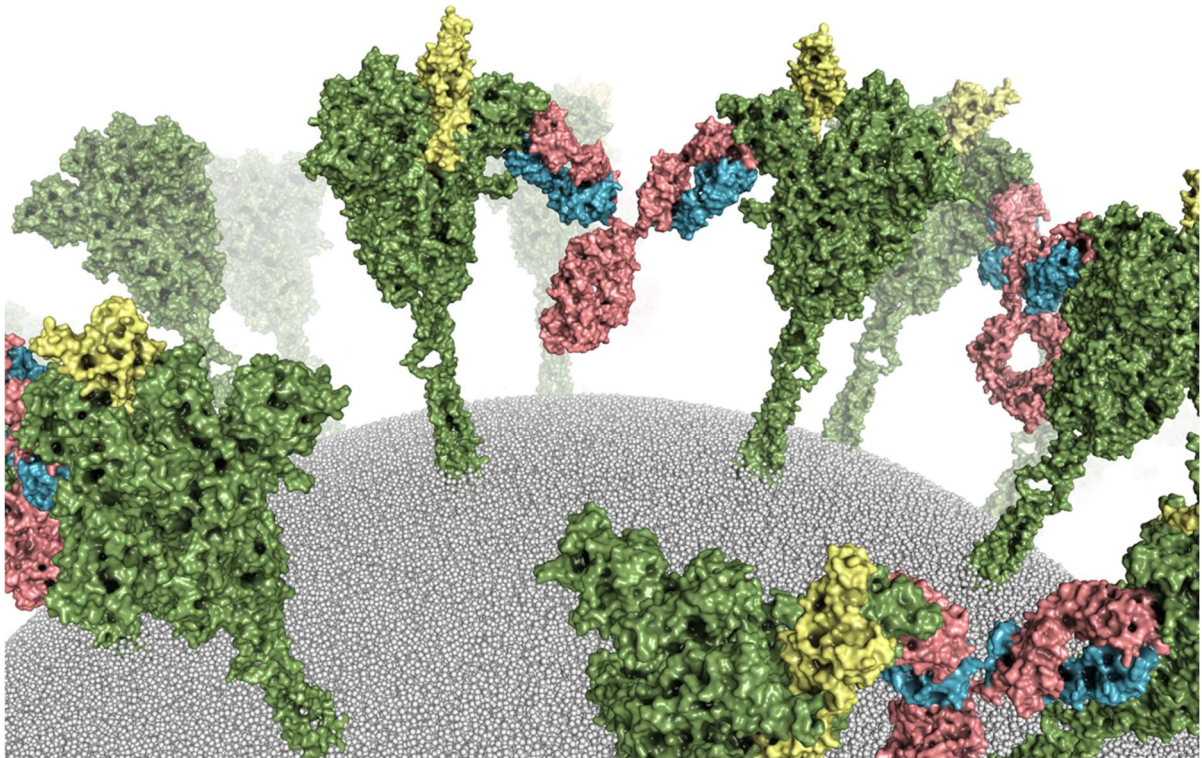


# 千里ライフサイエンスセミナーT3



## 感染症における免疫制御機構

### 講演要旨集



コーディネーター :

荒瀬 尚 大阪大学微生物病研究所 免疫化学分野 教授

姜 秀辰 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫機能統御学 准教授

日時 : 2022年9月20日(火) 10:30 ~ 16:20

会場 : 千里ライフサイエンスセンタービル5F

山村雄一記念ライフホール (WEB配信併用)

主催 : 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

後援 : バイオコミュニティ関西

---

表紙の図：

新型コロナウイルスのスパイクタンパク質（緑）に  
感染増強抗体（赤と水色）が結合

【大阪大学 Li Songling 准教授、Daron Standley 教授 提供】

---

# プログラム

10:30~10:35

開会の挨拶 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団 理事長 審良 静男

10:35~10:50

はじめに 大阪大学微生物病研究所 免疫化学分野 教授 荒瀬 尚

10:50~11:30

**演題1** 感染症における宿主病原体相互作用 ..... 4  
大阪大学微生物病研究所 免疫化学分野 教授 荒瀬 尚

11:30~12:10

**演題2** 変異するウイルスに対抗する抗体の適応戦略 ..... 8  
国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター センター長 高橋 宜聖

12:10~13:20

昼 食

13:20~14:00

**演題3** 宿主 RNA 結合タンパク質によるウイルス感染免疫応答と制御 ..... 14  
京都大学大学院医学研究科 医学専攻分子生体統御学講座 医化学分野 教授 竹内 理

14:00~14:40

**演題4** 感染症による免疫応答の暴走：血管障害の病態機構と新たな治療法について ..... 18  
大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫機能統御学 准教授 姜 秀辰

14:40~14:50

休 憩

14:50~15:30

**演題5** ワクチンから生まれる基礎研究；異所性核酸による免疫制御機構 ..... 22  
東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ワクチン科学分野 教授 石井 健

15:30~16:10

**演題6** 新型コロナウイルスの進化 ..... 27  
東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 システムウイルス学分野 教授 佐藤 佳

16:10~16:20

おわりに 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫機能統御学 准教授 姜 秀辰

※ 記載の時間は質疑応答を含みます。ご注意ください。

座長：荒瀬 尚 教授（演題3、4、5） 姜 秀辰 准教授（演題1、2、6）

## はじめに

大阪大学微生物病研究所 免疫化学分野 教授

あらせ ひさし  
荒瀬 尚

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫機能統御学 准教授

かん すじん  
姜 秀辰

免疫システムはウイルス等の病原体に対する生体防御システムであり、病原体と共に進化してきたと考えられる。従って、感染症における免疫応答の解明は、免疫を理解する上でも病原体を理解する上でも重要である。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）においても、ウイルスがさまざまな臓器に致命的な傷害を引き起こしたり、免疫応答から逃避したりすることが明らかになってきた。このようなパンデミックを引き起こすウイルス感染症に対して、効果的なワクチン開発や適切な治療法を確立することは、ウイルス感染症の制御に重要である。本セミナーでは、ウイルス感染症の制御を目指している第一線の研究者が、新型コロナウイルスをはじめとしたウイルスの進化やウイルス感染症の病態・治療法、及びワクチン開発研究について、最新の知見を紹介する。

..... MEMO .....

