



<https://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

異分野融合の可能性を追求する



RESEARCH TODAY

Immunology

×

Infectious Diseases

×

Interdisciplinary



2024



自分のできることを超えて、 人々の役に立ちたい 新たな知の創出と活用に向けた 異分野融合研究

異分野融合研究といえば
生命科学と工学のような大きなくりの学問分野を
想像するかもしれない

しかし、生命科学の中であっても研究対象の大きさが変われば異分野となる
人間の身体、臓器、細胞、分子 —— マクロからミクロまで
病気の仕組みを明らかにし、薬を開発するため、
異なる階層で精力的に研究が行われている

生命現象を解き明かすためには、
異なる視点を持った研究者たちが手を取り合うことが必要だ
さまざまな角度から知を積み重ねることで、
これまで知りえなかった新しい現象が見えてくる
今自分ができることを超えたい
もっと人々の役に立ちたい
大阪大学は一丸となって、
新たな知の創出と活用に向けた異分野融合研究に挑戦し続ける

Contents

座談「異分野融合の可能性」	3
黒崎 知博 特任教授 伊勢 渉 教授 西野 邦彦 教授 樋野 展正 講師 大崎 恵理子 助教	
大阪大学の感染症への対応	11
大阪大学 先端モダリティ・DDS研究センター CAMaD	12
大阪大学 感染症総合教育研究拠点 CiDER	12
研究トピックス	13

異分野融合の可能性

— 基礎研究を応用につなぐ協働 —

感染症の克服に向けた基礎研究の推進と異分野融合研究の促進を目的として、「大阪大学感染症総合教育研究拠点(CiDER)部局横断型『感染症』研究促進プログラム」が実施されている。今回の座談会では本プログラムに採択された5人の研究者に、学際研究・異分野融合研究の意義や今後の在り方について話してもらった。

●聞き手 寒竹泉美

黒崎 知博

免疫学フロンティア研究センター 分化制御研究室／特任教授

抗体を産生して異物を排除するB細胞を介する免疫系制御の謎を解き、それを人為的に操作することにより病気を治すことを目指している。主に、記憶B細胞の生成・長期生存機構の解明と、記憶プラズマ細胞の生成機構の解明の2つのプロジェクトを進めている。

融合研究課題名

構造ベースのワクチン開発に必須の技術基盤整備

分担者 井上 豪(薬学研究科/教授)

構造研究と機能研究の融合、獲得免疫研究と自然免疫研究の融合、薬剤スクリーニング法と生化学的アッセイ系開発の融合でワクチン開発の技術基盤の整備を目指す。

樋野 展正

薬学研究科 薬剤学分野／講師

人工的にデザインされたアミノ酸を組み込んでタンパク質に様々な機能を付与する技術を有している。これを応用した独自の技術である細胞内光クロスリンク法は、生きた細胞内で実際に生じるタンパク質間相互作用を捉えることを可能にする。また、標的と不可逆的に結合して不活性化する共有結合型タンパク質製剤の開発にも取り組んでいる。

融合研究課題名

SARS-CoV-2を不可逆的に捕捉する次世代型ACE2-Fcの創出

分担者 吉岡 靖雄(先導的学際研究機構/特任教授)

共有結合性を有する人工アミノ酸を部位特異的に導入した共有結合型タンパク質製剤を開発し、分担者の新型コロナウイルスに対する豊富な解析技術を用いてその有用性を検証する。

大崎 恵理子

医学系研究科 感染症・免疫学講座／助教

カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスやB型肝炎ウイルス(HBV)などの複製メカニズムを解明し、ウイルスの制御や感染症治療薬の開発を目指している。HBVのゲノム複製に必須であるポリメラーゼの逆転写酵素(RT)ドメインを高純度で精製し結晶化することに成功している。

融合研究課題名

クライオ電子顕微鏡による構造を基盤としたHBV RT阻害剤の探索と構造学的解析による新規NNRTIの創出

分担者 井上 豪(薬学研究科/教授)ほか

分担者らの専門性を生かしてHBVRTドメインを標的とする薬剤探索やRTの構造解析、および構造を基盤としたドラッグデザインに取り組んでいる。

伊勢 渉

感染症総合教育研究拠点 感染症・生体防御研究部門／教授

将来起こり得る変異ウイルスパンデミックに備え、感染防御に不可欠な中和抗体産生の制御メカニズムを解明することを目指して研究を進めている。特に、ウイルス特異的ヘルパーT細胞によるB細胞の活性化制御と中和抗体を分泌するプラズマ細胞の誘導・生存維持の分子メカニズムに焦点を当てた研究を展開している。

融合研究課題名

マウスSARS-CoV-2感染モデルを用いた交差反応性抗体誘導メカニズムの解析

分担者 吉岡 靖雄(先導的学際研究機構/特任教授)

ワクチンや感染症全般に詳しい分担者と共同で、SARS類縁ウイルス全般に有効な「ユニバーサルワクチン」の開発を目指す。

西野 邦彦

産業科学研究所 生体分子制御科学研究分野／教授

薬剤耐性菌の適応能力を理解するための研究を通して、耐性菌問題克服のための新しい対策を考え、感染症による疾病負担のない世界の実現を目指す。細菌が薬を排出する「薬剤排出ポンプ」に注目し、多くのポンプ遺伝子を同定している。現在、これらポンプを阻害する薬の開発を目指し、薬剤耐性を軽減させる新規治療法の可能性を探っている。また、早期診断と適切な抗菌薬選択のための新たな薬剤耐性菌判別法の開発にも取り組んでいる。

融合研究課題名

解糖系による細胞壁合成をターゲットとした新規抗菌薬の開発

分担者 辻川 和文(薬学研究科/教授)

