

Action Plan 予防、診断、治療等の迅速な開発と普及のための基礎研究成果の創出

(1) 感染症および免疫学にかかる主な研究成果

予防	1. 新しいタイプの経鼻ワクチンの開発
予防・治療	2. mRNAワクチン・治療薬に適したデリバリーシステム
予防・治療	3. 高性能な新しい人工核酸を設計
治療	4. すべての変異株に効果のある新規治療薬の開発
治療	5. ハンセン病を起こすらい菌がマクロファージを攪乱する仕組みを発見
治療	6. デング熱ウイルス等の増殖を抑える薬剤の発見
治療	7. RNA分解酵素は免疫複合体による免疫細胞活性化を増強
治療	8. 新型コロナウイルス感染重症化における自然免疫細胞の関わりを明らかに
治療	9. 免疫細胞の変化を統一的に解析可能に
診断	10. 唾液を用いた病原体迅速診断法開発
診断	11. 肺NTM症の網羅的な菌種同定と薬剤耐性の一括検査が3日で可能な検査法の開発
感染制御	12. 日本での3つのダニ媒介感染症の高リスク地域の特徴
感染制御	13. 5類移行前後でのマスク着用率とその理由

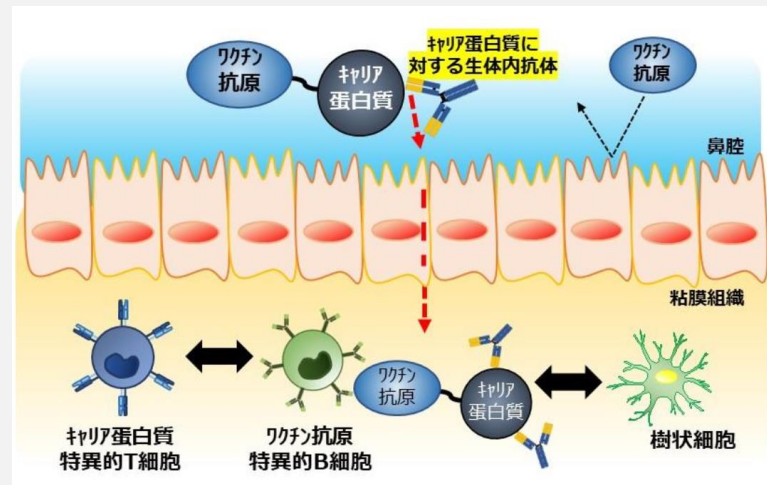
新しいタイプの経鼻ワクチンの開発

研究の背景

これまで経鼻ワクチンは抗体を十分に誘導できなかつたり、安全な免疫賦活化剤(アジュバント)が存在しないなどの課題がありました。

成果の概要

- ✓ ほぼ全ての成人はインフルエンザウイルスに罹患歴があることを利用し、インフルエンザウイルスの膜蛋白質(キャリア蛋白質:HA)と、ワクチン標的である新型コロナウイルス抗原(RBD)を融合させ、経鼻ワクチンとしてマウスに投与しました。
- ✓ 生体内の抗体自身がキャリア抗体となり、アジュバントを加えることなく特異的抗体産生を強力に誘導することができ、ウイルス感染から防御することに成功しました。
- ✓ 他の病原体においても本システムが応用可能であることを明らかにしました。



Matsuura Y, Yoshioka Y, et al. Intranasal immunization with an RBD-hemagglutinin fusion protein harnesses preexisting immunity to enhance antigen-specific responses. J Clin Invest. 2023. 133(23):e166827

※本研究は医薬基盤研、和歌山医大との共同研究の成果です。



ポイント

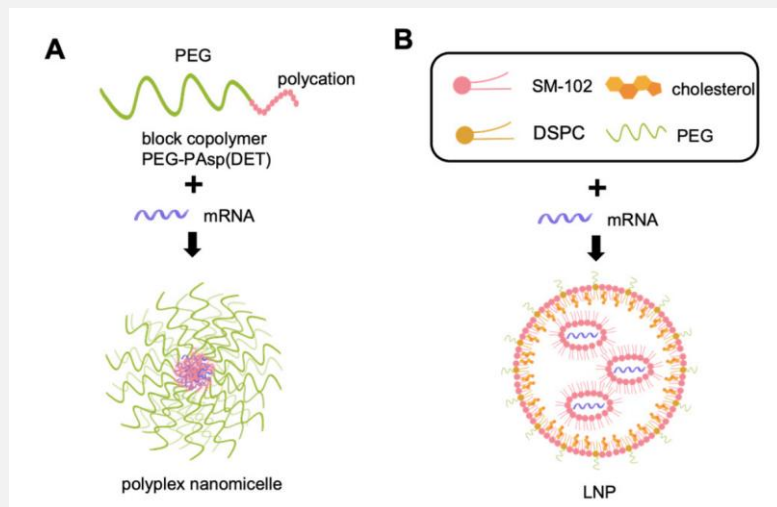
感染症に対する安全で有効な経鼻ワクチンの開発につながるだけでなく、従来の注射型ワクチンにも応用できる可能性があります。

研究の背景

感染症をはじめとする様々な疾患の予防・治療に応用可能なmRNAワクチン・治療薬の重要性が高まっていますが、そのためにはより効率的で安全な送達システムの開発が必要です。

成果の概要

- ✓ mRNAワクチンでも使用されている脂質ナノ粒子 (LNP, SM-102) と研究者らが独自に開発したポリプレックスナノミセル(PEG-Pasp (DET)) の送達効率や臓器毒性、筋損傷、免疫反応、疼痛等を、骨格筋を標的として比較しました。
- ✓ ポリプレックスナノミセルは持続的なタンパク質産生と炎症抑制効果を示し、治療目的に適した特性を有していました。一方で、LNPは迅速なmRNA発現と強力な免疫応答を示し、ワクチンに適した特性を示しました。



Itaka K, et al. Comprehensive Evaluation of Lipid Nanoparticles and Polyplex Nanomicelles for Muscle-Targeted mRNA Delivery. *Pharmaceutics*. 2023. 15 (9): 2291.