# 感染症における宿主病原体相互作用

大阪大学微生物病研究所 免疫化学分野 教授

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫化学研究室 教授

あらせ ひさし  
荒瀬 尚

## 勤務先

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 免疫化学研究室

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-1

## 学歴・職歴

1990年	北海道大学医学部卒業
1994年	北海道大学大学院医学研究科博士課程修了 医学博士
1994年	千葉大学医学部附属高次機能制御研究センター 助手
2000年	カリフォルニア大学サンフランシスコ校 研究員
2002年	千葉大学医学部大学院医学研究科 助教授
2004年	大阪大学微生物病研究所 助教授
2006年～現在	大阪大学微生物病研究所 教授
2007年～現在	大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 教授
2019年～現在	大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 副拠点長

学位 医学博士

## 受賞歴

第14回（2011年度）日本免疫学会賞  
平成25年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞（研究部門）  
第63回（2020年度）野口英世記念医学賞  
第58回（2021年度）ベルツ賞1等賞

所属学会 日本免疫学会、日本ウイルス学会、日本癌学会

専門分野 免疫学・微生物学

## 主な著書

1. Liu Y, Soh WT, Kishikawa J, Hirose M, Nakayama EE, Li S, Sasai M, Suzuki T, Tada A, Arakawa A, Matsuoka S, Akamatsu K, Matsuda M, Ono C, Torii S, Kishida K, Jin H, Nakai W, Arase N, Nakagawa A, Matsumoto M, Nakazaki Y, Shindo Y, Kohyama M, Tomii K, Ohmura K, Ohshima S, Okamoto T, Yamamoto M, Nakagami H, Matsuura Y, Nakagawa A, Kato T, Okada M, Standley DM, Shioda T, Arase H: An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies. *Cell* 184:3452-3466 2021.
2. Saito F, Hirayasu K, Satoh T, Wang CW, Lusingu J, Arimori T, Shida K, Palacpac NMQ, Itagaki S, Iwanaga S, Takashima E, Tsuboi T, Kohyama M, Suenaga T, Colonna M, Takagi J, Lavstsen T, Horii T, Arase H: Immune evasion of *Plasmodium falciparum* by RIFIN via inhibitory receptors. *Nature* 552:101-105. 2017.
3. Hirayasu K, Saito F, Suenaga T, Shida K, Arase N, Oikawa K, Yamaoka T, Murota H, Chibana H, Nakagawa I, Kubori T, Nagai H, Nakamaru Y, Katayama I, Colonna M, Arase H: Microbially cleaved immunoglobulins are sensed by the innate immune receptor LILRA2. *Nature Microbiology* 1: 6054. 2016.
4. Satoh T, Arai J, Suenaga T, Wang J, Kogure A, Uehori J, Arase N, Shiratori I, Tanaka S, Kawaguchi Y, Spear PG, Lanier LL and Arase H: PILR $\alpha$  is a herpes simplex virus-1 entry co-receptor that associates with glycoprotein B. *Cell* 132:935-944, 2008.
5. Arase H, Mocarski, E.S., Campbell, A.E., Hill, A.B., Lanier, L.L. Direct recognition of cytomegalovirus by activating and inhibitory NK cell receptors. *Science* 296:1323-1326. 2002.

## 要 旨

免疫機構は感染症と共に進化してきた生体防御システムである。従って、感染症を理解する上でも、病原体を理解する上でも、宿主と病原体との相互作用の解明が重要である。特に、病原体の免疫逃避機構は感染症を理解するために非常に重要である。

新型コロナウイルス感染症は重大な感染症を引き起こす病原体である。新型コロナウイルスは、スパイクタンパク質の受容体結合部位(RBD)が宿主細胞の発現している ACE2 に結合することで細胞に感染する。従って、RBD に対する抗体は中和抗体として感染防御に重要な機能を担っているが、ウイルスは RBD に多くの変異を獲得することで、中和抗体から逃避している。

一方、RBD に隣接する領域として、N 末領域(NTD)が存在するが、NTD の機能はこれまで十分に明らかでなかった。そこで、NTD の機能について解析すると、NTD は L-SIGN や DC-SIGN といった細胞表面分子に結合し、それらを発現している細胞に高い感染性を示すことが判明した。また、NTD に対する抗体の中には、新型コロナウイルスの感染性を高める抗体が存在することが判明し、抗体を利用したウイルスの免疫逃避戦略の一つと考えられた。

このように、新型コロナウイルスの感染には、RBD と ACE2 との相互作用ばかりでなく、NTD と宿主分子との相互作用も新型コロナウイルスの感染に大きな影響を持っていると考えられる。実際、最近の変異株では RBD だけでなく、NTD にも多くの変異を獲得していることから、新型コロナウイルス感染症を理解するには、RBD だけでなく NTD と相互作用する分子の解明が重要であると考えられる。



..... MEMO .....

# 変異するウイルスに対抗する抗体の適応戦略

国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター センター長

たかはし よしまさ  
高橋 宜聖

## 勤務先

国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター

〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1

## 学歴・職歴

- 1991年 東京大学農学部農芸化学科卒業
- 1996年 東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学 博士課程修了
- 1996年 メリーランド大学博士号研究員
- 1998年 国立感染症研究所免疫部 研究員
- 2001年 国立感染症研究所免疫部 主任研究官
- 2007年 理化学研究所統合生命医科学研究センター客員研究員（兼任）
- 2010年 国立感染症研究所免疫部 第四室長
- 2018年 国立感染症研究所免疫部 免疫部長
- 2018年 大阪大学免疫学フロンティア研究センター招へい教授（兼任）
- 2018年 早稲田大学理工学術院客員教授（兼任）
- 2018年 筑波大学医学医療系教授（兼任）
- 2021年 東京理科大学生命医科学研究センター客員教授（兼任）
- 2021年 国立感染症研究所治療薬・ワクチン開発研究センター センター長

