



大阪大学  
OSAKA UNIVERSITY

# 感染症対策プロジェクト活動報告



国立大学法人大阪大学

## 目的

感染症による将来の脅威に備え、人々の命と暮らしを守るとともに、社会・経済活動の維持に貢献することを目指して、感染症に関する研究、人材の育成、社会への情報発信及び研究成果の社会実装を推進する。

### 【課題】 感染症の予防と治療

新興・再興感染症のパンデミックが生じた際における  
予防・治療・診断開発に資する基礎研究基盤がぜい弱

#### Action Plan

次なるパンデミックに対応できる感染症の予防・治療・診断の研究基盤構築

#### 生体防御基礎研究

ヒト生体防御研究

ヒト生体防御システムの基本原理解明による

ワクチン・治療法開発

生体応答学研究

病原ウイルスの免疫応答機構解明による

ワクチン・治療法開発

モダリティ研究

mRNA技術を活用した

新規ワクチン・治療薬開発の基盤構築

#### 感染症基礎研究

オール阪大連携研究

オール阪大の兼任教員、連携研究員等による

分野横断型融合研究

ウイルス感染制御研究

ヒト病原ウイルスの基礎研究による

ウイルス感染制御の基盤構築

感染制御技術開発研究

実臨床に役立つ診療、診断、予防、予測技術など

感染制御技術開発

#### 先端共用機器整備

先端共用機器整備

イメージングマスサイトメーター、BSL3実験設備など

最先端研究機器



# 感染症総合教育研究拠点 (CiDER)

感染症・免疫学の基礎研究を社会実装へ



**拠点長**  
山崎 晶 教授

**基礎 研究**



生体防御基礎研究

感染症基礎研究

ヒト生体防御研究



P I 研究者  
**J. Wing**

生体応答学研究



伊勢 渉

モダリティ研究



位高 啓史

病原体認識研究



**G. Nunez**

2025 NEW

ウイルス感染制御研究



松浦 善治

ウイルス感染防御研究



森山 彩野

2025 NEW

感染制御技術開発研究



忽那 賢志

基礎研究  
成果の発展

基礎研究  
への反映



**応用・臨床研究**

ワクチン開発

臨床研究

安全評価

エピドーピ

mRNA

DDS/Adjuvant

ウイルス変改技術

免疫・病原体相互作用

ゲノム解析

**治療薬・ワクチン**

**社会実装**



## 新たな教育研究棟

# 大阪大学・日本財団 感染症センター

# 大阪大学・日本財団 感染症センター

The University of Osaka and The Nippon Foundation  
Center for Infectious Diseases

助 成 : 日本財団  
一般社団法人全国モーターボート競走施行者協議会

発 注 者 : 国立大学法人 大阪大学

基本デザイン・デザイン監修 : 安藤忠雄建築研究所

基本計画 : 大阪大学、明豊ファシリティワークス株式会社

設計・施工 : 大成建設・日建設計特定建設工事共同企業体（デザインビルド）

2025年2月末竣工

各専門家が“アンダーワンルーフ”に集う拠点の形成  
【知のプラットフォーム】

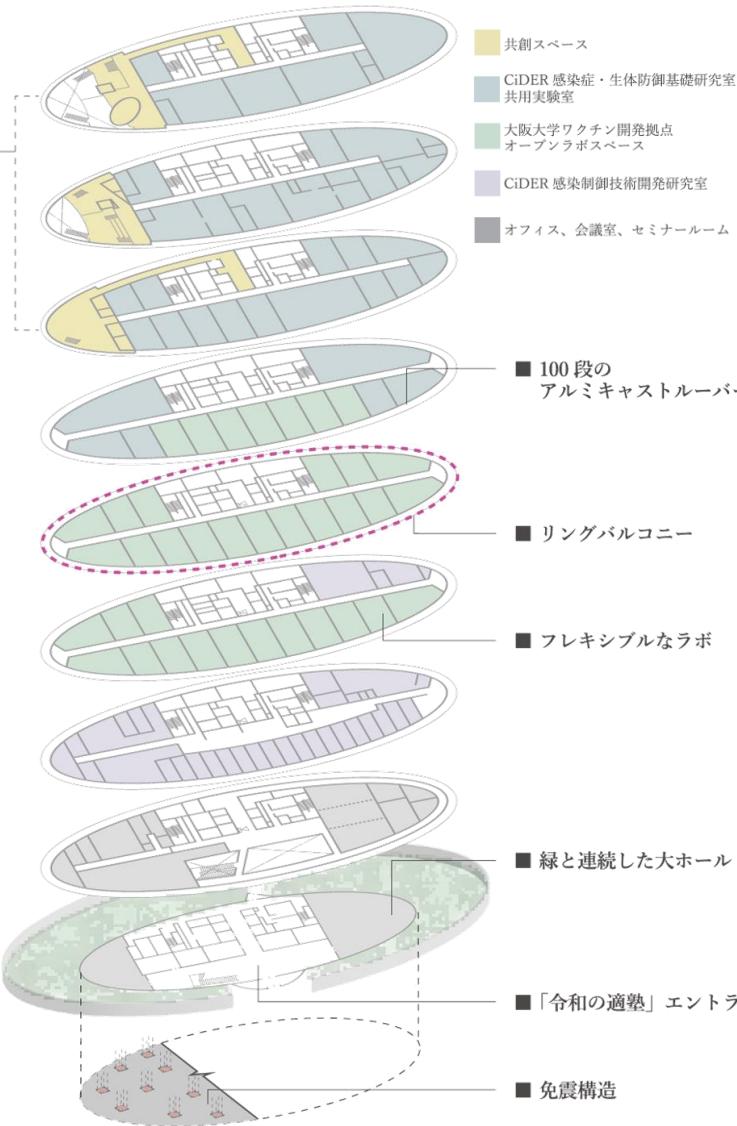
異分野の研究者のコミュニケーションの場を創出し、新たな共創の推進へ  
世界の感染症研究のハブとしての拠点形成へ——



## 施設構成

9F

■ 共創スペース



8F

■ 100段のアルミダイキャストルーバー

楕円形を象徴する外壁はアルミダイキャスト製のルーバーを計100段積み重ねることで構成した。ルーバーは設備機器の目隠しとしての機能とともに日射遮蔽を兼ねている。素地のアルミ材は時間とともに表情を変化させる。



7F

6F

5F

4F

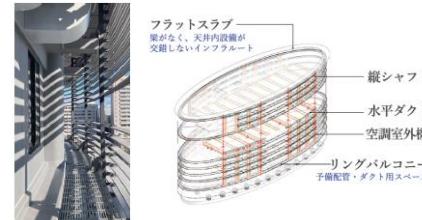
3F

2F

1F

■ リングバルコニー

建物内はコンクリート梁のないフラットスラブという構造を採用することで交錯のない設備のルートを確保した。建物外周部には回遊可能なリング状のバルコニーを計画し、縦シャフトや空調室外機のスペースとしていることでフレキシブルなインフラートとした。



■ 「令和の適塾」エントランス

2層吹抜の打放コンクリートの壁が人々を迎えるエントランスホールは、CiDER の情報発信やセミナー前後の交流、イベントなど多様な利用形態を受容する。



■ 共創スペース CO-CREATION DECK

7-9階の南端に、共創スペースと名付けた3層吹抜の空間を配置した。ミーティングやプレゼンテーション等多用途に使うことができる。万博記念公園を180°望む開放的な空間が研究者に刺激を与え、イノベーションを誘発する。



