



第3回 千里 LF 産学学術交流会

要旨集

コーディネーター：

審良 静男

千里ライフサイエンス振興財団 理事長

竹田 潔

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 拠点長

日時：2025年12月1日（月）13：30

会場：千里ライフサイエンスセンタービル5F

サイエンスホール 研究紹介

5Fロビー

ポスター展示、懇親会

主催：公益財団法人千里ライフサイエンス振興財団

プログラム

研究紹介 13:30~16:10 @サイエンスホール

13:30~13:35

はじめに 千里ライフサイエンス振興財団 理事長 審良 静男

13:35~13:50

演題1 関節リウマチ患者滑膜における免疫細胞動態3

京都大学医学研究科 免疫細胞生物学教室 「きぼう」プロジェクト研究員 赤嶺 綸子

13:50~14:05

演題2 中枢神経系疾患の免疫制御による新規治療法の開発5

九州大学 生体防御医学研究所 アレルギー防御学分野 准教授 伊藤 美菜子

14:05~14:20

演題3 遺伝情報の発現機構の理解に基づく血液がんの包括的理解と治療応用7

大阪大学大学院医学系研究科病理学講座 がん病理学教室 教授 井上 大地

14:20~14:35

演題4 脂質代謝を標的とした Th17 誘導型自己免疫疾患治療の基盤構築11

公益財団法人かずさ DNA 研究所 オミックス医科学研究室 室長 遠藤 裕介

14:35~14:50

演題5 細胞競合マーカーを用いたがん変異化細胞の検出法の開発15

東京理科大学 生命医科学研究所 がん生物学部門 准教授 昆 俊亮

14:50~15:05

演題6 タンパク質集合制御に着目した神経難病発症機構の解明17

徳島大学 先端酵素学研究所 分子生命科学分野 教授 齋尾 智英

15:05~15:20

演題7 自己炎症性疾患に共通する FLAME 遺伝子群の同定と治療戦略の検討21

東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 アレルギーリウマチ学

「きぼう」プロジェクト研究員

高澤 郁夫

15:20~15:35

演題8 嗅覚の価値と可能性 ~匂いによる認知症の予測と予防~25

東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻 分子神経生理学 教授

竹内 春樹

15:35～15:50

演題 9 組織再生を促進するデザイナー細胞の開発29

大阪大学 蛋白質研究所 細胞機能デザイン研究室 准教授 戸田 聡

15:50～16:05

演題 10 ウイルスの細胞侵入阻害機構の構造基盤と構造情報を
活用した抗原/抗体デザイン31

京都大学 医生物学研究所 ウイルス制御分野 教授 橋口 隆生

16:05～16:10

研究紹介の締め 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 拠点長 竹田 潔

ポスター展示と懇親会 16:15～17:45 @5F ロビー

「関節リウマチ患者滑膜における免疫細胞動態」

赤嶺 綸子 (あかみね りんこ)

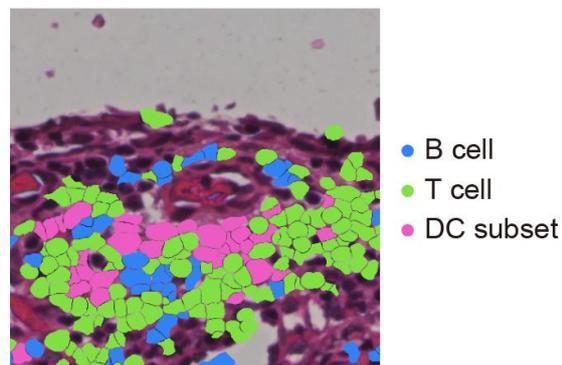
京都大学大学院医学研究科 免疫細胞生物学教室 「きぼう」プロジェクト研究員

講演要旨

関節リウマチ(RA)は滑膜炎を主病態とする自己免疫疾患で、人口の約1%に発症する比較的頻度の高い疾患である。既存の治療法により多くの患者で症状改善が得られる一方で、約3割の患者では寛解に至らず、関節破壊に伴う生活の質の低下や社会的生産性の損失が依然として課題であり、更なる病態解明と新規治療法の開発が強く求められている。

RA 炎症滑膜内ではリンパ球が集簇する三次リンパ構造 (tertiary lymphoid structure: TLS) が形成され、炎症性サイトカインや ESR などの炎症マーカー上昇と関連することから、TLS が RA 病態に深く関与すると考えられる。RA で認められる CD4 陽性 T 細胞の一分画である Tph (peripheral helper T) 細胞は B ヘルプによる自己抗体産生に関わることが知られているが、これまで我々は、この Tph 細胞が幹細胞様 Tph 細胞(s-Tph)とエフェクターTph(e-Tph)細胞の二つの分画に分かれ、それぞれ異なる機能を担うことを報告した。TLS 内に存在する s-Tph 細胞は自己複製能を有し B ヘルプを担う一方、e-Tph 細胞は TLS 外に遊走して液性因子 IGFL2 を介したマクロファージ活性化により病態悪化に関与することがわかってきた。

一方で、TLS を介した B 細胞の動態については十分に解明されていない。抗 CD20 抗体療法の有効性から RA 病態への B 細胞の関与が強く示唆されることを踏まえ、空間的トランスクリプトーム解析を用いて TLS と B 細胞の関連について評価した。その結果、滑膜には B 細胞と形質細胞を認め、うち B 細胞はナイーブ B 細胞、メモリー B 細胞、AICDA+ B 細胞、CD11c+ B 細胞といった様々な分画を含むことが明らかとなった。B 細胞は 8 割程が TLS に集中する一方で PC が TLS に存在するのは 3 割ほどであり、この局在の差異は PC が CCR2 を発現することで TLS 外に移動することによると推測された。次に TLS 内部における詳細な B 細胞分画の局在を評価したところ、TLS 中心には CXCR5 を高発現する B 細胞が存在する傾向にあり、これらの B 細胞は CXCL13 を産生する Tph 細胞と強く隣接していた。さらに、メモリー B 細胞および Tph 細胞は CXCR3 および CCR7 を発現しており、これらは CXCL9、CCL19 および CCL21 を発現する DC の一分画とも隣接していた。以上の結果より、RA 滑膜 TLS では、Tph 細胞と DC 分画由来のケモカイン勾配により B 細胞が集積、相互作用による B 細胞分化を可能にする微小環境が形成されると考えられる。



参考文献

1. Kobayashi, Shio, et al. "A distinct human CD4+ T cell subset that secretes CXCL13 in rheumatoid synovium." *Arthritis & Rheumatism* 65.12 (2013): 3063-3072.
2. Murakami, Akinori, et al. "Human CD4+ T cells regulate peripheral immune responses in rheumatoid arthritis via insulin-like growth factor-like family member 2." *Science Immunology* 10.110 (2025): eadr3838.
3. Masuo, Yuki, et al. "Stem-like and effector peripheral helper T cells comprise distinct subsets in rheumatoid arthritis." *Science Immunology* 10.110 (2025): eadt3955.

講師略歴：

学歴・職歴

2022年－現在 京都大学大学院 医学研究科 免疫細胞生物学教室 博士課程
2021年 音羽病院アイセンター 医員
2018年 大阪赤十字病院 眼科専攻医
2016年 大阪赤十字病院 臨床研修医
2016年 京都大学医学部医学科 卒業

学位：

受賞・その他

2025年 第10回日本骨免疫学会 優秀演題賞

所属学会 日本免疫学会、日本リウマチ学会、日本骨免疫学会

委員等

なし

.....

.....

.....

.....

.....

.....

「中枢神経系疾患の免疫制御による新規治療法の開発」

伊藤 美菜子 (いとう みなこ)

九州大学 生体防御医学研究所 アレルギー防御学分野 准教授

講演要旨

近年、神経系と免疫系の連関が注目されている。多発性硬化症などの自己免疫性疾患はもちろんのこと、パーキンソン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患、自閉スペクトラム症や統合失調症などの精神疾患の病態においても免疫系の関与が強く示唆されている。制御性 T 細胞 (Treg) は免疫応答を抑制し、自己免疫疾患や慢性炎症の制御に重要な役割を果たすが、我々の研究を含む近年の報告により、Treg が単なる免疫抑制細胞ではなく、組織修復や再生を促進する「組織特異的 Treg」として機能することが明らかになってきた。Treg を利用した脳神経系疾患の新規治療法の開発は、神経免疫連関に基づく革新的な研究となることが期待される。脳梗塞や多発性硬化症などの疾患後に Treg が中枢神経組織へ浸潤し、グリア細胞や神経細胞と相互作用して神経炎症の収束と修復を促すことが示されている。

我々は脳梗塞モデルマウスを用いた研究で、発症急性期には自然免疫が神経障害を拡大させる一方、慢性期には Treg が誘導され、脳組織に特異的な遺伝子発現プロファイルを獲得して神経修復を促進することを明らかにした (Ito et al., Nature, 2019)。この「神経系 Treg」は、アストロサイトの過剰な活性化を抑制し、神経保護性因子 (例えば Areg や Penk など) の発現を介して神経細胞の生存を促す。また、脳梗塞慢性期には末梢血中でも Treg が増加し、再発時に同一 TCR クローンをもつ Treg が脳内へ再び浸潤して炎症を抑制することから、神経系 Treg が免疫記憶的に組織修復を制御している可能性が示唆される。

