



ムーンショット目標 2

2050年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる
社会を実現

実施状況報告書

2022年度版

ウイルス-人体相互作用ネットワークの

理解と制御

松浦 善治

大阪大学 感染症総合教育研究拠点／微生物病研究所



研究開発プロジェクト概要

ウイルスと人体の相互作用ネットワークを解析し、そのパタンを分類整理することにより、未知のウイルス感染症に対しても有効な診断・予防・治療法を先制的に準備します。それにより、2050年には、ウイルス感染症の脅威から解放された社会の実現を目指します。

https://www.jst.go.jp/moonshot/program/goal2/25_matsuura.html

課題推進者一覧

課題推進者	所属	役職
松浦 善治	大阪大学 微生物病研究所	特任教授
神谷 亘	群馬大学 大学院医学系研究科	教授
大場 靖子	北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所	准教授
小林 剛	大阪大学 微生物病研究所	教授
安田 二郎	長崎大学 高度感染症研究センター	教授
森石 恆司	山梨大学 大学院総合研究部	教授
坂根 亜由子	徳島大学 大学院医歯薬学研究部	准教授
安友 康二	徳島大学 大学院医歯薬学研究部	教授
山本 雅裕	大阪大学 微生物病研究所	教授
竹内 理	京都大学 大学院医学研究科	教授
中島 裕史	千葉大学 大学院医学研究院	教授
澤 新一郎	九州大学 生体防御医学研究所	教授
長谷 耕二	慶應義塾大学 薬学部	教授
岡田 康志	東京大学 大学院医学系研究科	教授
岡田 峰陽	理化学研究所 生命医科学研究センター	チームリーダー
池原 譲	千葉大学 大学院医学研究院	教授
鈴木 穰	東京大学 大学院新領域創成科学研究科	教授
阿部 勝行	株式会社エビデント 基盤機能 光学システム開発 科学先進技術開発	部長
川上 英良	千葉大学 大学院医学研究院	教授
島村 徹平	名古屋大学 大学院医学系研究科	教授
岩見 真吾	名古屋大学 大学院理学研究科	教授

