

令和5年3月25日 13:00~17:00

ムーンショット型研究開発事業

目標2 「治すから防ぐ医療へ～未病をいかにとらえるか～」

公開シンポジウム2023



ウイルス-人体相互作用ネットワークの理解と制御



大阪大学 感染症総合教育研究拠点
大阪大学 微生物病研究所



松浦善治



人類と感染症の歴史

7万年前 ヒトがアフリカから移動

数千年前 天然痘 (牛やラクダから)

**ヒトの移動、環境破壊、人口密集、生活習慣
医療行為などによりウイルス感染が拡大**

18世紀 梅毒の旧大陸への侵入
ジェンナーによる種痘

**都市化とグローバル化によって
ウイルス感染症の急速な蔓延**

1950年 黄熱ワクチン

1980年 天然痘根絶

～現代

新興ウイルス感染症に直面

エイズ, SARS, ジカ熱, MERS, 新型コロナ・・・

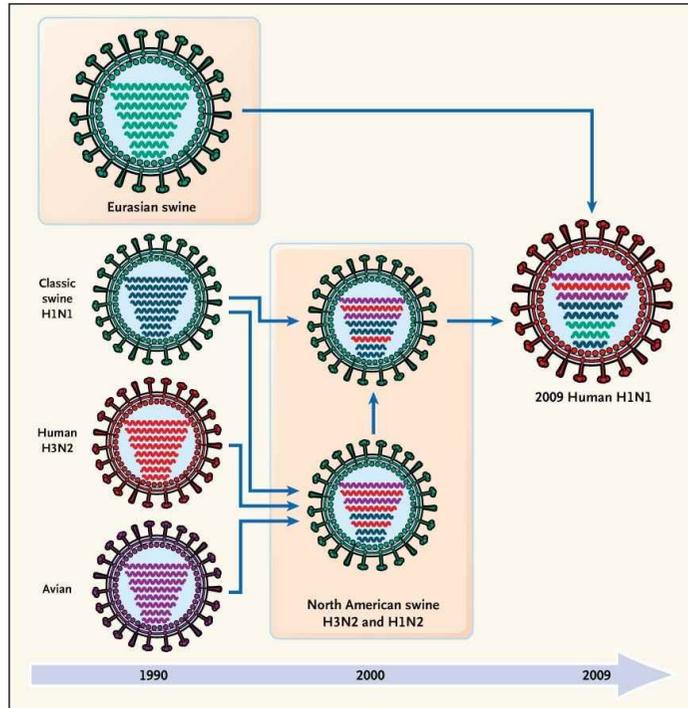
重要な感染症の多くはRNAウイルスが原因である

Family/Order	Genome	Viruses
コロナウイルス	RNA (+)	SARS, MERS, COVID-19
ブンヤウイルス	RNA (-)	リフトバレー熱, 腎症候性出血熱 クリミア・コンゴ出血熱
フィロウイルス	RNA (-)	エボラ出血熱, マールブルグ出血熱
フラビウイルス	RNA (+)	黄熱, デング熱, ジカウイルス感染症
パラミクソウイルス	RNA (-)	ヘンドラウイルス感染症 ニパウイルス感染症
ピコルナウイルス	RNA (+)	エンテロウイルスA71/D68感染症
トガウイルス	RNA (+)	チクングニア熱

米国NIHが対象とするパンデミックの可能性のあるウイルス

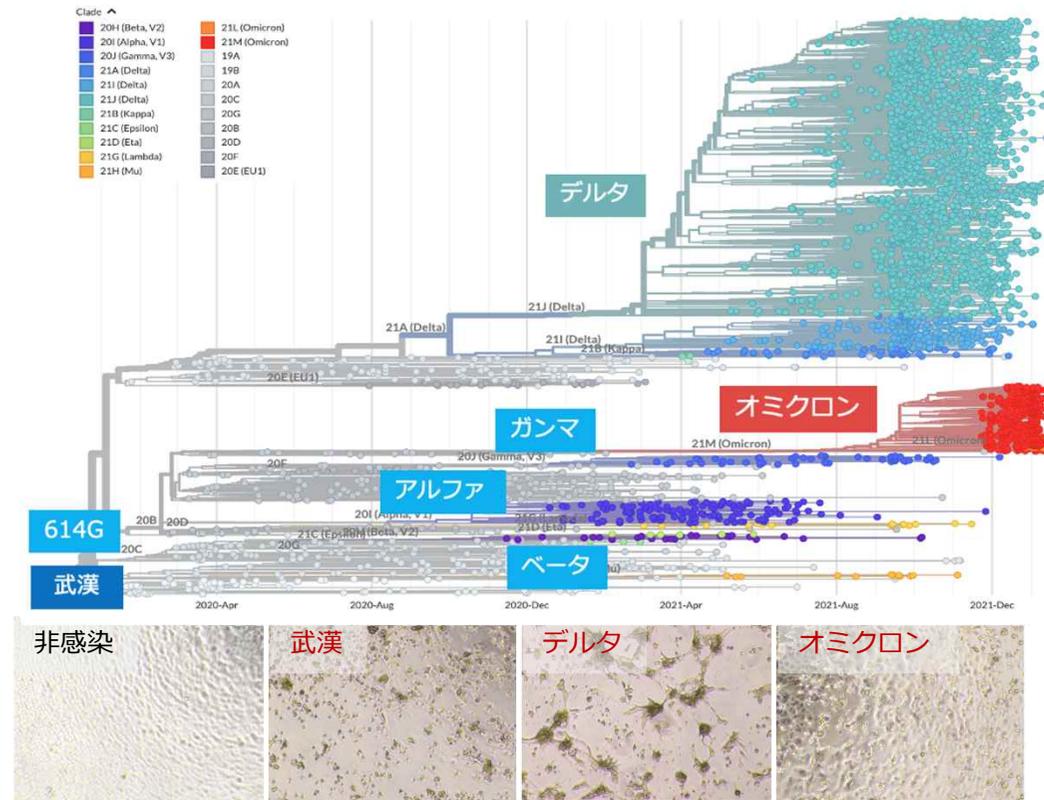
ウイルス感染症の発生や変異の予測は困難である

インフルエンザウイルス



NEJM 2009

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2)