創薬分野で豊富な経験をもつ分担研究者のグループと共同で細菌の耐性機構の解明と耐性因子をターゲットとした阻害剤の開発に取り組む。



臨床応用につなげるために必要な連携

——先生方が取り組まれている異分野融合研究がどのようなものか、教えてください。

大 崎：私たちの研究室ではB型肝炎ウイルス（HBV）の増殖に必須となるタンパク質を大量に作って精製して結晶化させることに成功しています。このタンパク質の働きを防ぐ薬剤を開発すれば、治療につながる可能性があります。そのためには、タンパク質の立体構造の解析や、候補となる薬剤の探索・合成やその効果を評価するといったことが必要になりますが、これらをそれぞれ専門の研究者たちと連携して進めています。基礎的な研究を臨床応用につなげるためには、医学・薬学・理学など異分野の専門家たちとの連携が欠かせません。

西 野：私は細菌がどのように抗菌薬に抵抗するのかというメカニズムを研究していますが、細菌を生き物として理解するだけでなく、薬剤耐性菌の問題の解決につな

げたいと考えています。そうすると、異分野融合研究をするしかありません。薬剤耐性獲得の鍵となるタンパク質の立体構造を解析した上で、薬学研究科の先生方に薬の候補となる化合物を提供してもらったり、より効果の高い化合物を合成してもらったりして共同研究を進めています。

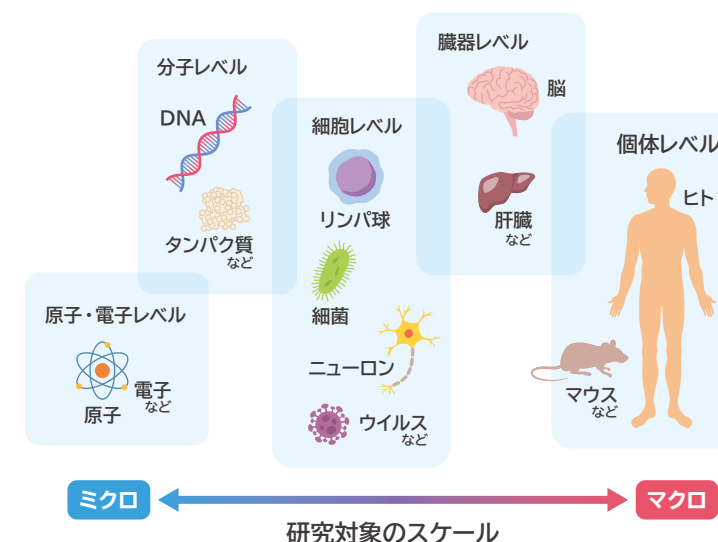
伊 勢：私たちが取り組んでいる研究は免疫学の研究者とワクチン学の研究者の融合なので、専門家ではない人から見たら、同じ分野に見えるかもしれません。しかし、免疫応答というヒトや動物の体の中で起こっている現象のメカニズムを解析する技術をもって、ワクチンを実際に作ることができる研究者と一緒に研究を進めることで、基礎研究で得られた知見を素早くワクチン開発という応用的な研究に活かすことができると考えています。

ミクロからマクロまで、視点の異なる研究の融合

黒 崎：伊勢先生がおっしゃられたように、どのプロジェクトも研究者でない方には、どのあたりが「異分野」なのか、分かりにくいかもしれませんね。ウイルスや細菌の研究も、免疫システムの研究も、タンパク質の立体構造を解析したり、薬を合成したりする研究も、大きくくりで見ると生物学ですから。しかし、研究対象のスケールが違えば異分野になる、それがまさに現代の生物学を象徴しています。

生物を解明するためには、ミクロからマクロまで複数の階層をまたいで理解する必要があります。細菌やウイルスや細胞レベルの研究からさらにミクロな方向へ向かうと、それらを構成するタンパク質の構造や化合物や原子や電子の研究になり、マクロな方向へ向かうと細胞同士の相互作用や臓器や生物の個体レベルの研究になります。

もう少し詳しく言えば、ミクロというのは、タンパク質の構造を解析して、その構造に特異的に結合する薬を作っていくアプローチです。一方でマクロは、たとえば肝臓は何をしているのか、どういった細胞でできていて、ヒトの体の中でどんな役割を果たしているのかといった研究です。どちらも重要な研究ですが、どちらかだけをやっていても生物を理解することはできません。生物学を研究対象のサイズ別のレイヤーで眺めてみると、細胞レベルから分子レベルに落とし込むような、レイヤーの行き来が必要になってきますが、どのレイヤーも完璧に分かるという人はいないでしょう。そういう意味では、融合研究なしには、生物学の進展は望めないと考えるかもしれません。



大 崎：まさにそのとおりですね。生物一個体レベルで体の中で何が起きているのかについては、 $1+1=2$ というようにシンプルな答えを得るのは難しいですが、これはマクロになればなるほどいろいろな要素が複雑に影響し合っていることが原因です。そのため、古くから行われてきた研究手法では、タンパク質レベル、分子レベルまで、なるべくシンプルに要素を分解して単純化して仕組みを理解しようとしてきました。ただ、今度は逆にミクロに寄りすぎて全体像が見えにくくなってしまいます。

黒 崎：両方を統合するアプローチが必要ですが、日本はそのあたりがまだ遅れていると考えています。逆に言えば、融合研究をもっとスムーズに行うことができれば、新たなブレイクスルーが起こってインパクトのある仕事ができる可能性があるのではないかと思います。



異分野の発想の違いに刺激される

伊 勢：異分野の人と一緒に研究をしていて面白いと感じるのは、同じものを研究していても見方が全然違うことです。免疫応答が起きにくいタンパク質があったときに、私の方は、なぜ応答が起きないのか、体の中で何が起きているのかということを知りたくなりますが、共同研究者の先生は、もっと強力的に回答させるためにはそのタンパク質をどう変化させたいか、どんなワクチンを作りたいか、ということを考えています。

