

文部科学省と国立大学附置研究所・センター 個別定例ランチミーティング

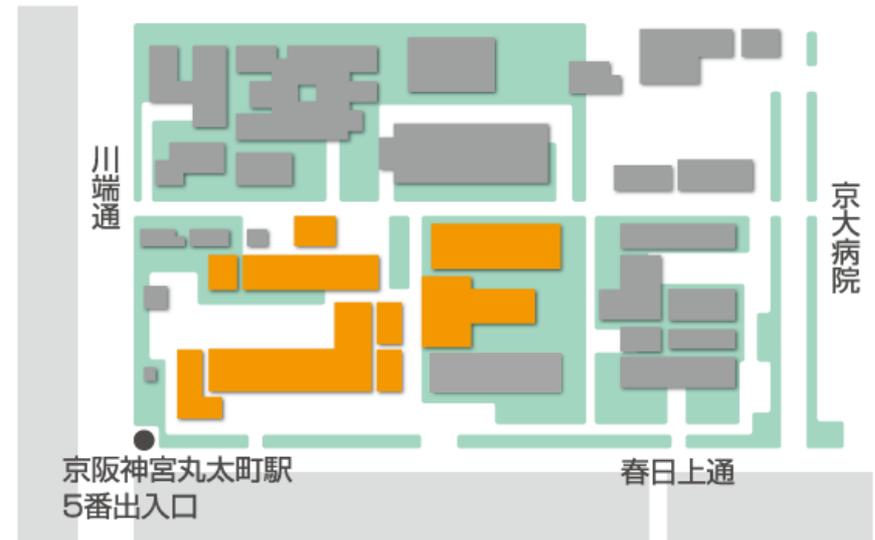
第21回 京都大学 医生物学研究所 (2022.11.4)

- | | |
|--------------------|-------------------------------------|
| 12:05-12:10(5分) | : 京都大学医生物学研究所の概要
河本 宏 所長 |
| 12:10 – 12:25(15分) | : 「ウイルスが利用する宿主細胞機構の研究」
牧野 晶子 准教授 |
| 12:25 – 12:45(20分) | : 質疑応答 |

医生物学研究所の規模とロケーション

所員 300人

教員総数70人(教授17人)



ウイルス研と再生研の統合と改称までの沿革

世界のウイルス学、免疫学、再生医学を牽引してきた

ウイルス研究所

1956 2研究部門

1957 4研究部門

1958 5研究部門

1959 5研究部門 1研究施設

1962 6研究部門 1研究施設

1968 7研究部門 1附属施設

1974 8研究部門 1附属施設

1978 8研究部門 2附属施設

1990 4大部門 2附属施設

2005 4大部門 3附属施設

ATLウイルス
日沼頼夫
(文化勲章)

1980
医用高分子センター

1990
生体医療工学研究
センター
3大研究部門

1998
再生医科学研究所
5大部門 1附属施設 (のちに5大部門 2附属施設)

2016
ウイルス・再生医科学研究所
(10月1日発足)

3研究部門(30分野6客員分野) 2附属施設(3分野)

2022
医生物学研究所

1941
結核研究所

5研究部門
(のちに6研究部門 1附属病院)

1967
結核胸部疾患研究所

6研究部門 1附属病院
(のちに7研究部門 1附属施設 1附属病院)

1988
胸部疾患研究所

4大部門 1附属施設 1附属病院

制御性T細胞
坂口志文
(文化勲章)