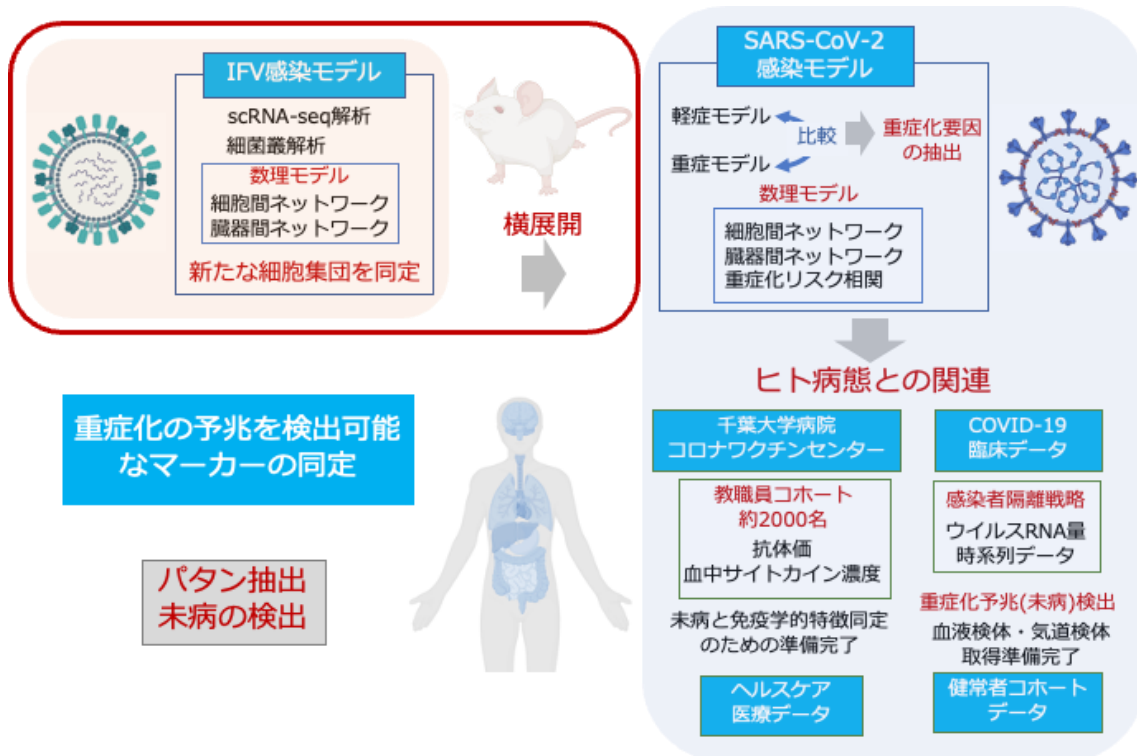
1. 当該年度における研究開発プロジェクトの実施概要

(1) 研究開発プロジェクトの概要

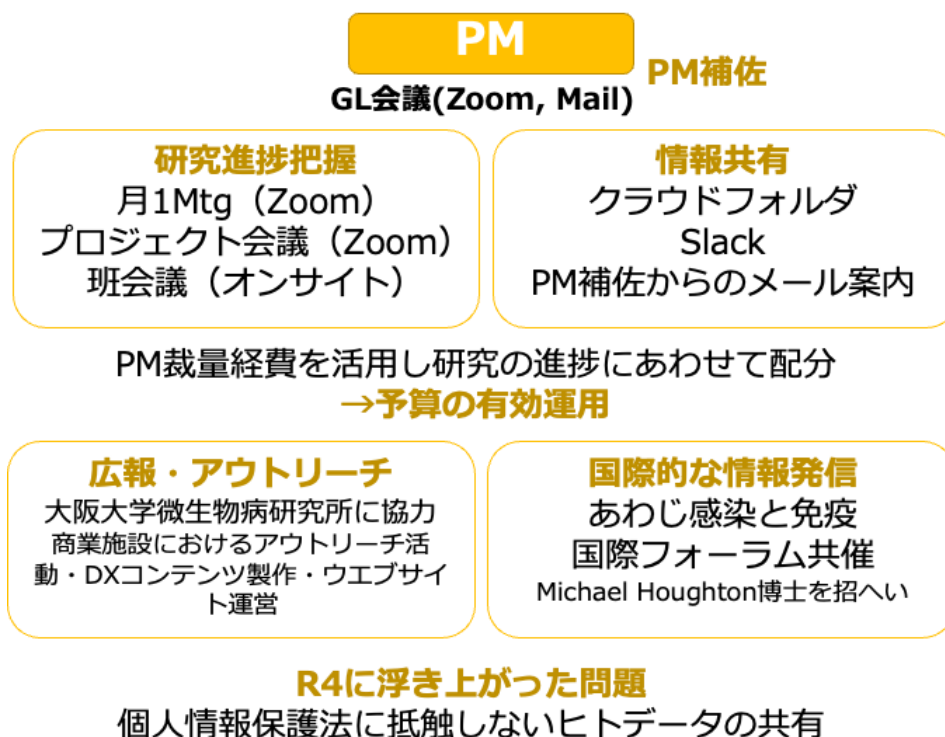
これまでに確立されたインフルエンザウイルスとSARS-CoV-2の感染モデルを用いて、全研究開発項目の研究者が一丸となり宿主応答および組織学的解析を進めた。これまでに知られていなかった遺伝子発現プロファイルを示す特徴的な細胞集団を同定し、宿主応答ネットワークの抽出・モデル化を進めている。さらに、RSウイルスについても感染動物モデルを確立し、宿主ネットワークを解析中である。急性呼吸器感染症以外にも、出血熱、腸管感染症、節足動物媒介性感染症、慢性感染症等のウイルス感染症についても順調に感染動物モデルの作製が進行中である。また、ヒト臨床データの解析については、千葉大学病院コロナワクチンセンターをはじめ、既存の研究プロジェクトと協働することによって倫理審査の手続きを短縮し、迅速かつ円滑なサンプル取得を実現した。数理Gを中心に精力的に技術開発とデータ解析を進め、その成果を国際誌に多数報告した。上述のごとく、動物モデルで得られたデータをヒト臨床データで検証するとともに、ヒト臨床データ解析で得られた知見を動物モデルで検証する相互フィードバックが可能となり、本研究プロジェクトの研究成果を社会実装する体制を強化した。

