



## 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

## 2023 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



# 1. 当該年度における研究開発プロジェクトの実施概要

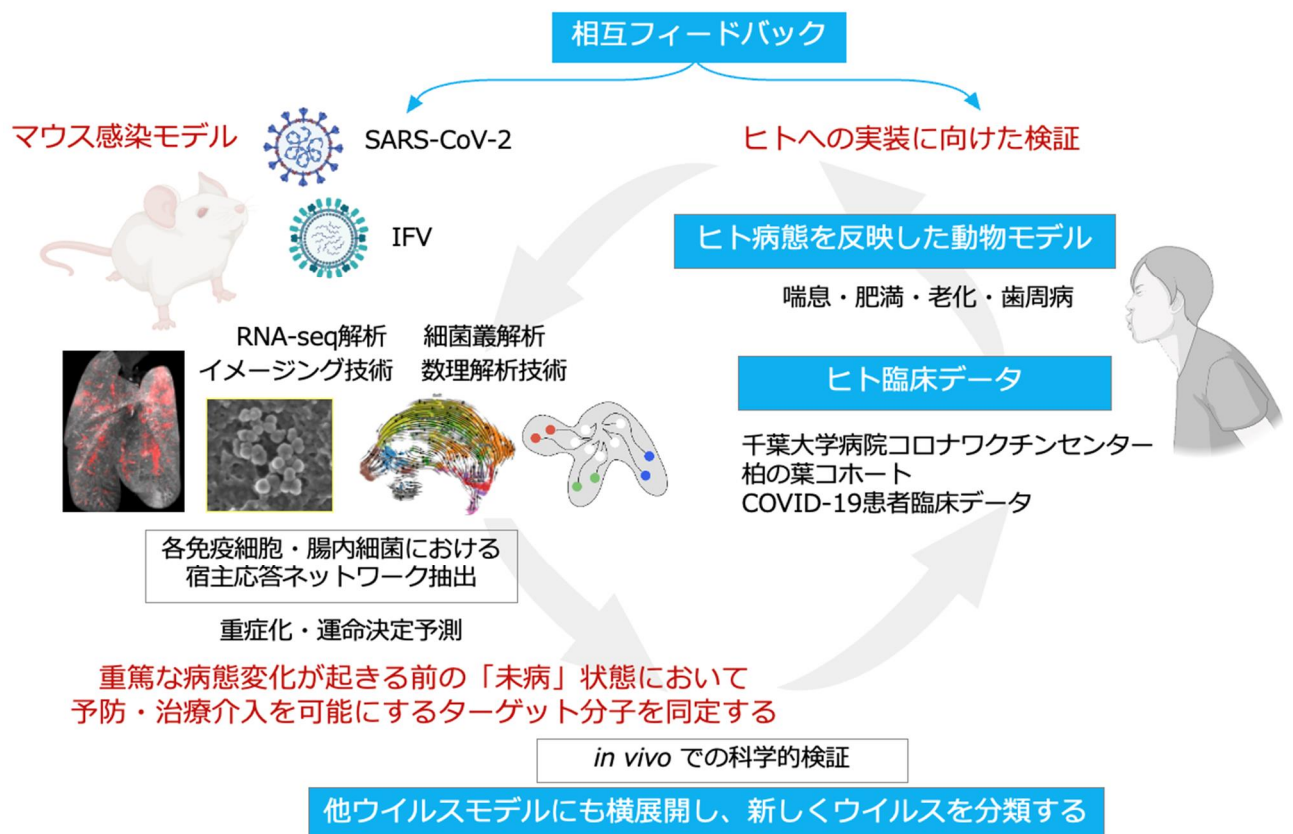
## (1) 研究開発プロジェクトの概要

令和4年度までに確立したインフルエンザウイルスとSARS-CoV-2のマウス感染モデルを、イメージングGと数理Gがそれぞれ開発した臓器可視化技術と数理解析技術を駆使して、ウイルス感染後の宿主応答ネットワークを抽出し、重症化を予測し治療介入可能な標的候補分子を同定した。さらに、同定した標的分子に対する阻害剤の投与によりマウス重症化モデルで治療効果を確認できた。現在、病態変化に関与する分子メカニズムを明らかにすべく解析を進めている。

