



## 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

## 2020年度版

2020年12月～2021年3月

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](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	教授
神谷巨	群馬大学 大学院医学系研究科	教授
大場靖子	北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンター	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 感染症共同研究拠点	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
中島裕史	千葉大学 大学院医学研究院	教授
竹内理	京都大学 大学院医学研究科	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
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	九州大学 大学院理学研究院	准教授

## 1. 当該年度における研究開発プロジェクトの実施概要

### 研究開発項目1: ウイルス感染ネットワーク解析

**実施内容:** 細胞レベルの解析により各種パラメータを計測してデータベースを構築し、各種ウイルスについて感染機序の解明と感染モデルを開発するため、各種ウイルス感染モデルを作製にむけた研究開発を開始した。また、SARS-Cov-2 について感染モデルを構築した。

### 研究開発項目2: 宿主応答ネットワークの解析

**実施内容:** 各種ウイルスの感染動物モデルを用いて、急性期でのエフェクターおよび記憶T細胞、自然免疫系細胞であるマクロファージ、樹状細胞、自然リンパ球および免疫支持細胞で発現する遺伝子群の発現を単一細胞レベルで検証した。さらに、ウイルス感染応答における腸管のマイクロバイオームの変動とその役割について検討した。

### 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

**実施内容:** ウイルス感染後の宿主の応答、とくに免疫細胞の応答を計測するためのイメージングやオミクス計測などの技術開発に着手した。また、網羅的時系列データから、細胞間相互作用ネットワーク抽出とモジュール分解を行うための分析手法の整備・改良、さらに数理モデルの基盤となる構造化個体群動態理論についても整備・改良に着手した。

## 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: 重症呼吸器疾患の原因ウイルスモデル作製とネットワーク解析

**当該年度実施内容:** 今年度は SARS-CoV-2 について、PCR 法を活用した感染ウイルス作出法 (Circular Polymerase Extension Reaction (CPER)法)を開発し、マウスに感染可能な変異ウイルスを作出、マウスにおいて肺炎症状など呼吸器系の重篤な症状を確認した。

また、その他のウイルス感染モデルについて、感染モデル確立のための人工合成系確立、シュードタイプウイルスを始めとするアッセイ系の構築を行った。

**課題推進者:** 松浦善治 (大阪大学)

#### 研究開発課題2: 季節性及び輸入呼吸器疾患の原因ウイルスモデル作製とネットワーク解析

**当該年度実施内容:** 季節性および輸入呼吸器疾患の原因となるウイルス種において、ウイルスゲノムを改変あるいは各種実験動物で順化させ、小型齧歯類であるマウス、ラット、ハムスターなどに感染可能なウイルスと動物種の組み合わせを精査し、感染急性期におけるウイルス動態を解析する。このために、ヒトコロナウイルス NL63 株と乳幼児で重要な呼吸器ウイルスである RS ウイルスのウイルスゲノム改変の準備を開始した。

**課題推進者:** 神谷亘 (群馬大学)

#### 研究開発課題3: 節足動物媒介性疾患の原因ウイルスモデル作製とネットワーク解析

**当該年度実施内容:** 本年度は、免疫系が正常なマウスを用いたウイルス感染モデルの作製に用いるウイルス種の検討を開始した。また、アルボウイルスの宿主細胞内増殖機構を解析するアッセイ系を構築する為、ウイルス様粒子 (VLP)、ウイルスレプリコン、およびリコン

ビナントウイルスを構築した。

課題推進者： 大場靖子（北海道大学）

#### 研究開発課題4: 感染性胃腸炎の原因ウイルスモデル作製とネットワーク解析

当該年度実施内容: 感染性胃腸炎の原因ウイルスの一つであるロタウイルスでは病態を理解する上で優れた動物モデルの開発が望まれている。本年度は、サルロタウイルスをマウスで継代を行うことにより、増殖性や病原性が増強したマウス馴化ロタウイルスの作製を試みた。マウスで効率よく増殖するマウスロタウイルスではサルロタウイルスとの組換えリアソータントウイルスは作製されているが全 11 分節ゲノムがマウスロタウイルスに由来する完全な人工合成系の開発は遅れている。そのため、マウスロタウイルスの完全なゲノム改変技術の開発を試みた。さらに、ロタウイルスの増殖に関わる宿主因子のゲノムワイドスクリーニングを行った。

課題推進者： 小林 剛(大阪大学)

#### 研究開発課題5: 出血熱疾患疾患の原因ウイルスモデル作製とネットワーク解析

当該年度実施内容: BSL-4 に分類される出血熱ウイルスの一つであるクリミア・コンゴ出血熱ウイルスに関して、BSL-2 で病態解析可能なモデルを確立するために、BSL-2 で使用可能な同属の近縁ウイルスを用いて、各種遺伝子改変マウスに対する感染実験を行った。また各種出血熱ウイルスの表面糖タンパク質をもつシュードタイプウイルスの作製法を確立した。

課題推進者： 安田二郎(長崎大学)

