薬学部など、他の学部の先生たちとの交流も増えました。

松 浦：そうですね。コロナをきっかけに連携が強まりましたね。コロナに立ち向かうためにいろいろな分野の方が一緒になって何とかしようと自発的に立ち上がってきたのがオール阪大（現在のチーム阪大）で、それがCiDER（※1）のもとになっていますよね。異分野の連携によって、新しい研究も続々と生まれています。

※1）CiDER

感染症の脅威から「いのちと暮らし」を守るための総合知を形成するというビジョンのもとに2021年4月に設立された「感染症総合教育研究拠点」の英語名「Center for Infectious Disease Education and Research」の頭文字を取った略称。科学情報・公共政策部門、感染症・生体防御研究部門、人材育成部門の3つの部門のもと、様々な分野の研究者が所属している。

これからどのような研究が必要になってくるのでしょうか。

審 良：COVID-19やワクチンが人にどのような影響を与えたのかをしっかりと解析していく必要があります。これだけ多くの方がCOVID-19に罹患、もしくはワクチンを接種したわけですから、解析すべき試料が豊富にあるわけです。これからは動物での研究だけでなく、ヒトの免疫学にどんどん向かっていくと思います。

黒 崎：審良先生のおっしゃるとおりですね。ヒトにおいてウイルス感染やワクチン接種の抗体の記憶がどれだけ長く続くのかという研究は、日本ではあまりされてきていません。今回はそういった研究を行う良い機会でもあります。ヒトの免疫反応に関して、今回私が驚いたのは、コロナワクチンに対する免疫反応の個人差があまりなかったことです。mRNAワクチンが強力すぎるワクチンだったからかもしれませんが、遺伝的な背景や食事や生活環境の違いがあまりなかったことは意外でした。その理由の解明も含めて、今後、長期間にわたってしっかりと追跡していく必要があります。

審 良：COVID-19のワクチンもさらに良いものを目指して研究をしています。今のワクチンは短期間で作っていますから、まだまだ改良すべき点があります。副反応も大きいことはよく知られていますが、ここまで強力な抗体反応を起こす必要はないかもしれません。現在、ワクチン開発拠点「CAMaD」（※2）では、変異株すべてを網羅するようなユニバーサルワクチンの開発を目指して研究を行っています。また、mRNAではなくペプチドを使ったワクチンや、スパイクタンパク質だけをターゲットにするのではなくウイルス全体を対象にしたワクチンの開発も行っています。目標は、より副反応が少なく、より有効なワクチンを作ることです。

※2）CAMaD

新興・再興感染症に備えたワクチン研究と開発を行うために2022年10月に発足した大阪大学ワクチン開発拠点の「先端モダリティ・DDS研究センター（Center for Advanced Modalities and DDS）」の略称。ウイルスなどの病原体が病気を引き起こすメカニズムと、病原体に対するヒト免疫応答を解明する研究を行い、その研究成果を新たなワクチンとして社会実装できるシームレスな研究体制を構築している。



mRNAワクチンの技術ができて感染症は解決しないですね。

審 良：そうですね。実は、今回mRNAワクチンが新型コロナウイルスに対して有効だったのは、運が良かったのです。たまたま、うまくいったけれど、mRNAワクチンでは効かなかった可能性もありました。次にパンデミックを起こすウイルスに同じような方法が通用するとは限りません。強い毒性を示すウイルスに対しては自然免疫だけでは対抗できません。ウイルスは自然免疫の攻撃をエスケープします。やはりワクチンがないと感染症の流行は収束しません。どんなウイルスが現れるのかわからない以上、複数の技術を発展させておくことが重要です。

黒 崎：ワクチンの技術は他の分野にも応用することができます。より改良されたワクチンの開発を目指すことで、鳥インフルエンザウイルスのような他の感染症にも技術が応用できます。また、感染症だけでなく、他の病気の治療法にもつながります。たとえば、「がんワクチン療法（※3）」など、がんの治療法に応用できます。

※3) がんワクチン療法

通常のワクチンは病原体に対する免疫を促すが、がんワクチン療法は、がん細胞に特徴的な遺伝子やタンパク質をワクチンとして投与することで、がん細胞を攻撃できる免疫細胞を活性化させる。



黒 崎：このような利点もしっかり世の中に伝えて、パンデミックが落ち着いたからといって、ワクチン開発の手を止めないことが大事ですね。昨今の目覚ましい技術発展がこれからの研究を大きく推進させるでしょう。全ゲノム解析が可能になり、これからビッグデータをAIで分析して人間の目では見つけられないものが発見されていくと思います。そういった研究から、ベストなワクチンが開発されていく。そんな次世代のワクチン開発はもう始まっています。



壁を取り払うことで 多様な研究が 育っていく

今後はどういったことが課題になっていくのでしょうか。

松 浦：流行が収束していけば、感染症の怖さを忘れてしまう人も増えてきます。忘れられるだけならいいのですが、感染症研究の予算が削られてしまうと困ります。基礎研究の大切さは、今回のことで多くの人に理解していただけたと思うのですが、そのことが忘れられないように発信していかなければなりません。基礎研究はすぐに何かの役に立つとは言えませんが、今



回のパンデミックのように予想もできない事態が起きたときに、きちんと水をやって育ててきた基礎研究の種が芽を出し、人々を救うこともあると思います。基礎研究を行う人材を育成することも、大学としては重要です。人材育成はCiDERの重要な使命のひとつでもあります。

松 岡：私は2020年にこちらに赴任しましたが、大阪大学は若手の基礎研究者へのサポートが手厚いと感じました。CiDERやIFReC（※4）といったところが支援してくれて、自分がやりたいと思ったことをスムーズに進められる環境があります。そのような環境で生き生きと研究をする研究者の姿を見れば、意欲的な研究者が入ってきます。そういった良い循環がなくなってしまうように、評価に繋がるような基礎研究を行っていきたいと考えています。次の人にもこの環境を繋いでいかなければなりませんから。

※4) 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形成促進プログラム（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傘下に入る。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。

黒 崎：ただ、いくら育成しても、優秀な大学院生は基礎研究に残らず、製薬会社に就職してしまうという現実もあります。給与などの待遇面が良いということももちろんあると思いますが、基礎研究が若い研究者を引きつけるための魅力が足りていないという面も、少なからずあるでしょう。これからは、基礎や臨床という枠を超えて、もっと柔軟にいろいろなチャレンジをしていかないとけません。研究面でもシステム面でも、今までにない挑戦をして、基礎から出てきた成果を、応用分野にうまく融合していく。そうすることで、研究のダイバーシティが担保されていくと思います。