■ 免震構造

RC基礎免震構造を採用。揺れを直接建物に伝えない構造であり、地震時の揺れを抑え研究者や実験機器の安全性を向上させることで大地震時の被害を最小限に抑える。

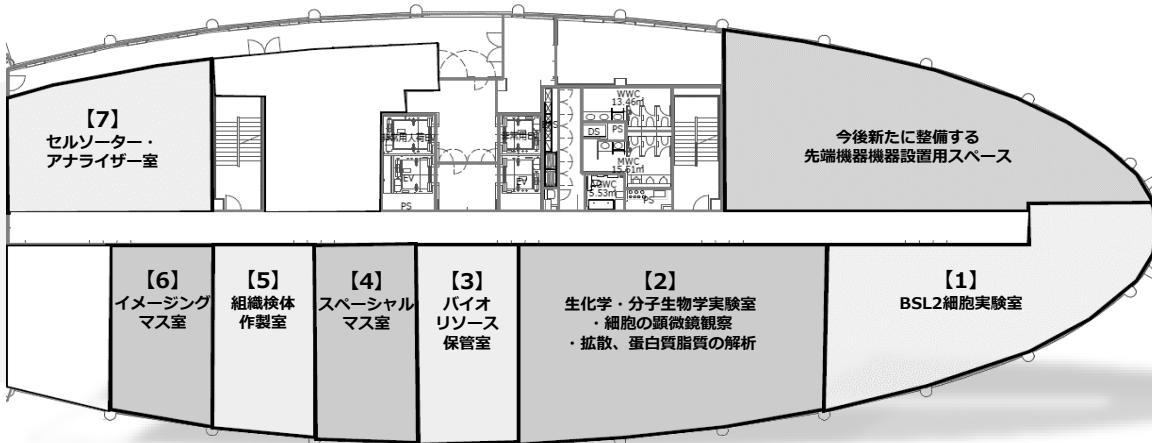


■ ZEB Ready 認証を取得した環境性能

様々な省エネルギー技術を採用し基準一次エネルギー消費量から55%のエネルギー削減を実現。延べ面積10,000m<sup>2</sup>以上の新築研究棟として国立大学初ZEB Ready認証を取得している。



## 感染症総合研究プラットフォームの形成（先端共用機器整備等）



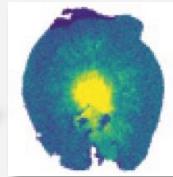
感染細胞・免疫細胞を1細胞レベルで詳細に解析することで  
未知の感染症マーカーや新規治療ターゲットの同定をワンフロアで完結

### 共用 実験室

最先端・高度  
共用機器を整備し  
感染症・免疫学  
分野における  
研究推進を支援



西日本初導入  
国立大初導入

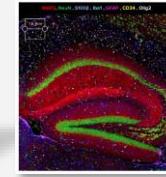


#### 【4】スペシャルマス室

試料に含まれる未知の物質の局在を  
低分子～蛋白質・脂質に至るまで広  
範囲に超高感度で検出・同定が可能。

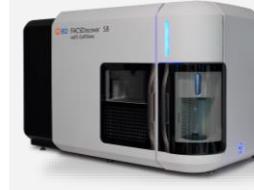


西日本初導入  
国立大初導入



#### 【6】イメージングマス室

細胞内の40種類の蛋白質を同時に  
かつ高速で観察することができ、1  
細胞レベルでの病変の可視化が可能。



日本初：各2台（計4台）を整備



#### 【7】セルソーター・アナライザー室

試料に含まれる細胞の性状解析や、  
特定の細胞を複数同時に高速で分離  
が可能。

## 感染症総合研究プラットフォームの形成（先端共用機器整備等）



イメージング  
質量分析装置

timsTOF flex MALDI-2  
(Bruker社)

西日本初導入  
国立大初導入

- 抗体を使用せず、イオン化可能な分子であれば、対象分子そのものをイメージングでき、未知分子の探索に活用することができる。
- 多様な分子を同時にイメージングできることから、患者の組織検体に存在するタンパク質、脂質、代謝物や薬剤の局在・動態を可視化することができる。

セルソーター  
セルアナライザー

FACS Discover S8  
FACS Symphony A5 SE  
(Becton, Dickinson and Company 社)

各2台整備は  
日本初



- セルソーター：細胞の表面付与した蛍光標識抗体を使用し、細胞集団から細胞を分離・回収する。
  - 通常の装置では細胞集団を10種類程度に分離・回収するところ、本装置は約50種類に分離・回収することができる。
  - また、世界で初めて画像解析装置を搭載したセルソーターであり、ウイルスや細菌が感染した細胞の形態変化などを指標とした細胞を分離・回収することができる。
- セルアナライザー：細胞の表面付与した蛍光標識抗体を使用し、細胞集団の特性評価を行う。
  - 通常の装置では細胞集団を10~20程度の特性で分類するところ、本装置は50種類の特性で評価することができる。
  - ウイルス感染細胞や免疫応答が起こった免疫細胞の細胞集団で、どのような質的・量的变化が起こるのかを解析することができる。



S8セルソーターで分離・回収した細胞集団の特性をA5 SEセルアナライザーで解析する、  
反対に、A5 SEで特性を解析した細胞集団をS8で分離・回収することで、相補的相乗的效果を実現。

## 感染症総合研究プラットフォームの形成（先端共用機器整備等）



### マスサイトメーター

**CyTOF XT**  
(Standard Biotools社)

- ・1細胞レベルで高速解析を可能にするフローサイトメーターと、元素の質量を用いて物質を高分解能で解析できる、質量分析装置を融合させたマスサイトメーター。
- ・金属安定同位体が標識された抗体を用いることで、1細胞あたり50個の細胞内外のタンパク質を同時に解析することが可能。

### イメージング マスサイトメーター

**Hyperion Xti**  
(Standard Biotools社)

西日本初導入

国立大初導入



- ・CyTOF XTに、イメージングユニットを接続したイメージングマスサイトメーター。
- ・金属安定同位体が結合した抗体を用いることで、患者の組織検体に存在するタンパク質や遺伝子など40種類以上の分子を同時に定量・画像化することが可能となる。
- ・画像化の分解能は1 μmとヒトの細胞の平均的な大きさである20 μmよりも圧倒的に小さいことから、シングルセルレベルでの解析が可能となり、その結果、感染症の病態解明や治療法開発への活用が期待される。

## 感染症総合研究プラットフォームの形成（先端共用機器整備等）

CiDERの感染症・生体防御研究部門長である竹田教授を室長とした5名の専属スタッフにより、広く内外へ開かれた共用機器フロアを管理運営。

### 共用実験室長

Kiyoshi Takeda  
竹田 潔

大学院医学系研究科教授  
粘膜免疫、免疫疾患、免疫制御 専門



共用実験室全体の  
運営マネジメント

### 共用実験室運営統括

Hideyuki Hara  
原 英之

共用実験室 特任准教授(常勤)  
分子生物学 専門



共用機器管理の  
運営統括

### Mass Spec担当

林 昭夫 特任研究員



### BSL3/2担当

二宮 彰紀 特任助教



### FACS担当

北浦 房子 特任技術職員



### CyTOF担当

石井 利佳 特任技術職員





## 各ステークホルダーとの協働により 感染症研究のハブ拠点を形成し、社会課題解決へ



### 大阪大学・日本財団 感染症センター



#### 大阪大学 ワクチン開発研究拠点

基礎研究成果を応用し、ワクチン開発等、社会実装に繋がる応用・臨床研究を実施



#### 大阪大学 感染症総合教育研究拠点

感染症の診断、治療、予防に関する基盤的基礎研究を多角的に推進

#### オープンラボ

感染症・生体防御研究に資する分野の企業など  
感染症等に関連する学内の研究チームや関連分野の企業との連携を強化するべく、  
新たな入居の受入れに向けて調整中。

### 連携協力・共同研究

#### 国立健康危機管理研究機構 (JIHS) ※2025年4月創設

感染症に係る研究・リスク評価、感染症レファレンス、サーベイランス、臨床人材の育成など

(※前身の国立感染症研究所及び国立国際医療研究センターと本学との包括的連携協力に基づく新たな連携体制を構築予定)

