

教室紹介

徳島大学大学院医歯薬学研究部
微生物病原学分野
野間口 雅子
〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町 3-18-15
TEL：088-633-7079
FAX：088-633-7080
E-mail: nomaguchi@tokushima-u.ac.jp
Homepage: <https://htnvell.wixsite.com/microbiology>

はじめに

徳島大学大学院医歯薬学研究部は、眉山のふもと、徳島市蔵本町にあります。その名の通り、医療系の全学部を有し先端酵素学研究所等も一つのキャンパス内に存在するという特徴があり、研究者同士の交流も含め活発に研究が行われています。また、明石海峡大橋を介して関西圏へのアクセスも大変良く、研究の面でも息抜きの面でも便利で申し分ありません。

私は2016年12月に先代の足立昭夫教授より、微生物病原学分野を引き継ぎさせていただきました。現在（2019年5月）、駒貴明助教、土肥直哉助教、吉田和子技術補佐員、医学科の研究室配属学生と共に毎日賑やかに研究を進めています。

ウイルス学研究を始めたきっかけ

私がウイルスに初めて興味を持ったのは米国留学中（2001年1月から2003年12月）でした。この頃は会社勤めをしていましたが、当時、共同研究を行っていた産業医科大学第二病理学の笹栗靖之教授に留学の機会をいただきました。英語も話せず、ウイルスの事も全く知らない状況で行くわけですが、留学先のR.Padmanabhan教授は、大変親切に、かつ、辛抱強く受け入れてくれました。留学2～3週間後には「良い学生やポスドクは週に少なくとも1回はディスカッションに来るものだ」と言われ、それからは時に筆談を交えつつ、研究について話し合ったことは今でもよく覚えています。留学先では、デング熱ウイルスや西ナイルウイルスのゲノム複製の生化学的研究を行いました。この頃から「ウイルス」を扱う研究を行いたいと思い、細胞を用いたデング熱ウイルスの複製系の確立に取り組んでいましたが、道半ばで帰国することになりました。

帰国後、数年は会社勤めに戻りましたが、やはりウイルス学研究をしたいと思っていた矢先、何の気なしに見た日本ウイルス学会のホームページで徳島大学足立教授の募集要項を目にしました。条件は2つ「海外留学の経験があることが望ましい」そして「ウイルス学研究に対する高い志



があること」でした。この条件であればクリアできる（かもしれない）と思い応募したところ、幸運にも採用していただき、当分野の前身である徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部ウイルス病原学分野に赴任することができました。これでウイルス学研究ができると意気揚々と研究室に行くわけですが、ウイルス自体を扱った経験もありませんので、足立教授から厳しくも温かい薫陶（叱咤の方が圧倒的に多かったと思いますが）を受けることになりました。P3実験室で「HIV-1のCPEも分からないのか」と激怒されたことは忘れられません。足立教授とも毎日のように研究内容やウイルス学に関するディスカッションを行うことができ、私共の現在と今後の研究の礎となっていることは間違いありません。

主な研究テーマ

(1) サル指向性 HIV-1 の構築

当分野において長きにわたり主たるテーマです。HIV-1はヒトでのみ増殖し病原性を示します。この宿主域の狭さ故に、HIV-1感染エイズ発症動物モデルは存在しません。一方、サル病原性標準株 SIVmac239 等は、実験用霊長類であるマカク属のサルに感染しエイズを起こします。当分野では、SIVmac239 と HIV-1 のキメラウイルス (SHIV) に始まり、プロトタイプサル指向性 HIV-1 の構築が行われてきました。プロトタイプサル指向性 HIV-1 は、95%以上の塩基配列が HIV-1 由来で、サル細胞に感染するようにはなりましたが、サル細胞での増殖効率は低く、改良すべき課題でした。サル細胞には、HIV-1 の宿主域を規定する強力な内在性抑制因子 (APOBEC3 蛋白質群, シクロフィリン A/TRIM5 蛋白質群, テザリン) が存在します。私は着任後、これらの内在性抑制因子を全て回避するサル指向性 HIV-1 の構築に取り組み、成功させることができました。構築にあたっては、多くの先生方のご協力をいただき感謝申し上げます (J. Virol. 2013, 87: 11447-11461 をご覧下さ

い). この構築過程で, この後の全ての研究プロジェクトの骨格を決める, (i) ウイルス馴化による変異と適応解析, (ii) 配列解析と構造解析を用いた assisted evolution, の系を確立することができました. しかしながら, エイズ発症サルモデルを可能にするサル指向性 HIV-1 の構築には, まだ長い道程となりそうです. HIV-1 は, 種々のサルを宿主とする SIV が種間伝播と組み換え, 新しい宿主での適応を繰り返して出現したとされますが, サル指向性 HIV-1 がサルに適応し得るのか, 逆に, 如何にして HIV-1 がヒトでの増殖に特化し得たのか, 未だに謎です. サル指向性 HIV-1 の構築に取り組むことで, この謎解きに挑戦し続けたいと考えています. 他方, HIV-1 の細胞内複製だけでなく, 個体内複製における HIV-1 と宿主との攻防やアクセサリー蛋白質の機能解明も重要な研究テーマであるため, 獲得免疫を発動するヒト化マウスの構築についても進めていきたいと考えています.