ウイルス間で遺伝子組換えを起こす (インフルエンザウイルス)
遺伝子の変異や組換えによって病原性が変化する

ウイルス感染症の対策

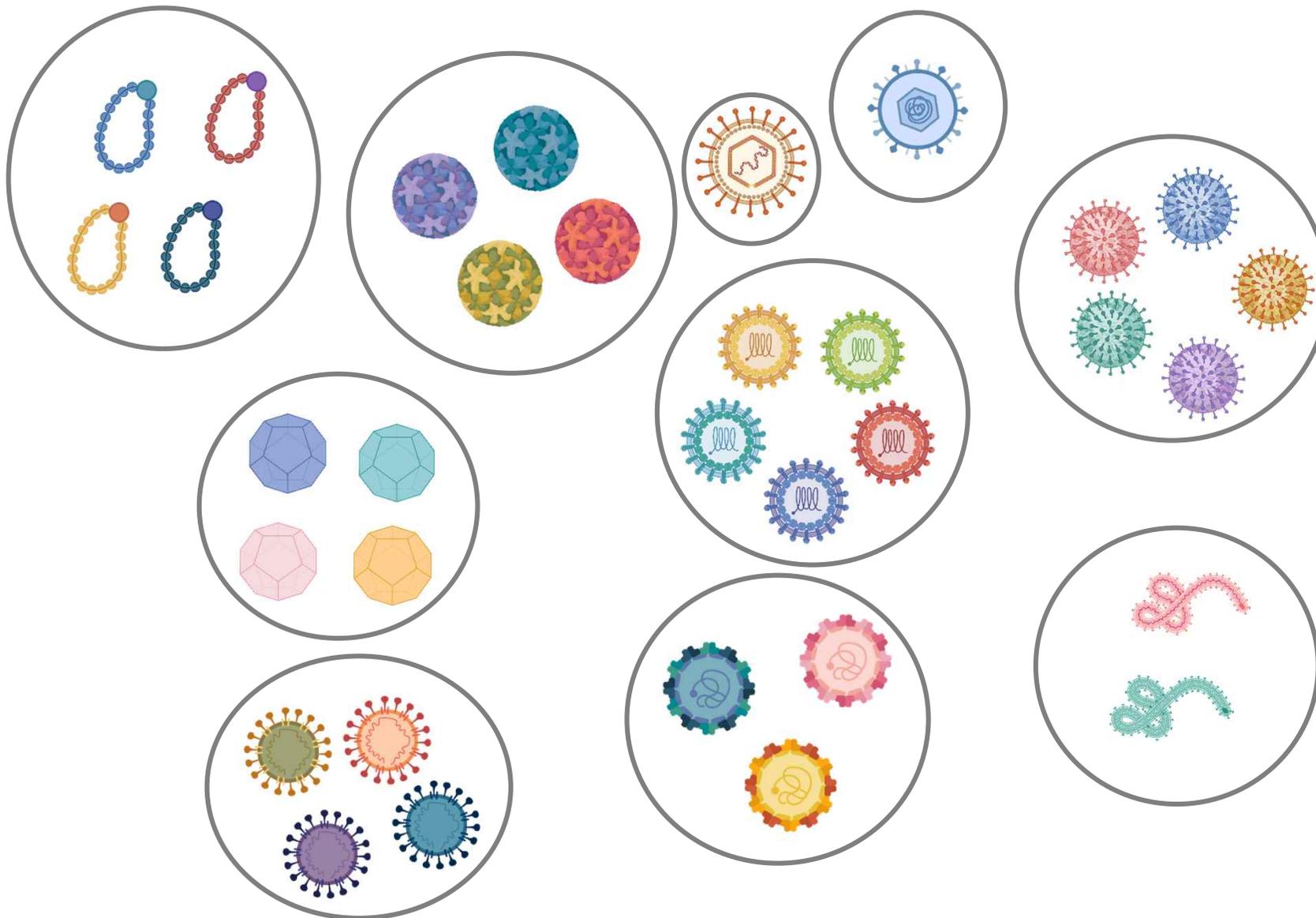


ウイルス感染症の予測はむずかしい
ワクチンや薬の開発には時間がかかる

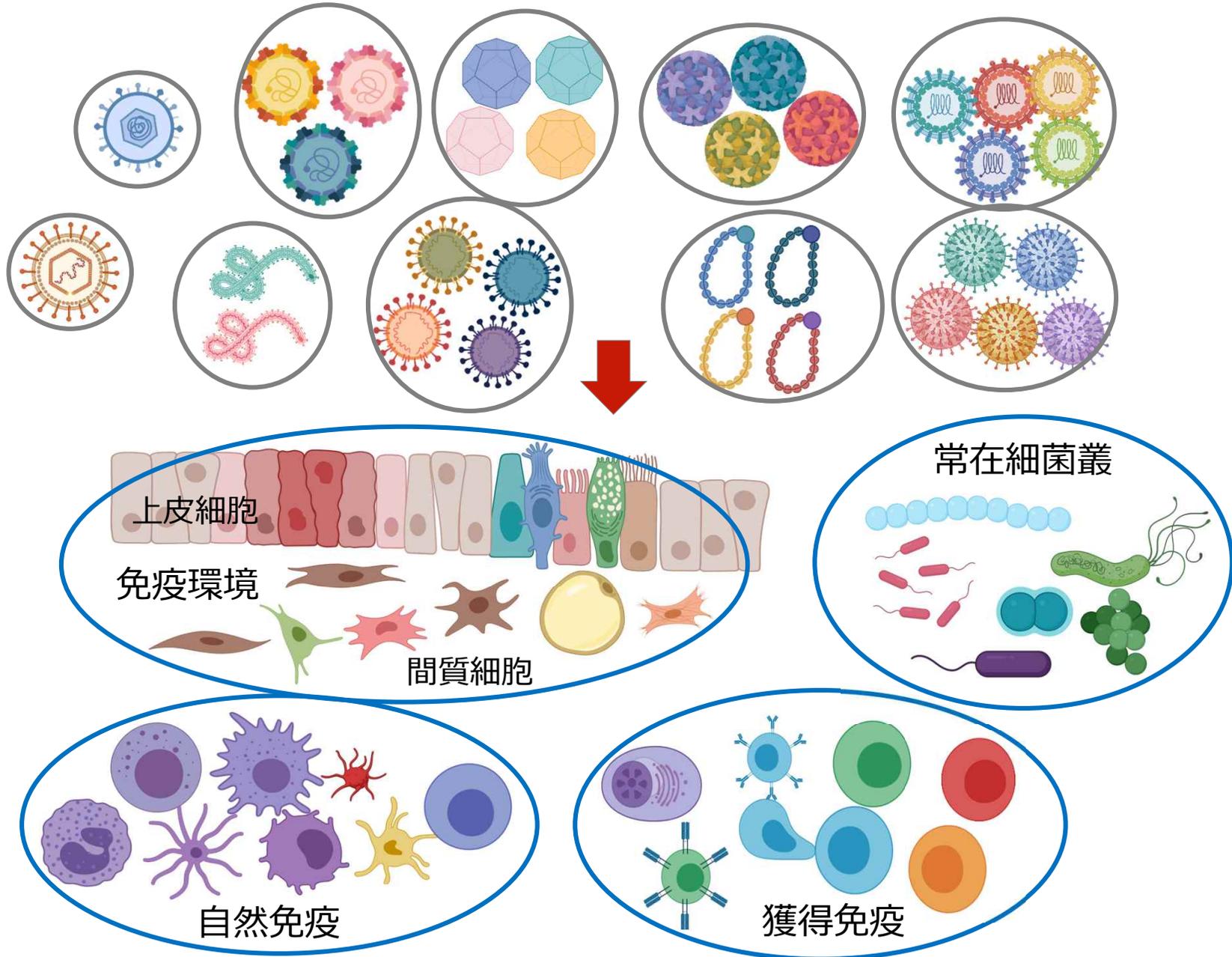


新しいウイルス感染症の対策を事前に用意する

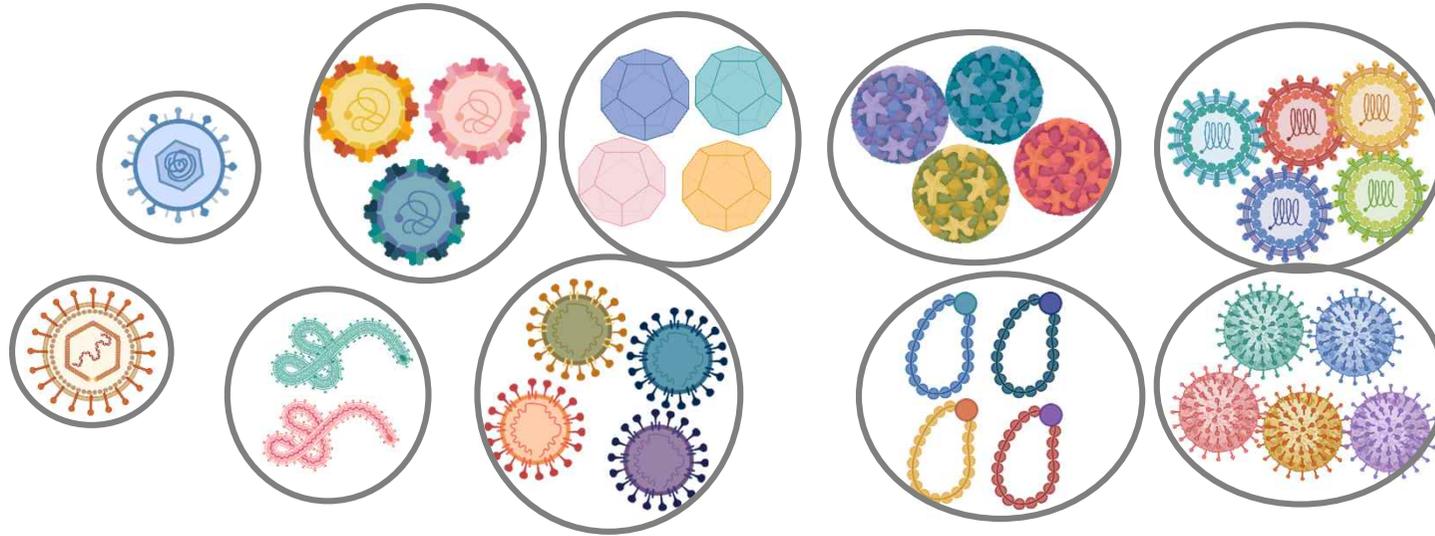
ウイルス感染の現状



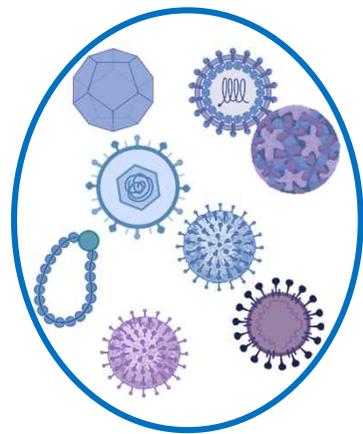
ウイルス感染と生体反応の包括的解析



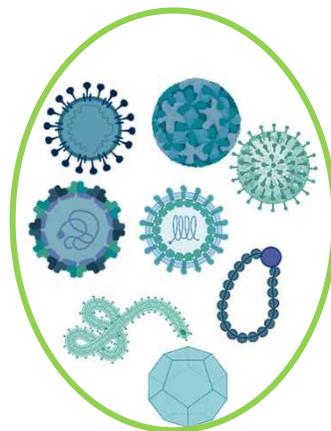
宿主との相互作用パターンに基づくウイルスの分類



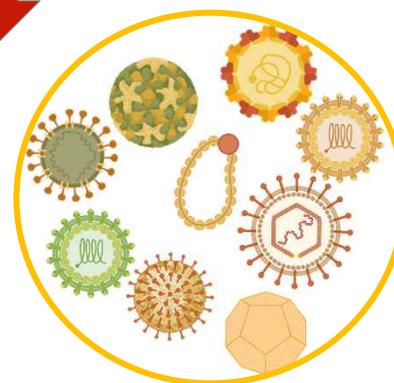
ウイルス感染による生体反応のデータベースを利用して
ウイルスをネットワーク構造のパターンに分類する



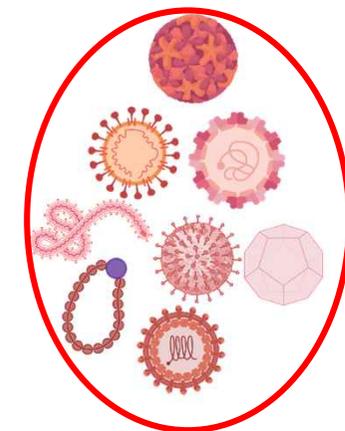
パターンA



パターンB

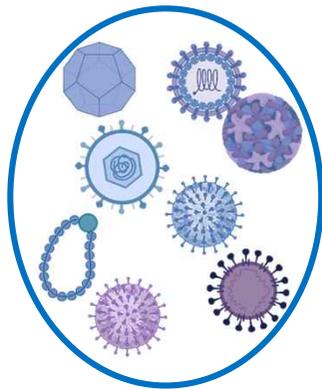


パターンC

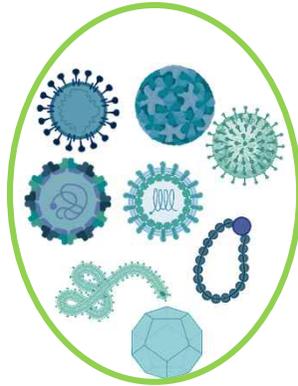


パターンD

