

## ネオセルフを標的にした自己免疫 疾患発症機構の解明と治療薬開発



免疫学フロンティア研究センター 免疫化学研究室

教授 荒瀬 尚

Researchmap https://researchmap.jp/read0187233

微生物病研究所 免疫化学分野

助教 会 暉

ライフサイエンス



Researchmap https://researchmap.jp/huijin

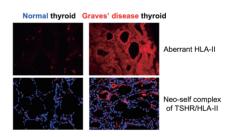
#### 研究の概要

我々はペプチドをT細胞に提示すると考え られてきた HLA クラス || 分子が細胞内のア ンフォールド蛋白質を細胞外へ輸送するシャ ペロン様分子として機能すること、さらに、 自己抗原とHLAクラス II 分子の複合体一ネ オセルフが様々な自己免疫疾患で産生される 自己抗体の標的になっていることを明らかに してきた。そこで、本研究では、ネオセルフ の機能を解析したところ、自己免疫寛容を破 綻させ、自己免疫応答を惹起することが明ら かになり、ネオセルフが自己免疫疾患の原因 分子の一つであることが明らかになった。

#### 研究の意義と将来展望

本研究により自己抗原・HLA クラス II 分子 複合体であるネオセルフには、自己寛容を破 綻させ自己免疫応答を誘導する病原性がある ことが初めて明らかになった。したがって、 ネオセルフがどの様に形成されるかを解明す ることは、自己免疫疾患の発症原因を解明す る上で重要である。現行の自己免疫疾患治療 薬は、いずれも対症療法薬であるため、長期 間の服用が必要である。本研究により、ネオ セルフの形成機構が明らかになれば、ネオセ ルフを標的として自己免疫疾患の原因を修復 する新たなタイプの治療薬開発が期待される。

#### **Neo-self and autoimmunity** Autoantibody Misfolded protein Veo-self l Autoimmunity MHC class II Plasma membrane Misfolded protein Degradation ER ERAD



許 特許第6373842B2号 特

Jin, Hui et al. Abrogation of self-tolerance by misfolded self-antigens complexed 論 with MHC class II molecules. Science Advances. 2022, 8(9): eabj9867. doi: 10.1126/sciadv.abj9867

参考URL http://immchem.biken.osaka-u.ac.ip

キーワード 自己免疫疾患、ネオセルフ、HLA



## 医療・ヘルスケア、 創薬

# 先制医療技術開発に向けたがん・老化の 根本的原理の解明

微生物病研究所 生体統御分野

#### 教授 石谷 太



Researchmap https://researchmap.jp/read0148831



#### 研究の概要

誰もがより長く元気に活躍できる健康長寿 社会を実現するためには、がんなどの重大疾 病の克服や老化の抑制は重要な課題である。 これらの課題に取り組むためには、がん発生 や老化の起点となる最初期の原理を明らかに し、そこに介入してこれらを予防するアプロー チ、すなわち「先制医療」が有効と考えられ る。我々の研究室では、特徴的なモデル生物 と最先端の解析技術を駆使して、がんや老化 の超初期メカニズムの解明に取り組んでいる。 最近では、小型魚類ゼブラフィッシュをモデ ルとしたイメージング解析により、動物組織 が免疫細胞を介さずに前がん細胞を感知して 排除する「新たながん抑制メカニズム」を発 見し、さらに、このメカニズムの破綻によっ て初期腫瘍が生じる機序も見出した。また一 方で、ヒト老化機構の理解を加速するために、 脊椎動物の中で最短の寿命を持つターコイズ キリフィッシュ(略称キリフィッシュ)を利 用した老化機構高速解析系を独自に構築し、 これを駆使して新たな"抗老化物質"の候補 を見出しつつある。

#### 研究の意義と将来展望

独自のモデル生物解析系を駆使して、がん や老化の「起こり」を制御する根本的原理を 解明したい。そして、独自の発見と解析系を 基盤とした異分野連携により、ヒトのがん克 服・老化抑制を実現する革新的先制医療技術 を確立し、これにより健康長寿社会を実現し たい。

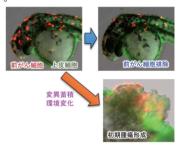


図1: 小型魚類ゼブラフィッシュを用いた「がん発 生超初期メカニズム可視化解析系 |



図2: 可視化解析により明らかになった「がん超初 期メカニズム

論

Haraoka, Yukinari et al. Zebrafish imaging reveals TP53 mutation switching oncogene-induced senescence from suppressor to driver in primary tumorigenesis. Nature Commun. 2022, 13(1), 1417.

doi: 10.1038/s41467-022-29061-6

Oginuma, Masayuki et al. Rapid reverse genetics systems for Nothobranchius furzeri, a suitable model organism to study vertebrate aging. Sci Rep. 2022, 12(1), 11628. doi: 10.1038/s41598-022-15972-3 Akieda, Yuki et al. Cell competition corrects noisy Wnt morphogen gradients to achieve robust patterning in the zebrafish embryo. Nature Commun. 2019, 10(1), 4710. doi: 10.1038/s41467-019-12609-4

参考URL

https://ishitani-lab.biken.osaka-u.ac.ip/ https://twitter.com/lshitaniLab

http://www.biken.osaka-u.ac.jp/en/achievement/research/2022/178

**キーワード** がん、老化、先制医療、超初期メカニズム

ライフサイエンフ

#### 医療・ヘルスケア、 創薬

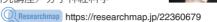


## 中枢神経炎症病態を緩和する 分子標的治療の開発

医学系研究科 創薬神経科学共同研究講座/分子神経科学

特任准教授 糸数 降秀





医学系研究科 分子神経科学/創薬神経科学共同研究講座

教授 山下 俊英



Researchmap https://researchmap.jp/ToshihideYamashita

#### 研究の概要

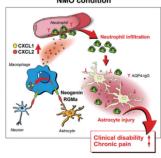
中枢神経組織内の炎症は種々の病態の進展 に多大な影響を及ぼしており、その適切な制 御方法の開発は、幅広い神経疾患に対する新 規創薬に直接的に結びつく鍵となる。我々は 重篤な神経障害を呈する視神経脊髄炎の動物 モデルを用いて、中枢神経系の炎症を制御す る新たな分子メカニズムを解明した。