学位 農学博士

## 受賞歴

- 2006年 日本農芸化学奨励賞
- 第45回（2020年度）多ヶ谷勇記念ワクチン研究イスクラ奨励賞

所属学会 日本免疫学会（評議員）、日本ワクチン学会、日本ウイルス学会、  
日本食品免疫学会（幹事） など

専門分野 感染免疫学、ワクチン学

#### 主な最近の論文

1. Takano T, Morikawa M, Adachi Y, Kabasawa Y, Sax N, Moriyama S, Sun L, Isogawa M, Nishiyama A, Onodera T, Terahara K, Tonouchi K, Nishimura M, Tomii K, Yamashita K, Matsumura T, Shinkai M, [Takahashi Y](#). Distinct Immune Cell Dynamics Correlate with the Immunogenicity and Reactogenicity of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *Cell Rep Med.*, in press.
2. Kotaki R, Adachi Y, Moriyama S, Onodera T, Fukushi S, Nagakura T, Tonouchi K, Terahara K, Sun L, Takano T, Nishiyama A, Shinkai M, Oba K, Nakamura-Uchiyama F, Shimizu H, Suzuki T, Matsumura T, Isogawa M, [Takahashi Y](#). SARS-CoV-2 Omicron-neutralizing memory B cells are elicited by two doses of BNT162b2 mRNA vaccine. *Sci Immunol.* 2022 Apr 22;7(70):eabn8590.
3. Onodera T, Kita S, Adachi Y, Moriyama S, Sato A, Nomura T, Sakakibara S, Inoue T, Tadokoro T, Anraku Y, Yumoto K, Tian C, Fukuhara H, Sasaki M, Orba Y, Shiwa N, Iwata N, Nagata N, Suzuki T, Sasaki J, Sekizuka T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Satofuka H, Kazuki Y, Oshimura M, Kurosaki T, Kuroda M, Matsuura Y, Suzuki T, Sawa H, Hashiguchi T, Maenaka K, [Takahashi Y](#). A SARS-CoV-2 antibody broadly neutralizes SARS-related coronaviruses and variants by coordinated recognition of a virus-vulnerable site. *Immunity.* 2021 Oct 12;54(10):2385-2398.e10.
4. Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Yamada S, Kinoshita H, Nojima K, Kanno T, Tobiume M, Ishijima K, Kuroda Y, Eunsil P, Onodera T, Matsumura T, Takano T, Terahara K, Isogawa M, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa, Shinkai M, Tachikawa N, Nakamura S, Okai T, Okuma K, Matano T, Fujimoto T, Maeda K, Ohnishi M, Wakita T, Suzuki T, [Takahashi Y](#). Temporal Maturation of Neutralizing Antibodies in COVID-19 Convalescent Individuals Improves Potency and Breadth to Circulating SARS-CoV-2 Variants. *Immunity.* 2021 Aug 10;54(8):1841-1852.e4.
5. Miyauchi K, Adachi Y, Tonouchi K, Yajima T, Harada Y, Fukuyama H, Deno S, Iwakura Y, Yoshimura A, Hasegawa H, Yugi K, Fujii SI, Ohara O, [Takahashi Y](#), Kubo M. Influenza virus infection expands the breadth of antibody responses through IL-4 signalling in B cells. *Nat Commun.* 2021 Jun 18;12(1):3789.
6. Iwabuchi R, Ide K, Terahara K, Wagatsuma R, Iwaki R, Matsunaga H, Tsunetsugu-Yokota Y, Takeyama H, [Takahashi Y](#). Development of an Inflammatory CD14<sup>+</sup> Dendritic Cell Subset in Humanized Mice. *Front Immunol.* 2021 Mar 15;12:643040.
7. Tonouchi K, Adachi Y, Moriyama S, Sano K, Tabata K, Ide K, Takeyama H, Suzuki T, [Takahashi Y](#). Stereotyped IgGs to cryptic influenza hemagglutinin epitope confer cross-group specificity and Fc-dependent protection. *Int Immunol.* 2020 Sep 8;32(9):613-621.
8. Onodera T, Hashi K, Shuka RK, Miki M, Takai-Todaka R, Fujimoto A, Kuraoka M, Miyoshi T, Kobayashi K, Hasegawa H, Ato M, Kelsoe G, Katayama K, [Takahashi Y](#). Immune focusing properties of virus-like particle improve protective IgA responses. *J Immunol.* 2019 Nov 8. pii: ji1900481. doi: 10.4049/jimmunol.1900481.
9. Adachi Y, Nithichanon A, Tonouchi K, Kuraoka M, Watanabe A, Shinnakasu R, Asanuma H, Ainai A, Yamamoto T, Ishii KJ, Hasegawa H, Lertmemongkolchai G, Kurosaki T, Ato M, Kelsoe G, [Takahashi Y](#). Exposure of an occluded hemagglutinin epitope drives selection of a class of cross-protective influenza antibodies. *Nat Commun.* 2019 Aug 28;10(1):3883.

10. Watanabe A, McCarthy KR, Kuraoka M, Schmidt AG, Adachi Y, Onodera T, Tonouchi K, Caradonna TM, Bajic G, Song S, McGee CE, Sempowski GD, Feng F, Urick P, Kepler TB, Takahashi Y, Harrison SC, Kelsoe G. Antibodies to a conserved influenza head-interface epitope protect by an IgG subtype dependent mechanism. *Cell* 2019 May 16;177(5):1124-1135.e16.

公職・その他

革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) 「感染症創薬に向けた研究基盤の構築と新規モダリティ等の技術基盤の創出」

研究開発領域アドバイザー (2021 年～現在) など

## 要 旨

ワクチン予防効果で重要な液性免疫記憶は、中和抗体をウイルス曝露前に供給する長寿命抗体産生細胞と、ウイルス曝露後に中和抗体を供給する記憶B細胞の2つのB細胞集団から構成される。長寿命抗体産生細胞は、ウイルス曝露前に中和抗体を供給可能であり（以下、既存中和抗体と呼ぶ）、感染局所でウイルスを直ちに排除できるため一次防御として極めて重要な役割を果たす。その一方、記憶B細胞が防御能を発揮するためには、体内に侵入したウイルスによって再活性化し抗体産生細胞に分化することが必要となる。このため、多量の抗体を追加で供給することは可能となるが、防御能を発揮するまで数日の時間を要する。SARS-CoV-2を始めとする急性感染ウイルスの場合、この初動の遅れは予後に大きな影響を与える可能性がある。このような要因から、記憶B細胞は既存中和抗体の濃度が不十分な状況におけるバックアップ的役割を果たすというモデルが考えられてきた。

