

## 山梨大学大学院医学工学総合研究部医学学域微生物分野

森石恆司

〒409-3898 山梨県中央市下河東 1110

TEL 055-273-9537 FAX:055-273-6728

E-mail: kmoriishi@yamanashi.ac.jp

Home page: [http://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical\\_basic/microbio/](http://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical_basic/microbio/)

### はじめに

昨年8月、大阪大学微生物病研究所分子ウイルス分野(松浦善治研)から山梨大学大学院医学工学総合研究部医学学域微生物分野(手短かに言うと医学部微生物学です)の教授として赴任しました。感染研から微生物病研究所へ2000年8月1日に赴任したので、きっちり十年間、阪大にいたこととなります。山梨大学医学部は、昭和55年に山梨医科大学として開学し、平成14年の旧山梨大学との統合により山梨大学医学部となり、翌年大学院医学工学総合研究部が設置され、国立大学法人化を経て現在に至っております。退官された前教授の伊藤正彦教授の後を引き継ぐ形で赴任したわけですが、ご好意により実験機材を残して頂き、昨年の研究室移動の際、セットアップにそれほど時間とお金が節約できたことを、非常に感謝しております。山梨大学医学部では、ほぼ必要な大型機器は共通機器としてそろっており、研究環境に全く問題ありません。周りの生活環境もよく、近くにショッピングセンター(なんと映画館もある)がいくつかあることから生活に必要なものはすべてそろいますし、集中して仕事を励む事が出来ます。

現在、准教授1名、助教2名、大学院生2名、秘書1名がおり、私を入れて現在7名で、教室運営しております。研究は、C型肝炎ウイルスを中心に展開し、「ウイルスと癌」をテーマに基礎的な研究および抗ウイルス剤開発を手がけて行きたいと考えています。

### 研究内容

#### 1. C型肝炎ウイルスの病原性発現および感染機構に関する研究

主に血液あるいは血液製剤を介してC型肝炎ウイルスは感染し、感染者は肝炎を発症します。ウイルス排除が出来なければ、10～30年の長期に渡って持続感染し、脂肪肝や肝硬変を経て高率に肝細胞癌に至ります。C型肝炎ウイルス感染者は、全世界で約2億人、日本では200万人と推定されており、特異的な抗ウイルス剤とインターフェロン療法を併用しても、五・六割の著効率でしかなく、その副作用や耐性ウイルス出現が問題となっています。近年、様々なウイルス-培養細胞系が開発され、多くの宿主因子がC型肝炎ウイルス感染に必要であることが分かって



きています。C型肝炎ウイルスの感染環は、侵入、脱殻、翻訳、ウイルス蛋白質成熟(切断)、ウイルスゲノム複製、集合、出芽、放出に分けられ、それに付随した過程で病原性が発現されます。私たちはこれら感染過程および病原性発現に関連する宿主蛋白質に焦点を当てて研究を進めています。

C型肝炎ウイルス粒子の構成蛋白質であるコア蛋白質の成熟にはシグナルペプチドペプチダーゼと言われる膜内プロテアーゼによる切断が必要です。この過程は感染ウイルス粒子形成に不可欠であり、コア蛋白質の細胞内局在を規定しています。また、コア蛋白質を発現するマウスは肝細胞癌、脂肪肝化、インスリン抵抗性を示します。これまで、私たちは、ユビキチン化依存・非依存プロテアソーム分解経路によるコア蛋白質の分解が、ウイルス産生および病原性発現に関与していることを明らかにしました。ユビキチン非依存プロテアソーム分解系のウイルス粒子形成および病原性発現における意義を明らかにする目的で、その生理的な機能とウイルスコア蛋白質による病原性発現との関連についてモデル動物および培養細胞系を用いて、宿主蛋白質の翻訳後修飾などを解析しています。

C型肝炎ウイルスは、複数の受容体・補助受容体を介して細胞内に侵入し、宿主細胞内に形成される特異な膜構造物内でウイルスゲノムは複製します。必要な宿主およびウイルス蛋白質などがその内腔に濃縮されており、例えば、分子シャペロン及びコシャペロン蛋白質がこの内腔に集合し、ウイルス複製の効率化を図っています。それらシャペロンやコシャペロンのウイルス複製における機能解析を、培養細胞で解析するとともに、山梨大工学部と阪大微生物病研究所との共同研究でそれらウイルス蛋白質と宿主蛋白質との構造解析を行っています。また、医薬基盤研と阪大微生物病研究所との共同研究でバイオインフォマティクス解析によって、新規宿主因子の探索・同定も行っています。

ウイルスは限られた自身の蛋白質および核酸だけではウイルス粒子を複製することは出来ません。従って、感染した宿主細胞内のモノを利用（ハイジャック）して、ウイルス自身を増やしていかなくてはなりません。その分子機構が分かれば、ウイルス感染および感染による病原性発現に対処する方法が見つかるはずですが、まだまだ、分からない事が多いC型肝炎ウイルスの生活環および病原性発現機構をより詳細に解析し、宿主因子との関わりを明確にしていくことが我々の研究課題です。

## 2. 抗C型肝炎ウイルス治療薬の探索および開発

1999年にC型肝炎ウイルスゲノム複製を再現出来るレプリコン細胞系が開発され、更には、ウイルス感染系を再現できるJFH1株を用いた培養細胞系も樹立されたことから、インターフェロン療法以外のC型肝炎に対する治療薬開発は、大躍進しました。私たちは、上記のような培養細胞におけるウイルス増殖システムを取り入れ、様々な既存の化合物や天然素材抽出物の中から、新たな抗C型肝炎ウイルス治療薬の候補となるような物質を探索しております。また、同定した宿主蛋白質を標的にしたスクリーニング系を開発し、化合物スクリーニングを行っています。更に、そのスクリーニングの効率を飛躍的に向上させるため、理化学研究所・ゲノム科学総合研究センター・タンパク質基盤研究グループと共同で、ウイルスタンパク立体構造情報を基に、コンピューター上で治療薬の候補化合物となるような物質を検索するシステム（In silico スクリーニングシステム）も併用して、研究を行っております。また、天然物素材抽出物からの抗C型肝炎ウイルス治療

薬開発では早稲田大学、琉球大、産総研、東大、星薬科大でチームを組んで、研究を進めています。

## 3. p63の分子機構に関する研究

p63(TP63, p51)はがん抑制遺伝子p53ファミリー(p53,p63,p73)を形成する1遺伝子です。p53は、全てのがん症例の50%以上で変異しているか、あるいは二次的な不活化を受けている重要な遺伝子です。p63が発見された時、p53と同じように細胞の腫瘍化を抑制する作用を示すだろうと多くの研究者は予想しましたが、p63は皮膚や顔面、四肢の発生・形態形成に大変重要で、口腔がんや皮膚がんなどで強く発現していることがわかってきました。准教授の加藤伊陽子先生を中心に、p63がp53とは異なる標的遺伝子を活性化することを明らかにしてきました。現在、p63遺伝子自体がどのように誘導され、産生されるp63タンパク質が細胞のがん化の過程でどのような機能を果たしているのかを准教授の加藤伊陽子先生を中心に研究しています。

以上、C型肝炎ウイルスを中心に研究を進めて行く予定です。山梨にはワイン、果物やB級グルメ鳥もつ煮などおいしいものも沢山あり、美しい自然の中で山登りもできます。残念ながら、位置が悪く折角の富士山が大学から見え難いですが、八ヶ岳や南アルプスなど美しい山々も見られますし、生活も仕事も環境も非常に良いところだと思います。大学院生を募集していますので、興味がある方は連絡を待っています。