審 良：予算の面からもダイバーシティの面からも、産学連携の重要度は増してきますね。私たちの研究室では、製薬会社と連携したプロジェクトも進めています。製薬会社から出向して大学に来ている人たちはとても生き生きと実験をしていますし、こちらとしても技術や知識を持った研究者と一緒に協働するわけですから、プロジェクトは進めやすい。基礎研究も進展するし、製薬につながるシーズもどんどん見つかる。お互いにメリットがあります。基礎も大事、応用も大事というマインドで、両者が入り混じる状態は良いと思っています。



黒 崎：昔は、企業と連携して研究をすると学問の自由が奪われるなんていう人もいました。しかし私は、学問の幅は逆に広がっていくと考えています。応用分野を担っている人たちが現場の課題を基礎の研究者に持ち込んでくる。それらの問題を解決しようと試行錯誤を重ねることで、基礎研究も前進する。そういった関係が築けたら理想的ですね。

松 浦：大阪大学の感染症研究に関しては、BIKEN財団（※5）の存在も大きいですね。

※5）BIKEN財団

1934年に発足した大阪大学微生物病研究所（微研）と同時に設立された、大阪大学発ベンチャー企業。正式名称は一般財団法人阪大微生物病研究会。日本初のワクチンを数多く開発し、生産供給を行っている。国内の主要なワクチンメーカーの1つ。また臨床検査サービスを提供し、公衆衛生にも貢献している。

審 良：何しろ、日本初のベンチャーキャピタルですからね。

松 浦：BIKEN財団が企業として収益を上げているから、微研の新しい建物も建てられましたし、現在BSL3（※6）の実験室を作っていますが、それもBIKEN財団の支援のおかげです。

※6）BSL3

BSLはバイオセーフティレベル（Bio Safety Level）の略。ウイルスや細菌などの微生物の危険度を判断する指標として、4段階（BSL1～BSL4）が設定されており、それに応じた取り扱いが定められている。BSL3はヒトや動物の生死にかかわる重篤な病気を起こすが、有効な治療法・予防法があるもので、新型コロナウイルスや鳥インフルエンザウイルス、HIVウイルス、結核菌などが含まれる。BSL3の微生物を扱うときは、BSL3に対応した特別な実験室が必要となる。

黒 崎：産学連携やベンチャーを起業するなど、自分たちで予算を獲得していくことはもちろん重要ですが、松浦先生がおっしゃる国の予算配分に関する懸念もよくわかります。そもそも日本は、感染症研究に充当する予算が他国に比べて少ないですから。

松 浦：感染症分野において、日本の予算はアメリカの100分の1、中国の40分の1、イギリスの4分の1です。他国と力の入れ方が全く違います。今回のパンデミックの発生時には、日本は独自に情報を取ることができませんでした。感染症は国家の安全保障の問題でもありますから、国と一緒に基礎研究の土壌を耕し、研究の苗を植え続けていけるムードがこれからも続いてくれたら良いですね。



地球環境の健康を考え、病原体と共生していく

感染症に関して、私たちはこれからどのように考え、行動していけばよいのでしょうか。

松 浦：ヒトの病気だけに注目するのではなく、もっと広い視野で感染症について考えていく必要があると思います。新興感染症を引き起こす病原体の多くは、動物由来の微生物です。本来、人間社会の外にいた病原体が、環境破壊や人間の生活圏の拡大により、動物介してヒトに感染して病気を起こしてしまうのです。ワンヘルス（※7）という言葉がありますが、ヒトの病気だけでなく、家畜やペットのような身近にいる動物や、野生動物、そして野生動物が棲む自然環境すべてが健康な状態でバランスが取れていることが重要になってきます。そのバランスが崩れるとさまざまな病気が起きてくるのです。

※7）ワンヘルス

ヒト、動物、生態系の3つの健康状態は互いに関連しあい、一体となっているという考え方のこと。このワンヘルスの考えに基づき、すべての健康を守ることが、新興感染症の出現を予防するという考えから、国際社会全体で取り組みが始まっている。

松 岡：感染症の根絶を目指すのではなく、うまく共生していこうという考え方も重要です。病原体を完全に排除しようとすると、選択圧がかかり、そこから逃れる術を手に入れた病原体が出現してしまいます。たとえば、細菌を殺す抗生物質を多用することで薬剤耐性菌が生まれてしまうようなことが起きています。今までの治療法の見直しも含めて、感染症と共存できるような治療法を開発していけたらいいと思って、基礎研究を行っているところです。

松 浦：人間や動物に害を引き起こす微生物というのは、実はほんの一部です。ウイルス全体、あるいは細菌全体を見ても、ほとんどは人間や他の生き物たちとうまく共生しています。ウイルスや細菌は、

しっかりと性質を知れば、それほど恐れる必要はないということも、多くの人に知っていただきたいですね。

CiDERは、今後はこういった活動をしていくのでしょうか。

松 浦：感染症はCOVID-19だけではなく、COVID-19に関してもまだまだ研究すべきことはたくさんあります。基礎研究の土壌を作り、研究者やリーダーを育成し、人類共通の課題である感染症対策に取り組んでいかななくてはなりません。また、「いのちと暮らしと守る」というのがCiDERの中心テーマですから、感染症に限らず、やるべき課題は山積です。

黒 崎：CiDERには多様な分野の研究者が所属しています。このダイバーシティから新たなシーズが生まれてくると思います。そのためには、今までなかったコンビネーションを進化させることが重要です。COVID-19のパンデミック発生から3年が経ちましたが、そろそろ次のステップに行く必要がありますね。どのような研究拠点となっていくべきか、新たなデザインも考えていく時期に来ていると思います。

〈了〉



大阪大学の感染症への対応

大阪大学は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）との闘いを通して得られたデータや研究成果を共有し、今後の感染症対策に生かしていきます。

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（2023年3月31日満了）
- 微生物病研究所、BIKEN財団、医薬基盤・健康・栄養研究所によるワクチンおよび検査技術の開発
- 日本財団のご協力のもと感染症総合教育研究拠点（CiDER）の設置。2022年10月には、政府の感染症対策の一環として先端モダリティ・DDS研究センター（CAMaD）が大阪大学に設置されました（P.10参照）。

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・医学系研究科を中心に、各研究科、研究所から研究者が参画し、定期的なミーティングで最新研究・開発への意見交換を行っています。