SARS-CoV-2感染者あるいはワクチン接種者を対象としたヒト免疫プロファイリング研究が集中的に実施されことにより、膨大なヒト免疫データが収集され、液性免疫記憶に関する多くの新しい知見が集積されつつある。特に、感染やワクチン接種で誘導される中和抗体については様々なグループから多くの知見が報告されている。その結果、ウイルス抗原に曝露してから半年以上時間が経過すると、抗体濃度は4分の1以下に低下することが明らかとなった。ただ、その一方で抗体の質は時間と共に向上することで中和活性の低下がより緩やかになっていることが確認されている。一方、記憶B細胞については、時間が経過しても数の低下は一切確認されず、想定されていたよりも持続性に優れていることが示された。これらの結果は、時間が経過するにつれて中和抗体による一次防御機能が低下するのに対し、記憶B細胞による防御能は維持されている状況がある可能性を示唆する。さらに興味深いことに、時間の経過とともに記憶B細胞のサブセット構成比率が変わり、記憶B細胞も集団として成熟している様子が明らかになりつつある。

SARS-CoV-2を始めとする様々なウイルスは、抗体のエピトープ部分を変異させることで中和抗体から逃避するが、既存中和抗体と記憶B細胞では、変異株に対して異なる適応力を有することが明らかになりつつある。最近のヒト免疫プロファイリング研究により、現行の従来株スパイクタンパクを含むワクチンにより2回接種を受けると、既存中和抗体はオミクロン株に検出可能なレベルで中和活性を示さない一方、記憶B細胞ではオミクロン交差中和活性を示す抗体が保存されていることが我々を含む複数のグループによって明らかにされた(図1)。3回目接種後あるいはブレイクスルー感染が起こると、2回目接種後に比べてオミクロン株に対する交差中和抗体が顕著に増強される様子が確認されているが、これはワクチン2回目接種後に交差中和抗体を有する記憶B細胞が準備され、その後のブースターにこの記憶B細胞が応答してオミクロン中和抗体を産生することが一因と考えられている。

このように、記憶B細胞は既存中和抗体のバックアップ的役割を果たすだけでなく、将来発生するウイルス変異に備えて交差性に優れた抗体レパトアを保存（記憶）しておくという重要な機能を担うことが明らかになりつつある。本セミナーでは、特にSARS-CoV-2の研究から

明らかになったウイルス変異に対抗する液性免疫記憶の適応戦略を中心に紹介し、今後のワクチン戦略について考察してみたい。

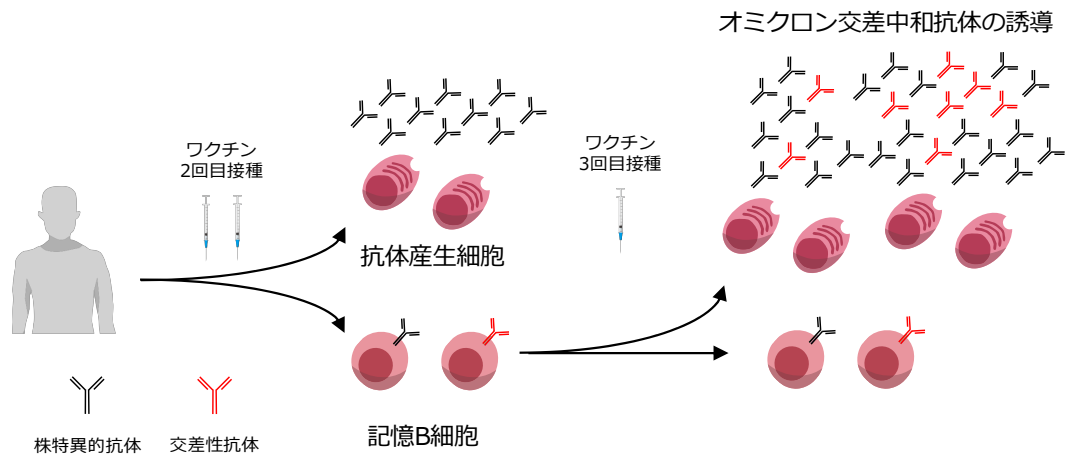


図1 ワクチン接種後の記憶B細胞と抗体産生細胞のオミクロン交差性

..... MEMO .....

# 宿主 RNA 結合タンパク質によるウイルス感染免疫応答と制御

京都大学大学院医学研究科 医学専攻分子生体統御学講座 医化学分野 教授

たけうち おさむ  
竹内 理

## 勤務先

京都大学 大学院医学研究科 医化学分野  
〒606-8507 京都府京都市左京区吉田近衛町

## 学歴・職歴

1995年 大阪大学医学部医学科卒業  
1995年 大阪大学医学部付属病院医員（研修医）  
1996年 大阪府立急性期・総合医療センター非常勤嘱託医  
2000年 日本学術振興会特別研究員  
2001年 大阪大学大学院医学系研究科修了  
2002年 Dana-Farber Cancer Institute 博士研究員、  
Human Frontier Science Program 長期フェロー  
2004年 大阪大学微生物病研究所助教  
2007年 同上准教授  
2012年 京都大学ウイルス研究所（現：医生物学研究所）感染防御分野教授  
2018年 京都大学大学院医学研究科医化学分野教授

学位 博士（医学）

## 受賞歴

2001年 山村賞  
2008年 日本免疫学会研究奨励賞  
2015年 日本学術振興会賞  
2015年 日本学士院学術奨励賞  
2014–2020年 Highly Cited Researcher (Thomson Reuters)  
2020年 日本免疫学会賞



所属学会 日本免疫学会（評議員、総務委員長）、The Federation of Immunological Societies of Asia-Oceania (FIMSA) (Vice President)、International Union of Immunological Societies (IUIS) (Publication Committee)、The American Association of Immunologists、RNA Society、日本生化学会（評議員）、日本分子生物学会、日本RNA学会、日本ウイルス学会、日本細胞生物学会、日本核酸医薬学会（幹事）、マクロファージ研究会（幹事）など