※本研究は東北大学との共同研究の成果です。



ポイント

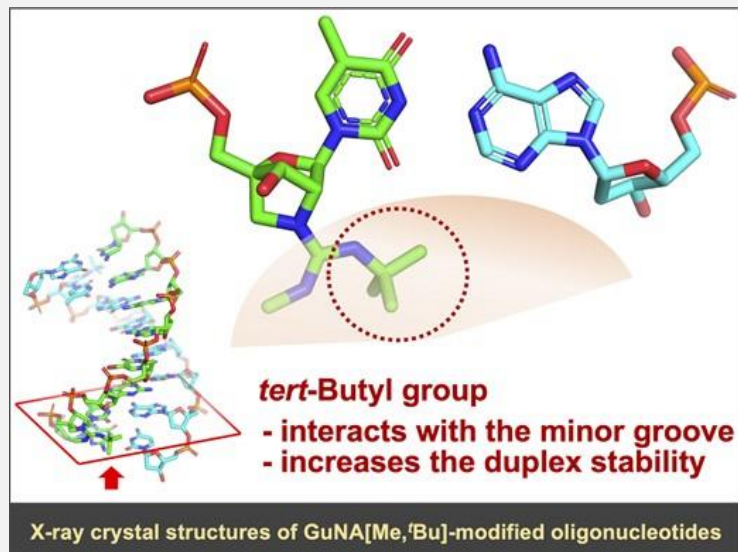
mRNAワクチン・治療法においては目的に応じたデリバリーシステムを選択することが重要です。

研究の背景

『核酸医薬』はリボ核酸（RNA）に代表される「核酸」を患者に投与することで、私たちの身体に備わる様々なタンパク質を作りだす作用を使い、病気を治療しようとする医薬品の総称です。一部、臨床応用されていますが、より有効性・安全性を高める研究開発が盛んに行われています。

成果の概要

- ✓ tert-ブチル基を配置した人工核酸が、標的RNAに対する二重鎖形成能（結合能）を大幅に向上させることを見出しました。
- ✓ メカニズム解析のためX線結晶構造解析を実施したところ、tert-ブチル基は二重鎖のマイナーグループという溝にはまり込んでいることが明らかになりました。tert-ブチル基はマイナーグループと相互作用して標的RNAとの二重鎖形成能を飛躍的に向上させるという新しい知見を得ました。



Obika S, et al. Mechanism of the extremely high duplex-forming ability of oligonucleotides modified with N-tert-butylguanidine- or N-tert-butyl-N'-methylguanidine-bridged nucleic acids. *Nucleic Acids Res.* 2023 51(15):7749-7761.



ポイント

新しい治療モダリティとして近年注目されている核酸医薬の分子設計に重要な指針を与えると期待されます。

研究の背景

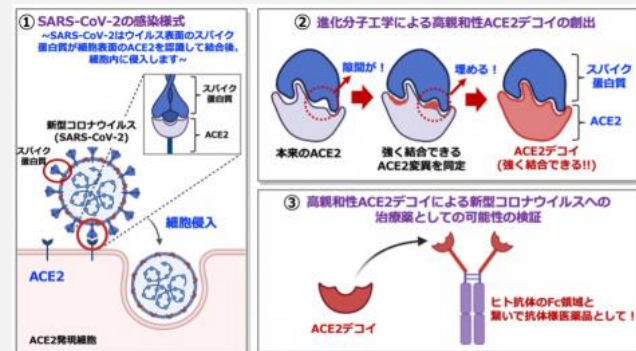
新型コロナウイルス感染症においては、今後出現するかもしれない新規の変異株にも対応でき、エスケープ変異（耐性を持つようになること）を出さない治療薬の開発が求められています。

成果の概要

- ✓ 新型コロナウイルスのレセプターACE2を改変してより強固にウイルスと結合する高親和性ACE2デコイを作製し、この高親和性ACE2 デコイは耐性ウイルスの出現が抑えられることを示しました。
- ✓ 吸入投与することで 20 分の 1 の投与量でも静脈注射と同程度の治療効果が得られることを明らかにしました。
- ✓ ACE2 デコイは新型コロナウイルスを感染させたカニクイザルにおいてもその有効性が実証されました。

Matsuura Y, Takagi J, Okamoto T, et al. An inhaled ACE2 decoy confers protection against SARS-CoV-2 infection in preclinical models. *Sci Transl Med.* 2023. 15(711):eadi2623.

