

## 教室紹介

神戸大学大学院医学研究科微生物学分野  
堀田博

〒 650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1

TEL: 078-382-5500 FAX: 078-382-5519

E-mail: hotta@kobe-u.ac.jp

home page

<http://www.med.kobe-u.ac.jp/micro/index.htm>

### はじめに

六甲山系の山々と国際貿易港・神戸港に囲まれた「みなとまち神戸」。神戸大学医学部は神戸市中央区の楠町にキャンパスを構え、徒歩数分に最寄り駅が4つ（JR神戸駅、高速神戸駅、地下鉄大倉山駅、神鉄湊川駅）の、交通の便に非常に恵まれた場所にあります。大学の周囲には「楠公（なんこう）さん」として親しまれる湊川神社、大倉山公園、神戸文化ホール、神戸市立中央図書館があり、勉学と生活に快適な環境を与えています。そんな環境の中、およそ20名の教室員が日々、研究に励んでいます。

### 教室の沿革と現状

本分野の歴史は昭和19年、兵庫県立医学専門学校に開設された「細菌学教室」に遡ります。初代・田部井和教授から現在までに堀田進教授（1957-1982）、本間守男教授（1983-1994）、そして現在は堀田博教授が1994年より研究室を主宰しています。教授以下、准教授・勝二郁夫、助教・足達哲也、助教・井出良浩、学術研究員 Deng Lin、技術特別職員・鉢田和代がスタッフとして研究と教育に尽力しています。

本研究室では大学院医学研究科医科学専攻（博士）、バイオメディカルサイエンス専攻（修士）および医学部学士入学生を受け入れており、医学部はもとより、歯学、獣医学、薬学、理学、農学、工学から広く生命科学を志す学生を募集しています。また、国際色豊かな神戸の地を反映して、中国、エジプト、タイ、インドネシアなど様々な国々から留学生を受け入れており、留学生も大歓迎しています。

多くの志の高い若き研究者に門を叩いてもらうため、本研究分野での研究内容を紹介させていただきます。

### 研究内容

#### 1. C型肝炎ウイルス（HCV）に関する研究

HCVは長期持続感染の後、肝硬変、肝細胞癌などの重篤な疾患を引き起こすプラス一本鎖のRNAウイルスです。HCV感染者は全世界に2億人、日本に200万人いると推定されており、その対策は急務と考えられます。HCV感染に



教室員で花見。（平成20年4月）

より引き起こされる病態は肝だけでなく、糖代謝異常、脂質代謝異常、原発性クリオグロブリン血症、扁平苔癬などの多彩な肝外病変を引き起こすことが知られています。しかし、その病原性発現機構は必ずしも明らかではありません。私たちは近年、開発されたHCV産生系を用いて、ウイルスの感染増殖機構と病原性発現機構の解析を進めています。

#### 1) HCV感染増殖機構に関する研究

HCV J6/JFH1株とHuh-7.5細胞によるHCV産生系を用いて、親株より100倍効率よく増殖する適合変異株を分離しました。遺伝子変異はウイルスゲノム全体にわたって存在しており、適合変異株と親株を詳細に比較することにより、HCVの感染増殖機構を解明していきたいと考えています。また、HCV core蛋白が細胞内のユビキチン・リガーゼE6APでユビキチン化され、分解されることがウイルス産生に影響すること（Shirakura et al., J Virol, 2007）を報告しています。現在、E6APによるウイルス産生制御について更に研究を進めています。

#### 2) HCVの病原性発現機構に関する研究

HCVは長期間の持続感染の後、高率に肝細胞癌を引き起こします。HCVによる発癌機構を明らかにするために、HCV感染に伴う細胞障害、アポトーシス制御、細胞周期制御、シグナル伝達制御について解析を進めています。HCV NS3がp53と会合し、p53の機能を抑制すること（Deng et al., J Gen Virol, 2006）、HCV NS4Aがミトコンドリアに集積し、アポトーシスを誘導すること（Nomura-Takigawa et

al., J Gen Virol, 2006), HCV NS5A が Syk キナーゼと結合し, その機能を抑制すること (Inubushi, et al., J Gen Virol, 2008) などを報告してきました. HCV による糖代謝異常の分子機序やリンパ球系での増殖機序の解析 (Murakami et al., J Gen Virol, in press) なども行っています. 現在は, HCV 蛋白と会合する新規宿主因子を Yeast two hybrid 法やタンデムアフィニティ精製+質量分析法で同定し, ウィルス蛋白と宿主蛋白の相互作用を介した病原性発現機構を解析しています.

### 3) HCV のインターフェロン感受性/抵抗性に関する研究

インターフェロン+リバビリン療法が C 型肝炎の第一選択薬ですが, HCV の株により治療への感受性が異なることが知られています. 私たちはインターフェロン+リバビリン療法への感受性を決定するウイルス側および宿主側の要因を解析する中で, HCV NS5A の IRRDR 領域が治療感受性と深く相関することを見出しました (El-Shamy et al., Microbiol Immunol, 2007; El-Shamy et al., Hepatology, in press). この研究を通して, 治療効果をより増強する方法の開発を目指しています.

### 4) HCV の分子疫学研究

HCV は少なくとも 6 種類の遺伝子型に分けられ (タイプ 1 ~ タイプ 6), それぞれはさらに数種類ずつのサブタイプ (HCV-1a ~ HCV-1c, HCV-2a ~ HCV-2f 等) に分けられます. HCV サブタイプは地球レベルでの地域偏在性を示

します. この研究では, わが国をはじめとしてアジア諸国での種々の患者グループにおける HCV について分子疫学の観点から解析しています. この研究を通して, タイやインドネシアにおいて特有の新しいサブタイプの HCV を複数種類見い出してきました (Lu et al., J Gen Virol, 2007). このような HCV の多様性に関する情報は, HCV の肝病原性や癌原性の解析あるいはワクチンの開発等において重要なものと考えています.

### 2. 麻疹ウイルス/SSPE ウィルスの病原性発現の分子機序に関する研究

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) は, 麻疹ウイルスが変異し脳内に持続感染して起こりますが, その分子機序の詳細はまだ明らかではありません. 私たちは近年, 発症初期患者からの新鮮分離株である SSPE Kobe-1 株を分離し, 塩基配列を決定しました (Hotta et al., Microbiol Immunol, 2006). また, siRNA による SSPE 治療の可能性についても報告しました (Otaki et al., Antiviral Res, 2006). SSPE Kobe-1 株のウイルス学的性質とゲノム構造の詳細を明らかにすることにより, SSPE の有効な治療法の開発を目指しています.

私たちと一緒に研究してくれる若き研究者を広く募集していますので, 興味のある方はお気軽にご連絡ください. お待ちしています.

(文責: 勝二郁夫)