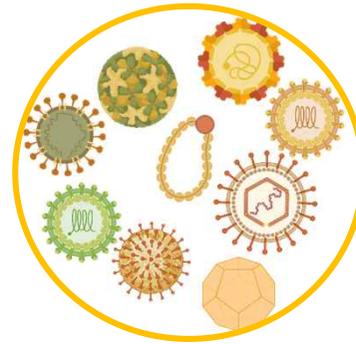
宿主応答のパターンに基づく検査と創薬



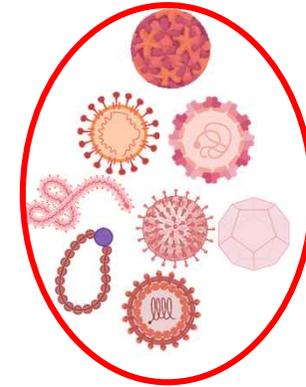
パターンA



パターンB



パターンC

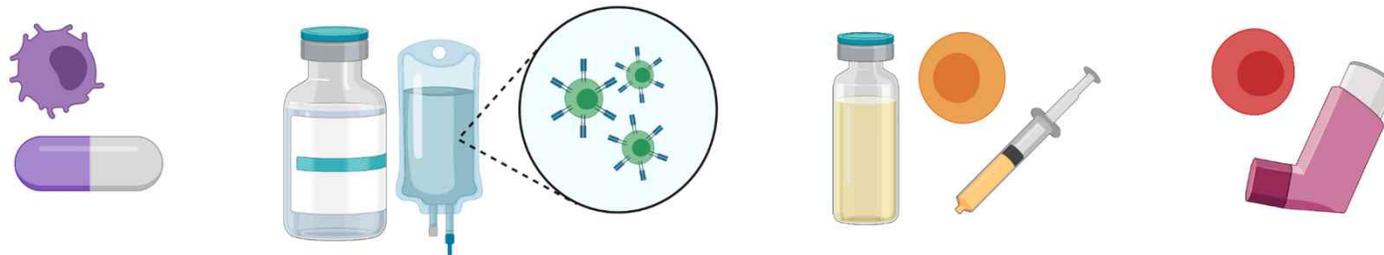


パターンD

ウイルス分類に利用した生体反応を検出するバイオマーカーを同定し
ウイルス感染の早期診断法を開発



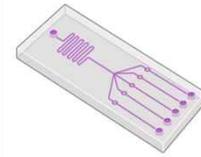
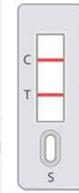
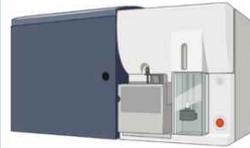
パターンごとに生体防御に重要な細胞を同定し、その細胞を制御する治療法を開発

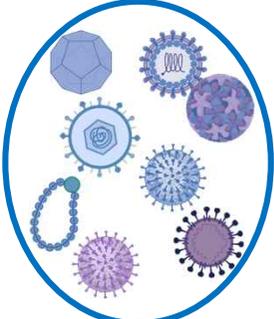


未知のウイルスにも有効な診断・治療法の開発

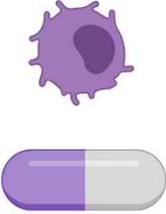


未知のウイルス感染症

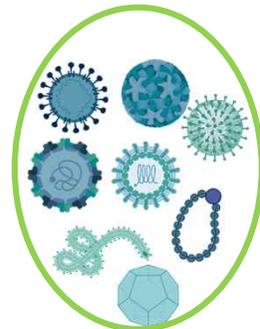




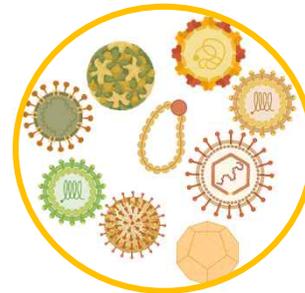
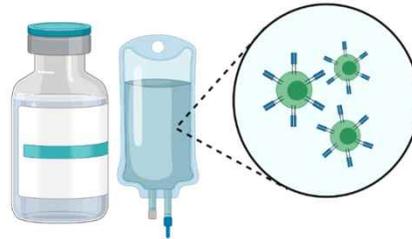
パタンA