樋 野：どちらの視点も大切ですね。私は人工アミノ酸を導入した標的と強く結合するタンパク質を開発しています。使い方によって、ウイルスを不可逆的に不活性化したり、新たな研究ツールとして役立てたりすることができますが、新しいタンパク質を作製しただけでは研究は終わりません。それを何かに使って役立てて初めて研究は完成するわけで、ひとりでは私の目指す研究はできないのです。現在、感染症が専門の先生と一緒に新型コロナウイルス感染症の治療薬の開発を進めています



チーム阪大プロジェクト

新型コロナウイルス感染症の克服に向けた研究成果の共有・議論・アイデア交換を目的として立ち上がった合同研究コンソーシアム。月に1回の定期ミーティングに加え、年に1回、親睦を深める目的で学会形式で研究発表を行うリトリートが行われている。大阪大学内の12部局から、100名を超える研究者がチーム阪大プロジェクトに参画している（2024年6月時点）。



が、今後もいろいろな研究者と連携して共同研究を行いたいですね。

西 野：私はいま情報系の先生と組んで、薬剤耐性菌の形を詳細に分析して、形で薬剤耐性菌を判別することに挑戦しています。そうすると、遺伝情報だけでは分からないことが見えてきます。薬剤がないところでも耐性菌になる菌は「顔つき」が違います。異分野融合によってこれまで見えなかったレイヤーで見えてくると、できることも増えてきます。たとえば、細菌を殺す薬の中にも、菌を苦しめずにずっと殺す薬とそうでない薬があるんじゃないかと、そういったこともだんだん理解できつつあります。



——異分野融合研究はどのように始まっていくのでしょうか。

大 崎：私は特許の相談で本学の知的財産部を訪れた際に、担当者の方との雑談の中で、共同研究者を探していると話したことがきっかけになりました。担当者が、たまたま薬学研究科で構造解析をしている先生と面識があってつないでくれたのです。分野が違う研究者と知り合うきっかけは少ないので、このような機会を得られたことは非常にありがたかったです。



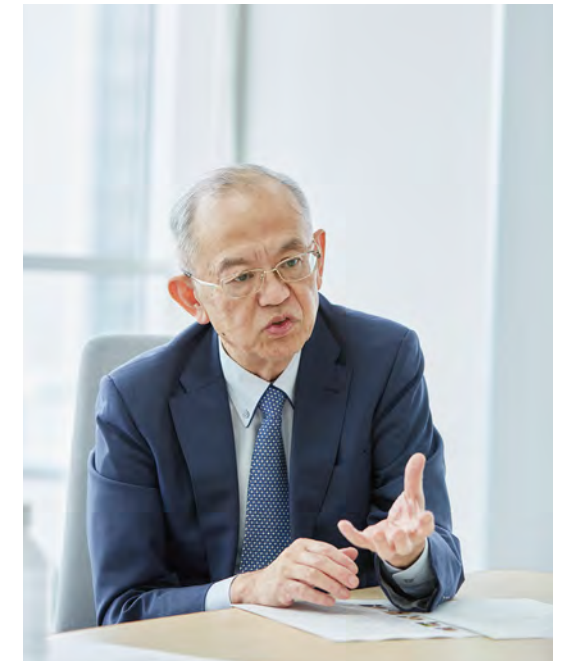
伊 勢：分野を越えて気軽に交流できる機会があると、融合研究は進みそうですよね。コロナ禍がきっかけになって立ち上がった「チーム阪大プロジェクト」では、現在でも月に1回、対面でチームミーティングを行っています。部局を越えて60を超える研究グループが所属していて、それぞれ持ち回りで1回のミーティングで4～5つのグループがプレゼンをします。他の研究室が行っていることがよく分かりますし、ミーティングが終わった後の質問やディスカッションも気軽にできる。この取り組みは、何らかの形で継続していきたいですね。

黒 崎：チーム阪大プロジェクトでいろいろな人から話を聞かせていただくと、こんなことを考えて研究をしているんだなという、今までにない発見があります。少し極端な言いですが、日本の融合研究を阻んでいるのは、研究室の壁だと思うのです。研究室の壁はなくしてしまえばいいんです。実は、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターの創設の中

心になった谷口克先生は、最初、壁のないラボを作りたいとおっしゃっていたんです。しかし、法律の運用上の問題もあって実現できませんでした。

樋 野：それは残念です。実現できていたら面白かったでしょうね。異分野の人が同じフロアに入ってくると、コネクションが広がりますから。

黒 崎：物理的な壁がなくなると、みなさんが想像されている以上に、心理的な壁も取り払われます。僕の知っているUCSFは、違う研究室の人が同じ実験室で隣同士に並んで実験をしています。壁をなくするのが難しければ、みんなが食堂に集まってきやすくするとか、出会いを生み出すような動線を考えるのも重要です。



樋 野：大学は専門性の高い研究所と比べて、研究分野の多様性が高い集団です。私の所属する薬学部だけ見ても、化学から臨床応用まで、さまざまなレイヤーの研究室があります。壁は取り払えないわけですから、チーム阪大のような異分野が自然に交流できる機会を作ることには大きな意味があると思います。



研究者に必要な寛容性

——融合研究を進めるためには何が必要でしょうか？

黒 崎：基本的には研究者というのは、自分の興味や関心を追いかけていければいいと思います。自分の知りたいことを世界で一番に発見したい、そういった想いが基盤になっていいわけです。ただ、それと同時に、寛容性も必要です。周りの仲間に対して感謝の気持ちをもって、何か助けられることがあれば助けるし、逆に、自分に助けが必要になったときは助けてもらう。研究はひとりではできませんからね。自分の興味をとことん突き詰める利己的な気持ちと、他の人を受け入れる寛容性を併せ持っていると、研究はもっと発展していくんだらうと思います。

