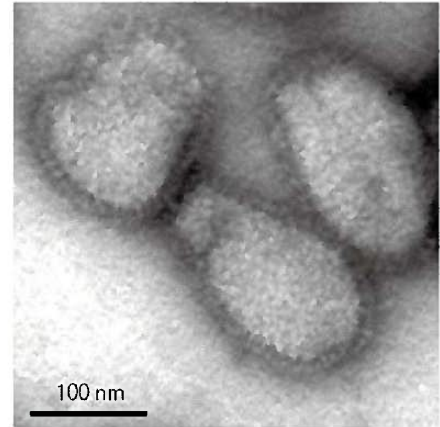


ウイルス学研究室 (旧細菌学教室)

はじめに

感染症は人類の大きな脅威であり続けている。かつては感染症による乳幼児の死亡も多く、麻疹や天然痘、インフルエンザなどは正体不明の災厄であり、神仏に祈禱するようなことしかできなかった。現代では原因微生物の同定と抗微生物薬の開発、伝播経路に対する対策によって、感染症の被害は激減した。一方、いまだに制御できない感染症、原因不明の感染症、新たな感染症がある。最近だけでも、エボラウイルス、MERS コロナウイルス、H7N9 鳥インフルエンザウイルス、SFTS ウイルス、デングウイルス、ジカウイルスが話題となってきた。



インフルエンザウイルス

病原ウイルスの増殖や病原性発現機構、その治療を研究することは、人類の感染症との戦いそのものである。このために、ウイルス研究の推進ならびに病原体を扱う専門性を身につけて、感染症がわかる医師として教育や院内感染対策に関わることが重要である（Infection Control Doctor という資格がある）。

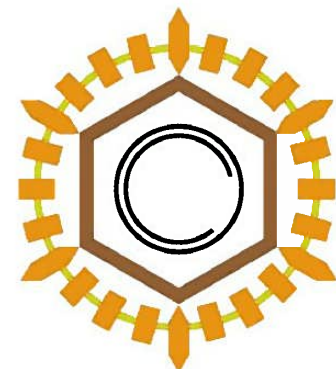
当研究室では、パラミクソウイルス、インフルエンザウイルス、B 型肝炎ウイルスを中心として他にも多くのウイルスを研究に用いている。ほぼすべてのウイルスで、cDNA に変異を導入して人工変異ウイルスを作製することが可能になり（図 1）、ウイルス研究の方法論が成熟してきた。一方、ウイルス増殖の場である宿主（細胞・個体）の研究も進んでいる。例えば、最近ではウイルスが、宿主のインターフェロン系を阻害する機能をもっていることが詳細に研究されてきた。実際に行っている研究は、ウイルス学だけではなく分子生物学や細胞生物学、免疫学、あるいはさらに広い範囲にわたる。

研究室の沿革と研究施設

研究室の前身は、戦後まもなく広島大学医学部が設立された際に立ち上がった細菌学教室であり、占部薫教授、松尾吉恭教授が主宰され、主として抗酸菌（結核菌、非定型抗酸菌、癩菌）を研究されていた。1986 年に吉田哲也教授が赴任され、ウイルス学の研究が始まった。その後、2009 年から坂口が引き継いでいる。

研究棟の耐震改修に際して、2006 年、基礎・社会医学研究棟 6 階に当ウイルス学研究室と細菌学研究室（歯学部細菌学教室）を配置

して、ここを感染症研究のフロアとし、研究科附属の P3（物理的封じ込めレベル 3）実験室を設けた。また、実験室は居室を除いてほとんどを P2 レベル実験室とする一方で、下限数量以下の放射性同位元素も扱えるようにした。さらに別棟の動物実験施設に、P3 レベルの動物感染実験が



B 型肝炎ウイルス

できる「感染区」があり、ここで遺伝子組換えウイルス等の動物への感染実験を行っている。DNA シークエンサー、レーザー共焦点顕微鏡などは自然科学研究開発支援センターのものを使用している。