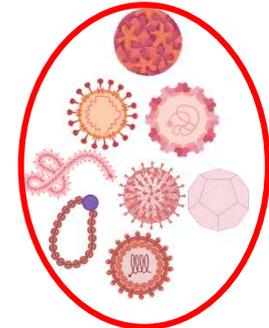
迅速な診断と対策



パタンB



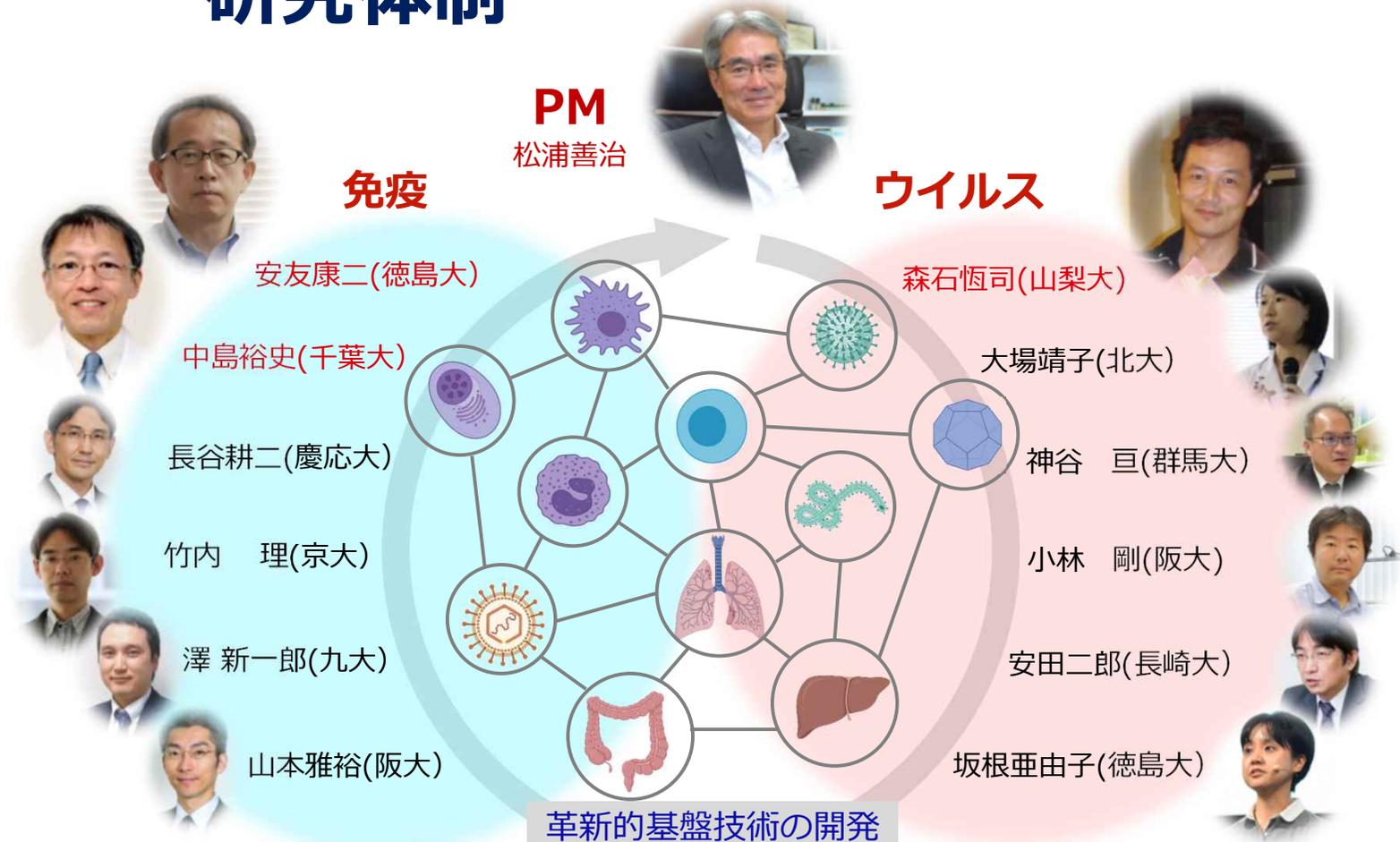
パタンC



パタンD



研究体制

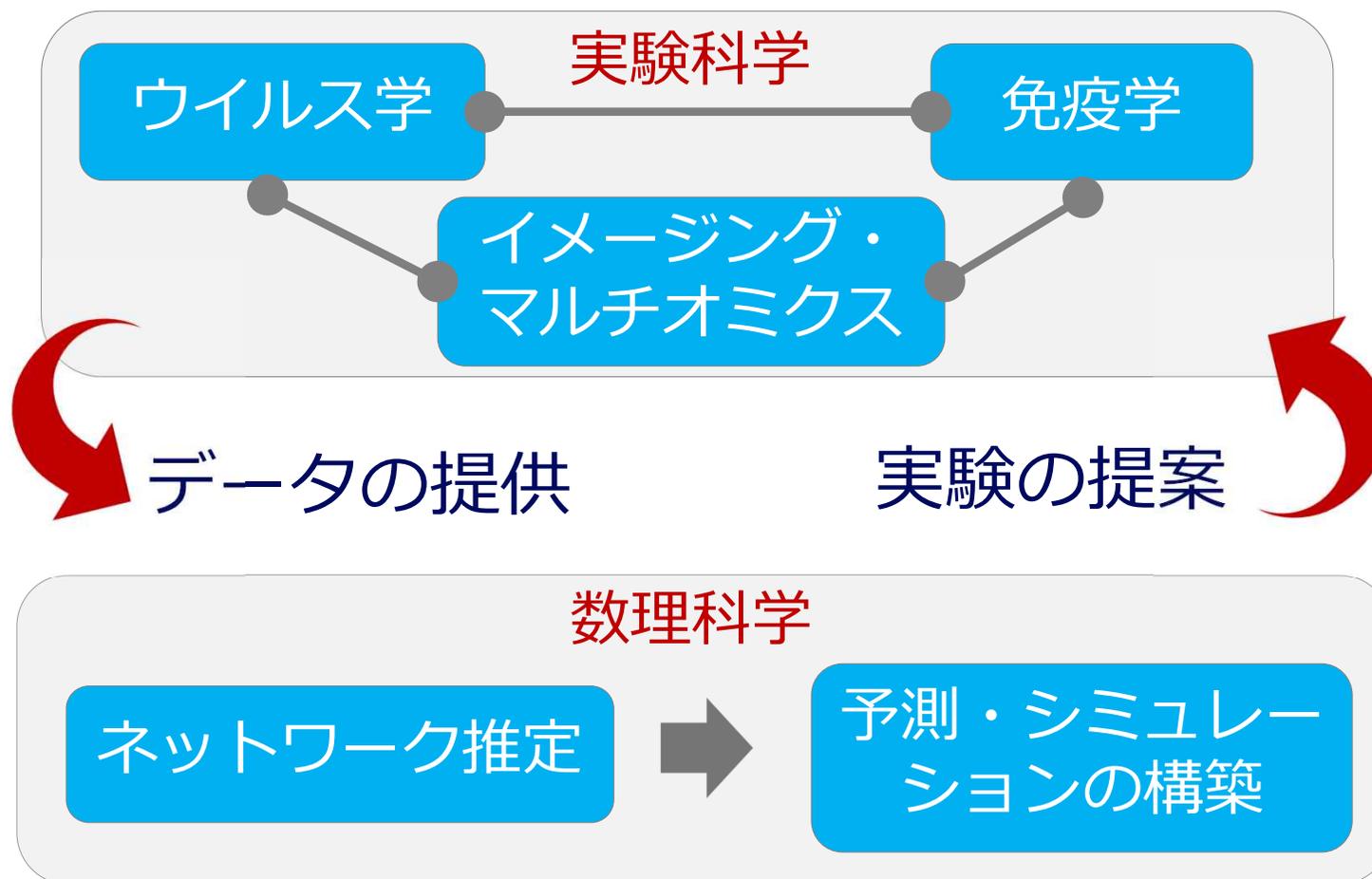


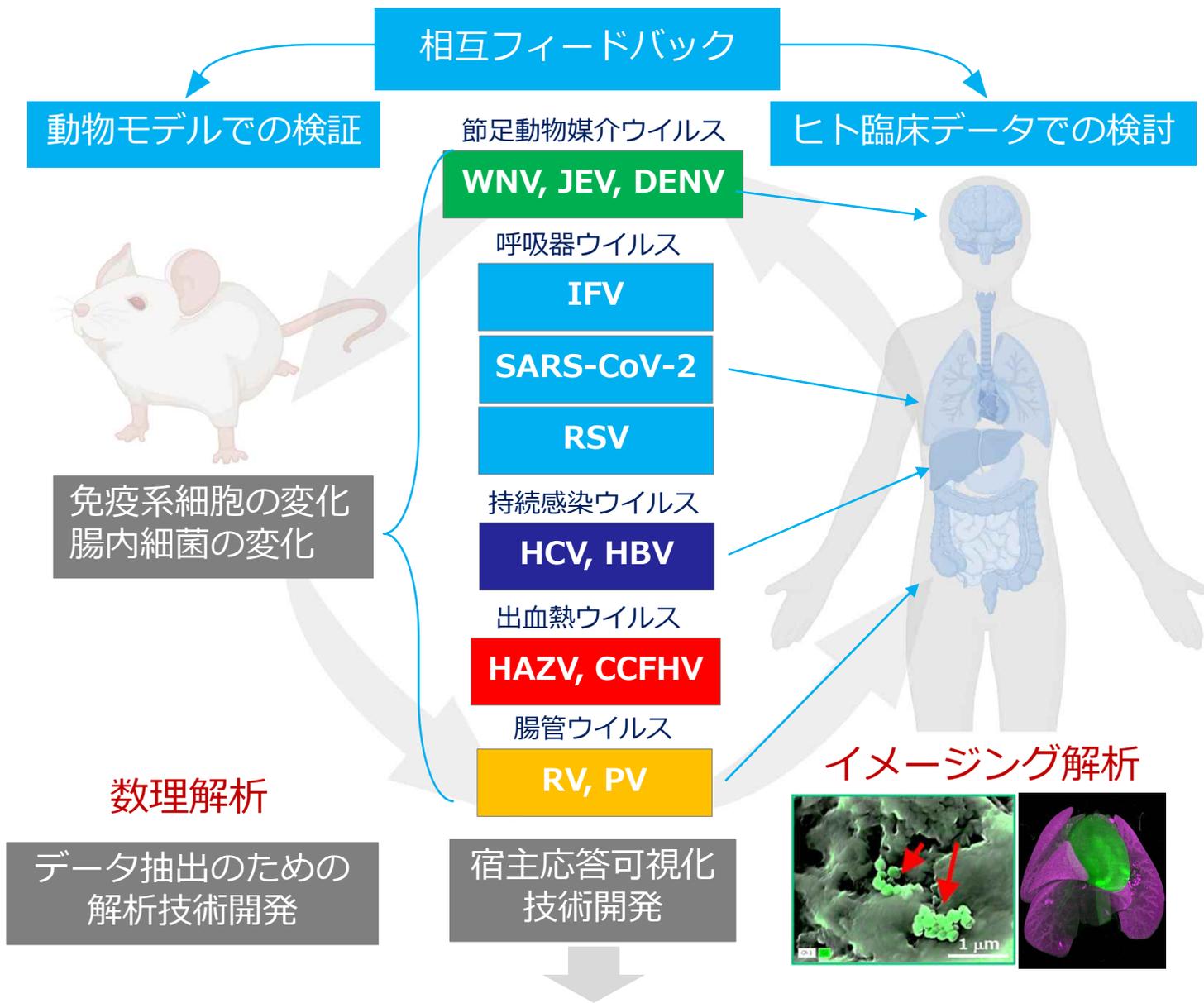
数理・AI 川上英良(千葉大)
島村徹平(名大)
岩見真吾(名大)

イメージング・計測 岡田康志(東大/理研)
池原 譲(千葉大)
岡田峰陽(理研)
阿部勝行(エビデント)
鈴木 譲(東大)

実験研究者と数理研究者との連携

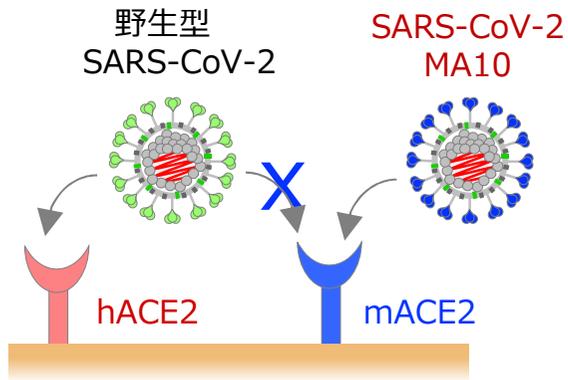
