21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

機 関 名	大阪大学	学長名	鷲田清一	拠点番号	F-17	
1. 申請分野	F<医学系> G<数学、物理学、地球科学> H<機械、土木、建築、その他工学> I<社会科学> J<学際、複合、新領域>					
2. 拠点のプログラム名称 (英訳名)	感染症学・免疫学融合プログラム (Combined Program on Microbiology and Immunology) ※副題を添えている場合は、記入して下さい(和文のみ)					
研究分野及びキーワード	<研究分野:基礎医学>(感染免疫)(ワクチン)(病原性)(生体防御学)(次世代型医薬)					
3. 専攻等名	医学系研究科 予防環境医学専攻(未来医療開発、分子病態医学H17.4.1改編) 微生物病研究所 生体防御研究部門(癌・発生研究部門、難治疾患バイオ分析部門H17.4.1改編) 微生物病研究所 感染機構研究部門(免疫・生体防御研究部門、感染症研究部門H17.4.1改編) 微生物病研究所 附属難治感染症対策研究センター(感染症研究部門、附属エマージング感染症研究センターH17.4.1改編)					
4. 事業推進担当者	計 14 名					
ふりがなくローマ字) 氏 名	所属部局(専攻等)・職名	現在の専門 学 位	役割分担 (事業実施期間中の拠点形成計画における分担事項)			
(拠点リーダー) Kikutani Hitoshi 菊谷 仁 Akira Shizuo 審良 静男 Yamanishi Koichi 山西 弘一 Miyasaka Masayuki 宮坂 昌之 Sugimoto Nakaba 杉本 央 Honda Takeshi 本田 武司 Ikkuta Kazuyoshi 生田 和良 Kinoshita Taroh 木下タロウ Mekada Eisuke 目加田英輔 Horii Toshihiro 堀井 俊宏 Matsura Yoshiharu 松浦 善治 Shioda Tatsuo 塩田 達雄 Horiguchi Yasuhiko 堀口 安彦 Arase Hisashi 荒瀬 尚	微生物病研究所・教授 生体防御研究部門 微生物病研究所・教授 生体防御研究部門 微生物病研究所・非常勤講師 生体防御研究部門 医学系研究科・教授 予防環境医学専攻 医学系研究科・教授 予防環境医学専攻 微生物病研究所・教授 附属難治感染症対策研究センター 微生物病研究所・教授 附属難治感染症対策研究センター 微生物病研究所・教授 生体防御研究部門 微生物病研究所・教授 生体防御研究部門 微生物病研究所・教授 附属難治感染症対策研究センター 微生物病研究所・教授 感染機構研究部門 微生物病研究所・教授 感染機構研究部門 微生物病研究所・教授 感染機構研究部門 微生物病研究所・教授 生体防御研究部門 (平成17年4月1日追加)	免疫学・医学博士 免疫学・医学博士 ウイルス学・ 医学博士 免疫学・医学博士 細菌学・医学博士 細菌学・医学博士 ウイルス学・ 医学博士 免疫学・医学博士 細胞生物学・ 医学博士 分子原虫学・ 理学博士 ウイルス学・ 獣医学博士 ウイルス学・ 医学博士 細菌学・農学博士 免疫学・医学博士	拠点形成の総括と免疫セマフォリンを介した宿主 応答の解析 自然免疫機構の解析 ヘルペスウイルス感染症の分子機構解析 リンパ球ホーミングによる宿主応答機構の解析 毒素性細菌感染症の分子機構解析 細菌性腸管感染症の病態解析と制御 ウイルス感染症の分子機構解析 原虫疾患における宿主応答の分子機構の解析 細菌感染症に関わる分子と受容体の解析 原虫感染と宿主応答の分子基盤の解析 C型肝炎の病態解明 HIV感染症と宿主因子の解析 細菌感染症の病原因子と宿主応答の解析 病原体の免疫逃避機構の解析			
5. 交付経費(単位:千円) 千円未満は切り捨てる () : 間接経費						
年 度(平成)	15	16	17	18	19	合 計
交付金額(千円)	189,000	170,500	174,700	175,000 (17,500)	179,000 (17,900)	888,200

6. 拠点形成の目的

申請時の拠点形成の目的は以下のとおりであった。

感染症学と免疫学は感染とその防御の観点より元来根幹を同じくしているが、独立した学問領域として個別に発展し、両分野が乖離した結果、病原体と宿主応答の直接的な相互作用の結果である疾病の成立を総合的に理解し、適切な対策に資するという視点からの研究がなされず、新興・再興感染症に代表される今日の問題となっている。

本研究教育拠点では、細菌、ウイルス、寄生虫等の病原体を網羅した感染症学の領域と、自然免疫系、獲得免疫系をはじめとする感染に対する宿主応答を解析する免疫学を対象とし、これらを統合した感染病態形成の包括的な理解と人為的な免疫系の操作による感染の制御を目的とした新たな学問拠点を形成する。また、その研究成果をトランスレーショナル・リサーチへと発展させ、国際社会への直接的な貢献を目的とした感染症の予防の確立とアレルギー・自己免疫疾患の克服をめざす。

抗生物質の開発、ワクチンの開発及び公衆衛生の進歩は多くの感染症の制御を可能とし、20世紀の人類の福祉と社会の進歩に大きく貢献した。しかし、1) 薬剤耐性や易感染性宿主、院内感染等の全く新しい問題の出現、2) 貧困と感染症の蔓延という悪循環を繰り返す発展途上国の状況、3) エイズ、結核、マラリアをはじめとする新興・再興感染症の出現などにより、感染症研究は新たな対応を迫られるところとなった。

大阪大学は医学部学生、大学院生の教育はもとより、研究面では感染症学・免疫学の発展に多大な貢献をなしてきた。現在も、本拠点の構成員は感染症学・免疫学の分野で優れた研究成果を世界に発信し続けている。近年、拠点リーダーの審良の研究成果から、病原体に対する防御機構としての自然免疫系が獲得免疫系を制御していることが明らかとなり、感染症学と免疫学の接点ともいえる自然免疫系の重要性が国際的にも認識されるところとなった。今や、21世紀に持ち越された重要感染症に立ち向かうには、免疫学と感染症学を総合科学として融合することが必要不可欠である。