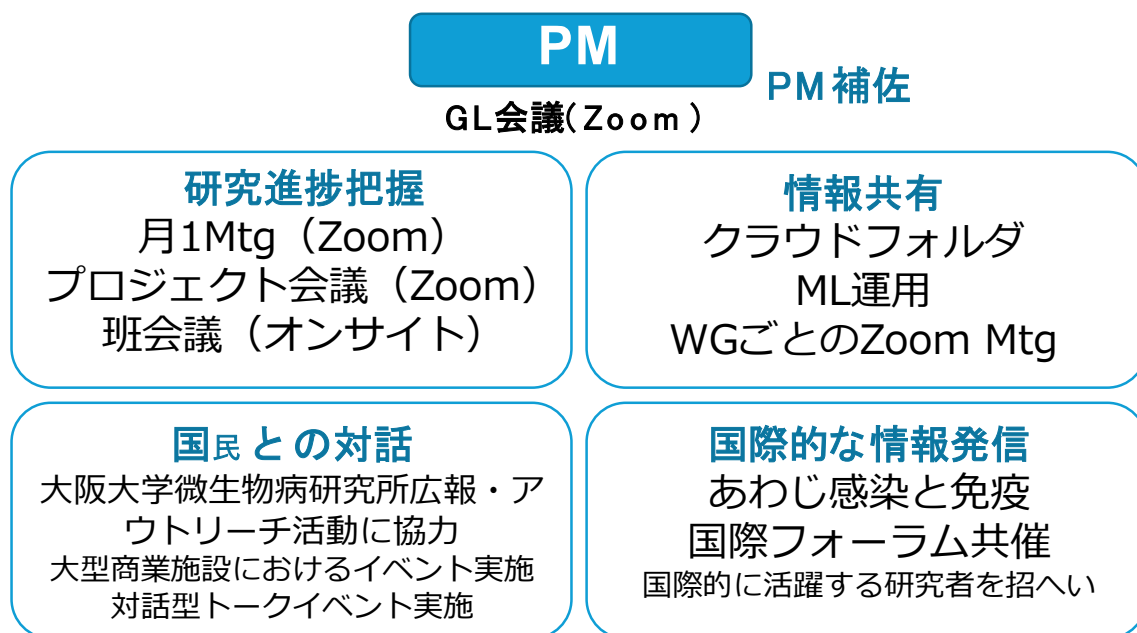
また、マウス感染モデルで得られた成果をヒトデータで検討すべく、千葉大学病院コロナワクチンセンター等のヒト臨床データを数理Gの研究者が解析し、本研究プロジェクトで開発した解析技術の有効性を検証する。さらに、得られた知見をウイルスGと免疫Gの研究者にフィードバックし、動物モデルで検証する。

## (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状態を同定し、超早期の治療介入を目指して宿主応答ネットワークを網羅的に解析した。今年度は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、昨年度までに抽出した宿主応答パターンをもとに標的候補分子を同定し、これらの解析実績を他のウイルスモデルへ展開し、宿主応答パターン抽出に着手した。



(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

研究開発項目1: ウイルス感染ネットワークの解析

**当該年度実施内容:** 昨年度得られたウイルス感染モデル宿主応答ネットワークパターンについて、未病状態すなわち超早期の病態予測と治療介入を可能とする候補因子を検証した。また、RSウイルス感染モデル、JEV感染モデル、ロタウイルス感染モデル、HCV感染モデル、出血熱ウイルス感染モデルについて、宿主応答ネットワークパターの抽出を進めた。更に、ヒトへの実装を視野に、動物モデルを用いて得られたデータとヒト臨床データとのフィードバック解析を行った。

**達成目標:** SARS-CoV-2感染モデルについて、昨年度得られたバイオマーカー候補分子について、阻害剤を用いた実験を行い、重症化阻止効果を確認した。他ウイルスモデルについても宿主応答ネットワークの抽出が順調に進んでおり、達成目標以上の成果が得られた。

