

教室紹介

愛知県がんセンター研究所腫瘍ウイルス学部

工藤あゆみ・鶴見達也

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

<http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/400/420/421/421-06.html>

愛知県がんセンター

愛知県は今年（2005年）環境をテーマにした「愛・地球博」21世紀最初の万国博覧会で、世界に向けて環境保護のメッセージを送っている。博覧会開催に伴い、中部国際空港を始め名古屋市内の公共交通が充実し、愛知県がんセンターも地下鉄を使ったアクセスが便利になった。愛知県がんセンターは、猫ヶ洞池を有する平和公園に隣接し、緑と水に囲まれた静かな土地にあり、総数500床の病院に、9つの部門を持つ研究所が併設している。近くに公園が多いことから、昼休みなどを利用して公園などを散歩しリフレッシュできる。平和公園は名古屋でも有数の桜の名所で、枝垂桜が特に美しい。また、猫ヶ洞池は季節を通じ野鳥を観る事ができる。こうした静かで自然豊かな環境は、少なからず研究の発展に貢献している。研究所は5年前に新築され、空調も完備され快適な空間を提供している。RI実験室が各階に準備され、共通機器も充実している。当研究室は研究所4階にあり、ヒト癌ウイルスであるEBVを研究主題としている。また、ウイルスベクターを用いた癌治療の確立についても研究をすすめている。研究所には他に免疫学、病理学、分子腫瘍学、細胞生物学、疫学など多様な研究室が集まっていることから、定期的にセミナーや報告会を行い分野の違う研究員の意見に触れる機会を設けている。

研究室の歴史

当部門は1964年に研究所ウイルス部として発足した。初代部長は伊藤洋平（後に京都大学教授）でEBVとウサギ乳頭腫の研究がスタートした。この時代に藤永恵（元札幌医科大学教授）、大里外誉郎（元北大教授）、吉田孝人（元浜松医科大学教授）、石本秋稔（元京都大学教授）ら日本のウイルス研究を支えた人材が輩出した。1975年に石橋正英前部長が第2代部長に就任し、トリアデノウイルスおよびヒトパピローマウイルスの研究が行われた。1997年から鶴見達也が第3代部長に就任し新体制がスタートし、EBVを様々な視点から解析している。2000年4月に研究所の改変に伴い、分子生物研究室と統合され腫瘍ウイルス学部と改称された。当部門から2002年に清野透室長が国立がんセンター研究所ウイルス部長に、葛島清隆室長が愛知県がんセンター研究所腫瘍免疫部長に就任し、各々腫瘍



図1 愛知県がんセンターの航空写真：

後方に猫ヶ洞池があり、そのむこうに平和公園がある。

ウイルス学、腫瘍免疫学の分野で活躍している。

研究室の人々

当研究室には現在部長以下、主任研究員3名、リサーチレジデント（PD）2名、日本学術振興会特別研究員1名、技師1名、大学からの研修生4名の12名が所属している。大学とは違って、研究に従事する人のほとんどが学位取得者であり、それぞれが独自の研究理念を確立しており、基本的に研究者本人の希望を重視し研究テーマや研究方針が決定していく。出身は様々で、結果的にそのことが質の高い討論につながり、研究の発展に繋がっている。またがん研究所に属するため、他部門の交流が頻繁であり、新しい技術導入や情報の入手が容易で、若い人が研究を始めるのに良い環境であるかもしれない。また一人ひとりが、得意分野を活かし意欲的に研究に取り組める裏には、恵まれた実験機材が整っていることが挙げられる。少人数体制であるため一人の実験スペースが十分に確保され、研究に必要な機材の殆んどが自室に用意されている。現在は、遺伝子工学を駆使したBACウイルスシリーズの作成や、生化学的手法によるウイルス遺伝子産物の精製と性状解析、細胞生物学を応用したEBV感染様式の解析などを行っている。研究室の雰囲気はとてもアットホームで、午後のおやつ時になるとなんとなく集合して、好きなサッカーチームの話（名古屋といえばグランパスでしょう！）や趣味の話などで盛り上がる。

ボス

ボスの鶴見達也は、名古屋大学医学部ウイルス学・助教



図2 研究室のメンバー

授から当部部長に着任したが、スタンフォード大学医学部生化学教室で生化学を学んだウイルス学者である。多彩な趣味を持っているのだが、中でも現在は「盆栽」を熱く語ることが多い。そうした趣味の世界に触れ、一瞬でも「無」になることで、研究においてもバランスの取れた独特の感性を維持している。研究員がもつ個性も千差万別だが、お互いの知識や技術、時として驚くような威力となる研究者の直感を大事にしている。学生から観て、「自分」を偽ることが無く正直で、若い研究者にもちゃんと正面から意見をぶつけ、そしてよく笑う。時として見せる「人間臭さ」も魅力の一つで、鶴見部長が「研究室」そのものであることを実感させられる。