本拠点形成プログラムでは、世界トップレベルの感染症学者と免疫学者が相互に協力し、病原体と宿主免疫系を表裏一体的に研究するとともに、感染症学と免疫学の両知識を備えた国際的に活躍できる独創的な研究者を育成する。さらに研究成果をトランスレーショナル・リサーチへと発展させ、人類の福祉に直接的な貢献を果たす。

感染症は、アジア・アフリカなどの発展途上国を中心に依然世界の死因の1位を占めており、「21世紀に持ち越された最大の医学的課題の一つ」と言って過言ではない。また、先進国においてもMRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)、結核をはじめとした薬剤耐性菌の出現による抗生物質の限界、医療の進歩に伴う日和見感染問題、新興・再興感染症の脅威が出現してきている。大阪大学医学系研究科と微生物病研究所は以前より、新たな微生物の発見と共に細菌、ウイルス、原虫分野で我が国をリードする研究成果をあげてきた。さらに世界に先駆けて予防ワクチンを開発し社会に貢献してきた。免疫学の分野でもサイトカインや自然免疫の分野で世界をリードする研究成果をあげ、人材を育て、多くの研究教育機関に輩出してきた。この歴史のある研究拠点で現在研究を行っている感染症学者と免疫学者を統合しCOEとして組織化することにより、感染症・免疫学に特化した国際的な感染症研究の拠点としての日本の地位が確立できる。

一方、感染初期の免疫応答を司る自然免疫系研究の最近の進歩を通じて、感染とアレルギー疾患・自己免疫疾患の相互の関連性が明らかになりつつある。両研究分野の融合による成果として免疫系の人為的操作による感染症の新たな制御法の開発とともに、アレルギー疾患・自己免疫疾患の治療へと発展し、探索・先端医療の開拓の点からも、21世紀の医学研究において大きな意義をもつ。

本プログラムの事業終了後には、感染成立および持続感染に関わる宿主側因子の同定と病原体による宿主細胞の修飾、また、病原体構成成分に対する自然免疫系、獲得免疫系の宿主応答の分子機構が解明される。一方、本来感染防御に作動すると考えられる宿主免疫応答が、自己免疫疾患や喘息・花粉症などのアレルギー疾患の病態形成に関与する分子機構が明らかとなり、その治療への手がかりが得られる。個々の病原体に対する生体防御系としての免疫応答の解明と、その人為的な誘導・制御の研究を通じて、結核やエイズなどの難治性感染症の治療法の開発、マラリア、C型肝炎などに対する新規ワクチンの開発が期待される。また、感染動物実験施設(P3レベルを含む)の全国共同利用システムの施行により、全国レベルでの感染症研究のレベルアップが図れる。また、教育プログラムの系統化、充実により感染症学、免疫学の知識を兼ね備えた国際レベルの独創的な若手研究者が育成される。

7. 研究実施計画

申請時の研究実施計画は以下のとおりであった。

本研究拠点は、医学系研究科と微生物病研究所に在籍する細菌学、原虫学、ウイルス学をそれぞれ専門とする感染症学の分野と免疫学分野の研究者が結集し、各分野の研究成果を相互交換しあい、さらに両者を融合させた以下に述べるような研究プロジェクトを立ち上げる。このため、新規に15名のCOEポスドクを採用し、感染症と免疫学融合研究に参加させる。このポスドクは、出身研究室が、従来の研究分野と異なる場合を最優先する。そして、感染と宿主応答の分子基盤を追及し、感染症の制御、感染による免疫系の破綻に伴う各種免疫疾患の病因・病態解明を目指し、世界に冠たる感染症学・免疫学分野の研究拠点としてさらなる発展を図る計画である。

感染の成立と初期宿主応答（自然免疫応答）の解析：病原微生物の宿主内侵入、定着、標的組織の決定に至る感染成立過程、さらにそれに対する宿主の生体防御機構を自然免疫系の活性化機構を中心に解析し、感染初期過程の病原体・宿主の相互作用機構を明らかにする。（ヘルペスウイルスの細胞感染機構の解明、ワクチンの普及にも関わらず世界で感染者が増加している百日咳の原因菌について、宿主との相互作用の解析により感染成立機構を解明する。また、Toll Like Receptor (TLR) ファミリーをはじめとする自然免疫系に関与する分子群のノックアウトマウスを用いて、各種細菌、原虫、ウイルスに対する宿主応答の変化を解析し、自然免疫系の感染防御における重要性を明らかにしていく。）

感染病態の確立と宿主免疫応答（獲得免疫応答）の解析：病原微生物が宿主内に定着してから、感染を成立させるための病原体の毒性因子、増殖機構などの病原因子の解析、さらにそれに対する宿主応答機構を、獲得免疫作動機構を中心に解析する。また、病原体が免疫応答を回避し、感染を持続させる分子機構を解析し、感染成立後の病原体・宿主の相互作用を明らかにする。

（病原性大腸菌O-157に代表される腸管感染症を引き起こす病原細菌の病原因子（特に、毒素と定着因子）の解析による病態の理解、下痢などの原因となる腸管感染症の制御をめざす。原虫感染症のなかで重要な熱帯感染症の一つであるマラリア感染に対する宿主応答における獲得免疫系作動の分子機構を解析する。また、アフリカで睡眠病を引き起こすトリパノソーマの病原性の解析により、トリパノソーマの宿主感染防御の対

