

教室紹介

北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンター 分子病態・診断部門

澤 洋文

〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目

電話: 011-706-5218

E-mail: h-sawa@czc.hokudai.ac.jp

1. 人獣共通感染症リサーチセンターについて

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンターは、平成17年4月1日に新設された研究組織で、国際疫学部門（鈴木定彦、高田礼人、伊藤公人）、バイオリソース部門（宮崎忠昭、岩井淳）、国際協力・教育部門（杉本千尋、梶野喜一、中村一郎）、そして分子病態・診断部門（澤洋文、木村享史）の4部門より構成されています。センター長には喜田宏教授が就任しております。喜田教授は、北海道大学獣医学研究科で長年インフルエンザウイルスの生態学的研究に取り組み続けてきました。現在、センターの研究棟は建設中のため、各研究室はそれぞれ北海道大学の先端科学技術共同研究センターや医学研究科等の施設を使用しています。新しい研究棟は平成18年に竣工予定で、中型動物（羊、豚）・鳥類・野生動物への感染実験に対応する高度封じ込め施設（P3レベル）を核としています。

人獣共通感染症リサーチセンターは、人獣共通感染症を克服することを目的としており、以下の4項目をその目標として掲げています。(i) 国際的な感染症のグローバルサーベイランスを展開する、(ii) 調査で分離される微生物と遺伝子のライブラリーを構築する、(iii) 人獣共通感染症に対する「先回り予防戦略」を策定する、(iv) 人獣共通感染症対策専門家を養成する。これらの目標を達成するため、センターには獣医学・医学・工学の3分野から11人の研究者が召集されました。各々の専門分野は、ウイルス学・細菌学・寄生虫学・フィールドワーク・免疫学・病理学・計算機科学と多岐にわたっています。

2. これまでの研究について

初めに私の略歴を記します。昭和61年に北海道大学医学部医学科を卒業。平成2年に北海道大学大学院医学研究科内科系専門博士課程を修了、医学博士を修得。その後臨床研修に従事。そして平成3年から3年間アメリカのミズーリ州セントルイスのワシントン大学に留学をしました。留学先では様々な分野の研究者の方々と知り合うことができました。また現在もその交流は続いています。帰国後の一時期は、臨床研修および研究を行っていました。そして平成9年、北海道大学医学研究科分子細胞病理学分野の長

嶋和郎教授の研究室に所属し、本年の3月に至るまでの6年間、Polyomavirusに属するJC virus (JCV)の研究に携わってきました。

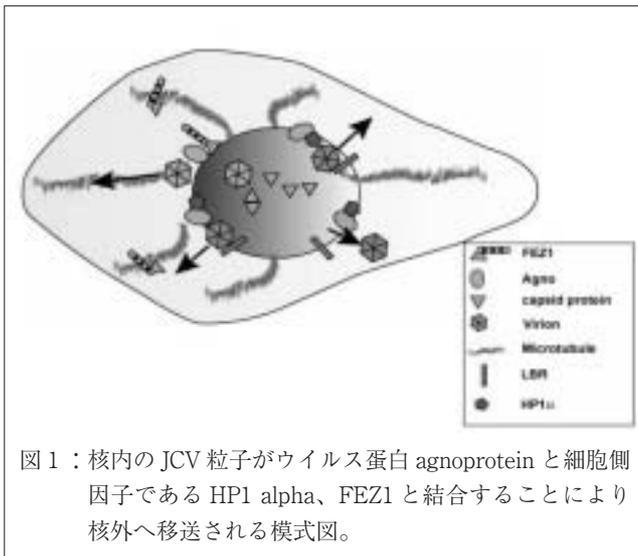
JCVは進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)の原因ウイルスです。PMLは免疫不全状態を契機として発症する致死性の脱髄性疾患で、近年 Human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1)による Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)患者の増加や臓器移植後の免疫抑制療法の進歩に伴い、患者の発生数が増加しています。長嶋先生は昭和56年にJCV Tokyo-1株を分離して以来 (Acta Pathol Jpn 31, 953, 1981)、多くの教え子と共に研究を続けてこられました。