視神経脊髄炎では、自己抗体によるアスト ロサイト障害が契機となり、各種免疫細胞が 中枢神経組織内に浸潤して高度の炎症を起こ すことにより神経機能障害が生じる。我々は 中枢神経系に浸潤したマクロファージが RGMa という分子を介するシグナルを受け取 ることで、好中球を呼び寄せて炎症をさらに 加速させていることを見出した。NMO モデ ル動物に抗 RGMa 中和抗体 (RGMa の機能 を阻害する)を投与したところ、好中球の浸 潤抑制およびアストロサイト障害の緩和効果 が得られ、運動症状が大きく改善した。さら にこのモデル動物が臨床上大きな問題となる 神経障害性疼痛を呈することを明らかにし、 RGMa 中和抗体が疼痛症状の遷延を抑制でき ることも示した。

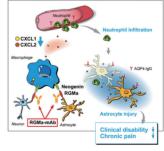
#### 研究の意義と将来展望

本研究成果により、既存の治療薬とは異な る作用点をもった NMO の急性期治療薬開発 の可能性が拓かれた。今回明らかになったマ クロファージと好中球の連関はさまざまな神 経疾患における神経炎症病態に共通している 可能性が高く、今後、幅広い神経疾患に対し て抗 RGMa 抗体が有効な治療法となること が期待される。

**NMO** condition



RGMa-mAb treatment



特

許 特願2021-567731

論

Iwamoto, Shosuke; Itokazu, Takahide; Yamashita, Toshihide et al. RGMa signal in Macrophages Induces Neutrophil-related Astrocytopathy in NMO. Annals of Neurology, 2022, 91, p. 532-547, doi: 10.1002/ana.26327

参考URL https://www.med.osaka-u.ac.ip/pub/molneu/

キーワード 視神経脊髄炎、マクロファージ、RGMa

#### 遺伝子導入、免疫療法、ワクチン



## 外来遺伝子発現量を調節できる 新規 LCMV ベクター開発

微生物病研究所 新興ウイルス感染症研究グループ

#### 特任准教授 岩崎 正治

Researchmap https://researchmap.jp/m\_iwasaki



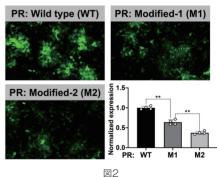
#### 研究の概要

LCMV (リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス) は、5<sup>′</sup> 末端に cap 構造を持つが、3<sup>′</sup> 末端は ポリA付加を受けない mRNA を生成する。 我々はこれまでの研究で、ウイルスゲノムの 遺伝子間領域(intergenic region, IGR)に 由来する、ポリA付加を受けない3'-UTRが ウイルス mRNA の翻訳効率を制御すること を明らかにしてきた。本研究では、3'-UTR の中でも、ORF 直下のごく狭い領域(proximal region, PR) が翻訳制御に特に重要な 役割を果たすことを見出した。さらに、IGR の PR に相当する配列を改変することで、上 流に配置したレポーター遺伝子発現量を変化 させられることを、組換え LCMV を用いた 解析で明らかにした。

#### 研究の意義と将来展望

LCMV には長期間の細胞性免疫を誘導する 特性があり、がん免疫療法のウイルスベクター としての利用が期待されている。本研究の成 果は、PR配列の改変によって外来遺伝子発 現量と弱毒化の程度を細かく調節(fine-tuning) したLCMVベクター開発に応用できる。 さらに外来遺伝子発現量を調節できるLCMV ベクターは、iPS細胞作製のような、外来遺 伝子発現量の厳密な制御が必要なアプリケー ションへの利用が期待される。

## PR-modified recombinant LCMV **IGR** S RNA-1 **GPC** ZsGreen modified PR S RNA-2 NP L RNA 図1



論 参考URI

Hashizume, Mei; Takashima, Ayako; Iwasaki, Masaharu. A small stem-loopforming region within the 3'-UTR of a non-polyadenylated LCMV mRNA promotes translation. Journal of Biological Chemistry, 2022, 298 (2): 101576, doi: 10.1016/i.ibc.2022.101576

https://iwasaki-lab.biken.osaka-u.ac.jp

ウイルスベクター、非翻訳領域、翻訳制御

#### 医療・ヘルスケア、 創薬



## 細胞外小胞を介した 骨代謝制御機構の解明

医学系研究科 免疫細胞生物学

特任助教 上中 麻希 (Researchmap https://researchmap.jp/umaki

医学系研究科 / 生命機能研究科 免疫細胞生物学

准教授 菊田 順一 教授 石井 優

Researchmap https://researchmap.jp/jkikuta

Researchmap https://researchmap.jp/read0076684

#### 研究の概要

骨は常に新しく作り変えられ新陳代謝を行 なっている。破骨細胞が古く傷んだ骨を壊し、 そこに骨芽細胞が新たな骨をつくる。この破 骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成 のバランスが崩れると、骨粗鬆症などの骨関 連疾患を引き起こす。これまで、骨吸収から 骨形成への移行を調節する因子については数 多く報告されてきたが、骨形成から骨吸収へ どのように移行するか、その制御因子につい てはよくわかっていなかった。我々は、これ までに独自で開発してきた生体イメージング 技術をさらに改良し、生体内で骨芽細胞が細 胞外小胞と呼ばれる小胞を分泌することを発 見した。さらに、小胞を取り込んだ周囲の骨 芽細胞が、「骨形成を抑制する作用」と「骨 吸収を担う破骨細胞の分化を誘導する作用し を持ち、骨形成から骨吸収へと骨代謝を制御 していることを見出した。また、このメカニ ズムとして、小胞中に含まれる miR-143-3p が寄与していることを明らかにした。

#### 研究の意義と将来展望

我々の体は骨形成過程において、どのよう に骨形成の終わりを感知し制御しているのか、 そのメカニズムはわかっていなかった。骨を つくる骨芽細胞は、自らが作りだす骨基質に 小胞を分泌し、その局所において周囲の骨芽

細胞の分化を抑制し破骨細胞分化を誘導する 機能を担っていることが、我々の研究から明 らかとなった。また、小胞の機能の中心的役 割を果たす miR-143-3p の同定にも成功した。 将来的には、骨形成から骨吸収への移行を時 空間的かつ緻密に制御するこの小胞を、骨粗 鬆症や異所性骨化の病変部へデリバリーし、 骨吸収や石灰化の制御を通した治療への応用 を目指す。