※本研究は医薬基盤・健康・栄養研究所他との共同研究の成果です。



ポイント

将来、新たなコロナウイルスのパンデミック時において有効な治療薬になる可能性があります。

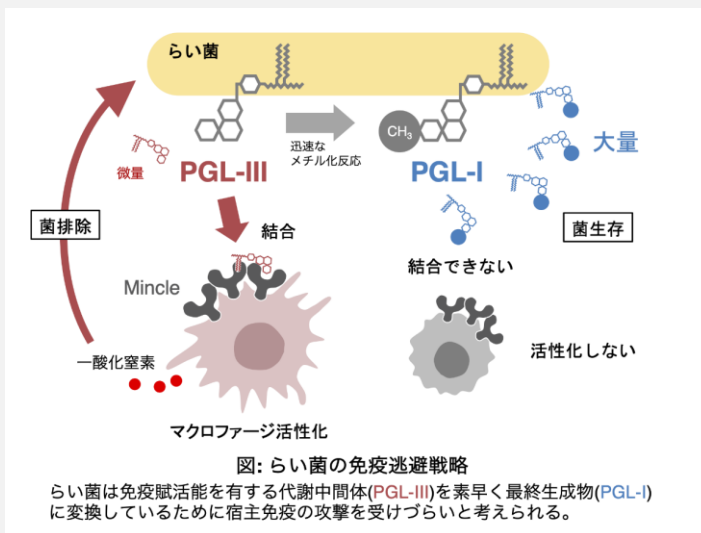
ハンセン病を起こすらい菌が マクロファージを攪乱する仕組みを発見

研究の背景

ハンセン病の原因菌であるらい菌は抑制することで潜伏感染や持続感染に寄与していることがこれまでの研究で明らかになっていましたが、その一方で、らい菌が免疫を活性化する成分に関する研究は十分に進んでいませんでした。

成果の概要

- ✓ らい菌に含まれるフェノール糖脂質-III (PGL-III) がマクロファージの受容体 (Mincle) と結合するメカニズムを解明し、自然免疫の活性化に寄与していることを見出しました。
- ✓ さらに、Mincle を持たないマウスでは、らい菌に対する抵抗性が低下することが明らかになりました。



Yamasaki S, et al. PGL-III, a rare intermediate of Mycobacterium leprae phenolic glycolipid biosynthesis, is a potent Mincle ligand. ACS Cent Sci. 2023. 9(7):1388-1399

※本研究は国立感染症研究所、鹿児島大学、ライデン大学、フローニンゲン大学との共同研究の成果です。

ポイント

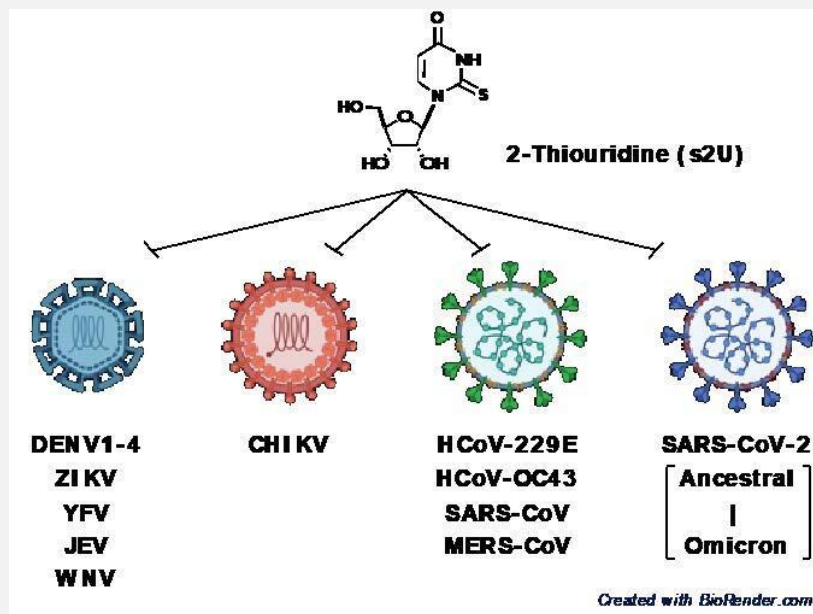
PGL-IIIは酵素反応によって免疫抑制成分PGL-Iに素早く変換されることで宿主の免疫反応から逃れられることから、この経路を阻害することで宿主免疫系を活性化し、らい菌を排除することができる新しい薬剤の開発に繋がるのが期待されます。

研究の背景

デング熱ウイルスは蚊によって媒介され、一部の感染者ではショック状態にいたりします。これまでも多くのワクチンや治療薬の研究開発が行われていますが、有効な治療法は確立されていません。

成果の概要

- ✓ 化合物ライブラリーのスクリーニングから、デング熱ウイルス感染モデルで強力な抗ウイルス活性を有する化合物 2-Thiouridine (s2U) を見出しました。
- ✓ s2Uは新型コロナウイルスやジカウイルス、黄熱ウイルス等の他のウイルスでも強力な複製抑制効果を示しました。
- ✓ s2Uを投与した感染マウスモデルにおいて、生存率の向上を認めました。



Uemura K, Matsuura Y, et al. 2-thiouridine is a broad-spectrum antiviral nucleoside analogue against positive-strand RNA viruses. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023. 120 (42): e230413912.