#### 国や自治体など

JIHSやCiDERなどからの情報に基づく感染症リスク情報、感染動向に関するシミュレーション分析等に基づき、感染症対策にかかる政策上の意思決定を実施

#### 国際共同研究ネットワーク





# 2024年度 研究成果報告



# 感染症および免疫学にかかる研究成果（主な成果）



- 【成果】 1】抗体産生細胞の運命を決める仕組みを解明【**予防**】
- 【成果】 2】新型コロナワクチン接種後の抗体産生維持に働くT細胞を同定【**予防**】
- 【成果】 3】脂質ナノ粒子のワクチンアジュvantとしての有用性を実証【**予防**】
- 【成果】 4】アジアのトキソプラズマの全ゲノム構造を高精細に解明【**予防**】
- 【成果】 5】B細胞が適切に選択される仕組みを解明【**予防**】
- 【成果】 6】結核菌とたたかう新たな細胞を発見【**予防・治療**】
- 【成果】 7】ナチュラルキラーT（NKT）細胞を活性化する自己抗原を同定【**予防・治療**】
- 【成果】 8】ヒトの腸内で樹状細胞が異物を感知する仕組みを解明【**予防・治療**】
- 【成果】 9】感染やワクチン接種時における新しいB細胞集団の発見【**予防・治療**】
- 【成果】 10】トキソプラズマやマラリアに共通する治療標的候補を同定【**予防・治療**】
- 【成果】 11】新しい組み換えタンパクワクチンが承認【**予防・治療**】
- 【成果】 12】自己免疫を引き起こさない新たな免疫療法を開発【**治療**】
- 【成果】 13】新型コロナウイルスの感染を抑制する糖質を開発【**治療**】
- 【成果】 14】日本初の革新的mRNA医薬品開発への応用【**治療**】
- 【成果】 15】エンテロウイルスA71が感染時に細胞ストレスを誘導するメカニズムを解明【**治療**】
- 【成果】 16】COVID-19 治療用 多能性幹細胞（ES細胞）由来T細胞製剤の作製に初めて成功【**治療**】
- 【成果】 17】EBウイルスの再活性化による自己免疫疾患発症機構を解明【**治療**】
- 【成果】 18】新手法「scSPOT」により制御性T細胞の機能を解明【**診断・治療**】
- 【成果】 19】下水疫学と数理モデルに基づくインフルエンザA患者数の推定【**診断**】

# 抗体產生細胞の運命を決める仕組みを解明

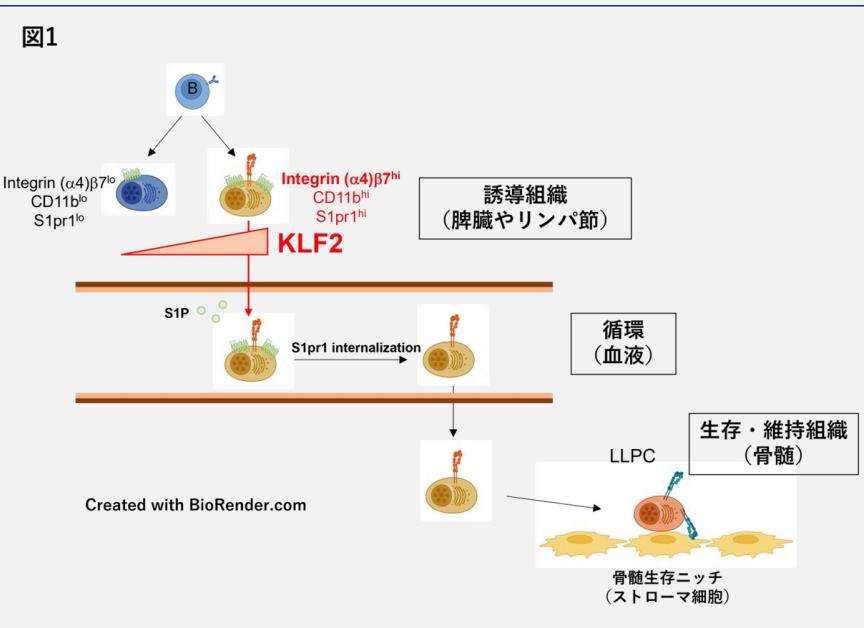


## 研究の背景

ウイルス感染防御の働きをする中和抗体を产生するプラズマ細胞は、数日内にリンパ組織内で死滅してしまう一方、一部が骨髄に移動して長期生存することがわかつっていました。しかしそのようなプラズマ細胞が骨髄へ移動できるのかは明らかにされていませんでした。

## 成果の概要

- ✓ 研究者らは、リンパ組織から骨髄へ移動するプラズマ細胞はインテグリン $\beta 7$ であることを発見しました。
- ✓ また遺伝子の発現を制御する蛋白質である転写因子のKLF2が、骨髄に移動性プラズマ細胞の誕生に必要であることを発見しました。
- ✓ 本研究により、中和抗体を产生するプラズマ細胞が長期生存の場である骨髄へ移動するメカニズムが初めて明らかとなりました。



※本研究は理化学研究所、東京大学との共同研究の成果です。

*J Exp Med.* 2025 222 (5):e20241019 DOI : <https://doi.org/10.1084/jem.20241019>



ポイント

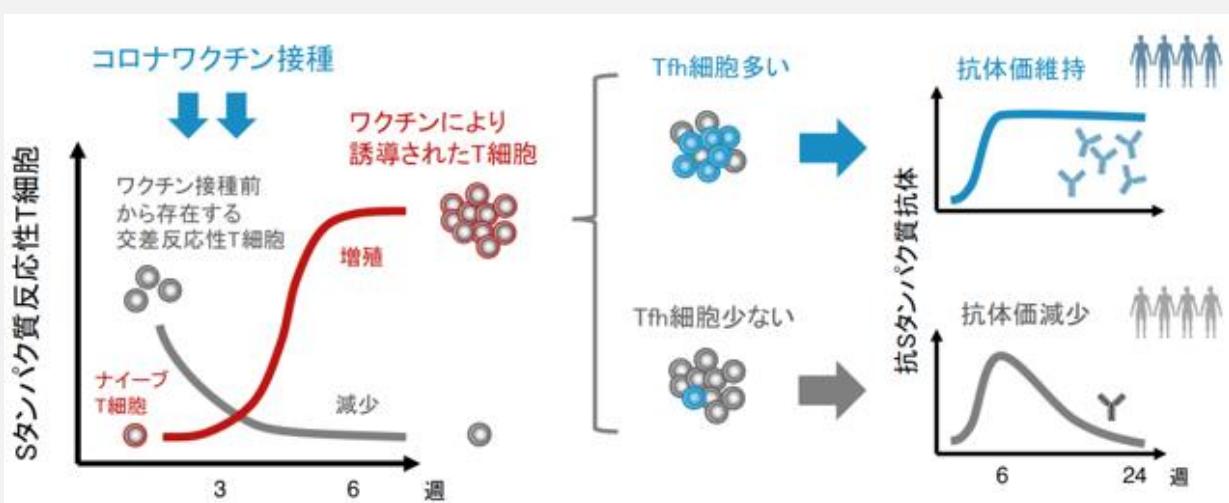
プラズマ細胞を骨髄へ効率よく移動させるワクチンへの応用

## 研究の背景

これまで抗体価の持続におけるT細胞の役割は指摘されていましたが、どのようなT細胞が重要であるかは分かっていませんでした。

## 成果の概要

- ✓ 抗体価の「維持者」と「減少者」のT細胞を比較し、ワクチン接種後の抗体産生維持に働くT細胞は濾胞性ヘルパーT (Tfh) 細胞であることを明らかにしました。
- ✓ このT細胞が認識する抗原エピトープを同定しました。
- ✓ ワクチン接種後のT細胞の特徴を見ることで、抗体価の持続を予測できる可能性があります。



*eLife* 2024 12:RP89999 DOI : org/10.7554/eLife.89999



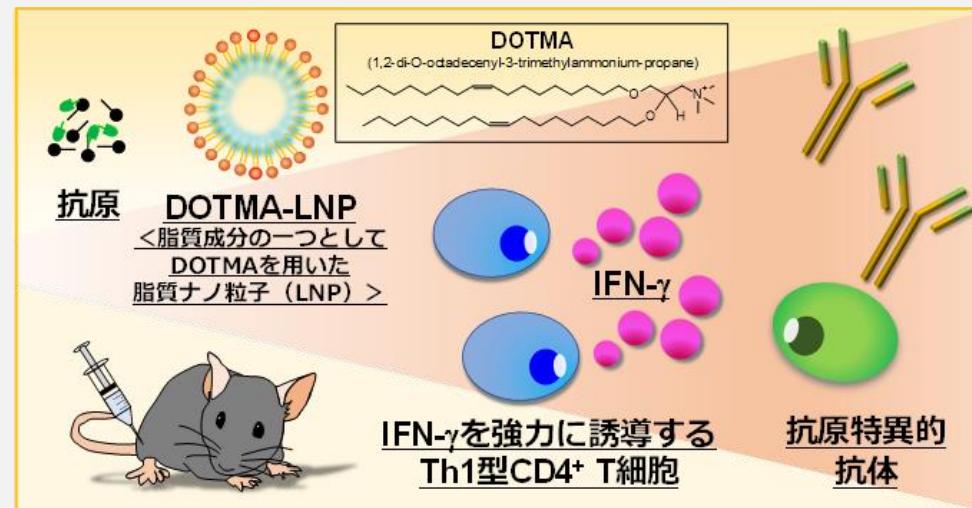
抗体価持続予測や新規ワクチン開発に期待

## 研究の背景

脂質ナノ粒子（LNP）は核酸医薬の送達担体としてだけでなく、mRNAを内包することで新型コロナウイルスワクチンとしても使用されています。近年、LNPはそれ自身が免疫を賦活化する作用（アジュバント活性）を有することが示されていますが、LNPのアジュバントそのものとしての応用は殆どなされていません。