#### 研究開発課題6: 慢性肝疾患の原因ウイルスモデル作製とネットワーク解析

当該年度実施内容: C型肝炎ウイルス(HCV)に近縁な齧歯類へパシウイルスに感染している野鼠 94 頭を捕獲し、4 頭にへパシウイルス感染が認められた。感染野鼠の検体を、シリアンハムスターやNODSCIDマウスに接種したが、ウイルス増殖は認められなかった。また、マウス、ハムスターおよびラットの初代継代肝細胞にも、感染性を認めなかった。へパシウイルス G (RHVG) クローンのラットへの感染性の検討を行ったところ、ウイルスRNAを肝内へ接種した個体の血清中にウイルスRNAが検出された。また、そのウイルス陽性個体から血清を調整し、SDラットおよびNODSCIDマウスに接種したところ、血清中に  $10^6$  copy/mL 以上のウイルス量が 10 週以上にわたって持続的に検出され、少なくとも急性感染から持続感染に移行する段階までは、両 in vivo 感染系で確認できた。

課題推進者： 森石 恆司（山梨大学）

#### 研究開発課題7: 汎ウイルスを標的としたオルガネラ間ウイルス動態解析とネットワーク解析

当該年度実施内容: 当該年度は、SARS-CoV-2 の侵入過程に注目した解析に向けて培養細胞系の確立を試みた。ウイルス受容体を発現させた細胞株を用いた予備的解析を行うとともに、感染評価系に最適な培養細胞株の候補としてヒト気道上皮細胞株、ヒト II 型肺胞上皮細胞株とヒト血管内皮細胞株の 3 種を選定した。令和 3 年度からは、これらの培養細胞株と松浦 PM のグループで開発されたシュードタイプウイル

スを用いて SARS-CoV-2 の細胞侵入過程のパターン解析を開始する。

課題推進者： 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:今年度は SARS-CoV-2 感染モデルについて、scRNA-seq およびプロテオミクス解析に必要な CD8T 細胞と記憶 T 細胞の細胞数などの各種の実験条件の検討を実施し、必要 T 細胞数、最適な細胞分離の条件検討を完了した。

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細胞の解析

当該年度実施内容:松浦 G が開発中の SARS-CoV-2 感染モデルを用いて自然免疫系細胞で特徴的に発現変動する分子群を解析すべく、各種細胞単離法、RNA-seq、ChIP-seq、scRNA-seq を行うためのセットアップを行った。

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:ウイルス非感染マウス及び BSL2 ウイルス感染マウスから免疫支持細胞を採取し、データ取得のための研究基盤を構築した。また、インフルエンザ感染モデルを立ち上げ、常在菌数の少ない気道からの細菌 DNA の回収とマイクロバイオーム解析条件の確立を試みた。

課題推進者:澤新一郎(九州大学)、長谷耕二(慶應義塾大学)

## (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:高度イメージング機器を供用することで本研究開発プロジェクトの共通基盤となるよう、トランスクリプトームデータ、単一細胞多層オミクス解析の試行を始めとする、各種解析系整備・セットアップを開始した。並行して解析研究で使用する遺伝子改変マウスの生産を開始し、次年度以降に開始する高度イメージング機器の開発と最適化において利用するための準備を進めた。

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)

### 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:時空間オミクスデータから免疫応答に関連する細胞間相互作用およびネットワークモジュールを網羅的に抽出し、カタログ化するための解析手法の開発に着手した。具体的には、既存のテンソル解析手法を公開された一細胞オミクスデータに適用し、解析法の推定精度・解釈性・限界を探るとともに、拡張すべきコンポーネントを明らかにするとともに、次年度以降本格化する解析法開発環境を整備した。また、ウイルス G、免疫 G との議論を開始し、必要な実験データのタイムポイントやサンプル数について検討した。

課題推進者：川上英良(千葉大学)、島村徹平(名古屋大学)、岩見真吾(九州大学)

### 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

松浦の所属する大阪大学微生物病研究所に PM 補佐(中込咲綾)を雇用、同研究協力係との協力のもと支援体制を構築した。

クラウドフォルダ Office365 OneDrive および Slack を導入し、データ共有・情報交換を潤滑に行える環境を整えた。

ウイルス G・免疫 G・イメージング G・数理 G 各グループキックオフ Mtg を実施、課題研究者の研究プロジェクト概要と進捗状況を共有した。

研究開発プロジェクトの展開

PM 統括のもと、課題研究者の能力を最大限にはつきできる協働研究体制を構築すべく、PM 補佐を窓口として、各課題研究者の要望・依頼に対応している。

本年度は SARS-CoV-2 への対応を先行させるべきという判断から、本プロジェクトについてワーキンググループを立ち上げ、他ウイルスより先んじて研究をすすめた。

