

教室紹介

金沢医科大学医学部微生物学部門

大原義朗、村木 靖

〒 920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1

TEL: 076-218-8097

FAX: 076-286-3961

E-mail: ohara@kanazawa-med.ac.jp

E-mail: ymuraki@kanazawa-med.ac.jp

はじめに

金沢医科大学は1972年金沢市の北隣の内灘町に設立され、今年で創立40周年を迎えます。大学の創立と同時に小笠原一夫教授の下に開設された微生物学部門は、1994年9月に東北大学より着任した大原義朗教授が引き継いでおります。現在、当部門には大原義朗主任教授、村木 靖特任教授、姫田敏樹講師、大桑孝子助教、斉藤寿美恵技術員、生田麻里事務員の6名が所属しています。

研究について

教室の研究テーマは現在大きく二つあります。一つはタイラーウイルス (Theiler's Murine Encephalomyelitis Virus, TMEV) の病原性の解析、もう一つはC型インフルエンザウイルス (Influenza C Virus) の増殖機構の解析です。

カルジオウイルス属に属するTMEVは、慢性亜群 (TO subgroup) と急性亜群 (GDVII subgroup) に分類され、慢性亜群のウイルスは、マウスの脊髄に持続感染して脱髄を起こすことから、「多発性硬化症」の動物モデルとして用いられています。私たちはこれまでに、TMEV慢性亜群がどのように持続感染し、脱髄を誘発するのかを明らかにするために、種々の解析を進めてきました。そして、TMEV慢性亜群はマクロファージに持続感染し、そのためには、ウイルス粒子には取り込まれない2つの非構造蛋白が重要な役割を担っていることを明らかにしました。ひとつはウイルスポリ蛋白のN末端に存在するLeader蛋白です。Leader蛋白は、I型IFNの産生を抑制しウイルス増殖を補助する機能を持つことが知られています。しかしその一方で、感染細胞のアポトーシスを強く誘導し、Leader蛋白単独では、むしろウイルス増殖に抑制的な結果をもたらすことを明らかにしました。ここで重要なのが、もう一つの非構造蛋白であるL*蛋白です。L*蛋白は、ウイルスポリ蛋白とは異なったフレームから慢性亜群でのみ合成される蛋白です。L*蛋白は、ミトコンドリアに局在し、Leader蛋白により誘導されるアポトーシスを抑制する蛋



学生諸君を交えての集合写真

白であることを明らかにしました。これらの結果から、Leader蛋白の抗IFN応答作用とL*蛋白の抗アポトーシス作用が協調的に作用する結果、マクロファージでの抗ウイルス応答と細胞死が抑制され、ウイルスゲノムが維持され、ウイルス増殖が可能になっていることが示唆されました。さらに、TMEV持続感染マクロファージでは、種々のサイトカインの発現が変化していることも明らかにしました。特にBLCおよびG-CSFの発現が顕著に増加していることから、これらの因子が脱髄に関わるT細胞の活性化に関与している可能性が示されました。しかし、免疫の標的がウイルスから自己のミエリンに変化する原因については依然不明であり、今後の重要な研究課題として残されています。

一方、カルジオウイルスは元来げっ歯類を宿主とするウイルスとして知られていましたが、近年、ヒトを宿主とするSaffoldウイルス (SAFV) が新たに発見されました。TMEVと高い相同性を保持しており、その病原性が世界中で注目されはじめています。SAFV関連疾患としては、胃腸炎、上気道炎、脳炎などの報告がありますが、その詳細は不明です。私たちは、高知県衛生研究所の細見先生が世界で初めて小児髄液から分離したSAFV-3を基に、感染性cDNAクローンを作製しました。SAFVの病原性解明は、これまでTMEV研究を進めてきた私たちにとっての新たな課題であると考え、SAFV感染性cDNAクローンをを用いた新たなプロジェクトをスタートしたところです。

もう一つのテーマは、C型インフルエンザウイルス (C型ウイルス) の増殖機構の解析です。C型ウイルスは、ヒ

トの世界に広く浸淫しているウイルスです。ほぼすべてのヒトが6歳くらいまでにC型ウイルスに対する抗体をもつようになり、成人の抗体保有率もほぼ100%に達します。すなわち、このウイルスは小児から成人まで幅広い層の人々の間で流行していることがうかがわれます。従来C型ウイルスは、小児を中心に上気道炎の原因ウイルスとして知られてきましたが、最近の解析で、肺炎、気管支炎、細気管支炎などの下気道炎もおこすことが明らかにされ、また脳症との関連も報告されました。このようにC型ウイルスは、A型やB型インフルエンザウイルスのような大流行はおこしませんが、ヒトの呼吸器感染症をおこす重要な病原体といえます。

