

教室紹介

旭川医科大学医学部微生物学講座

若宮 伸隆

〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1

TEL：0166-68-2393 FAX：0166-68-2399

E-mail: wakamiya@asahikawa-med.ac.jp

http://www.asahikawa-med.ac.jp/dept/mc/
microbio/microbiology.html

旭川医科大学は、北海道中央の旭川市にあり、アメリカ合衆国ボストン市とほぼ同じ北緯43度に位置します。気候は「極寒の地」の名の如く、厳寒時にマイナス20度以下になりますが、風が殆んどないためか、体感温度としては寒暖計ほどの寒さを感じません。また市内から10数分でゲレンデにたどり着けるスキー場がいくつも存在し、サラサラの powder snow が楽しめます。私は毎年の降雪時にはスキーが楽しみで喜んでいますが、地元ではウィンタースポーツはそれほど活発ではありません。春の訪れは遅く、5月に桜や種々の花がいっせいに咲き、短い春といきなりの初夏になります。6月から夏本番となり、ラベンダーなど夏の花が咲きそろう、本州の梅雨とは違った爽やかで北海道らしい季節を迎えます。夏の気候が、大陸的で寒暖の差が激しく、日中温度が上がるために稲作に適し、日本最大の稲作地帯となっています。秋の収穫期における水田は、眩いくらいの黄金(こがね)色で、思わずジバング(黄金の国)という言葉を思い出します。このように自然が身近にある環境は都会育ちの私にとっては、それだけで有り難いと感じます。

旭川医科大学は、北海道で2つめの国立医科大学として昭和48年9月に、開学しました。初代学長は、北海道大学細菌学講座名誉教授である山田守英先生(没)が、初代教授東匡伸先生とともに、着任されました。細菌学講座として開学時発足した当教室は、初代教授東匡伸先生の平成12年3月の定年退官に伴って、同年4月から微生物学講座に改称となり、同年11月から、第2代教授若宮伸隆に引き継がれ現在に至っています。その後、他の国立大学同様、平成16年4月1日をもって、国立大学法人旭川医科大学へと法人化されました。またこの数年間、全国の国公立大学の統廃合が行われましたが、北海道に点在する複数の国立大学間の統合計画立案の難しさと法人化の時期でいろいろな審議をかさねる間に、いつのまにか統合の声が聞こえなくなって、現在は、単独の単科医科大学として独自の道を模索中であります。

私が赴任した当時の微生物学講座のスタッフは、教授若宮伸隆、助教授吉田逸朗、助手小笠原正洋、錫谷達夫と4



写真1：開学30周年記念誌に載せた教室員集合写真

人のメンバーでしたが、錫谷達夫博士が平成14年に福島県立医科大学微生物学講座教授に転任され、福澤純博士が微生物学講座助手になった後、第一内科助手に戻り、その後大谷克城博士が助手に着任しました。秘書石井育子、大学院生として福田光子、張成宰(文部科学省国費留学生)、吉崎隆之君、厚生労働省のポストドクとして本村亘博士、研究生として小山聡博士、矢尾医師、また移籍後も共同研究で常駐している福澤純博士、実験助手として大谷雅江、李尹河、栗栖郁子さん、本年8月中国からの国費留学生李付廣先生が参加され、現在は16名の大所帯となっています。さらに、医学教育改革に伴う新しいカリキュラムによって、27期生の近藤祐地君、古川健太君、28期生の内田司君、31期生の佐藤秀憲君らが、教室スタッフとともに研究を行い、カリキュラムが終わった後も、ほぼ日常的に研究室に顔を見せてセミナーや研究室の行事に参加しています。

ここで、若干私自身の自己紹介をさせていただきます。大阪で生まれ育ち、高校卒業後弘前大学医学部に入学し、昭和55年に卒業しました。卒後大阪府立病院にて小児科研修の後、大阪大学微生物病研究所感染病理学教室の加藤四郎名誉教授のもとで、大学院を修了し、ウイルス学や免疫学の基礎を学びました。卒後、慈恵会医科大学名誉教授大野典也先生のご紹介で、ハーバード大学ダナ・ファーバー癌研究所に留学する機会を得て、分子生物学や生化学方面に研究をシフトしました。帰国後は大阪大学微生物病研究所にポジションを与えられ、ウイルスを用いた腫瘍ワクチンの研究やシアル酸をもつ糖鎖抗原の生化学的研究に復帰しました。さらにその後赴任された栗村敬名誉教授のご指導によりエイズの臨床ウイルス学的研究に携わりました。

現在の私の研究のメインテーマは、留学後すこし経って、



写真 2：教室員有志による春の行者ニンニク（山菜）採り

ウイルスの糖蛋白質の解析をしている際に知った動物血清レクチン（動物の血液，羊水，肺胞分泌液に存在する，糖に結合する蛋白質）研究から発展しました。このレクチンは，内部構造にコラーゲン様構造を有するために現在ではコレクチン（コラーゲン+レクチン）と呼ばれています。その当時ゲノム解析の結果が出ておりませんでした。このレクチンの欠損しているヒトは，オプソニンの機能不全による易感染性を呈するという論文に目を惹かれました。そこで「レクチンならばウイルスの表面に存在する膜蛋白である糖蛋白などに結合できるはずだから，中和抗体のように表面の膜蛋白などの糖鎖に結合してウイルス感染阻害を引き起こし，生体防御に関わるのでは？」と考え，この仮説を証明する研究を開始しました。その後この仮説を支持する報告が相次ぎ，コレクチンの機能の本態がウイルスから細菌，カビ，原虫にいたるまで微生物全般に対する自然免疫に重要であると考えられるようになってきました。さらにコレクチンを利用する補体活性化の経路は起源が古く，ホヤなどの原索動物からすでに保存されており，現在では補体系とも相まって先天性の生体防御機構に深く関わることが示唆されています。