メンバー (2019年4月現在)

教授 坂口 剛正
 准教授 入江 崇
 助教 福士 雅也、小田 康祐
 東浦 彰史
 技術員 川端 涼子、吉元 玲子
 秘書 柗木知佳
 研究生等 恵木慶子
 大学院生等 野村 俊仁 (D4)
 松原 稔樹 (Postdoc)
 西垣健太 (M2)、榎本耀太 (M2)

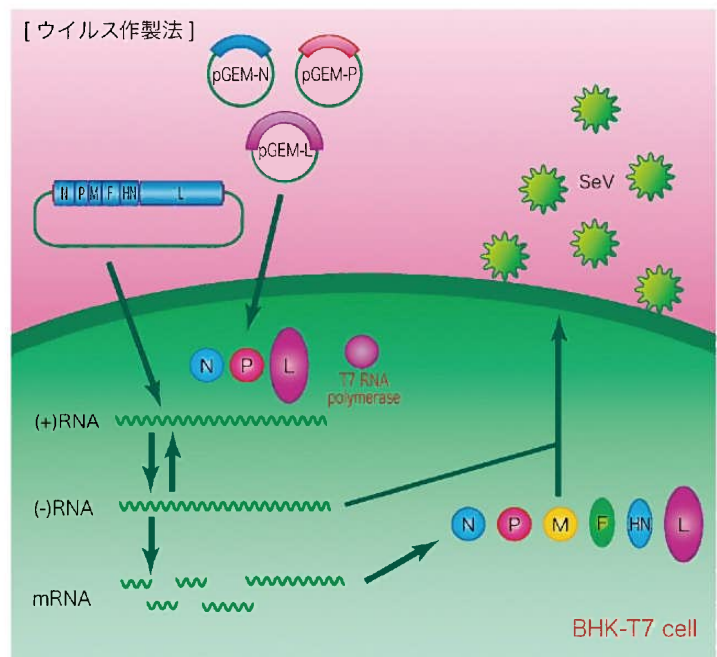


図1 パラミクソウイルスの人工合成
 ゲノム RNA と N, P, L 蛋白質を培養細胞内で合成すると、自己増殖するウイルスが生成する

研究の内容

(1) パラミクソウイルスのアクセサリ蛋白質 (C, V) の機能：自然免疫から逃れる分子機構

パラミクソウイルスのアクセサリ蛋白質である C, V と呼ばれる蛋白質は、それ自体は増殖に必須ではないものの、これが存在することでウイルス増殖の効率を上げ、病原性を増強する。この研究の一環として、インターフェロンのシグナル伝達に重要な転写因子 STAT1 と C 蛋白質の結合複合体を結晶化して立体構造を決定した (図2)。これによって、C 蛋白質が STAT1 の機能を阻害して、ウイルスに対する自然免疫のインターフェロン系を無力化する分子機構を明らかにした (図3)。インターフェロンが仮に分泌されても、センダイウイルスはその影響を受けず、増殖することができる。