新興・再興感染症に備えワクチン開発

大阪大学 先端モダリティ・DDS研究センター

CAMaD

Center for Advanced Modalities and DDS*

※ DDS : Drug Delivery System

拠点長
審良 静男
特任教授



本拠点は、日本医療研究開発機構（AMED）の事業として、ワクチン開発のための世界トップレベルの研究を目的に設立されました。将来パンデミックを起こす可能性の高い病原体に対して、有効で安全なワクチンを迅速に開発し社会実装する体制を整備します。病原体に対する生体応答と発症機構を解明する研究を行い、臨床研究を担う中核病院やワクチンの製造・供給を担う産業界と強力な連携体制を作ります。そして、パンデミック発生時には、オールジャパン体制で社会へワクチンを供給します。

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

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。

事業統括

金田 安史 共創担当理事

拠点長

松浦 善治 特任教授

副拠点長

大竹 文雄 特任教授

企画室長

菊池 章 特任教授

科学情報・公共政策部門

部門長 中野 貴志 教授

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

感染症・生体防御研究部門

部門長 竹田 潔 教授

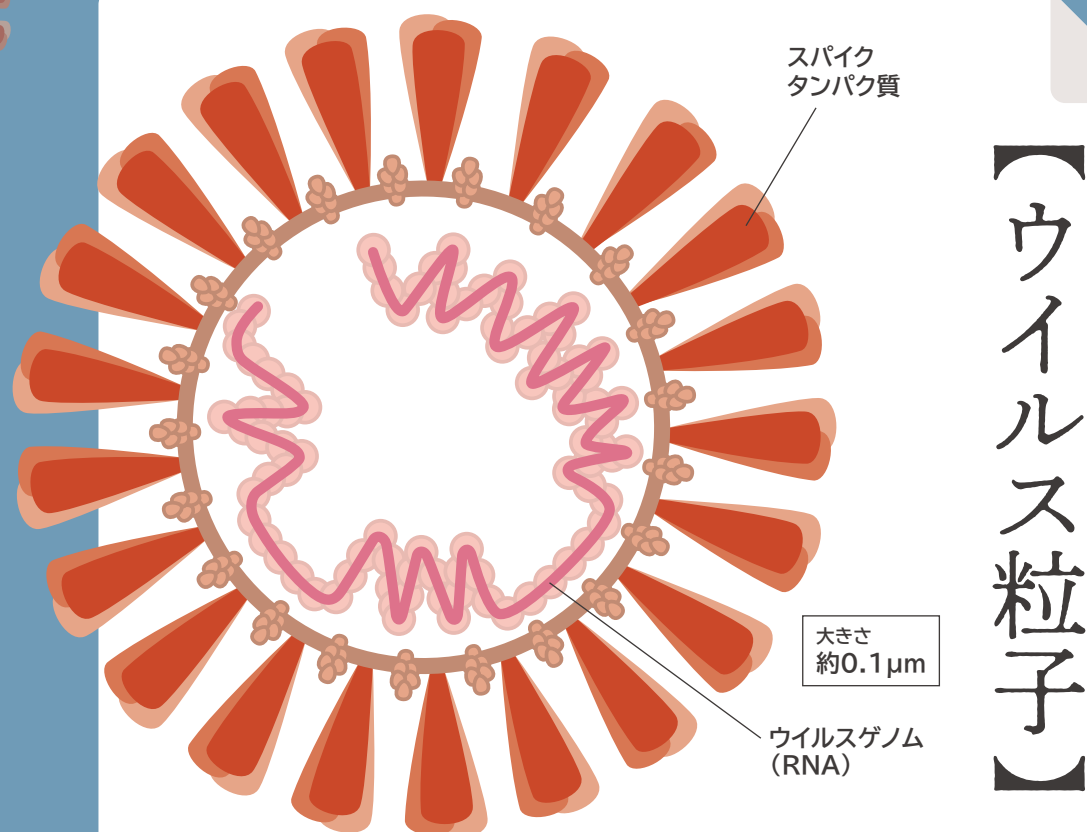
感染症に対する予防、診断、治療薬の総合的研究開発の推進

人材育成部門

部門長 森井 英一 教授

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





【ウイルス粒子】

コロナウイルスの大きさは約0.1μmで、目に見えない。外側に「スパイク」と呼ばれる突起が付いていて、その形が王冠に似ていることから、ラテン語の王冠を意味する「コロナ」ウイルスと名付けられた。

■ 主な感染経路



飛沫感染

ウイルスを含む飛沫が口、鼻、目などに付着すること



接触感染

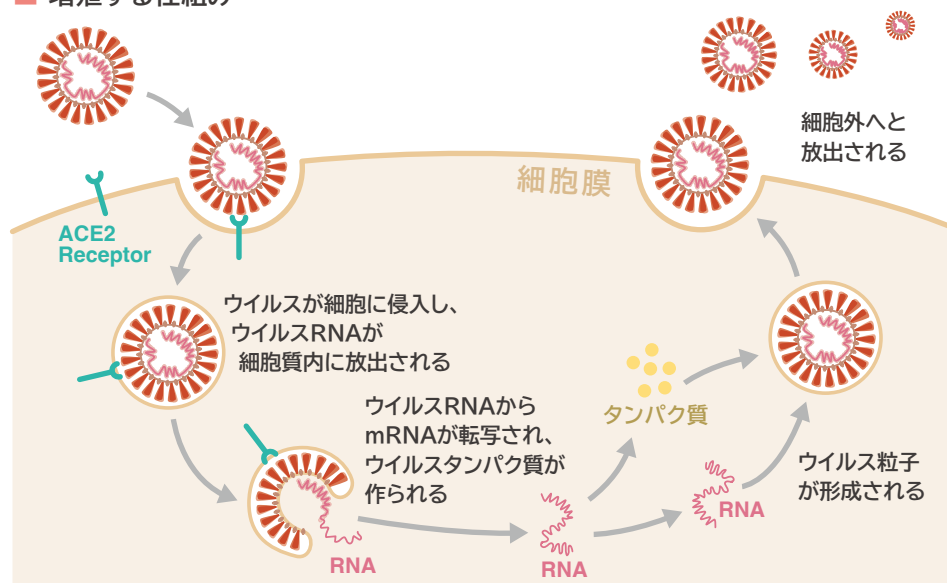
ウイルスを含む飛沫を直接触ったか、ウイルスが付着したものの表面を触った手指で口、鼻、目などを触ること