## 成果の概要

✓ 研究者らは様々な組成の脂質ナノ粒子を作製しアジュバント活性を評価したところ、正電荷を帯びた LNPが抗原特異的抗体産生能を有することを見出しました。なかでも、DOTMA-LNPは IFN- $\gamma$ を産生するCD4陽性T細胞を主とした免疫応答も強力に誘導することを明らかにしました。



✓ さらにマウスへのインフルエンザウイルス感染実験においてDOTMA-LNPを用いたワクチンは、ワクチンに使用した抗原と同じウイルスだけでなく、異なる抗原のウイルスへの感染を防御するとともに、副反応である起炎性が低いことが明らかとなりました。

*ACS Nano* 2024 18(26):16589-16609 DOI : 10.1021/acsnano.4c00278

※本研究は帝京大学との共同研究の成果です。



新しいmRNAワクチンの開発に貢献



## 研究の背景

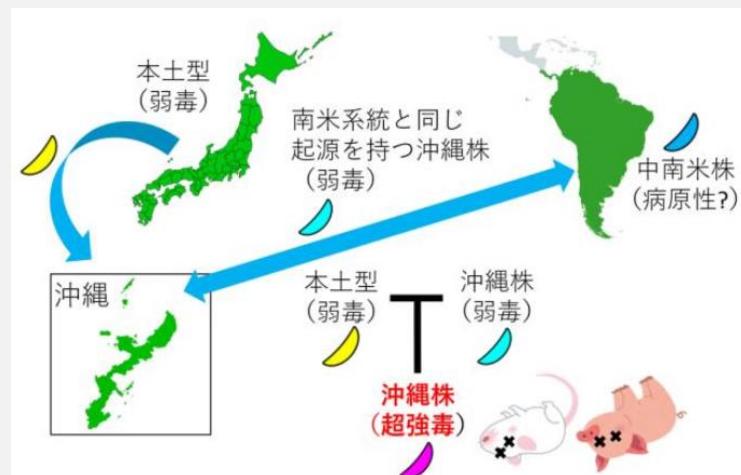
トキソプラズマは免疫機能の低下した患者に致死的な肺炎や脳炎を引き起こしたり、妊娠中の女性において流産や先天性障害の原因となる寄生虫です。世界人口の約30%が感染しているとされていますが、その病原性は地域によって大きく異なります。これまで日本のトキソプラズマに関する詳細なゲノム研究は行われておらず、日本にいるトキソプラズマの危険性やその起源については不明でした。

## 成果の概要

✓ **新型ゲノム解析ツール「POPSICLE」を共同開発：**  
病原体のゲノム構造を直感的に視覚化することで、日本の合計15株のトキソプラズマの全ゲノム構造を高精細に解析することに成功しました。

✓ **日本のトキソプラズマが示す遺伝的リンク：**  
ユーラシア大陸とアメリカ大陸の系統との遺伝的繋がりを発見しました。

✓ **沖縄における新型超強毒株のルーツ：**  
中南米系統と同じルーツを持つ弱毒型株と、日本本土由来とみられる弱毒型株との交雑によって生じ、その病原性が著しく強くなっていることが示唆されました。



*Nat Commun.* 2024 15(1):4278 DOI : 10.1038/s41467-024-47625-6.

※本研究はアメリカ国立アレルギー・感染症研究所（NIAID）他との共同研究の成果です。



トキソプラズマ症の効果的な公衆衛生対策の構築に貢献

# B細胞が適切に選択される仕組みを解明

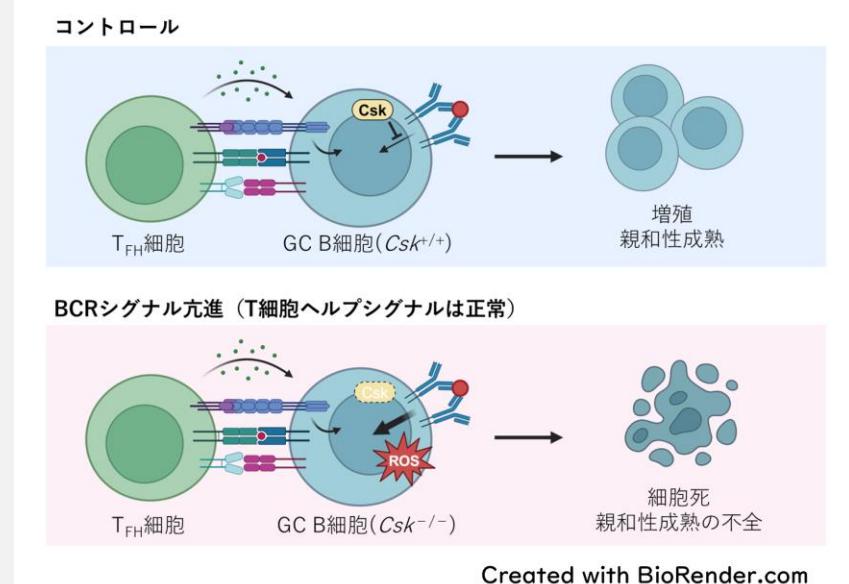


## 研究の背景

B細胞は液性免疫（抗体を中心とした免疫反応）において必須の細胞ですが、どのように増殖するかについてのメカニズムは、未解明な点が多く残されていました。

## 成果の概要

- ✓ 胚中心におけるB細胞選択のメカニズムについて、B細胞受容体からのシグナルの役割を解明しました。
- ✓ CskチロシンキナーゼというB細胞受容体シグナルを負に制御するタンパク質は、胚中心B細胞受容体シグナル制御に重要な役割を担っており、抗体の親和性成熟に必須であることを解明しました。
- ✓ 感染症において、胚中心B細胞が抗体遺伝子に変異を蓄積させ、適切な抗原親和性を持つ抗体を発現する能力を記憶B細胞として保持していくことが、変異ウイルスに対する生体防御能を発揮するために重要であることが分かりました。



*J Exp Med.* 2024;221(7):e20231996 DOI: org/10.1084/jem.20231996

※本研究は東京大学国際高等研究所新世代感染症センターとの共同研究の成果です。



## 抗原に対するB細胞受容体シグナル機構を解明

# 結核菌とたたかう新たな細胞を発見



## 研究の背景

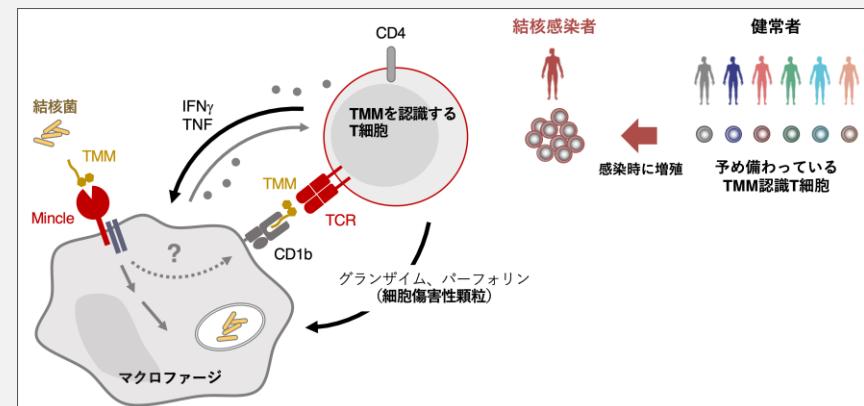
結核菌 (*M. tuberculosis*) は厚い脂質外膜で覆われており、宿主はそれらの特有の脂質を標的とする免疫系を発達させてきました。これまで一部の結核菌脂質を認識するT細胞が存在することは報告されていますが、その分化過程や機能などの全貌はわかつていませんでした。