(2) 研究開発プロジェクトの実施状況

ウイルス感染症における未病状態、すなわち、ウイルス感染後の発症および重篤化前の超早期に治療介入できるように、宿主応答ネットワークを網羅的に解析した。今年度は特に、インフルエンザウイルスとSARS-CoV-2の感染動物モデルを中心に、計測技術と数理モデルの解析技術を駆使して宿主応答ネットワークのパターンを抽出し、超早期の予測・診断・治療を可能とするターゲット分子の同定を試みた。本プロジェクトの遂行により、研究機関の垣根を超えた研究体制が構築され、この体制を他のウイルスモデルにも展開する。



(3) プロジェクトマネジメントの実施状況



2. 当該年度の研究開発プロジェクトの実施内容

(1) 研究開発項目1: ウイルス感染ネットワークの解析

研究開発課題1: ウイルス感染動物モデル作製

当該年度実施内容:

昨年度確立したSARS-CoV-2感染モデルを用いて、研究開発項目2および3の研究者との協働による生体応答ネットワークのパタン化のための感染実験をすすめ、ウイルス感染後の病態予測・治療を可能とするターゲット候補分子と細胞群を同定した。特に、未病(重篤な病態変化の前の状態)を検出すべく、軽症モデルと重症化モデルを確立し、両者を比較しながら解析した。得られた解析結果は、研究開発項目2において先行させた、インフルエンザウイルス感染モデルを参考にして解析し、インフルエンザウイルスとSARS-CoV-2の感染モデルに共通する特徴的な細胞集団を同定した。特に、重篤な変化が起きる前の未病状態に着目、重症化を規定する因子を同定した。さらに、同じく急性呼吸器感染症であるRSウイルスの感染モデルの構築し、来年度は本モデルを用いた感染実験と一細胞遺伝子発現解析を進め、インフルエンザウイルスやSARS-CoV-2を含めた、急性呼吸器感染症に共通して変動する、特徴的な分子群と細胞群の同定を進める。

また、JEV感染モデルとロタウイルス感染モデルを樹立し、研究開発項目2および3の研究者と協働して宿主応答ネットワークを同定すべく、各感染組織における遺伝子発現解析を実施した。

課題1-①: 重症呼吸器疾患の原因ウイルスの感染モデルの作製と機能解析

課題1-②: 季節性及び輸入呼吸器疾患の原因ウイルスの感染モデルの作製と機能解析

課題1-③: 節足動物媒介性疾患の原因ウイルスの感染モデルの作製と機能解析

課題1-④: 感染性胃腸炎の原因ウイルスの感染モデルの作製と機能解析

課題1-⑤: 出血熱疾患の原因ウイルスの感染モデルの作製と機能解析

課題1-⑥: 慢性肝疾患の原因ウイルスの感染モデルの作製と機能解析

課題推進者:

松浦善治(大阪大学)、神谷 亘(群馬大学)、大場靖子(北海道大学)、小林 剛(大阪大学)、
安田二郎(長崎大学)、森石恆司(山梨大学)

研究開発課題2: 感染に関与する宿主細胞内ネットワークの解析

当該年度実施内容:

研究開発課題1で使用したウイルス種を対象に、ウイルスの侵入や感染初期過程を安全かつ簡便に解析するため、目的ウイルスのスパイク蛋白質を他のウイルス粒子に搭載させたシュードタイプウイルスを開発した。R4年度は特にC型肝炎ウイルス(HCV)のサロゲートモデルとして、齧歯類のヘパシウイルスを用いて、ウイルス感染を許容する細胞株を樹立した。このウイルス感染モデルによって、HCV研究で難しかった感染個体からのウイルス分離が可能となり、生体におけるウイルス感染と病原性の発現機序の解析を進める。

また、ウイルスは感染増殖の過程で宿主の膜輸送機構を利用するため、この過程を解析することで、感染の超初期に細胞レベルの応答を検知可能である。R4年度はJEVの細胞間動態に着目した細胞生物学的解析を実施した。

課題推進者:

松浦善治(大阪大学)、神谷 亘(群馬大学)、大場靖子(北海道大学)、小林 剛(大阪大学)、
安田二郎(長崎大学)、森石恆司(山梨大学)、坂根亜由子(徳島大学)

研究開発課題3: 未病状態を検出し得る動物モデルおよび in vitro モデル開発

当該年度実施内容:

研究開発課題1,2におけるin vivo, in vitroモデルを用いて、研究開発項目1,2の研究者らとの協働によりイメージング技術およびオミクス計測技術を用いて、ウイルス感染後の宿主応答の中でも特に重篤な病態変化がおきる前の状態=未病状態を検出すべく解析を進めた。特に、SARS-CoV-2とインフルエンザウイルス感染モデルの網羅的時系列データから細胞間相互作用ネットワークを抽出し、重症化予測可能な細胞集団・分子群を同定した。他のウイルスモデルにおいても、未病状態を検出可能なタイムポイントを設定し、モデル確立・宿主応答解析をすすめた。さらに、研究開発項目3においてヒト臨床データから得られた治験を共有、今後の研究計画に反映すべくディスカッションを行った。

課題推進者:

松浦善治(大阪大学)、神谷 亘(群馬大学)、大場靖子(北海道大学)、小林 剛(大阪大学)、
安田二郎(長崎大学)、森石恆司(山梨大学)、坂根亜由子(徳島大学)

(2) 研究開発項目 2: 宿主応答ネットワークの解析

研究開発課題1: ウイルス感染に対する機能的 T 細胞分化と免疫記憶 T 細胞の解析

当該年度実施内容:

インフルエンザウイルスとSARS-CoV-2の感染モデルについて、エフェクターCD8T細胞と

記憶CD8T細胞を中心に、研究開発項目3の研究者らと連携して一細胞遺伝子発現を解析し、遺伝子発現パターンを抽出し検証することで、重症化に関与する分子を同定した。特に、SARS-CoV-2感染モデルについては、未病状態を検出すべく、軽症化モデルと重症化モデルを比較検討した。また、先行するインフルエンザウイルス感染モデルの解析結果をSARS-CoV-2感染モデルに横展開し、インフルエンザウイルス感染モデルで検出された、特徴的な動態を示す細胞群の出現を検証した。

さらに、研究成果のヒトへの展開を視野に、老化マウスを用いたインフルエンザウイルスの感染実験を開始した。来年度以降、一細胞遺伝子発現解析等の網羅的解析により、未病を規定する因子を同定する。

課題推進者：

安友康二(徳島大学)、山本雅裕(大阪大学)

研究開発課題 2: ウイルス感染に対する自然免疫系

当該年度実施内容：

インフルエンザウイルスとSARS-CoV-2の感染モデルで得られた樹状細胞、自然リンパ球、マクロファージを中心に、一細胞遺伝子発現解析で遺伝子発現パターンを抽出し、数理科学の研究者と連携してウイルス感染によって発現が誘導される遺伝子群を見出した。これらの遺伝子群から、感染超早期の診断を可能とするターゲット分子と細胞群候補を同定した。さらに、免疫応答に重要な遺伝子の発現制御分子に着目し、SARS-CoV-2感染モデルを中心に、生体における抗ウイルス応答における機能解析を進めた。