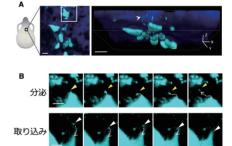


図1. マウス生体内での骨芽細胞の様子 骨芽細胞が小胞を分泌し取り込んでいることを明ら かにした。シアン:骨芽細胞:青色:骨:矢頭:骨 芽細胞の小胞。点線矢印:小胞の軌跡。A. 広域像; Bar: 20µm; B. 拡大像のタイムラプス画像; Bar: 5

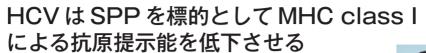
Uenaka, Maki; Kikuta, Junichi; Ishii, Masaru et al. Osteoblast-derived vesicles induce a switch from bone-formation to bone-resorption in vivo. Nature communications. 2022,13 (1), 1066-1066, doi: 10.1038/s41467-022-28673-2

参考URL http://www.icb.med.osaka-u.ac.jp/index.html

キーワード 骨代謝、生体イメージング、細胞外小胞、骨芽細胞、破骨細胞



医療、 創薬



微生物病研究所/高等共創研究院

#### 教授 岡太 徹



Researchmap https://researchmap.jp/TOKAMOTO

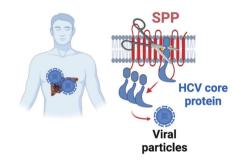
#### 研究の概要

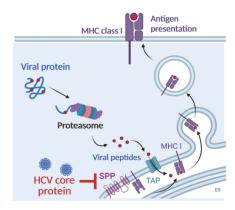
持続感染するウイルスは免疫システムを回 避する様々な手段を身に着け、長期に渡り人 の体で増殖を続けます。C型肝炎ウイルス (HCV) の粒子を形成するコア蛋白質は、シ グナルペプチドペプチダーゼ(SPP)と呼ば れるプロテアーゼによって切断を受けること が、蛋白質の安定性や機能に必須ですが、そ の意義は明らかではありませんでした。本研 究では、HCV のコア蛋白質が SPP を利用す ることにより、本来の SPP の基質である MHC class I 分子の切断を阻害することを見 出しました。したがって、コア蛋白質が発現 している細胞では、MHC class I 分子が切断 されず、成熟化が阻害され分解を受けている ことを明らかにしました。したがって、コア 蛋白質発現細胞では MHC class I 分子によ る抗原提示能が低下しており、ウイルス感染 等を CD8陽性の T細胞のような免疫細胞に 情報伝達が充分にできないことを明らかにし ました。特にHCVは、高率に持続感染する ことが知られ、私たちの免疫細胞ではHCV を排除することが困難であることが知られて いますが、このようなコア蛋白質と SPP と の相互作用がウイルスの持続感染に貢献して いることが考えられました。

#### 研究の意義と将来展望

SPP を利用した MHC class I 分子の制御 戦術は、HCV だけではなく、ヒトサイトメ

ガロウイルス(HCMV)にも備わっており、 SPP はさまざまなウイルスの標的となって いることが考えられますので、持続感染を引 き起こす広範なウイルスを標的とした病態緩 和のための治療手段の開発が期待できます。







Hirano, Junki; Yoshio, Sachiyo; Sakai, Yusuke et al. Hepatitis C virus modulates signal peptide peptidase to alter host protein processing. Proc Natl Acad Sci U S A. Jun 1; 118(22): e2026184118, 2021, doi: 10.1073/pnas.2026184118

ウイルス感染症、慢性C型肝炎、MHC class I





# 超重元素ラザホージウムの 水酸化サマリウム共沈挙動の観測

理学研究科 化学専攻

#### 教授 笠松 良崇



Researchmap https://researchmap.jp/kasamatsu\_san



#### 研究の概要

原子番号の大きな重元素は比較的新しく発 見された新元素であり、その性質は未知の部 分が多い。そして、重元素には相対論効果が 強く働くため、その化学的性質は周期表内で 特異的になる可能性があり、興味が持たれて いる。我々は、これまでに重元素の沈殿に関 する性質を調べるための新しい手法の開発を 進めてきた。今回、理化学研究所 RI ビーム ファクトリーにて104番元素ラザホージウム (<sup>261</sup>Rf) を製造し、水酸化サマリウム共沈実 験法による化学実験を実現した。その結果、 Rf が同族元素と同様に水酸化物沈殿を形成 し、アンミン錯体の錯イオンは形成しにくい 傾向を示すことを明らかにした。また、条件 によっては同族元素とは異なり、擬同族元素 であるアクチノイド元素の Th に近い性質を 持つという興味深い挙動を観測した。

#### 研究の意義と将来展望

本研究により確立された新しい溶液化学実験手法、自動迅速化学分析装置は、他の重元素や様々な化学反応系への適用が期待できる。それによりその元素の化学的性質をより詳細に知ることができ、相対論効果の理解が深まることも期待できる。軽い元素にも小さいながらも作用する相対論効果の理解が進むことは、周期表上のあらゆる元素の本質的理解につながる。ひとつの物質の新しい性質の発見が大きく社会を変えることも多い現代の物質社会において、すべての元素の性質のより完全な理解は非常に重要な課題といえる。

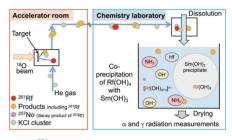


図1. <sup>261</sup>Rf の加速器オンライン共沈実験の概念図

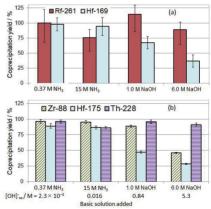


図2. Zr, Hf, Th, Rf の共沈収率



Kasamatsu, Yoshitaka; Toyomura, Keigo; Haba, Hiromitsu et al. Co-precipitation behaviour of single atoms of rutherfordium in basic solutions. Nature Chem. 2021, 13, p. 226-230, doi: 10.1038/s41557-020-00634-6