主な研究課題

(1) EBV 陽性がん細胞におけるウイルスゲノム複製保持機構の研究

EBV 陽性がん細胞では EBV ゲノムの存在が腫瘍化の開始とその維持に寄与している。ウイルスは潜伏感染状態にあり、ウイルスの産生は無い。EBV ゲノムが腫瘍細胞内でのどのように複製されているのかを解明することによりウイルス増殖の制御を目指している。潜伏感染状態において、EBV ゲノムは宿主細胞の複製開始制御機構に依存し S 期に一回だけ複製する。染色体複製開始の制御に関わる蛋白質 (Orc 複合体, CDC6, Cdt1, Geminin, MCM 複合体など) が EBV ゲノムと相互作用をしている。我々はこれら染色体複製開始蛋白質群とウイルス蛋白質 EBNA-1 との相互作用、複製開始領域 oriP, oriP 以外の領域との相互作用、細胞周期を通じての動態について研究をおこなってきている。最近では EBNA1 は細胞周期を通じて oriP に結合すること、さらに溶解感染誘導後も EBNA1 は合成され、oriP に結合することを明らかにした (Daikoku et al. J.Biol.Chem. 279 : 54817-54825. 2004)。動物細胞の核を増殖の場とする DNA ウイルスである EBV のゲノム複製機構の研究は染

色複製開始制御機構解明の研究において格好のモデルとしても有用である。

(2) 溶解感染における EB ウイルスゲノム複製の分子機構の研究

DNA ウイルスである EBV は宿主細胞の核をゲノム複製の場とするが、潜伏感染と溶解感染の二つの感染様式を持っている。溶解感染 (ウイルス産生) 状態においては潜伏感染時とは異なる複製開始領域 oriLyt から複製が開始し、複製後期においては σ 型複製様式により 7 種のウイルス複製蛋白質によりウイルスゲノムは複製される。OriLyt からの複製開始には BZLF1 蛋白質が必須である。またウイルスゲノムの複製フォークで働くウイルス DNA 合成装置はウイルス由来複製蛋白質群 (DNA ポリメラーゼ複合体, 一本鎖 DNA 結合蛋白質, ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体) から構成される。これらウイルス蛋白質はウイルス特異的酵素であり、阻害剤 (抗ウイルス剤) の標的になる。これまで複製酵素の性状を明らかにし複製フォークにおけるモデルを提唱してきた (Tsurumi T. et al. Rev. Med. Virol. 15 (1) : 3-15. 2005)。ウイルスゲノム合成は核の局在したところでおこなわれ、最近その構造を明らかにした (Daikoku et al. J.Virol. 79 : 3409-3418. 2005)。

(3) EBV 潜伏感染から溶解感染への切り替えとそれに伴う宿主細胞環境変化

EBV の潜伏感染から溶解感染に切り替わると宿主細胞のどのような環境変化がもたらされるのであろうか。溶解感染への移行には EBV の転写活性化因子である BZLF1 蛋白質の発現が必須であるが、我々は、Tet-on システムを利用し EBV が潜伏感染している B95-8 細胞 (Latent III) において BZLF1 の発現を誘導することにより溶解感染を誘導できる細胞株を樹立し、EBV 溶解感染誘導による細胞環境の変化を解析した。溶解感染を誘導すると細胞周期が停止し染色体 DNA 複製が抑制されることが観察された。しかし、Cyclin E 及び Cyclin A の増加と RB 蛋白質の高リン酸化型の蓄積が観察され、細胞は G1/S 期境界以降にあることが判明した (Kudoh et al. J.Virol. 77 : 851-861. 2003)。この細胞環境はウイルス遺伝子の転写発現に必須であることを明らかにした (Kudoh et al. J.Virol. 78 : 104-15. 2004)。また溶解感染誘導により ATMDNA 損傷経路が活性化されるが、ウイルスはこれに対抗し p53 の下流が活性化されないような仕組みを持っていることがわかった (Kudoh et al. 280 : 8156-8163. 2005)。現在どのようなメカニズムで細胞 DNA 複製が停止するのかを検討している。

(4) ヒトサイトメガロウイルスの増殖制御

ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) 感染症は臓器移植、造血幹細胞移植後の重篤な合併症の 1 つであるが HCMV の

再活性化機構は全く不明である。HCMV の遺伝子発現はカスケード制御され、ウイルス増殖には前初期遺伝子発現が必須である。そこで前初期遺伝子群の内、増殖に必須な HCMV IE2 遺伝子の制御領域と考えられるシス領域を部分的に欠損したりコンビナント HCMV を作成し、そのウイルス増殖における役割を検討している。シス領域を全欠損し、TATA box のみを含むコンビナント BAC DNA からウイルスが産生されず、IE2 遺伝子エンハンサーはウイルス増殖に必須であった (Isomura et al. J.Virol. 78 : 12788-12799, 2004)。さらに、IE2 遺伝子制御にエンハンサーに存在する 2 つの Sp1 結合部位が重要な役割をはたしていると考えられた (Isomura et al. J.Virol. in press)。2 つの Sp1 結合部位を欠損した組み替えウイルスは弱毒ワクチンとして臨床応用できる可能性がある。

(5) 抗がん混合ウイルス療法の開発

これは未公開。

終わりに

我々の研究やウイルス学の研究に興味を持たれた方は、我々の研究グループ一員となって共に成長していきませんか。愛知県がんセンターは周囲の環境にも恵まれていますし、研究室で過ごす時間は、必ず将来の財産となることでしょう。あなた自身の感性を信じて、あなたらしい研究に向けて自分を試してみませんか。愛知県がんセンター研究所は名古屋大学大学院医学研究科との連携大学院となっています。研究室に興味のある方は、相談にのりますので気軽に鶴見部長 (ttsurumi@aichi-cc.jp) に連絡してください。もちろん、見学も歓迎します。