課題推進者：

中島裕史(千葉大学)、竹内 理(京都大学)

研究開発課題 3: ウイルス感染に対する免疫系支持細胞およびマイクロバイオームの解析

当該年度実施内容：

インフルエンザウイルス感染モデルについて、研究開発項目3の研究者らと連携し、重症化を規定する分子の同定が可能な解析系を開発し、感染により特徴的な動態を示す細胞群を同定した。この解析プロトコールをSARS-CoV-2感染モデルの解析に応用し、これら急性呼吸器感染症ウイルスの感染に共通して変動する分子や細胞群の同定を試みた。また、SARS-CoV-2とインフルエンザウイルスの感染モデルを中心に、細菌叢の変動とその役割を解析し、応答パターンの抽出を試みた。特に、重症化に関与する腸内細菌の解析に着手し、重症化前＝未病状態の検出と同定を試みた。さらに、ヒトへの実装を視野に、抗生物質投与や食餌による影響も解析した。

課題推進者：

澤新一郎(九州大学)、長谷耕二(慶應義塾大学)

研究開発課題 4: ウイルス感染後未病状態における宿主応答ネットワーク解析

当該年度実施内容：

千葉大学病院コロナワクチンセンターを中心にヒトサンプルを大規模に取得し、研究開発項目3の研究者と協働し、COVID-19発症前の未病状態における発症・重症化のリスクを評価す

るため、下記の解析を実施した。

- 1) ワクチンを接種した教職員の抗スパイク抗体価の推移とブレイクスルー感染の関連性
- 2) ブレイクスルー感染者と感染後未発症者において、初回ワクチン接種前と接種3週後の保存検体を用いて、①スパイク蛋白質に対する各種抗体サブタイプの応答(IgG, IgM, IgA)、②スパイク蛋白質のプールペプチドに対するT細胞応答のパターンと強度、③他のコロナウイルス(HCoV-229E, HCoV-OC43など)に対する抗体価とT細胞応答のパターンと強度、④自然リンパ球等の自然免疫細胞の特徴の計測。

課題推進者:

安友康二(徳島大学)、山本雅裕(大阪大学)、中島裕史(千葉大学)、澤新一郎(九州大学)、長谷耕二(慶應義塾大学)、竹内理(京都大学)

(3) 研究開発項目 3: 包括的理解のための技術開発と数理解析、AI・情報解析基盤

研究開発課題1: 免疫モジュールの計測解析技術開発

当該年度実施内容:

研究開発項目1と研究開発項目2の研究者と連携し、インフルエンザウイルスとSARS-CoV-2の感染モデルを用いてイメージング解析に必須な技術開発を進めた。すなわち、空間的遺伝子発現解析、三次元資料を用いた解析技術、複数の遺伝子発現部位の可視化技術をはじめ、ウイルス感染後の目的遺伝子とタンパク質を高解像かつ高次元に解析可能なイメージング技術を開発した。

さらに、本研究開発プロジェクトの共通基盤である高度イメージング機器を整備・アップデートし、活用を促進した。

課題推進者:

岡田康志(東京大学・理化学研究所)、岡田峰陽(理化学研究所)、池原 譲(千葉大学)、鈴木 穰(東京大学)、阿部勝行(エビデント株式会社)

研究開発課題 2: ネットワーク解析と数理モデルに基づく免疫応答ダイナミクスの層別化

当該年度実施内容:

インフルエンザウイルスとSARS-CoV-2の感染モデルを中心に、網羅的時系列データから細胞間相互作用ネットワークの抽出とモジュール分解を実施し、未病(重篤な病態変化の前の状態)と関連するモジュールを抽出した。また、多階層数理モデルを構築し、予防法や治療法のターゲットとなる分子と細胞群を同定した。特に、重症化を決定づける分子群と宿主応答パターンを検出可能なモデルを開発し、インフルエンザウイルスとSARS-CoV-2の感染モデルで得られたデータに適応して解析した。