#### 医療・ヘルスケア、コンパニオン診断薬

## T細胞受容体レパトア解析を用いた免疫チェックポイント 阳害剤早期奏効予測バイオマーカーの探索





医学系研究科 泌尿器科学

助教 加藤 大悟 教授 野々村 祝夫 Researchmap https://researchmap.jp/taigokato

Researchman https://researchmap.jp/read0185096

#### 研究の概要

近年、多癌種において免疫チェックポイ ト阻害剤 (Immune checkpoint inhibitor. ICI) が使用可能となったが、奏効率は20-30%と限定的であり、今後は適切な患者選 択を行うための確固たる奏効予測マーカーの 確立が急務である。我々は、ICI使用例にお ける末梢血および腫瘍浸潤T細胞のT細胞受 容体 (T cell receptor, TCR) レパトア解 析を行い、早期奏効予測マーカーの探索を 行った。進行性腎癌患者において PD-1 阻害 剤治療前後の PBMC を用いて TCR シーケン スを施行したところ、奏効群において Diversity Index が治療開始1ヶ月後で有意に低下 し、特定のT細胞クローンが増加していた。 また奏効群では非奏効群と比較して治療後に 高頻度T細胞クローンが末梢血中で有意に増 加し、その一部はPD-1阻害剤投与前の腫瘍 組織浸潤T細胞と共通していた。以上から ICI奏効例では、治療後早期に特定のT細胞 クローンが末梢血中で増加し、腫瘍抗原特異 的T細胞として全身循環し得ることが示され た。

#### 研究の意義と将来展望

TCR レパトア解析による末梢血 T 細胞の DIやクローン数の増減は、ICI治療後早期に 奏効を予測し、治療を継続あるいは中止する ための簡便なバイオマーカーになると考えら れた。将来的には、奏効例において有意に増 加したT細胞クローンが同定できれば、ネオ アンチゲンに反応する TCR 配列を決定し、 ネオアンチゲン特異的な TCR 遺伝子導入 T

細胞輸注療法など患者ごとの個別化免疫療法 へと展開する。

#### 次世代シーケンスによるTCRレパトア解析



図1: 腫瘍組織や PBMC より RNA を抽出し、次世代シーケ ンサーによる Τ 細胞受容体 α / β 鎖のレパトア解析を行い、 抗原認識部位である相補性決定領域 (CDR3) の配列を決定

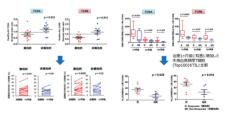


図2: 奏効例においては、非奏効例と比較して Diversity Index が PD-1阻害剤開始1ヶ月後に有意に低下し、Top10 クローンの総和も増加傾向であり、主要なT細胞クローン が末梢血中で有意に増加したと考えられた。また奏効例で はPD-1阻害剤投与1ヶ月後に増加したT細胞クローンが有 意に多く、これらは投与3・6ヶ月後でも血中に残存し、長 期に渡る抗腫瘍効果を示すと考えられた。

論

Kato, Taigo; Kiyotani, Kazuma; Tomiyama, Eisuke et al. Peripheral T cell receptor repertoire features predict durable responses to anti-PD-1 inhibitor monotherapy in advanced renal cell carcinoma. Oncoimmunology. 2021 Jan 19; 10(1): 1862948. doi: 10.1080/2162402X.2020

参考URI

キーワード 腎細胞がん、免疫チェックポイント阻害剤、T細胞受容体、次世代シーケンス、バイオマーカー



#### 医療・ヘルスケア、 創薬、加速器技術



## がん細胞型アミノ酸トランスポーターを 標的とする放射線療法

附属フォアフロント研究センター

## 教授 兼田(中島)加珠子



Researchmap https://researchmap.jp/read0131912



#### 研究の概要

本研究では、がん細胞型アミノ酸トランス ポーターLAT1\*1をターゲットとした新たな アルファ線治療薬(アスタチン\*<sup>2</sup>標識芳香族 アミノ酸誘導体<sup>211</sup>At-AAMT) の開発を目標 としました。LAT1はがん特異的に発現する アミノ酸トランスポーターです。その機能を 阻害することで抗腫瘍効果を持つことが知ら れていましたが、LAT1を標的とする核医学 治療薬の開発は進んでいませんでした。我々 は核物理研究センターの加速器を用いて、ア スタチン(<sup>211</sup>At) を製造し、LAT1高選択性 の化合物に標識することで、LAT1を標的と する核医学治療薬の開発を行いました。

今回、開発した治療薬を膵臓がんモデルマ ウスに投与したところ、腫瘍への選択的集積 ならびに増殖抑制効果が確認されました。治 療薬はアミノ酸トランスポーターLAT1を介 してがん特異的にデリバリーされることが分 かりました。つまり、本治療薬はがん細胞に 栄養分として取り込まれた後、細胞内部から がんを攻撃することができます。これにより、 難治性の膵臓がんのみならず、治療薬のない 様々ながんに対する画期的な治療法になるこ とが期待されます。

#### 研究の意義と将来展望

アルファ線核医学治療は注射薬による全身 治療であり、多発転移のある進行がんにも用 いることができます。本研究成果として開発 に成功したアスタチン標識アルファメチルチ

ロシン注射薬は、膵臓がんをはじめとする難 治性がんにおける、画期的な治療法となるこ とが期待されます。

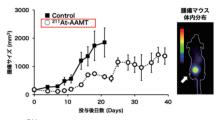


図1. 211 At-AAMT の投与後の増殖抑制効果(左) と膵臓がんモデルマウスにおける<sup>211</sup>At-AAMT の腫 瘍(矢印)への集積画像(右)

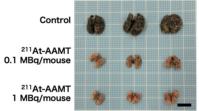


図2. メラノーマ肺転移モデルにおける211At-AAMT の効果。

- \*1 LAT1: L-type amino acid transporter 1: 大 型中性アミノ酸トランスポーター。分岐鎖アミ ノ酸と芳香族アミノ酸を優先的に輸送するヘテ ロ二量体膜輸送タンパク質。
- \*2 アスタチン: Astatine; 原子番号85の元素。元 素記号は At。ハロゲン元素。安定同位体は存在 しない。同位体は約30個。半減期が短くギリシ ア語の不安定という astatos を語源とする。

許 特願2018-048562、PCT/JP2019/030006、特願2022-150608 特

> Kaneda-Nakashima, Kazuko; Zhang, Zijian; Manabe, Yoshiyuki et al. α -Emitting cancer therapy using <sup>211</sup>At-AAMT targeting LAT1. Cancer Sci. 2021, 112(3), 1132-1140, doi: 10.1111/cas.14761