私たちは、C型ウイルスの増殖過程における個々のウイルス蛋白（やアミノ酸）の役割を明らかにしようとしています。2009年11月に当研究室に異動した村木は、自身で確立したウイルス様粒子の作製系とリバース・ジェネティクスを用いて、種々の変異ウイルス（様粒子）を作製し解析を続けています。

CM2は第6遺伝子分節からコードされる第二の膜蛋白質で、水素イオンと塩素イオンの両者に透過性を示すイオンチャンネルを形成します。今までにCM2はuncoatingとpackagingに関与することを証明しました。現在、これらとチャンネル活性との関連を明らかにするために実験を続けています。

C型ウイルス感染細胞からは糸状構造物 cord-like structure (CLS)が突出することが知られています。CLSは出芽しつつある繊維状のウイルス粒子が束を形成し光学顕微鏡で観察可能な太さになっているもので、その長さは500 μ mにも達します。今までにCLS形成の有無とウイルス粒子の形態はマトリックス蛋白M1の24位のアミノ酸によって決定されることを明らかにしました。この研究の過程で、C型ウイルスは従来考えられているものとは異なるメカニズムで出芽（や形態形成）が起こることを示唆する知見を得ました。それを発展させるには出芽という現象を定量的に捉えることが必要であると考え、金沢工業大学（石川県野々市市）と共同研究を進めるべく準備を進めています。

この他に、スパイク糖蛋白HEFや非構造蛋白NS2のウイルス増殖過程における役割を明らかにするべく実験を続けています。2010年末、ドイツの研究グループが組換えC型ウイルスを悪性黒色腫の治療に応用する研究を報告しました。ウイルスベクターとしての有用性を探っていた私たちとしては先を越された感はありますが、今までに蓄積されてきた豊富な知見を無駄にすることなくベクターとしての可能性も追っていきたいと思います。

また、石川県保健環境センター（金沢市）と共同でインフルエンザウイルスや他の呼吸器ウイルスの分離と分離株の解析を行うべく準備を進めています。さらに2012年4



恒例のお花見会での1コマ（石川県七尾市・小丸山公園）

月に採択された「文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」の一環として、精神疾患とインフルエンザウイルス感染の関連を解析するプロジェクトも動き始めました。これまでの基礎ウイルス学とは違った側面からのアプローチができそうです。

教育について

医学部の第2学年に対する微生物学の系統講義と実習、および第4学年の臨床演習を担当しています。特に第2学年の講義（ウイルス学・細菌学・真菌学）および実習は、将来、臨床医学で感染症を学ぶ基礎となるものなので、力を入れています。主に大原主任教授と村木特任教授が担当し、微生物の基本的な構造と増殖様式、ヒトにおける病原性の発揮の仕方、感染症の診断と治療を講義しています。実習では実際にウイルスと細菌の増殖を観察し、目に見えない微生物がひき起こすダイナミックな世界を体験できるように工夫しています。

その他

本研究室には、各学年につき1～2名の医学部の学生さんが入りし、実験を行っています。そしてその成果を毎年夏に開催される金沢医科大学医学会総会で発表しており、本部門の特徴ある活動として高い評価を得ています。必修の授業と試験の多いカリキュラムの中で課外活動として実験を継続することは決して楽なことではありませんが、研究活動に目を輝かせる学生諸君の様子は教室員の刺激になっています。その中で、かつて勉強した学生（現在は神経内科医として活躍中）の論文が公表されたことは教室員一同にとって大きな喜びでした（Virus Research, 147(2), 224-230, 2010）。今後とも若者に研究の楽しさを伝えていきたいと気持ちを新たにしているところです。

また1年を通して種々の教室行事をおこない、親睦をは

かっています。定例の行事として、お花見会（4月）、納涼ビールパーティー（7月）、芋煮会（10月）、忘年会・クリスマス会・年越し蕎麦を食べる会（12月）があり、これらの他に月毎の誕生会を行っています。教室員と学生諸君で、風光明媚な内灘町、歴史と伝統のある金沢市およびその周辺地区に繰り出し、文化、特に食文化を楽しんでい

ます。

私たちの研究室はご覧のように小さな所帯ですが、メンバー間の緊密な連携プレーでユニークな知見を発信することを目標に頑張っています。私たちのグループに感動や喜びを分かち合える若手研究者が加わってくださることを心からお待ちしています。