エアロゾル感染

空中に浮遊するウイルスを含むエアロゾル（飛沫よりも小さい5μm以下の粒子）を吸い込むこと

■ 増殖する仕組み



【病原体と感染症】

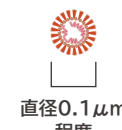
感染症を引き起こす病原体はウイルスだけではない。細菌、真菌、寄生虫など、種類も大きさもさまざま。細胞をもたないウイルスは宿主の細胞の中で増殖することで病原性をもたらす。細菌、真菌は1つの細胞でできた微生物だ。体内で増えたり、分泌物を出したりすることで病気を引き起こす。寄生虫は寄生して生活する動物全般を指す言葉で、「虫」以外の動物も多数含まれる。単細胞のものは原虫と呼ばれる。

■ およその大きさと主な感染症（病原体）

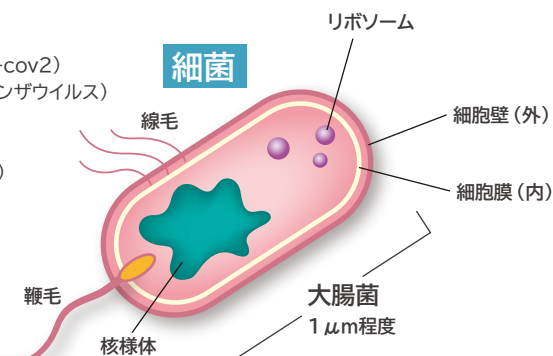
ウイルス

新型コロナ感染症 (SARS-cov2)
インフルエンザ (インフルエンザウイルス)
麻しん (麻しんウイルス)
AIDS (HIVウイルス)
子宮頸がん (HPVウイルス)
食中毒 (ノロウイルス)

コロナウイルス



細菌



細菌 1μm

結核 (結核菌)
ペスト (ペスト菌)
コレラ (コレラ菌)
梅毒 (梅毒トレポネーマ)
黄色ブドウ球菌感染症 (黄色ブドウ球菌)

真菌 5μm

カンジダ症 (カンジダ)
水虫 (白癬菌)
肺アスペルギルス症 (アスペルギルス)

寄生虫

原虫

マラリア (マラリア)
トキソプラズマ症 (トキソプラズマ)
アメーバ赤痢 (赤痢アメーバ)

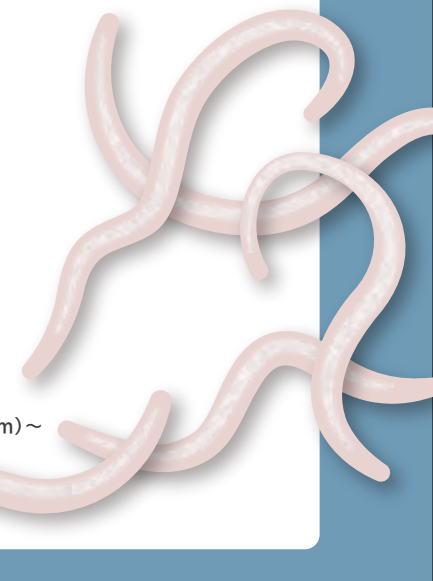


赤痢アメーバ
2~50μm

多細胞

食中毒 (アニサキス)
皮膚病 (ノミ、シラミ)
条虫症 (サナダムシ)

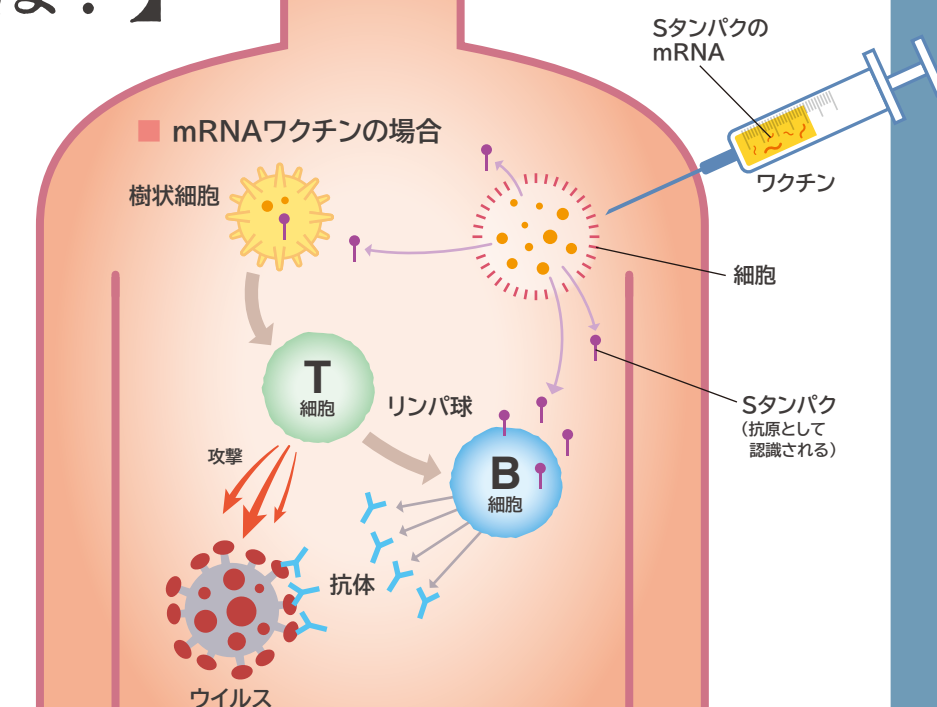
アニサキス
1mm (1,000μm) ~



【ワクチンとは?】

私たちの体には感染症と戦う「免疫システム」が備わっている。免疫システムを担うリンパ球は血液の中に存在し、病原体と戦ったり、感染した細胞を殺して被害を食い止めたりしている。なかには、一度戦った病原体を記憶して、次に感染したときに素早く対応して排除する仕組みを持ったリンパ球もある。このような「免疫記憶」をもつリンパ球の仕組みを利用するのがワクチンだ。病原体の一部や、不活性化または弱毒化した病原体をワクチンとして投与することで、免疫システムが活性化し、実際には病原体に感染していないのに感染したときと同様の免疫記憶を作ることができる。これにより、本物の病原体が侵入したときに素早く戦うことができ、感染や重症化を防ぐことができる。