参考URL https://www.frc.sci.osaka-u.ac.jp/project/ms\_core

キーワード 核医学治療、アルファ線、アスタチン、アミノ酸、トランスポーター

論



# 腸内細菌による潰瘍性大腸炎増悪 メカニズムの解明と治療への応用





高等共創研究院

准教授 香山 尚子

Researchmap https://researchmap.jp/0425Kayama Hisako

医学系研究科 免疫制御学

教授 竹田 潔



Researchmap https://researchmap.jp/read0118278

#### 研究の概要

大腸や小腸などに慢性の炎症や潰瘍が生し る難治性疾患である炎症性腸疾患(潰瘍性大 腸炎、クローン病など)では、「腸内細菌叢 の乱れ上「腸内細菌が産生する代謝産物の種 類や量の変化 | が発症および病態形成に深く 関与すると考えられている。しかし、その制 御にかかわる分子メカニズムについては不明 な点が多い。本研究グループは、上皮細胞に 発現する膜型 ATP 分解酵素 E-NTPD8が増 殖期の腸内細菌が腸管腔内に分泌するアデノ シン三リン酸(ATP)の分解に必須であるこ と、潰瘍性大腸炎患者の大腸上皮細胞では ENTPD8 mRNA の発現が低下していること を見出した。Entpd8の欠損に伴いマウス腸 管内で増加した腸内細菌由来 ATP は、 P2X4受容体を介して細胞内代謝経路の一つ である解答系を亢進させることにより好中球 のアポトーシスを抑制し、好中球の増加を伴 う大腸炎の重症化にかかわることを明らかに した。

#### 研究の意義と将来展望

多因子疾患であり、未だ根本的治療法は確 立されていない炎症性腸疾患では、症状に合 わせた多様な治療法の開発が望まれている。 本研究成果により、炎症性腸疾患の重症化に つながる宿主免疫細胞内代謝リプログラミン グ機構の一部が明らかとなり、細胞外ATP や P2X4受容体シグナル経路を標的とした治 療法および診断法の開発が加速することが期 待される。

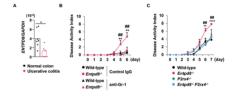


図1 E-NTPD8による好中球依存的大腸炎の抑制 (A) ヒト大腸上皮細胞における ENTPD8 mRNA の発現。(Band C) デキストラン硫酸塩の重症 度。大腸炎活動性指数 (disease activity index score):下痢 重症度スコア (0-4) と血便重症度ス コア (0-4) の合計。

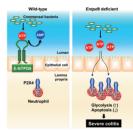


図2 腸管恒常性維持における E-NTPD8による細 胞外 ATP 分解の役割

膜型 ATP 分解酵素 E-NTPD8は、腸内細菌が分泌 した ATP を分解し、P2X4受容体を介した好中球 の解糖系促進とそれに伴う寿命延伸を抑制する。こ のメカニズムは、上皮バリアの異常が起こった際、 好中球の増加を原因とする大腸炎の重症化を防ぐた めに必須である。

論

参考URL

Tani, Haruka; Kayama, Hisako; Takeda, Kiyoshi et al. The ATP-hydrolyzing ectoenzyme E-NTPD8 attenuates colitis through modulation of P2X4 receptordependent metabolism in myeloid cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2021, 118(39): e2100594118, doi: 10.1073/pnas.2100594118

https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/ongene/

キーワード 潰瘍性大腸炎、腸内細菌叢、代謝産物、上皮細胞、免疫細胞

ライフサイエンス

#### 医療・ヘルスケア、創薬



# 自己と非自己の RNA を識別する 新たな機構を解明





医学系研究科 神経遺伝子学 教授 河原 行郎 助教 中濱 泰祐

Researchmap https://researchmap.jp/rnabiology

Researchmap https://researchmap.jp/Tomato-kirai

#### 研究の概要

我々の体には、ウイルスなどの病原体が感 染すると、これを迅速に感知し排除する自然 免疫が備わっている。自然免疫はウイルスな どに共通した分子構造を認識しており、2本 鎖 RNA 構造もその1つである。しかし、2本 鎖 RNA は我々の体内でも恒常的に形成され ているため、異物と誤認されるリクスがある。 これを回避するため、自己2本鎖RNAは RNA編集を受けてイノシン化されている。 しかし、この RNA 編集の詳しいメカニズム は分かっていなかった。本研究では、RNA 編集酵素 ADAR1が左巻き2本鎖 RNA を認 識・結合することが適切な RNA 編集に不可 欠であることを見いだした。左巻き2本鎖 RNAへ結合できないように操作した変異マ ウスでは、自然免疫が異常活性化し、ヒトの 自己免疫疾患に似た症状を呈することを発見 した。2本鎖RNAは通常右巻きが安定であり、 生体内で左巻きになるのかどうかも不明であっ たが、その生理的意義を明らかにした画期的 成果である。

#### 研究の意義と将来展望

生体内で2本鎖RNA の巻き方を感知して いることを明らかにした。近年、左巻き2本 鎖 RNA は、新型コロナウイルスやインフル エンザウイルス由来の RNA にも形成されて いることが明らかになっており、ウイルス感 染を早期に感知する手法や重症化予防法の開

発に役立つと考えられる。また、副反応の生 じない安全な人工 mRNA 合成技術へ応用す ることも期待される。

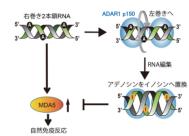


図 1. ADAR1 p150を介した RNA 編集により2本鎖 RNA 中のアデノシン(A) がイノシン(I) へと置換され ると、この2本鎖RNAはMDA5によって異物と誤認され なくなる。この一連の過程に、2本鎖RNAの一部を右か ら左巻きに変えることが不可欠であることを発見!