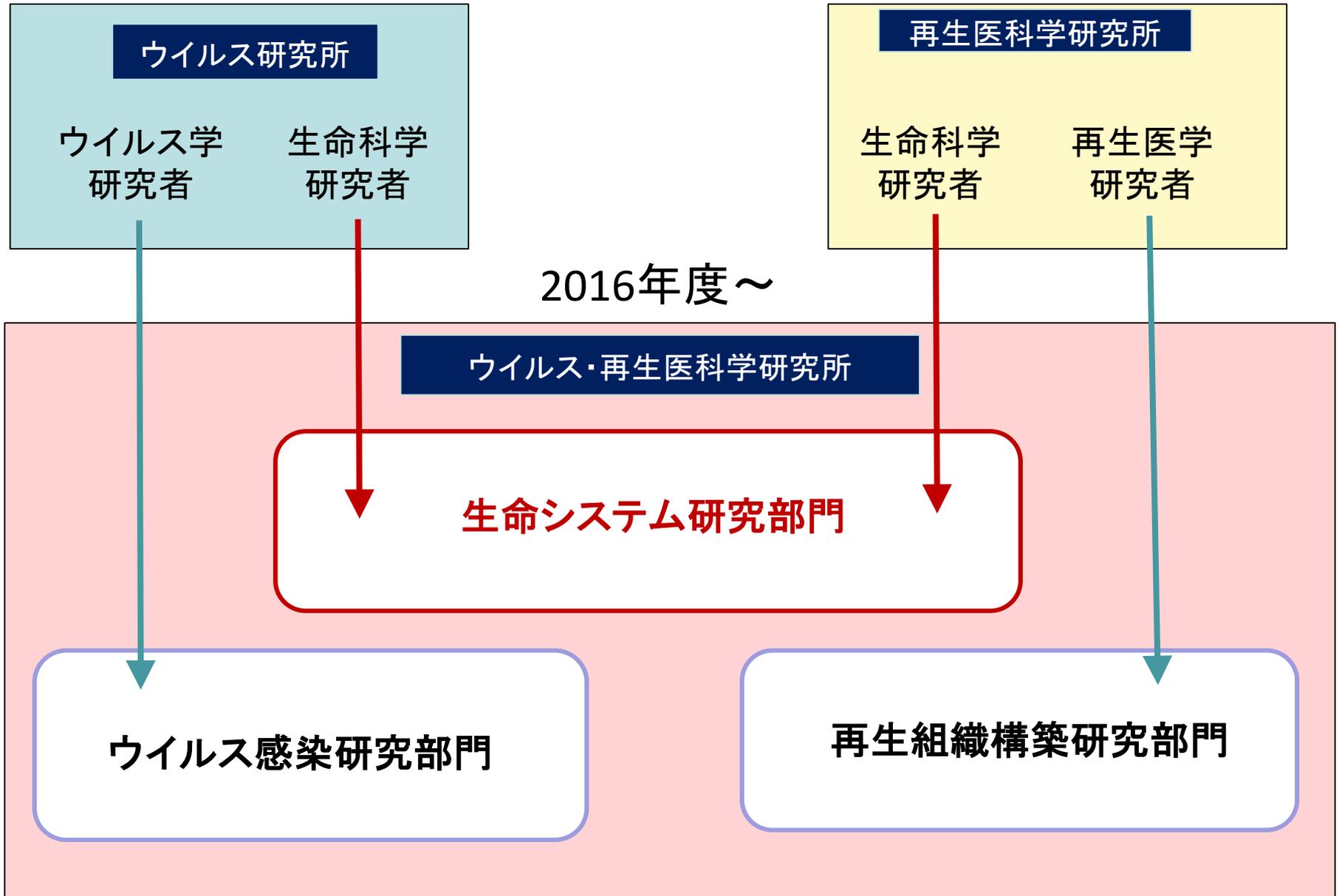
iPS細胞
山中伸弥
(ノーベル賞)

派生 2007
物質・細胞統合
システム拠点
(iCeMS)

派生 2010
iPS細胞研究所

統合により、さらにいろいろなプロジェクトを進めやすい規模になった

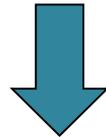
2016年の統合に際し、新たに生命システム研究部門を設置



2022年4月、「医生物学研究所」に改称

医学を基本に置きつつ、生物学という原点に立ち返ろうという意気込み

出口に縛られない自由な発想



大きな飛躍が期待できる

改称に伴って進めたこと:

- 1) 新しい共共拠点の発足
- 2) 広報活動の促進

2022年度から拠点事業を統合

ウイルス研究所

ウイルス感染症・生命科学
先端融合的研究拠点

2016年度～

再生医科学研究所

再生医学・再生医療の
先端融合的共同研究拠点

ウイルス・再生医科学研究所

ウイルス感染症・生命科学
先端融合的研究拠点

“生命システム研究”