## 成果の概要

- ✓ 研究者らは、ヒト末梢血単核細胞を結核菌の脂質で刺激するスクリーニング法を用いて解析した結果、結核菌外膜に多く存在する糖脂質であるトレハロースモノミコレート (TMM) を認識する新たな自然免疫型T細胞を発見しました。
- ✓ このT細胞の受容体 (TCR) は特徴的な配列を持ち、人種を問わず広く共有されていることがわかりました。また、このT細胞は結核感染時に増加し、菌の排除に関わっている可能性を見出しました。

*J Clin Invest.* 2024 135(6):e185443  
DOI : org/10.1172/JCI185443

※本研究はハーバード大学他との共同研究の成果です。



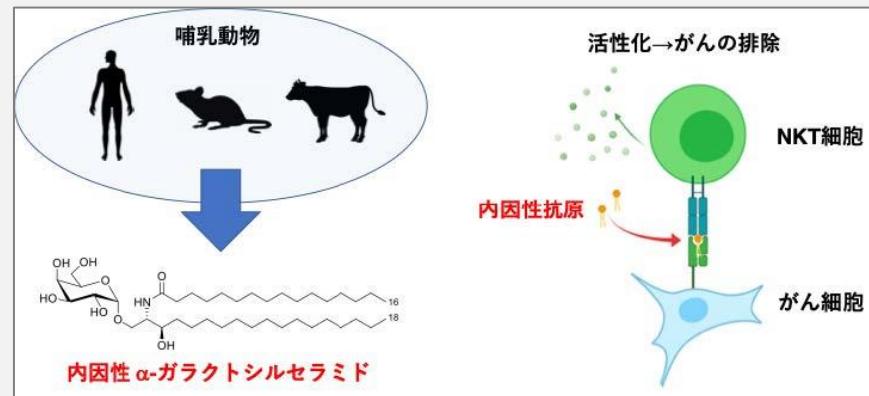
**TMMを介した新しい作用機序のワクチンや治療法への応用**

## 研究の背景

ナチュラルキラーT（NKT）細胞とは、ナチュラルキラー細胞とT細胞の両方の性質を持つ免疫細胞です。NKT細胞はがん細胞を排除することが知られていますが、これらの細胞を活性化する抗原はこれまでわかつていませんでした。

## 成果の概要

- ✓ 研究者らは、新たに開発した高解像度高検出能の超臨界流体クロマトグラフィータンデム質量分析器（SFC/MS/MS）を用い、海洋生物に存在するも哺乳類の体内には存在しないとされていた $\alpha$ -ガラクトシルセラミド ( $\alpha$ -GalCer) が哺乳類の体内にも存在することを明らかにしました。



- ✓ さらに、一部のがん細胞は体内に存在する $\alpha$ -GalCerを抗原として取り込んで提示することで、NKT細胞によって排除されることを示しました。

*J Exp Med.* 2025 222(2):e20240728 DOI : 10.1084/jem.20240728

※本研究は九州大学、岐阜大学との共同研究の成果です。



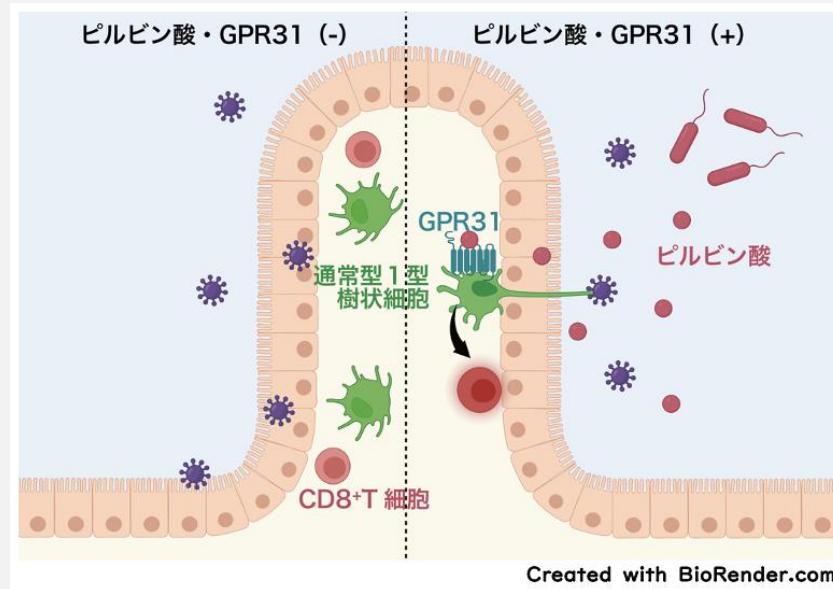
NKT細胞を活性化させる新しい予防・治療法開発へ

## 研究の背景

樹状細胞は腸管へ侵入した異物を最前線で感知する重要な働きを担っていますが、ヒトにおいてどのように樹状細胞が腸管管腔内の異物を感じているのかはこれまでに明らかになっていませんでした。

## 成果の概要

- ✓ 研究者らは1細胞トランск립トーム解析、iPS細胞、腸管オルガノイドなどの新しいヒト細胞解析技術を用いることで、ヒト腸管における上皮間樹状突起形成のメカニズムの解明を行いました。
- ✓ すると、腸内細菌由来のピルビン酸が受容体GPR31を介してヒト腸管の通常型1型樹状細胞を活性化し、これにより樹状突起を腸管の管腔内まで伸ばして異物を感じていることを発見しました。



*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2024 121(44):e2318767121 DOI : 10.1073/pnas.2318767121.

※本研究は兵庫医科大学他との共同研究の成果です。



## ポイント

腸管感染症の予防法開発や、粘膜ワクチンの有効性向上への応用

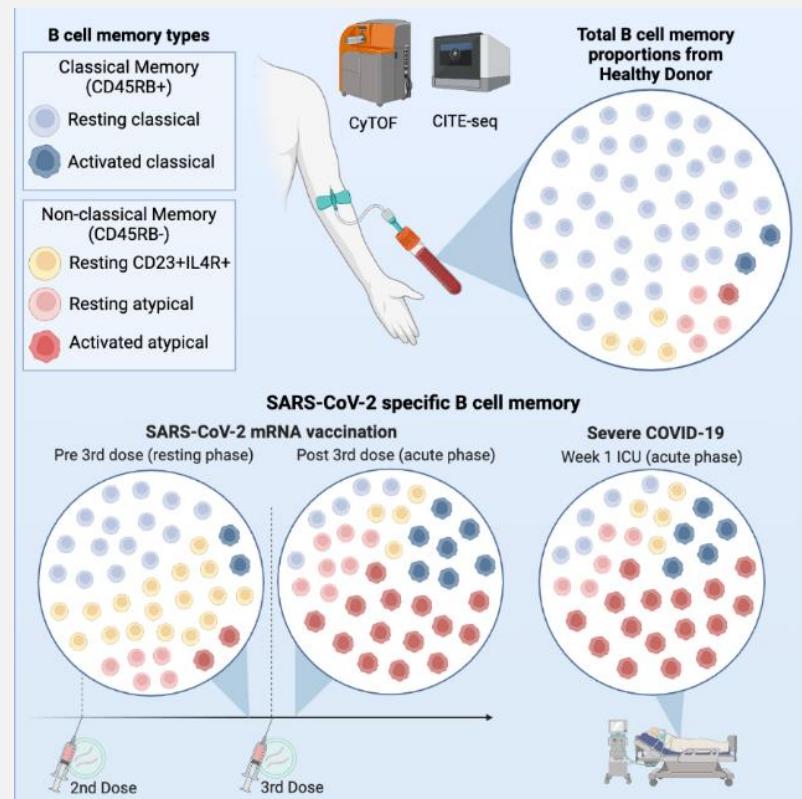
## 研究の背景

病原体の感染やワクチン接種時に誘導され抗体を産生するB細胞にはいくつかの細胞集団があることが知られていますが、それらの最適な分類法やその役割については十分に解明されていませんでした。

## 成果の概要

- ✓ 新型コロナウイルス感染症重症者およびワクチン接種者のB細胞を、マスサイトメトリーとCITE-seqという解析法を組み合わせた、新しい手法を用いて評価しました。いずれにおいてもSARS-CoV-2特異的B細胞の大部分をCD45RB<sup>-</sup>の”非古典的メモリーB細胞”とよばれる集団が形成することを見出しました。
- ✓ 新型コロナウイルス感染症患者およびワクチン接種者の急性期においては活性化した”新たなタイプのメモリーB細胞”が多数を占めるのに対し、慢性期では急性期のものとは異なる”新たなタイプのメモリーB細胞”が多数であることが明らかになりました。

*Nat Commun.* 2024 15(1):6811  
DOI : 10.1038/s41467-024-50997-4.