専門分野 免疫学、分子生物学

主な著書（欧文原著論文）

1. Tse KM et al. Enhancement of Regnase-1 expression with stem-loop-targeting antisense oligonucleotides alleviates inflammatory diseases. *Sci Transl Med.* 2022 14:eabo2137. doi: 10.1126/scitranslmed.abo2137.
2. Chong YK et al. Cyclin J-CDK complexes limit innate immune responses by reducing proinflammatory changes in macrophage metabolism. *Sci Signal.* 2022 Apr 12;15(729):eabm5011. doi: 10.1126/scisignal.abm5011.
3. Akaki K et al. IRAK1-dependent Regnase-1-14-3-3 complex formation controls Regnase-1-mediated mRNA decay. *Elife.* 2021 Oct 12;10:e71966. doi: 10.7554/eLife.71966.
4. Nakatsuka Y et al. Profibrotic function of pulmonary group 2 innate lymphoid cells is controlled by Regnase-1. *Eur Respir J.* 2021 Sep 25;2000018. doi: 10.1183/13993003.00018-2020.
5. Hia F et al. Codon bias confers stability to human mRNAs. *EMBO Rep.* 2019 Nov 5;20(11):e48220. doi: 10.15252/embr.201948220.
6. Yamasoba D, Sato K, Ichinose T, Imamura T, Koepke L, Joas S, Reith E, Hotter D, Misawa N, Akaki K, Uehata T, Mino T, Miyamoto S, Noda T, Yamashita A, Standley DM, Kirchhoff F, Sauter D, Koyanagi Y, \*Takeuchi O. N4BP1 restricts HIV-1 and its inactivation by MALT1 promotes viral reactivation. *Nat Microbiol.* 2019 Sep;4(9):1532-1544. doi: 10.1038/s41564-019-0460-3.
7. Mino T et al. Regnase-1 and Roquin Regulate a Common Element in Inflammatory mRNAs by Spatiotemporally Distinct Mechanisms. *Cell.* 2015 May 21;161(5):1058-73. doi: 10.1016/j.cell.2015.04.029.
8. Kato H et al. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature.* 2006 May 4;441(7089):101-5.

（総説）

1. Mino T, Takeuchi O. Regnase-1-related endoribonucleases in health and immunological diseases. *Immunol Rev.* 2021 Nov;304(1):97-110. doi: 10.1111/imr.13023.
2. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010 Mar 19;140(6):805-20.

## 要 旨

RNA 結合タンパク質は、宿主の RNA 代謝に重要な役割を果たすと同時に、ウイルス由来 RNA の認識や自然免疫応答の惹起にも重要な役割を果たしている。Toll-like receptor (TLR) 3 や RIG-I-like receptor (RLR) はウイルス由来の 2 本鎖 RNA をエンドソーム、細胞質でそれぞれ認識し、細胞内シグナル伝達経路を活性化、I 型インターフェロン (IFN) や炎症性サイトカイン遺伝子の転写、翻訳を誘導する。産生されたこれらのタンパク質は、感染防御に寄与している<sup>1</sup>。加えて、ウイルス RNA を直接制御する機構も明らかとなっている。ウイルス RNA を分解する事が知られる RNase L に加え、我々は、T 細胞やマクロファージにおいて I 型 IFN により誘導される RNA 分解酵素 N4BP1 が、HIV-1 ウイルス mRNA を分解し、感染抑制に寄与していることを見出した<sup>2</sup>。また、T 細胞活性化の過程で、N4BP1 が MALT1 タンパク質分解酵素により切断を受け不活化されること、この制御が、HIV-1 潜伏感染細胞からの再活性化に寄与していることが明らかとなった。また、これ以外にも HIV-1 RNA を認識し感染を制御するタンパク質が存在する事も明らかとなってきた。

ウイルス感染に対するサイトカイン産生の過剰な産生は、一方で、呼吸促拍症候群など感染症の重症化にも寄与する事から、その産生は厳密に制御されている<sup>3</sup>。その過程にも免疫細胞活性化に関わる分子をコードする mRNA の調節を通じて RNA 結合タンパク質は重要な役割を果たしている。我々の同定した Regnase-1 は、mRNA の 3' 非翻訳領域に存在するステムループ構造を認識し、分解する RNA 分解酵素である<sup>4</sup>。Regnase-1 は、インターロイキン 6 を始めとした免疫応答に関連する分子の mRNA を分解し、免疫系の恒常性維持に必須であることを解明してきた。Regnase-1 は、ヒト自己免疫疾患や急性呼吸促拍症候群などの抑制に重要であることが明らかとなってきており、最近、Regnase-1 の発現を増強することにより、マウスの炎症モデルを改善する核酸医薬の開発に成功した<sup>5</sup>。

本講演では、これら RNA 結合タンパク質の機能に焦点を当て、免疫制御における RNA 分解の役割について議論したい。

### 参考文献

1. [Takeuchi O](#), \*Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):805-20.
2. Yamasoba D, et al. N4BP1 restricts HIV-1 and its inactivation by MALT1 promotes viral reactivation. *Nat Microbiol*. 2019 Sep;4(9):1532-1544.
3. Mino T, Takeuchi O. Regnase-1-related endoribonucleases in health and immunological diseases. *Immunol Rev*. 2021 Nov;304(1):97-110.
4. Mino T, et al. Regnase-1 and Roquin Regulate a Common Element in Inflammatory mRNAs by Spatiotemporally Distinct Mechanisms. *Cell*. 2015 May 21;161(5):1058-73. doi: 10.1016/j.cell.2015.04.029.
5. Tse KM, et al. Enhancement of Regnase-1 expression with stem-loop-targeting antisense oligonucleotides alleviates inflammatory diseases. *Sci Transl Med*. 2022 14:eabo2137.

..... MEMO .....

# 感染症による免疫応答の暴走：血管障害の病態機構と新たな治療法について

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫機能統御学 准教授

かん すじん  
姜 秀辰

## 勤務先

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 免疫機能統御学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-1