再生医学・再生医療の
先端融合的共同研究拠点

2022年度～

医生物学研究所

ウイルス・幹細胞システム医生物学共同研究拠点

- ・ウイルス感染研究
- ・幹細胞・発生組織研究
- ・多階層生命システム研究

異分野融合・先端研究・
学際研究の推進

広報活動の促進

- ・広報担当のスタッフ(特定助教)を雇用
- ・8月1日から動画配信を開始



澄田裕美特定助教



研究内容をわかりやすく伝える



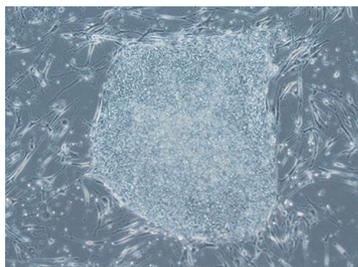
医研での研究者の日常や
研究手法を楽しくざっくり解説

毎週月曜日、動画をアップ

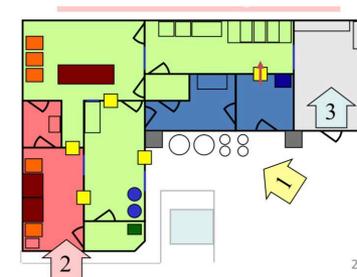
ヒトES細胞の作製と配布

2003年

ヒトES細胞の作製に成功
(日本初)