さらに、我々は Treg とアストロサイトの共培養により、リンパ節由来 Treg から脳組織特異的 Treg を *in vitro* で誘導できることを見出した (Yamamoto et al., Front Immunol, 2022)。この過程にはセロトニン受容体やケモカイン受容体、およびアストロサイトと Treg の相互作用が関与しており、神経指向性 Treg への分化を制御する重要なシグナルであることがわかっている。今後、これらの誘導経路を人工的に制御することで、末梢血由来の Treg から神経系指向性 Treg を効率的に生成する細胞療法の開発が期待される。

このような神経系 Treg を利用した新規治療法は、全身免疫を過度に抑制することなく、神経組織局所で選択的に炎症を抑え、修復を促進できる点に大きな利点がある。将来的には、脳梗塞だけでなく、多発性硬化症、ALS、パーキンソン病などにおいても、病態特異的な Treg 誘導因子や神経抗原を利用した治療への応用が見込まれる。現在、我々は *in vitro* で誘導した神経系 Treg の移入による神経機能回復効果や、Treg 誘導因子を用いた *in vivo* 治療法の確立に取り組んでおり、免疫と神経の協調による新たなパラダイムを築くことを目指している。

参考文献

1. Ito M, et al, Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery. *Nature*. 565(7738):246-250 (2019).
2. Yamamoto S, et al, In Vitro Generation of Brain Regulatory T Cells by Co-culturing With Astrocytes. *Front Immunol*. 13:960036 (2022).
3. Watanabe M, et al, Differences in the characteristics and functions of brain and spinal cord regulatory T cells. *J Neuroinflammation*. 1;21(1):146 (2024).

講師略歴：

学歴・職歴

- 2011年 九州大学医学部生命科学科 卒業
- 2013年 九州大学大学院医学系学府 修士課程 修了
- 2016年 慶應義塾大学大学院医学研究科 博士課程 修了
- 2016年 慶應義塾大学医学部 微生物学免疫学教室 特任助教
- 2019年 慶應義塾大学医学部 微生物学免疫学教室 講師
- 2020年 九州大学生体防御医学研究所 アレルギー防御学分野 准教授

学位：博士（医学） 慶應義塾大学 2016年

受賞・その他

- 2016年 日本学術振興会 育志賞
- 2020年 文部科学大臣表彰 若手科学者賞

所属学会 日本免疫学会、日本神経化学会、日本サイトカイン学会

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

「遺伝情報の発現機構の理解に基づく

血液がんの包括的理解と治療応用」

井上 大地 (いのうえ だいち)

大阪大学大学院医学系研究科 病理学講座 がん病理学教室 教授

講演要旨

複雑怪奇ながん・白血病の病態や治療標的を理解する上で、「考えて辿り着く」領域を超える手法が求められている。CRISPR 技術を用いたスクリーニング解析などデータドリブンな手法を組み合わせることで、予想もしない発がん機構が明らかになってきた。例えば、がん細胞において転写後 RNA レベルで遺伝情報が歪められる現象や、未知の転写制御機構、レドックス制御機構など、新病理に基づく治療応用が期待されている。本講演では、臨床データと生体モデル解析、データ駆動型サイエンスを融合させた病態理解と治療応用に向けた取り組みについて紹介する。特に、予後不良骨髄性白血病におけるクローン進展を忠実に再現した生体モデルを構築し、CRISPR/全ゲノム sgRNA ライブラリー・小分子化合物ライブラリーの並列スクリーニングを行い、druggable な標的を取得し、さらに生体モデルを用いて検証に繋げる一連の研究内容を例示する。

参考文献

1. **Inoue D**, Chew GL, Liu B, Michel BC, Pangallo J, D'Avino AR, Hitchman T, North K, Lee SC, Bitner L, Ariele B, Moore AR, Yoshimi A, Hoyos LE, Cho H, Penson A, Lu SX, Taylor J, Chen Y, Kadoch C, Abdel-Wahab O, Bradley RK. Spliceosomal disruption of the non-canonical BAF complex in cancer. *Nature*. 2019 Oct;574(7778):432-436.
2. Trivedi G, **Inoue D**, Chen C, Bitner L, Chung YR, Justin T, Gönen M, Wess J, Abdel-Wahab O, and Zhang L. Muscarinic acetylcholine receptor regulates self-renewal of early erythroid progenitors. *Sci Transl Med*. 2019 Sep 25;11(511)
3. **Inoue D**, Polaski JT, Taylor J, Castel P, Chen S, Kobayashi S, Hogg SJ, Hayashi Y, Bello Pineda JM, Ettaib EM, Erickson C, Knorr K, Fukumoto M, Yamazaki H, Tanaka A, Fukui C, Lu XL, Durham BH, Liu B, Wang E, Mehta S, Zakheim D, Grippa R, Penson A, Chew GL, McCormick F, Bradley RK, Abdel-Wahab O. Minor intron retention drives clonal hematopoietic disorders and diverse cancer predisposition. *Nature Genetics*. 2021 May;53(5):707-718.
4. Tanaka A, Nakano AT, Nomura M, Yamazaki H, Bewersdorf JP, Lazaro RM, Hogg S, Liu B, Penson A, Yokoyama A, Zang W, Havermans M, Koizumi M, Hayashi Y, Cho H, Kanai A, Lee SC, Xiao M, Koike Y, Zhang Y, Fukumoto M, Aoyama Y, Konuma T, Kunimoto H, Inaba T, Nakajima H, Honda H, Kawamoto H, Delwel R, Abdel-Wahab O, **Inoue D**. Aberrant *EVII* splicing contributes to *EVII*-rearranged leukemia. *Blood*. 2022 Aug 25;140(8):875-888.
5. Hayashi Y, Kawabata KC, Tanaka Y, Uehara Y, Mabuchi Y, Murakami K, Nishiyama A, Kiryu S, Yoshioka Y, Ota Y, Sugiyama T, Mikami K, Tamura M, Fukushima T, Asada S, Takeda R, Kunisaki Y, Fukuyama T, Yokoyama K, Uchida T, Hagihara M, Ohno N, Usuki K, Tojo A, Katayama Y, Goyama S, Arai F, Tamura T, Nagasawa T, Ochiya T, **Inoue D**⁺, Kitamura T⁺. MDS cells impair osteolineage differentiation of MSCs via extracellular vesicles to suppress normal hematopoiesis. *Cell Reports*. 2022 May;39(6):110805.

6. Xiao M, Kondo S, Nomura M, Kato S, Nishimura K, Zang W, Zhang Y, Akashi T, Viny A, Shigehiro T, Ikawa T, Yamazaki H, Fukumoto M, Tanaka A, Hayashi Y, Koike Y, Aoyama Y, Ito H, Nishikawa H, Kitamura T, Kanai A, Yokoyama A, Fujiwara T, Goyama S, Noguchi H, Lee S, Toyoda A, Hinohara K, Abdel-Wahab O, **Inoue D**. BRD9 determines the cell fate of hematopoietic stem cells by regulating chromatin state. *Nature Communications*. 2023 Dec 15;14(1):8372.
7. Tanaka A, Nishimura K, Saika W, Kon A, Koike Y, Tatsumi H, Takeda J, Nomura M, Zang W, Nakayama M, Matsuda M, Yamazaki H, Fukumoto M, Ito H, Hayashi Y, Kitamura T, Kawamoto H, Takaori-Kondo A, Koseki H, Ogawa S, **Inoue D**. SETBP1 is dispensable for normal and malignant hematopoiesis. *Leukemia*. 2023 Sep;37(9):1802-1811.
8. Aoyama Y, Yamazaki H, Nishimura K, Nomura M, Shigehiro T, Suzuki T, Zang W, Tataka Y, Ito H, Hayashi Y, Koike Y, Fukumoto M, Tanaka A, Zhang Y, Saika W, Hasegawa C, Kasai S, Kong Y, Minakuchi Y, Itoh K, Yamamoto M, Toyokuni S, Toyoda A, Ikawa T, Takaori-Kondo A, **Inoue D**. Selenoprotein-Mediated Redox Regulation Shapes the Cell Fate of HSCs and Mature Lineages. *Blood*. 2025 Mar 13;145(11):1149-1163.
9. Zhang Y, Nomura M, Nishimura K, Zang W, Koike Y, Xiao M, Ito H, Fukumoto M, Tanaka A, Aoyama Y, Saika W, Hasegawa C, Yamazaki H, Takaori-Kondo A, **Inoue D**. In-Depth Functional Analysis of BRD9 in Fetal Hematopoiesis Reveals Context-Dependent Roles. *iScience*. 2025 Feb 12;28(3):112010.