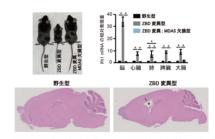


図2. Z a に変異を入れたマウスは、小型で痩せており、 脳室の拡大(\*)や白質の菲薄化(矢印)などを呈した。 また、MDA5が異常活性化し、各種臓器でインターフェ ロン関連遺伝子(Ifit1)の上昇が認められた。

特

Nakahama, Taisuke: Kawahara, Yukio et al. Mutations in the adenosine deaminase ADAR1 that prevent endogenous Z-RNA binding induce Aicardi-Goutières-syndrome-like encephalopathy. Immunity. 2021, 54(9), p.1976-1988, doi: 10.1016/j.immuni.2021.08.022

参考URL https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/rna/index.html

キーワード RNA 編集、AGS、左巻き RNA、自己免疫疾患、インターフェロン

#### 医療・ヘルスケア、バイオインフォマティクス





ライフサイエンス

## 血液セルフリー DNA による 神経免疫疾患の病態解明

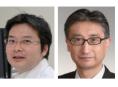
医学系研究科 神経内科学

特任講師 木下 允 教授 望月 秀樹



Researchmap https://researchmap.jp/101101101101101

Researchmap https://researchmap.jp/read0207787



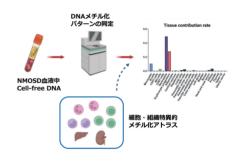
#### 研究の概要

セルフリー DNA は多様な様式で細胞外に 放出され血液中に存在することが知られてい るが、その生理的役割及び病態形成における 位置づけは不明な点が多い。一方で、Neuromvelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) は、代表的な中枢神経特異的自 己免疫疾患であり、高度の視神経・脊髄障害 を特徴とする難治性病態である。今回、大阪 大学神経内科の研究グループは、NMOSD の 患者血漿からセルフリー DNA を精製し、そ のメチル化パターンを次世代シークエンサー にて解読することにより、患者血漿中のセル フリーDNA は末梢血中の好中球を起源とす ることを同定した。これら好中球由来のセル フリーDNA は末梢血球の1型インターフェ ロン産生を上昇することで、NMOSD 病態形 成に寄与することが解明された。本研究成果 により、これまで NMOSD の疾患活動性を 規定する因子は明らかとなっていなかったが、 その根本的メカニズムの解明への道がひらけ た。

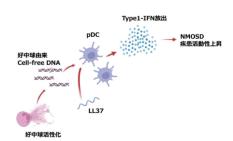
## 研究の意義と将来展望

本研究ではセルフリー DNA の放出起源と なる細胞や組織を同定する技術をメチル化パ ターンに着眼することで可能とし、その源と なる細胞腫を同定することで中枢神経特異的 自己免疫疾患の新規病態メカニズムを解明し

た。セルフリーDNA は多彩な疾患の病態機 序に関与していることが予想され、本研究成 果は神経免疫領域を超えた多様な疾患への普 遍的応用が期待される。



細胞のメチル化アトラスにより NMOSD 末梢血中の Cell-free DNA の起源を同定



好中球由来 Cell-free DNA による NMOSD での インターフェロン経路活性化の解明



Murata, Hisashi: Kinoshita, Makoto: Yasumizu, Yoshiaki et al. Cell-Free DNA Derived From Neutrophils Triggers Type 1 Interferon Signature in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2022, 9: e1149. doi:10.1212/NXI.000000000001149

キーワード セルフリー DNA、自己免疫疾患、バイオインフォマティクス、神経疾患





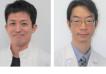


## 核酸アプタマーを用いた 軟骨無形成症治療薬の開発

医学系研究科 小児科学

助教 木村 武司 准教授 窪田 拓牛 教授 大蘭 恵一







Researchmap https://researchmap.jp/k\_b\_t

Researchmap https://researchmap.jp/read0092357

#### 研究の概要

軟骨無形成症は四肢短縮型低身長を来す最 も頻度の高い骨系統疾患であり、線維芽細胞 増殖因子受容体3(FGFR3)遺伝子の機能獲 得型変異によって発症します。軟骨無形成症 に対する根治療法は現在でも存在しないため、 FGFR3の安全かつ効果的な阻害薬が求めら れてきました。今回我々は、FGFR3のリガ ンドである FGF2を中和する RNA アプタマー (RBM-007) を開発し、患者由来の疾患特異 的iPS細胞を用いて有効性を評価しました。

その結果、軟骨分化誘導実験系において RBM-007は in vitro での軟骨分化を回復さ れることが分かりました。また得られた軟骨 組織を免疫不全マウスに移植して内軟骨性骨 化を観察する異種移植モデルでも、成長軟骨 の形成異常を改善する効果を示しました。モ デルマウスや培養細胞系でも同様の効果が確 認され、RBM-007が FGFR3阻害薬として 機能することを証明することができました。

#### 研究の意義と将来展望

本研究において、我々はFGFR3を標的と したリガンド抑制による治療効果を明らかに し、軟骨無形成症やその他の FGFR3関連骨 異形成症に対する新規治療法となる可能性を 示しました。軟骨無形成症を対象疾患とする RBM-007皮下投与の第1相臨床試験 (JapicCTI-205345) は既に完了しており、 次の段階である実際の小児患者を対象とした

第2相試験について、現在計画しているとこ ろです。日本初の新たな核酸医薬として、 RBM-007が軟骨無形成症治療の新たな選択 肢となることが期待されています。

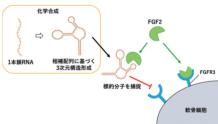


図1: RNA アプタマーの作用機序 RBM-007は37ヌクレオチドの RNA で構成され、 ヒト・マウス・ラット FGF2と高い特異性・親和性 を持って結合できる。生体内で FGF2と FGFR3の 結合を阻害することで、FGFR3シグナルを抑制する。



図2: 本研究での創薬アプローチ 従来の実験動物を用いた細胞、組織、生体での有効 性評価に加えて、ヒト iPS 細胞を用いた疾患モデル でも薬効を確認した。この成果に基づいて、ヒトで の有効性評価を計画している。

Kimura, Takeshi; Bosakova, Michaela; Nonaka, Yosuke et al. An RNA aptamer restores defective bone growth in FGFR3-related skeletal dysplasia in mice. Sci Transl Med. 2021 May 5;13(592):eaba4226. doi: 10.1126/scitranslmed.aba4226