- ・ これまでに5種を作製
- ・ 国内50機関に配布



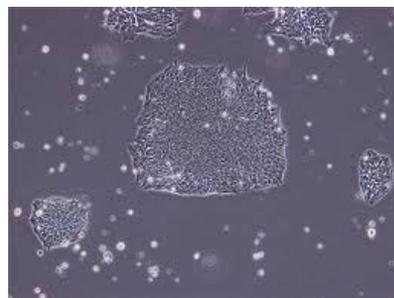
24

ウイルス再生研5号館 ES細胞作製施設

2018年

ヒト臨床用ES細胞の配布を開始

- ・ 現在7株を配布中



2018年5月22日 記者発表

文部科学省と国立大学附置研究所・センター個別定例ランチミーティング

ウイルスが利用する 宿主細胞機構の研究

京都大学医生物学研究所
RNAウイルス分野
牧野晶子

京都大学医生物学研究所RNAウイルス分野 朝長研究室

ウイルスから生命を解き明かす

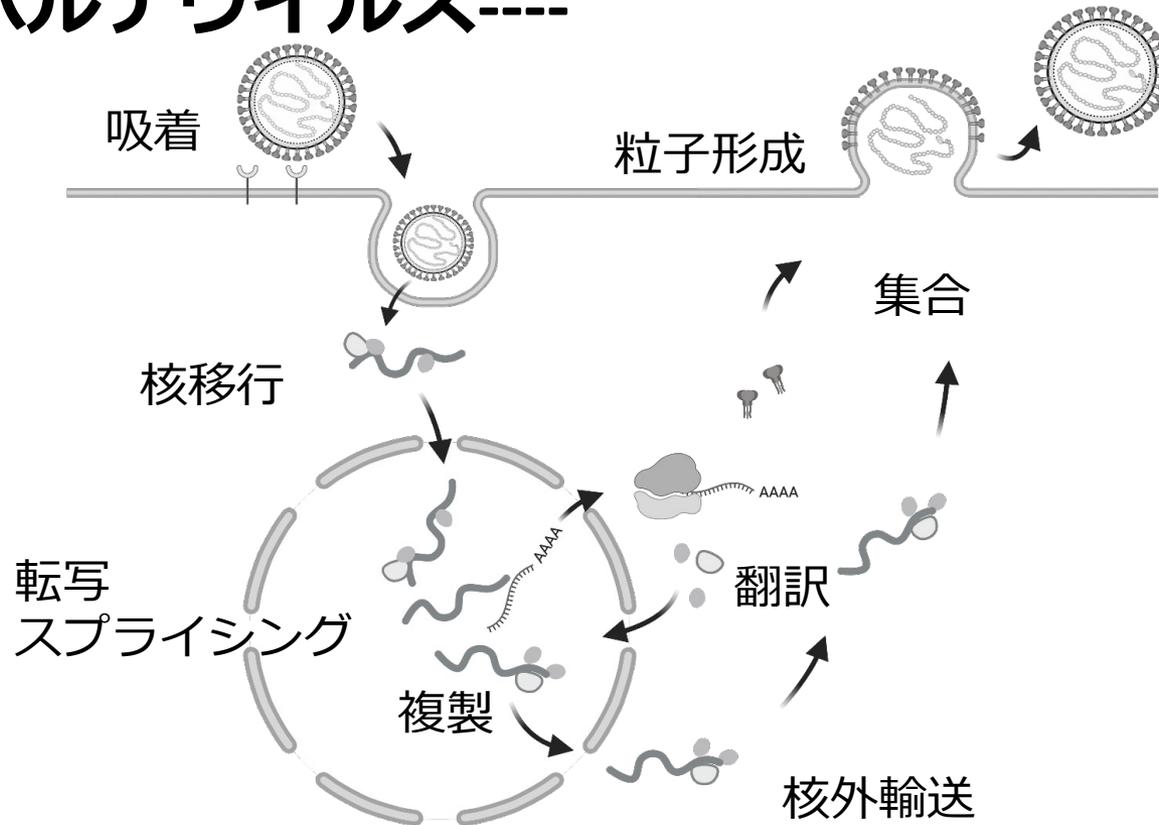
ウイルス感染の基本原理と生命進化とのかかわり



朝長教授、スタッフ 5名、ポスドク 1名、学生 8名

新たな感染原理の発見と応用

ボルナウイルス----

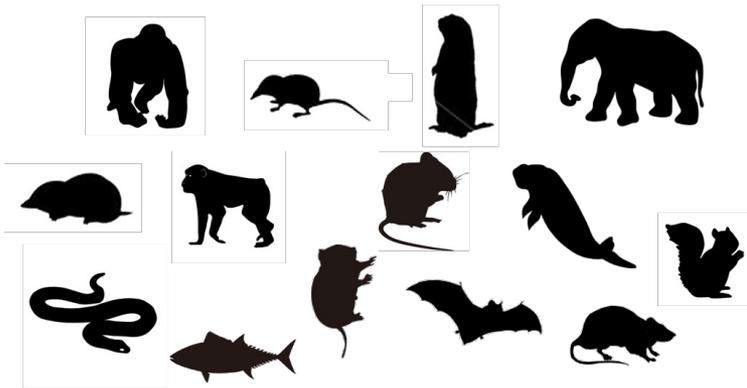


- ウイルス学
- 病理学
- 細胞生物学
- 免疫学
- RNA生物学
- 進化学

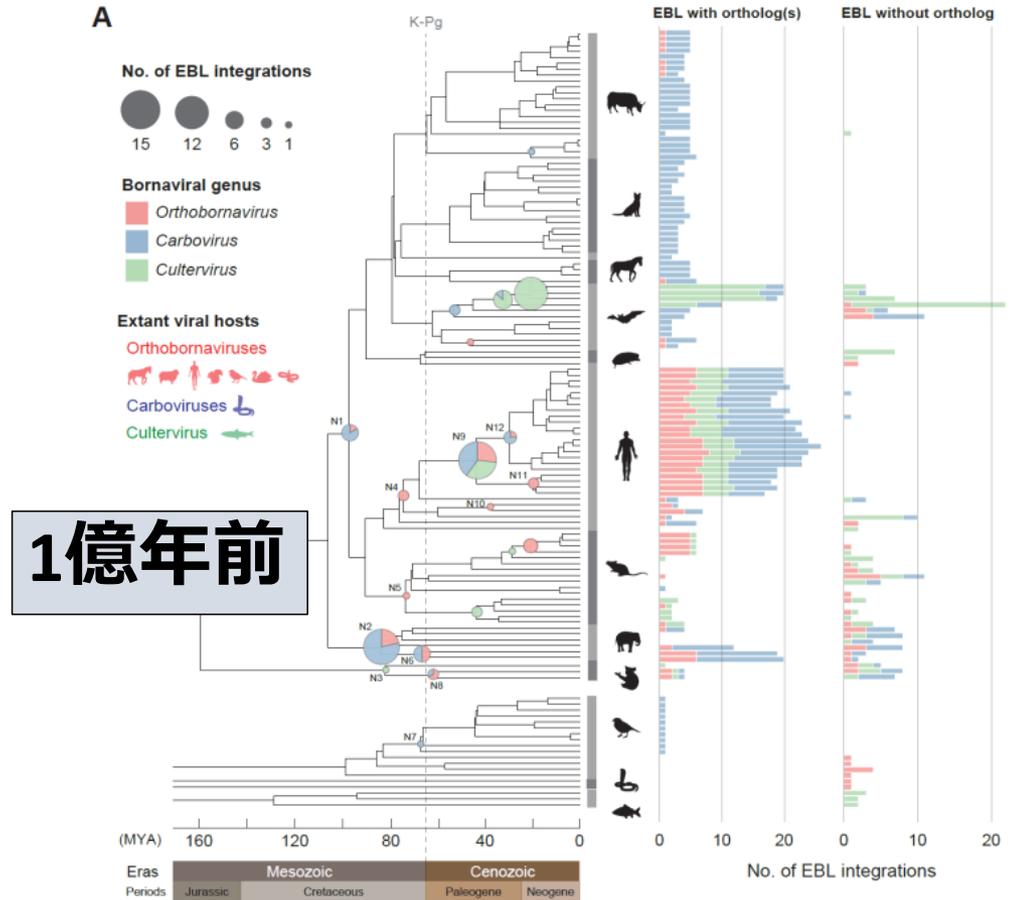
Tomonaga K et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. (2000); Kobayashi T et al., *Virology* (2000); Kobayashi T et al., *J. Virol.* (2001); Kamitani W et al., *J. Virol.* (2001); Kobayashi T et al., *J. Virol.* (2003); Zhang G et al., *J. Virol.* (2003); Yanai H et al., *J. Virol.* (2006); Watanabe Y et al., *PLoS Pathog.* (2009); Yamashita M, et al., *J. Virol.* (2005); Hayashi Y et al., *Microbes Infect.* (2009); Honda T et al., *J. Virol.* (2009); Matsumoto Y et al., *Cell Host Microbe.