講師略歴：

学歴・職歴

2005年3月 京都大学医学部医学科 卒業

2005年4月-2010年3月 神戸市立医療センター中央市民病院 免疫血液内科 初期・後期研修医

2012年4月-2014年3月 日本学術振興会 特別研究員 DC2

2014年3月 東京大学大学院医学系研究科博士課程 修了（北村俊雄教授）

2014年4月-2015年9月 東京大学医科学研究所 細胞療法分野 特任助教

2015年10月-2019年3月 Memorial Sloan Kettering Cancer Center 博士研究員
(Abdel-Wahab Lab)

2015年10月-2017年9月 日本学術振興会 海外特別研究員

2019年2月-2021年9月 神戸医療産業都市機構先端医療研究センター血液・腫瘍研究部 上席研究員
(グループリーダー・独立PI)

2020年4月-2025年3月 京都大学大学院医学研究科 内科学講座血液・腫瘍内科学客員准教授

2021年10月-2024年3月 神戸医療産業都市機構先端医療研究センター血液・腫瘍研究部 部長
(2024年4月- 同研究部 客員部長)

2024年4月-現在 大阪大学大学院医学系研究科（生命機能研究科兼任）がん病理学教室 教授

学位：博士（医学） 東京大学 2014年

受賞・その他

2013年 Greg Johnson Award, 第42回国際実験血液学会、ウィーン、オーストリア

2014年 白血病研究基金若手特別賞、白血病研究基金

2015年 井上研究奨励賞、井上科学振興財団

2017年 Leukemia & Lymphoma Society Special Fellow Award、米国

2019年 Young Investigator Award, MDS Foundation、米国

2019年 Hollis Brownstein Research Award for New Investigators、米国

2019年 荻村孝特別研究賞、日本白血病研究基金

A series of 25 horizontal dashed lines spanning the width of the page, intended for writing or drawing.

「脂質代謝を標的とした Th17 誘導型自己免疫疾患治療の基盤構築」

遠藤 裕介 (えんどう ゆうすけ)

公益財団法人かずさ DNA 研究所 オミックス医科学研究室 室長

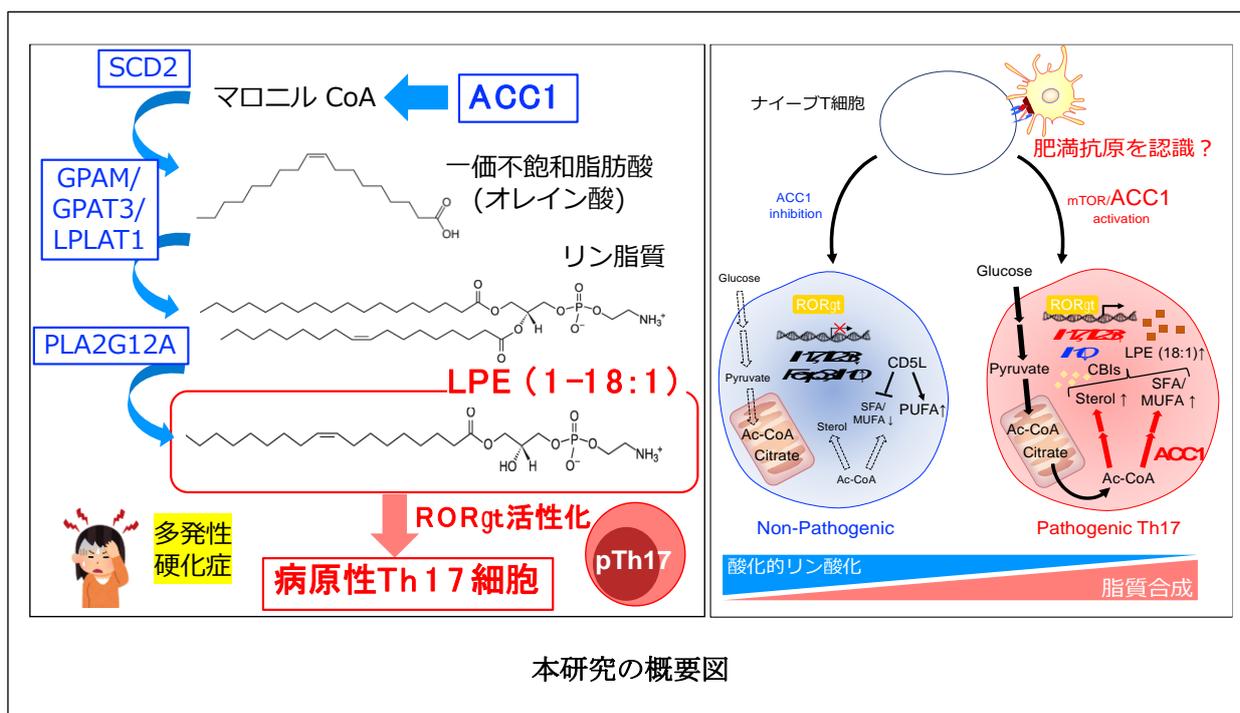
講演要旨

近年、代謝と免疫の相互作用を解明する「イムノメタボリズム」研究が進展し、代謝物による免疫細胞制御やメタボリックシンドローム、自己免疫疾患治療への応用が注目されている。特に T 細胞は分化段階で代謝様式を劇的に変化させ、ナイーブ期には脂肪酸 β 酸化や TCA 回路を主体とするが、抗原刺激により急速な増殖やエフェクター機能を獲得する。この過程で脂質代謝の重要性が示され、我々は ACC1 や SCD2 などの脂質合成酵素が T 細胞活性化・分化・記憶形成に必須であることを明らかにした (参考文献 1-3)。特に自己免疫疾患の病態を担う Th17 細胞では独自の脂質代謝経路が作動し、病原性獲得に密接に関与することも見出している (参考文献 4)。

Th17 分化のマスター因子 ROR γ t は ROR α と協調して機能することが知られ、その二重欠損により IL-17 産生の消失や EAE 病態が大幅に改善することから、両者の協調作用が必須であることが示されている。ChIP-seq 解析により ROR γ t の標的遺伝子群が明らかとなり、リガンド結合ドメインを介した制御機構が注目されている。実際、Digoxin や SR1001、TMP920/778、GSK805 といった低分子阻害剤は ROR γ t と補因子 SRC-1 の相互作用を阻害し、Th17 分化や自己免疫疾患モデルを抑制することが報告されている (参考文献 5-6)。

一方で、ROR γ t 機能は代謝産物によって制御されることがこの数年のトピック研究ともなっている。例えば、CD5L は細胞内脂肪酸バランスを調整し、PUFA の増加を介して ROR γ t 結合を抑制するが、この因子が欠損すると炎症性脂肪酸が増加し病原性が亢進する (参考文献 7)。また、ACC1 欠損により ROR γ t の核局在や DNA 結合が阻害されるが、MUFA の一種オレイン酸により回復することから、MUFA が内因性リガンドとして作用する可能性が示唆される (参考文献 4)。さらに我々は、ノンターゲットリピドミクス解析と CRISPR スクリーニングを組み合わせることにより、1-オレオイル-LPE (LPE 18:1) が ROR γ t の直接的リガンドとして作用することを同定し、ACC1 欠損細胞の Th17 分化や ROR γ t 機能を回復させることが示した (参考文献 8)。加えて、LPE 合成に関与する Pla2g12a 欠損マウスでは EAE 病態が改善し、脂質代謝と ROR γ t 依存的病原性 Th17 応答の密接な関係が裏付けられた。

総じて、ROR γ t は Th17 分化と病原性獲得に必須の転写因子であり、その活性は脂質代謝物によって精緻に制御される。特に MUFA や LPE 18:1 のような脂質が内因性リガンドとして作用する可能性は、自己免疫疾患における新規治療戦略の基盤となる重要な知見である。また、これら一連のデータは、LPE (1-18:1) が ROR γ t の生理的リガンドとして働く重要な調節因子であり、この脂質や我々が同定した ACC1 やその下流酵素は Th17 細胞関連疾患の新たな治療標的となりうることを示唆している。今後これらのどの因子をターゲットするのが最も効率的で副反応が少ない自己免疫疾患治療となるのか展開する。



参考文献

1. Angela, M., and Endo, Y. et al, Fatty acid metabolic reprogramming via mTOR-mediated induction of PPAR γ directs early activation of T cells. *Nat. Commun.* 7:13683. (2016)
2. Endo Y, and Nakayama, T. et al, ACC1 determines memory potential of individual CD4⁺ T cells by regulating de novo fatty acid biosynthesis. *Nat. Metabolism.* 1:261-275 (2019)
3. Kanno, and Endo, Y. et al, SCD2-mediated monounsaturated fatty acid metabolism regulates cGAS-STING-dependent type I IFN responses in CD4(+) T cells. *Commun Biol* 4:820. (2021)
4. Endo, Y., and Nakayama, T. et al, Obesity drives Th17 cell differentiation by inducing the lipid metabolic kinase, ACC1. *Cell Rep.* 12, 1042-1055. (2015)
5. Solt, L. A., and Burris, T. P et al, Suppression of TH17 differentiation and autoimmunity by a synthetic ROR ligand. *Nature* 472:491. (2011)
5. Xiao, S., and Kuchroo, V. K. et al, Small-molecule ROR γ antagonists inhibit T helper 17 cell transcriptional network by divergent mechanisms. *Immunity* 40:477. (2014)
6. Wang, C., and Kuchroo, V. K. et al, CD5L/AIM Regulates Lipid Biosynthesis and Restrains Th17 Cell Pathogenicity. *Cell* 163:1413. (2015)
7. Endo Y., Kanno T., Nakajima T., Ikeda K., Taketomi Y., Yokoyama S., Sasamoto S., Asou K. H., Miyako K., Hasegawa Y., Kawashima Y., Ohara O., Murakami M., and Nakayama T. (2023) 1-Oleoyl-lysophosphatidylethanolamine stimulates ROR γ t activity in Th17 cells. *Sci. Immunol.* 8 (86):eadd4346.