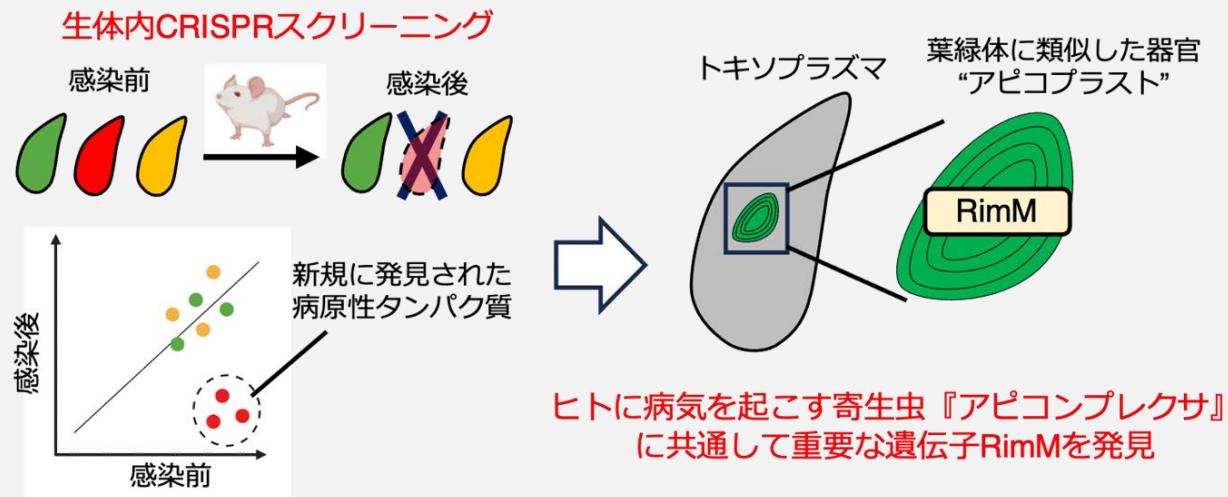
抗ウイルス応答に寄与する新たなB細胞集団を発見

## 研究の背景

トキソプラズマ原虫はマラリア原虫などと同じグループに属し、新生児や免疫不全患者に致死的な感染症を引き起こす寄生虫です。トキソプラズマ原虫は約8000個以上の遺伝子を持っていますが、その多くは機能不明であり、どの遺伝子がヒトに病気を起こすのに重要なのかはよくわかつていませんでした。

## 成果の概要

- ✓ 遺伝子を操作する生体内CRISPRスクリーニング技術を用い、約600個のトキソプラズマ遺伝子の中から病原性を発現するために必須の遺伝子を多数同定することに成功しました。



- ✓ その中でもトキソプラズマ原虫やマラリア原虫に共通しているRimM遺伝子に着目し、それが病原体の生存に必須であることを証明しました。

*mBio* 2024 15(9):e0172824 DOI : 10.1128/mbio.01728-24.



マラリアに対する新規治療法・ワクチン開発に貢献



## 研究の背景

新型コロナウイルスに対するmRNAワクチンが世界中で使用されていますが、副反応の強さや長期の安全性が課題です。一方で、組み換えタンパク技術を用いたワクチンはこれまで広く使用されており、有効性や長期の安全性が実証されていますが、ワクチン投与前後における体内のT細胞の反応を詳細に解析されていません。CiDERは臨床試験の解析を担当しました。

## 成果の概要

**Analysis of T cell diversity and clonality by single-cell sequencing and epitope mapping in phase 1/2 priming and booster study of COVID-19 vaccine S-268019-b**

\*Naomi M Seki<sup>1</sup>, Xiuyuan Lu<sup>2</sup>, Masaya Fujitani<sup>1</sup>, Yujiro Kidani<sup>1</sup>, Satoru Ishida<sup>1</sup>, Risa Yokokawa<sup>3</sup>,  
Takuhiro Sonoyama<sup>4</sup>, Mari Ariyasu<sup>3</sup>, Shinya Omoto<sup>1</sup>, Sho Yamasaki<sup>2</sup>

1. Laboratory for Bio-Drug Discovery, Biopharmaceutical Research Division, Shionogi & Co., Ltd., Osaka, Japan, 2. Laboratory of Molecular Immunology, Immunology Frontier Research Center, Osaka University, Osaka, Japan, 3. Project Management Department, Drug Development and Regulatory Science Division, Shionogi & Co., Ltd., Osaka, Japan, 4. Medical Science Department, Drug Development and Regulatory Science Division, Shionogi & Co., Ltd., Osaka, Japan



SHIONOGI

- ✓ 塩野義製薬との共同研究で、新型コロナウイルスに対する組み換えタンパクワクチンS-268019-bの臨床試験におけるヒト末梢血中T細胞を詳細に解析しました。
- ✓ その結果、S-268019-bの投与によってワクチンのブースター投与半年後もT細胞受容体の特性が維持されていることがわかりました。

*Front Immunol.* 2025 16:1550279



ポイント

「COVID-19に対する予防ワクチン」として国内製造販売承認取得

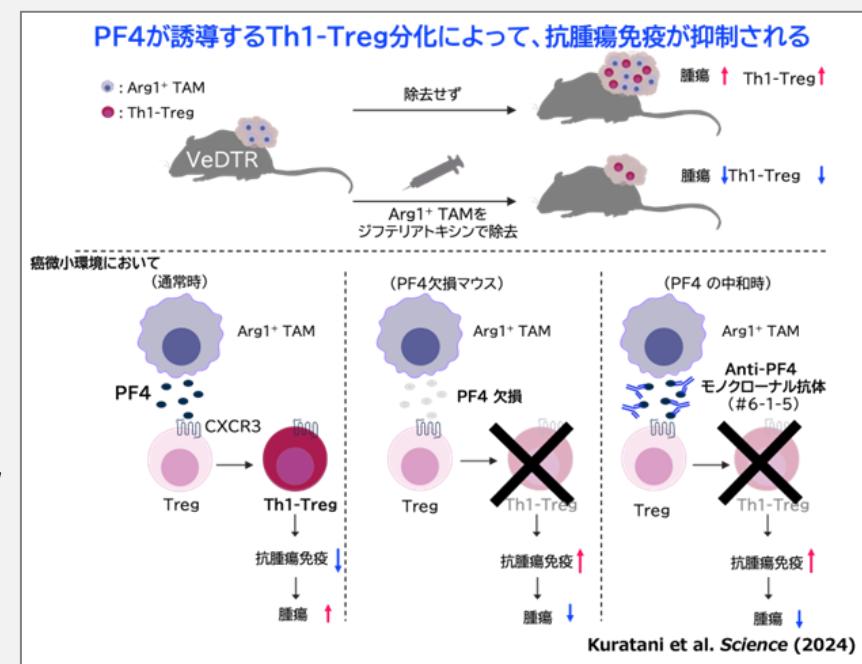
## 研究の背景

制御性 T 細胞 (Treg) は免疫恒常性の維持と自己免疫の抑制に重要な役割を果たしています。その中でも Th1 型 Treg (Th1-Treg) は腫瘍組織に多く蓄積して、がん免疫を抑制するとされています。一方、マクロファージは自然免疫細胞の一種で病原体に対する宿主免疫応答に重要ですが、腫瘍内にも高度に蓄積することが分かっており、これらは腫瘍随伴マクロファージ (TAM) と呼ばれています。腫瘍内の Th1-Treg の蓄積に TAM が関与していると考えられていますが、その分子メカニズムは解明されていません。

## 成果の概要

- ✓ 研究者らは、TAM が腫瘍内の Th1-Treg の蓄積に関するのかを正確に評価できるマウスの実験系を構築し解析したところ、TAM が産生するケモカイン (PF4) が、Treg から Th1-Treg を誘導し、病変部に集積して炎症を抑制することで、がん免疫を抑制し腫瘍の増殖につながっていることを明らかにしました。
- ✓ さらに、PF4 を中和する抗体を投与することで、がん免疫を活性化し、かつ自己免疫を起こさずに腫瘍の増殖を抑制できることを見いだされました。

