

教室紹介

京都大学 医生物学研究所 ウイルス制御分野
橋口隆生
〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 53
TEL: 075-751-4049
takaoh@infront.kyoto-u.ac.jp
URL: <https://medvirology.infront.kyoto-u.ac.jp/>

研究室について

京都大学は、京都市中心部の東側、鴨川に面した広大な敷地にあり、2022年に125周年を迎えました。ウイルス研究所と再生医科学研究所の統合に伴って、2016年に発足した京都大学ウイルス・再生医科学研究所は、2022年4月に京都大学医生物学研究所と名称変更を行い、医学・生物学分野の幅広い最先端研究を行う研究所となりました。

ウイルス制御分野は、同研究所のウイルス感染部門内に所属し、2020年9月に立ち上がりました。2020年は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が世界中で猛威を振るい、ウイルスと人類の戦いの真ただ中という状況でした。暫くは一人でしたが、2021年5月には助教1名と修士学生1名が増え、2022年4月からは、助教3名と修士学生2名、博士学生1名という体制になりました。我々の研究室はウイルス学と構造生物学を融合させた研究を行っており、非常にユニークな研究手法を学ぶことができます。研究環境としても所内に設置されているクライオ電子顕微鏡やP3実験室を始め、ウイルスの病原性研究と創薬研究を京都大学内の最先端の機器・設備を利用して行える最適な環境となっています。また、我々以外にもウイルス研究室が同研究所内に複数ありますので、近い距離で研究と学業の両面で交流することもできます。京都大学内で独自性の高い研究をしている他分野の基礎・臨床研究者と共同研究をしやすい体制になっていることも魅力です。ウイルス感染症研究に興味を持っている学生（出身学部は問いません）の方を随時募集していますので、本教室紹介を見て最新情報を知りたい方はHP（写真のQRコード）も御覧ください。

研究対象と研究理念

研究対象としては、ヒトに病気を起こすウイルス、特に小児関連のウイルス感染症に興味を持って研究を行っています。これまでに麻疹（はしか）を起こす麻疹ウイルスや流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）を起こすムンプスウイルス等を中心に病原性の研究と創薬研究を行っており、今後も小児関連ウイルス感染症の研究を継続していきます。また、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）を含むコロナウイルスやBiosafety level（BSL）4関連ウイルスの研究も



行っており、こちらは創薬研究を中心に進めています。大手製薬企業とのワクチン開発の共同研究実績もありますので、創薬研究に興味のある方に対しても独自技術を学べる機会を提供できます。

研究理念としては、“人の行く裏に道あり花の山”という相場格言を大事にしており、基礎研究としては数少ない小児関連のウイルス感染症を中心に、構造解析技術を取り入れたユニークな研究を行っています。

これまでの研究

私は、大学時代に九州大学理学部化学科の香月昴教授の研究室で有機反応化学を学ばせて頂き、2003年の学部卒業後はウイルス研究への興味から大きく方向転換し、九州大学大学院医学系学府へと進学しました。大学院博士課程では医学研究院ウイルス学の柳雄介教授のご指導の下、麻疹ウイルスの細胞侵入機構に関する研究を開始し、現在注力している小児ウイルス感染症研究の原点となっております。私のバックグラウンドが化学ということも汲んで、麻疹ウイルス受容体結合蛋白質であるH蛋白質と受容体SLAMの構造解析をテーマとして与えて頂いたことが人生転機のきっかけでした。当時は国内のウイルス学者が自前で構造解析に本気で取り組んでいるところはほとんどなく、試行錯誤の毎日でしたが、柳教授にウイルス学の基本を、前仲勝実先生（当時、九州大学生体防御医学研究所・准教授、現・北海道大学大学院薬学研究科教授）には構造生物学の基本を教えて頂くという2人のPIに恵まれた環境もあり、博士課程+ポスドクの6年越しで当初のテーマを達成することが出来ました。

学位取得を機に、折角研究者をやっているのです、世界の

何処かで暫く研究をしたいと思い、2010年に米国スクリプス研究所のErica Saphire教授（当時助教、現・ラホヤ免疫研究所教授）の研究室に留学する機会を得ました。留学先ではエボラ・マールブルグウイルスの糖蛋白と中和抗体の複合体構造解析とウイルス学的解析に取り組みましたが、こちらも試行錯誤の連続で、2013年に帰国後も再び九州大学医学研究院ウイルス学教室で、助教として留学先でのテーマも続けさせて頂き、6年越しで構造・機能解析に成功することが出来ました。留学先機関はウイルスの構造研究を世界トップレベルで行っていましたが、そういうところに行っても一人でウイルス学と構造生物学の両方を行える人はおらず、海外に出ても大学院時代に身につけた研究スタイルが世界に通用する強力な武器になるということが実感出来ました。