講師略歴：

学歴・職歴

- 2005年 慶應義塾大学理工学部 卒業
- 2007年 千葉大学医学部 医学研究院修士課程 修了
- 2011年 千葉大学医学部 医学研究院博士課程 修了
- 2012年 千葉大学大学院医学系研究院 免疫発生学教室 特任研究員
- 2013年 千葉大学大学院医学系研究院 免疫発生学教室 特任助教
- 2013年 千葉大学大学院医学系研究院 免疫発生学教室 特任講師
- 2018年 かずさ DNA 研究所 オミックス医科学研究室 室長

学位：博士（医学） 千葉大学 2011年

受賞・その他

- 2011年 千葉大学医学薬学府長表彰受賞
- 2015年 第64回日本アレルギー学会学術集会 Featured Poster 賞
- 2015年 第44回日本免疫学会ワークショップベストプレゼンテーション賞
- 2016年 第11回日本免疫学会研究奨励賞

所属学会 日本免疫学会、日本分子生物学会、日本生化学会、日本食品免疫学会

委員等

- 2019年 日本免疫学会 評議員
- 2023年 Front Immunol Editor

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

A series of 25 horizontal dotted lines spanning the width of the page, intended for writing.

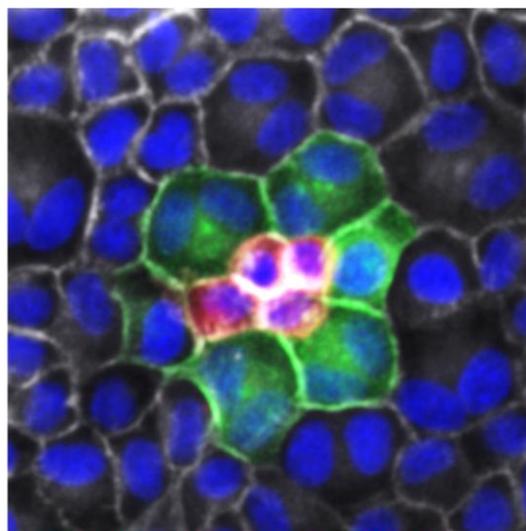
「細胞競合マーカーを用いたがん変異化細胞の検出法の開発」

昆 俊亮 (こん しゅんすけ)

東京理科大学 生命医科学研究所 がん生物学部門 准教授

講演要旨

最近のがんゲノミクスの研究成果より、がん変異を有する細胞は常に産生されており、がん変異集団のコロニーが至る所に散在することが明らかになっている。がん予防の観点からは、このようながん予備軍をいかに早期に発見し、さらにそれらを駆除するような制がん戦略が希求されている。上皮細胞層に少数のがん変異細胞が産生されたとき、この変異細胞と隣接する正常上皮細胞との間で互いに生存を争う「細胞競合」という現象が生じ、その結果、がん変異細胞は上皮層より排除されることが近年明らかとなっている。我々の研究グループは、培養細胞または独自に作出した細胞競合マウスモデルを用いて、活性化 Ras 変異(RasV12)細胞と正常上皮細胞が共存したとき、RasV12 変異細胞が細胞競合によって管腔側へと押し出されるように排除されることをこれまでに示してきた(1)。最近では、このマウスモデルを用いてヒトの発がん過程で好発する複数の遺伝子変異の蓄積を再現した結果、細胞競合の機能が変容し、本来細胞競合によって管腔へと排除されるべき RasV12 変異細胞が基底膜へとびまん性に浸潤することを見出した(2)。このように、がん変異細胞が上皮層より逸脱する分子機構の理解は進んでいるものの、細胞競合現象の根幹である「正常上皮細胞がどのようにしてがん変異細胞を認識して、排除するのか？」という問いについては全く不明である。その要因として、がん変異細胞に隣接する正常細胞のみを特異的に標識することが極めて困難であるといった技術的背景があった。そこで我々の研究グループは、新規の近接細胞蛍光標識法である secretory GPI-anchored Reconstitution-Activated Proteins Highlight Intracellular Connections (sGRAPHIC)プローブに着目した。sGRAPHIC 法では、分割型の GFP(膜結合型 N 末端 GFP と分泌型 C 末端 GFP の 2 分割)をそれぞれ異なる細胞に導入し、両者が近接したときのみ GFP が再構成し、蛍光を発する。我々の研究グループでは、ドキシサイクリン依存的に RasV12 変異体と分泌型 C 末端 GFP (cGRAPHIC)を発現する細胞株(cGRAPHIC-RasV12 変異細胞)、ならびに正常細胞に膜結合型 N 末端 GFP (nGRAPHIC)を恒常的に発現する細胞株を樹立した(nGRAPHIC 細胞)。これらの細胞株を 1:50 の比率で混合培養し(cGRAPHIC-RasV12:nGRAPHIC=1:50)、細胞層形成後にドキシサイクリンを添加し細胞競合を誘導すると、RasV12 変異細胞に隣接する正常細胞のみを GFP 標識することに成功した(図)。そして、これらの細胞を単離し、細胞競合特異的に発現増加する分子を探索した結果、RasV12 変異細胞を取り囲む正常細胞にて特異的に発現増加する分子を



核/GRAPHIC標識正常細胞/Ras変異細胞/アクチン

図. sGRAPHIC 法による近接正常細胞の標識
cGRAPHIC-RasV12 変異細胞(赤色)に隣接する
nGRAPHIC 細胞のみが GFP で標識される(緑色)。

複数同定した。現在は、これらの分子を細胞競合マーカーとして確立するために多角的に検討しており、将来的には細胞競合マーカー分子を基軸とした「がん変異化した細胞を検出する方法」の確立、さらにはそれらの分子機能を摂動することによって「がん変異細胞の排除を促すがん予防法」の基盤構築を目指している。

参考文献

1. Kon S, Ishibashi K, Katoh H et al, Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes. *Nature Cell Biology*. 19:530-541 (2017).
2. Nakai K, Lin H, Yamano S et al, Wnt activation disturbs cell competition and causes diffuse invasion of transformed cells through NF- κ B-MMP21 pathway. *Nature Communications*, 14 :7048 (2023).

講師略歴：

学歴・職歴

- 2003年 東北大学工学部化学バイオ科 卒業
2008年 東北大学生命科学研究科 博士後期課程 修了
2008年 東北大学加齢医学研究所 博士研究員
2009年 東北大学加齢医学研究所 助教
2013年 北海道大学遺伝子病制御研究所 助教
2017年 北海道大学遺伝子病制御研究所 講師
2018年 東京理科大学生命医科学研究所 独立講師
2023年 東京理科大学生命医科学研究所 准教授

学位：博士（生命科学） 東北大学 2008年

受賞・その他

- 2019年 北海道医学会 Best Articles of the Year
2018年 血管生物医学研究会 最優秀賞
2017年 第69回日本細胞生物学会大会若手最優秀賞
2015年 東北大学加齢医学研究所研究奨励賞
2014年 がん若手ワークショップ最優秀演者賞

所属学会 日本癌学会、日本分子生物学会、日本細胞生物学会

委員等

特になし

「タンパク質集合制御に着目した神経難病発症機構の解明」

齋尾 智英 (さいお ともひで)

徳島大学 先端酵素学研究所 分子生命科学分野 教授

講演要旨

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、運動ニューロンの障害により運動機能が徐々に低下していく神経変性疾患であるが、その分子病態は未解明であり、有効な予防法・治療法はない。ALS の分子病態解明の鍵として、液-液相分離 (LLPS) の制御破綻が注目を集めている。ALS 関連因子の多くは、高次構造を取らない低複雑性 (LC) ドメインをもち、LC ドメイン同士の比較的弱い相互作用に駆動された自己集合によって LLPS 液滴を形成し、ストレス応答や RNA スプライシングなどの機能を果たすことが知られている。LC タンパク質の集合・離散は相分離シャペロンによって制御され、LLPS の可逆性が保たれているが、LC ドメインへの変異や ALS 関連因子によって LLPS の可逆性が失われることによって、凝集やアミロイド形成が進行すると考えられている。しかし、LLPS の制御や制御破綻についての分子レベルでの実態は未解明である。

本研究では、ALS 関連の LC タンパク質の制御に関わるシャペロンに注目し、その作用機序や機能不全のメカニズムの解明を目指し、生化学実験や、物理化学的測定を推進した。特に、LLPS やシャペロンによる分子認識における弱く動的な相互作用を評価するために、核磁気共鳴 (NMR) 法を用いた解析に取り組んだ。具体的には、相分離シャペロンの一つである Karyopherin $\beta 2$ (Kap $\beta 2$) に着目し、*C9orf72* 遺伝子の挿入リピート配列に由来するジペプチドリピート (DPR) による相分離制御破綻のメカニズム解明に取り組んだ。生化学実験によって DPR が Kap $\beta 2$ の機能に与える影響を評価し、NMR を用いた相互作用解析によって DPR が Kap $\beta 2$ に結合する部位を特定し、DPR が Kap $\beta 2$ の機能を阻害するメカニズムを明らかにした。先行研究から、Kap $\beta 2$ は酸性キャビティを用いて LC タンパク質が持つ核移行シグナル (NLS) と比較的強く結合することが知られていたが、本研究では、DPR が Kap $\beta 2$ の NLS 結合サイトを占有するように結合することで、Kap $\beta 2$ と LC タンパク質の結合を阻害することを明らかにした。Kap $\beta 2$ に加えて、プロリン cis-trans 異性化酵素 (PPIase) である PPIA を対象とした研究にも取り組んだ。特に、ALS 関連変異として知られる K76E が、PPIA の PPIase 活性を低下させることを明らかにし、そのメカニズムをタンパク質の構造ダイナミクスの観点から明らかにした。先行研究から、PPIA の活性発現には、タンパク質全体におよぶ構造揺らぎが重要であることが知られていたが、本研究では、K76E 変異が構造揺らぎを大幅に低減させることが明らかになり、この揺らぎの変調によって PPIase 活性が低下することが明らかになった。