大 崎：研究はひとりではできないというのはまさにおっしゃられる通りで、個人レベルだと絶対的な限界があります。ウイルス自体のメカニズムを明らかにできても、そこから薬を開発していくプロセスは、異分野との協働が必要です。いろいろな人と手を組むことで、それが将来的に薬剤開発や臨床応用につながっていくわけで、融合研究を積極的に進めて、その成果を世に出していくことは重要ですよね。

樋 野：コロナ禍ではCOVID-19という共通の敵が現れて、みなが一斉に同じ方向を向きましたよね。さまざまな融合研究が行われました。それぞれの研究者が、自分の持っている技術や知識を使って何ができるかを考えたのだと思います。その中で、自分の研究の利点や限界点も見えてきました。そこがわかると、どういう人と共同研究をすればいいのかも探しやすくなります。同じテーマでいろんな人が研究することで、異分野間のギャップも少しは縮まったように思いました。

それを考えると、融合研究は、大きなテーマがあってもみんなで取り組まなくてはならない状況になると推進されやすいのかなと思います。誰かが強いイニシアチブを持って「これをやるんだ」という人がいればいいのかもしれないですね。

黒 崎：そうですね。ただ、日本の科学政策の「選択と集中」のようなやり方は、あまり成功していないので、もうちょっと違った方向で上手く進められたらいいですね。選択と集中というのは、良い成果を出しているところに予算を投下する方法ですが、今の時代で重要なのは、多様性をある程度担保していくことかなと思います。一極集中ではなく、小規模でも多様な研究がたくさんある。そういった状態を担保していないと、いざというときに力が出ないのではないかと思います。

西 野：創業というゴールを考えると、企業との融合研究も必要になってきます。それも一極集中では駄目ですよ。特に感染症を対象にした創業は、他の病気に比べると新しい薬を開発しても開発コストに見合わないということで、投資を呼び込めないことが課題になっています。けれども、薬剤耐性菌のような課題は早めに解決しないと問題がどんどん大きくなっていきます。今、そういった課題に取り組む研究を国際的に支援しようという流れが起きています。今すぐ利益が出なくても人類にとって必要なことを国際的に支援していくような機関もあります。そういった機関の支援システムも上手く活用しながら共同研究を推進していきたいですね。

黒 崎：研究費の問題は重要です。何をするにもお金がかかりますから、健全に研究費を分配して研究を回していける体制がないと融合研究も進みません。

視野の深さが融合研究の鍵を握る

伊 勢：共同研究を進めやすいかどうかは、研究者個人の資質によるところも大きいと思います。データ解析ができる研究者と組む場合でも、誰でもいいというわけではないですよ。お互いにパースペクティブが共有されていると、共同研究が上手くいく印象があります。

西 野：先ほど黒崎先生がおっしゃられた研究のレイヤーの話に非常に共感したのですが、異なるレイヤーまで見通せるかどうか、鍵になるのではないかと思います。少し話は横道に逸れるかもしれませんが、椅子のデザインで有名なイームズが手掛けた「Powers of Ten」(1977)というショートフィルムを思い出しました。ピクニックをしているカップルを真上からとらえたカメラが、そのままどんどんズームアウトして行って、最後は宇宙に出て、銀河系も小さくなって塵のようになります。そこから一転、ズームアップしていき、ピクニック

をしている男の体の中に入って、細胞の中を進んで、最後は炭素原子の原子核まで入っていきます。そういった、ミクロからマクロまで自在に視点を変えながら現象を捉えることができれば、別のレイヤーの研究者と上手く共同していきやすいのではないかと思います。

黒 崎：そうですね。宇宙から原子核の素粒子まで、ピントのようなものを浅くも深くも合わせられる人が、融合研究を進めていくと思います。そういった研究者を養成していくことも、これからの課題ですね。

西 野：はい。そういった視点をもつ学生を次世代の研究者として育てていくことも、大学の重要な使命のひとつだと思います。

〈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

- 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.12参照）。

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

大阪大学ワクチン開発拠点 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
山崎 晶 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

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

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



研究トピックス

2023~2024年に発表された
大阪大学の感染症・免疫についての研究成果の一部をご紹介します。

key
word

炎症・免疫

自己免疫疾患における ヘルパーT細胞の応答を明らかに

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
大倉 永也・坂口 志文

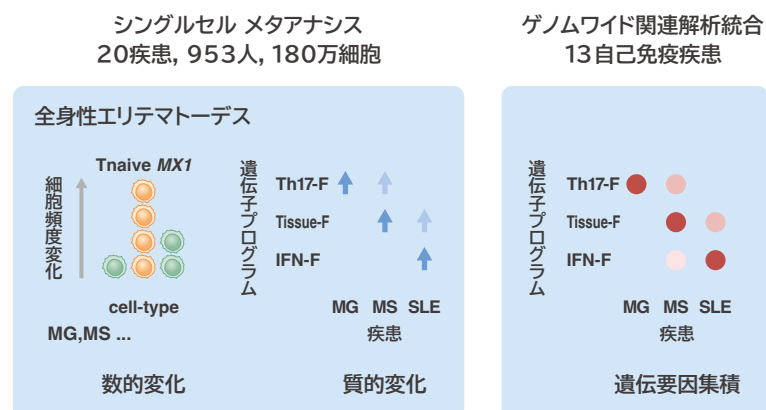
自己免疫疾患は免疫細胞が異常に自己に対して反応してしまうことで起きる疾患の総称で、多発性硬化症、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、関節リウマチなどの疾患が含まれます。これまで、リンパ球の一種であるCD4⁺T細胞（ヘルパーT細胞）の異常がこれら疾患の原因となることが報告されていましたが、CD4⁺T細胞は多様な細胞集団で、その全体像は明らかにされていませんでした。研究グループは、シングルセル解析を通じて詳細なCD4⁺T細胞のリファレンス構築と自己免疫疾患における大規模なプロファイリングを行いました。その結果、多発性硬化症、重症筋無力症、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患特異的なCD4⁺T細胞変化を同定しました。自己免疫疾患の発症に関連するT細胞の性質を明らかにしたことで、今後の疾患診断に応用される期待が高まります。

