

教室紹介

東京大学医科学研究所感染症国際研究センター
感染制御部門ウイルス学分野

川口 寧

〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1

TEL: 03-6409-2070

FAX: 03-6409-2072

E-MAIL: ykawagu@ims.u-tokyo.ac.jp

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/Kawaguchi-lab/>
[KawaguchiLabTop.html](#)

感染症国際研究センターは、感染症に対する先端的な医学・生物学研究と人材養成の拠点形成を目的とし、平成17年度から東京大学医科学研究所（医科研）と大阪大学微生物病研究所に共同で設置されました。センターは、2つの研究部門（高病原性感染症研究部門、感染制御部門）と病原微生物資源室から構成されており、医科研のセンター長は河岡義裕教授です。感染制御部門には、さらに、微生物学分野、細菌学分野、ウイルス学分野があり、それぞれの分野に専任の教授または助教授が配属され、独立した研究室を主催しています。私は、2005年7月に感染制御部門・ウイルス学分野に独立助教授として赴任いたしました。

私はまだ30歳代後半と若輩者ですが、年の割には多くの研究室を経験しているかもしれません。私は1989年に東京大学農学部獣医学科獣医微生物学教室に学部4年生で配属されたのを機にウイルス研究を始めました。学部および大学院の学生時代は現・内閣府食品安全委員・見上 彪・東京大学名誉教授のもとで、ネコ由来の免疫不全ウイルスおよびヘルペスウイルスの研究を行いました。大学院を修了した後は、最前線のウイルス研究を体験したいという理由から、1995年6月よりヘルペスウイルス研究の世界的権威であるシカゴ大学・Bernard Roizman教授のもとに留学しました。シカゴ大学では、ヘルペスウイルスのプロトタイプである単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus: HSV）を研究対象とし、「HSVのウイルス因子がどの宿主細胞因子と相互作用し、如何に宿主細胞機構を制御するか」というテーマに取り組みました。その後、故・平井莞二教授に声をかけていただき、1997年10月に東京医科歯科大学・難治疾患研究所に助手として赴任しました。帰国後は、HSV研究を続けつつも、研究室のメインテーマであったEBウイルス（Epstein-Barr virus: EBV）を中心に研究を進めました。培養細胞に感染させても増殖しないEBVの研究に当初は戸惑いつつも、ウイルス学とはちょっと違う腫瘍ウイルス学のおもしろさが徐々にわかってきた2000年の秋に、私を助教授にまで引き上げていただいた平井教授



感染症国際研究センター感染制御部門ウイルス学分野のメンバー
前列左より：上間，有井，大野，加藤，杉本
後列左より：福田，浅井，森本，小山，川口

が急逝されたことは非常に残念なことでした。後任として赴任なされた山梨裕司教授は、新進気鋭のシグナル伝達分野の研究者です。山梨教授のサイエンスに対する考えや姿勢は、ウイルス学分野の研究室にしか所属したことがなかった私にとって新鮮でした。その後、2002年11月に名古屋大学医学部の西山幸廣教授に声をかけていただき、名古屋大学に助教授として赴任しました。山梨教授、西山教授の下では、両教授のご厚意で何人かの学生をつけていただき、HSV研究とEBV研究を並行して行うことができました。この様な5人の高名な先生方の下での様々な経験は、医科研赴任後の研究室の立ち上げやその後の運営に大変役立ったことは言うまでもありません。

前置きがちょっと長くなりましたが、本題の研究室紹介に移ります。感染症国際センターは新設のセンターでありますので、実験台や机がない空っぽの研究室に必要なものを一から全て揃えなければなりません。これは大変である反面、自分の思うように研究室をレイアウトでき、限られたスペースを有効利用できるという利点があったように思います。また、センター長の河岡教授をはじめとするセンターの諸先生方のご配慮で、研究室立ち上げの費用をセンターが一部援助していただいたことに加え、西山教授のご厚意で前任地の名古屋大学の備品を移管することができ、大変助かりました。そして何よりも心強かったのは、名古屋大学で私と共に研究をすすめていた5人の大学院生（大野剛史君、加藤哲久君、浅井理沙さん、杉本研君、森本智美さん）が私と一緒に医科研に移ってくれたことです（これも西山教授のご厚情・ご理解があつてのことです）。