課題推進者:

川上英良(千葉大学)、島村徹平(東京医科歯科大学)、岩見真吾(名古屋大学)

研究開発課題 3: 未病状態における宿主応答ネットワークの検出および可視化

当該年度実施内容:

千葉大学コロナワクチンセンターを中心に、COVID-19のヒト臨床データと検体を大規模に収集して解析し、その結果を免疫グループとウイルスグループにフィードバックすることで、予

防・治療法のターゲットとして摂動実験を提案した。さらに、COVID-19発症前の未病状態における発症・重症化のリスクの評価に関しては、合原PJと連携して解析を進め、得られた知見を活用しながら分析し、数理解析の高度化を進めた。

課題推進者：

岡田康志(東京大学)、岡田峰陽(理化学研究所)、池原譲(千葉大学)、鈴木穰(東京大学)、阿部勝行(株式会社エビデント)、川上英良(千葉大学)、島村徹平(名古屋大学)、岩見真吾(名古屋大学)

3. 当該年度のプロジェクトマネジメント実施内容

(1) 研究開発プロジェクトのガバナンス

進捗状況の把握

本プロジェクトの目標を達成するには、各課題推進者の研究を滞りなく遂行するとともに、研究者間の密接な連携を促進し、円滑に研究を進展させなくてはならない。PMの所属する大阪大学微生物病研究所内に支援担当の教員を雇用し、本プロジェクトのサポート体制の整備と課題推進者間の密な連絡体制を構築し、クラウドサーバーやSlackなどのツールを積極的に活用し、円滑なコミュニケーションに努めた。また、Zoom会議を定期的開催するとともに、オンサイトで班会議を実施し、進捗状況の把握だけでなく、各PIの目標達成の意識醸成を図った。また、大阪大学微生物病研究所研では獲得研究費を適切に執行・運用できるサポート体制が確立されており、分担機関を含めて予算を適切に管理し、遅滞なく執行している。

研究開発プロジェクトの展開

研究開発機関を互いに競わせ、あるいは研究開発の進展にともなって、研究の中止も含めた体制の再構築を行うなど、研究開発体制における競争と協働について

研究開発機関を互いに競わせることは考えていない。PMの統括の下、課題推進者の能力を最大限に発揮できるような協働研究体制を構築している。本プロジェクトの成功には、研究開発項目をまたいだ協働、研究機関の垣根を超えた共同研究が必須であり、機関横断的な解析プロジェクトを活発に実施した。

研究開発の進捗、成果を踏まえた時機を逸しない研究開発課題の大幅な方向転換や研究開発課題の廃止・追加について

協働研究体制による研究の支援にも拘わらず成果が出ない場合は、プロジェクトの方向修正や統合、さらに中止を判断する。前述の通りR4年度は機関の垣根を超えた研究プロジェクトの進行、情報交換がなされた。

研究開発プログラム計画の実現のため、研究開発プロジェクト全体の再構築について

各PIの自由度を維持しながら研究を展開した。PI間の積極的な情報交換がなされ、少人数のワーキンググループによる研究プロジェクトが立ち上がり、研究が推進された。また、定期Mtg、報告書などでPMが各PIの進捗状況を把握し、ウイルス感染動物モデル作製の状況に合わせて、他の研究開発項目の研究者とマッチングを行い、潤滑に研究を推進した。

(2) 研究成果の展開

研究開発プロジェクトにおける知財戦略や知財出願について

昨年度特許出願をしたイメージング技術(池原Gと阿部G)について、登録にむけて審査請求準備をした。

技術動向調査、市場調査等について

ウイルス感染に対する宿主側応答のわずかな痕跡を、唾液、涙、微量血液、糞便、呼気といった、非侵襲および低侵襲に採取可能な検体で検知できるシステムの開発状況をはじめ、該当分野の研究動向について各種DBを用いた調査を行った。