帰国後の2013年から2020年までは助教・准教授として九州大学医学研究院でウイルス蛋白質と化合物・ペプチド・抗体のウイルス学的解析および構造解析を通じて創薬研究および医学部生や大学院生の教育にも取り組んできました。

現在の研究

2020年9月からは、京都大学医生物学研究所に着任する機会を頂き、小児ウイルス感染症研究に加え、SARS-CoV-2に対するワクチン・治療薬開発研究、ヒト免疫応答解析研究などを行っています。ウイルス感染症の理解と制御のため、ウイルスの病原性および創薬標的となる重要蛋白質を中心に感染症研究を進めていますので、ご興味のある方のご参加をお待ちしています。以下に現在取り組んでいる研究例を記載します。

1) ウイルス学・構造生物学的手法を組み合わせた研究

1-1：小児ウイルス感染症の研究

麻疹ウイルスやムンプスウイルスは低頻度に中枢神経感染を起こし、麻疹ウイルスは致死性の亜急性硬化性全脳炎（SSPE）や麻疹封入体脳炎（MIBE）を、ムンプスウイルスは髄膜炎やムンプス脳炎、ムンプス難聴などを引き起こしますが、そのメカニズムはほとんどわかっておりません。しかし、最近我々は麻疹ウイルスにおいて、膜融合能が亢進した変異ウイルスは、通常のウイルス（野生株）が感染できない神経系において、*in vitro*でも*in vivo*でも感染が成立することがわかり、未解明だった脳炎発症機構の解明に向け大きく前進しました。また、ムンプスウイルスの研究では、ウイルス学・構造生物学・物理化学的手法の組み合わせにより糖鎖構造の詳細な解析を進め、ムンプスウイルス糖鎖受容体の同定やウイルス糖蛋白質-糖鎖受容体の構造決定にも成功しました。現在は、同様の手法を幅広いウイルスに展開しています。今後も小児ウイルス感染症の基礎研究を原子・分子・細胞・組織・個体レベルの包括的解析として更に進展させるとともに、他のウイルス感染症においても融合能変化・変異に伴う新規病態発現の例

を探索していきます。

1-2：BSL 3・4 ウイルス感染症に対する創薬研究

我々がこれまで研究を行ってきたウイルス科には、ニパ・ヘンドラウイルスやエボラ・マールブルグウイルス等の致死率が高く、治療法が確立していない感染症が含まれています。また、コロナウイルス科のMERSウイルスにも承認された治療法は存在しません。これらのウイルス感染症の研究を行うには高度な封じ込め施設が必要となり、国内ではこれらのウイルスを使った研究は簡単ではありません。しかし、構造解析を活用することで、病原性に関わる分子構造を解明し、創薬につなげることが可能です。実際、構造解析を活用して、製薬企業が開発を進めるSARS-CoV-2に対する治療薬の作用機序解明にも貢献しています。今後、長崎のBSL 4施設が活用できる環境になりますので、治療法がなく致死率の高い、BSL 3, 4 ウイルス感染症に対して、構造情報を解明・活用することで病原性の解明と創薬研究を進めています。

2) 蛋白質デザインによるワクチン抗原の新規開発

これまで我々が研究を行ってきたウイルス糖蛋白質はワクチン抗原そのものであり、その構造解析では、発現・精製の難易度が高い糖蛋白質を上手く“デザイン”することで、構造決定を成功させてきました。この経験をもつ感染症研究者は日本で非常に数が少ないため、SARS-CoV-2によるパンデミックでは、稀有な日本人研究者として、大手製薬企業・感染研と共にワクチン開発の共同研究も行いました。mRNA ワクチンも組換え蛋白質ワクチンも構造ベースに安定かつ効果的なワクチン抗原になるようデザインしたものが今後望まれますので、ワクチン開発研究にも今後より一層力を入れていきたいと考えております。

おわりに

構造生物学的なアプローチにより原子レベルで構造解析を行うと、ウイルスゲノム配列上からは引き出せない情報も得ることができます。我々の研究では、基本的なfoldingが同じでも構造的な差異が、抗体による中和メカニズムの違いや細胞侵入時の受容体認識・蛋白質分解酵素に対する結合・反応性の違いに現れている結果を得ることが出来ました。従って、今後もこの構造解析技術を強みとして、さらに、最先端技術を取り入れ、共同研究者とも協力しあって、ウイルスの病原性が発揮されるメカニズムや予防・治療のための創薬研究を進めていきたいと考えています。独立した研究室を運営できるようになるまでには、人との出会いが最も重要であったと感じていますので、我々の研究室に参加してくれる若い研究者にも、是非人との出会いを大事にさせて頂きたいと思います。そして、ウイルスの理解や感染症の予防・治療に我々の研究室が貢献できるように、皆で一丸となって取り組んでいきたいと思います。最後に、これまでお世話になった多くの先生方、先輩、同僚、後輩と家族に深く感謝申し上げます。