#### (2) 研究成果の展開

今年度は該当なし。

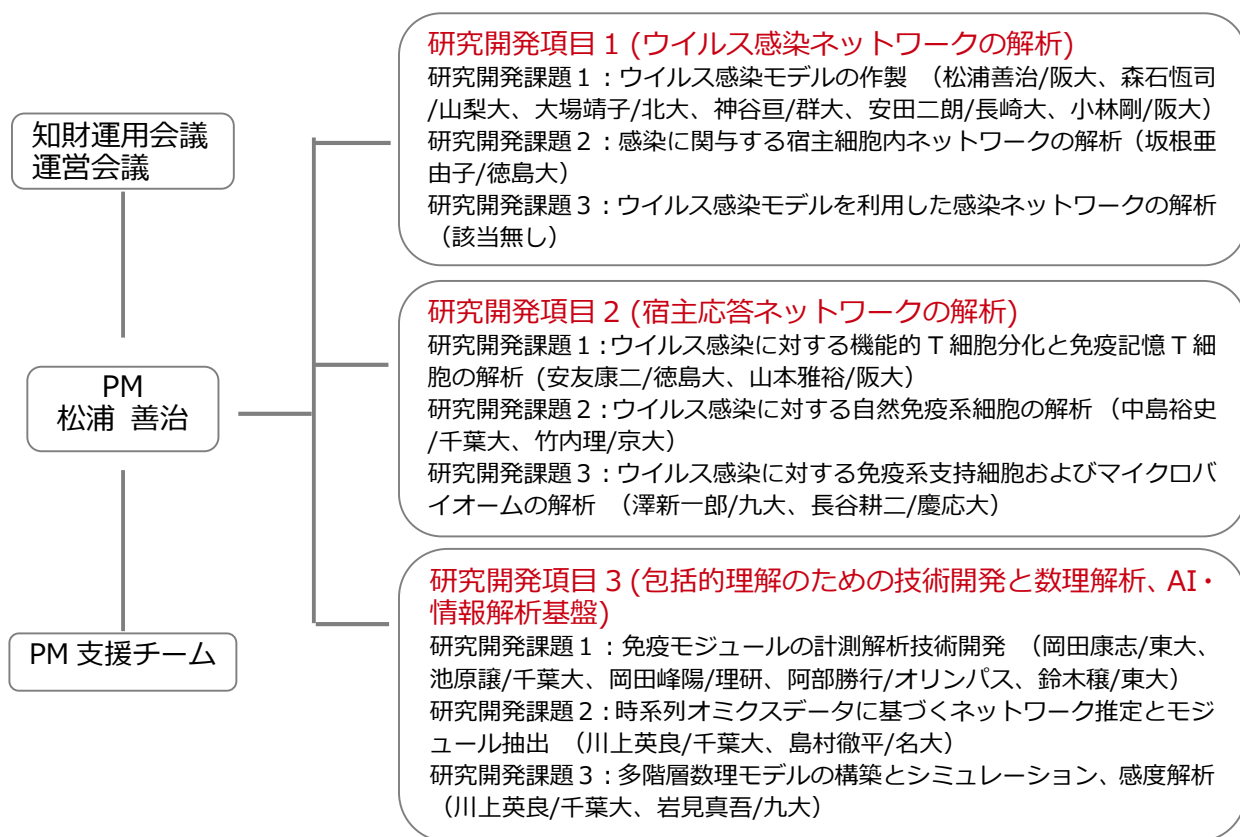
#### (3) 広報、アウトリーチ

開催年月日	名称	実施内容	場所	主催者	備考
202102-03	EXPOCITY ガラスシヨーカーケース展示	病原体を見てもみよう	ららぽーと EXPOCITY	大阪大学	一般向けの感染症研究展示・SARS-CoV-2 に関する情報提供を行った。
20210118	大阪大学シンポジウム	新型コロナウイルス感染症をくい止める	オンライン	大阪大学	新型コロナウイルスについて一般向け講演を行った
20210210	第 52 回大阪大学公開講座	「新型コロナウイルス 感染対策の最前線」	オンライン	大阪大学	新型コロナウイルスについて一般向け講演を行った
20210326	関西バイオ医療研究会第 12 回講演会(産業技術総合研究所関西センター研究講演会)	「新型コロナウイルスの性状と制御法開発の現状」	産総研関西センター	産総研関西センター	新型コロナウイルスについて一般向け講演を行った

(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くかつ積極的に行うべく、Office365 OneDrive を活用している。また、プロジェクト内に秘密保持契約フォームを作製し、全研究参加者入力の上で研究活動を実施している。

#### 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 の松浦の統括の下、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会議を開催した。以降は新型コロナウイルス感染症拡大への配慮のため、主にメールおよび Zoom にて実施した。  
 2 月～3 月にかけて、ウイルス G・免疫 G・イメージング G・数理 G 各グループキックオフミーティングを開催した。



## 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	3	4	7
口頭発表	3	0	3
(うち、査読有)	0	0	0
ポスター発表	0	0	0
合計	6	4	10

原著論文数(※proceedingsを含む)			
	国内	国際	総数
件数	0	7	7
(うち、査読有)	0	7	7

その他著作物数(総説、書籍など)			
	国内	国際	総数
総説	2	1	3
書籍	0	0	0
その他	0	0	0
合計	2	1	3

受賞件数		
国内	国際	総数
0	0	0

プレスリリース件数
1

報道件数
5

ワークショップ等、アウトリーチ件数
6