

教室紹介

筑波大学基礎医学系感染生物学

永田恭介

(e-mail knagata@md.tsukuba.ac.jp)

まず、所属の「学系」という耳慣れない名称に「？」と思われたのではないのでしょうか。あわせて、所属に「講座」とか「教室」という名称がついていないことに気づかれたかどうか？いかがでしょうか。これらのことを説明することで、我々の属する大学のシステムが理解してもらえるのではないかと思います。前号までの本誌のこのコーナーを見てみると、まずはじめに大学の説明から始まっているようです。本論は研究の内容なのですが、筑波大学の研究システムを理解していただくことも重要なので、先人に習って紹介をはじめます。

筑波大学の開学は1973年です。前身は東京教育大学で、その筑波への移転に伴って、我々の医学専門学群(「ん？学群？」)などの前身時代にはなかった教育組織を増設して、開学しました。医学関連では、1976年に大学付属病院(医学部付属ではありません)が開院し、1978年には医療技術短期大学部が併設されました。短期大学部は昨年10月から4年生化されて、医学専門学群に医学類とともに看護・医療科学類というかたちで改組されました。学群(いわゆる学部でしょうか)がいくつかの学類(まあ、学科といったところ)でできていることがわかりいただけると思います。大学の役割のうち教育を担当する組織が「学群」で、研究で種分けされた組織が「学系」です。筑波大学では、すべての教官はまず自身の研究内容に従ってどこかの学系に属します。というか、学系がその目的にあった人材を集めます。全部で27学系あります。学系に所属した教官は各学群の要請に沿って、学群の教育にでかけます。私の場合は、医学専門学群の医学類と医療科学類の教育が主なものですが、生物学類の教育にもでかけて行きます。大学院大学の場合に研究科が主で学部へは研究科からでかけて行くのと似ています。医学関連の大学院としては、修士課程の医科学研究科と博士課程の人間総合科学研究科があり、私もその両方の担当教官です。ちなみに、人間総合科学研究科では、その中に5つの医学関連の専攻があり、私は社会環境医学専攻というところに所属しています。大学院の受験の際には、どうぞ間違えなく。

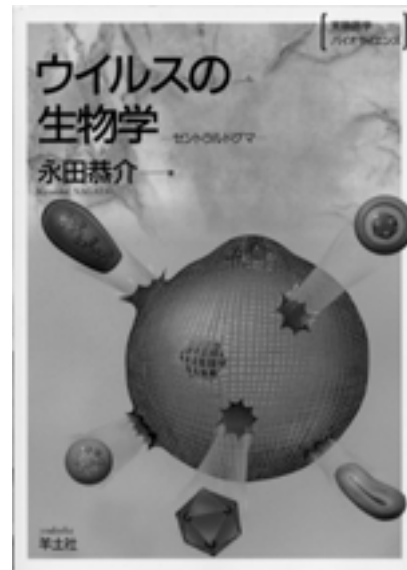
研究システムに戻ります。学系システムといっても、勿論教育と全く無縁でもありませんから、そこに所属する教官もそれなりの集団に分けられます。私が所属している基礎医学系の感染生物学という名の集団には、細菌学、病原微生物学、寄生虫学、ウイルス学などを専門にする研究者が集まっています。教授が2名、助教授が1名、講師が5名、助手が1名で、研究上の便宜によりいくつかの研究単位(グループ)を形成しています。さて面白いのは、この全体の人数もグループごとの人数も固定されているのではない点です。無論、ある程度の最小値と