実験を担当する研究者と数理科学の研究者が事前によく相談し
数理解析に必要なデータを集めます





ウイルス感染症における免疫系のパターン変化の数理解析

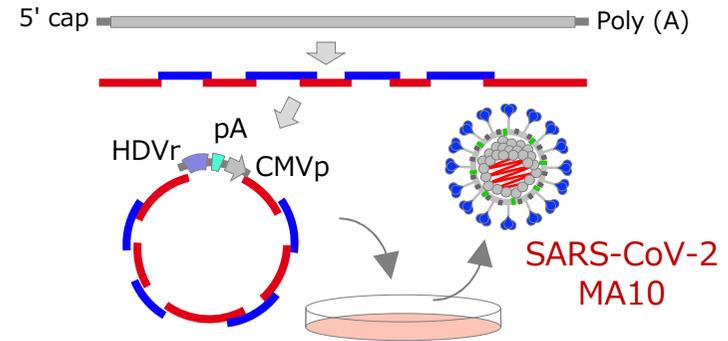
新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のマウス感染モデル



遺伝子	アミノ酸変異
nsp4	T295I
nsp7	K2R
nsp8	E23G
S	Q493K
S	Q498Y
S	P499T
ORF6	F7S

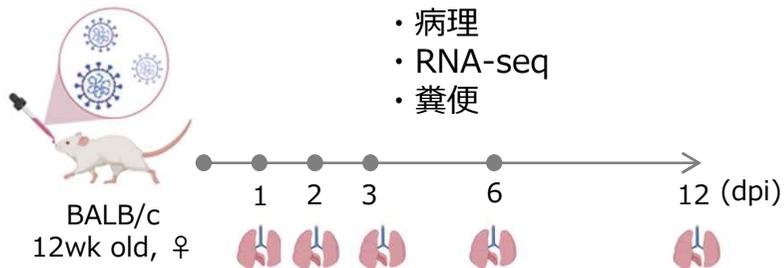
(Leist et al. Cell 2020)