■ mRNAワクチンの場合



感染症 研究トピックス

2022～2023年に発表された
大阪大学の感染症研究の成果の一部をご紹介します。

key word 抗体・ワクチン

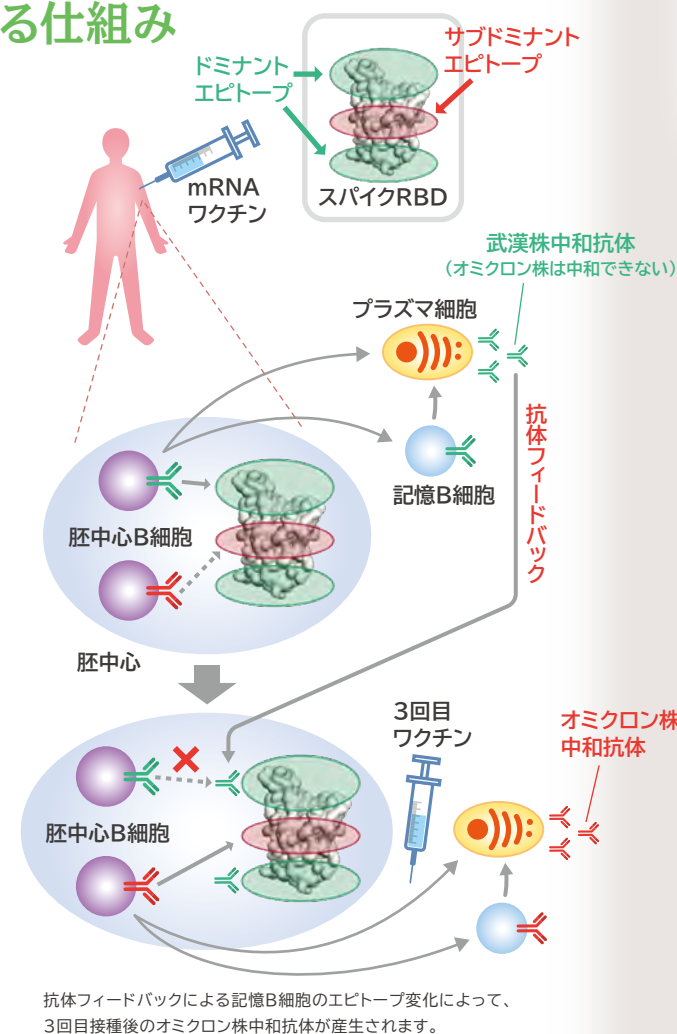
新型コロナワクチン 3回接種により オミクロン中和抗体が産生される仕組み

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

COVID-19に対するmRNAワクチン(ファイザー社およびモデルナ社)接種は、オリジナルの武漢株に対する中和抗体を強く誘導しますが、ワクチン2回接種後に誘導される抗体はオミクロン株に対してほとんど中和活性をもちません。しかし、ワクチン3回接種後に誘導される抗体はオミクロン株に強い中和活性を示します。この理由は長らく不明でした。

COVID-19に対するワクチンでは、特異的な記憶B細胞が誘導されますが、本研究グループは、ワクチン接種者の検体を分析することで、3回目接種後では2回目の接種後と比べて、記憶B細胞のウイルス抗原への親和性が向上しているだけでなく、抗原を認識している場所(エピトープ)も変化しており、この記憶B細胞がオミクロン変異株も中和できる抗体を産生していることを突き止めました。さらにワクチン接種によって産生された抗体が記憶B細胞の質の変化に影響を与えている可能性を示しました。これは抗体フィードバックと呼ばれる現象で、ワクチンによって誘導される複雑な免疫記憶の一端を明らかにしたものです。本研究の成果は、今後のワクチンデザインのための基盤になることが期待されます。

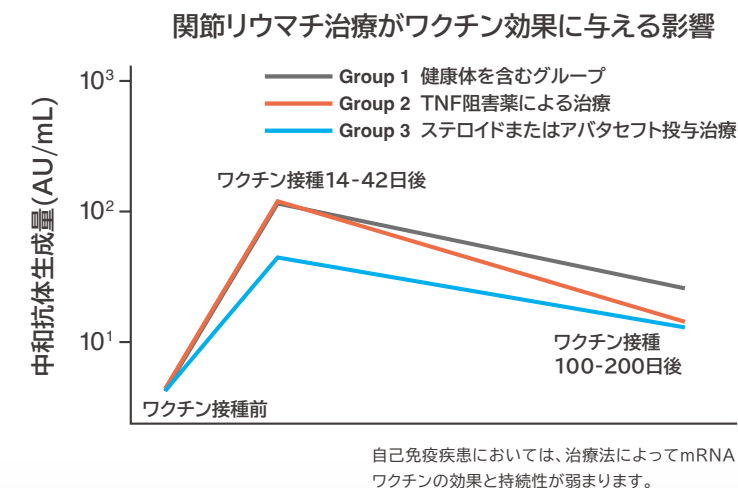
論文情報
Inoue et al.
Antibody feedback contributes to facilitating the development of Omicron-reactive memory B cells in SARS-CoV-2 mRNA vaccines.
J Exp Med. (2023) 220 (2): e20221786. doi: 10.1084/jem.20221786.



自己免疫疾患における免疫抑制治療は、 オミクロン株ワクチンへの 持続効果を弱める

研究代表者
医学系研究科/免疫学フロンティア研究センター
感染症総合教育研究拠点

加藤 保宏 助教 熊ノ郷 淳 教授



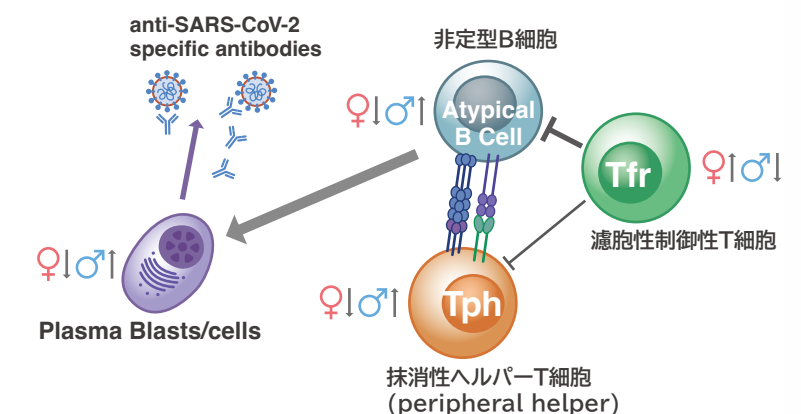
COVID-19から身を守るために重要な免疫応答の一つが抗体産生です。これまでCOVID-19において、男性の方が女性に比べて重症化しやすいといわれてきましたが、抗体産生のネットワークは、複雑な相互作用に基づくため、一般的な技術では解明が困難でした。