論文情報
Yasumizu, et al.
Single-cell transcriptome landscape of circulating CD4⁺ T cell populations in autoimmune diseases.
Cell Gen. 4(2) 100473J (2024). DOI: 10.1016/j.xgen.2023.100473

CD4⁺T細胞 リファレンス構築



自己免疫疾患プロファイリング



最新の研究手法でCD4⁺T細胞のリファレンスと自己免疫疾患の関係を見つける。



生薬の成分セラストロールがCOMMD3/8複合体に結合することで炎症を抑える。

論文
情報

Shirai, et al.
Celastrol suppresses humoral immune responses and autoimmunity by targeting the COMMD3/8 complex.
Sci Immunol. 8(81) (2023).
DOI: 10.1126/sciimmunol.adc9324

漢方薬の成分から リウマチ関節炎を抑える成分を発見

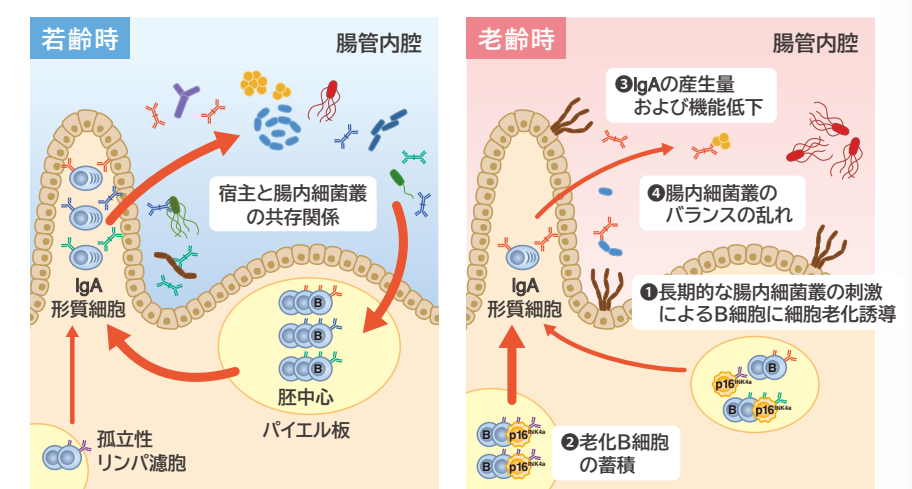
免疫学フロンティア研究センター／感染症総合教育研究拠点
白井 太一朗・鈴木 一博

免疫機能が正常に働かず、自己の組織を攻撃してしまう疾患「自己免疫疾患」の病態には、体内の免疫細胞の移動が関係しています。COMMD3/8というタンパク質の複合体は免疫細胞の移動制御に関わることがこれまでの研究から知られていますが、自己免疫疾患の病態においてどのような役割を果たしているのかについては、解明されていませんでした。研究グループは、代表的な自己免疫疾患である関節リウマチのモデルマウスにおいて、COMMD3/8複合体を抑える化合物として、伝統的漢方薬ライコウトウの成分であるセラストロールを同定しました。また、セラストロールが実際に関節リウマチモデルマウスの病態を改善することも示しました。本研究は、経験則で使われてきた生薬（漢方薬）の働きの一部を分子レベルで解明すると同時に、自己免疫疾患の新たな治療薬の開発につながる成果です。

加齢で老化したB細胞が腸内細菌叢の乱れを引き起こす

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
原 英二

「老化」は加齢とともに生体機能が低下する現象です。近年の研究から、加齢とともに体内に細胞老化を起こした細胞（老化細胞）が増加することが注目されています。老化細胞が加齢に伴って体内に蓄積し、様々な炎症性物質を分泌することが体の老化を早める一因となっていることが明らかになってきました。研究グループは、老化細胞をマウスの中で可視化できる遺伝子改変マウスを用いて、腸内細菌叢と加齢の関係を調べました。その結果、免疫グロブリンA (IgA) を産生するB細胞が、腸内細菌から長期的に刺激されることで細胞老化が引き起こされ、IgAの産生量や多様性に变化を生じ、腸内細菌叢の乱れが引き起こされることを明らかにしました。



若齢期のマウスはIgAを介して腸内細菌叢の組成を制御することで健康状態を維持している（図左）。加齢により長期間にわたって腸内細菌の刺激を受けた回腸の胚中心B細胞が細胞老化を起こしてしまうことでIgAの量と多様性が低下し、腸内細菌叢の乱れを引き起こす（図右）。