## 学歴・職歴

2012年 大阪大学医学系研究科博士課程修了

2012年 大阪大学未来戦略機構 特任助教

2014年 大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座助教

2017年 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫機能統御学 寄附研究部門助教

2021年 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫機能統御学 寄附研究部門准教授

2022年 大阪大学感染症総合教育研究拠点感染症・生体防御研究部門 准教授（兼任）

学位 医学博士

## 受賞歴

2018年 第18回 日本免疫学会研究奨励賞

2020年 文部科学大臣表彰 若手科学者賞

2020年 大阪大学賞

所属学会 日本免疫学会

専門分野 免疫学、代謝学、血管生物学

主な著書

1. Kishimoto T\* and **Kang S\***. IL-6 Revisited: From Rheumatoid Arthritis to CAR T cell Therapy and COVID-19. *Annu. Rev. Immunol.* 40:323-48, 2022 (\***Equally contributed**), in press
2. **Kang S\***, Kishimoto T\*. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. *Exp Mol Med.* 12:1-8. 2021 (\***Corresponding author**),
3. **Kang S**, Tanaka T, Inoue H, Ono C, Hashimoto S, Kioi Y, Matsumoto H, Matsuura H, Matsubara T, Shimizu K, Ogura H, Matsuura Y, Kishimoto T. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 117(36): 22351-22356, 2020
4. **Kang S**, Narazaki M, Hozaifa M, Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J Exp Med.* 217(5); e20190347, 2020
5. **Kang S\***, Kumanogoh A\*, The spectrum of macrophage activation by immunometabolism. *Int Immunol.* 16:dxaa017, 2020, (\***Corresponding author**)
6. **Kang S**, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*, 50(4):1007-1023, 2019
7. **Kang S\***, Nakanishi Y, Kioi Y, Okuzaki D, Kimura T, Takamatsu H, Koyama S, Nojima S, Nishide M, Hayama Y, Kinohara Y, Kato Y, Nakatani T, Shimogori T, Takagi J, Toyofuku T, Kumanogoh A\*. Semaphorin 6D reverse signaling controls macrophage lipid metabolism and anti-inflammatory polarization. *Nat Immunol.* 19 (6), 561-570, 2018 (\***Corresponding author**)
8. Kimura T, Nada S, Takegahara N, Okuno T, Nojima S, **Kang S**, Ito D, Morimoto K, Hosokawa T, Hayama Y, Mitsui Y, Sakurai N, Sarashina-Kida H, Nishide M, Maeda Y, Takamatsu H, Okuzaki D, Yamada M, Okada M, Kumanogoh A. Polarization of M2 macrophages requires Lamtor1 that integrates cytokine and amino-acid signals. *Nat Commun.* 12;7:13130. 2016
9. **Kang S**, Tanaka T, Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int Immunol.* 27(1):21-9. 2015
10. **Kang S**, Kumanogoh A. Semaphorins in bone development, homeostasis, and disease. *Semin Cell Dev Biol.* 24(3):163-71. 2013
11. **Kang S**, Okuno T, Takegahara N, Takamatsu H, Nojima S, Kimura T, Yoshida Y, Ito D, Ohmae S, You DJ, Toyofuku T, Jang MH, Kumanogoh A. Intestinal epithelial cell-derived semaphorin 7A negatively regulates development of colitis via  $\alpha\beta 1$  integrin. *J Immunol.* 1;188(3):1108-16. 2012
12. Takamatsu H, Takegahara N, Nakagawa Y, Tomura M, Taniguchi M, Friedel RH, Rayburn H, Tessier-Lavigne M, Yoshida Y, Okuno T, Mizui M, **Kang S**, Nojima S, Tsujimura T, Nakatsuji Y, Katayama I, Toyofuku T, Kikutani H, Kumanogoh A. Semaphorins guide the entry of dendritic cells into the lymphatics by activating myosin II. *Nat Immunol.* 11(7):594-600. 2010

## 要 旨

サイトカインストームは感染症に起因する全身性炎症応答であり、悪性新生物、心疾患をはじめとした多様な疾患に合併しうる病態である。進行すると多臓器不全から致死的な転機を辿る病態であり、近年の医療水準の向上にも関わらず、世界的にみると依然として深刻な健康障害の原因である。サイトカインストームは血小板減少や過剰な IL-6 や TNF $\alpha$  などの炎症性サイトカイン産生が誘導され、単球やマクロファージの活性化が病態に寄与することが報告されている。近年、腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の重篤な副作用として全身性炎症応答であるサイトカイン放出症候群が引き起こされるが、抗 IL-6 受容体抗体療法は高サイトカイン炎症に対し有効性を示すことが報告されている。

最近、我々の研究室では IL-6 受容体シグナルが血管内皮細胞に直接作用し、炎症性サイトカインや I 凝固カスケード活性化因子プラスミノゲン活性化因子阻害剤 (PAI-1) 産生を誘導し、炎症の重症化に関与することを見出した。さらに、サイトカインストーム病因を明らかにする目的で、敗血症、ARDS、熱傷及び重症新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者から血清を集め、免疫学的な病態解析を行った。その結果、サイトカインストーム患者の血清を用いた解析では、患者血中の IL-6 濃度は各疾患の重症度と相関性を有することが示された。さらに、抗 IL-6 受容体抗体療法は重症 COVID-19 により誘導されるサイトカインストーム病状に有効な効果を示すことを明らかにした。

しかし、急性炎症状態における IL-6 シグナル伝達の長期にわたる無差別的な抑制は、二次感染のリスクの増加についての懸念を引き起こす。急性炎症性疾患における抗 IL-6 受容体抗体の Fc を介した副作用を軽減するために、半減期の短い抗 IL-6 受容体抗体 (短半減期抗 IL-6 受容体抗体) を作成した。様々な動物モデルを用い急性炎症疾患における短半減期抗 IL-6 受容体抗体の治療効果を検討した。

本講演ではサイトカインストームにおける IL-6 シグナルの作用機序及び我々が開発した新規抗体の治療効果を概説する。

..... MEMO .....

# ワクチンから生まれる基礎研究；異所性核酸による 免疫制御機構

東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ワクチン科学分野 教授

いしい けん  
石井 健

## 勤務先

東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ワクチン科学分野  
〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1

## 学歴・職歴

1993年 横浜市立大学医学部卒業  
1993年4月-1995年3月 横浜市立大学・医学部附属病院研修医  
1995年4月-1996年3月 横浜市立市民病院麻酔科常勤医  
1996年4月-1996年8月 横浜市立大学医学部麻酔科医員  
1996年10月-2000年3月 米国 保健省食品薬品局 (FDA)  
生物製剤評価研究センター (CBER)・客員研究員  
2000年3月-2003年9月 同上 (OVRR/CBER/FDA)・臨床試験審査官  
2003年10月-2008年3月 科学技術振興機構 (JST)・ERATO グループリーダー  
2006年12月-2010年3月 大阪大学・微生物病研究所・分子原虫学分野・准教授  
2010年4月-2017年3月 独立行政法人・医薬基盤研究所・プロジェクトリーダー  
2010年4月-2018年12月 大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任教授  
2017年4月-2018年12月 国立研究開発法人・医薬基盤健康栄養研究所  
ワクチンアジュバント研究センター・センター長  
2019年1月-現在 東京大学医科学研究所・ワクチン科学分野・教授  
2019年4月- 同上・国際粘膜ワクチン研究センター・センター長