また、医科研の甲斐知恵子教授の研究室で学位を取得したばかりの上間匡君がポスドクとして私の赴任当初から研究室に参加してくれました。彼らの献身的な貢献により、研究室は驚くべき速さで立ち上がり、研究室の引っ越しから僅か1週間ほどで遺伝子のクローニングが可能となりました。その後、9月の終わりに小山志保子さんが事務および研究補助員として研究室に加わり、研究室として完全に動き出すことができるようになりました。また、今年度4月からは、ノースウエスタン大学のRichard Longnecker教授の研究室より福田誠君がポスドクとして加わり、さらに、私の出身研究室である東京大学獣医微生物学教室より有井潤君が大学院の学生として研究室に参加してくれることになり、研究室もにぎやかさを増してきました。

研究について

我々の研究室では、HSVとEBVという2つのヘルペスウイルスに焦点をあて、「HSVやEBVが如何に増えるのか?」といった単純ですが奥の深い命題を追求しています。また、EBVに関しては、「EBVが如何にして細胞を不死化するのか?」という点も我々の重要な研究課題です。以下に我々のこれまでの研究(私が帰国後の研究)を簡単に紹介します。

ウイルスがコードするプロテインキナーゼ (PK: protein kinase) の研究: ヘルペスウイルスはPKをコードしています。周知のように、PKによるタンパク質のリン酸化は、標的タンパク質の活性制御を司る最も一般的な修飾であり、様々な細胞機能がリン酸化によって制御されています。増殖過程の大部分を宿主細胞に依存するウイルスにとって、様々な細胞機構を制御しうるPKを保持することは好都合であると考えられます。また、ウイルスPKはウイルス特異酵素であることより、新しい抗ウイルス剤の理想的な標的であるともいえます。このように、ウイルスPKはウイルス増殖機構や抗ウイルス戦略を考える上で魅力的な研究対象です。我々は最近、従来困難とされていたHSV PK (UL13およびUs3) の試験管内アッセイ系を確立し、PKの機能発現機構解明のキーとなる「PKの基質同定」を可能としました。また、UL13 PKに関しては、UL13と宿主細胞PKであるcdc2が標的因子の同一部位をリン酸化することを明らかにしました。UL13は全てのヘルペスウイルスで保存されているPKですが、HSV以外のヘルペスウイルスがコードするUL13ホモログも標的因子のcdc2認識部位をリン酸化していました。つまり、ヘルペスウイルスが普遍的に保持しているPKの存在意義が宿主細胞PK cdc2の模倣であることが明らかになりました。本知見は、我々以外の複数の研究グループによっても確認され、我々が確立した概念に基づく新たな知見が報告されています。cdc2は、転写、翻訳、細胞骨格、核膜、クロマチンといった様々な細胞機構を制御しています。cdc2様の活性をもつ

PKをヘルペスウイルスが普遍的に保持することは、「宿主細胞機構をのっとり」というウイルスの目的遂行のためには大きなメリットがあると我々は考えております (Y. Kawaguchi et al., J. Virol. 72: 1731-1736, 1998; Y. Kawaguchi et al., J. Virol. 73: 4456-4460, 1999; K. Kato et al., J. Gen. Virol. 82: 1457-1463, 2001; Y. Kawaguchi et al., J. Virol. 77: 2359-2369, 2003; Y. Kawaguchi & K. Kato, Rev. Med. Virol. 13: 331-340, 2003; A. Kato et al., J. Virol. 79: 9325-9331, 2005; A. Kato et al., J. Virol. 80: 1476-1486, 2006)。