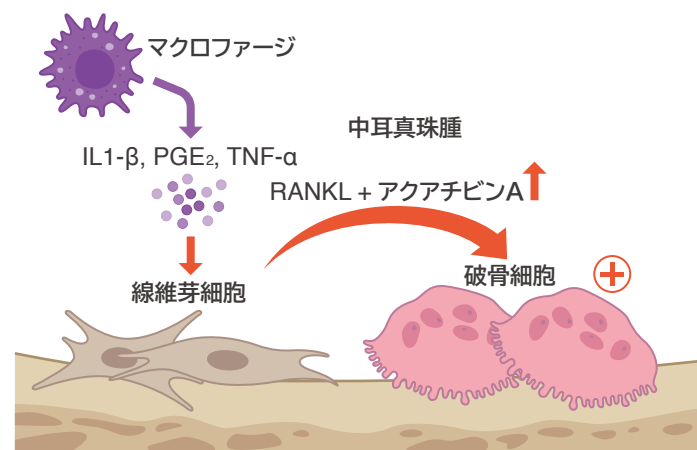
論文
情報

Kawamoto, et al.
Bacterial induction of B cell senescence promotes age-related changes in the gut microbiota.
Nat Cell Biol. 25:865–876 (2023). DOI: 10.1038/s41556-023-01145-5

中耳真珠腫で骨破壊を促す線維芽細胞を発見

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
石井 優

慢性中耳炎の一種である真珠腫性中耳炎は、鼓膜の一部が中耳に侵入して真珠のように固くなった皮膚が溜まっていく病気です。骨を破壊しながら進行する中耳炎の中でもより深刻な病気ですが、骨が壊れていくメカニズムは未だ解明されていませんでした。研究グループは、患者から手術時に摘出した中耳真珠腫に対してシングルセルRNA解析を行いました。その結果、アクチビンA (Activin A) というタンパク質を産生する線維芽細胞が存在し、骨の破壊が誘導されることを解明しました。この研究により、これまで手術のみが唯一の治療であった真珠腫性中耳炎に、薬剤を用いた新たな保存的治療の選択肢が増えることが期待されます。



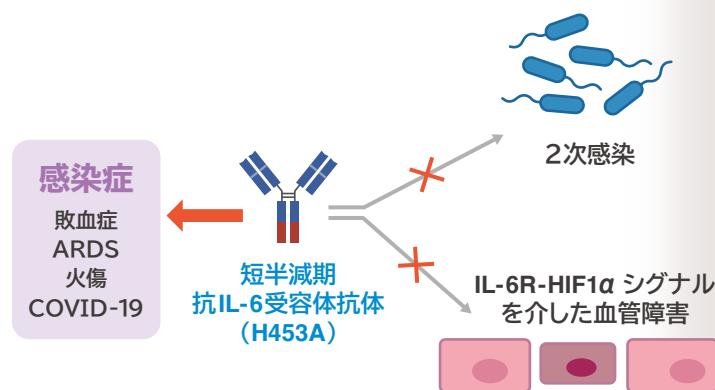
耳真珠腫では、炎症性サイトカインによって線維芽細胞のアクチビンA産生量が増加し、破骨細胞分化が促進されることで、骨が破壊される。

論文情報 Shimizu, et al. Single-cell transcriptomics of human cholesteatoma identifies an activin A-producing osteoclastogenic fibroblast subset inducing bone destruction. *Nat Commun.* 14:4417 (2023). DOI: 10.1038/s41467-023-40094-3

敗血症や火傷の重症化を防ぐ治療法の発見

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
Sujin Kang・岸本 忠三

感染症、敗血症、火傷などが重症化する際に炎症性サイトカインという物質が放出され、発熱、悪心、倦怠感などのサイトカイン放出症候群 (CRS) という症状を示すことがあります。CRS患者において、免疫細胞が放出するIL-6という炎症性サイトカインが、CRSの重要な指標になっています。IL-6受容体 (IL-6R) のシグナル伝達を阻害することが CRSの治療に有効であることは示唆されていますが、そのメカニズムの理解が未だ不十分です。研究グループは、短半減期の抗IL-6受容体抗体を投与することが、2次感染などの副作用を減じながら、CRSの症状改善につながることを発見しました。今後、感染症等に伴うCRSの治療法として期待される成果です。



感染症、敗血症、火傷等のCRS患者に「短半減期のIL-6受容体抗体」を投与することで、血管の障害や2次感染を予防する。短半減期であることで副作用を抑えることも期待される。

論文情報 Kang, et al. Gp130-HIF1α axis-induced vascular damage is prevented by the short-term inhibition of IL-6 receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 121(2):e2315898120 (2024). DOI: 10.1073/pnas.2315898120

key word

感染症・

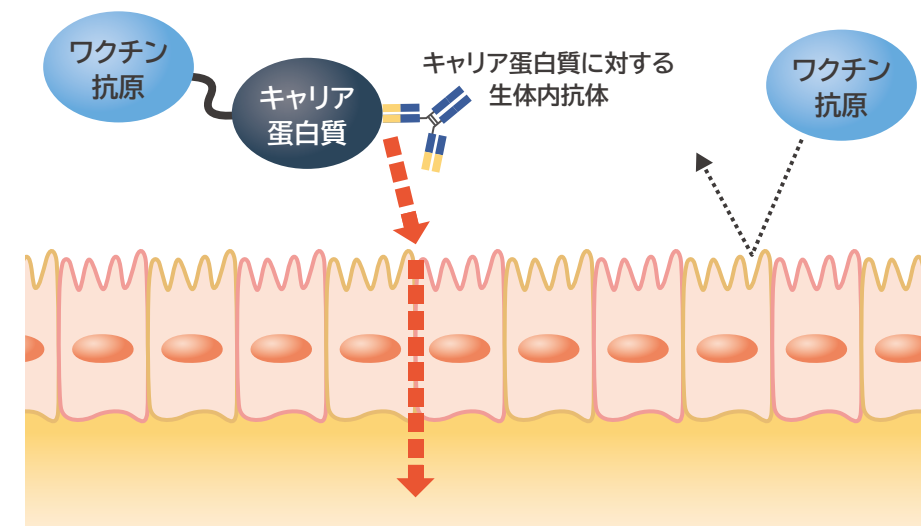
ワクチン・抗体

生体内抗体を用いた新たな経鼻ワクチンの開発

先導的学際研究機構／微生物病研究所／感染症総合教育研究拠点
吉岡 靖雄

鼻からワクチンを吸う経鼻ワクチンは、多くの病原体の初感染部位である気道粘膜でも抗体産生を誘導可能であり、重症化だけでなく感染そのものを防御する理想のワクチンとして注目されています。これまでの経鼻ワクチンは免疫細胞を活性化する物質であるアジュバントとの併用が必要でしたが、粘膜免疫を安全に誘導するアジュバントが存在しないなど様々な問題がありました。