## 学位

1996年4月 横浜市立大学大学院医学研究科博士課程入学 (2000年4月中退)  
2003年2月 横浜市立大学大学院医学研究科博士課程博士号取得

## 受賞歴

2019年 日本免疫学会賞  
2014、2015、2016年 Highly Cited Researcher (トムソンロイター社)



2014年 大阪科学賞  
2010年 多ヶ谷勇記念ワクチン研究奨励賞  
2008年 日本免疫学会研究奨励賞  
2008年 大阪大学研究教育功労賞  
2001、2002、2003年 Department of Health and Human Services individual award for special accomplishment. (USA)  
2000年 Department of Health and Human Services individual award for contribution to public health mission. (USA)

所属学会 日本免疫学会、日本ワクチン学会、米国免疫学会、国際ワクチン学会

専門分野 免疫学、ワクチン学、レギュラトリーサイエンス

#### 主な著書

「アジュバント開発研究の新展開」監修 石井健 山西弘一 CMC 出版 2011  
「次世代アジュバント開発のためのメカニズム解明と安全性評価」監修 石井健 CMC 出版 2017  
「mRNA ワクチンの衝撃：コロナ制圧と医療の未来」石井健 監修 早川文庫 2022

#### 公職・その他

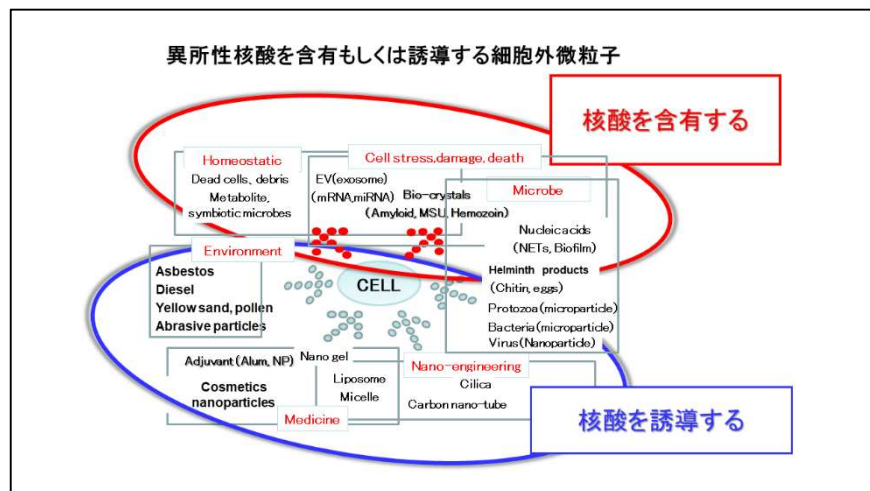
CEPI Scientific advisory committee member  
GHIT Scientific advisory committee member

## 要 旨

30年以上前に端を発し、2020年コロナ禍にて突然世界から注目を集めたDNAワクチン、mRNAワクチンは、DNAやRNAを「設計図」として、また設計図以外の生物活性を目的とする「異所性核酸」として、実際の医療に使われるようになった。特に、SARS-CoV2のSpike抗原の遺伝子をコードし、脂質にくるまれた、ウイルスと見まがうほんの100ナノメートルのLNP-mRNAというワクチン開発研究の破壊的イノベーションは、サイエンスのカンブリア紀ともいえる変革を引き起こしている。「異所性核酸」を起点とした生体応答の研究は、今後多くの研究者を巻き込み、多くのノーベル賞を生んだ研究領域、RNA干渉、自然免疫、DNAダメージ、細胞死、エピジェネティクスといった分野を融合し、新しい研究の「種」を生み出すのでは、個人的には期待している。

生体の単位である細胞には核のゲノムDNAやミトコンドリアDNAをはじめ適材適所に「核酸」が最適化されたパッケージで存在している。一方で生体においては、細胞以外にも「核酸」を含有する微粒子が存在する。すなわち生物由来の食餌や常在微生物叢、環境に依存する微生物はもちろん、ホメオスタシスの中で大量に産生される死細胞やそのデブリ、細胞外小胞(EV)、代謝における凝集体

には多くの「核酸」が含まれる(図1、右)。さらには、環境中には、いろいろな経路から体内に導入される「核酸を持たない」細胞外微粒子が存在する。例えば気道からはPM2.5や花粉、アスベスト、皮膚か



ら、もしくは医療行為によりシリカやカーボンナノチューブ、化粧品やアジュバントといったナノ粒子が体に入ってくる。これらの微粒子は、取り込んだ細胞に対してストレスを与えたり、細胞障害、細胞死を誘導するものも多く、細胞内外に「異所性」の「核酸」を誘導しうる(図1)。

核酸、すなわち塩基配列の設計図としての使命を持つ「DNA」、「RNA」だが、その実像は非常に多様性に富んでいる。核酸の単位であるヌクレオチドのA, T, C, GはほかにもUやI、修飾ヌクレオチドを含む多様なヌクレオチドの鎖であり、長ければ長いほど複雑な高次構造を取っている。その生化学的な特徴は、長さや重さ、大きさ、つまりクロマチンや結合タンパクの有無や種類、オルガネラや細胞膜などの存在によって千差万別であり、非常に多様性に富んでいる。その構造も、一本鎖、二本鎖(例; A-, B-, Z-form)、三本鎖(例; R-loop)、四本鎖(例; G-

tetrad)、DNA/RNA hybrid、Circular DNA と多岐にわたる (図2、下)。病原体のDNA、RNA としてその代謝産物だけでなく、宿主細胞由来のDNA、RNA も細胞死によって放出される核酸の量、質ともに異なる。ウイルス感染などによるプログラム細胞死としての Necroptosis や細菌やウイルス、そして

アジュバントなどによっても起こる好中球などの能動的なゲノム DNA の放出を伴う細胞死である NETosis は異所性核酸による生体応答を起こすことが詳細に明らかになりつつある。加えて感染が伴わず、細胞死に至らない場合でも、前がん病態や老化が進む細胞では、DNA ダメージやその他のストレスによるミトコンドリア DNA 由来の核酸が細胞質に異所性核酸として漏出したり、mRNA の翻訳の異常によって同様に異所性核酸によって引き起こされる生体応答シグナルが知られるようになり、その後の病態形成や増悪に深くかかわることが明らかになってきた。我々はこれらの異所性核酸を含有する微粒子を生体内で定量、定性できる技術を開発すべく研究を進めている。

([https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/project/1111095/1111095\\_2018.html](https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/project/1111095/1111095_2018.html) )

本発表ではこれらの研究を含めた最近の成果を発表したい。

..... MEMO .....