**研究開発課題 1:** 重症呼吸器疾患のウイルスモデル作製と機能解析

**当該年度実施内容:** 阻害剤の投与により重症化の予防効果を確認し、マイルストーンを達成した。ヒト臨床データとの比較解析を行うため、PBMC サンプル解析を実施し、マイルストーンをほぼ達成した。

**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の作製と機能解析

**当該年度実施内容:** RS ウイルスマウス馴化株の作出とマウス重症化モデルを確立し、マイルストーンを達成した。

**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の作製と機能解析**

**当該年度実施内容:** Xenium を用いた空間的遺伝子解析を実施し、細胞種ごとの解析を完了した。また、RNA-seq 解析で重症化に關与する宿主応答機構を同定し、マイルストーンを達成した。

**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の作製と機能解析**

**当該年度実施内容:** ロタウイルス感染モデルを用いてロタウイルスの増殖に關わる宿主因子のゲノムワイドスクリーニングを行い、ウイルス感染後の免疫応答因子を網羅的に解析した。ターゲット候補因子を同定し、マイルストーンを達成した。

**課題推進者:** 小林剛(大阪大学)

**研究開発課題 5: 出血熱疾患の原因ウイルスモデルの作製と機能解析**

**当該年度実施内容:** ハザラウイルス感染モデルを用いた RNA-seq 解析により、超早期の病態予測と治療介入を可能とする候補因子を同定し、マイルストーンを達成した。また、rVSV-CCHFVG は組換え DNA 実験(大臣確認実験)を申請しており、承認が得られ次第作出を開始する。

**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の作製と機能解析**

**当該年度実施内容:** 持続感染モデルの作出を完了し、scRNA データの取得を完了した。ウイルスゲノム複製細胞系とウイルス増殖細胞系を用いて、マーカー分子の挿入箇所を同定した。マイルストーン達成は若干の遅れはあるが、次年度前半に達成できると考えている。

**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:** プロテオーム解析により複数の候補分子を同定した。脂質を標識するための化合物を選定し、それを用いてエンベロップ膜の蛍光標識も試みており、本年度のマイルストーンはほぼ達成できた。

**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:**

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1と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、重症化に關与する分子を同定し、各分子に対する阻害剤の治療効果をマウス感染モデルで検証した。特にSARS-CoV-2感染モデルはBALB/cマウスを用いているため、BALB/cマウスでの遺伝子改変動物の作製にも着手した。

さらに、ヒトへの実装を視野に、未病状態に關与する老化因子の解析と、ヒトデータ(千葉大学ワクチンセンター末梢血単核球:ワクチン接種前後)において20代と50代の比較検討を進めた。

**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

**当該年度実施内容:**

SARS-CoV-2感染モデルとインフルエンザウイルス感染モデルを用いて、樹状細胞、自然リンパ球、およびマクロファージについて解析し、感染後超早期の診断・予測を可能とする候補標的分子を同定した。また、自然免疫細胞においてRNA分解酵素がウイルスの増殖に関与することを見出した。さらに、ヒト病態関連を検討すべく慢性アレルギー性気道炎症モデルを用いてアレルギーとウイルス感染症の相関解析を行い、エピジェネティック変化が感染病態に関与する可能性を見出した。

**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の成果を基に、感染後超早期に予後を予測可能な標的候補因子について、動物モデルを用いて検証した。また、ヒトへの展開を検討すべく、ヒト病態において重症化要素となっている生活習慣(肥満)、加齢の影響について動物モデルを用いて検証した。特に昨年度までに同定した重症化関連線維芽細胞について、その制御に関与する分子候補を同定した。さらに呼吸器疾患であるインフルエンザモデル、SARS-CoV-2感染モデル、RSウイルス感染モデルについて、体内細菌叢の動態解析を実施した。また、ヒト病態との関連を検討すべく、歯周病とウイルス感染病態との相関解析を実施した。