策法を考案する。高率に慢性化するC型肝炎の原因ウイルス(HCV)は、まだ培養細胞系での増殖技術が確立されておらず、その感染機序、宿主応答機構の解析は進んでいない。HCVやヘルペスウイルスによる宿主への持続感染の分子機構を、ウイルスと自然免疫系の活性化誘導機構との相互解析から明らかにしていく。ジフテリア菌の感染で問題となるジフテリア毒素の宿主に及ぼす影響を解析する。さらに、宿主応答の分子基盤として、免疫セマフォリン分子群の生体防御系における役割を明らかにし、自然免疫系、獲得免疫系の作動機序を明らかにする。病原体だけでなく、免疫系細胞に発現しているGPIアンカー型糖脂質の宿主応答における役割についても解析する。)

感染症の制御、免疫系の人工的操作技術の開発：上記の感染に伴う病原体・宿主の相互作用メカニズムの理解をもとに、感染症の根本的な制御を目指し、新たなワクチン開発を行う。また、感染に伴った免疫系の破綻により発症する免疫系疾患の病因・病態を明らかにし、その人為的操作による治療技術を可能にする。（上記実験計画の基礎的研究成果をもとに、感染症撲滅に向けた新たなワクチン開発を目指す。特に、マラリア原虫に対しては、組換えSE36マラリアワクチンの臨床試験を目指す。）

感染動物実験施設の整備：

上記の感染と宿主応答の解析において必要不可欠となるP3感染実験システムを兼ね備えた感染動物実験施設を整備する。このような施設は、まだ全国的にも少数しか存在せず、感染に対する宿主応答の研究推進に大きな障壁となっている。微生物病研究所は、従来P3病原体を含む各種病原体の系統を維持しており、上記の感染動物実験施設の整備に最適の条件を備えている。また、種々の感染モデルの導入技術に習熟した研究者をCOE研究員として雇用し、常時感染実験を行える体制を整える。本研究拠点で整備する実験施設では、事業推進担当者の研究プロジェクトを行っていくとともに、P3感染実験室を備えた全国共同利用の感染モデル実験施設の設立をめざし、感染症学・免疫学の全国拠点を形成する。

8. 教育実施計画

申請時の教育実施計画は以下のとおりであった。

本研究拠点では、国際的に通用する、感染症学と免疫学の両知識及び研究能力を備えた優れた若手研究者の育成を行う。さらに現在も感染症が大きな問題となっている開発途上国より若手研究者を受け入れ、研究指導教育を行い、各国での感染症克服のための研究基盤を提供することにより、国際交流を深めるとともに国際的な研究協力を推進していく。そのため、事業推進担当者が免疫・感染症の融合教育プログラムを新規に作成し、実施する。本研究拠点における新しい教育プログラムは以下の3つの柱からなる。

1) 感染免疫学術融合教育プログラム：

大学院生や若手研究者を対象とした、国際的に優れた業績をもつ国内研究者、外国人研究者による大学院講義カリキュラムの新設。

感染症学、免疫学の分野において国際的な評価を受けている研究者を招待し、定期的な講義を開催することにより、大学院生や若手研究者に、最先端の感染症学と免疫学の両方の知識を習得させる。従来のセミナー形式の外国人研究者招聘ではなく、大学院研究科との連携により大学院生に出席を義務づけ、単位対象とする。この講義カリキュラムは同時に他大学の学生や研究者らにも公開とする。これらにより、originalityにあふれる研究者を養成する。

また、本拠点内の研究室が集まり3ヶ月に一度定期的な研究報告会を開催し、各回3研究室が30分ずつの発表を大学院生、若手研究者に行ってもらおう。これにより、自分の研究成果の発信術を習得させる。またこの研究発表会も単位制とし、大学院生の出席を義務付けることにより、両学問分野の知識を培わせていく。

2) 感染免疫研究教育プログラム：

国際的に優れた研究室への短期海外研修、またそれらの研究室からの人材の受け入れ。

上記のプログラムの中から、優秀な成果をあげている大学院生、若手研究者を選抜し、感染症学、免疫学の分野の著名な海外の研究室へ1～2年間の短期派遣を行うことにより、国際的な視野を養わせるとともに、彼らの研究のさらなる発展を図らせる。特に、感染症学を専門とする者は免疫学の研究室に、免疫学を専門とする者は感染症学の研究室にそれぞれ優先的に派遣することにより、両分野を融合した知識・技術を習得させる。また、優れた業績をあげている海外研究室からの人材受け入れにより、本研究拠点内の研究室の活性化を図る。現在、米国のSystems Biology研究所、

Harvard大学、イギリスのOxford大学、フランスの分子生物学研究所などと共同研究計画を立て、相互交流を企画している。さらに、大学院生の国際的視野を広げるため、大学院生の国際学会への出席・参加を推奨し、渡航費・参加費の全額支援を行う。さらに、日本全体としての感染症専門医の不足や一般家の感染症に対する知識の不足を補う為、医療担当者や臨床医を対象とした感染症セミナーを定期的に行う。

3) 国際研究協力・教育プログラム：

感染症が大きな問題となっている開発途上国からの優秀な人材の受け入れ。

感染症に苦しむ開発途上国から、優秀な人材を受け入れ、帰国後に感染症克服に積極的に携われるような教育・指導を行う。5名前後の開発途上国の大学院生・若手研究者を1～2年程度、関連研究室に受け入れ、教育を行う。現在でも医学系大学院生として、中国から6名、韓国から5名、エジプト、タイ、コスタリカから各1名がすでに微生物病研究所に所属しており、また、海外からの研究生も平成14年度で中国3名、タイ、アイスランド各1名が微生物病研究所に在籍している。これまでに受け入れた者の中には、帰国後教授として活躍している例（タイ Mahidol大学、ブラジル Compinus大学、ハンガリー Ssemelweis University、韓国 Reseach Inst. Biosci. Biotech.）もある。これらの実績から、さらに海外からの人材受け入れ、教育指導を発展させることは十分に可能である。また、微生物病研究所では、コンゴ民主共和国キンシャサ大学との学術交流やタイ国立衛生研究所とエイズウイルスに関する共同研究を行っているが、まずこれらを対象国とし、国際協力をさらに発展させる。大阪大学は、2002年に海外拠点をタイMahidol大学内に正式に設置したので、この拠点を生かし教育を加速させる。