*Science* 2024 386(6724):eadn8608  
DOI : 10.1126/science.adn8608



PF4を標的とした安全性の高い新たな治療法の開発へ

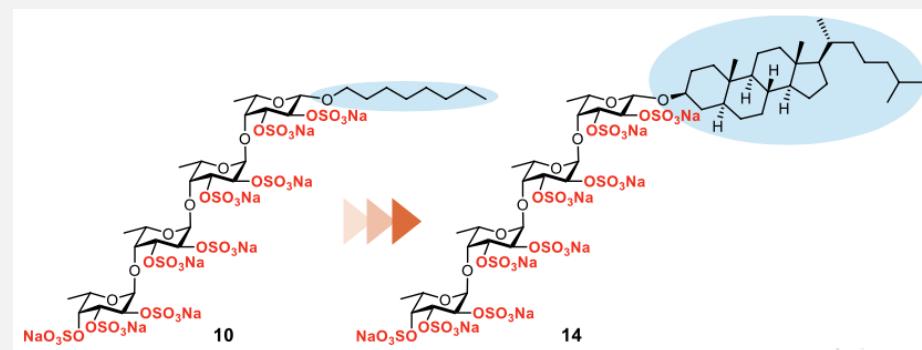


## 研究の背景

これまでに海藻のぬめり成分などに含まれる硫酸化多糖フコイダンが、SARS-CoV-2の感染阻害活性を発現することが報告されていましたが、天然より得られるフコイダンは単離・精製方法によって糖鎖構造や分子量が不均一になってしまい、詳細な構造活性相関はいまだ明らかにされていませんでした。

## 成果の概要

- ✓ 研究者らは、これまでにSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に対して結合活性が高い種々異なる13種類のフコイダン類縁体を化学合成していました。本研究では、これらの類縁体をもとにした新規類縁体が、スパイクタンパク質に対して高い結合活性を発現することを明らかにしました。
- ✓ さらに、本類縁体はCOVID-19の重症度と相関して発現レベルが上昇するヘパラナーゼの活性も阻害すること、本類縁体がCOVID-19パンデミック発生当初の武漢株だけでなくオミクロン株BA.2及びBA.5といった変異株の感染も抑制することを見出しました。



様々なSARS-CoV-2変異株に有効な新たな治療薬の開発へ

# 日本初の革新的mRNA医薬品開発への応用



## 研究の背景

脂質ナノ粒子（LNP）を用いたmRNAは新型コロナウイルスワクチンとして使用されていますが、投与部位に炎症を引き起こすため、病気の治療を目的としたmRNAの投与には適していませんでした。

## 成果の概要

- ✓ 研究者らは、まずナノミセル mRNAキャリアとよばれる、周囲を親水性ポリマーの外郭で覆われた粒子の内部に薬物や核酸分子を封じ込めることができる独自の技術を開発しました。
- ✓ このナノミセルmRNAキャリアをハイドロダイナミクス(HLV)法とよばれる組織傷害を起こさずに比較的大量の薬液を投与できる手法を用いてマウスに投与しました。本研究ではナノミセルmRNAキャリアの薬剤としての有効性を確認するため、筋ジストロフィー モデルマウスを用いたところ、本モデルマウスの治療に成功しました。

*Adv Sci (Weinh).* 2025 e2409065 DOI : 10.1002/advs.202409065

※本研究は東京科学大学、国立精神・神経医療研究センター、札幌医科大学の共同研究の成果です。



感染症をはじめとする多くの疾患へ創薬展開

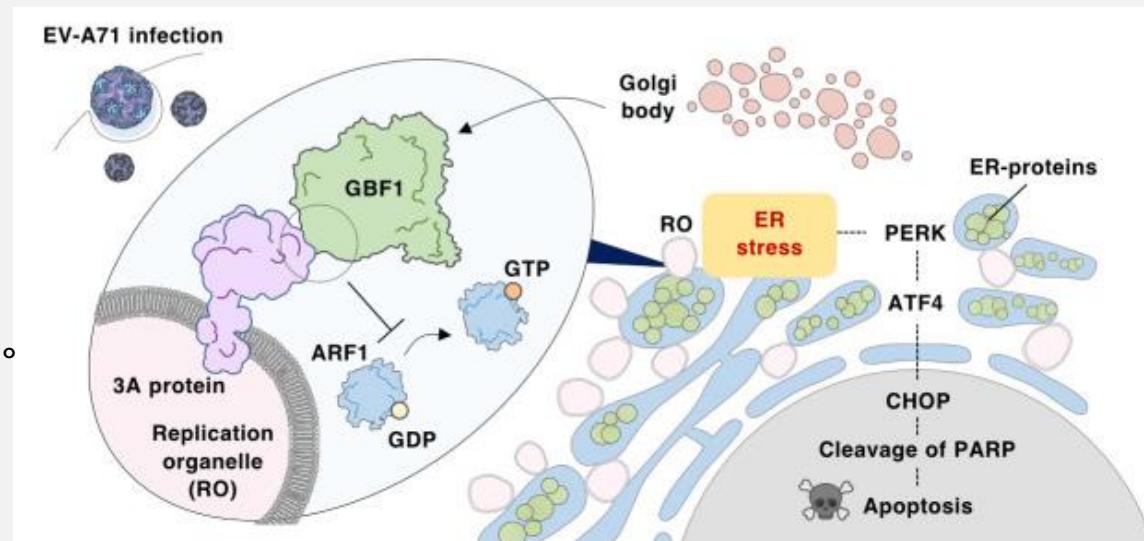
# エンテロウイルスA71が 感染時に細胞ストレスを誘導するメカニズムを解明

## 研究の背景

エンテロウイルス属は多様なウイルスから構成され、ポリオや心筋炎、髄膜炎など様々な疾患を引き起こします。なかでも手足口病を引き起こすエンテロウイルスA71（EV-A71）はときに中枢神経に重篤な病態を誘導することが知られており、日本を含む東南アジアで大規模な流行を繰り返していますが、ウイルス感染時の分子メカニズムの詳細は不明でした。

## 成果の概要

- ✓ 研究者らは、EV-A71が細胞内のGBF1と呼ばれるタンパク質の機能を改変することで小胞体がストレス状態となり、細胞死が誘導されることを見出しました。また、この仕組みはEV-A71に限らず、ヒトに重篤な疾患を惹起する様々なエンテロウイルス属に共通していることを明らかにしました。



**様々なエンテロウイルス感染症に対する治療法の開発へ発展**



## 研究の背景

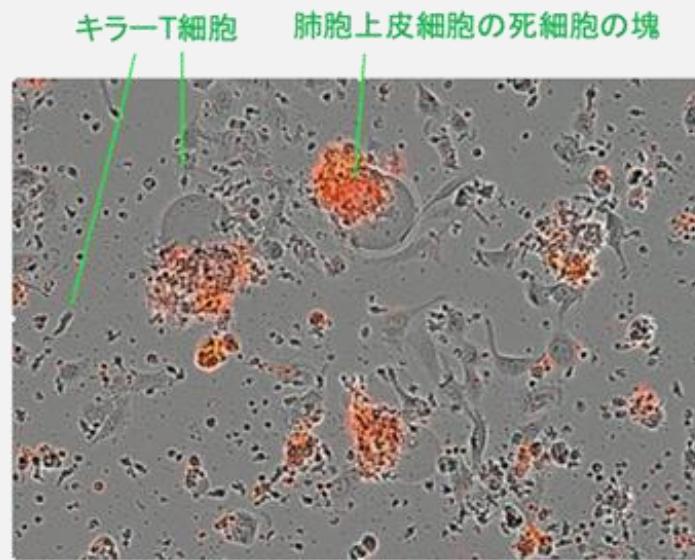
これまで新型コロナウイルス感染症においていくつかの抗ウイルス薬が開発されていますが、変異株に対して効果が減弱するなど様々な課題があります。

## 成果の概要

- ✓ 京都大学他との共同研究で、遺伝子改変ES細胞に新型コロナウイルス特異的TCR遺伝子を導入し、COVID-19治療用T細胞製剤の作成に成功しました。現在藤田医科大学で本製剤を用いた臨床試験が計画されています。
- ✓ CiDERは新型コロナウイルス特異的 TCR 遺伝子のクローニングを担当し、このたび特許出願（京都大学他との共願）を行いました。