※本研究は北海道大学、東京大学、ダブリン大学との共同研究の成果です。



ポイント

今後、より安全で高活性な化合物に最適化することで、様々な新興・再興ウイルス感染症に有効な治療薬を開発することができます。

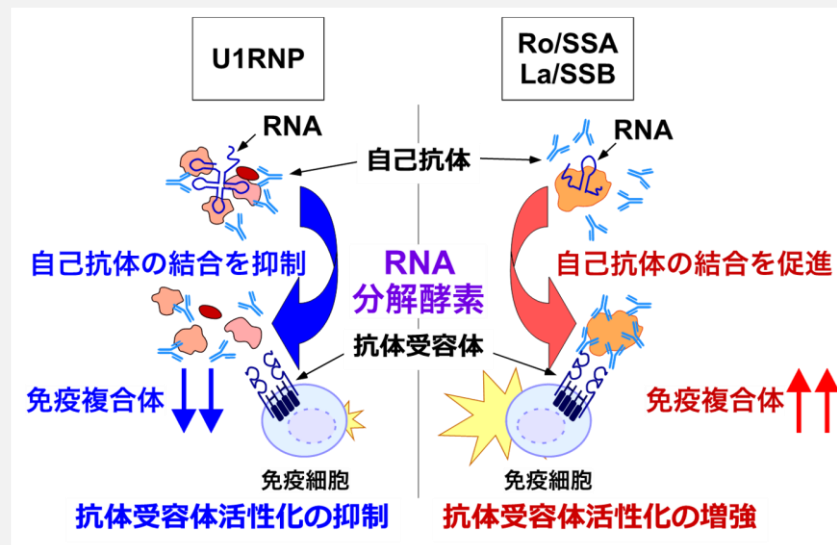
RNA分解酵素は免疫複合体による免疫細胞活性化を増強

研究の背景

免疫が関与する疾患において体内で産生される免疫複合体が免疫細胞を活性化し病態に関与しているとされていますが、これに組織で産生されるRNA分解酵素がどのように影響するかは、十分に解明されていませんでした。

成果の概要

- ✓ 免疫複合体の免疫刺激作用を解析したところ、U1RNP免疫複合体では、RNA分解酵素によるRNAの除去により、免疫複合体の免疫活性化作用が減弱しました。
- ✓ 一方で、Ro/SSAやLa/SSB免疫複合体ではRNA分解酵素によってRNAが除かれ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を強く刺激することが判明しました。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明らかになりました。



Kohyama M, Arase H, et al. Positive and negative regulation of the Fcγ receptor-stimulatory activity of RNA-containing immune complexes by RNase. JCI Insight. 2023. 8(16):e167799

※本研究は京都大学との共同研究の成果です。



ポイント

免疫が関与する疾患の病態解明及び治療法の開発に貢献することが期待されます。

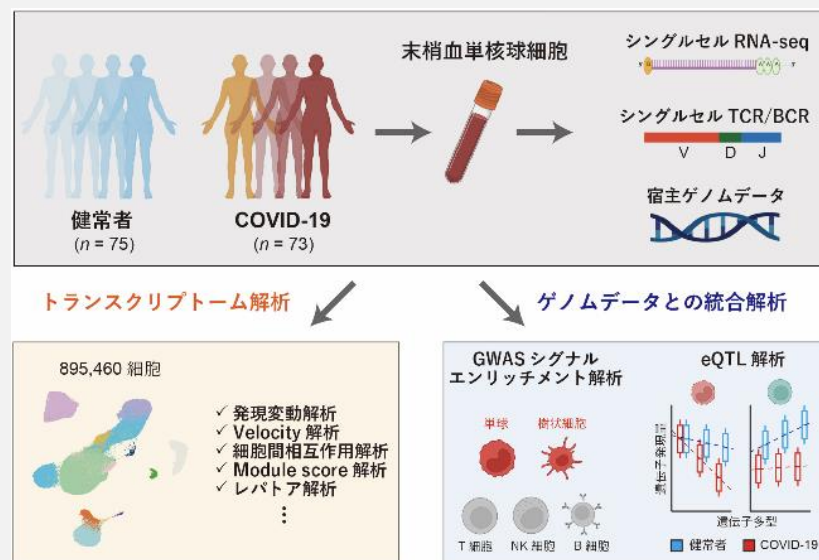
新型コロナウイルス感染症重症化における 自然免疫細胞の関わりを明らかに

研究の背景

新型コロナウイルス感染症の重症化における宿主側（ヒト）の免疫応答については未だ不明な点が多くあります。

成果の概要

- ✓ 新型コロナウイルス感染症患者73名と健常者75名の末梢血単核球細胞を用いた1細胞解析とともに、宿主ゲノム情報との統合解析を実施しました。
- ✓ すると、単球の中でも非常に数の少ないCD14⁺CD16⁺⁺単球の機能不全が重症化に關与していることが明らかになりました。
- ✓ さらに、IFNAR2などゲノムワイド関連解析(GWAS)で同定された重症化関連遺伝子は、主に単球および樹状細胞といった自然免疫細胞で特異的に機能していることがわかりました。



Wing JB, Kumanogoh A, Okada Y, et al. Single-cell analyses and host genetics highlight the role of innate immune cells in COVID-19 severity. Nat Genet. 2023. 55(5):753-767

※本研究は慶應義塾大学との共同研究の成果です。



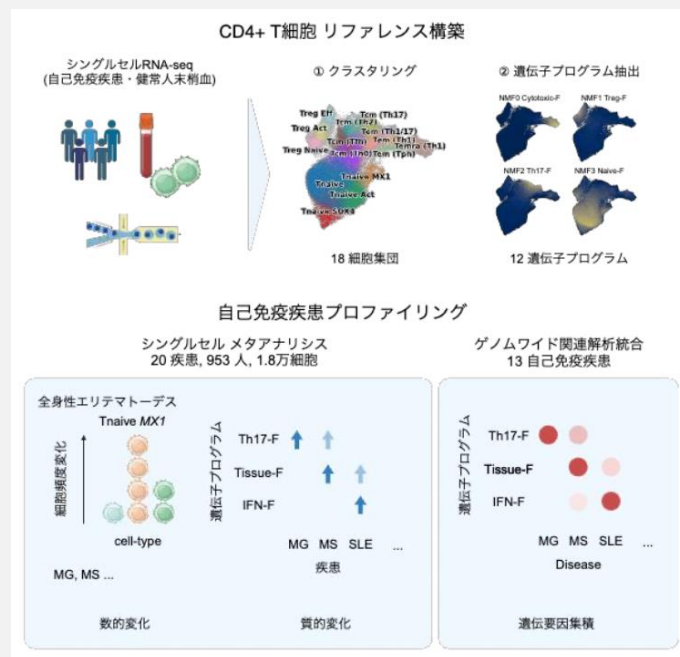
今後、さらなる検証を進めることで、治療標的の同定や創薬、遺伝子多型に基づく個別化医療につながることを期待されます。