さらに中間評価におけるコメントを受けて、大学院生や若手研究者の感染症勃発地域への短期派遣の計画を立案した。具体的には、タイ拠点に若手研究者を数名派遣し、タイ感染症共同研究センターと連携して、タイの感染症研究やタイの感染症病棟の見学と講義などを実体験させる。また、ウガンダへ若手研究者を数名派遣し、マラリアの実態を体験させる。

9. 研究教育拠点形成活動実績

①目的の達成状況

1) 世界最高水準の研究教育拠点形成計画全体の目的達成度

本拠点では、大阪大学医学系研究科と微生物学研究所の感染症学と免疫学の13の研究グループがともに感染症学と免疫学の融合を目指し、病原体と宿主の相互作用の解析を行った。免疫学側からは、特に自然免疫系による病原体認識機構、自然免疫系の活性化から獲得免疫系誘導にいたる分子機構の解明に、感染症学側からは宿主への感染や病原体が免疫応答を回避し排除されない分子機構の研究において大きな成果を得ることが出来た。この研究成果から新規ワクチン開発に向けたプロジェクトも開始され、感染症・免疫疾患の克服にむけた今後の展開が期待されている。さらに感染症研究と免疫研究グループの交流が進み、異分野間の共同研究の形として感染症・免疫の融合が大きく進展した。

本拠点では、感染症学・免疫学融合研究に参加する研究者育成に注力した。3人の特任准教授を採用し、独立して研究を推進できる環境を整えた。また、拠点形成のため特任助教、ポスドクを採用し、更に、博士課程に在籍する大学院生にリサーチアシスタント（RA）経費を支給し研究活動に専念できるように配慮した。教育活動として、感染症と免疫学両方の知識を身につけ、両方の手法をもちいて研究できる若手研究者の育成を中心目的として活動してきた。情報発信として、淡路島感染症・免疫フォーラムを始めとした国際シンポジウムを開催し、本COEの活動を発信してきたほか、市民啓発セミナーを開催し医療担当者へ感染症の知識の普及に努めて来た。また国際シンポジウムやタイでの拠点形成を通じて、国際的な交流と共同研究も着実に進んでおり、本拠点が国際的にも認知されることとなりつつある。

以上の活動の結果として、本COEは感染症・免疫学分野の両方の知識を持つ研究者の教育や、感染症・免疫学研究において我国の中心拠点として機能し、多数の成果を得ることが出来た。従って本拠点の目的は十分達成された、と考えている。

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

本拠点では、感染症学・免疫学融合研究に参加する研究者育成に注力した。3人の特任准教授を採用し、独立して研究を推進できる環境を整えた。これら3名の特任准教授は、いずれも微生物病研究所感染症国際研究セ

ンターの特任准教授として引き続き独立した研究室を運営している。また、通算8人の特任助教、通算16人のポスドクを採用し、更に、博士課程に在籍する大学院生にリサーチアシスタント（RA）経費を支給し研究活動に専念できるように配慮した。その結果、特任助教の1名は微生物病研究所感染症国際センターの特任准教授に昇任し、独立した研究室を運営するようになった。それ以外の特任助教や特任研究員も、一部の海外留学生を除くといずれも定員内助教や特任助教として、配属された研究室の感染症免疫学研究の中核として活躍している。さらにRA経験者は、一部の海外留学生を除くといずれも大阪大学内外の特任助教や研究員等の職を得ている。

3) 研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等

本拠点は、細菌、ウイルス、寄生虫などの病原体を網羅した感染症学者と自然免疫系、獲得免疫系による感染に対する宿主応答を解析する免疫学者が相互に協力し、病原体と宿主免疫系を包括的に研究し、より効果的な感染症の制御を目指した新たな学問拠点を形成することを目的としている。このように免疫学と感染症学の融合をはかることは、近年、社会の関心を集めている新興感染症や再興感染症の克服に向けて重要な意味を持つ。事実、本拠点の免疫学を中心とした研究グループが感染症における免疫応答の研究を行い、その中から病原体そのものの複製に必須な因子が同定されるなど、本プロジェクトにより免疫学と感染症学の融合が進んでいる。

本拠点における顕著な研究業績としては、以下のものがある。審良は、TLRを中心とする自然免疫系による病原体認識機構と自然免疫系の活性化から獲得免疫系誘導にいたる分子機構の解明を進めており、平成19年度には、二本鎖DNAが細胞質内においてTLR非依存性に認識されI型インターフェロン産生に至ることと、TBK1が生体においてDNAに対する免疫反応に必須であることを示した。荒瀬は、免疫細胞と病原体との相互作用の解明を目的に、種々のペア型レセプターに対する病原体リガンド同定の過程から、単純ヘルペスウイルスが抑制化ペア型レセプターそのものを細胞侵入のためのレセプターとしていることを明らかにした。松浦は、C型肝炎ウイルスによる脂肪肝や肝癌の発症にウイルスのコア蛋白質とプロテアソーム活性化因子PA28 γ の相互作用が重要な役割を果たしていることを示した。菊谷は活性化T細胞表面に発現するセマフォリン7Aがマクロファージ上のa1b1インテグリンと結合し活性

化させることにより、局所での炎症を促進させることを示した。堀井は、レコンビナントSE36蛋白質を用いたマラリアワクチンの第1相臨床試験を問題なく終了し、第2相臨床試験においては、100 μ gを2回接種することが最良の投与方法であることを示した。木下は、睡眠病トリパノソーマが自ら合成できないシアル酸を宿主の糖鎖から奪って表面に結合し、それによって膵の消化管内で生存できることを見出した。本田は、腸炎ビブリオが3型分泌装置を2つ(TTSS1とTTSS2)持ち、その2つが共に機能していること、TTSS1は大染色体上にあり、細胞毒性と関係するエフェクターを、TTSS2は小染色体上にあり、腸管毒性に関与するエフェクターを標的細胞に注入している可能性を明らかにした。堀口は作用の不明なパスツレラ毒素の立体構造を解明し、その特異構造を詳細に解析することによって本毒素がシステインプロテアーゼ様の活性中心を持つ酵素型毒素であることを示した。さらに特任准教授木下は、レトロウイルスのcDNAライブラリーを使ったスクリーニングによってHIV-1複製を誘導する細胞因子、Clone-31の同定に成功した。