発表では、上記の研究成果を紹介するとともに、シャペロンを利用した LLPS 操作ツールの開発などの萌芽的研究についても紹介し、シャペロンを中心とした研究からの ALS 分子病態解明の将来展望についても議論する。

参考文献

1. Hattori Y, Kumashiro M, Kumeta H, Kyo T, Kawagoe S, Matsusaki M, Saio T, A Disease-Associated Mutation Impedes PPIA through Allosteric Dynamics Modulation. *Biochemistry*. 64(14):2971-2975 (2025).
2. Nanaura H, Kawamukai H, Fujiwara A, Uehara T, Aiba Y, Nakanishi M, Shiota T, Hibino M, Wiriyasermkul P, Kikuchi S, Nagata R, Matsubayashi M, Shinkai Y, Niwa T, Mannen T, Morikawa N, Iguchi N, Kiriya T, Morishima K, Inoue R, Sugiyama M, Oda T, Koder N, Toma-Fukai S, Sato M, Taguchi H, Nagamori S, Shoji O, Ishimori K, Matsumura H, Sugie K, Saio T, Yoshizawa T, Mori E, C9orf72-derived arginine-rich poly-dipeptides impede phase modifiers. *Nat Commun*. 12(1):5301 (2021).
3. Kawamukai H, Matsusaki M, Tanimoto T, Watabe M, Morishima K, Tomita S, Shinkai Y, Niwa T, Mannen T, Kumeta H, Nanaura H, Kato K, Mabuchi T, Aiba Y, Uehara T, Isozumi N, Hara Y, Kanemura S, Matsumura H, Sugie K, Ishimori K, Muraoka T, Sugiyama M, Okumura M, Mori E, Yoshizawa T, Saio T, Conserved loop of a phase modifier endows protein condensates with fluidity. *bioRxiv*. (2024) doi: <https://doi.org/10.1101/2024.07.03.601791>

講師略歴：

学歴・職歴

- 2006年 北海道大学薬学部 卒業
2011年 北海道大学生命科学院生命医薬科学コース博士課程 修了
2011年 北海道大学大学院先端生命科学研究院 博士研究員
2011年 Rutgers 大学 Chemistry & Chemical Biology 博士研究員
2014年 北海道大学大学院理学研究院化学部門 構造化学研究室 助教
2014年 JST さきがけ研究者 (兼任: 2014-2018)
2020年 徳島大学先端酵素学研究所 教授
2021年 奈良県立医科大学 招聘教授 (兼任)
2023年 京都大学 客員教授 (兼任: 2023-2024)
2023年 東北大学 客員教授 (兼任)

学位：博士（生命科学） 北海道大学 2011年

受賞・その他

- 2024年 日本核磁気共鳴学会 進歩賞
2014年 日本蛋白質科学会若手奨励賞

所属学会 日本生化学会、日本化学会、日本生物物理学会、日本蛋白質科学会、
日本核磁気共鳴学会

A series of 25 horizontal dashed lines spanning the width of the page, providing a template for writing.

「自己炎症性疾患に共通する

FLAME 遺伝子群の同定と治療戦略の検討」

高澤 郁夫 (たかざわ いくお)

東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 アレルギーリウマチ学

「きぼう」プロジェクト研究員

講演要旨

我々はこれまでに、416 例の免疫介在性疾患患者由来サンプルを対象として 28 の免疫担当サブセットを分離し、それぞれに RNA シークエンシングを行うことで、「ImmuNexUT」という大規模遺伝子発現データベースを構築してきた¹。

獲得免疫系の異常が強く関与する全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患と比較して²、自己炎症性疾患においては自然免疫系の異常が病態形成に中心的役割を担うと考えられている。ImmuNexUT のデータベースの解析では成人スティル病、ANCA 関連血管炎、ベーチェット病の三疾患には共通した免疫学的異常があることが示唆された。

本研究ではまず健常者、三疾患由来の各免疫担当サブセットそれぞれに加重遺伝子共発現ネットワーク解析(WGCNA)を実施することで 319 の共発現遺伝子群を同定した。その中で疾患と正の相関、つまり 3 疾患のいずれかを有すると上昇する遺伝子群が 27 同定され、それと臨床指標との相関を評価することで、単球において高発現し、血清フェリチン値と強く相関する疾患関連遺伝子群を特定し、FLAME (Ferritin-Linked genes in AOSD, AAV, BD MonocytEs)と命名した。FLAME は単球の活性化や貪食、抗原提示に関わる遺伝子を多く含んでおり、自己炎症性疾患における炎症反応の亢進に寄与していることが考えられた。

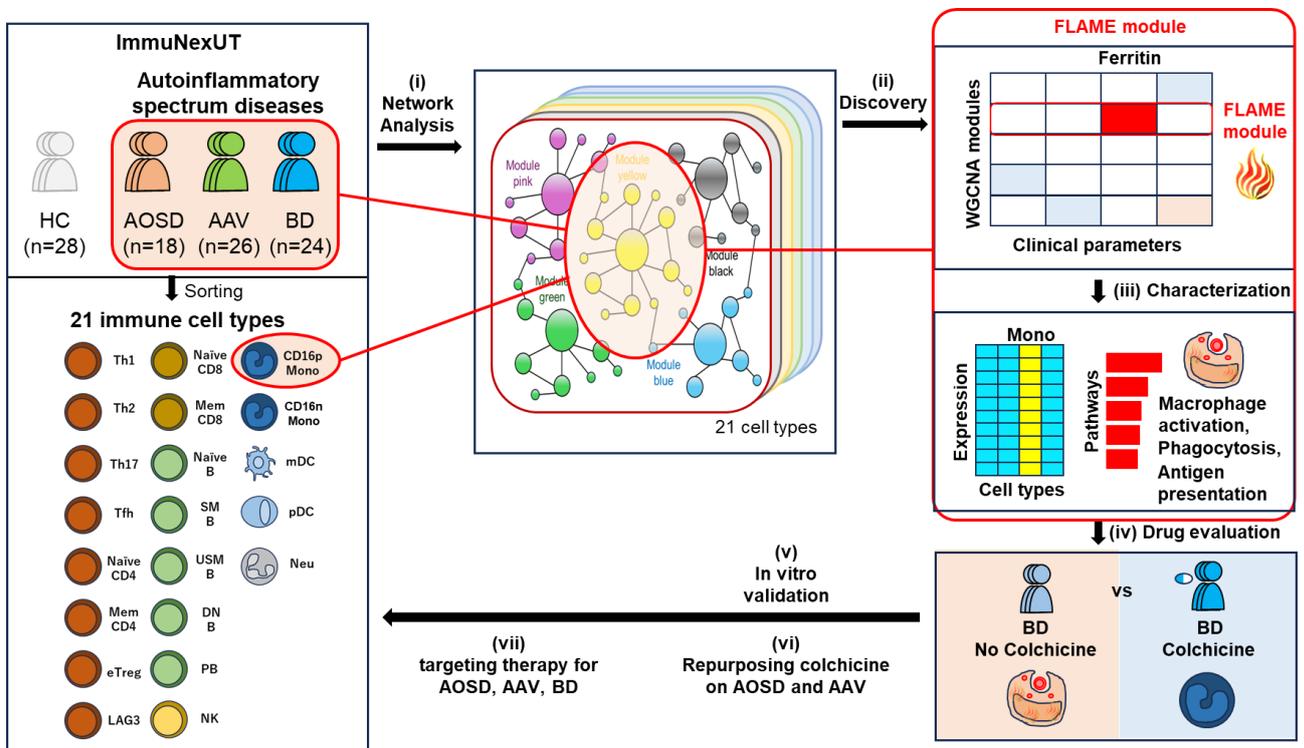
次にこの FLAME 遺伝子群に対して有効と考えられる薬剤の検討を行った。疾患毎に使われている薬剤が異なるため、その薬剤が使われている疾患の症例に絞って各薬剤の使用群、非使用群を分け、遺伝子セットエンリッチメント解析を用いて比較したところ、コルヒチンが FLAME 遺伝子群を抑制する薬剤として同定された。コルヒチンは従来ベーチェット病に対して使用されてきた薬剤ではあるが、本研究により自己炎症性疾患における共通の分子病態を制御する因子として、新たな可能性が見出された。

現在我々は FLAME の発現制御に関連する上流の転写因子の同定を進めるとともに、コルヒチンがどのような作用機序でこれらの転写因子やシグナル経路に作用するのかを解明するため、ヒト末梢血由来単核球(PBMC)の培養実験などを用いてより詳細な検討を行っている。

