



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

2021年度版

2021年4月～2022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

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
森石愼司	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
阿部 勝行	オリンパス株式会社 基盤技術機能 光学システム開発	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

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:各種ウイルスについて感染機序の解明と宿主応答ネットワークを記述のためヒト病態を反映する感染動物モデルについて、ウイルスあるいは実験動物を改変することで適応したモデルを作製した。特に、喫緊の対応を求められている SARS-CoV-2 感染モデルを中心に解析を進めた。また、研究開発項目2において同じ呼吸器感染症であり且つ感染モデルが確立されているインフルエンザ感染モデルの先行解析を実施、実験プロトコルやタイムポイントを情報交換・共有することでスムーズな研究遂行を図った。

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、数理系研究者と連携してパターン分類を試みた。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。とくに SARS-CoV-2 感染モデルおよび、SARS-CoV-2 の先行解析としてインフルエンザ感染モデルを中心に scRNA-Seq 解析を実施、研究開発項目3の研究者と共同解析モデルを確立、治療ターゲットまたは分子マーカーとなり得る細胞および分子を同定した。

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を行った。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・改良を行うとともに、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・改良を実施した。今年度は研究開発項目2の研究者と協働し、インフルエンザモデル scRNA データ解析を実施、SARS-CoV-2 感染モデルほか感染モデルに横展開し得る計測技術・手法を開発した。

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: ウイルス感染動物モデル作製

当該年度実施内容:

今年度は呼吸器疾患・季節性及び輸入呼吸疾患(COVID-19、RS:課題1-①、②)、節足動物媒介性疾患(日本脳炎:課題1-③)、感染性腸炎(ロタウイルス胃腸炎:課題1-④)、出血熱疾患(クリミア・コンゴ出血熱:課題1-⑤)、慢性肝疾患(C型肝炎:課題1-⑥)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を開発した。ウイルスゲノム改変が必須なウイルス種については、リバーシジェネティクス系を確立した。今年度は特に SARS-CoV-2 感染モデルを中心に解析を行った。昨年度開発した感染モデルからさらに重症化モデル・軽症モデル双方のモデルを確立、研究開発項目2,3の研究者との協同により宿主応答の可視化を行い、組織学的所見および特徴的遺伝子発現変動において、ヒト感染時と共通する所見を確認した。更に研究開発項目3の研究者らと協働し宿主応答ネットワーク抽出を試みた。

- 課題 1-①:重症呼吸器疾患のウイルスモデル作製と機能解析
- 課題 1-②:季節性及び輸入呼吸器疾患の原因ウイルスモデル作製と機能解析
- 課題 1-③:節足動物媒介性疾患の原因ウイルスモデル作製と機能解析
- 課題 1-④:感染性胃腸炎の原因ウイルスモデル作製と機能解析
- 課題 1-⑤:出血熱疾患の原因ウイルスモデル作製と機能解析
- 課題 1-⑥:慢性肝疾患の原因ウイルスモデル作製と機能解析

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:

課題1で使用したウイルス種を対象に、SARS-CoV-2、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、ウイルスの侵入や感染初期過程の解析を目的に、ウイルス表面蛋白(スパイク、エンベロープ蛋白質など)の機能解析に有用なシュードタイプウイルス系を開発した(課題 2-①)。特にウイルスは、感染過程で宿主の膜輸送機構を利用しており、今年度は特に日本脳炎ウイルスに着目し、血液脳関門における細胞構造に着目したウイルス輸送解析のための実験系を確立した。(課題 2-②)。

課題 2-①:各種ウイルス感染機序解析

課題 2-②: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

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:

各種のウイルス感染モデルを用いて、CD8T細胞と記憶T細胞(開発課題1-①; ウイルス感染に対する免疫記憶T細胞とエフェクターCD8T細胞応答の解析)、およびCD4T細胞(開発課題1-②; ウイルス感染に対するエフェクターCD4T細胞応答の解析)について、scRNA-seq法を用いて遺伝子発現パターンを抽出し、数理系研究者と連携してパターン分類を行った。今年度は特にSARS-CoV-2先行解析としてインフルエンザ感染モデルについて機関横断的研究計画を推進した。さらにインフルエンザ感染モデル解析を横展開、SARS-CoV-2感染モデルを用いてRNA-seq解析を行い網羅的な宿主応答データを取得した。