事業化戦略、グローバル展開戦略等の立案に向けた体制、計画等

国際化推進支援に応募して採択された。R5年度に国際シンポジウムの開催を予定している。

技術移転先、将来的な顧客開拓に向けた対応(試作品頒布、実機デモや展示会への出展等)について

今年度は該当なし。

(3) 広報、アウトリーチ

シンポジウム等の開催による国民との対話について

PMが兼任する大阪大学微生物病研究所および感染症総合教育研究拠点と協働し、一般市民をターゲットにしたツールを開発した。R4年度は新型コロナウイルスによる活動制限のため、オンライン公開講座を中心に、AR(拡張現実)を用いたウイルス可視化技術・体験、ブラウザゲーム開発などのDXを推進した。

ARによる体験

<https://ms-virus.biken.osaka-u.ac.jp/tsunagarilab/articles/20221201>

ブラウザゲーム「病原体をよけろ！」

https://ms-virus.biken.osaka-u.ac.jp/tsunagarilab/articles/20230310_rgames

さらに、大阪府吹田市にある大規模商業施設らぼーとEXPOCITYにおいて、1ヶ月間スタンプラリーを実施した。

http://www.biken.osaka-u.ac.jp/news_topics/detail/1411

ホームページ、リーフレット等による積極的な広報、アウトリーチ活動について

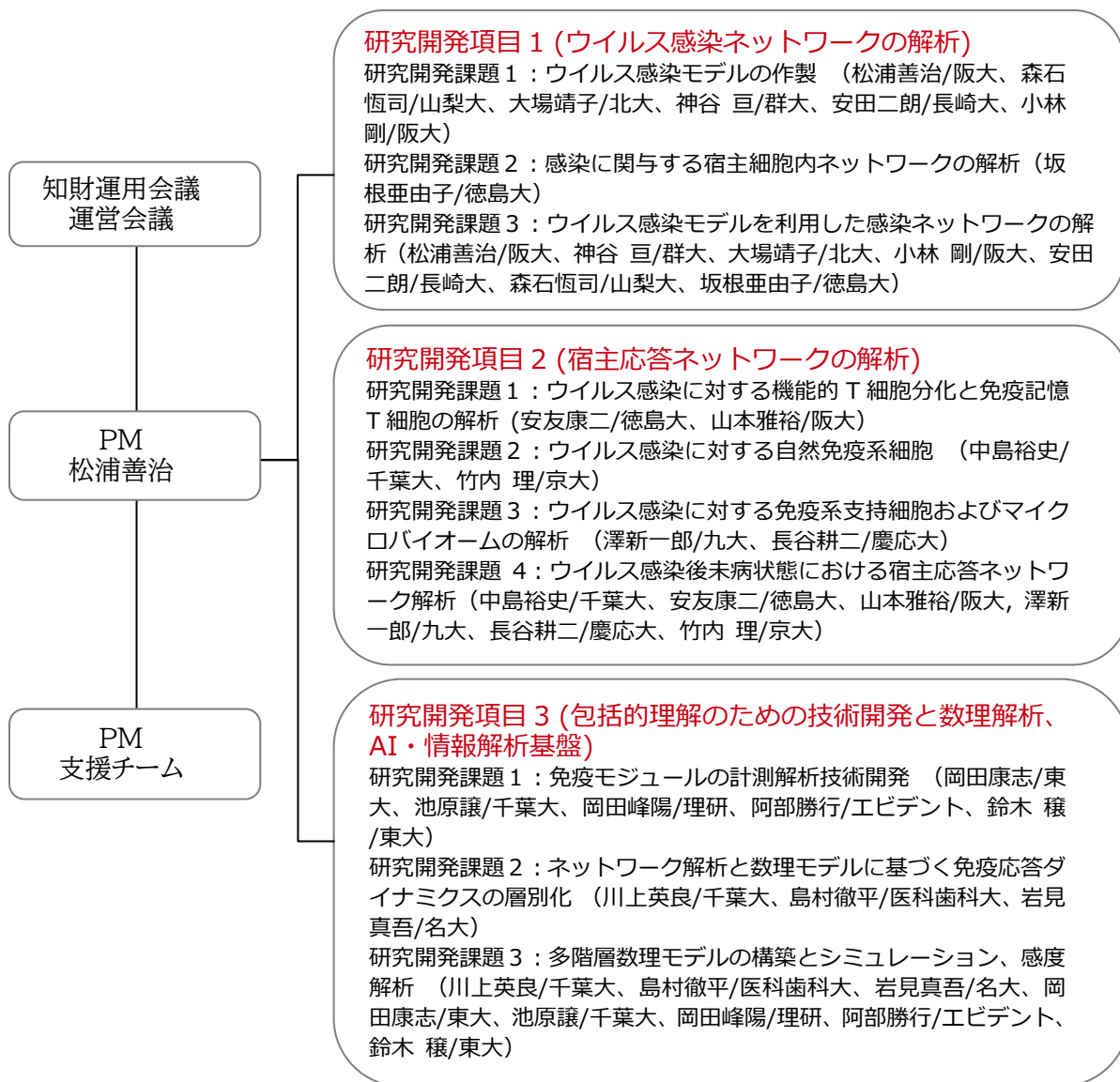
プロジェクトの専用ウェブサイトから、研究内容や研究成果を積極的に公開した。さらに、専用サイト「つながりLab」を開設し、市民への情報発信をさらに拡大すべくプラットフォームを整備した。