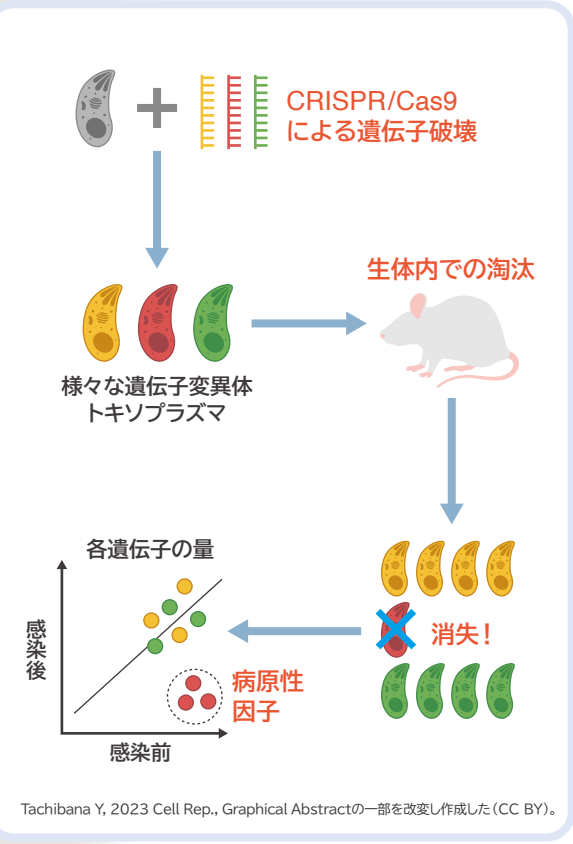
本研究ではマウスを用いた実験により、過去のワクチン接種やウイルス感染により得られた既存免疫を活用することで、アジュバント不要の経鼻ワクチンが開発可能であることを見出しました。新型コロナウイルスをはじめ様々な感染症に対する安全で有効な経鼻ワクチンの開発に大きく貢献することが期待されます。



本経鼻ワクチンの開発手法は、生体内に既に存在する抗体が認識するタンパク質に目的のワクチン抗原を融合させる新たなコンセプトに基づいている。

Kawai A, 2023 J Clin Invest., Graphical Abstractの一部を改変し作成した (CC BY)。

論文情報 Kawai, et al. Intranasal immunization with an RBD-hemagglutinin fusion protein harnesses preexisting immunity to enhance antigen-specific responses. *J Clin Invest.* 133(23):e166827 (2023). DOI: 10.1172/JCI166827



生体内 CRISPR スクリーニング法の概要。

トキソプラズマの病原性因子を網羅的に同定する次世代技術の開発

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

山本 雅裕

トキソプラズマは新生児や免疫不全状態の人に重篤な症状を引き起こす病原性寄生虫です。これまでトキソプラズマ原虫の病原性に関する遺伝子が個別に同定されてきましたが、トキソプラズマ原虫が有する遺伝子のうちどれほどがトキソプラズマ症を引き起こすのに重要な病原性因子であるかはわかっていませんでした。

研究グループはトキソプラズマ原虫の病原性に関する遺伝子を宿主生体内で網羅的に探索できる次世代技術（生体内CRISPRスクリーニング法）を開発し、トキソプラズマの病原性因子を多数同定しました。本研究で確立された技術を用いることにより、トキソプラズマ症の治療薬やワクチン開発が期待されます。

論文情報
Tachibana, et al.
Host genetics highlights IFN- γ -dependent Toxoplasma genes encoding secreted and non-secreted virulence factors in vivo CRISPR screens
Cell Rep. 42(6):112592 (2023). DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112592

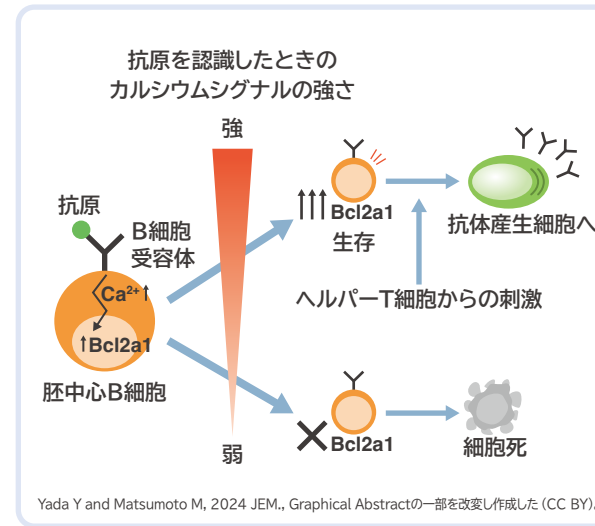
良質な抗体を作るB細胞が選択される仕組みを明らかに

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

黒崎 知博

私たちの体内では、体外から侵入した病原性ウイルスなどの抗原から守るために抗体が作られます。この抗体はB細胞によって作られます。B細胞はリンパ組織の中に作られる胚中心とよばれる場所で増殖し、抗体産生細胞へ分化します。この過程でより良質な抗体を作ることができる胚中心B細胞が積極的に選択されますが、その仕組みはわかっていませんでした。