出願日：2024年7月19日

出願人：京都大学、大阪大学、藤田医科大学、国立成育医療センター



T細胞製剤が感染細胞を殺傷している図



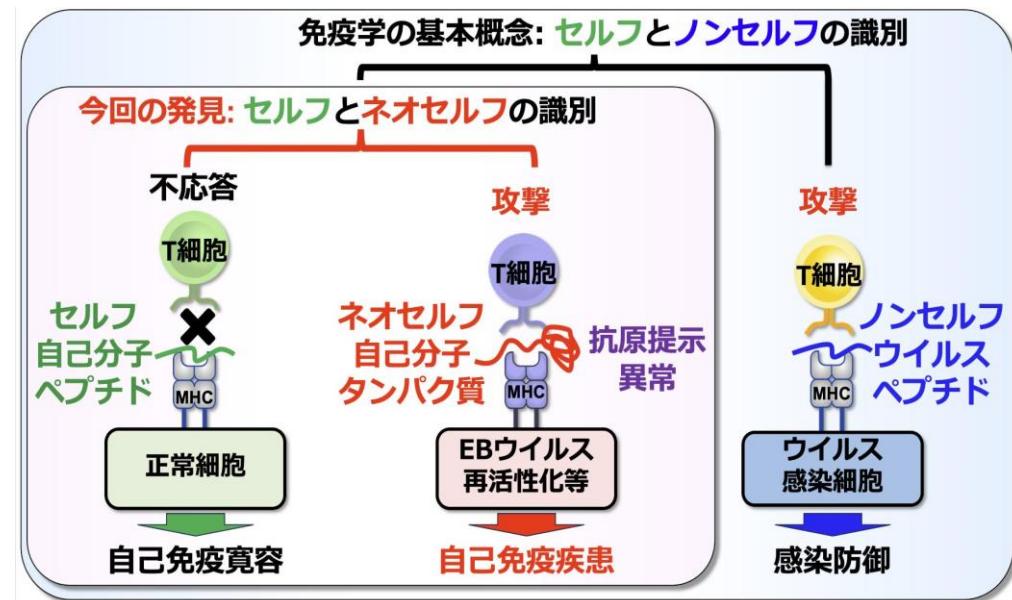
## COVID-19に対するES細胞由來T細胞を開発し特許出願

## 研究の背景

ウイルス等を排除する免疫細胞が、自己免疫疾患ではなぜ自己の組織や細胞を攻撃してしまうかが長年の謎でした。

## 成果の概要

- ✓ 免疫の司令塔であるT細胞が、異常な自己抗原であるネオセルフを非自己（ノンセルフ）として認識して自己の組織を攻撃してしまうことが、自己免疫疾患の原因であることを明らかにしました。
- ✓ ほとんどの成人に持続感染しているEBウィルスの再活性化によってMHCの機能異常が引き起こされた結果、ネオセルフが生じてSLE患者さんの自己応答性T細胞を活性化することが明らかになり、持続感染ウイルスの再活性化による自己免疫疾患の発症機構が判明しました。



本研究によりT細胞がセルフとネオセルフを識別し、その識別能が自己免疫疾患の原因になっていることが明らかになった。

Cell 2024 187(21):6071-6087.e20 DOI : 10.1016/j.cell.2024.08.025.



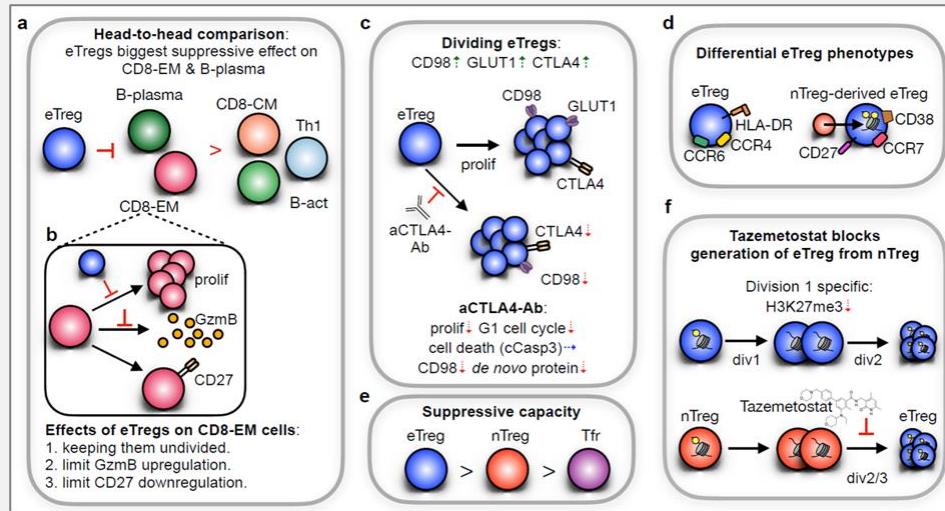
自己免疫疾患の原因を標的とした新規治療法へ応用

## 研究の背景

制御性T細胞（Treg）は、免疫細胞が自己組織を攻撃するのを防ぎ、感染症やがんに対する防御機能を維持させることで免疫システムの安定を保つ重要な細胞です。体内でのTregの機能を解析するにあたり、従来の研究方法では一度に多数の細胞タイプを観察することはできませんでした。

## 成果の概要

- ✓ 研究者らは、免疫細胞上の52種類のマーカーを同時に観察可能な新手法、「scSPOT」を開発しました。この手法を用い、Tregが複数のメカニズムを通じてCD8エフェクターメモリーT細胞に最も強く影響することを明らかにしました。
- ✓ さらに、抗がん剤であるイピリムマブとタゼメトスタットが異なる種類のTregに作用することで機能すること、重症のCOVID-19患者でバイオマーカーとなるTregサブタイプを明らかにしました。



*Nat Commun.* 2025 16(1):1325  
DOI: doi.org/10.1038/s41467-024-55746-1



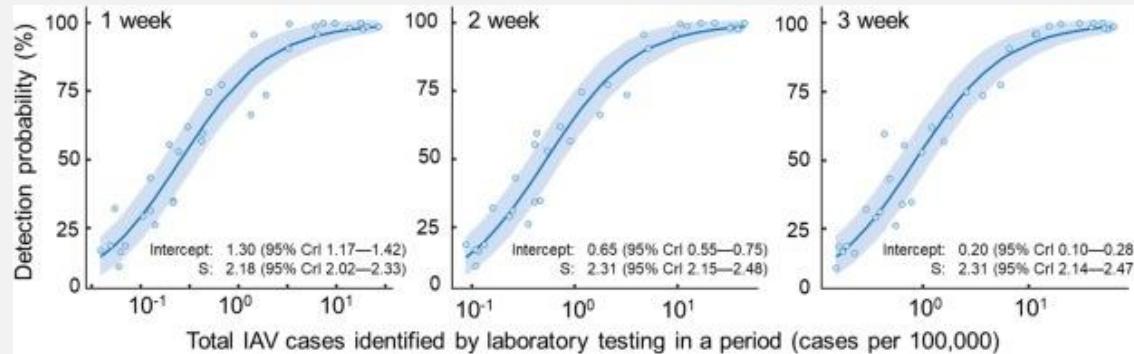
## scSPOT法を用いた新規治療法・バイオマーカー開発

## 研究の背景

新型コロナウイルスのパンデミックにおいて、下水中に含まれる微量なSARS-CoV-2を検出し、患者発生数を予測する研究が注目されています。インフルエンザは公衆衛生上、重要な感染症のひとつですが、下水疫学をもとにした患者数の予測は十分な検証がなされていません。

## 成果の概要

- ✓ 研究者らはこれまでにも東京オリンピック・パラリンピック選手村における下水中の新型コロナウイルス量と陽性者数との関連を明らかにしてきました。
- ✓ 本研究ではアメリカの4つの州で2022-23年のインフルエンザシーズン中に採取した下水サンプルと臨床データに数理モデルを適用し、下水中のインフルエンザウイルス濃度と患者発生数から、実際よりも0-2日早く患者数を予測することに成功しました。



*Environ Int.* 2025 195:109218 DOI : org/10.1016/j.envint.2024.109218

※本研究は東京大学・アリゾナ大学との共同研究の成果です。



ポイント

将来起こりうるパンデミックにおける患者発生数早期予測への応用