<https://ms-virus.biken.osaka-u.ac.jp/tsunagarilab>

(4) データマネジメントに関する取り組み

プロジェクト内でのデータ共有を機密性高かつ積極的に行うべく、Office365 OneDriveを活用した。また、ストレージプロジェクト内における秘密保持契約フォームを作成し、全研究参加者が入力し研究活動を実施した。また、目標2共通データレポジトリについて、松浦Pとしての要望を担当者に伝え、潤滑な導入と運用を求めた。

4. 当該年度の研究開発プロジェクト推進体制図



知財運用会議 構成機関と実施内容

本年度は該当なし

運営会議 実施内容

PM 松浦の統括の下、安友康二/徳島大、中島裕史/千葉大、岡田康志/東大、森石恆司/山梨大、川上英良/千葉大の計 6 名で構成される主要課題推進者によるメール審議、Zoom を用いたオンライン会議を必要に応じて実施した（研究チーム運営会議）。

また、昨年度に引き続き、研究開発項目 1～3 研究者持ち回りによる Zoom Mtg を月 1 回開催し、研究参加者間の積極的な情報交換を図った。Mtg 開催内容は録画・発表資料をクラウドフォルダに共有しており、円滑な情報の共有を推進した。

5. 当該年度の成果データ集計

知的財産権件数				
	特許		その他産業財産権	
	国内	国際(PCT 含む)	国内	国際
未登録件数	0	0	0	0
登録件数	0	0	0	0
合計(出願件数)	0	0	0	0

会議発表数			
	国内	国際	総数
招待講演	71	17	88
口頭発表	46	12	58
ポスター発表	19	7	26
合計	136	36	172

原著論文数(※proceedings を含む)			
	国内	国際	総数
件数	0	33	33
(うち、査読有)	0	32	32

その他著作物数(総説、書籍など)			
	国内	国際	総数
総説	4	0	4
書籍	2	0	2
その他	0	0	0
合計	6	0	6

受賞件数		
国内	国際	総数
3	0	3

プレスリリース件数
3

報道件数
9

ワークショップ等、アウトリーチ件数
7