

## 教室紹介

### 熊本大学大学院医学薬学研究部微生物学分野 赤池孝章

〒 860-8556 熊本市本荘 1-1-1

Tel: 096-373-5320, Fax: 096-362-8362

E-mail: takakaik@gpo.kumamoto-u.ac.jp

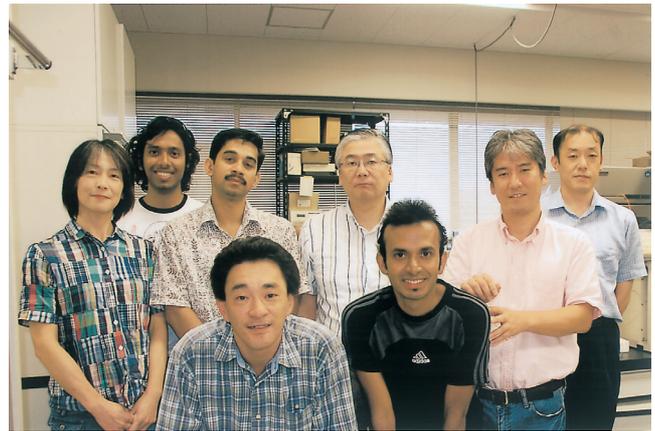
Home page: <http://kumadai-bisei.com/>

#### はじめに

阿蘇山に源流を発する清流「白川」をはさんで熊本市の中心部に隣接する本荘地区にキャンパスならびに附属病院を構える熊本大学医学部は、江戸時代中期に設立された肥後藩医師養成所「医学寮再春館」の流れを汲んだ大変歴史ある大学（部局）です。十数年前に始まった現地再開発計画もいよいよ終盤を迎え、ここ数年で医学総合研究棟、附属病院中央診療棟に加え、本年度は医学教育図書棟も完成し、施設・設備の面で大変恵まれた教育・研究環境が整いつつあります。そんな環境の中、赤池孝章教授以下、澤智裕准教授、岡本竜哉助教、藤井重元助教、A. K. Ahtesham 大学院生、S. Khan 大学院生をメンバーとして、日々研究に励んでいます。

#### 教室の沿革と現状

熊本の医学教育の原点は、1756年に肥後藩主細川重賢により設立された「医学寮再春館」にあると言われています。さらに、1870年（明治3年）に設置された熊本藩「古城医学校」では、わが国の細菌学の父として知られる北里柴三郎が、医学生としてオランダ人医師マンズフェルトに師事しました。微生物学教室は、熊本大学医学部の前身である私立熊本医学校が医学専門学校に認可された直後の1907年（明治40年）に開設されました。中島秀一初代教授の就任以来、大田原豊一第2代教授（県立熊本医科大学）、六反田藤吉第3代教授（国立熊本大学医学部）、日沼頼夫第4代教授（国立熊本大学医学部）、前田浩第5代教授（国立大学法人に移行）、現職の赤池孝章第6代教授（熊本大学大学院医学薬学研究部微生物学分野）と引き継がれ、今日まで100年をこえる歴史があります。これまで当教室から、我が国は言うに及ばず、世界の感染症学をリードする数多くの研究者と教育者を輩出してきました。この様な輝かしい伝統を継承し、2005年（平成17年度）からは赤池孝章教授主宰の研究教育体制のもと、感染症やがんの分子病態解析と診断・治療に関する研究、また、優れた人材育成に向けた学部・大学院教育に取り組んでいます。志の高い若き研究者に門を叩いて頂くことを期待して、私たちの研究内容を紹介いたします。



研究室の主力メンバー（2008年8月）

#### 研究内容

##### 1. 感染症における一酸化窒素・活性酸素の役割

###### (1) 一酸化窒素と活性酸素のシグナル伝達機能

一酸化窒素（NO）は、窒素原子と酸素原子がそれぞれ一つずつ結合した単純な構造の分子です。生体内で生成したNOは、可溶性グアニル酸シクラーゼに結合してグアノシン3リン酸（GTP）からグアノシン3',5'環状1リン酸（cGMP）を生成します。このcGMPが2次メッセンジャーとなって、多彩なシグナル伝達機能を発揮しています。私たちは、感染症や炎症病態におけるNOや活性酸素種（reactive oxygen species, ROS）の働きについて、特にNOとROSにより生じる活性酸化窒素種による生体分子のニトロ化反応に着目して解析を進めてまいりました。最近私たちは、cGMPがNOとROSによりニトロ化された新規環状ヌクレオチド8-ニトロcGMPの細胞内生成を世界に先駆けて発見しました。さらに、この8-ニトロcGMPの性質を調べていくと、元のcGMPには見られないユニークな特性があることが分かってきました。なかでも特筆すべきは、8-ニトロcGMPがタンパク質のシステイン残基のSH基と反応して、cGMP構造をタンパク質に付加するということです。私たちは、この新しいタンパク質翻訳後修飾を、タンパク質S-グアニル化（protein S-guanylation）と名付けました（Sawa et al. *Nature Chem Biol*, 2007）。細胞内には、反応性の高いシステイン残基を有し、NOやROSのセンサー分子として機能しているタンパク質の存在が知られています。私たちは、8-ニトロcGMPによるセンサータンパク質のS-グアニル化が、酸化ストレス応答シグナルとして機能していることを、各種培養細胞を用いた解析、さらにサルモネラ感染マウスモデルや、次項に述

べるインフルエンザウイルス感染モデルなどの解析を通して明らかにしつつあります。現在、プロテオミクスなどの様々なアプローチを駆使して、S-グアニル化の標的となるタンパク質の同定や、脱S-グアニル化反応を触媒する酵素の探索などを進めています。

