

教室紹介

高知大学医学部 微生物学講座

今井章介

〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮

TEL: 088-880-2321/2323 FAX: 088-880-2324

E-mail: shoimai@kochi-u.ac.jp

HP URL: http://www.kochi-ms.ac.jp/~ff_mcrbi/index.htm

教室の沿革と現状

高知大学医学部は、旧高知医科大学（1976年10月開学）と旧高知大学（高知師範学校を母体に1949年10月開学）の二つの国立大学が2003年10月に統合したことにより、誕生しました。場所は高知市の隣の南国市にあります。高知は気候が温暖で、海の幸、山の幸に恵まれ、自由奔放な風土を持った快適な環境にあります。北海道から来た私は真夏の猛暑には多少まいりましたが、今はほぼ適応しております。

私は札幌医科大学医学部を卒業し、同・小児科にいましたため、中尾 亨名誉教授（故人、第32回日本ウイルス学会総会会長）、千葉峻三名誉教授に臨床ウイルス学の薫陶を受け、その後、当時の北海道大学医学部附属癌研究施設ウイルス部門・大里外誉郎名誉教授（故人、第41回日本ウイルス学会総会会長）のもとで基礎ウイルス学、とくにEpstein-Barr virus (EBV) について学びました。結局、この癌研ウイルスでの出会いがEBVを私のライフワークと定め、小児科から足を洗う契機となりました。さぞや中尾先生、千葉先生は落胆されたことと思いますが、以後も従前同様可愛がっていただき、とても感謝しております。

1999年7月に縁あって、旧高知医科大学微生物学講座の初代教授であられた田中修二先生の後任として、北大医学部癌研ウイルス部門（現 遺伝子病制御研究所、高田賢蔵教授）から赴任しました。着任当初は教室のメンバーも少なく、また田中教授が細菌学のご専門だったため、自分の専門であるウイルス学研究的の立ち上げ、人材育成には少々時間を要しました。が、今は待望久しかったスタッフの陣容が整いました。大学院生も国費留学生を含めて10名が在籍し、Research Courseの医学部学生3名も参加して、教室のスペース確保に四苦八苦するほどになったのが嬉しい悩みです。またまた私事で恐縮なのですが、昨年の7月からは全学の総合研究センター長を仰せつかり、最近では自分自身の研究に集中できる時間の工面が難しくなったこと、抜け毛に白髪が急増しているのが嬉しくない悩みです。



写真1：共同研究者の広島大・菅井基行教授（前列右から2人目）が来高された折の歓迎会で教室員と。平成18年6月撮影。

研究テーマ

微生物学講座には大きく「EBVグループ」と「ファージグループ」の二つの研究グループがあります。各グループの主たる研究テーマは以下のようなものです。

「EBVグループ」

1. EBV 関連腫瘍の発生機構解明と新規治療法の開発研究

EBVはB、T、NKリンパ球、および一部の上皮細胞に由来するヒト癌に密接に関連しますが、T、NKリンパ球や上皮細胞を背景とするEBV発癌活性の具体的発現機構は、Bリンパ球の場合に比べて圧倒的に不明な点が多いため今日に至っています。これを明らかにすることは単にEBV発癌にとどまらず、ヒト癌の普遍的発生機序の解明、ひいてはその予防・治療法の確立にもつながると考え、独自のアプローチを採用し、研究を実施しています。EBV感染腫瘍細胞では通常、EBVゲノムはepisome（核内の染色体外環状レプリコン）として存在し、このepisome複製・維持機構に必須のEBV因子として核タンパクの1つであるEBNA1が同定されています。EBNA1がゲノム上のepisome複製開始起点oriPに結合することで、ウイルスゲノムは細胞分裂に同調して複製・維持されます。我々はEBNA1/oriPシステムに着目し、その機能阻害を目的にEBNA1の変異体を作製、これが感染腫瘍細胞からEBVゲノムを脱落させるdominant-negative体(DNE1)として働くことを示しました。例えば、DNE1を代表的EBV関連腫瘍であるパーキットリンパ腫細胞などに導入発現させると、数日でEBV陰性の細胞クローンが多数出現し、同時に悪性増殖形質も喪失します。現在、このDNE1を利用して作

出した各種 EBV 関連腫瘍のウイルス陽性/陰性細胞ペアを対象に microarray や proteome 解析を行い, EBV が細胞悪性化に果たす具体的役割を解明する共同研究が他機関との間で進行中です。また我々の DNE1 は予想以上の高効率で EBV を腫瘍細胞から駆逐するため, ユニークな EBV 特異的遺伝子治療用分子として応用できる可能性についても検討報告してきました。その最初の成果は, 米国遺伝子治療学会の機関誌である *Molecular Therapy* 誌に掲載 (Nasimuzzaman M, et al. *Mol Ther* 11:578-90, 2005) されるとともに, Chief Editor からの要望により掲載号の表紙を飾りました (写真 1)。DNE1 の作用機序の詳細や DNE1 導入のための改良アデノウイルスベクターの開発など, この治療学的方面の研究にも同時に取り組んでいます。

2. EBV 発癌膜タンパクの機能解析

膜マイクロドメインの発癌における機能解析を EBV をモデルとして行っています。この研究では Enzyme-Mediated Activation of Radical Sources (EMARS) と名付けた反応に基づく, 新規の細胞膜上分子間相互作用の生化学的可視化法の開発に成功し (投稿中, 特許出願) たことにより, 本法を用いて LMP1, LMP2A などの発癌膜タンパクの機能解析を「正常 lipid raft の攪乱」という観点から実施しています。この研究は, 今井が分担グループリーダー (ウイルス担当) を務める科学技術振興機構の CREST 採択事業としても行われているものです。