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

拠点リーダーのリーダーシップの下で、本拠点内の研究室が定期的に集まって開催される研究報告会等での討論をきっかけとして複数の共同研究が進展した。審良と松浦は、バキュロウイルスベクターを鼻腔内投与したマウスは、致死量のインフルエンザウイルスの攻撃から完全に防御され、細胞内に取り込まれたバキュロウイルスゲノムが、TLR9を介して免疫遺伝子の発現を誘導していることを明らかにした。審良と堀井は、マラリア原虫の構成成分HemozoinがTLR9によって認識され、自然免疫系の活性化が起こる事を見出した。宮坂と塩田は、HIV-1の外被膜糖タンパク質GP120のリンパ球走化作用の解析を行っている。これらはいずれも感染症学の専門家と免疫学の専門家との共同研究である。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

大阪大学では、微生物病研究所をはじめとして医学系研究科、医学部附属病院、生命機能研究科、歯学研究科、薬学研究科においてこれまで感染症学、免疫学の領域で、世界をリードする数々の研究成果を上げてきた。平成17年4月に微生物病研究所は感染症国際研究センターを開設し、文部科学省の新興・再興感染症研究拠点形成プログラムにおいても中心的役割を担っ

ている。さらに、微生物病研究所の免疫学研究のメンバーが中心となって免疫学フロンティア研究センターが平成19年10月に開設された。このように戦略的な構想の下で、大阪大学は基礎的、臨床的にも世界的なプレゼンスを示す感染症学・免疫学のハブ的研究拠点となることを目指している。本拠点は、上記の戦略的構想のグランドデザインを決めた出発点にあたり、国際競争力ある大阪大学づくりへ大きく貢献してきた、と考えている。

6) 国内外に向けた情報発信

1. あわじしま感染症・免疫フォーラム

大阪大学微生物病研究所と東京大学医科学研究所が2001年より共同して開催してきた感染症学・免疫学に関する国際シンポジウムであり、毎年国内外のトップレベルの研究者を招待して毎年約300名の参加を得ている。2004年からは、本拠点のプロジェクトとしてプログラムの立案に参加した。世界の最先端の研究成果に触れることが出来る国際シンポジウムとして定着している。また、アジア近隣諸国等、国内外の若手研究者を対象としたトレーニングコースセミナーを企画に盛り込み教育的側面を兼ね備えた内容となっている。

2. 日仏研究交流シンポジウム

本拠点およびフランスIFRプログラム「IMMUNITE and INFECTION」に参加する若手研究者およびフランスのパスツール研究所の若手研究者からなる研究交流シンポジウムを大阪で2回、パリで1回、開催した。助教・PDレベルでの活発な討論、学術交流がなされ、その後いくつかの共同研究へと発展している。

3. 日本-タイ感染症フォーラム

日本-タイ感染症フォーラムをバンコクで2回開催した。参加者は、タイ側は、国立予防衛生研究所、マヒドン大学、チュラロンコン大学等の研究者、日本からは、本拠点関係者、帯広畜産大学21世紀COE関係者、国立感染症研究所、大阪大学感染症国際研究拠点「新興・再興感染症研究拠点プログラム」関係者等が参加した。感染症に関する多岐にわたる研究成果発表があり、いずれの演題に対しても活発な議論があり、その後いくつかの共同研究へと発展している。

4. 韓国全南大学との国際共同シンポジウム

大阪大学の学術交流協定校である韓国全南大学の医療ワクチン研究開発センターとの学術交流を進展させることを目的とし、韓国と日本で1回ずつ国際共同シンポジウムを行った。いずれも200名近い参加者を得た。本COEのテーマである感染症学と免疫学の融合が、ワクチ

ン開発においても重要であることが改めて認識され共有された。

5. 大阪大学-帯広畜産大学COE合同シンポジウム

本拠点と帯広畜産大学COEプログラム「動物性蛋白質資源の生産向上と食の安全確保—特に原虫病研究を中心として—」の合同シンポジウムを大阪と帯広で3回にわたって開催した。大阪大学及び帯広畜産大学で行われている研究内容・研究成果が紹介され、活発な討論がなされた。

6. 21世紀COEシンポジウム

本拠点採択後の平成15年12月から4回にわたり、本拠点の研究成果の発表の場としてシンポジウムを開催した。うち3回は大阪大学医学系研究科の他のCOEプログラムとの共同で開催した。平成20年2月には、本プログラムの終了にあたり、国際シンポジウムとして海外から細菌学、ウイルス学、寄生虫学、免疫学の分野の著明な研究者を招待し、領域の垣根を超えた研究成果の発表・学術交流がなされた。

7. 市民啓発セミナー

市民啓発活動としては、高度社会人・職業人を対象として、最先端の感染症と免疫学に関するセミナーを8回、開催した。講師は延べ18名で、うち11名は本拠点の外部から専門家を招聘した。本セミナーは、大阪府医師会の後援を受けて大阪府医師会指定生涯研修の一環として行ったものである。

7) 拠点形成費等補助金の使途について（拠点形成のため効果的に使用されたか）

初年度においては、約7000万円を大阪大学微生物病研究所の感染症共同実験室（P3施設）内の備品拡充に充てた。特に、フローサイトメトリーシステムをP3施設内に設置することによりウイルス感染細胞を生きのまま解析・分取することが可能になり、現在も多くの研究グループが使用している。2年目以降、特任准教授、特任助教、特任研究員およびIRAの人件費に約1億2000万円が充てられ、これらの若手研究者が研究活動に専念できるように配慮した。また、毎年度1000万円以上を旅費に充て、若手研究者の海外への派遣や開発途上国からの優秀な人材の受け入れ、さらには国際的に優れた業績をもつ外国人研究者のシンポジウム等への招聘を行った。

