

教室紹介

独立行政法人医薬基盤研究所・基盤研究部・感染制御プロジェクト

森 康子 (ymori@nibio.go.jp)

〒 567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ 7-6-8

電話: 072-641-9012

FAX: 072-641-9812

医薬基盤研究所（基盤研）は、厚生労働省で初の研究開発、産官学連携を推進する研究機関として、本年4月に開所されました。理事長は山西弘一先生です。大阪北部の彩都の新興住宅地を抜けた高台にあります。晴れた日はたいへん見晴らしがよく、我々の研究室からは大阪市内はもちろんのこと、大阪南部までも見渡せます。もちろん格別にきれいな夜景を見ることもできます。また研究所裏は森林に覆われており、自然を肌で感じることもできる素晴らしい環境にあります。私は、本年4月に感染制御プロジェクトのプロジェクトリーダーとして赴任致しました。4月赴任当初、研究室は、もちろん空で机も椅子も何もなく、一からのスタートでした。立ち上げに際しては、現在の感染制御プロジェクトのメンバーに協力頂きました。研究室がこんなに早く軌道に乗ることができたのは彼らのチームワークと腕力のお陰であると心から感謝しています。

私は、大阪大学眼科および関連病院にて臨床に従事した後、角膜ヘルペスの基礎的な解析に興味をもち、大阪大学医学部微生物学講座の大学院に入学しました。それが、恩師の山西弘一先生との出会いでした。山西先生のもとで、主にヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6)、ヒトヘルペスウイルス7 (HHV-7)、水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) の研究を始めました。当時研究室で行われていたHHV-6の全塩基配列の決定というプロジェクトに参加し、そこで分子生物学の手法を学びました。また山西先生からはウイルスの扱いに関して多くを学ばせて頂きました。そこで、ウイルスの巧妙な技に魅せられ、その頃よりウイルス学のおもしろさにはまっていきました。その後、基礎研究に興味をわき、そのまま微生物学講座で助手、助教授をさせて頂きました。

大阪大学では、HHV-6、HHV-7がコードする遺伝子の機能解析を行っておりました。HHV-6は塩基配列やトロピズムの違いによりHHV-6バリエントAとBに分けられますが、そのバリエント間の違いの解明を行うべく、ウイルス粒子に存在する糖タンパクの解析を行い、異なったレセプターの認識がバリエント間のトロピズムに関与していることを明らかにしました。



感染制御プロジェクト研究室のメンバー

前列左より 定岡, プラニー, 森, 物部, 武本
後列左より 吉井, 腰塚, 森石, 木下, 山岸, 忠垣

研究室のメンバー

メンバーは、私と研究員の武本眞清君、腰塚哲朗君、加えて特任研究員のプラニーさん、ポスドクの忠垣憲次郎君、協力研究員の吉井洋紀君、山岸義晃君、大学院生の定岡知彦君、湯華民君、実験補助の木下みささん、森石永子さん、秘書の物部容子さんです。武本君、腰塚君、忠垣君、定岡君はHHV-6あるいはHHV-7の研究を主に行っています。プラニーさん、吉井君、山岸君はVZVの研究を行っています。現在は、研究室も落ち着き、効率よく実験が行えるシステムが出来上がりつつあります。みなさん、日夜、精力的に実験に励んでいます。週1回、Journal Club, Progress Seminar, 輪読会を行っています。Scienceに関してはオープンなモチベーションにして、いろんなdiscussionがとびかう(Science以外にも沢山とびかっている?)環境になっています。

当研究所の基盤研究部は、現在、5つのプロジェクトから構成されており、医薬品などの開発に役立つ基盤技術の開発、すなわち創薬に応用できる基礎研究を行うことを目的としています。毎月、基盤研懇話会が開催され、他のプロジェクトとの交流も盛んに行われています。私たちのプロジェクトは、次世代ワクチン、抗ウイルス剤開発のための基盤研究をテーマとして掲げており、その構成は三つの柱、ワクチン開発の基盤研究、応用研究そして抗ウイルス剤開発の基盤研究よりなっています。私たちは主にヘルペスウイルスを研究対象として分子生物学的手法を用いた基礎研究を行い、抗ウイルス剤やワクチン開発などに繋げて行きたいと考えています。そういった研究を行う過程においてHHV-6、HHV-7、VZVのもつウイルス学的な謎も解析したいと考えています。HHV-6、HHV-7は免疫系の細胞、特にTリンパ球で感染増殖、子孫ウイルスの形成が行われ