(2) HIV-1 の変異・適応に関する解析

ウイルスの伝播を考えると, ある宿主(個体)の中で増殖しウイルスのマス(変異集団)を増やすことで, 次の宿主でも生存し得る子孫ウイルスを産み出していくことが必須となります. マスのサイズと生存能に大きく影響を及ぼすのは, ウイルスの変異・適応能であり, ウイルスの根幹を成す特性でもあります. 従って, ウイルスがどのように変異するのか, どのような機能・構造変化が起こるのか, を知ることは, ウイルスの生存戦略を解明するための重要な基盤情報となります. 私共の研究の特色は, 第一義的にウイルス学的解析を行い, ウイルスの複製能や生存能と密接に関わる「ウイルス学的に意義のある変異と機能・構造変化」を追うことにあります.

HIV-1 はヒト細胞で極めて良く増殖しますが, サル指向性 HIV-1 はサル細胞という強力な抑制環境下に置くことで, 「HIV-1」が適度に増殖し, 生存し続けるための変異と適応を解析することができます. プロトタイプサル指向性 HIV-1 のサル細胞での馴化実験では, ゲノム全長に種々の変異が存在するもののウイルス増殖を促進する変異は, Pol-IN 領域と Env 領域で見出された各1アミノ酸変異でした. Env 領域の変異では, 感染力や中和抗体感受性の変化等をウイルス学的に解析すると共に, 国立感染症研究所の横山勝博士と佐藤裕徳博士との共同研究により構造学的にその増殖促進機構を明らかにすることができました. 現在は, Env の1アミノ酸変異によるサル細胞特異的増殖促進機構について解析中です.

一方, Pol-IN 領域での1アミノ酸変異による増殖促進は, IN 機能の向上ではないことが明らかだったため, かなりの紆余曲折がありました. が, HIV-1 シークエンスデータベース(米国ロスアラモス研究所)での配列解析とウイルス学的解析を組み合わせることにより, (i) Pol-IN で増殖促進変異が集中していた領域内の塩基配列が重要であるこ



と, (ii) 領域内の1塩基置換が Vif 発現量を変化させ, それによりウイルス複製能が変動すること, を明らかにしています. これらの1塩基置換は, HIV-1 シークエンスデータベースで認められるため, HIV-1 感染者における個体内複製とも関連していると考えられます. これらの変異はスプライシングアクセプター1やドナー2周辺に多く, 私共は Vif 発現量を規定する領域として SA1D2prox と名付けました(J. Virol.2014, 88: 4145-4160.; J. Virol. 2016, 90: 4563-4578. 等). 現在は, Vif 発現量決定機構や塩基配列レベルでの HIV-1 の適応等を解析しています. SA1D2prox 同定により, HIV-1 のゲノム構造や遺伝子発現の緻密さにとっても興味を持ち, ウイルス学に加えて異なる側面からのアプローチも続けています. また, HIV は多くの配列情報が集積しており, 構造解析も進んでいます. これらを私共の研究に上手く活用しつつ, 多くの先生方の情報や技術を取り入れながら, チャレンジングな課題に向かっていきたいと考えております. さらに, 今はウイルスの変異を追いかけ機能・構造解析を行っている段階ですが, いずれは変異に先回りできるような予測手法の確立につなげることが目標です.

おわりに

ウイルス学研究を始めたこと, また, 徳島大学に赴任した事は全くの偶然でしたが, 今では必然だったのではないかとすら思えます. ウイルスに対する興味も研究開始当初から全く変わっておらず, 日々研究を楽しんでいます. これも偏にウイルス学研究のきっかけを与えてくれ, 現在までの研究をご支援・ご協力下さっている先生方の御蔭です. 一方, 大学での基礎研究を鑑みると, 特に, 地方の大学を取り巻く環境は厳しくなっているのが実情です. 現在の研究をさらに追究していくこともさることながら, これまで私が色々な先生方にしていただいたように, 若い人が希望を持って研究に邁進できる環境を提供できればと考えております. ウイルス学に興味のある方々は, 是非, ご連絡下さい.