研究グループは、抗原を認識したときのカルシウムシグナルの強さと細胞の生存を助けるBcl2a1遺伝子の発現によって、良質な胚中心B細胞が選択されることを明らかにしました。生体内でどのような仕組みでより良質な抗体が産生されているのかを知ることはワクチン開発の研究を進めて行く上で重要であり、研究の進展により感染防御に有効なワクチンの開発につながることが期待されます。



胚中心B細胞が選択される仕組み。

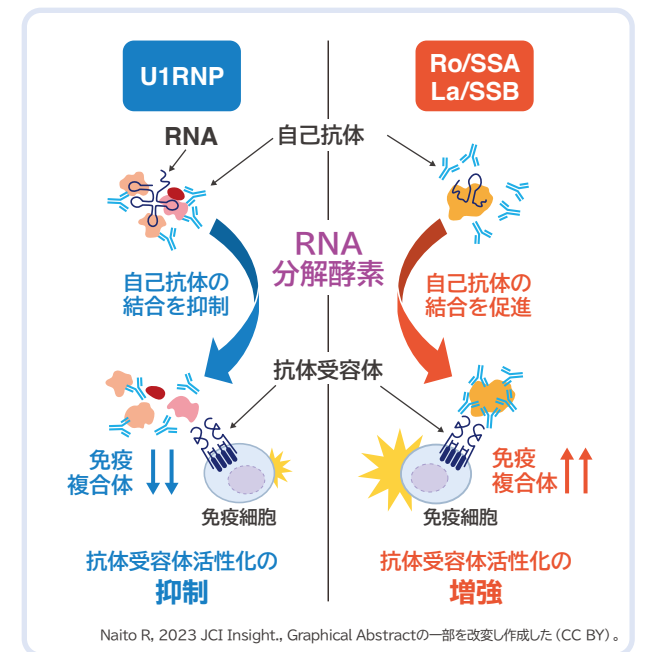
論文情報
Yada and Matsumoto et al.
STIM-mediated calcium influx regulates maintenance and selection of germinal center B cells
J Exp Med. 221(1):e20222178 (2024) DOI: 10.1084/jem.20222178.

RNA分解酵素は、免疫複合体による免疫細胞活性化を増強する

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

荒瀬 尚

全身性エリテマトーデス等の全身性自己免疫疾患ではRNA結合タンパク質の核抗原に対する自己抗体が産生され、その免疫複合体が病態に関与していることが知られていますが、その詳細はわかっていませんでした。研究の結果、RNA結合タンパク質の一種であるU1RNP免疫複合体では、RNA分解酵素でRNAを除去すると、これまで考えられていたように免疫複合体の免疫活性化作用が弱まりました。一方で、他のRNA結合タンパク質であるRo/SSAやLa/SSBの免疫複合体では、RNA分解酵素でRNAを除去すると、自己抗体の結合が増強し抗体受容体を介して免疫細胞活性化作用が増強されることが明らかとなりました。本研究によって、RNA分解酵素により免疫複合体による免疫細胞活性化作用が増強することが世界で初めて示されました。免疫複合体が関与する全身性自己免疫疾患の治療法の開発に大きく貢献することが期待される成果です。



本研究の概要。

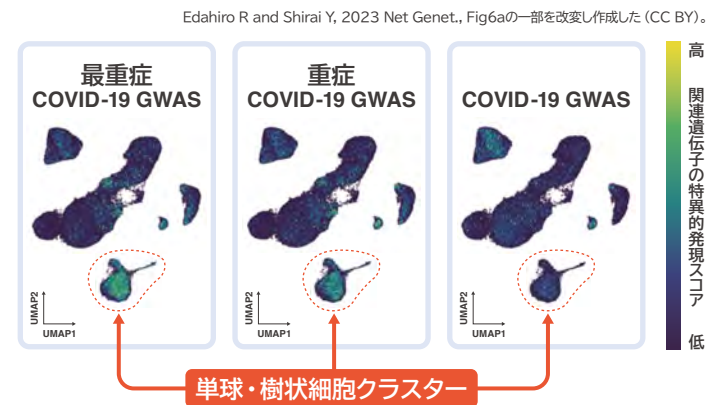
論文情報
Naito, et al.
Positive and negative regulation of the Fc γ receptor-stimulating activity of RNA-containing immune complexes by RNase
JCI Insight. 8(16):e167799 (2023) DOI: 10.1172/jci.insight.167799

COVID-19 重症化における自然免疫細胞の役割を明らかに

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

熊ノ郷 淳・岡田 随象

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の重症化には血液免疫細胞の応答異常が関与していることが報告されていますが、未だ不明な点が多くあります。本研究では、日本人のCOVID-19患者と健常者に由来する末梢血単核細胞を用いた大規模解析により、単球のうち希少細胞腫であるCD14⁺CD16⁺⁺単球がCOVID-19重症化に関与していることが明らかとなりました。さらにゲノムワイド関連解析で同定されたCOVID-19重症化関連遺伝子は、単球・樹状細胞クラスターで高発現しており、これらの細胞種で特異的に機能していることがわかりました。今後詳細な検証を進めることで、新型コロナウイルス感染症に対する創薬につながることが期待されます。



形質の重症度が高くなるに従い、各GWASで同定された関連遺伝子は、自然免疫をつかさどる単球および樹状細胞で特異的に高発現している。赤破線は単球および樹状細胞クラスターを示している。

論文情報
Edahiro and Shirai, et al.
Single-cell analyses and host genetics highlight the role of innate immune cells in COVID-19 severity
Nat Genet. 55(5):753-767 (2023). DOI: 10.1038/s41588-023-01375-1