課題 1-①ウイルス感染に対する免疫記憶T細胞とエフェクターCD8T細胞応答の解析

課題 1-②ウイルス感染に対するエフェクターCD4T細胞応答の解析

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:

各種のウイルス感染モデルを用いて、樹状細胞と自然リンパ球(開発課題 2-①; ウイルス感染に対する樹状細胞と自然リンパ球の解析)、およびマクロファージ(開発課題 2-②; ウイルス感染に対するマクロファージ応答の解析)について、scRNA-seq 法を用いて遺伝子発現パターンを抽出し、数理系研究者と連携してパターン分類を行った。今年度は特に SARS-CoV-2 先行解析としてインフルエンザ感染モデルについて機関横断的研究計画を推進し、自然免疫細胞(樹状細胞、自然リンパ球、マクロファージ)における細胞応答について RNA-seq 解析を行い、特徴的に発現変動する遺伝子群を同定した。さらに、マウスモデルにおける研究成果のヒトへの外挿を視野に、千葉大学コロナワクチンセンターとの協働により新型コロナワクチンに対する免疫系細胞応答ネットワーク解析を実施した。

課題2-①ウイルス感染に対する樹状細胞と自然リンパ球応答の解析

課題2-②ウイルス感染に対するマクロファージ応答の解析

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:

各種のウイルス感染モデルを用いて、免疫支持細胞に関して scRNA-seq 法を用いて遺伝子発現パターンを抽出し、数理系研究者と連携してパターン分類を行った。(開発課題 3-①; ウイルス感染に対する免疫支持細胞の解析)。また、ウイルス感染時における腸管マイクロバイオームの変動パターンについて解析を行った(開発課題 3-②; ウイルス感染に対するマイクロバイオームの解析)。今年度は本研究開発課題推進者澤新一郎らの研究グループを中心に、インフルエンザ感染モデルにおける宿主応答解析について、研究開発課題 1,2 の研究者らと機関横断的な大規模解析を推進した。得られたデータは研究開発項目 3 の研究者らとの共同により、肺組織の線維芽細胞におけるサイトカイン系遺伝子の発現をはじめ、インフルエンザ感染後に特徴的な宿主応答ネットワークを同定した。また、腸内細菌叢について、上記インフルエンザ感染モデルおよび研究開発項目 1 において確立された SARS-CoV-2 感染モデルから経時的にサンプルを回収、感染病態と関連する菌種の同定を行った。

課題3-①ウイルス感染に対する免疫支持細胞の解析

課題3-②ウイルス感染に対するマイクロバイオームの解析

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:

研究開発項目 1,2 の課題推進者と連携して、ウイルス感染動物モデルを試料としたイメージングおよびオミクス解析に着手、包括的かつ網羅的な時空間計測に必要な技術的

課題を具体化、RNA-FISH3 次元イメージングを始めとする感染臓器・細胞における動態追跡ターゲットとなる可視化戦略の確立、細胞塊の三次元深部測定技術の開発を行った。また、連続切片からのVISIUMデータの統合による空間トランスクリプトーム解析とイメージング技術の融合のため技術開発を推進した。また、本研究開発プロジェクトの共通基盤として高度イメージング機器の整備・供用を進め、エネルギー分散型分析ユニットを有する走査電子顕微鏡システム(SEM-EDX)のセットアップを完了、さらに、高分解能ライトシート顕微鏡を用いた3次元高分解能ライブイメージング技術の開発を行い、共有化を進めた。

今年度は特にSARS-CoV-2について解析を展開、研究開発項目1の研究者らと協働し感染組織のイメージング技術を開発、上記SEM-EDXを始めとするイメージング技術を活用した組織学的解析により、ヒト病態と同様の所見を確認した。

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(オリンパス株式会社)

研究開発課題2:時系列オミクスデータに基づくネットワーク推定とモジュール抽出

当該年度実施内容:

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について、昨年度実施した調査と検証をもとに具体化した実験データのタイムポイントやサンプル数を研究開発項目1,2の研究者と共有し、解析をすすめた。今年度は研究開発項目1,2において得られた網羅的時系列データからダイナミックに変化する細胞間相互作用ネットワークを推定する技術、および細胞間相互作用ネットワークに対して、ネットワーク全体の動態を反映するモジュールに分解する技術を開発した。特に、インフルエンザモデル解析で得られたscRNA-seqデータに対しこれらの解析技術を適用、モジュールの抽出を行った。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、数理グループ内での議論を進め、データ駆動型アプローチとモデル駆動型アプローチを融合した多階層数理モデル構築に着手した。

課題2-①網羅的時系列データからの細胞間相互作用ネットワーク抽出

課題2-②ネットワークのモジュール分解

課題推進者:

川上英良(千葉大学)、島村徹平(名古屋大学)

研究開発課題3:多階層数理モデルの構築とシミュレーション、感度解析

当該年度実施内容:

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、昨年度具体化した実験データ取得方法を研究開発項目1,2の研究者と共有し、解析をすすめた。研究開発項目1,2における実験データをもとに多階層数理モデル構築に着手した。今年度は階層を超えたウイルス増殖の時空間動態を表現するために構造化個体群動態の理論拡張に取り組み、対応するウイルスに応じて「細胞間ウイルス感染の定式化」および「細胞内ウイルス複製の定式化」を微分方程式により実現した。

課題3-①多階層数理モデル構築

課題3-②現実拡張型シミュレーション

課題推進者:

川上英良(千葉大学)、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

代表機関のPM支援体制チームの構築

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、全体の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た。また、大阪大学微生物病研究所・研究協力係で競争的資金等の研究費を適切に執行・運用できるようサポート体制が確立しており、担当者との適宜連携のもと他の分担機関を含めて適切な予算執行管理・運用を行った。

重要事項の連絡・調整の方法(運営会議の設置等)

PMの松浦の統括の下、上記PM支援担当教員が安友康二(徳島大学)、中島裕史(千葉大学)、岡田康志(東京大学)、森石恆司(山梨大学)、川上英良(千葉大学)の計6名で構成される研究チーム運営会議をはじめ各研究者との連絡体制を構築し、重要事項の連絡と研究の進捗状況に応じた修正を行った。また、研究参加者全員が参加するSlack Workspaceも併用し連絡体制を強化した。

研究開発機関における研究の進捗状況の把握(サイトビジット、課題推進者会議等)等、進捗状況の把握方法

上記の主要課題推進者の安友、中島、岡田、森石、川上は、それぞれ、免疫学、炎症学、イメージング、ウイルス学、数理科学の観点から、各課題推進者の進捗状況を常に把握し、適切なアドバイスを与える。また、月1回研究開発項目1~3の研究者による持ち回り研究発表会をZoomによるオンラインにて実施、Mtg録画と発表はプロジェクト内で共有し、情報共有円滑化を図った。新型コロナウイルス感染症の影響によりR3年度のオンサイトMtgは実施できなかったが、R4年度は計画予定である。

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た。特にインフルエンザモデル解析では、研究開発項目2の研究者等による機関横断的な大規模解析が実施された。さらに、この解析実績をSARS-CoV-2感染モデルに横展開するなど、研究機関の

垣根を超えた協働体制が実現した。

研究開発の進捗、成果を踏まえた時機を逸さ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。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。

(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

今年度該当なし。

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ないし低侵襲に採取可能な検体から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

今年度該当なし

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、国民をターゲットにしたツール開発を行った。特に、R3 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、より広いターゲットにアクセスすべく社団法人ナレッジキャピタルとの協同により実施した。さらに、AR(拡張現実)を用いたウイルス可視化技術・体験などアウトリーチ活動の DX を推進した。R3 年度に作製したコンテンツは R4 年度に開催するオンサイト企画にて公開予定である。