**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における教職員コホートから採取した血清を用いて抗体価を測定した。特に治療介入ターゲット分子を同定すべく数理研究者との共同研究により各種抗体や炎症性サイトカインのワクチン接種前後の増減の程度などをパタン化し、被験者の背景情報などと統合解析することで、未病状態の維持(濃厚接触非発症)に関わる免疫学的特徴を解析した。さらに、自然免疫細胞について、同教職員コホート保存PBMCを用いてscRNA-seqを実施、臨床情報と照合し詳細な解析を実施した。また、研究開発課題1の研究者と協働し、未病状態に関与する老化因子の解析と、ヒトデータ(千葉大学ワクチンセンター末梢血単核球:ワクチン接種前後)において20代と50代の比較検討を進めた。

**課題推進者:**

中島裕史(千葉大学)

### (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た測定技術の開発とイメージング解析を実施した。具体的には、ウイルス感染マウスの肺をまるごと観察するとともに、3次元多重RNA-FISH、空間トランスクリプトーム解析、組織切片から電子顕微鏡でウイルス粒子を検出可能な技術を開発し、ウイルス感染後の宿主応答を多様な切り口から可視化した。開発中の顕微鏡技術に関しては、商品化に向けた検討に着手した。

#### 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(株式会社エビデント)

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、ウイルス感染動物モデルから得られた時系列オミクスデータに基づくモジュールを抽出した。また、前年度に開発した深層生成モデルによる細胞間相互作用ネットワーク推定手法を発展させ、bulkRNA-seqデータとscRNA-seqデータを統合することで、より汎用性の高いデータから細胞間相互作用ネットワークの抽出を可能にする技術を開発した。その結果、重症化に関連する因子を特定することに成功し、これらの知見を研究開発項目1および2の実験的検証にフィードバックした。

また、SARS-CoV-2感染症例とインフルエンザウイルス感染マウスから得られた時系列データを様々な免疫細胞の影響を考慮した多階層数理モデルにより再現した。

#### 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:

SARS-CoV-2感染後の宿主応答ネットワークについて、ヒトへの展開を視野に研究プロジェクトを進めるべく、COVID-19患者の血清メタボロームおよび唾液サンプルの解析を行った。

患者の重症化に至る直前の状態を“未病”と捉えて、これら重症化の予兆を検出する動的ネットワークバイオマーカー(DNB)理論や機械学習生存時間解析を含む定量的データ解析アプローチを用いて、COVID-19症例の臨床転帰(重症化、死亡、軽快など)を予測すべく解析を実施し、早期臨床データから病態進行を予測できるバイオマーカー候補分子を同定した。

#### 課題推進者:

川上英良(千葉大学)、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

クラウドサーバーを積極的に活用し、データ・情報の双方が円滑に共有できる体制を構築・維持し

ている。また、Zoom会議を定期的を開催するとともに、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R5年度は前年度より引き続き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**

小林Gが一回感染性ロタウイルスの作製およびその利用について特許を出願した。

**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**

あわじ感染と免疫国際フォーラムを共催、第一線の研究者を招へいた。また、国際シンポジウム Modeling Virus-Human Interactionを実施し積極的なディスカッションを行った。

**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

一般市民をターゲットにした下記活動を行った

- 大型商業施設ららぽーとEXPOCITYにおけるスタンプラリー

[http://www.biken.osaka-u.ac.jp/news\\_topics/detail/1546](http://www.biken.osaka-u.ac.jp/news_topics/detail/1546)