研究の背景

免疫細胞の一つであるCD4陽性T細胞には様々な種類や状態が存在し、それらがどのように疾患に関与しているかは不明です。

成果の概要

- ✓ 1細胞ごとにRNAをシーケンスし遺伝子発現を網羅的に定量する技術を用いてCD4陽性T細胞をプロファイリングしました。
- ✓ さらに機械学習手法を用いることでCD4陽性T細胞を12個の集団に分類できるデータセットを作成しました。
- ✓ このデータセットを用いることで、20の疾患におけるCD4陽性T細胞の数や質の違いを明らかにしました。また遺伝子解析と組み合わせることでCD4陽性T細胞の変化と遺伝的要因との関係を明らかにしました。



Sakaguchi S, et al. Single-cell transcriptome landscape of circulating CD4+ T cell populations in autoimmune diseases. Cell Genomics. 2024.
※本研究は京都大学、北京協和医学院他との共同研究の成果です。



ポイント

今後、様々な疾患におけるCD4陽性T細胞の変化を詳細に捉えることで、疾患の治療標的を見出すことができます。

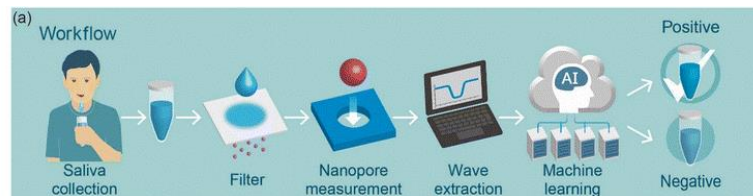
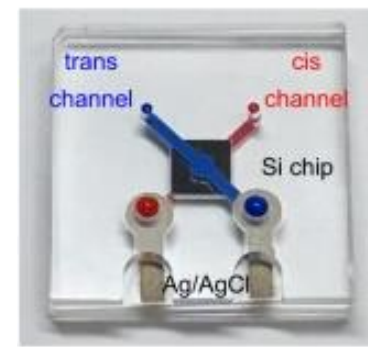
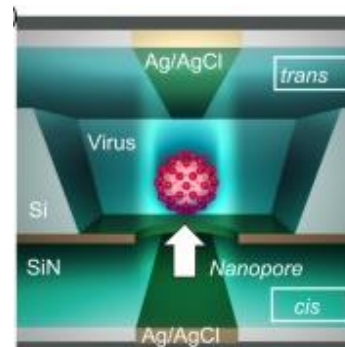
唾液を用いた病原体迅速診断法開発

研究の背景

新型コロナウイルスを迅速に高い精度でスクリーニングする検査法はいまだ十分には確立されていません。

成果の概要

- ✓ 1個のウイルスを電氣的に検出して識別するナノポア技術と、電流波形を学習するAIを融合させることで、高速・高精度に識別するAIナノポア技術を開発しました。
- ✓ これを用いて新型コロナウイルス変異株や他のウイルスを高精度に識別し、唾液検体を用いて5-10分間で高い感度・特異度を有する検査法であることを実証しました。



• Taniguchi M, Hamaguchi S, Matsuura Y, et al. Combining machine learning and nanopore construction creates an artificial intelligence nanopore for coronavirus detection. *Nat Commun.* 2021. 12 (1): 3726.

• Taniguchi M, et al. High-Precision Rapid Testing of Omicron SARS-CoV-2 Variants in Clinical Samples Using AI-Nanopore. *Lab Chip.* 2023. 23(22): 4909-4918.

※本研究は北海道大学他との共同研究の成果です。



ナノポア技術とAIを組み合わせることで、薬剤耐性病原体や、次に起こりうる新興・再興感染症の迅速検査にも応用が可能です。

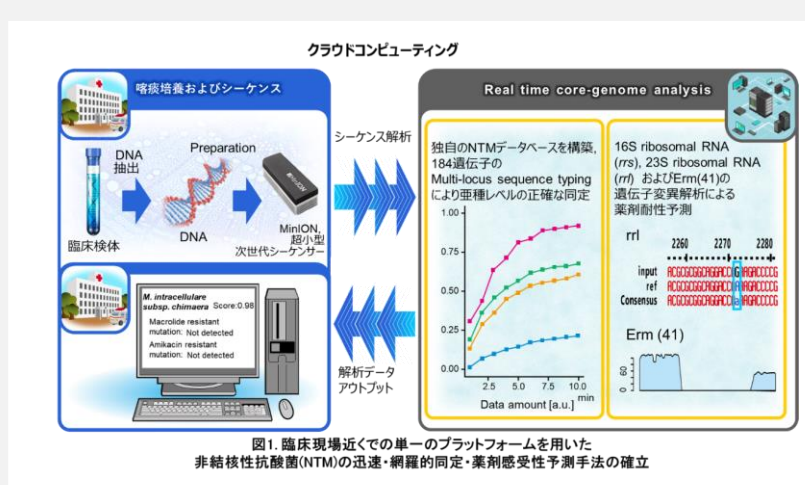
肺NTM症の網羅的な菌種同定と 薬剤耐性の一括検査が3日で可能な検査法の開発

研究の背景

NTM とはマイコバクテリウム属細菌のうち結核菌群やらい菌を除いた種の総称です。菌種・亜種ごとに治療方針が異なるため、適切な治療を行うためには亜種レベルでの正確な同定が必要となります。