私は、平成9年にJCVの研究に参加して以来現在まで、JCVと宿主細胞との相互作用に焦点を当て、分子細胞病理の教室の方々と一緒に研究を行ってきました。まず、私はJCV受容体について興味を持ち、JCV外殻タンパク質VP1を用いた virus-like particle を利用したイムノスクリーニング系を開発し宿主細胞の膜分画に対する抗体からウイルス感染中和能を有する抗体を単離いたしました (Biochem Biophys Res Commun 327, 2422005)。さらに、JCVとJCV受容体の結合には糖鎖を有する糖タンパク質および糖脂質が重要であることを見いだしました (Virology 286, 100, 3, 2001 & J Virol 76, 12992, 2002)。

次いで、興味は細胞の中へと広がりJCVの核内移行について *in vitro* transport assay 等を用いて検討いたしました。その結果JCVのカプシドは importin と結合し、nuclear pore complex を介して粒子のまま核内に移行していることを明らかにしました (J Biol Chem 279, 27735, 2004)。

また、近年目覚ましい発展を遂げた分子生物学の手法を用いてJCVのウイルスタンパク質の機能解析も積極的に行ってきました。特に、その機能について全く研究が進んでいなかった agnoprotein に注目し、agnoprotein が宿主タンパク質と相互作用しJCV粒子の細胞内輸送を制御していることを明らかにしました (EMBO Rep 6, 452, 2005 & J Biol Chem 280, 24948, 2005)。この研究は、Nature Reviews Microbiology 3: 450, 2005 に Research Highlights として紹介されました (図1)。

さらに、決定的な治療法が存在しないJCV感染症に対する新たな治療戦略の開発も私の研究テーマの1つです。現在はまだ *in vitro* の知見のみですが、JCVタンパク質の agnoprotein およびVP1に対する siRNA によりJCV感染を抑制することに成功しました (J Virol 78, 7270, 2004)。これらの結果をふまえて、今後はさらに詳細にJCVと宿主細胞の相互作用、特にJCVの細胞内輸送および種特異性を



規定しているであろう核内の転写/複製調節因子について研究を進めていきたいと考えております。

また、国内外の様々な施設と共同研究を行っていますが、その内容はウイルス学に限りません。細胞生物学であれ病理組織学であれ、私たちの持っている知識とテクニックで対応できることであれば、どんな分野の研究にも果敢にチャレンジしてきたつもりです。つまみ食いの研究と揶揄されるかもしれませんが、このような他分野の研究者との共同研究に触発され、自身の研究が大きく躍進し、現在までの研究成果につながったと考えています。それらの研究内容については以下の site もご参照ください (<http://www.hokudai.ac.jp/veteri/coe/e/index.html>)。

北海道大学獣医学研究科比較病理学教室より着任した木村助教教授は獣医病理学の専門家であり、日本脳炎ウイルス (Arch Virol 139, 239, 1994)、シンドビスウイルス (J Virol 74, 6117, 2000 & Virology 311, 28, 2003)、兎出血熱ウイルス (J Comp Pathol 124, 134, 2001)、ウマヘルペスウイルス感染症 (J Comp Pathol 127, 118, 2002; J Comp Pathol 130, 41, 2004 & Arch Virol, in press) の実験病理学的研究を行ってきました。現在は、1) ウマヘルペスウイルス 1 型細胞内侵入機構の解明ならびに 2) 日本脳炎ウイルス感染に伴う宿主遺伝子応答の網羅的解析に従事しています。

3. 分子病態・診断部門のこれからの研究について

初めに、私の理想とする研究室のあり方について述べたいと思います。私が理想とする研究室とは、私自身が実際に実験に携わり、そして研究室のメンバー全員が充実して楽しく仕事を行うことのできる研究室です。そのためには、研究員達が互いの年齢に関係なく、自由な発想に基づく積極的なディスカッションを行うことのできる研究環境が大切です。アメリカの研究室では、ノーベル賞候補の著名な研究者と、若い研究者が first name で呼び合う自由な雰

囲気の中で、積極的にディスカッションを行う光景がよく見られます。システムや文化に違いがあるので、アメリカのやり方をそのまま日本に持ち込むことはできません。しかし、日本のシステムとの調和を図りつつ、アメリカの良い部分を取り込むことができると考えています。「研究」とは、雑誌に掲載された結果のみを意味するものではありません。ある事象に関して既知の事実に基づき仮説を組み立て、それを実証する実験を計画し実行する。そしてそこから得られた結果を解釈し次の仮説に移る。この一連の過程すべてが「研究」です。そして研究においては、若年者であろうと、年齢を重ねた著名人であろうと、研究者は等しく同じ立場にあると私は信じています。なぜなら活発な研究活動に存在するのは、科学的な事実と、それを正しく解釈する判断力、そして事実を実証する実験を組み立てる構成力だけだからです。