#### バイオ燃料、バイオ雷池、藻類応用





# 光合成微生物の光合成電子伝達反応の構造研究と応用

蛋白質研究所

教授 栗栖 源嗣助教 川本 晃大



Researchmap https://researchmap.jp/read0051718

Researchmap https://researchmap.jp/akikawa019



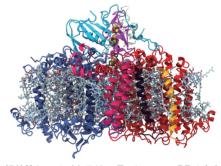


## 研究の概要

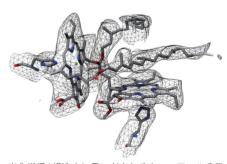
光合成の電子伝達反応は光エネルギーにより駆動される化学反応です。光エネルギーから化学エネルギーへの変換は光化学系IとIIと呼ばれる膜タンパク質が担っています。そのうち好熱性シアノバクテリアがもつ光化学系I複合体について、単量体として存在する状態での構造を高分解能で解析して、単量体化する理由や複合体に含まれるクロロフィル分子がどのようにして特徴的な光吸収を可能にし、電子伝達を駆動しているのか詳細なモデルを提唱することに成功しました。

#### 研究の意義と将来展望

光化学系Iにおける光エネルギー吸収はチラコイド膜にある膜タンパク質に結合したクロロフィルが担っています。沢山あるクロロフィル分子のうち幾つかが、赤色光を特徴的に吸収することが知られていましたが、その配置や吸収したエネルギー伝搬の仕組み株式のませんでした。今回、日本電子株式会社がAMED-CICLE事業で開発・高度化した最新型のクライオ電子顕微鏡を使って、光化学系I複合体の単量体での高分解能構造解析に世界で初めて成功しました。光化学系Iのような巨大な膜タンパク質複合体であっても、高分解能構造があきらかになれば、藻類の機能改変の指針策定に役立つことが期待されます。



好熱性シアノバクテリア T. elongatus BP-1由来 単量体光化学系 I のクライオ電顕構造



光化学系I構造中に見いだされるクロロフィル分子 周辺の密度マップ

特 許 文 参考!!!

Coruh, Orkun; Frank, Anna; Tanaka, Hidaki et al. Cryo-EM structure of a functional monomeric Photosystem I from Thermosynechococcus elongatus reveals red chlorophyll cluster. Commun. Biol., 2021, 4, p.304, doi: 10.1038/s42003-021-01808-9

参考URL http://www.protein.osaka-u.ac.jp/crystallography/LabHP/

キーワード 膜タンパク質複合体、光合成エネルギー変換、クライオ電子顕微鏡

#### 医療・ヘルスケア、 創薬



## 子宮平滑筋肉腫の発症・血行性転移の 新規メカニズム解明





医学系研究科 産科学婦人科学教室 助教 小玉 美智子 教授 木村 正



Researchmap https://researchmap.jp/mkyh

Researchmap https://researchmap.jp/read0106368

#### 研究の概要

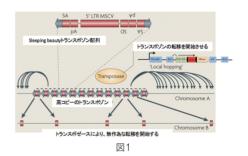
子宮平滑筋肉腫は急速な腫瘍増大及び血行 性転移を早期から来たす悪性度の高い腫瘍で、 50%生存期間は約31ヶ月と予後不良である。 外科的治療以外の標準治療が存在せず、昨今 分子標的治療薬が開発されているが、その効 果は極めて限定的である。

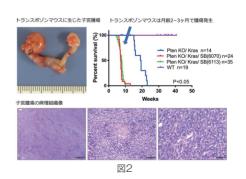
本研究ではマウスを用いた網羅的な癌遺伝 子同定法であるトランスポゾンスクリーニン グを行い、子宮筋層特異的に Pten 欠損、 Kras 活性化を生じる免疫正常マウスにおい て発生した子宮平滑筋肉腫、及び転移性肺腫 瘍から平滑筋肉腫発症・血行性転移に関する ドライバー遺伝子候補を複数同定した。平滑 筋肉腫発症に関与したと考えられる19遺伝 子のうち最も高頻度にトランスポゾン転移挿 入が認められたジンクフィンガー蛋白の一つ である Zfp217、転移性肺腫瘍に関与すると 考えられたナルディライジンをコードする Nrd1について、ヒト子宮平滑筋肉腫におけ る癌遺伝子としての機能を示し、これらの抑 制が治療戦略となる可能性を示した。

#### 研究の意義と将来展望

子宮平滑筋肉腫は希少疾患である為、本疾 患を対象とした大規模な遺伝子プロファイル データセットが存在せず、その発症機構に基 づく新たな治療薬創薬は極めて困難である。

我々が今回見出した子宮平滑筋肉腫発症・増 悪に関与するドライバー遺伝子候補カタログ は、新規治療戦略の構築につながる可能性が ある。





論

Kodama, Michiko: Shimura, Hiroko: Kimura, Tadashi et al. Sleeping Beauty Transposon Mutagenesis Identifies Genes Driving the Initiation and Metastasis of Uterine Leiomyosarcoma. Cancer Res. 2021, 81, p. 5413-5424, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0356

参考URL

キーワード 子宮平滑筋肉腫、フォワードジェネティックスクリーニング、Sleeping beauty トランスポゾン



## 脂肪組織 GRP78は高齢、肥満、糖尿病に関わる 新型コロナウイルスのホスト因子である





医学系研究科 糖尿病病態医療学寄附講座

助教 シン ジフン (Researchmap https://researchmap.jp/shinjihoon0209

医学系研究科 内分泌代謝内科学

教授 下村 伊一郎



Researchmap https://researchmap.jp/shimomura i

#### 研究の概要

高齢者や肥満、糖尿病患者は新型コロナウ イルス感染症が重症化しやすいが、その原因 は不明である。新型コロナウイルスの感染に はウイルス膜表面に発現している Spike タン パクと宿主細胞の ACE2タンパクの結合が重 要だが、高齢や肥満、糖尿病、脂肪組織など、 新型コロナウイルスの危険性を上げる要因と 関連して結合を促す因子の報告はない。本研 究では、シャペロン蛋白 GRP78が、ストレ ス環境下で細胞表面や細胞外・血中に分泌さ れ新型コロナウイルスの Spike タンパクと結 合し、Spike タンパクの ACE2発現細胞への 集積を促進させることを発見した(図1)。 GRP78の遺伝子発現は肺や脂肪組織で高く、 特に脂肪組織では高齢や肥満、2型糖尿病状 態で発現が誘導されることが分かり高インス リンを改善する抗糖尿病薬や、運動・食事制 限などにより脂肪組織 GRP78の発現を抑制 できることを示唆した。