②今後の展望

「国際競争力ある大学づくりへの貢献度」の項で述べたように、本拠点発足後に設立された感染症国際研究

センター、新興・再興感染症研究拠点形成プログラム、免疫学フロンティア研究センター等と連携しつつ、戦略的な構想の下で大阪大学が基礎的、臨床的にも世界的なプレゼンスを示す感染症学・免疫学のハブ的研究拠点となることを目指す。

1. 病原体宿主相互作用を学際的に研究する体制の構築や研究テーマの提案、関連施設の共同利用をはじめとする研究資源の有効利用などをさらに推進する。
2. 感染症の予防・治療に向けて学内の関連臨床部門や国内外の関連研究施設との連携を図るとともに、ワクチン開発や新たな診断法、治療法開発に向けた共同研究体制の構築をより一層推進する。
3. 感染症・免疫学の研究者・専門家の養成をめざして、本拠点に所属していた教員が部局や所属機関の枠を超えて感染症学や免疫学関連の教育に積極的に参加し、より高度な教育が行える体制の構築を推進する。

③その他（世界的な研究教育拠点の形成が学内外に与えた影響度）

本拠点発足後に、感染症国際研究センターの開設、文部科学省の新興・再興感染症研究拠点形成プログラムへの参加によるタイ国内の新興再興感染症共同研究センターの開設、さらに学術振興会の世界トップレベル国際研究拠点形成促進プログラムへの参加による免疫学フロンティア研究センターの開設が続いたが、本拠点の活動がこれら大阪大学の感染症免疫学研究の方向性を決めたものであり、大阪大学内への影響は非常に大きかったと考えている。また、学外においても、病原体宿主相互作用を学際的に研究する方向性は今や一般的なものとなっており、本拠点は感染症学と免疫学全体にも大きな影響を与えたと考えている。

21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

機 関 名	大阪大学	拠点番号	F-17
拠点のプログラム名称	感染症学・免疫学融合プログラム		
<p>1. 研究活動実績</p> <p>①この拠点形成計画に関連した主な発表論文名・著書名【公表】</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <ul style="list-style-type: none"> ・事業推進担当者（拠点リーダーを含む）が事業実施期間中に既に発表したこの拠点形成計画に関連した主な論文等〔著書、公刊論文、学術雑誌、その他当該プログラムにおいて公刊したもの〕 ・本拠点形成計画の成果で、ディスカッション・ペーパー、Web等の形式で公開されているものなど速報性のあるもの <p>※著者名（全員）、論文名、著書名、学会誌名、巻(号)、最初と最後の頁、発表年（西暦）の順に記入</p> <p>波下線（<u> </u>）：拠点からコピーが提出されている論文</p> <p>下線（<u> </u>）：拠点を形成する専攻等に所属し、拠点の研究活動に参加している博士課程後期学生</p> </div> <p><u>Kumanogoh, A., Shikina, T., Suzuki, K., Uematsu, S., Yukawa, K., Kashiwamura, S., Tsutsui, H., Yamamoto, M., Takamatsu, H., Ko-Mitamura, E.P., Takegahara, N., Marukawa, S., Ishida, I., Morishita, H., Prasad, D.V.R., Tamura, M. Mizui, M., Toyofuku, T., Akira, S., Takeda, K., Okabe, M. and Kikutani, H.</u> Non-redundant roles of Sema4A in the immune system: Defective Tcell priming and Th1/Th2 regulation in sema4A-deficient mice. <i>Immunity</i>, 22:305-316, 2005.</p> <p><u>Takegahara, N., Takamatsu, H., Toyofuku, T., Tsujimura, T., Okuno, T., Yukawa, K., Mizui, M., Yamamoto, M., Prasad, D.V.R., Suzuki, K., Ishii, M., Terai, K., Moriya, M., Nakatsuji, Y., Sakoda, S., Sato, S., Akira, S., Takeda, K., Inui, M., Takai, T., Ikawa, M., Okabe, M., Kumanogoh, A. and Kikutani, H.</u> Plexin-A1 and its interaction with DAP12 in immune responses and bone homeostasis. <i>Nature Cell Biol.</i> 8:615-622, 2006.</p> <p><u>Suzuki, K., T. Okuno, M. Yamamoto, R.J. Pasterkamp, N. Takegahara, H. Takamatsu, T. Kitao, J. Takagi, P.D. Rennert, A.L. Kolodkin, A. Kumanogoh, and H. Kikutani.</u> <u>Semaphorin 7A initiates T cell-mediated inflammatory responses through α1β1 integrin.</u> <i>Nature.</i> 446:680-684, 2007.</p> <p><u>Suzuki, K., Kumanogoh, A. and kikutani, H.</u> Semaphorins and their receptors in immune cell interactions. <i>Nat. Immunol.</i> 9:17-23, 2008</p> <p><u>Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Kaisho T, Sanjo H, Takeuchi O, Sugiyama M, Okabe M, Takeda K, Akira S.</u> Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. <i>Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Kaisho T, Sanjo H, Takeuchi O, Sugiyama M, Okabe M, Takeda K, Akira S.</i> <i>Science</i> 301:640-643, 2003</p> <p><u>Yamamoto M, Yamazaki S, Uematsu S, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Kaisho T, Kuwata H, Takeuchi O, Takeshige K, Saitoh T, Yamaoka S, Yamamoto N, Yamamoto S, Muta T, Takeda K, Akira S.</u> Regulation of Toll/IL-1-receptor-mediated gene expression by the inducible nuclear protein IkappaBzeta. <i>Nature</i> 430: 218-222, 2004.</p> <p><u>Kato H, Sato S, Yoneyama M, Yamamoto M, Uematsu S, Matsui K, Tsujimura T, Takeda K, Fujita T, Takeuchi O, Akira S.</u> Cell type-specific involvement of RIG-I in antiviral response. <i>Immunity</i> 23:19-28, 2005.</p> <p><u>Kato H, Takeuchi O, Sato S, Yoneyama M, Yamamoto M, Matsui K, Uematsu S, Jung A, Kawai T, Ishii KJ, Yamaguchi O, Otsu K, Tsujimura T, Koh CS, Reis e Sousa C, Matsuura Y, Fujita T, Akira S.</u> Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. <i>Nature</i> 441:101-105, 2006.</p>			

Ishii, K.J., Kawagoe, T., Koyama, S., Matsui, K., Kumar, H., Kawai, T., Uematsu, S., Takeuchi, O., Takeshita, F., Coban, C., Akira, S. TANK-binding kinase-1 delineates innate and adaptive immune responses to DNA vaccines. *Nature* 451(7179):725-729, 2008.

