

教室紹介

筑波大学医学医療系感染生物学部門分子ウイルス学分野

川口 敦史

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

TEL/FAX : 029-853-3942

ats-kawaguchi@md.tsukuba.ac.jp

URL : <http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/infectionbiology/virology/>

研究室について

筑波大学は、広い関東平野の中にそびえる紫峰「筑波山」の南麓に位置し、百を超える産官学の研究機関とともに、研究学園都市の中核を担っています。つくば地区は、2万人以上の研究者を擁し、各研究機関をまたいだ共同研究も盛んで、子供のサッカークラブのPTAつながりでも新しい研究プロジェクトが立ち上がったりと大変研究にアクティブな街です。

現在、我々の研究室は筑波大学医学医療系（他大学での医学部に相当）にあり、私以外に3名の助教と、大学院生8名、学部生5名、技術補佐員3名が在籍しています。都心の研究機関と比べると広めの研究スペースを確保することができおり、我々の研究室で優先使用できるBSL3とABSL3が設置されていること、国内最大規模の遺伝子改変マウス作製数を誇る動物資源センターがあることなど大変恵まれた研究環境です。また、単一キャンパスで学部間の交流が盛んなことから、臨床医学だけでなく、情報科学やロボット工学、光工学など、踏み込みにくい研究分野でも学内で共同研究者を見つけられるのが大きな特徴です。

研究について

私は修士課程から、当研究室の前任教授である永田恭介先生（現筑波大学長）の研究室に進学し、ウイルス学研究所をスタートしました。各研究室でいわゆる「お家芸」というものがあるかと思いますが、我々の場合、それはカラムクロマトグラフィーによる活性画分の生化学的な単離・精製であり、インフルエンザウイルスやアデノウイルスのウイルスポリメラーゼ活性を促進する宿主因子を同定することを得意としていました。siRNAライブラリーやLC-MSによるプロテオミクス解析が確立されていなかった当時、数万種類のタンパク質を含む、細胞単離核抽出液から、単一のタンパク質まで精製できる研究室は世界的にも稀有であり、我々はウイルス学よりも生化学の研究室という印象が強かったと思います。そんな経緯もあり、「新しい宿主因子を同定して卒業しなければラボに存在しなかったも同

然」と高い目標が研究室内で共有されていました。

インフルエンザウイルスポリメラーゼは、他RNAウイルスと同様、単一のウイルスポリメラーゼが転写反応と複製反応を担いますが、転写反応はキャップ構造を含む宿主mRNAをプライマーとしてRNA合成が開始されるのに対し、複製反応はプライマー非依存的であり、そのスイッチ機構は今も明らかにされていません。当時、試験管内でプライマー非依存的な複製反応を再現することは出来ておらず、その再構成に必要な宿主因子を同定することが博士論文の研究課題でした。新しい分子を同定できたら、どんな遺伝子名をつけようかと、まだ見ぬ分子に思いをはせながら、活性画分を精製する毎日でした。しかし、いくら精製方法を改変しても6~7本のタンパク質が常に最終画分に回収されてしまい、どうしても単一分子まで活性画分を精製することができず、研究が暗礁に乗り上げていました。そうこうするうちに、十数ngのタンパク質があれば分子を同定できるMALDI-MSが大学に導入され、ペプチド配列決定が容易になったため、試しにすべてのバンドを同定することになりました。その結果、最終画分に回収されていたのは、リング様構造を形成するヘテロ六量体のAAA-ATPaseであり、Mascot検索（ペプチドの質量データベース）の結果をみて、これ以上の精製が不要になった安堵とともに、研究が新たなフェーズに進むことを確信し、大変興奮したのを今でも覚えています。

バイオインフォマティクスが発展した昨今では、誰も知らない新しい遺伝子が見つかることは少なくなりましたが、当研究室のポリシーは今も変わらず、ウイルスの増殖や病態発現に関与する新しい分子・機能を発見することを第一目標にしています。ウイルス学よりも分子生物学・細胞生物学に近く、ウイルス学の観点からだと研究内容が複雑に見えてしまうこともありますが、新しい分子・機能の発見を通して既存の感染現象を理解することが、メカニズム解明へのパラダイムシフトを引き起こす大きな原動力になると信じています。

現在は、主にインフルエンザウイルスを対象に、生化学だけでなく、タンパク質構造解析、細胞イメージング、さらに遺伝子改変マウスでの病態解析など、幅広く研究を展開しています。特に、鳥インフルエンザウイルスポリメラーゼのヒト宿主因子への適応機構、ウイルスゲノム輸送の細胞内ダイナミクスに関する研究を行っています。前者では、これまでに我々が再構成したウイルスポリメラーゼの試験管内RNA合成系を基盤に、クライオ電子顕微鏡や分子動力学計算を活用した研究を行っています。一方、ウイルス



ゲノム輸送に関しては、これまでに Rab11a エンドソームによって、細胞膜にウイルスゲノムが輸送されていること、及び、この輸送と協調してウイルス粒子形成が制御されていることを明らかにしました。ウイルスゲノムの細胞膜への到着を知らせ、ウイルス粒子形成のトリガーとなる宿主因子と、その下流でウイルス粒子形成を制御する宿主因子群の探索を進めています。

また、純粋なウイルス学でなくとも面白ければやってみよう、ということで、炎症反応の研究もスタートしています。その端緒となった実験はシンプルで、一般的に用いられる悪性腫瘍由来の気道上皮細胞株（A549細胞やPC9細胞など）と比較して、初代培養細胞ではインフルエンザウイルス感染によって細胞死が誘導されるタイミング、及びその死細胞の形態が違うことでした。詳細な解析の結果、初代培養細胞では、ウイルス感染によってインフラマソームが活性化され、炎症応答とカップルした細胞死であるパイロトーシスが誘導されるのに対し、腫瘍化することで、その応答能を消失することが明らかになりました。その後、気道上皮細胞特異的な病原体センサー分子として、MxA遺伝子を同定することができ、MxA依存的な気道上皮組織での炎症応答が“Species barrier”として機能し、鳥インフルエンザのヒトへの感染を抑制していることも明らかにしました。これまで、マクロファージなど、免疫担当細胞が主役だった炎症応答研究に新たなプレイヤーを追加することができ、また結果として、ウイルス学の重要課題へと繋がる研究にも発展しています。

おわりに

永田先生はもちろんですが、日本ウイルス学会の多くの先生方にご指導、ご支援を賜り、これまで研究に邁進することができました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。当研究室の学生のみならず、微力ではありますが、諸先生方にご指導いただいたのと同様に、ウイルス学の次代を担う後進の育成に尽力していきたいと思いをします。

以前、論文のリバイスで、“This is a super hardcore virology!!”とコメントをいただいたことがあります。幸いこの時は悪い意味では無く、褒め言葉でしたが、我々のサイエンスを誰にでもご理解いただける、よりポピュラーなところまで発展させ、もっと感染症研究に貢献していこうと決意した瞬間でもありました。分子メカニズムの解析から、病態発現や宿主域の理解へ、小さなところから大きなビジョンへと繋がるウイルス学をめざしていきたいと思いをします。