本研究グループは、一細胞レベルで高次元に解析できるマスマイトメトリーという手法を用いて、COVID-19急性感染期の患者の血液を解析し、抗体産生を調整する濾胞性制御性T細胞(Tfr)の誘導が、男性では女性に比べ抑制されていることを明らかにしました。本研究成果は、今後の感染症重症化予測や新規治療戦略への応用が期待されます。

論文情報
Søndergaard et al.
A sex-biased imbalance between Tfr, Tph, and atypical B cells determines antibody responses in COVID-19 patients.
Proc Natl Acad Sci USA. 2023 Jan 24;120(4):e2217902120. doi: 10.1073/pnas.2217902120.

COVID-19では、 なぜ男性患者の方が 重症化しやすいか？

研究代表者
感染症総合教育研究拠点/免疫学フロンティア研究センター
James Wing 准教授 坂口 志文 特任教授

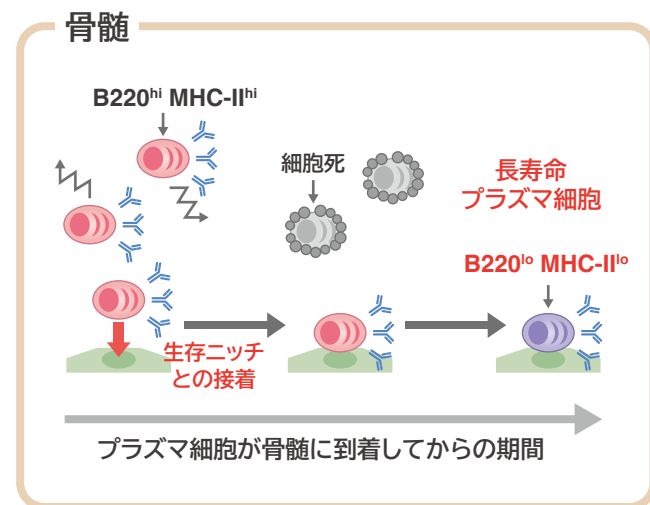


男女の性差によってCOVID-19急性期におけるTfrの機能が異なり、結果的に抗体産生に差が出ます。
(Tfr:濾胞性制御性T細胞、Tph:末梢ヘルパーT細胞)

リウマチのような自己免疫疾患の患者は免疫を抑制する治療を受けておりCOVID19による重症化のリスクが健常者に比べて高いことが報告されています。しかしながら、免疫抑制治療によってワクチンの効果がどのように影響を受けるのかは、まだ分かっていませんでした。

本研究グループは、自己免疫疾患膠原病患者におけるワクチン接種後の抗体価を半年以上追跡し、いくつかの免疫抑制治療がウイルスに対する中和抗体を弱めることを明らかにしました。本研究成果は、今後、自己免疫疾患患者におけるワクチンを用いた感染症の予防戦略に大きく寄与すると考えます。

論文情報
Yamaguchi et al.
Persistence of SARS-CoV 2 neutralizing antibodies and anti Omicron IgG induced by BNT162b2 mRNA vaccine in patients with autoimmune inflammatory rheumatic disease: an explanatory study in Japan
Lancet Reg Health West Pac. 2023 Mar; 32:100661. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100661.



骨髄に流入した未成熟プラズマ細胞 (B220^{hi}MHC-II^{hi}) の大部分は死滅しますが、一部の細胞は生存ニッチ (隙間) に強く接着し、長寿命プラズマ細胞 (B220^{lo}MHC-II^{lo}) へと成熟・分化します。

論文情報
Koike et al.
Progressive differentiation toward the long-lived plasma cell compartment in the bone marrow.
J Exp Med. 2023 Feb 6;220(2):e20221717. doi: 10.1084/jem.20221717.

抗体を作り続ける 長寿命の免疫細胞を発見

研究代表者
感染症総合教育研究拠点／免疫学フロンティア研究センター

伊勢 渉 教授 黒崎 知博 特任教授

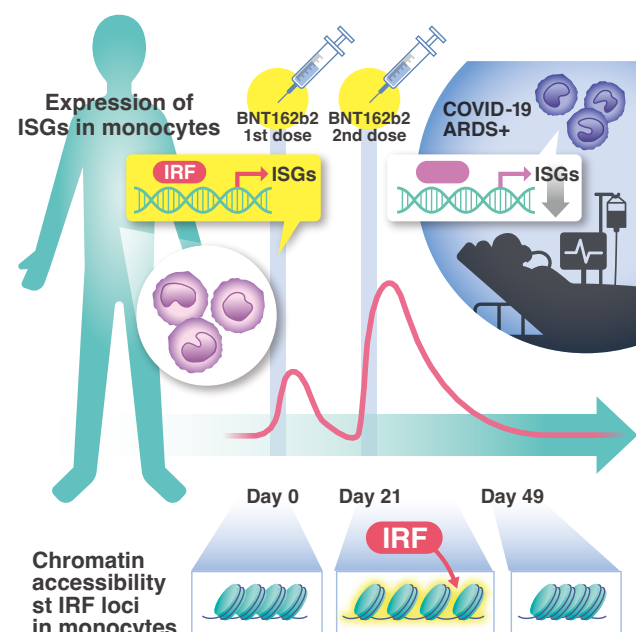
ワクチンの持続効果は、中和抗体を産生するプラズマ細胞の寿命に依存していると考えられています。しかしこれまでは、プラズマ細胞の生存を追跡する方法が存在しなかったために、その特徴は明らかにされてきませんでした。本研究グループは、マウスのプラズマ細胞の寿命を測定できる実験系を開発しました。この実験系を用いて、体内で誕生したプラズマ細胞の生存を長期間に渡って追跡することで、長寿命プラズマ細胞が誕生する仕組みと長寿命プラズマ細胞のマーカー (目印) を初めて明らかにしました。

mRNAワクチンがもたらす 自然免疫記憶の成立

研究代表者
医学系研究科／免疫学フロンティア研究センター
感染症総合教育研究拠点

加藤 保宏 助教 熊ノ郷 淳 教授

mRNAワクチンの接種は、リンパ球が病原体を記憶し抗体を産生する「獲得免疫」だけでなく、病原体と最前線で戦う「自然免疫」も誘導する可能性があります。しかしながら、自然免疫を誘導するメカニズムや自然免疫の記憶の有無については明らかではありませんでした。本研究グループは健康な成人のワクチン接種前と接種後の血液サンプルを分析し、1回目のワクチン接種後に自然免疫記憶が形成され、2回目のワクチンに対する自然免疫の応答性が時間限定的に亢進することを見出しました。本研究成果は、今後、ワクチンを用いた感染症の予防戦略に寄与することが期待されます。