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

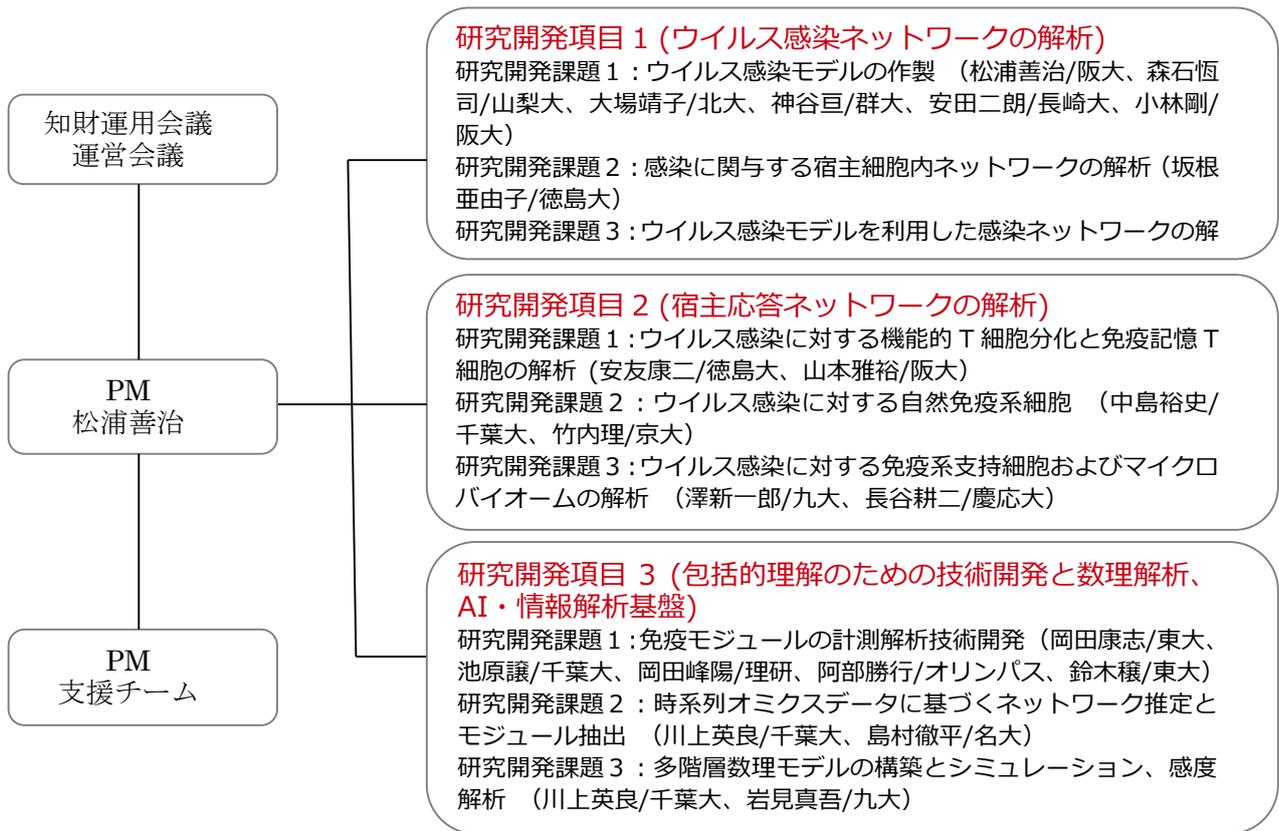
プロジェクト専用ウェブサイトにより研究内容・研究成果の情報公開を積極的に行った。さらに、(一財)阪大微生物病研究会および大阪大学微生物病研究所を始めとする感染症

研究機関との協同による一般向け情報サイト「感染症・免疫学 Q&A サイト」プロジェクトに参加、R3年 11 月にサイトを公開、感染症学における一般の科学リテラシー向上をはかった。

(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 を活用した。また、ストレージプロジェクト内において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 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、研究参加者間の積極的な情報交換を行った。Mtg 開催内容は録画・発表資料をクラウドフォルダにより共有しており、円滑な情報共有を行った。

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	0	0	0
登録件数	0	0	0	0
合計(出願件数)	1	1	0	0

会議発表数			
	国内	国際	総数
招待講演	58	13	71
口頭発表	23	6	29
ポスター発表	7	11	18
合計	88	30	118

原著論文数(※proceedingsを含む)			
	国内	国際	総数
件数		21	21
(うち、査読有)		21	21

その他著作物数(総説、書籍など)			
	国内	国際	総数
総説	6	0	6
書籍	1	1	2
その他	0	0	0
合計	7	1	8

受賞件数		
国内	国際	総数
1	1	2

プレスリリース件数
10

報道件数
65

ワークショップ等、アウトリーチ件数
15