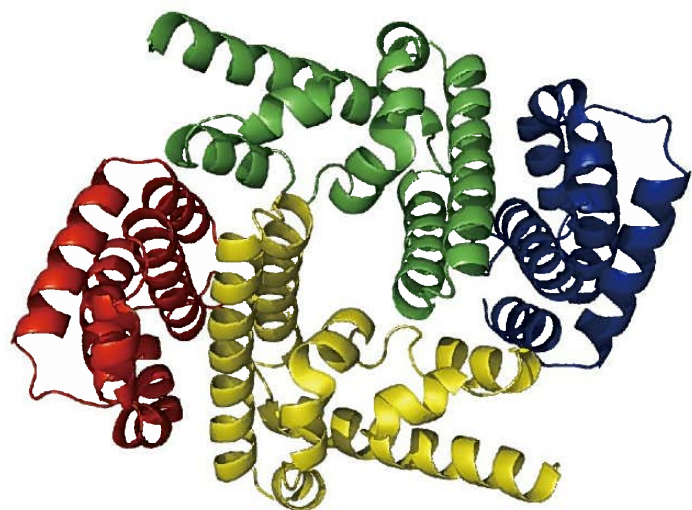


図2 STAT1 N 末端ドメインと C 蛋白質 (C 末端側 Y3 蛋白質) 複合体の立体構造

(2) ウイルス RNA 合成の機構

ウイルス感染によって、通常は存在しない異常な RNA, DNA が生じると、RIG-I, MDA5, cGAS, Sting などの細胞内受容体を介して、ウイルス感染を感知する。ウイルスとしては異常な RNA を作らないようにする、あるいは細胞内受容体から隠すというステルス機能で感知されないようにしている。センダイウイルスでは、C 蛋白質がポリメラーゼ L 蛋白質と相互作用して、異常な RNA 合成を最小化するように RNA 合成を制御していると考えられる。一方、逆にインターフェロンを強く誘導する特殊な株も存在している。この機構を解明する研究とともに、これをアジュバントとして利用する研究も行っている。

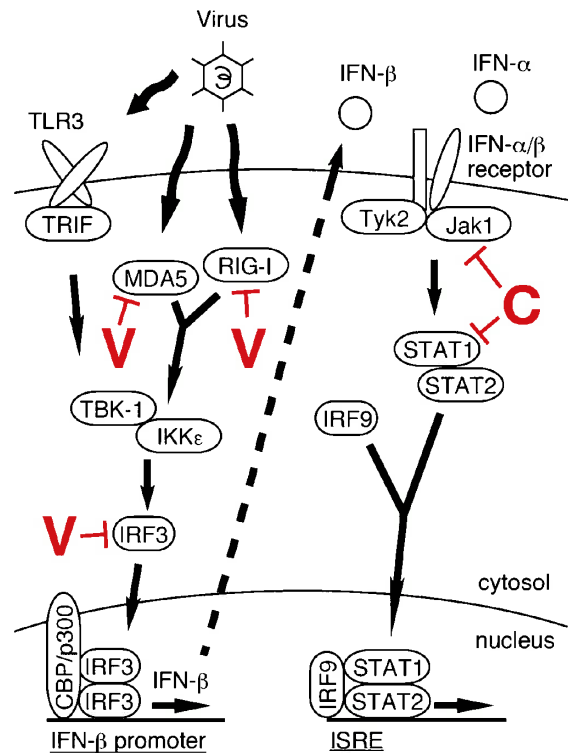


図3 RNA ウイルスによるインターフェロンの誘導とウイルス蛋白質 (C, V) による阻害

(3) ウイルスの集合・粒子形成

エンベロープウイルスの粒子形成と出芽には、マトリックス蛋白質などのウイルス蛋白質と宿主の機能が関与する。ウイルス蛋白質に関しては、センダイウイルスで、いくつかの構造蛋白質を組み合わせることで通常のウイルスに近い性質をもつウイルス様粒子を再現する系を確立した (図4)。現在は B 型肝炎ウイルスでも同様の実験を行い、ウイルス粒子形成の機構を研究している。宿主因子に関しては、レトロウイルスなどで明らかになった L ドメインと ESCRT (小胞体膜輸送系) の関連、tetherin/CD317/BST2/HM1.24、Alix などに検討している。これに関して、入江 崇 准教授が 「エンベロープウイルスの粒子形成・出芽機構の解析」というテーマで 2009 年度の日本ウイルス学会杉浦奨励賞を受賞した。