いうものはありますが、研究の内容(いろいろな意味ですが)つまり研究プロジェクトに応じて流動的に決めていきます。プロジェクトに対応した研究室制あるいはグループ制とでも呼ばれよようなシステムです。余談ですが、筑波大学には学内プロジェクトと呼ばれる学内科研費システムすら設置されていて、学内で校費の一部が競争的に配分されます。ですので、私のグループはあえて名付けるなら感染生物学(分子ウイルス学グループ)ということになるのでしょうか。我々の学系には、「最新の機器を導入して、共通機器として使い尽くして、すぐまた新しいのを導入しよう。どうせ機器類は日進月歩で、どんどん新しく良いものが出てくるのだから」という認識があります。研究支援の実験室やセンターも充実しています。たとえば、生命科学動物資源センターは独自の研究を行いながら、トランスジェニックマウスやノックアウトマウスの受託作成を行っています。我が国で1-2を争う実績を持っています。とにかくとても研究のしやすいシステムです。

ようやく我々の研究室の研究内容についての紹介です。我々の研究室の目標は、ウイルスゲノムのセントラルドグマの分子機構の解明を中心に、ウイルスの増殖と病原性を明らかにすることです。特に、宿主細胞との相互作用に興味があります。宿主因子のことが分かってくると、今までには考えられていなかったようなウイルスの制御法のアイデアも湧くはずですが、話のはじめは、インフルエンザウイルスのRNAゲノムの複製や転写についてです。精製したウイルス粒子から調製したRNP複合体を用いた解析からは複製や転写に関わるウイルス由来因子の機能の詳細が明らかにされてきました。インフルエンザウイルスゲノムの複製と転写の場は感染細胞の核です。感染細胞の核抽出液を用いて調べてみると、粒子から調製したRNPよりも強い転写活性が観察され、また粒子から調製したRNPを酵素源とした場合には観察されなかった複製反応の一部が認められたのです。この感染細胞の核抽出液の活性は、RNPと非感染細胞の核抽出液で再構成されたのです。つまり、非感染細胞の核抽出液を分画し、活性画分を純化すれば、宿主因子を同定できるはずですが、この系を基盤として、宿主因子の同定に集中していますが、現在までにRAF(RNA polymerase Activating Factor)-1とRAF-2と命名した因子が同定できました。RAF-1は分子シャペロンの1種であり、RAF-2はスプライシング関連因子です。どちらも酸性の分子であり、塩基性のウイルスタンパク質(RNAポリメラーゼの塩基性サブユニットであるPB2とヌクレオキャプシドタンパク質)と相互作用して、一時安定化したり、鋳型RNAへの効率の良い配給に関わっているようです。つまり、これらは塩基性タンパク質に対してシャペロンのように機能する因子だったのです。これらの因子が、どんな細胞にどんな状態で存在しているのかということはウイ

ルスの増殖を考える上でとても重要ですから、詳しく調べているところです。これらの因子の発現がないとウイルス増殖はどんなことになってしまうのか、といったポイントにも迫っているところです。また細胞によってウイルスの複製の効率が異なりますから、細胞種を変えてさらなる宿主因子の探索にも挑戦しています。さらに興味深いのは、似たような作用機構を持つ分子群が、アデノウイルスクロマチンの複製や転写の研究からも同定できたことです。アデノウイルスのゲノムはDNAですから、DNA-塩基性タンパク質複合体の構造変換に関わる因子（クロマチンリモデリング因子）が見つかったということになります。現在までに、TAF-I（Template Activating Factor-I）/SET、TAF-II/NAP-1、TAF-III/nucleophosmin/B23の3種の因子を同定しました。いずれも酸性アミノ酸に富んだ領域がクロマチンリモデリング活性発現に重要で、これらはクロマチンのリモデリングを促進するのみならず、クロマチンの集合反応をも促進します。RAFもTAFもいずれも、あたかも核酸を擬態するかのようにシャペロン様の作用機構で働くことから、このような核酸-塩基性タンパク質複合体の構造変換に関わる高酸性アミノ酸領域構造を持つ分子を「酸性分子シャペロン」と呼ぶことを提唱しているところです。TAF群については、これらの細胞におけるもとの機能についての解析が進んでいます。TAF-I/SETは、やはり細胞のクロマチンの制御にも関わっていますし、ある種の白血病の原因にも関連しています。TAF-II/NAP-1は、細胞分裂期に重要な働きを示し、TAF-III/nucleophosmin/B23はリボソームの生合成に関与しています。これらは、ウイルスからスタートした生物学とでも呼ぶべきもので、すべて研究対象です。最近では、ウイルスが複製を行う細胞核自体の機能や構造の詳細について、逆にウイルスをプローブとして解析を行うことも始めました。