るという非常に興味ある特徴を示します。これらのウイルスがどうしてこのような細胞を選択して感染し、また宿主の攻撃からどのようにして逃れているのかなど、他のヘルペスウイルスとは異なった HHV-6, HHV-7 特異的な機能を捜し、さらに未知の細胞生物学的な現象の解明にも近づくことができると考えています。

以下に現在の主な研究内容を簡単に紹介させていただきます。

HHV-6, HHV-7 の宿主細胞へのエントリー過程に関する研究

HHV-6 は、免疫不全状態で再活性化され、様々な臓器での疾患の関与が示唆されています。HHV-6B は突発性発疹を引き起こしますが、HHV-6A は AIDS 患者より分離されましたが、現在までのところその病態は不明です。両バリエーション間の塩基配列の相同性は約 95% であるのに、その細胞向性には違いが認められ大変興味深いところです。私たちは、HHV-6A の宿主レセプター、ヒト CD46 に結合するウイルス側リガンドがエンベロープ糖タンパクである gH/gL/gQ1/gQ2 複合体であることを見いだしました (Mori et al. J.Virol, 2003)。エントリー過程のより詳細なメカニズムの解明のため、現在、直接 CD46 に結合するウイルス側因子の同定を試みています。また、HHV-6B は HHV-6A と同じようにはヒト CD46 を使用していないことが判明し (Mori et al. J.Virol, 2004)、HHV-6B 特異的なレセプターの存在が示唆されました。そこで、HHV-6B 特異的に働く宿主側因子 (レセプター) およびウイルス因子の同定を試みています。同じく、 β ヘルペスウイルスに属する HHV-7 の宿主細胞へのエントリーに関与する宿主およびウイルス因子の同定も試みています。

ヘルペスウイルスは、感染細胞内小胞でエンベロープを被るという形態をとり、ウイルス粒子が成熟していきりますが、これらの過程に関わるウイルス側、宿主側因子の同定を試みています。これらの因子は抗ウイルス剤のターゲットに成り得ると考えられます。

HHV-6, HHV-7 および VZV の組換えウイルスの作製

ウイルスがコードする遺伝子の機能解析には、遺伝子の変異あるいは欠損ウイルスの作製が必須ですが、HHV-6,

HHV-7 に関しては、T リンパ球でしか完全なウイルス粒子を作製できないという特徴のため、組換えウイルスの作製が困難であるとされていました。近年、感染細胞内での組換えウイルスの作製は可能となりましたが、リンパ球であるため、純化することが困難です。そこでウイルスをクローニングできる BAC システムを用いて、ウイルスのクローニングを試みています。VZV に関してはコスミドの系が確立されていますが、我々は、VZV 全ゲノムの BAC ベクターへのクローニングを行い、VZV-BAC からのウイルス粒子の再構築に成功しました (Nagaike et al, Vaccine, 2004,)。このシステムを用いて現在遺伝子欠損ウイルスを作製し、その遺伝子の機能解析を試みています。

ヘルペスウイルスを用いたワクチン開発の応用研究

新興再興感染症の発症を予防するためには既存のワクチンに加え、より効果的な新たなワクチンの開発が必要であると考えられます。

私たちは、弱毒水痘生ワクチンを保持しており、この弱毒ウイルスをベースにして、外来遺伝子を組み込んだ新たな組換えウイルスを作製し、新世代のワクチン開発に繋がりたいと考えています。また HHV-6, HHV-7 が T リンパ球で増殖できるという特徴を利用し、リンパ球系で、強力に作用するプロモーターを見だし、DNA ワクチンあるいは組換え生ワクチンに応用できると考えています。

おわりに

過去現在に渡る出会いを大切にこれらも新たなわくわくするような発見を求めて研究に頑張っていきたいと思えます。基盤研感染制御プロジェクトは、平成 18 年度より、大阪大学大学院医学系研究科の連携大学院となります。私たちの研究室に興味を持ち、一緒に研究したいと思われる方はいつでも見学にいらしてください。

最後にこれまでお世話になった諸先生にこの場をお借りしてお礼申し上げますと共に今後ともご指導ご鞭撻よろしくお願ひ申し上げます。また、研究室立ち上げに際し、ご尽力頂いた感染制御プロジェクトのメンバーに感謝致します。