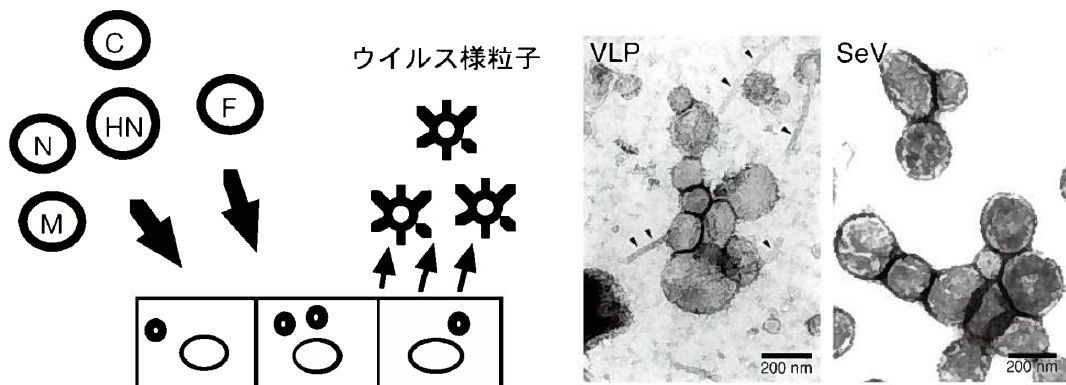


図4 ウイルス蛋白質導入によるウイルス様粒子(VLP)の形成

(4)抗ウイルス物質の探索

複数の企業・団体と共同で、ウイルス消毒剤の研究を行っている。特に「柿渋」に広いスペクトラムの抗ウイルス活性を見だし、特許取得と商品化に至った。また、脂肪酸カリウム塩（天然液体石けんの主成分）にも抗ウイルス活性を見だし、シャボン玉石けん株式会社（北九州市）との共同研究で、抗ウイルス能の高いハンドソープ（バブルガード）を開発した。

抗ウイルス剤にはウイルス粒子に作用して、ウイルスを不活化する（ウイルス感染を中和する）ものと、ウイルス感染細胞に作用してウイルス増殖を抑えるもの、さらにはウイルスの細胞からの放出あるいは細胞への侵入を防いで、ウイルスの広がりを抑えるものがある。他の研究者と共同して、このような抗ウイルス作用のある物質を探索している。このために漢方薬、生薬、植物抽出物ライブラリーも用いている。

(5)立体構造の解明

蛋白質・ウイルスの立体構造解析の技法をもつ教員（小田、東浦）を中心に、サイズが大きいこともあり、未解明であるパラミクソウイルスのポリメラーゼの立体構造を解析する。また、クロレラウイルスなどの巨大ウイルスの構造を解明する。このためには大型放射光施設（SPring-8, 兵庫県佐用郡）の積極的な利用も考慮する。単に構造を解くだけでなく、構造解明によって生物学的な機能を発揮するためのメカニズムを明らかにし、さらにポリメラーゼ阻害剤等の開発のような応用につなげることを目指している。

研究室のスケジュール

論文抄読会あるいはデータ検討会（不定期） 金曜日午前 11 時～12 時など

ウイルス学研究室卒業後の進路

卒業後は、学位を活かして感染症関連の研究職に就く。また医師であれば臨床医として感染症診療ならびに院内感染症の管理に従事する。また、機会を捉えて、早めに海外に留学することを勧める。海外で研究することは研究面での活性化をもたらし、生活面でも他の文化に親しむことになり、その後の人生に資すること大である。

前身の細菌学教室の頃からの同門会が現在も連綿と続いており、教室で研究された OB の先生方と毎年の同門会総会などで交流している。同門の先生方は、広島地区の感染症対策の中心である広島県 CDC センター長 桑原正雄先生をはじめ、勤務医、開業医、衛生研究所の研究員として、感染症に関わっておられる。また、香川大学医学部教授 藤井豊先生、米国テキサス大学研究員 黄誠君などが外部の研究・教育機関で活躍している。

おわりに

研究室に興味を持ったら連絡してください。（文責 坂口）

研究室ウェブサイト：<http://home.hiroshima-u.ac.jp/isaikin/>

E-mail：tsaka@hiroshima-u.ac.jp