本研究の意義は、単一疾患の解析に留まらず、複数の自己炎症性疾患を横断的に比較することで共通の分子病態を抽出し得た点にある。従来、自己炎症性疾患は疾患ごとに個別の病態として理解されることが多かったが、本研究により共通する FLAME 遺伝子群が同定されたことは、疾患横断的な治療戦略構築への重要な一歩となる。さらに、FLAME が今後は疾患活動性の新たな分子マーカーとしての応用可能性も期待される。

治療の観点では、既存薬コルヒチンが FLAME を抑制する可能性が見出されたことにより、複数の自己炎症性疾患に共通して応用できる治療戦略が拓けた。これは新規薬剤開発に比べ迅速かつ低コストで臨床応用に結びつけられる利点を有し、ドラッグリポジショニングの好例となりうる。さらに、コルヒチンの作用点と詳細な FLAME の制御機構を明らかにすることでコルヒチンよりさらに特異的に FLAME を抑制し、副作用の少ない新規の分子標的治療薬の開発が可能となることが期待される。将来的には、より多様な自己炎症性疾患に対する検証や、シングルセル RNA シークエンスやエピゲノム解析との統合により、病態のさらなる精緻化と個別化医療の実現につながると考えられる。

本研究は臨床情報と網羅的トランスクリプトーム解析を統合することで、自己炎症性疾患に共通する分子病態を抽出し、既存薬の新たな適応可能性を提示した。これにより疾患横断的な治療戦略の確立に寄与し、疾患分類や治療選択に関するパラダイムシフトをもたらす可能性がある。



参考文献

1. Ota M, Nagafuchi Y, Hatano H et al, Dynamic landscape of immune cell-specific gene regulation in immune-mediated diseases. *Cell*. 184(11):3006-3021 (2021).
2. Nakano M, Ota M, Takeshima Y et al, Distinct transcriptome architectures underlying lupus establishment and exacerbation. *Cell*. 185(18):3375-3389 (2022).

講師略歴：

学歴・職歴

2012年 東京大学医学部 卒業

2012年 東京大学医学部附属病院 臨床研修医

2014年 国立国際医療研究センター病院 レジデント

2015年 米国ラホヤ免疫研究所 博士研究員

2021年 東京大学大学院医学系研究科 アレルギー・リウマチ学教室

2023年 日本免疫学会「きぼう」プロジェクト研究員

学位：博士（医学） 東京大学 2026年取得予定

受賞・その他

2018年 米国ラホヤ免疫研究所研究リトリート ベストプレゼンテーション賞

2019年 米国クローン病学会 研究フェローシップ賞

2019年 米国免疫学会 ポスター賞

2019年 ラホヤ免疫会議 若手研究者賞

2023年 日本免疫学会「きぼう」プロジェクト 採択

2024年 第25回免疫サマースクール ベストポスター賞

2024年 第11回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス ポスター賞

2025年 第69回日本リウマチ学会総会 優秀抄録賞

所属学会 日本免疫学会、日本リウマチ学会、日本臨床免疫学会、日本内科学会、日本アレルギー学会、日本ビタミン学会

委員等： 2019年 米国ラホヤ免疫研究所

Diversity Equity and Inclusion committee, Steering committee member

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

「嗅覚の価値と可能性 ～匂いによる認知症の予測と予防～」

竹内 春樹 (たけうち はるき)

東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻 分子神経生理学 竹内研究室 教授

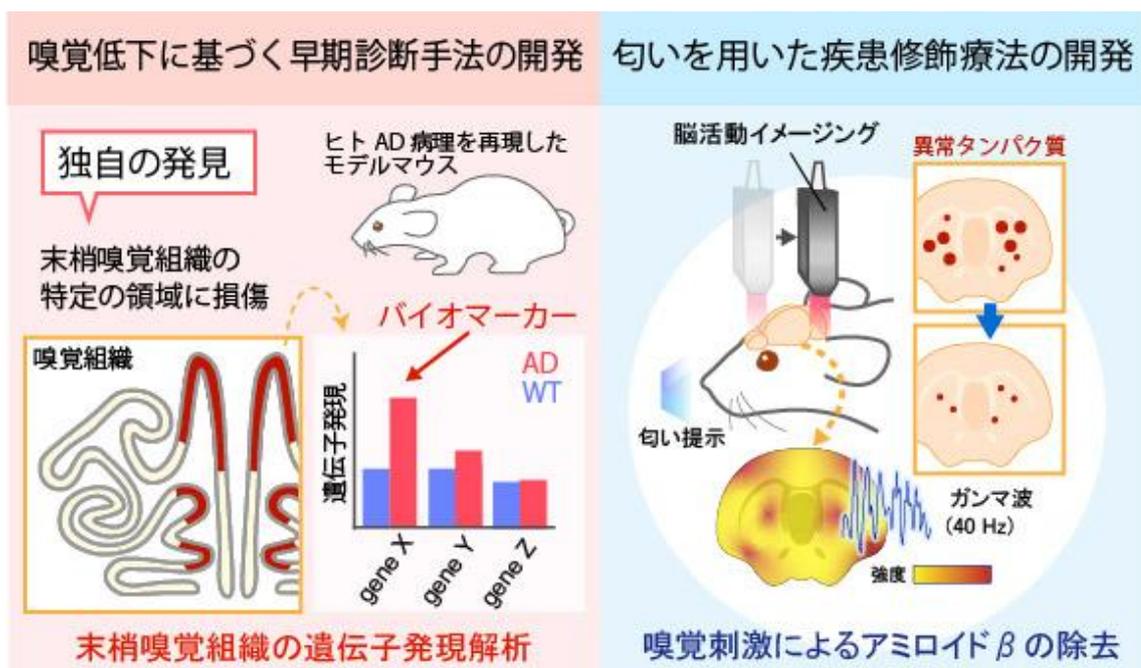
講演要旨

国内の認知症患者数は年々増加の一途をたどっており、今後ますます深刻な社会問題となることが懸念されています。なかでもアルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) は、認知症全体の約 6 割を占める進行性の神経変性疾患であり、アミロイド β ($A\beta$) と呼ばれる異常タンパク質の脳内蓄積が神経細胞死を引き起こし、記憶や思考といった高次機能の破綻をもたらすと考えられています。現在、AD の治療薬の開発が進められていますが、疾患の進行を完全に抑制するには至っておらず、治療費の高額さや投与の煩雑さといった実用面での課題も残されています。AD は一度発症すると不可逆的に進行することから、発症前段階での早期発見と予防が極めて重要です。

講演者はこれまで、実験動物を用いて嗅覚回路の発達や情報伝達機構に関する研究に取り組んできました(1,2)。嗅覚神経は哺乳類において数少ない「再生可能な神経細胞」として知られていますが、興味深いことに、AD の初期症状のひとつとして嗅覚機能の低下が古くから指摘されてきました。近年、我々は家族性 AD 関連遺伝子変異を導入したヒト型 AD モデルマウスを用いた研究により、認知機能障害に先立って匂いに対する神経応答に異常が生じることを明らかにしました。さらに、嗅覚行動試験を通じて、この障害が特定の匂い物質に対して選択的に生じることを見出し、特定の匂いに対する嗅覚応答の変化が、AD の早期診断を可能とするバイオマーカーとなる可能性を示唆しています(3)。

加えて、嗅覚刺激の応用は診断にとどまらず、治療的介入手段としての可能性も近年注目を集めています。特定の周波数の光刺激や音刺激が脳内でガンマ帯域の脳波を誘発し、それに伴って $A\beta$ の蓄積が減少し、認知機能の改善がみられることが、動物実験および一部の臨床研究において報告されています。これらの感覚刺激は、脳の老廃物除去を担うグリンパティックシステムや、脳内免疫を司るミクログリアの活性化を介して効果を発揮すると考えられています。我々の予備実験においても、AD モデルマウスに対して特定の匂い物質を継続的に暴露したところ、脳内 $A\beta$ 量の有意な減少が確認され、嗅覚刺激が疾患進行に介入しうる可能性を示す結果が得られました。

本講演では、嗅覚を手がかりとした AD の早期診断および予防法の実現に向けた取り組みを紹介いたします。ヒト型 AD モデルマウスを用いた組織解析、脳波記録、嗅覚行動評価を通じて、嗅覚神経細胞における初期変化を捉え、特定の匂い応答をバイオマーカーとして確立することを目指しています。また、嗅覚刺激がもたらす疾患修飾効果のメカニズムを明らかにすることで、日常生活に自然に取り入れ可能な、非侵襲的かつ低コストな予防介入法の実現を目指しています。この研究は、認知症対策に新たな道を切り拓くだけでなく、これまで軽視されがちだった「嗅覚」という感覚に新たな価値を見出す挑戦的な試みでもあります。神経科学、医療、そして社会実装の各分野に横断的なインパクトをもたらすこの研究に、ぜひご注目いただければ幸いです。



研究概要

参考文献

1. Nakashima A, Ihara N, Shigeta M, Kiyonari H, Ikegaya Y, Takeuchi H. Structured spike series specify gene expression patterns for olfactory circuit formation. *Science*. 365(6448):eaaw5030 (2019)
2. Nakashima A, Takeuchi H. Shaping the olfactory map: cell type-specific activity patterns guide circuit formation. *Front Neural Circuits*. 18:1409680 (2024)
3. Adachi Y, Katori K, Ishiyama S, Morikawa S, Saito T, Saido TC, Ikegaya Y, Takeuchi H. Age-Dependent, Odorant-Specific Changes in Olfactory Sensitivity in an Alzheimer's Disease Mouse Model. *BioRxiv* (2025)

講師略歴：

学歴・職歴

- 2004年 東京大学理学部 卒業
- 2009年 東京大学大学院理学系研究科 特任助教
- 2010年 東京大学大学院理学系研究科 博士課程 修了
- 2013年 福井大学医学部 特命准教授
- 2018年 東京大学大学院薬学系研究科 特任准教授
- 2022年 東京大学大学院理学系研究科 教授

学位：博士（理学） 東京大学 2010年

A series of 25 horizontal dashed lines spanning the width of the page, providing a template for handwriting practice.