* (2012) ; Hirai Y et al., *J. Gen. Virol.* (2015); Makino A et al., *Sci. Rep.* (2015); Hirai Y et al., *J. Biol. Chem.* (2016); Yanai M, et al., *Virol. J.* (2017); Honda T et al., *Virology* (2017); Hirai Y et al., *Virus Res* (2019); Kojima S et al., *J Virol* (2019); Komorizono R et al., *Viruses* (2020); Yanai M et al., *J Virol.* (2020) ; Sakai M et al., *J. Virol.* (2021)

ウイルスと生命の共進化の解明

ウイルス様配列の宿主ゲノムへの内在化の発見



<https://www.silhouette-ac.com/>

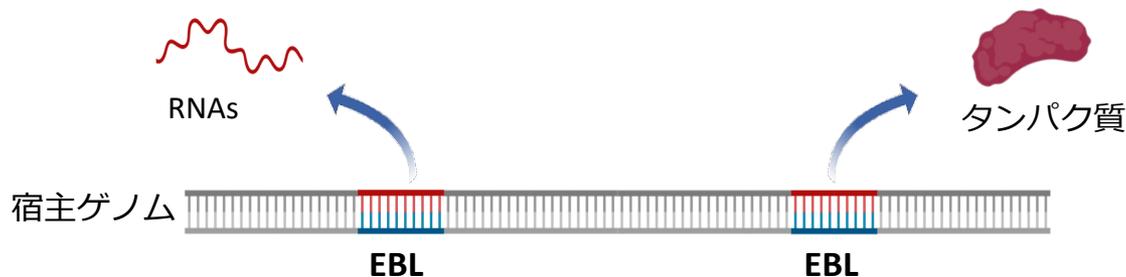
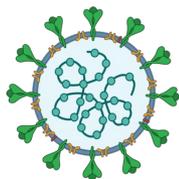


Horie M et al *Nature* (2010), Kawasaki J et al., *PNAS* (2021)

ウイルスと生命の共進化の解明

内在性ウイルス配列の機能を同定

外来性ウイルスの感染を阻害



機能性内在性ボルナウイルス (EBL)



- itEBLN (Fujino K et al., *PNAS* 2014)



- mmEBLNs (Parrish NF et al., *RNA* 2015)



- eEBLN-1 (Horie M et al., *Sci Rep* 2016)
- miEBLN-1 (Mukai Y et al., *J Vet Med Sci* 2018)



- hsEBLN-1 (Sofuku K et al., *Cell Rep* 2015)
- hsEBLN-2 (Fujino K et al., *J Virol.* 2021)
- hsEBLN-3 (Kojima S et al., in preparation)