HSV研究をサポートする新しいテクノロジーの開発: 新しいテクノロジーが研究を進展させ、新たな展開を切り開くことがよく知られています。我々は、そんなテクノロジーの開発にも力を注いでいます。最近では、2つの新しいテクノロジーの開発に成功しています。1つは、新しいHSV改変法の確立です (感染症研究所感染病理部・佐多徹太郎部長、田中道子主任研究官との共同研究)。我々は、(i) 野生体の性状を保持した完全長の感染性HSVゲノムをBAC (bacterial artificial chromosome) にクローニングし大腸菌に保持させ、(ii) 大腸菌の遺伝学を利用してウイルスゲノムに変異を導入し、(iii) 変異ゲノムを培養細胞に導入することによって、(iv) 変異ウイルスを再構築させるHSV改変系を確立しました (M. Tanaka et al., J. Virol. 77: 1382-1391, 2003; M. Tanaka et al., Virology 341: 301-312, 2005)。このウイルス改変系は、従来法に比して、著しく簡便であるだけでなく、あらゆる遺伝子治療ベクターおよび組み換え変異ウイルスの作製に利用可能です。本系は、日本はもとより世界各国のHSV研究者、遺伝子治療の研究者に分与され、HSVの研究およびHSVベクター普及に貢献しています。2つめは、生きた感染細胞におけるウイルス因子の動態およびウイルス粒子成熟過程の可視化です。我々は、HSV粒子の各コンポーネント (カプシド、テグメント、エンベロープ) をそれぞれ異なる蛍光タンパク質で標識した組み換えウイルスを作製することにより、(i) 生きた感染細胞におけるウイルス粒子を光学顕微鏡で観察すること、(ii) 生きた感染細胞におけるウイルス粒子成熟過程の一部を可視化することに成功しています (第53回日本ウイルス学会ワークショップ発表)。本系を利用することにより、従来の電子顕微鏡による観察や固定された細胞の免疫染色では得られなかった新知見を明らかにできるものと期待しています。

EBVの研究: EBVが標的細胞であるB細胞に感染すると細胞は不死化します。その際、EBVは潜伏感染状態にあり、80以上あるウイルス因子の中で約10個の限定されたウイルス因子のみが発現します。これら潜伏関連ウイルス因子がEBVによるB細胞の不死化に中心的な役割を果たしていると考えられています。我々は、EBVがB細胞に感染した際、最初の発現するウイルス因子 (EBNA-LPおよびEBNA-2) に焦点をあてて解析することによって、ウイ

ルスによる細胞不死化の初期過程を明らかにしようと試みています。EBNA-LP と EBNA-2 は複合体を形成し、様々な癌関連細胞遺伝子やウイルス遺伝子を活性化することによって、B 細胞の不死化に大きな役割を果たしています。我々は、EBNA-2 と EBNA-LP によって引き起こされるイベントが、ウイルスおよび細胞 PK による EBNA-LP の 35 番目のセリン (Ser-35) のリン酸化、細胞内局在、タンパク質複合体形成によって制御されていることを明らかにしました。また、EBNA-LP の新規機能としてアポトーシス制御や感染細胞の免疫回避への関与を明らかにしています (Y. Kawaguchi et al., J. Virol. 74: 10104-10111, 2000; A. Yokoyama et al., J. Virol. 75: 5119-5128, 2001; A. Yokoyama et al., Virology 279: 401-413, 2001; M. Tanaka et al., J. Virol. 76: 1025-1032, 2002; K. Kato et al., J. Gen. Virol. 84: 3381-3392, 2003; M. Kanamori et al., J. Virol. 78: 3984-3993, 2004; R.

Asai et al., J. Virol. 80: 5125-5134, 2006).

はやいもので医科研に赴任して約 1 年がたとうとしています。私のような若輩者に研究室を今後きちんと運営できるのかどうかは不安ではありますが、若さ(?)を武器に学生やポスドクと共に楽しく研究を進めていきたいと思っています。また、私は東京大学新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻および東京大学医学系研究科病因病理学専攻の担当教官となっておりますので、我々の研究に興味があり共に研究をしたい方は、いつでもご連絡ください(詳しくはホームページで: www.ims.u-tokyo.ac.jp/Kawaguchi-lab/KawaguchiLabTop.html)。最後になりましたが、これまでお世話になりました諸先生方にこの場をお借りして御礼申し上げますと共に、今後ともご指導ご鞭撻をよろしくお願い申し上げます。