新型コロナウイルスの人工合成 Circular Polymerase Extension Reaction

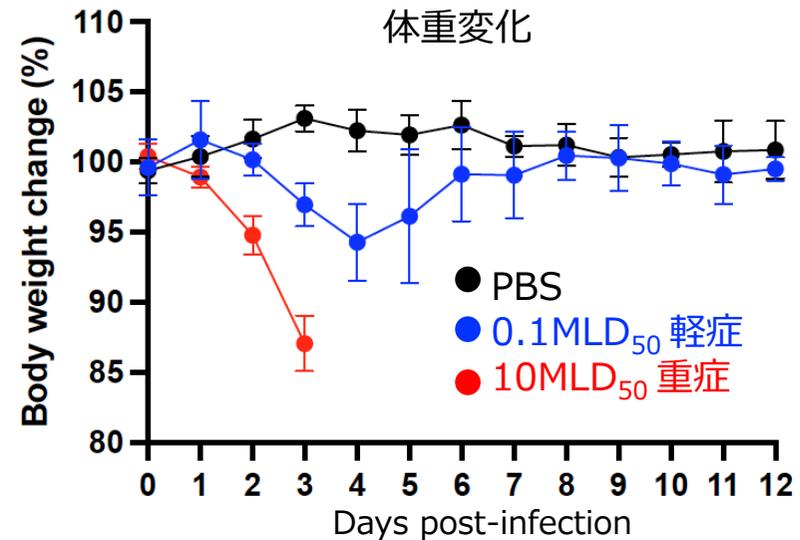


Torii et al. Cell Reports 2021

SARS-CoV-2 MA10

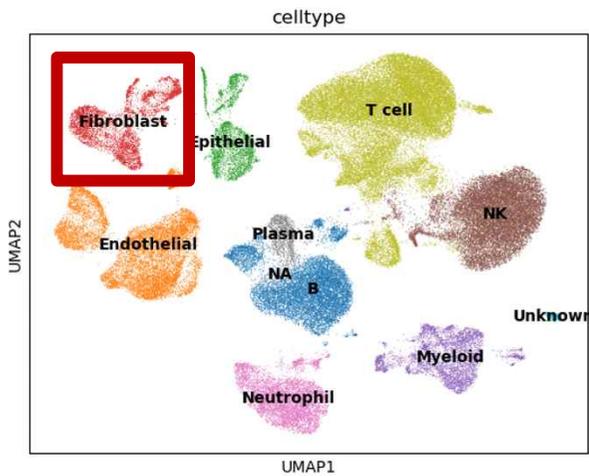


- 体重測定
- ウイルス価
- 病理
- RNA-seq
- 糞便

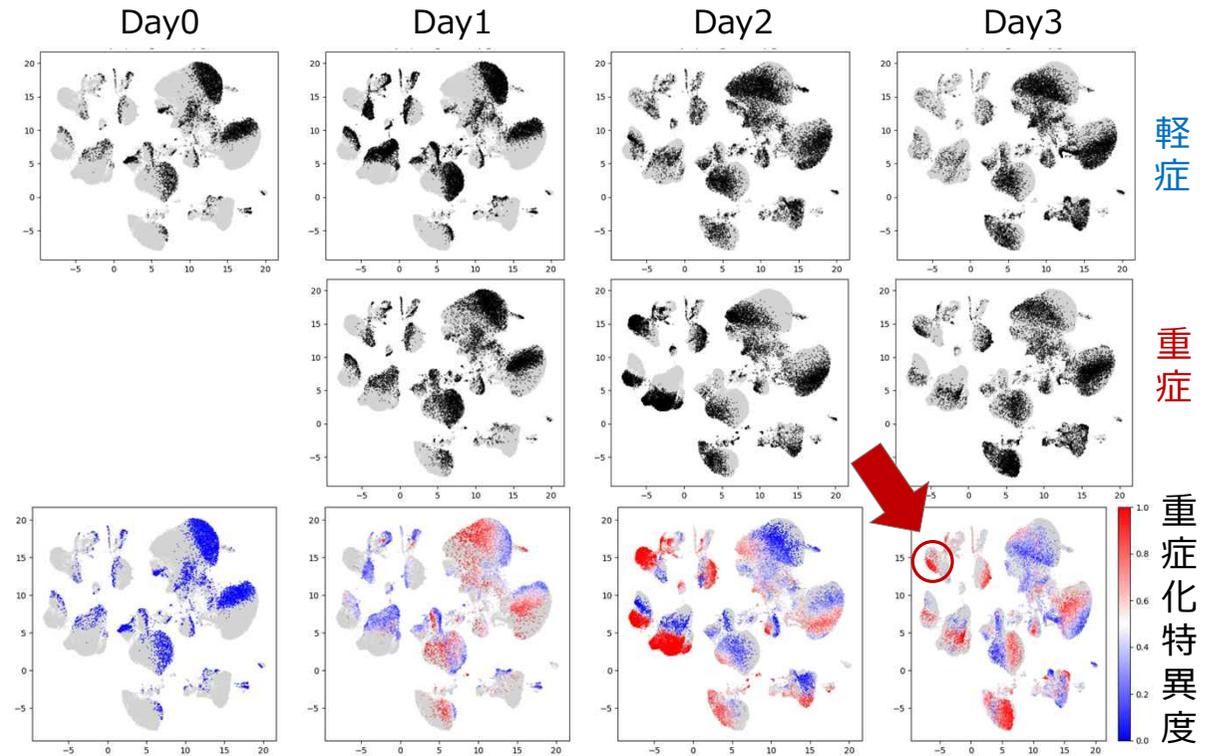


新型コロナウイルス感染マウス肺の一細胞RNA解析

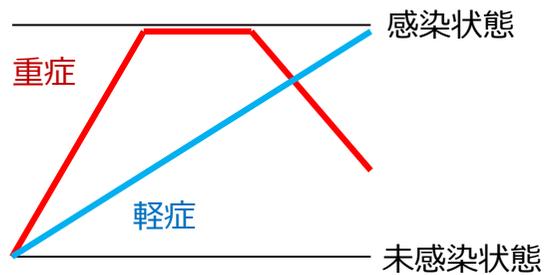
多様な細胞種が検出される



感染経過における集団動態



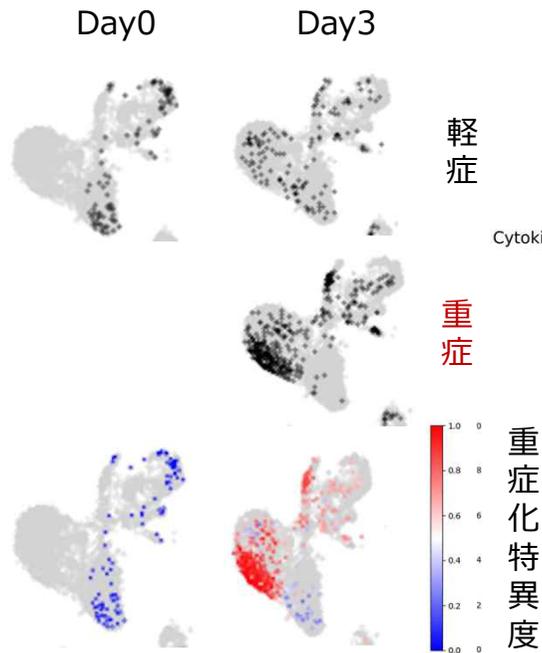
細胞状態の遷移速度



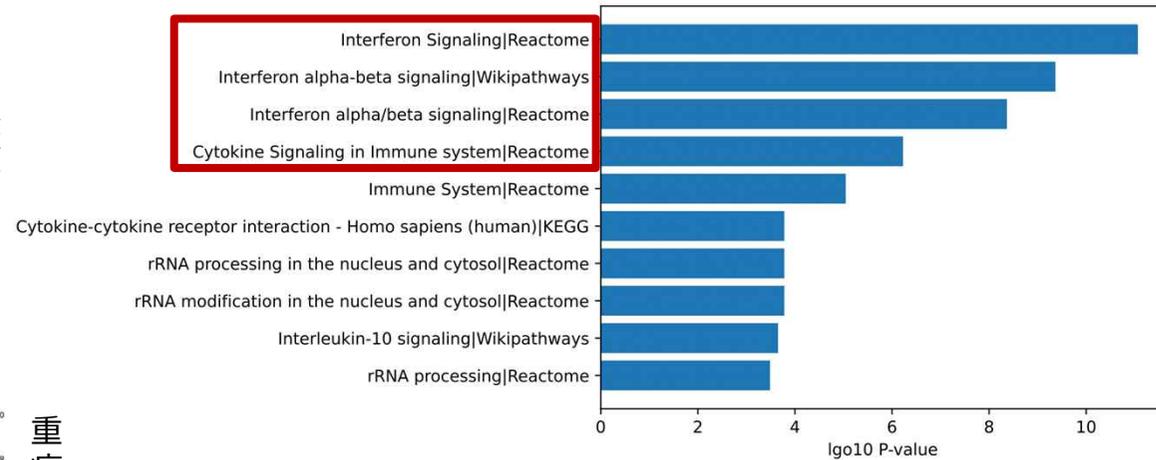
重症化では軽症と比較して早期に感染状態が移行
Day3では多くの細胞種が元の状態に復帰傾向