以上が「がん制圧」研究の一環として当講座で進めている主な研究の概要ですが, 他にも EBV 腫瘍に対する新規のペプチドワクチンの開発研究などにも着手しています。

「ファージグループ」

当講座は, ウイルス学とともに細菌学についても学部教育を担当せねばならない事情もあって, 細菌学および細菌特異的ウイルスであるバクテリオファージ (ファージ) に関しても研究を行っています。

1. ファージの溶菌活性を利用する難治性細菌感染症治療法の開発研究

周知のようにファージは細菌特異的に感染し, 破壊するウイルスで, 我々はこれを細菌感染症の治療に応用しようと研究を重ねています。近年, 多剤耐性化が進んでいる黄色ブドウ球菌をはじめ, 緑膿菌, 腸球菌, 大腸菌, セラチア菌といった抗生物質で制御困難な難治性細菌感染症が深刻化しています。本研究はそのような病原細菌に対する, 抗生物質に依存しない新しい治療法・除菌法として, 現在世界的にも注目されているファージ療法 (Phage Therapy) の開発を目指すものです。具体的には各種病原細菌に対する治療用ファージ・バンクの構築, 治療用遺伝子改変ファージの作製, ファージ由来溶菌酵素のクローニングと精製, およびそれらの至適投与法の検討などです。ファージグル

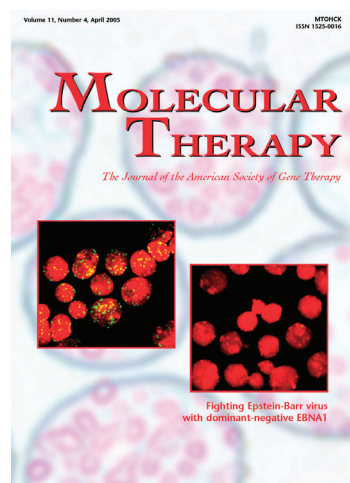


写真 2: *Molecular Therapy* 誌に掲載された論文の図が同号の cover に採用され, Chief Editor が “Fighting Epstein-Barr virus with dominant-negative EBNA1” なるサブタイトルを付してくれた。

ープのこれまでの研究成果は, *J Infect Dis*, *Antimicrob Agent Chemother* といった一流誌に掲載され, *Nature Rev/Drug Discovery* (2:489-97, 2003), またこれらの成果は *Nature Rev/Microbiol* (2:166-73, 2004) にも引用されており, 国内外からの総説執筆や講演依頼も多いなど, 我国唯一のファージ療法研究機関として認知されつつあります。この研究やそこから派生した新研究が高知大学の文部科学省特別教育研究経費, 科学技術振興機構の育成事業に採択されたことは大変喜ばしいことです。9 月にはファージの最新研究に関するシンポジウム (阪大蛋白研主催) が開かれ, 我々も招請されましたが, あらためてファージの奥の深さを感じました。ファージは地球上で最も豊富に存在する微生物とされており, したがって未知の天然抗菌リソースとして極めて有用かつ多彩である可能性が高いことから, これを利用しない手はないと考えています。ファージは抗生物質に比べても多くの医学的利点を持っています。つい最近も, 米国 FDA が *Listeria monocytogenes* 感染症に対する予防薬として, ヒトへの使用 (食品添加物) を認可したというニュースも我国でのファージ療法の臨床使用に向けた追い風になればと大いに期待しているところです。

2. ファージの分子遺伝学的研究

ファージ系統進化と生態の自然史に関する研究で, 他の菌種に由来するファージでありながら, 大腸菌ファージ T4 と極めて近縁なファージとして世界ではじめて我々の研究室で分離・報告した *Vibrio* ファージ群 (KVP シリーズ) は, 貴重な研究材料として各国から分与の要望が多く, 実際, 米国研究機関との共同研究成果が *Nucleic Acids Res* などに掲載されるなど, 地道ながら確実な研究活動が展開されています。

教室のポリシーと宣伝

我々は、「臨床に役立つことを見据えた基礎研究」を教室運営のポリシーとしています。したがって、自分の殻に閉じこもった基礎研究だけに没頭するのではなく、多くの臨床教室、基礎教室あるいは他学部や学外との共同研究を積極的に推進しています。医科学修士課程も立ち上がり、他学部出身者にも生命科学研究への門戸が開かれています。幸い、大学院医学系研究科は博士課程、修士課程ともに、それぞれの定員である30名、15名を大幅に上回る120～150%の充足率を維持しており、当講座にも多くの医学部以外の出身の院生がいます。また現在、全国初の文理統合

型大学院大学への改組・設置案が文科省に上呈される予定で、これが実現すれば一層の大学院カリキュラムの充実が図られるとの期待が寄せられています。

先述しましたように、私は7年前に北海道から異動してきましたが、高知は食べ物が北海道に劣らず新鮮で美味しく、違和感なく馴染むことができました。クエ、アコウ、メヒカリ、伊勢エビなどなど美味しい海産物は枚挙にいとまはありませんが、とくに高知の鰹のタタキは他で食べるタタキとは全く別物です。本来の食し方である「塩タタキ」を本場で味わいがてら、微生物学に関心のある方は遠慮なくご来訪下さい（写真2）。