#### 研究の意義と将来展望

本研究は細胞表面 GRP78、また分泌型 GRP78が SARS-CoV-2の Spike タンパク に結合し、ACE2発現細胞への集積を増強さ せることを発見した初の報告である。COV-ID-19の危険因子として挙げられている高齢 や肥満、糖尿病などの高インスリン環境下で 脂肪組織 GRP78発現は上昇し、一方、高イ

ンスリン状態を改善する抗糖尿病薬や生活習 慣改善(食事や運動など)により抑制できる ことを見出し、今後の COVID-19の予防・治 療ターゲットとしての応用が期待される。

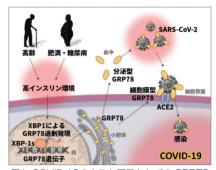


図1. COVID-19のホスト因子としての GRP78

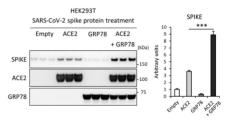


図2. GRP78による ACE2への Spike タンパク結合増強作用

論 参考URI

Shin, Jihoon; Shimomura, lichiro et al. 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. Diabetes 2021, 70(12): 2745-2755, doi: 10.2337/db20-1094

https://doi.org/10.2337/db20-1094

新型コロナウイルス感染症、COVID-19、GRP78、高齢、肥満

#### 医療・ヘルスケア、 創薬



## くも膜下出血患者における 腸内細菌の特徴

医学系研究科 脳神経外科学

助教 高垣 匡寿 教授 貴鳥 晴彦



Researchmap https://researchmap.jp/osakansmt

Researchmap https://researchmap.jp/hkishima





#### 研究の概要

近年、腸内細菌は全身のさまざまな疾患に 関係していることが報告されている。脳動脈 瘤に関しても腸内細菌が関係していることが 報告されているが、ヒトにおける脳動脈瘤の 破裂に腸内細菌叢がどのように関係している のかは不明であった。

今回、我々は脳動脈瘤破裂によるくも膜下 出血を発症した患者と未破裂脳動脈瘤を保有 する患者の腸内細菌を解析・比較し、くも膜 下出血患者に特徴的ないくつかの細菌を同定 した(Fig.1)。さらに、他の疾患を対象とし た研究では検出されていない Campylobacter 属に注目し、種特異的な PCR 法を用い てより正確な検査を行った。その結果でも Campylobacter 属がくも膜下出血患者に多 く検出されることが確認され、また、C. ureolyticus の検出率が高いことが明らかに なった (Fig.2)。

Fig. 1: 群間比較解析結果 赤がくも膜下出血患者に多い菌を表す。

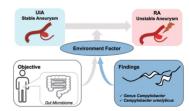


Fig. 2: 研究の概略

くも膜下出血患者と未破裂脳動脈瘤患者の腸内細菌叢 を比較し、Campylobacter属、その中でもC.ureolyticus が破裂に関与していることが示唆された。

## 研究の意義と将来展望

本研究成果により、従来では年齢や性別、 動脈瘤の大きさなどでしか予測しえなかった 未破裂脳動脈瘤の破裂率に腸内細菌叢という 新しい因子を加えることで、より高い精度で 破裂予測ができるようになると期待している。 また、これまでは外科的治療しか効果的な破 裂予防ができなかった未破裂脳動脈瘤に対し て、腸内細菌叢を操作し破裂予防を行うとい う新しい治療法につながるものと考えている。

論

特願2021-19218

Kawabata, Shuhei: Takagaki, Masatoshi; Kishima, Haruhiko et al. Dysbiosis of Gut Microbiome Is Associated With Rupture of Cerebral Aneurysms. Stroke. 2022, Mar; 53(3): 895-903. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034792

## 医療, 創薬

## 免疫細胞移動の分子メカニズムの 解明と医療への応用





ライフサイエンス

医学系研究科 呼吸器 免疫内科学 講師 高松 漂太

Researchmap https://researchmap.jp/thyota

教授 能ノ郷 淳

Researchmap https://researchmap.jp/read0051725

#### 研究の概要

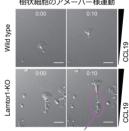
生体内の狭い空間を移動する際に免疫細胞 は、アクチンとミオシンによる細胞収縮運動 (アクトミオシン収縮) を利用しているがそ の詳細な制御メカニズムは不明であった。リ ソソーム膜上で栄養感知や代謝制御を担う Ragulator 複合体の構成分子である Lamtor1を免疫細胞特異的に欠損させると、 Lamtor1欠損細胞は細胞尾部の収縮障害に より前へ進めずアクトミオシン収縮に障害を きたし、それにより、獲得免疫系が誘導され ないことを見出した。さらに Ragulator 複 合体はミオシン脱リン酸化酵素(MLCP)を アクチンに留める MPRIP と結合し MLCP の 局在を変えることでアクトミオシン収縮を制 御していることを明らかにした。

研究の意義と将来展望

本研究では、Ragulator 複合体がアクトミ オシン収縮を制御するその詳細なメカニズム を明らかにし、Ragulator 複合体による免疫 応答制御の一端を解明した。Ragulator 複合 体構成分子の変異がヒト免疫不全症の原因と なることや、癌の浸潤や転移に際して癌細胞 もアクトミオシン収縮を利用していることが 知られており、Ragulator 複合体と MPRIP との相互作用は、ヒト疾患に対する新規治療 標的になるものと思われる。今後、ワクチン 効率の改善や、細胞浸潤に起因する炎症や自

己免疫疾患、抗腫瘍免疫応答や癌転移に対す る治療薬として、Ragulator複合体と MPRIP 相互作用を標的とした細胞移動制御 薬の開発へ発展することが期待される。

> コラーゲンゲル内における 樹状細胞のアメーバー様運動



細胞後部の収縮不全 図1

細胞遊走 アクトミオシン収縮 前方 動いている免疫細胞

静止している免疫細胞



図2

特 論 文 参考URL

Nakatani, Takeshi; Tsujimoto, Kohei; Park JeongHoon; et al. The lysosomal Ragulator complex plays an essential role in leukocyte trafficking by activating myosin II. Nature Communications. 2021, 12(1): 3333, doi: 10.1038/s41467-021-23654-3

キーワード 免疫細胞移動、アクトミオシン収縮、Ragulator 複合体、Lamtor 1、MPRIP