「組織再生を促進するデザイナー細胞の開発」

戸田 聡 (とだ さとし)

大阪大学 蛋白質研究所 細胞機能デザイン研究室 准教授

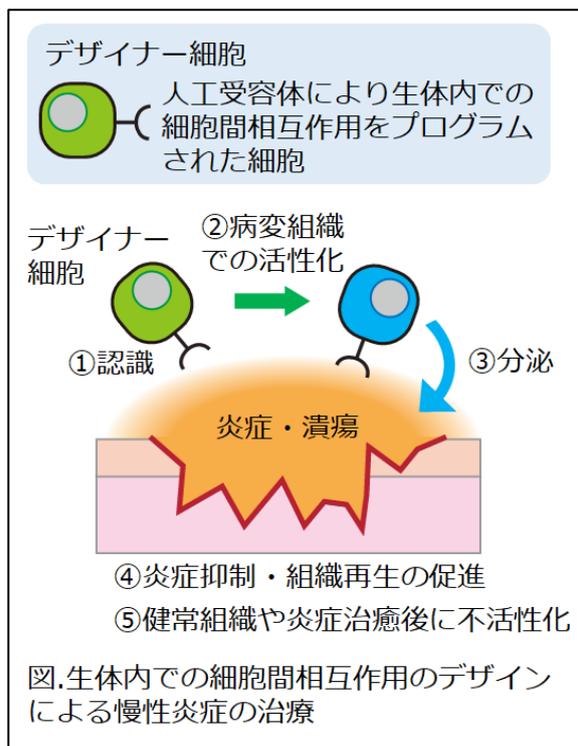
講演要旨

幹細胞の増殖や分化を制御する組織微小環境「ニッチ」は、組織の形成や恒常性維持のために必要不可欠である。そのため、慢性炎症などの疾患によってニッチ環境が損なわれると、組織の傷害や修復不全へとつながる。過去の研究により、ニッチとして作用する増殖因子やサイトカインが同定され、このようなニッチ因子は組織再生を促す再生医療への応用が期待されている。しかし、細胞増殖や免疫系を制御するニッチ因子を直接身体に投与するのは、健常組織での免疫異常や腫瘍化などの副作用のおそれがあり、疾患組織に特異的にニッチ因子を送達する技術が求められている。

私たちはこれまで、細胞の「分子認識」と「遺伝子発現応答」を操作できる人工受容体技術を利用して細胞どうしをねらい通りに相互作用させることで、培養細胞を配列させて多細胞構造やパターンを形成させる手法を開発した

(参考文献 1,2,3)。さらに、この人工受容体技術を応用し、疾患関連因子を認識してニッチ因子を産生する機能をデザインした細胞の開発を行っている。これにより、疾患組織において特異的にニッチ因子を産生し、微小環境を改善して組織再生を促進することを目指している

(図)。これまでに、腸オルガノイドを用いた in vitro 系において、腸オルガノイドを認識して増殖因子を産生する細胞を導入することで、腸オルガノイドの成長を誘導できることを見出した。本発表では、細胞機能のデザインを実現する人工受容体技術を紹介し、組織再生を促進する細胞のデザインとその応用について議論する。



参考文献

1. Toda S., et al. Programming self-organizing multi-cellular structures with synthetic cell-cell signaling. *Science*. 361, 156-162 (2018).
2. Toda S., et al. Engineering synthetic morphogen systems that can program multicellular patterning. *Science*. 370, 327-331 (2020).
3. Mizuno K., Hirashima T., Toda S. Robust tissue pattern formation by coupling morphogen signal and cell adhesion. *EMBO reports*. 25, 4803-4826 (2024).

講師略歴：

学歴・職歴

- 2009年 京都大学工学部 物理工学科 卒業
2014年 京都大学大学院医学研究科 医科学専攻 博士後期課程修了（医科学博士）
2014年 京都大学大学院医学研究科 医化学教室 特定研究員
2015年 カリフォルニア大学サンフランシスコ校 博士研究員
2019年 金沢大学ナノ生命科学研究所 助教（Jr.PI）
2024年 大阪大学蛋白質研究所 准教授

学位：博士（医科学） 京都大学 2014年

受賞・その他

- 2022年 令和4年度文部科学大臣表彰若手科学者賞（文部科学省）
2020年 岩垂奨学会賞（公益財団法人岩垂奨学会）
2013年 鈴木紘一メモリアル賞（日本生化学会）
2012年 若手研究者優秀論文賞 KMYIA（京都大学医学部）
2009年 畠山賞（日本機械学会）

所属学会 日本生化学会、日本分子生物学会、日本発生生物学会

.....
.....
.....
.....
.....

「ウイルスの細胞侵入阻害機構の構造基盤と構造情報を 活用した抗原/抗体デザイン」

橋口 隆生 (はしぐち たかお)

京都大学 医生物学研究所 ウイルス制御分野 教授

講演要旨

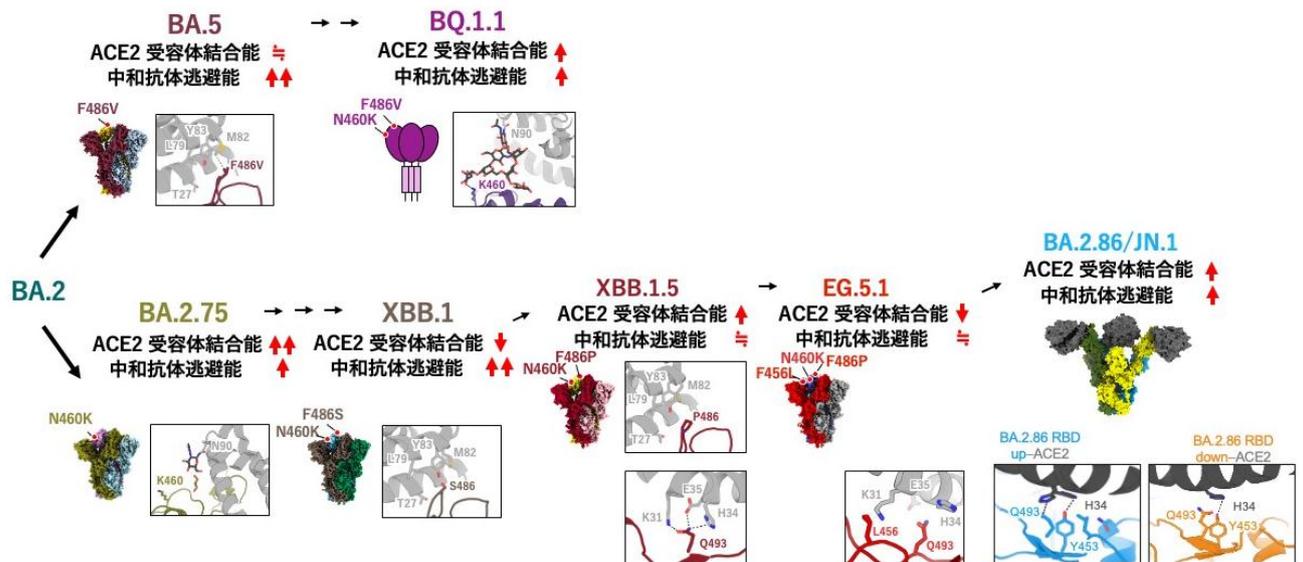
我々の研究室では、小児・呼吸器関連のウイルス感染症の研究を行っています。特に、ウイルスの細胞侵入機構および化合物・ペプチド・糖鎖・抗体による侵入阻害機構の解明に注力し、ウイルス学的手法と構造生物学的手法を組み合わせたアプローチで研究を進めています。主な研究項目として、ウイルスの病原性の解明とウイルス疾患に対する予防・治療法開発の2つを大きな柱として研究を行っています。研究対象のウイルスとしては、パラミクソウイルスやコロナウイルス、ニューモウイルス、インフルエンザウイルスなどを扱っています。研究技術としては、構造解析やタンパク質科学を得意としています。本発表では、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) を引き起こす、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) 変異株の進化と広域中和抗体による複数の変異株に対する中和機構、広域中和抗体を誘導できるワクチン抗原のデザインについて発表・議論したいと思います。