Miyasaka, M. & Tanaka, T. "Lymphocyte trafficking across high endothelial venules: Dogmas and enigmas". *Nature Reviews Immunology*, 4:360-370, 2004.

Makino K., K. Oshima, K. Kurokawa, K. Yokoyama, T. Uda, K. Tagomori, Y. Iijima, M. Najima, M. Nakano, A. Yamashita, Y. Kubota, S. Kimura, T. Yasunaga, T. Honda, H. Shinagawa, M. Hattori, T. Iida. Genome sequence of *Vibrio parahaemolyticus* : a pathogenic mechanism distinct from that of *V. cholerae*. *Lancet* 361:743-749, 2003.

Kamitani, W., Ono, E., Yoshino, S., Kobayashi, T., Taharaguchi, S., Lee, B.-J., Yamashita, M., Kobayashi, T., Okamoto, M., Taniyama, H., Tomonaga, K. and Ikuta, K. Glial expression of Borna disease virus phosphoprotein induces behavioral and neurological abnormalities in transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:8969-8974, 2003.

Nagamune, K., Acosta-Serrano, A., Uemura, H., Brun, R., Kunz-Renggli, C., Maeda, Y., Ferguson, and Kinoshita, T. Surface sialic acids taken from the host allow trypanosome survival in tsetse fly vectors. *J. Exp. Med.* 199:1445-1450, 2004.

Iwamoto, R., Yamazaki, S., Asakura, M., Takashima, S., Hasuwa, H., Miyado, K., Adachi, S., Kitakaze, M., Hashimoto, K., Raab, G., Nanba, D., Higashiyama, S., Hori, M., Klagsbrun, M. and Mekada, E. HB-EGF and ErbB signaling is essential for heart function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100:3221-3226, 2003.

Coban, C., Ishii, K. J., Kawai, T., Hemmi, H., Sato, S., Uematsu, S., Yamamoto, M., Takeuchi, O., Itagaki, S., Kumar, N., Horii, T. and Akira, S. Toll-Like Receptor 9 Mediates Innate Immune Activation by Malaria Pigment Hemozoin. *J. Exp. Med.* 201:19-25, 2005

Okamoto, T., Y. Nishimura, T. Ichimura, K. Suzuki, T. Miyamura, T. Suzuki, K. Moriishi, and Y. Matsuura. Hepatitis C virus RNA replication is regulated by FKBP8 and Hsp90. *EMBO J.* 25:5015-5025, 2006.

Moriishi, K., R. Mochizuki, K. Moriya, H. Miyamoto, Y. Mori, T. Abe, S. Murata, K. Tanaka, T. Miyamura, T. Suzuki, K. Koike, and Y. Matsuura. Critical role of PA28gamma in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104:1661-1666, 2007.

Kitadokoro, K., Kamitani, S. Miyazawa, M. Hanajima-Ozawa, M., Fukui, A., Miyake, M., Horiguchi, Y. Crystal structures reveal a thiol protease-like catalytic triad in the C-terminal region of *Pasteurella multocida* toxin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104:5139-5144, 2007.

Satoh, T., Arai, J., Suenaga, T., Wang, J., Kogure, A., Uehori, J., Arase, N., Shiratori, I., Tanaka, S., Kawaguchi, Y., Spear, P.G., Lanier, L.L. and Arase, H. PIIR α is a herpes simplex virus-1 entry co-receptor that associates with B. *Cell*. 132:935-944, 2008.

②国際会議等の開催状況【公表】

(事業実施期間中に開催した主な国際会議等の開催時期・場所、会議等の名称、参加人数(うち外国人参加者数)、主な招待講演者(3名程度))

<あわじしま感染症・免疫フォーラム>

第4回あわじしま感染症・免疫フォーラム 2004年8月30-9月2日 兵庫県立淡路夢舞台国際会議場(兵庫県津名郡) 参加人数約300名(外国人33名) Robert G. Webster (St.Jude Children's Research Hospital USA) Paul Bates (University of Pennsylvania USA) Matthew J. Fenton (The University of Maryland School of Medicine USA)

第5回あわじしま感染症・免疫フォーラム 2005年9月5-8日 兵庫県立淡路夢舞台国際会議場(兵庫県津名郡) 参加人数約230名(外国人29名) Jianxin You (Harvard Medical School USA) Christian Munz (The Rockefeller University USA) Michael Gilmore (Harvard Medical School and The Schepens Eye Research Institute USA)

第6回あわじしま感染症・免疫フォーラム 2006年9月4-7日 兵庫県立淡路夢舞台国際会議場(兵庫県津名郡) 参加人数約200名(外国人31名) Lewis L.Lanier (UCSF USA) Adolfo Garcia-Sastre (Mount Sinai School of Medicine USA) Rafi Ahmed (Emory Vaccine Center and Department of Microbiology and Immunology USA)

第7回あわじしま感染症・免疫フォーラム 2007年9月1-5日 兵庫県立淡路夢舞台国際会議場(兵庫県淡路市) 参加人数約300名(外国人35名)

Josef Penninger (Institute of Molecular Biotechnology GmbH, Austria) Rodney E. Phillips (University of Oxford, UK)