- laEBLN-1 (Kobayashi Y et al., *PLoS Pathog* 2016)

発表者略歴

平成17年3月 東京大学農学部獣医学科卒 獣医師免許取得
平成21年3月 東京大学大学院医学博士授与
平成21年4月 神戸大学大学院医学研究科研究員
平成24年4月 京都大学ウイルス研究所特定研究員
平成24年11月 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 助教
令和4年4月 京都大学医生物学研究所 准教授

飼い猫

ワイ



ルース



ウイルスが利用する宿主細胞機構の研究に従事

新学術領域「ネオウイルス学」
(H28-R2 | 代表 河岡義裕教授)
でのアウトリーチ活動で
「ウイルスおりがみ」を作成

ウイルス研究の面白さを発信



京都大学広報誌紅菫より

ウイルスと宿主の相互作用に関連する研究成果

ネコカリシウイルスとJAM-1
宿主域と受容体結合

細胞内侵入

粒子形成

ボルナウイルスの粒子形成機構に
関わるエンベロープ成熟と
宿主プロテアーゼの相互作用

鳥ボルナウイルスと核内移行
宿主域と核内移行

翻訳

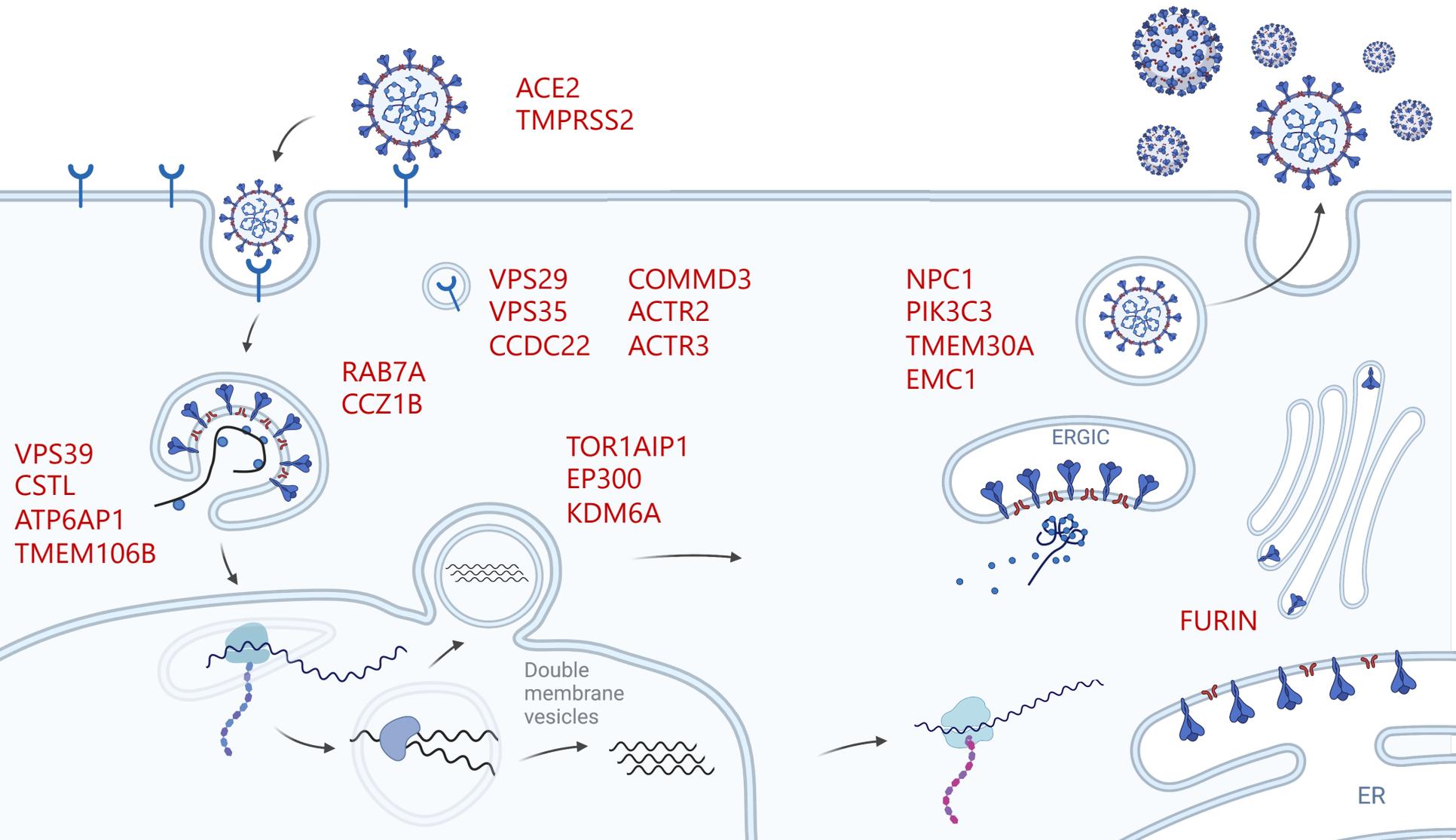
ボルナ病ウイルスとIGF2の
競合的翻訳制御

転写・複製

ボルナ病ウイルスとADAR2
非自己認識からの回避

Makino et al, JVI, 2006
Komorizono et al, Viruses, 2020
Yanai et al, JVI, 2019
Makino et al, in prep
Sakai et al, JVI, 2020

SARS-CoV-2が利用する主な宿主因子

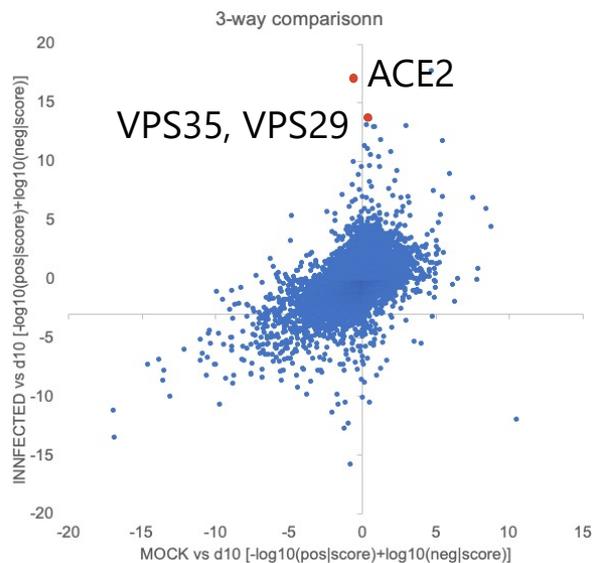
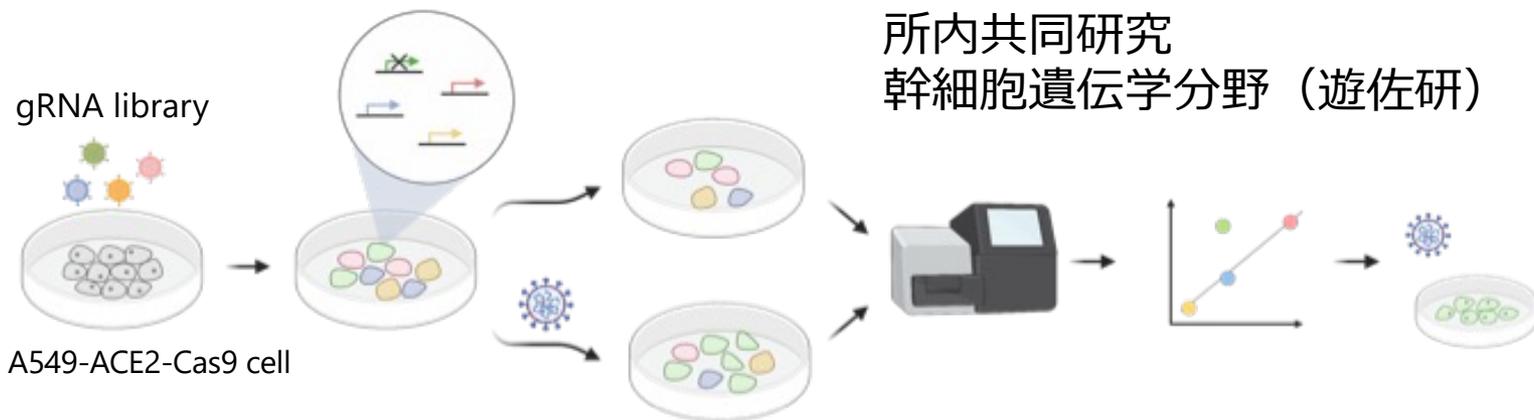