重症化特異的な線維芽細胞の同定

線維芽細胞集団の動態



重症化特異的な線維芽細胞のエンリッチメント解析



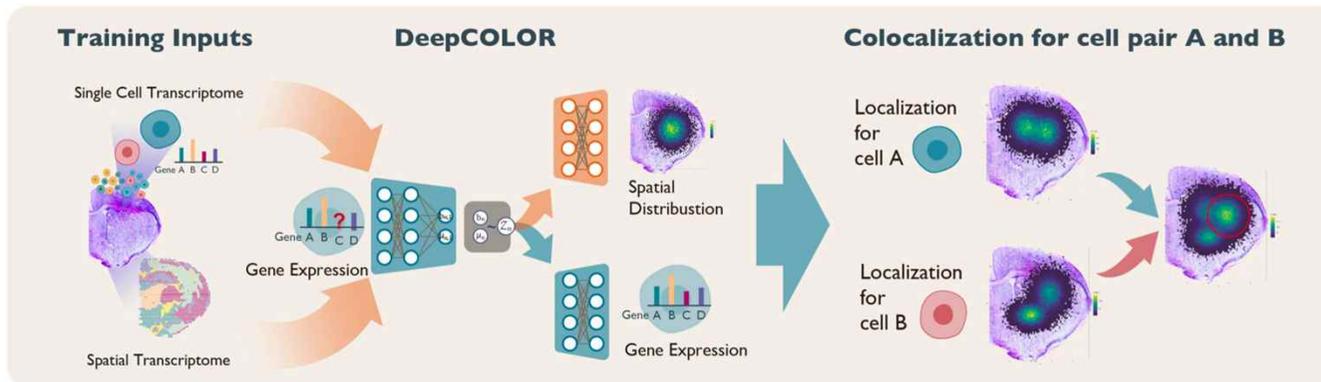
重症化特異的な線維芽細胞は
IFN産生が亢進している？

多くの細胞が感染前に復帰しようとするが
重症化特異的な細胞状態に移行

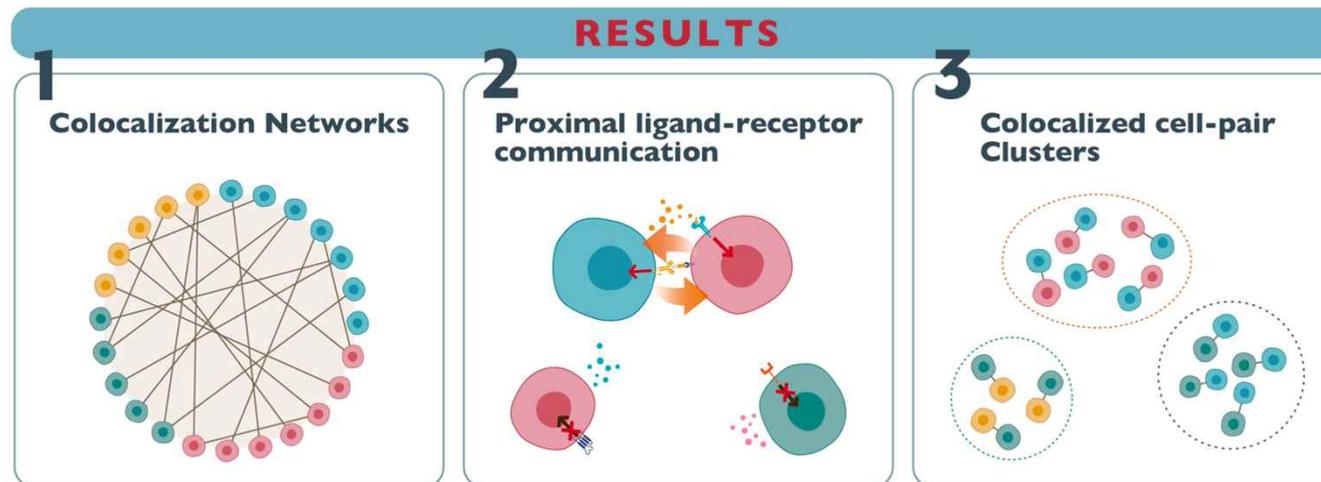


細胞間共局在ネットワーク推定のための深層生成モデルの開発

DeepCOLOR (DEEP generative model for COLOcalization Representation)

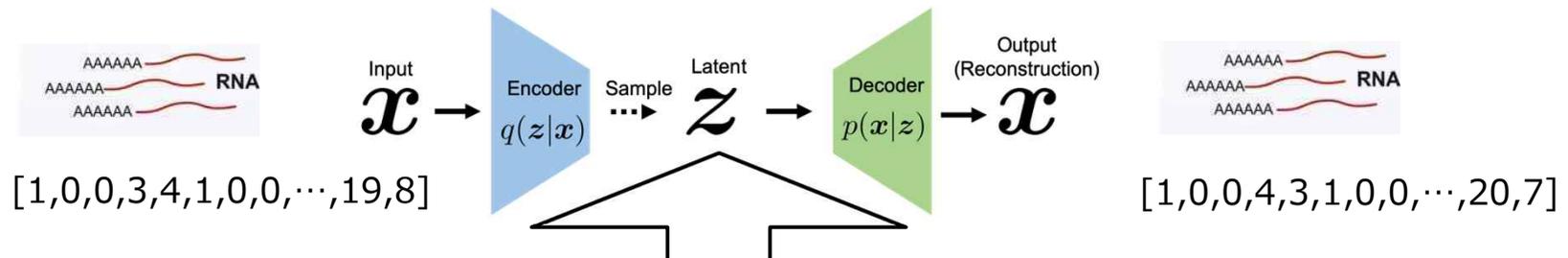


名大:島村



一細胞と空間的なRNA解析データを統合し
細胞間の共局在ネットワークを推定する

実験条件依存的な細胞状態遷移の揺らぎを推定する 深層生成モデル



$z_{t+1} = z_t + d$

$d \sim N(\mu(z, c), \sigma^2(z, c))$

平均変化: $\mu(z, c)$

細胞状態 実験条件

変化の散らばり: $\sigma^2(z, c)$

$dZ = \mu(Z, C) dt + \sigma(Z, C) dW$
 $\mu(Z, C)$: Advection
 $\sigma(Z, C)$: Diffusion

重症化 軽症化

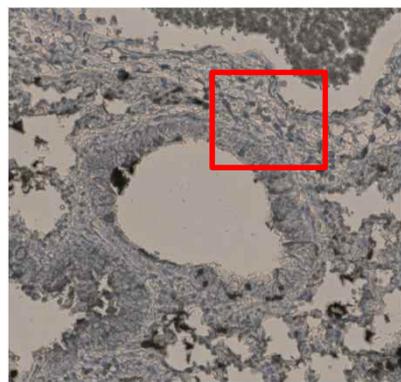
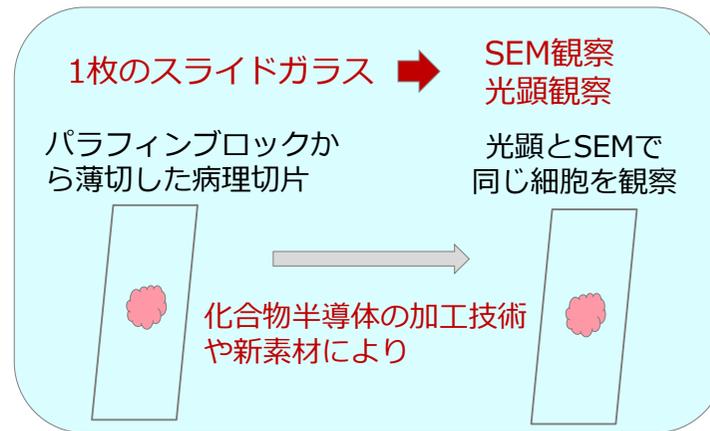
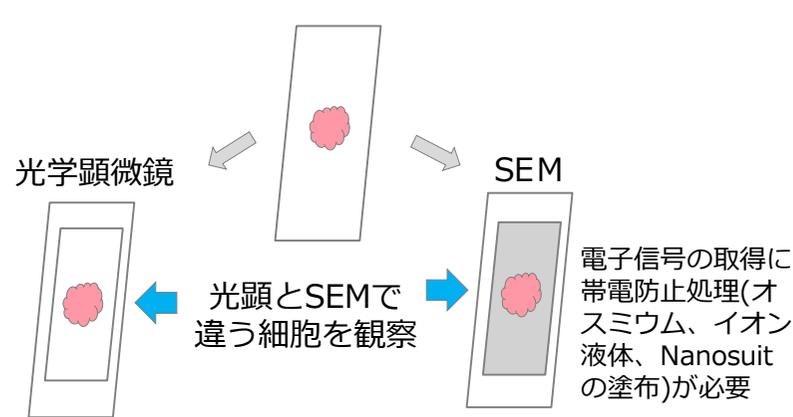
微小時間後の細胞状態は現在の細胞状態と実験条件によって確率的に決まる