Thomas Wellems (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA)

<日仏研究交流シンポジウム>

第1回研究交流シンポジウム 2004年12月15-16日 大阪大学中之島センター佐治敬三メモリアルホール(大阪府大阪市) 参加人数約100名(外国人11名) Christophe Combadiere (INSERM France) Ioannis Theodorou (INSERM France)

Henri Agut (Universite' Paris 6 Pierre et Marie Curie)

第2回研究交流シンポジウム 2006年2月16-17日 大阪大学銀杏会館(大阪府吹田市) 参加人数121名(外国人11名)

Shaynoor Dramsi (Inst. Pasteur) Marco Bellinzoni (Inst. Pasteur) Laurent Marsollier (Inst. Pasteur)

第3回研究交流シンポジウム 2006年10月20-21日 パリ第六大学(フランス・パリ) 参加人数約50名(外国人43名)

Dominique Mazier (INSERM France) Patrice Debre (INSERM France) David Klatzmann (CNRS France)

<日本-タイ感染症フォーラム>

第1回日本-タイ感染症フォーラム 2007年1月29-30日 サイアムシティホテル(タイ国バンコク) 参加人数約107名(外国人42名) S. Ubol (Mahidol Univ) V. Mahachai (Chulalongkorn Univ) B. Nuansrichay (NIAH in Thailand)

第2回日本-タイ感染症フォーラム 2007年10月8日 サイアムシティホテル(タイ国バンコク) 参加人数155名(外国人79名) Pilaipan Puthavathana (Mahidol University, Thailand) Uraivan Kositanont (Mahidol University, Thailand)

Yaowapa Pongsuwan (National Institute of Health, DMSc, Thailand)

<韓国全南大学との国際共同シンポジウム>

2006 International CVRDC-RIMD Joint Symposium "Infection, Immunity & Vaccine" 2006年11月9-10日 全南大学医学部講堂(韓国光州市) 参加人数約115名(外国人100名)

Victor J. DiRita (University of Michigan School USA) Hyon E Choy (Chonnam National University Medical School)

Deck-Hwan Yang (Chonnam National University Hwasun Hospital)

大阪大学微生物病研究所-韓国全南大学臨床ワクチン R&D センター ジョイントシンポジウム/ 2007 International RIMD-CVRDC Joint Symposium 2007年12月18日 大阪大学銀杏会館(大阪府吹田市) 参加者人数約100名(外国人30名)

Dong Wook Kim (International Vaccine Institute) Soo Young Kim (Chonnam National University)

Jung-Joon Min (Chonnam National University Medical School)

"The International Symposium on Infection and Immunity" 2008年2月8日 大阪大学銀杏会館(大阪府吹田市) 参加人数200名(外国人4名) Jorge E. Galan (Yale Univ. School of Medicine, USA) Arlene H. Sharpe (Harvard Medical School, USA) Raul Andino (Univ. of California San Francisco, USA)

2. 教育活動実績【公表】

博士課程等若手研究者の人材育成プログラムなど特色ある教育取組等についての、各取組の対象（選抜するものであればその方法を含む）、実施時期、具体的内容

1. あわじしま感染症・免疫フォーラムトレーニングコース

あわじしま感染症・免疫フォーラムの開始に先立ち、大学院生・ポスドクをはじめとした若手研究者ならびに感染と免疫周辺異分野からの参入を検討している研究者を対象としたトレーニングコース。実施時期は 2005 年 9 月 5 日、2006 年 9 月 3-4 日、2007 年 9 月 1-2 日。毎年、感染症・免疫学の各領域における先導的研究者 5 名が、各領域の基礎から発展的な研究内容までを英語で 1 時間ずつ講義した。

2. アドバンストセミナーシリーズ

大学院生や若手研究者に、最先端の感染症学と免疫学の両方の知識を習得させる目的で、感染症学、免疫学の分野において国際的な評価を受けている研究者を招待し、定期的な講義を開催した。実施時期は、2005 年 1 月から 15 回開催。主な講師は、シカゴ大学の Bernard Roizman、ハーバード大学の Elliott Kief、東京大学の谷口維紹など。

3. 研究報告会

本拠点内の研究室メンバーが集まり 2 ヶ月に一度定期的な研究報告会を開催し、各回 2 研究室が 30 分ずつの発表をおこなった。大学院生、若手研究者に発表の機会を与え、プレゼンテーションスキルの向上に寄与した。2005 年 2 月から 16 回開催。

21世紀COEプログラム委員会における事後評価結果

(総括評価)

設定された目的は十分達成された

(コメント)

感染症学と免疫学の融合を図り、感染と宿主応答の分子基盤解明の新たな展開を目指し、ユニークな研究・人材育成を行い、医学・医療の発展に寄与するプログラムとして意義は高く、新組織の開設など戦略的な取組などを進め、全体として優れた成果をあげたことは高く評価できる。

人材育成面については、2分野融合教育プログラムの実施、優れた研究室への短期海外研修や人材の受入れ、開発途上国からの人材の受入れなどを戦略的に進める一方で、実際に感染症の実態を体験させることによる育成策を実施し、感染症－免疫学の融合研究に参加する人材の育成に努め、目標を達成したと評価できる。また、中間評価結果のコメントに対し、人材育成について良く対応したことについても評価できる。今後に向け、継続した国際的感染症対策を担当できる人材の育成を期待する。

研究活動面については、免疫学、感染症学の分野で研究者が緊密な連携を進め、卓越した研究手法を応用するなど、国際的にトップレベルの研究成果を多く発表し、注目を集めたことは高く評価できる。また、国内的にも国際的にも研究発表会を行い、有効な情報発信が行われたことも評価できる。このような質の高い研究成果と研究者間の連携が、真に国際的に競争力のある大学作りに貢献すると思われ、今後の活動に期待する。

事業終了後についても、継続的な推進計画が行われており期待できる。国際貢献を目指した継続的活動を目指し、新しい感染症対策の国際的中心となることを期待する。