生体防御という視点からは、インターフェロンに関連した研究を行っています。思わぬ展開があった1例は、MxAというウイルス抵抗性を支配する宿主因子が感染細胞の死を早めるというものでした。機構の詳細はまだ分かりませんが、紫外線やほかの細胞死刺激でも同様のことが観察されました。ウイルスによってはインターフェロン系の防御機構を台なしにしてしまうものがあります。麻疹ウイルスのコードするタンパク質にもこうした機能を持つものがあり、その詳細を明らかにするための研究をすすめています。また、ウイルスを工学的に利用して、がんや感染症などの疾患の制御を目指した研究も考えています。その基盤となる研究として、ウイルスの粒子の形成機構についての研究も展開中です。アデノウイルスの粒子形成を念頭においた解析では、ゲノムの凝集と膨潤の過程があたかも精子のそれと似た機構で起こっているように思われ、材料としてアフリカツメガエルも実験室にいます。インフルエンザウイルスの粒子形成機構の中で最も面白いのは、8本に分節化したゲノムのソーティングと集合過程です。この研究はとても困難ですが、独自の視点で挑戦中です。こうした研究の詳細とその基盤となる考え方については、拙著「ウイルスの生物学」(羊土社、



実験医学バイオサイエンスシリーズ21) をご覧いただければ幸いです。

こうした研究をすすめる現場で日夜苦楽をともにしている人たちの、一番年下は学群生です。我々のグループには、私が教育を担当している生物学類と旧短期大学部から卒業研究生がやってきます。それに、忘れてならないのは医学類の3、4年生もいます。カリキュラムの選択により、研究に参加する権利を持っています。5年次以降にも新医学専攻と銘打ったコースがあり、基礎医学に興味を持った人は研究に重きをおいて教育を受けることができるようになっています。忙しい医学のカリキュラムの中、しっかりほかの若手と同様にやっています。その上は修士課程(2年間)の大学院生です。博士課程には、現在、人間総合科学研究科の大学院生と私の前任地(東京工業大学)から委託された大学院生がいます。留学生もいます。教官は、私、講師2名、助手1名で、それぞれ薬学、医学、工学、理学の学位を持っています。バラエティーに富んでいるでしょ。

つくば(大学は筑波、街はつくばと標記します)は御存知のとおり、学園都市と呼ばれています。筑波大学や理化学研究所をはじめとして、数多くの独立法人研究所や企業の研究所があります。筑波大学にもこれらの研究所との連携大学院制度というものがあって、大学外の研究者を客員教官に招き、大学院生の指導にあたっていただいています。産官学の実質的な連携です。つくばの唯一の問題は東京との行き来が不便な点です。最寄りのJRの駅(常磐線のひたちのうしく駅または荒川沖駅)まで結構かかります。東京駅八重洲口とつくばセンターを結ぶ高速バスは東京を起点と考えれば、「行きは(非常に)よいよい、帰りは怖い(困る)」といったしるものです。でも、この問題もあと2年弱で解決します。つくばエクスプレスという新線がつくばセンターと秋葉原を経由して東京の間を45分で行なぐからです。山手線3/4周分の時間です。成田空港に近いのは海外出張にとっても便利です。町並みは、米国で暮らした経

験をお持ちのかたには、懐かしさすら感じさせるかもしれません。アウトドアの楽しみが卑近です。それと、多分東京の土地代の負担を軽減させるのと良質の食肉を手に入れるのが目的で東京から引っ越してきた洋食の美味しい個人店がたくさんあり

ます。良質の素材をそろえた焼き鳥屋やハム工場のレストランも人気です。

いかがですか、筑波にそしてつくばに、研究にお遊びにいらっしゃいませんか？