成果の概要

- ✓ 次世代シーケンシング技術を用いた新しい診断手法(MGITseq法)を開発し、長い場合は1か月程度の日数をかけて複数の検査を組み合わせる必要があったNTMの同定・薬剤感受性を、単一の検査で最長で3日程度で可能となりました。
- ✓ 116名のNTM患者検体を用いて本検査法を実施したところ、種レベルの正診率は99.1%、マクロライド耐性・アミカシン耐性それぞれ特異度97.6%・100%であり、従来の方法と比べ迅速性・網羅性において優れていることを実証しました。



Kumanogoh A, Nakamura S, et al. MGIT-seq for the Identification of Nontuberculous Mycobacteria and Drug Resistance: A prospective study. J Clin Microbiol.2023. 61 (4): e0162622.

ポイント

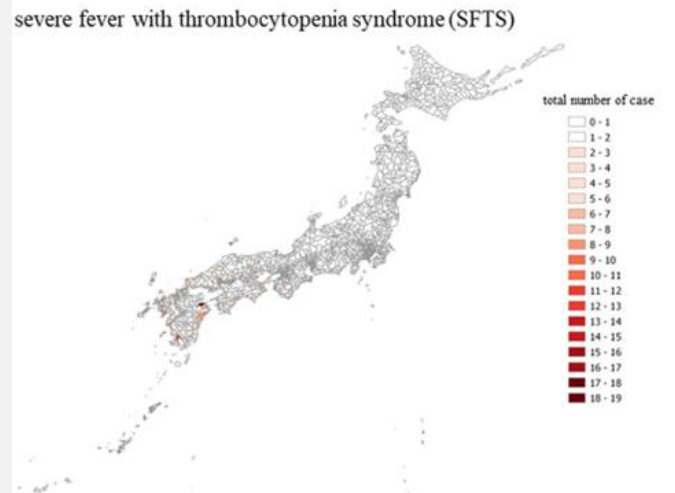
これまでの検査では得られない NTM の高精度情報が得られ、薬剤感受性の把握や伝播経路の推定など、治療法や病態の解明の発展に寄与できます。

研究の背景

ダニ媒介感染症とは、病原体を保有するダニに刺されることによって起こる感染症のことで、日本紅斑熱やツツガムシ病、重症熱性血小板減少症候群（SFTS）などが知られていますが、これらの感染症の流行域は必ずしも常に一致することとはなく、また地理的分布と季節性が一致するわけでもありません。

成果の概要

- ✓ 国内における3つのダニ媒介感染症の高リスク地域の特徴について研究を行いました。
- ✓ 全国の入院患者データベースと公開地理空間データを使用し、気温、日照時間、標高、降水量、植生などの環境要因を分析したところ、これらの病気の伝播リスクには異なる環境要因が大きく影響していることが明らかになりました。



Kutsuna S, et al. Analysis of Differences in Characteristics of High-Risk Endemic Areas for Contracting Japanese Spotted Fever, Tsutsugamushi Disease, and Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome. *Open Forum Infect Dis.* 2024. 11(2):ofae025.



ポイント

将来的なダニ媒介感染症の発生予測や感染拡大防止策の開発が期待されます。

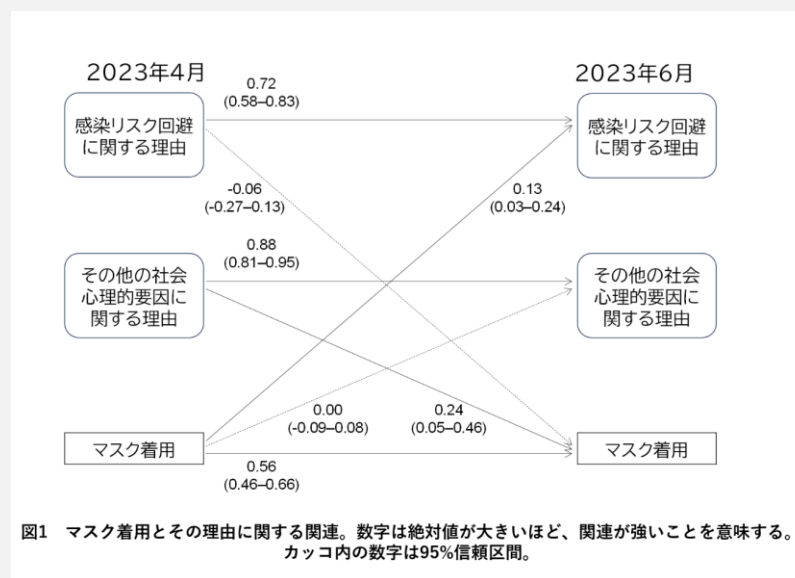
5類移行前後でのマスク着用率とその理由

研究の背景

新型コロナウイルス流行下において、日本におけるマスク着用率の高さとその理由の関係性、また5類移行後にどのような理由でマスク着用率が低下するかは明らかではありませんでした。

成果の概要

- ✓ マスク着用の理由を、「感染リスク回避」と「それ以外の理由」に分類して解析したところ、5類移行前に「その他の理由」を重視していなかった人は、移行後にマスクを着用しなくなりました。
- ✓ 5類移行前にマスクを着用していた人は、移行後、「感染リスク回避」の理由を重視するようになりました。



Murakami M. Bi-directional associations between mask usage and the associated reasons before and after the downgrading of the legal status of COVID-19 in Japan: A longitudinal study. Int J Disaster Risk Reduct. 2023. 97: 104072.