細胞の運命が不確定の状態の特徴を調べることで
重症化に至る**予兆**を捉えることができる

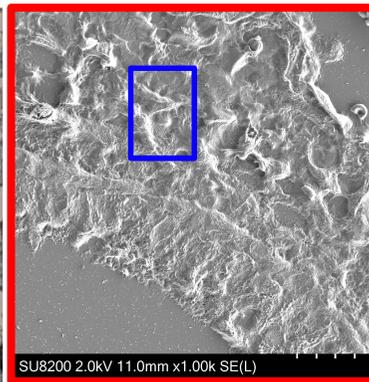
新型コロナウイルス感染マウスの肺組織の元素イメージング



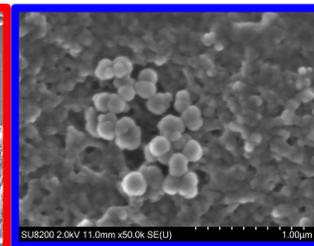
千葉大:池原



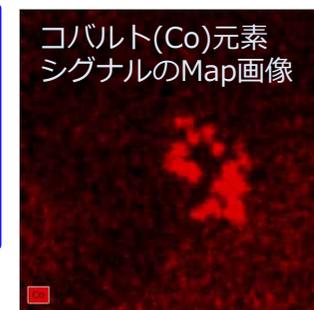
S蛋白質 Co標識免疫染色
光顕画像



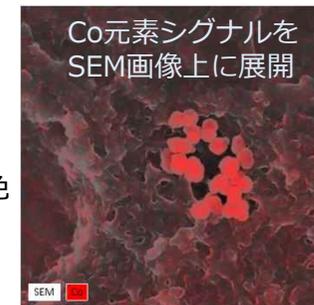
S蛋白質 Co標識免疫染色
FE SEM撮影 0.1万倍



S蛋白質 Co標識
免疫染色
FE SEM撮影
5.0万倍



コバルト(Co)元素
シグナルのMap画像



Co元素シグナルを
SEM画像上に展開

SEM-EDX



EDX : Energy Dispersive X-ray
元素分析が可能

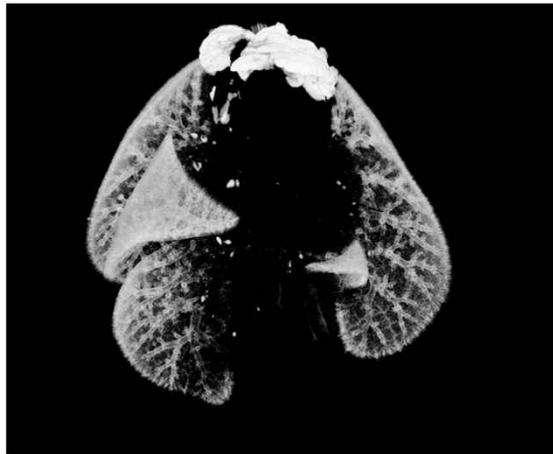
S蛋白質 Co標識免疫染色
FE SEM+EDX 撮影
3.0万倍

マウス肺まるごとイメージング

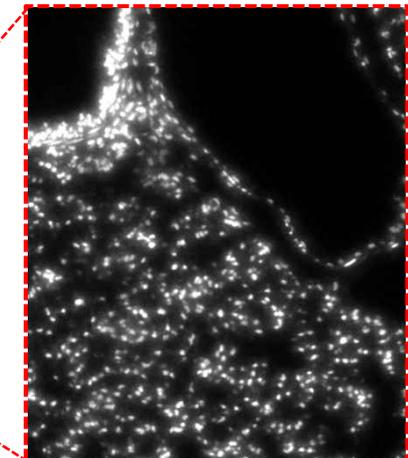
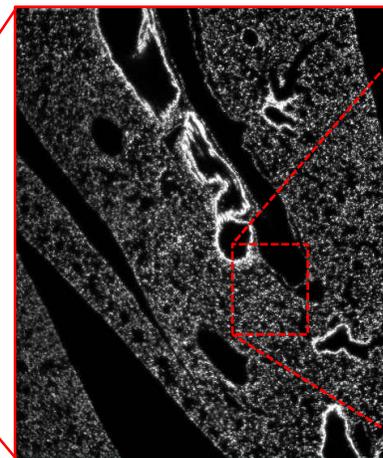
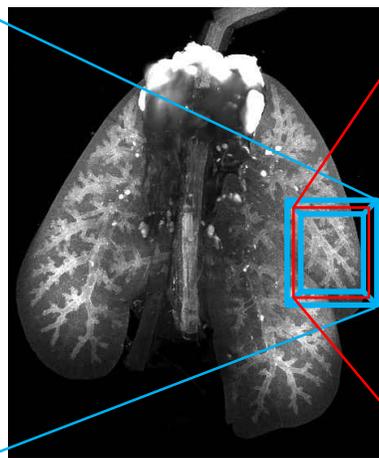
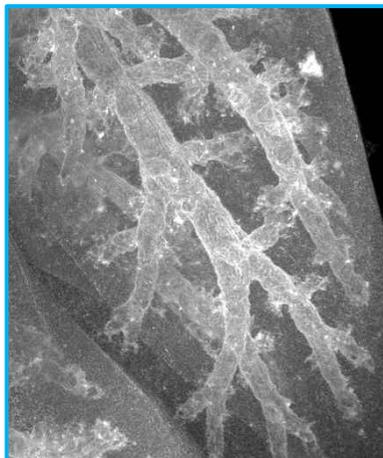
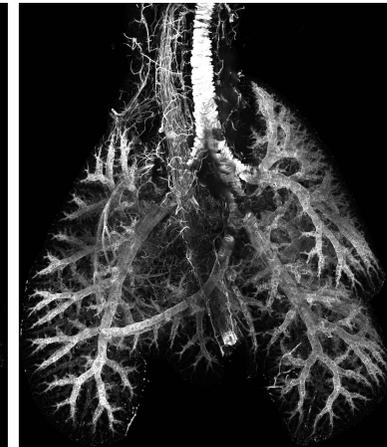
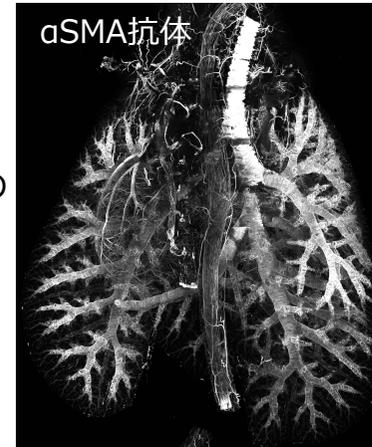


東大/理研:岡田

個体比較の自動化のレジストレーションシステムを開発中



免疫染色の
条件検討



臓器を透明化して全ての細胞を可視化し、標的の細胞・イベントを標識する

臓器の中で、どの細胞が、どこで、何をしているのか

We choose to go to the Moon

John F. Kennedy



Moonshot for Human Well-being

人々を魅了する野心的な目標を掲げて、世界中の研究者の英知を結集しながら、困難な社会課題の解決を目指し、挑戦的な研究開発を進める研究開発制度



ウイルス感染症の予測は困難であり制御法の開発は後手に回らざるを得ない

2023



ウイルスと人体の相互作用ネットワークのパタン化
各パタンに対応した超早期の診断・治療法の確立
未知のウイルスに対する先制的な制圧法の準備



日々のモニタリングデータに基づいて意識せずに免疫環境を日常的に自動調整するシステムの開発



2050



新興感染症の脅威からの解放された社会