ウイルスが利用する宿主因子を明らかにすることは感染症治療薬の開発につながる。

COVID-19治療薬候補

Gene	Therapeutic strategy	Clinical stage
<i>ACE2</i>	Decoy receptor	I/II
	Pseudoligands; antibodies: TD-139, ensovibep	II/III
	Expression regulation: isotretinoin, RAAS inhibitors	III
<i>BSG</i>	Antibody: meplazumab	II/III
	Lactoferrin	II/III
<i>TMPRSS2</i>	Camostat mesylate, nafamostat, bromhexin, α 1-antitrypsin, aprotinin	III
	Bicalutamide, isotretinoin, enzulatamide	III
<i>CTSL, CTSB, CTSD, CTSK</i>	Inhibitors: teicoplanin, MDL 28170, ONO 5334, VBY-825	Preclinical
<i>PLG</i>	Inhibitor: tranexamic acid	III
<i>FURIN</i>	shRNA: vigil	Preclinical
<i>ANO6</i>	Inhibitor: niclosamide	III
<i>EEF1A1</i>	Inhibitor: plitidepsin	III
<i>ATP6V1A</i>	Inhibitor: biphosphonates (etidronic acid, alendronic acid)	Preclinical
<i>DYRK1A, PI4KB, ACRV1B</i>	Inhibitor: fostamatinib (not specific; anti-inflammatory)	III
<i>HDAC9</i>	Inhibitors: romidepsin, belinostat, panobinostat, vorinostat	Preclinical
<i>PIKFYVE</i>	Inhibitor: apilimod	II
<i>ATP2C1</i>	Inhibitor: sevoflurane, isoflurane (anti-inflammatory)	III

CRISPR-Cas9スクリーニングによる SARS-CoV-2の増殖に関する宿主因子の同定



4遺伝子を同定

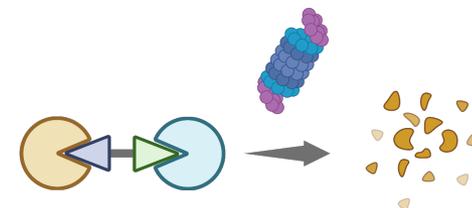
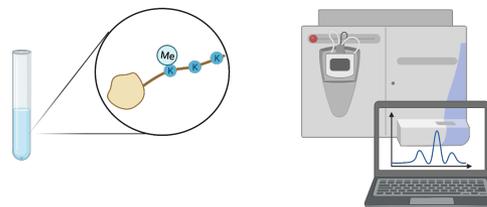
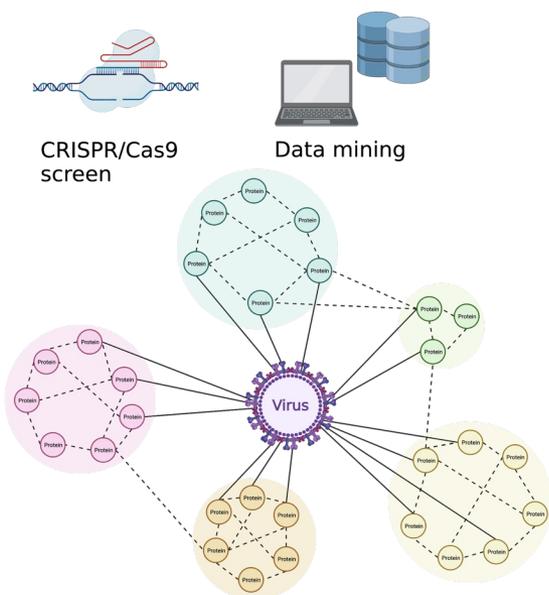
展望

新世代の抗ウイルス感染症制御技術の基盤構築

Proviral proteinの網羅的同定

メカニズム解明

標的タンパク質
PROTAC開発



共同研究
大阪大学 立花誠先生

共同研究
理研 伊藤昭博先生
大阪大学 鈴木孝禎先生

ウイルスそのものを標的としない感染症創薬を目指す。