ポイント

マスク着用率の低下が進むと、マスクによる「感染リスク回避」が重要であるという認識がさらに低下する可能性があります。

(2) 2つの研究室の整備

未整備であった感染症・生体防御研究にかかる研究室のうち、一つの研究室のPIについては、世界トップレベルの病原体認識研究の権威である研究者（ミシガン大学教授）を候補として人事を行い、2024年4月に採用を内定する予定である。また、もう一つの研究室についても、2024年度当初の候補者選考を行い、PI人事を確定させる予定である。

(3) CiDER Seminar on Microbiology and Immunology

- **「Broadly neutralizing antibody to SARS-CoV-2 variants」**
国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター 第4室長 Dr. 森山 彩野（参加者50名）
- **「画像だけを頼りにタンパク局在をどこまで見分けられるか」**
Machine Learning Researcher, Pictor Labs 小林 博文 PhD（参加者63名）
- **「Virus-specific T cell memory before and after vaccination」**
Assistant Professor, University of Pennsylvania Dr. Laura Su（参加者45名）
- **「呼吸器幹細胞の発生と再生、そして呼吸器疾患との関わり」**
理化学研究所 生命機能科学研究センター呼吸器形成研究チーム リーダー Dr. 森本 充（参加者41名）



(4) 国際シンポジウムの開催

- **あわじ感染と免疫国際フォーラム**
大阪大学微生物病研究所他と共同主催（参加者240名）
- **International Symposium on Microbiology and Immunology**
大阪大学免疫学フロンティア研究センターと共同主催（参加者140名）
- **CaMAD Seminar on Vaccine Development（計3回）**
大阪大学先端モダリティ・ドラッグデリバリーシステム研究センターとの共同主催（参加者324名）



(1) 感染症学・免疫学分野における世界の研究をリードする次世代リーダーの育成

● 感染症学・免疫学学位プログラム

感染症学・免疫学関連分野における次世代リーダー育成のため、海外有力教育研究機関とのネットワークを駆使した、国際的な教育・研究経験を積む学位プログラムを設置を決定。2024年度より受け入れ開始予定。



(2) 将来の感染制御技術開発研究の社会への浸透に資する人材育成

● 教育コンテンツ配信サイト「CiDER-EDU」

病院の第一線で感染症診療にあたる医師らが監修した登録制の教育コンテンツ配信ウェブサイト「CiDER-EDU」のコンテンツをさらに拡充

● CORE-ID 2023 (初期臨床研修医向け感染症研修プログラム)

初期臨床研修医を対象として、2年間を通じて感染症を広く学ぶための研修プログラムをオンデマンド配信

● 大阪感染症サマーセミナー2023をはじめとする各種研修会等を実施

- 大阪感染症サマーセミナー (7/30)

具体的事例に基づく奨励検討会を豊富に設けた実践的研修

- AMR対策臨床セミナー (10/14)

日本の薬剤耐性 (AMR) 対策や今後の展望等に関するセミナー

- 感染症医のためのキャリアプランセミナー (2/23)

感染症を志す医師がキャリアプランの形成に役立てるためのセミナー



(1) 大阪大学・日本財団 感染症センター 整備事業

- 起工式実施 (2023年8月29日)、実施設計を策定 (8月末)、着工 (9月)



(令和6年4月現在の様子)

- 2025年2月竣工予定

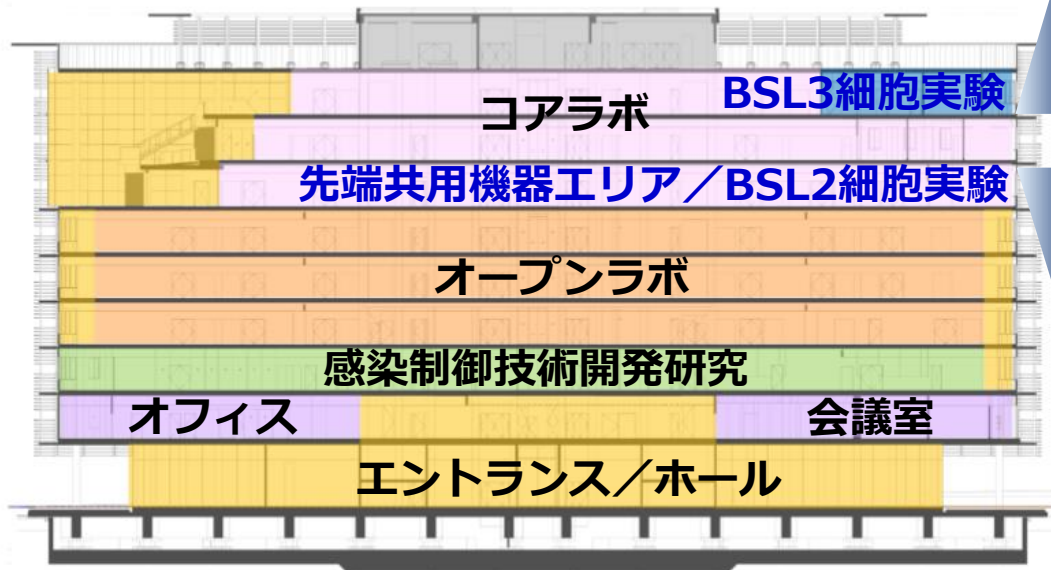
イメージ・グラフィックス



感染症センター



- ◆ コアラボ研究者・オープンラボ研究者の双方が利用しやすい7Fに1フロアを共用実験室エリアとして先端機器を整備
- ◆ 研究室に近接するエリアにてBSL3細胞実験が実施可能