ここで現在の当研究室で行われている研究テーマについて概説します。

1. MBL (mannan-binding lectin=MBL) 研究

もっとも良く研究されているコレクチンで，京都大学川畷らによって初めて生化学的に同定されたコレクチンであり，ヒトでの SNPs (single nucleotide polymorphisms) により，血中 MBL 濃度の減少することが明らかになっています。上記の説明のごとく，MBL 濃度の減少しているヒトの集団では易感染性を呈するばかりか，血中 MBL 濃度の減少しているヒトがいろんな疾患になりやすいという報告が相次いでいます。さらに，急性・慢性炎症部位で MBL が関与する補体系の活性化がおり，病態形成に重要な役割をしていることが報告されています。当研究室では，基

礎医学を臨床医学に応用するための場を提供する目的で，MBL 欠損症のヒトに対する MBL の補充療法，また過度の補体活性化状態に対する MBL 抗体を用いた補体活性化抑制療法の確立をめざして，MBL の大量発現系の樹立と抗体作成を行っております。さらに，MBL 血中濃度測定システムの作りを行い，上記療法時の MBL 濃度のモニタリングを行うための基盤整備も並行して行っております。

2. 新規コレクチンメンバーの発見と CL-P1 (collectin placenta-1) 研究

新規コレクチンの探索は，コレクチン研究当初から生化学的並びに分子生物学的アプローチを行っていましたが，実に10年がかりで EST データベースを利用したアプローチで，クローニングに成功しました。発見された新規コレクチンは，遺伝子の発現場所から，CL-L1 (collectin liver 1)，CL-K1 (collectin kidney 1)，CL-P1 (collectin placenta 1) と名付けました。3つの新規コレクチンを発見した際に，HUGO (human genome organization) から6つのコレクチン全遺伝子群共通の遺伝子名の決定を委託され，gene family: *colec* の命名に関わる栄誉を得ました。このなかでヒト CL-P1 cDNA は，742個のアミノ酸をコードする約 2.2kb の塩基を有する遺伝子で，マウス CL-P1 遺伝子との比較では，両者の推定されるアミノ酸配列から全長は完全一致し，アミノ酸レベルで92%という非常に高い同一性を示すことが明らかになりました。さらに驚いたことに CL-P1 は，膜貫通ドメインをもつ，II 型の膜蛋白であることが，疎水プロットから推測されました。また予想される CL-P1 の構造は，スカベンジャー受容体 (SR-A) と類似しており，C 末端の球状蛋白質であるスカベンジャー受容体システインリッチ領域が，C レクチン構造におきかわっているものでした。組織における CL-P1 mRNA の局在は，SR-A がマクロファージに限局するのに対して，血管内皮に特異的に存在することが明らかになりました。その後細胞レベルでの遺伝子発現実験による，CL-P1 の生理的機能に関する研究により，①悪玉コレステロールの原因となる酸化 LDL に特異的に結合する，②グラム陽性菌，陰性菌，酵母に結合し，ファゴサイトーシスを認めました。そして現在，CL-P1 研究は，新たな展開を迎えております。つまり，「動脈硬化のリスクファクターになるのか？」との命題で公衆衛生学講座と共同で開始したヒトゲノム解析より SNPs が発見され，さらに疫学的研究に駒を進めています。またラットを用いた動物実験では，低酸素・虚血再灌流刺激により，CL-P1 の血管内皮での顕著な発現誘導がおこることが確かめられ，「血管梗塞や虚血・再灌流時における血管損傷の予防や治療薬の鍵をにぎる因子ではないか？」と循環器内科学講座との共同研究が進んでいます。一方，基礎的研究では，ゼブラフィッシュ CL-P1 における遺伝子抑制実験による研究や，細胞表面における CL-P1 のエンドサイトーシスやファゴサイトーシスに関わる因子

の探索とそのシグナル伝達に関わる分子探索の研究を進めています。

小児科からスタートした研究人生ですが、大学院時代から誰もやっていないことをやるのが研究だと恩師の加藤四郎大阪大学名誉教授から刷り込まれました。いろんな研究をやってきた折々に、本当の自分のオリジナルな研究にいつ展開していけるのかと疑心暗鬼でしたが、やっとコレ

クチン研究に巡り会えました。「ナンバーワンにならなくてもいい、もともと特別なオンリーワン」と歌の文句ではありませんが、世の中の時流に流されず、誰もやらない自分たちが真に重要だと思えるサイエンスを行い、学生やスタッフとともに、旭川から世界へ情報発信できればと考えています。研究に興味を持たれた先生方、学生諸君、山菜採りやスキーをしながら研究生活や大学院生活を北の地で一度行ってみませんか？