Science とは、それを知れば知るほど果てしなく新たな疑問が増えていくものです。そうした疑問の究明に向け、研究者は日々の勉学に努めなければなりません。これは私自身への訓戒でもあります。また研究というのは、ひとつひとつの step は地味で単調なものです。それゆえにコンスタントな努力が必要なものです。研究生活における今の私の喜びは、仲間の頑張っている姿を見ることと、彼らと腹藏ない scientific なディスカッションを交わすことです。そして、これらが私の constant な努力を支えてくれる活力の源であるのです。私達の研究室では、今後も仲間同士のチームワークを大事にし、楽しく仕事を行い、面白い現象を探求し、互いに切磋琢磨し続けたいと考えています。そのためにも年功序列などの形式に囚われることなく、純粹に scientific な探求と、活発なディスカッションとを可能にする研究環境の醸成と提供に、私自身が責任を持って努めていく所存です。

次に、今後の研究内容に関して述べていきたいと思えます。前述したように私たちはこれまでにウイルスと宿主細胞の関係について研究を行ってきました。ウイルス学と一口にいっても、その対象や研究手法は多岐にわたります。私の興味は一貫して「ウイルス感染」という事象にあり、私はこれを分子生物学や細胞生物学、及び生化学的手法を用いて研究してきました。またこれからもそうしていきたいと考えています。ウイルスは細胞にとって全くの異物ですが、この異物を起点にして細胞を眺めると実に様々な事が見えてきます。一般にある二者の相互関係に焦点をあてた場合、一方に対する造詣が深まると、それと同時に対峙する他方への造詣も深まるでしょう。「ウイルス感染」というのは、言わばウイルスと宿主細胞との相互関係です。その意味では、私の研究分野はウイルス学ですが、ウイルス感染という事象を扱う細胞生物学とも言えます。

今後、私達はこれまで行ってきたウイルスの研究に加え、人獣共通感染症の制圧に向けて新たな研究分野に着手

しようとしています。現在、分子生物学的手法・細胞生物学的手法を用いて、フラビウウイルスのウイルス蛋白質の機能を解析することにより、その病原性の分子機序を解明し、その基礎的事実に基づき神経向性ウイルス感染症の予防法と治療法を開発することを考えています。

研究室の構成メンバーは現在のところ澤，木村の2名ですが、研究室には獣医学研究科の大学院生や学部学生等が出入りし、少人数ながらアットホームな雰囲気の研究を進めています。

4. 最後に

リサーチセンターは各部門が分かれて研究を行っていますが、人獣共通感染症の制圧という大きな目標の達成に向けて一つの有機体として機能することを目指しています。今は、各部門の研究成果を生かし、目標達成に向けたより効果的で統合的な研究のあり方を模索している段階です。この文章を読み、もし私達の研究に興味関心を持たれた学生、研究者の方がいましたら、どうぞいつでも御連絡下さい。

札幌は最果ての地だという印象を持つ方がいらっしゃるかもしれませんが、しかし、実際は非常に魅力ある住みよい

街なのです。「他の土地には住めない」と言う札幌市民も少なくありません。魅力の1つに、住環境の良さあげられます。住環境が都会に比べて整っており、住居と職場の距離が近く、職場までの通勤時間が短くて済みます。これはかなり重要な利点でしょう。例えば、札幌に引っ越して2時間だった通勤時間が30分に短縮されたとします。すると、1年では23日間分も時間が短縮されたことになるのです。また、札幌は文化振興にも力を入れており、美術館やサッカー競技場など種々の施設も充実しています。若者文化も活気があり、全国区になりつつある人気のTV番組「水曜どうでしょう」発祥の地でもあります。食文化の豊かさは言うまでもないでしょう。現在ブームになっているジンギスカン、スープカレー、ラーメン。農作物では、ジャガイモ、とうきび、玉葱、アスパラガス、メロン、葡萄。海産物では、蟹、海栗、鮑、牡蠣、秋刀魚、シャコ、鮭、イクラ。豊かな海と大地に恵まれた北海道ならではの。また札幌は人口190万の都市でありながら、自然環境にも恵まれています。車で30分も走れば海岸やキャンプ場、スキー場などのレジャー施設にアクセスすることができます。もし札幌に興味があったなら、ぜひ一度足を運んでみてはいかがでしょうか。