- 対話型イベントトークセッション「感染症×〇〇」vol.1「感染症×データサイエンス」

<https://ms-virus.biken.osaka-u.ac.jp/tsunagarilab/articles/20231228>

#### 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、昨年度構築した専用サイト「つながりLab」から情報発信を行なった。

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

また、昨年度までに作製したスマートフォン等で遊びながら感染症・免疫を学べるコンテンツをリーフレットとしてまとめ配布した。

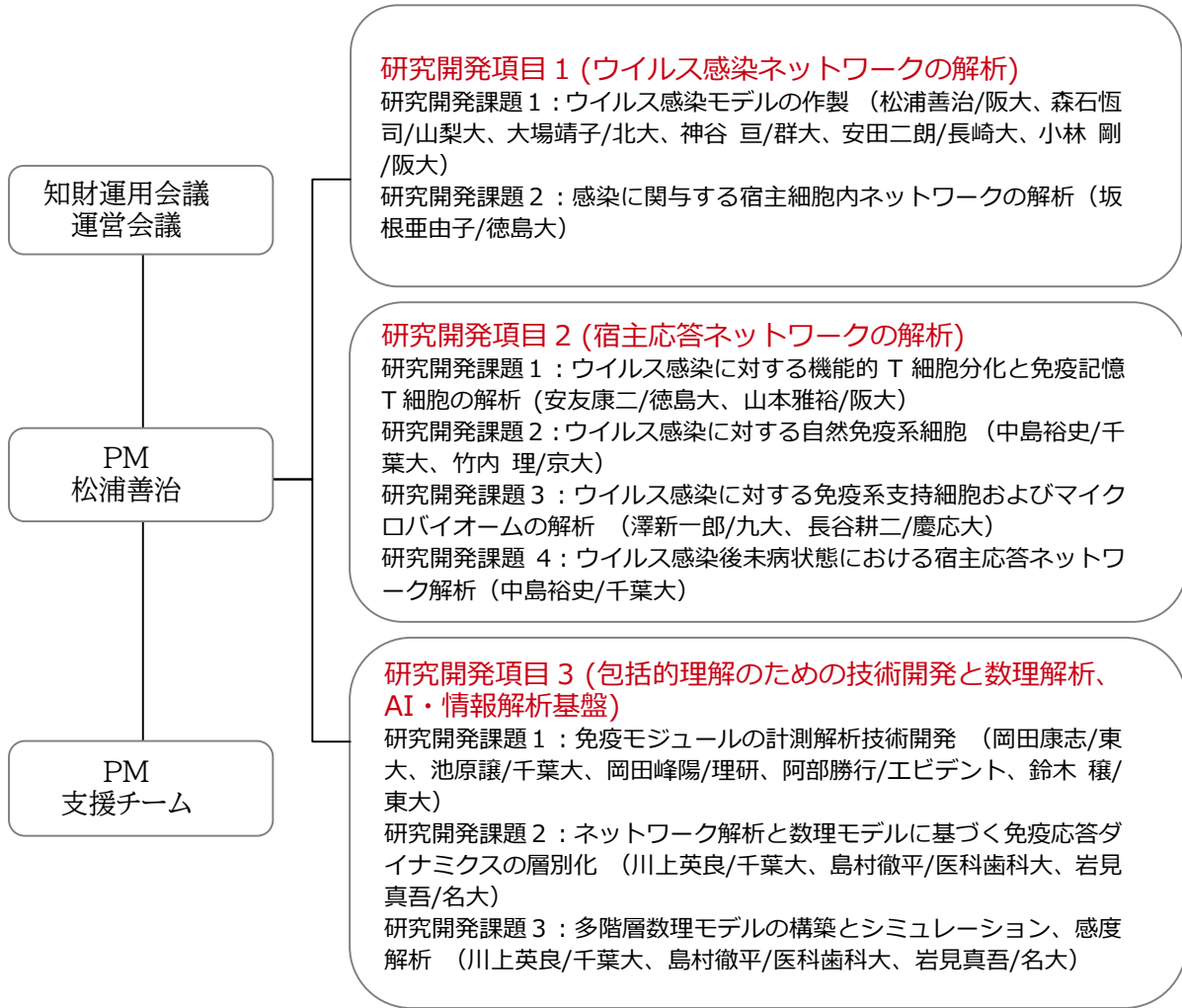
<https://biken.yawaraka-science.com/clum/detail/16>

### (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Boxを活用した。また、ストーリー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、NBDC機関外サーバーを用いた構築の検討を開始した。



#### 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	1			
登録件数				
合計(出願件数)	1			

会議発表数			
	国内	国際	総数
招待講演	42	22	64
口頭発表	32	8	40
ポスター発表	26	12	38
合計	137	36	142

原著論文数(※proceedings を含む)			
	国内	国際	総数
件数	0	40	40
(うち、査読有)	0	40	40

その他著作物数(総説、書籍など)			
	国内	国際	総数
総説	11	1	12
書籍	3	1	4
その他	0	0	0
合計	14	2	16

受賞件数		
国内	国際	総数
4	0	4

プレスリリース件数
11

報道件数
79

ワークショップ等、アウトリーチ件数
4