新型コロナワクチン1回目の接種後よりも、2回目の接種後の方が単球におけるインターフェロン誘導遺伝子の発現が亢進しました。この変化は2回目接種の1か月後には消失しているため、自然免疫記憶は一過性と考えられます。

論文情報
Yamaguchi et al.
Consecutive BNT162b2 mRNA vaccination induces short-term epigenetic memory in innate immune cells
JCI Insight. 2022 Nov 22;7(22):e163347. doi: 10.1172/jci.insight.163347.

key word 遺伝子医療

新型コロナウイルスの 新たな治療標的を発見

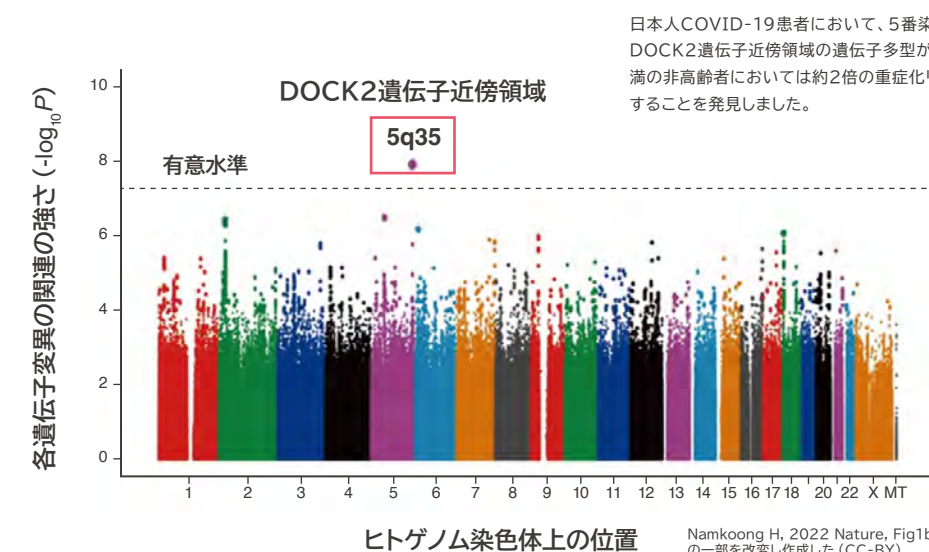
研究代表者
医学系研究科／免疫学フロンティア研究センター／感染症総合教育研究拠点

岡田 随象 教授

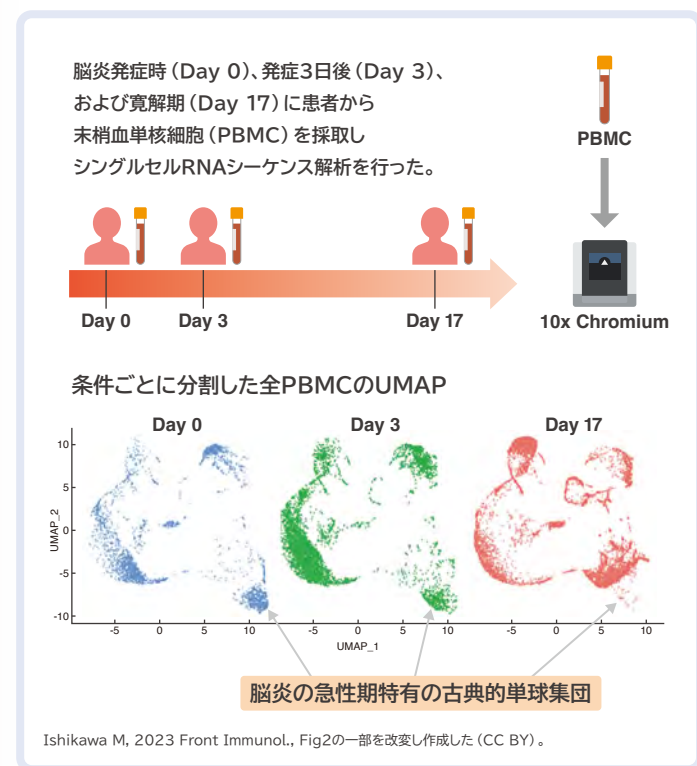
感染症学、ウイルス学、分子遺伝学、ゲノム医学、計算科学、遺伝統計学を含む様々な分野の専門家が結集した「コロナ制圧タスクフォース」は、全国100以上の病院が参加し、アジア最大の生体試料数を持つ共同研究グループです。

本研究グループは、新型コロナウイルス感染症に罹患して重篤化した日本人患者の遺伝的背景の関与を調べるために、患者と健常者の遺伝子型を網羅的に比較する大規模ゲノムワイド関連解析を行いました。その結果、免

疫機能で重要な役割を担うDOCK2遺伝子の近傍領域にある一塩基多型が、65歳未満の非高齢者において重症化リスクと関連性を示すことを発見しました。さらにヒト検体を用いた検討によりDOCK2はCOVID-19の重症化マーカーとなること、動物モデルを用いた機能解析からDOCK2はCOVID-19の治療標的となる可能性を見出しました。今後、DOCK2に着目した新たな治療薬の開発が期待されます。



論文情報
Namkoong H et al.
DOCK2 is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19.
Nature. 2022 Sep;609(7928):754-760. doi: 10.1038/s41586-022-05163-5.



論文情報
Ishikawa et al.
Single-cell RNA-seq analysis identifies distinct myeloid cells in a case with encephalitis temporally associated with COVID-19 vaccination.
Front Immunol. 2023 Feb 23;14:998233. doi: 10.3389/fimmu.2023.998233.