2019 年以降、SARS-CoV-2 は変異を繰り返し、パンデミックと流行の波を引き起こしてきました。細胞侵入に不可欠な SARS-CoV-2 スパイクタンパク質は、受容体結合ドメイン (RBD: Receptor-Binding Domain) が「ダウン」状態と「アップ」状態の両方を取り得ますが、「アップ」構造をとった場合にのみ angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) 受容体に結合できるようになります。このスパイクタンパク質は膜融合能も持ち合わせており、「prefusion」構造から「postfusion」構造へと大きな構造変化を引き起こすことで、ウイルス膜と細胞膜の膜融合を仲介します。すなわち、スパイクタンパク質は細胞親和性において最も重要な役割を果たします。一方、このスパイクタンパク質は中和抗体の唯一の標的でもあり、免疫系にとって最重要抗原でもあります。特に RBD は中和抗体の主要な結合部位となっており、RBD の特定の領域 (Site I-IV) が中和抗体のエピトープになりやすいことも知られています。

本発表ではオミクロン株出現移行の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の進化——オミクロン BA.2 系統から JN.1 系統への変遷——を構造生物学的視点から提示します。この期間のウイルス進化に焦点を当て、SARS-CoV-2 が ACE2 受容体への結合親和性や液性免疫回避能など、スパイクタンパク質の複数の機能を強化することで適応度を高めた具体例を示します。さらに、より広範な変異株を中和する抗原として機能する構造状態が明らかになりましたので、そのデザインと *in vivo* 防御能、誘導される中和抗体の性状についてお示しします。

以上、SARS-CoV-2 変異株の進化とワクチン抗原デザインの構造的基盤について議論したいと思います。

- 研究の詳細は以下の HP を御覧ください。



参考文献

1. Sasaki J, Sato A, Sasaki M, et. al. X-206 exhibits broad-spectrum anti-β-coronavirus activity, covering SARS-CoV-2 variants and drug-resistant isolates. *Antiviral Res.* 2024 Dec;232:106039.
2. Yajima H, Anraku Y, Kaku Y, et. al. Structural basis for receptor-binding domain mobility of the spike in SARS-CoV-2 BA.2.86 and JN.1. *Nat Commun.* 2024 Oct 7;15(1):8574.
3. Yajima H, Nomai T, Okumura K, et. al. Molecular and structural insights into SARS-CoV-2 evolution: from BA.2 to XBB sub. *mBio.* 2024 Sep 16:e0322023.
4. Ito J, Suzuki R, Uriu K, et. al. Convergent evolution of SARS-CoV-2 Omicron subvariants leading to the emergence of BQ.1.1 variant. *Nat Commun.* 2023 May 11;14(1):2671
5. Kimura I, Yamasoba D, Tamura T, et. al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2 subvariants including BA.4 and BA.5. *Cell.* 2022. doi: 10.1016/j.cell.2022.09.018

講師略歴：

学歴・職歴

- 2003年 九州大学理学部化学科卒業 卒業
- 2008年 九州大学大学院医学系学府 病態医学専攻 博士課程 早期修了
- 2008年 九州大学大学院医学研究院、日本学術振興会特別研究員(PD)
- 2010年 米国スクリップス研究所、日本学術振興会海外特別研究員
- 2013年 九州大学大学院医学研究院、助教
- 2016年 九州大学大学院医学研究院、准教授
- 2020年 京都大学 ウイルス・再生医科学研究所、教授
- 2022年 京都大学 医生物学研究所（所名変更）、教授、現在に至る

学位：博士（医学） 九州大学 2008年

受賞・その他

- 2016年 文部科学大臣表彰 若手科学者賞
- 2016年 日本ウイルス学会 杉浦奨励賞受賞
- 2017年 第一回 日本医療研究開発大賞 AMED 理事長賞受賞

所属学会 日本ウイルス学会、日本蛋白質科学会、日本ワクチン学会、米国微生物学会

委員等

なし

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

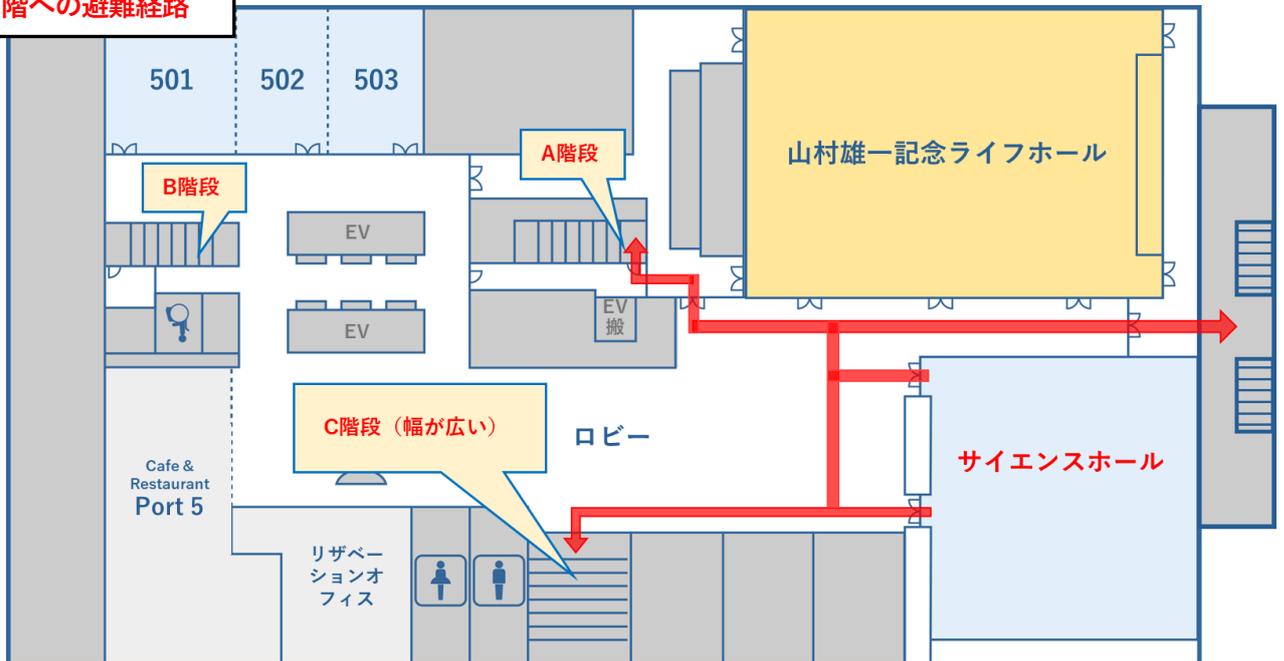
.....

.....

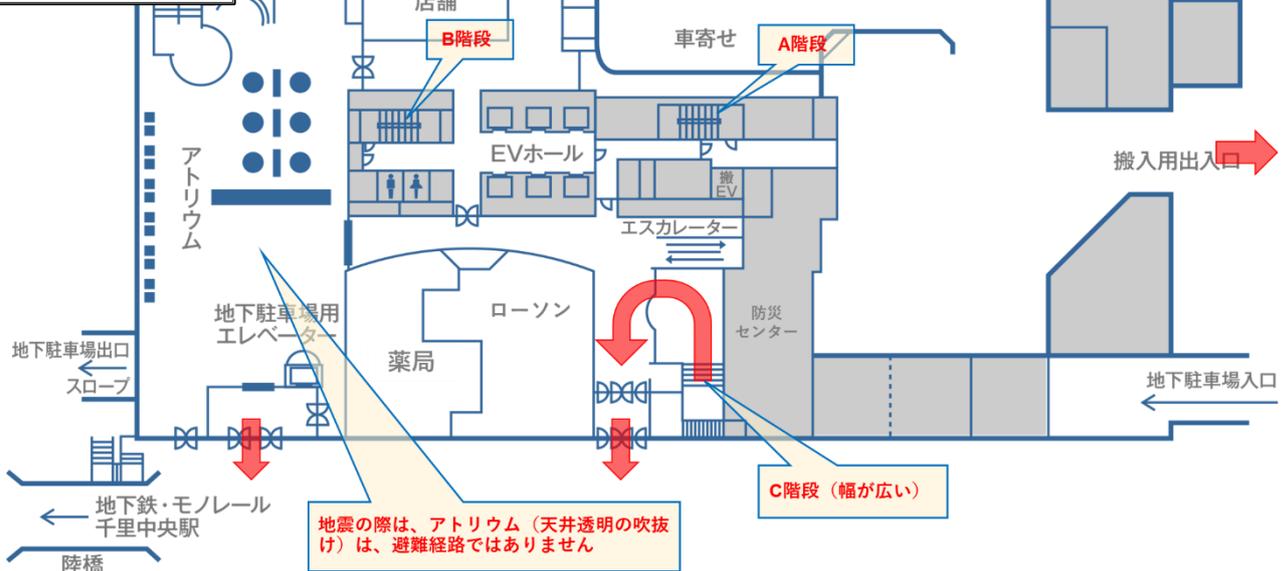
.....

5階
1階への避難経路

【防災対応について】



1階
屋外への避難経路



- 地震・火災等の非常時には、当ビルの“防災センター(1階)”と協力し、状況を確認の上、万一、避難が必要な場合はご案内いたします。お席を離れず、落ち着いて係員の指示をお待ちください。
- 避難の際には、エレベーター/エスカレーターは使用せず、階段をご使用ください。
- 当ビルは、建築基準法の新耐震基準に対応しています。



公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2
千里ライフサイエンスセンタービル20階
TEL:06-6873-2006 FAX:06-6873-2002
E-mail:otk-2023@senri-life.or.jp