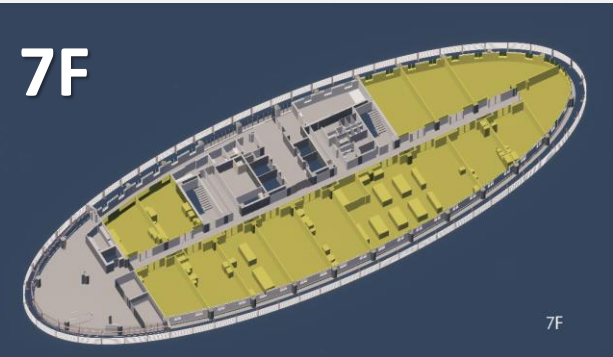


9F



9F

7F



7F

感染症研究の
PLATFORM

加速する
OPEN INNOVATION

エリア別 主要機器等配置

【3】細胞分離・解析エリア

- 最新鋭セルソーター
- セルアナライザー



【4】最新鋭顕微鏡等エリア

- 幅広い用途で使用可能な光学顕微鏡・レーザー顕微鏡

【5】BSL2細胞実験エリア

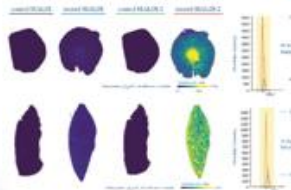
- 細菌やウイルスの感染実験室

【6】検体保管エリア

- 液体窒素発生装置
- 液体窒素保管容器

【1】イメージングマスペクトロメトリーエリア

- 最新鋭イメージングマサイトメトリー機器一式
西日本初、国立大学初の導入（予定）
- ヒト生体組織切片内での分子量の局在を可視化
- 感度の飛躍的な向上と、低分子から高分子まで広範囲の物質を検出することで、未知の病因を同定



7F

7F

【2】マサイトメトリーエリア

- 細胞中の蛋白質定量分析



9F



9F

【7】BSL3細胞実験エリア

- 病原性の高いウイルスを用いた細胞実験
- 一般研究機関では管理・運営が困難な施設を共用設備として提供



(イメージ)

(2) 先端共用機器 整備機器一覧 (第一次・2025年整備分)

区分	エリア区分名称	代表的な機器・設備 (予定)	概算額
1	イメージングマス スペクトロメトリーエリア	TOF flex MALDI-2イメージングマススペクトロメ トリー 四重極質量分析装置 Xevo TQ Absolute System	435,939千円
2	マスサイトメトリーエリア	Hyperion XTi and Heliosイメージングマスサイト メーター CyTOF XT マスサイトメーター	196,460千円
3	細胞分離・解析エリア	Middle Parameterセルアナライザー／セルソー ター Hi Parameterフローサイトメーター／セルソーター	567,689千円
4	最新鋭顕微鏡等エリア	細胞外フラックスアナライザー Seahorse XF PRO Analyzer 共焦点レーザー顕微鏡システムAX SeqStudio 24 Flex Genetic Analyzer デジタルPCR	415,086千円
5	BSL2細胞実験エリア	Centrifuge遠心機 BSL2安全キャビネット	30,019千円
6	検体保管等エリア	液体窒素発生装置、液体窒素保管容器 製氷室製氷器	235,210千円
7-1	BSL3細胞実験エリア	ハイコンテンツイメージングシステム 高速超解像共焦点レーザー顕微鏡システム (Biosafeフロア型) 超遠心分離機	223,338千円
7-2	動物実験エリア	IVISイメージング装置 実験動物用3Dマイクロ線CT	123,200千円
	合計		2,226,940千円

（1）社会課題に応じて“科学情報”を分かりやすく発信

● CiDER × ナレッジキャピタル SpringXセミナー

一般社団法人ナレッジキャピタルと提携し、大阪大学のさまざまな分野の研究者によるセミナーを毎月実施（計12回開催、のべ参加者16,239名）

● SNSを用いた感染症動向にかかる情報発信

CiDERの公式SNS（Facebook、X）を活用し、一般市民に加えて、自治体や医療関係者に、海外で発生し、日本に持ち込まれるリスクのある感染症の動向を正しくわかりやすく発信している。
発信例）麻しんを含むワクチンで予防可能な疾患、鳥インフルエンザなど

● （報道関係者向け）感染症動向の最新トピックおよび CiDER の活動報告会

報道関係者を対象に、新型コロナウイルス感染症のパンデミックが収束しつつある今、日本でも注意が必要な世界の感染症動向をわかりやすく解説するとともに、CiDERのこれまでの活動について紹介
（2024年2月3日（土）大阪大学東京オフィス&オンライン）



（2）CiDERシンポジウムの開催

● CiDERシンポジウム

「新型コロナは「5類」になって何が変わった？変わらない？」

「パンデミックの今とこれから—私たちは次の感染症にどう備えるか—」

（大阪・東京で計2回開催、のべ参加者1,470名）