新型コロナウイルスが血管内に侵入するメカニズム

研究代表者
薬学研究科／感染症総合教育研究拠点
岡田 欣晃 准教授

新型コロナウイルスは呼吸器上皮細胞に感染したのち、血管を介して他の臓器に伝播します。このとき、新型コロナウイルスは呼吸器から血管の壁をこえて血管内に侵入しますが、そのメカニズムは不明でした。

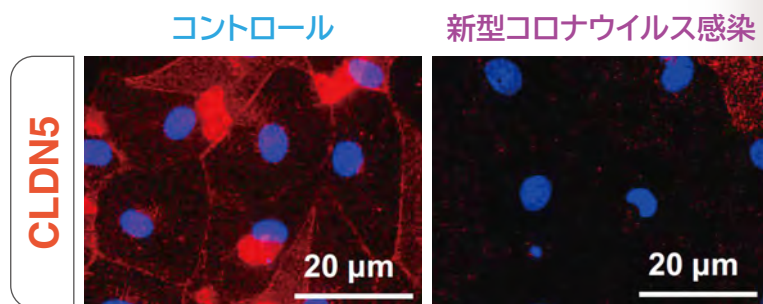
本研究では、気道上皮細胞と血管内皮細胞を培養し、気道の環境を人工的に再現したチップに新型コロナウイルスを感染させて解析することで、新型コロナウイルスが血管内皮細胞間の密着結合に関わるCLDN5の発現の抑制を介して血管内皮バリアを破壊し、血管内へ侵入することを発見しました。さらに、低分子薬であるフルバチスタンによりCLDN5の発現が増加し、新型コロナウイルスによる血管内皮バリア破壊が抑制されることを明らかにしました。今後、CLDN5に着目した治療薬への応用が期待されます。

COVID-19ワクチン接種後に脳炎を発症した患者から、急性期特異的な細胞集団を発見

研究代表者
免疫学フロンティア研究センター／感染症総合教育研究拠点
奥崎 大介 特任准教授

COVID-19ワクチン接種は新型コロナウイルス感染症に対する抗体産生の誘発に非常に有効であることが証明されていますが、ワクチン接種によって引き起こされる免疫応答の正確な変化についてはまだ解明されていません。

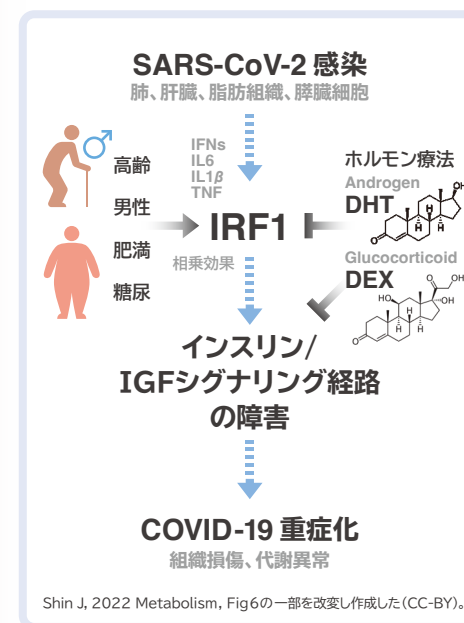
本研究ではCOVID-19ワクチン接種後に脳炎を発症した患者1例を取り上げ、発症から寛解期に至る経過を追って、シングルセルRNAシーケンス法を用いた末梢血単核細胞の解析を行いました。その結果、脳炎の急性期にのみ単球集団が出現し、寛解期にその細胞集団が消滅することが明らかになりました。本研究は患者の症状憎悪とともに変化する因子のひとつを明らかにしたことで、疾患の早期発見や予防に役立つことが期待されます。



Hashimoto R, 2022 Sci Adv., Fig1Hの一部を改変し作成した (CC BY-NC)。

気道チップを用いた解析により、赤色で示されたCLDN5の発現が、新型コロナウイルスを感染させた血管内皮細胞では抑制されていることが明らかになりました。

論文情報
Hashimoto R et al.
SARS-CoV-2 disrupts respiratory vascular barriers by suppressing Claudin-5 expression.
Sci Adv. 2022 Sep 23;8(38):eabo6783. doi: 10.1126/sciadv.abo6783.



新型コロナウイルス感染による組織損傷や代謝異常の病態形成メカニズムを明らかにしました。

論文情報
Shin J et al.
SARS-CoV-2 infection impairs the insulin/IGF signaling pathway in the lung, liver, adipose tissue, and pancreatic cells via IRF1
Metabolism. 2022 Aug;133:155236. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155236.

すべての変異型を逃さない高親和性ACE2製剤はオミクロン株にも有効

研究代表者
微生物病研究所／免疫学フロンティア研究センター／感染症総合教育研究拠点
岡本徹 教授 Daron M Standley 教授

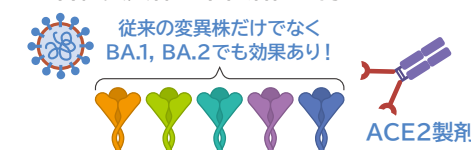
新型コロナウイルスのオミクロン株は、ワクチンや多くの中和抗体製剤に対して逃避性を示し、これらの有効性は大きく低下しています。本研究チームは、抗体製剤と同等の治療効果を持つウイルス中和タンパク質である高親和性ACE2製剤の開発に取り組んでいます。研究チームの開発したACE2製剤は新型コロナウイルスのスパイクタンパク質と100倍強く結合し、逃避変異が出現しにくいという利点があります。

本研究により、このACE2製剤はBA.2系統を含むオミクロン株に対しても有効であり、将来のパンデミックの原因となりうるコウモリなどに感染するコロナウイルスにも効果があることが確認されました。今後新たな変異株の出現や、将来のコロナウイルスパンデミックに対しても有効であることが期待されます。

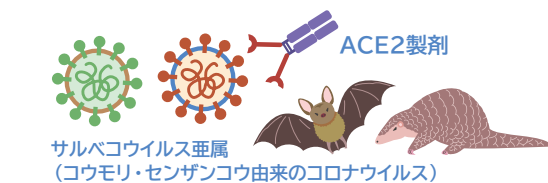
■ オミクロン株の治療効果



■ 各種変異株に中和活性を持つ



■ 広範囲なサルベコウイルス亜属に効果がある



本研究で開発している高親和性ACE2製剤は、BA.2系統を含むオミクロン株に対しても有効であり、コウモリなどに感染するコロナウイルスにも効果がある、という特徴を持ちます。

論文情報
Ikemura N et al.
An engineered ACE2 decoy neutralizes the SARS-CoV-2 Omicron variant and confers protection against infection in vivo.
Sci Transl Med. 2022 Jun 22;14(650):eabn7737. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155236.