# 新型コロナウイルスの進化

東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 システムウイルス学分野 教授

さとう けい  
佐藤 佳

## 勤務先

東京大学医科学研究所システムウイルス学分野

〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1

## 学歴・職歴

2010年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了（3年次早期修了）、医学博士

2010年 日本学術振興会特別研究員 PD（京都大学ウイルス研究所）

2010年 京都大学ウイルス研究所 特定助教

2012年 京都大学ウイルス研究所 助教

2015年7月～10月 MRC-University of Glasgow Centre for Virus Research  
Visiting Scientist（兼任）

2016年 京都大学ウイルス研究所 講師

2016年 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 講師（研究所改組に伴う変更）

2018年 東京大学医科学研究所 准教授

2022年 東京大学医科学研究所 教授

学位 医学博士

## 受賞歴

2012年 ECC 山口メモリアルエイズ研究奨励賞（日本エイズ学会）

2015年 杉浦奨励賞（日本ウイルス学会）

2020年 文部科学大臣表彰 若手科学者賞（文部科学省）

2021年 第1回（令和3年度）東京大学医科学研究所奨励賞

所属学会 日本ウイルス学会、日本エイズ学会、分子生物学会、進化学会

専門分野 ウイルス学

主な著書（欧文原著論文）

1. Yamasoba et al. Virological characteristics of SARS-CoV-2 BA.2 spike. *Cell* in press.
2. Suzuki et al. Attenuated fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nature* 603(7902):700-705, 2022.
3. Meng et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature* 603(7902):706-714, 2022.
4. Saito et al. Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation. *Nature* 602(7896):300-306, 2022.
5. Uriu et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Mu variant by convalescent and vaccine serum. *New England Journal of Medicine* 385(25):2397-2399, 2021.

公職・その他

東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター 教授（兼任）

東京大学医科学研究所 国際ワクチンデザインセンター 教授（兼任）

# 要 旨

2019 年末に突如出現した新型コロナウイルスは、瞬く間に全世界に広がった。これまで、全世界において 5 億人以上が新型コロナウイルスに感染し、600 万人以上が新型コロナウイルス感染症 COVID-19 によって死亡している。未曾有の新型コロナウイルスパンデミックは、発生から約 2 年以上が経過した現在においても、リアルタイムの災禍であり、いまだ収束の兆しは見えない。

演者は、新型コロナウイルスの発生当初からこれまで、そのウイルス学的な性状の理解に向けた「システムウイルス学」研究を展開してきた (図)。「システムウイルス学」とは、マクロスケールからミクロスケールまで、ウイルスに関する事象を包括的に理解することを目的とした学際研究である。「システムウイルス学」に基づいた新型コロナウイルス研究を加速化させるために、演者は、2021 年 1 月に、「The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan Consortium)」という国内の若手研究者有志が参加する研究コンソーシアムを発足し、デルタ株やオミクロン株など、出現が続く新型コロナウイルス変異株の性状を迅速に解明し、本邦における新型コロナウイルス研究を牽引してきた (文献 1-10)。

本講演では、新型コロナウイルスについて、これまでの研究からわかってきたことを概説するとともに、これからの研究と流行の展望について広く議論したい。

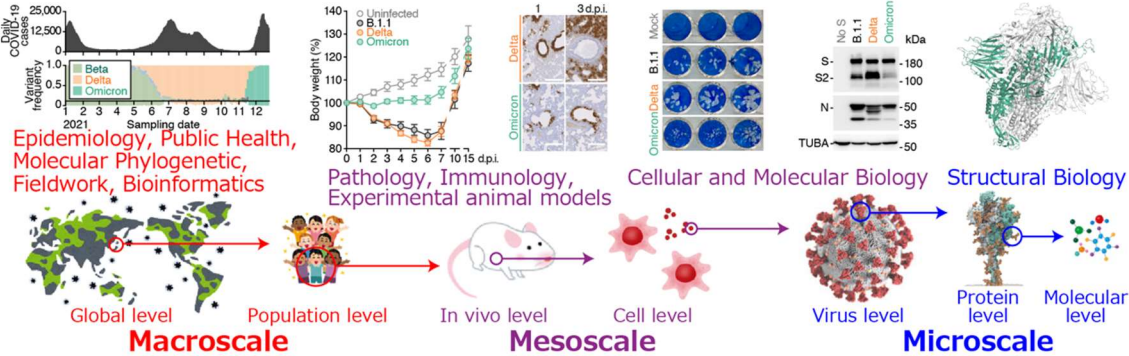


図 システムウイルス学の概念図

参考文献

1. Yamasoba et al. Virological characteristics of SARS-CoV-2 BA.2 spike. *Cell* in press. \*Corresponding author.
2. Suzuki et al. Attenuated fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nature* 603(7902):700-705, 2022. \*Corresponding author.
3. Meng et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature* 603(7902):706-714, 2022. \*Corresponding author.
4. Saito et al. Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation. *Nature* 602(7896):300-306, 2022. \*Corresponding author.

5. Kimura et al. The SARS-CoV-2 Lambda variant exhibits enhanced infectivity and immune resistance. *Cell Reports* 38(2):110218, 2022. \*Corresponding author.
6. Uriu et al. Characterization of the immune resistance of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Mu variant and the robust immunity induced by Mu infection. *Journal of Infectious Diseases* jiac053, 2022. \*Corresponding author.
7. Mlcochova et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature* 599(7883):114-119, 2021.
8. Uriu et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Mu variant by convalescent and vaccine serum. *New England Journal of Medicine* 385(25):2397-2399, 2021. \*Corresponding author.
9. Isabella et al. SARS-CoV-2 B.1.617 mutations L452R and E484Q are not synergistic for antibody evasion. *Journal of Infectious Diseases* 224(6):989-994, 2021.
10. Motozono et al. SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. *Cell Host & Microbe* 29(7):1124-1136, 2021. \*Corresponding author.



..... MEMO .....

## おわりに

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫機能統御学 准教授

かん すじん  
姜 秀辰

..... MEMO .....



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 : 06-6873-2001 FAX : 06-6873-2002

E-mail : [mtp-2022@senri-life.or.jp](mailto:mtp-2022@senri-life.or.jp)