## (2) インフルエンザウイルス肺炎の分子病態論

私たちは、インフルエンザウイルス感染病態におけるNOとROSの役割について、永年解析を行ってきました。ヒトにおけるインフルエンザウイルスの感染は、通常は上気道粘膜にとどまり、肺炎に至ることはまれですが、マウスに馴化させたヒト由来のウイルス株をマウスに吸入感染させると、感染は下気道までおよび、劇症肺炎を呈します。その病理組織像は、急性期には、広範な肺胞・気道上皮傷害と炎症細胞浸潤、および肺水腫を呈し、その後は線維増殖性変化を来すことから、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の動物モデルとして研究に用いることができます。このインフルエンザウイルス肺炎モデルの解析を通じて、1) 感染に伴ってNOとROSが、それぞれ誘導型NO合成酵素 (iNOS) とキサンチンオキシターゼの誘導を介して過剰に産生されること、2) 過剰に産生されたNOとROSは、抗ウイルス作用を発揮することなく、3) むしろ宿主の細胞や肺組織を傷害し、肺炎病態を悪化させること、4) NOやROSの産生を阻害すると病態が改善すること、さらに、5) NOやROSはウイルスの遺伝子変異を促進すること、などを明らかにしました (Yoshitake et al. *J Virol*, 2004; Akaike et al. *PNAS*, 2003; Akaike et al. *PNAS*, 1996; Akaike et al. *J Clin Invest*, 1990; Oda et al. *Science*, 1989)。しかしながら最近、NOとROSには、このような生体損傷因子としての側面のみでなく、上述したように酸化ストレス応答シグナルとして生体防御機能を発揮することが分かってきました。実際、ウイルス感染肺において、iNOS誘導に伴う8-ニトロcGMPの生成とタンパク質S-グアニル化がおこっていること、その結果、酸化ストレス応答タンパク質であるヘムオキシゲナーゼ-1が誘導されることを明らかにしました。現在、8-ニトロcGMPをシグナル分子とする酸化ストレス応答の分子メカニズムと、肺炎・ARDS病態における意義について研究を展開しています。最近、高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒト感染に伴う致死性ARDSが世界的な問題となっています。その病態解明と新規治療法の開発は急務であり、本モデルは当該研究においても有用であると思われます。

## 2. ヘリコバクターによる新興感染症の分子疫学・病態解明

ヘリコバクター・シネディ (*Helicobacter cinaedi*) は、1984年に初めてヒトから分離同定された新興感染症菌です。ヒト以外にイヌやハムスターなどの動物からも分離される人畜共通感染症菌でもあります。これまでの報告は、AIDS



再開発のすすむ医学部キャンパス

など免疫不全状態下における日和見感染症が主でした。2004～2005年にかけて、手術後の患者に敗血症を伴う蜂窩織炎が連続して発症する事例があり、*H. cinaedi*が原因菌であることを私たちは明らかにしました (Kitamura et al. *J Clin Microbiol*, 2007)。これまで免疫能が正常な患者における本菌感染事例はほとんど報告がありませんでした。その理由として、本菌は培養効率が悪いため診療の場で見逃されてきた可能性があげられます。そこで私たちは、本菌の主要抗原タンパク質をクローニングし、作成した組換えタンパク質を抗原とした血清診断法を確立しました (Iwashita et al. *Clin Vaccine Immunol*, 2008)。最近、自己免疫疾患、動脈硬化症、心臓疾患といった様々な病態と*H. pylori*感染との関連が示唆されています。興味深いことに、私たちが同定した*H. cinaedi*主要抗原タンパク質は*H. pylori*の抗原タンパク質と相同性を有し、免疫的にも交差反応を示すことが分かりました。また、感染部位が胃粘膜に局限している*H. pylori*に比べ、本菌は血管侵襲性が強く、菌血症を介して全身に感染がおよぶ可能性があり、これまで*H. pylori*との関連が示唆されている多彩な非消化器系疾患の病態に、実際には*H. cinaedi*感染が関わっているのではないかと考えています。私たちは、*H. cinaedi*血清診断法を用いて、様々な疾患群と本菌感染との因果関係を解析すると同時に、感染動物モデルを作成し、*H. cinaedi*感染症および関連疾患の病態解明に取り組んでいます。

## 3. 慢性感染・炎症と発がんとの関わりについての研究

*H. pylori*感染と胃がん、ウイルス性慢性肝炎と肝細胞がん、さらに特発性肺線維症 (IPF) と肺がんなど、慢性炎症と発がんとの因果関係を示唆する疫学的事実が数多く報告されています。私たちは、NOやROSによる核酸塩基グアノシンのニトロ化反応に焦点をあて、解析を行っています。IPFおよび肺がんの組織を、抗8-ニトログアノシン抗体を用いて解析した結果、IPFの再生上皮、あるいは

は肺がん組織においてその生成が顕著に高まっていることが分かりました (Terasaki et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006). また, 肺がんの高リスク群である喫煙者の尿中には高レベルの 8-ニトログアニンが検出されました (Sawa et al. *Free Radic Biol Med*, 2006). そこで私たちは, guanine phosphoribosyl transferase 遺伝子を導入した形質転換細胞 (AS52) を用いて, 8-ニトログアノシンのゲノム DNA に対する変異原性を証明しました. その機序として, 8-ニトログアノシンそのものがゲノム DNA に組み込まれた後, その不安定な構造により脱プリンした部位が生じ, その後の修復エラーによって点変異が生ずるという機序が考えられました (Kaneko et al. *Cancer Lett*, 2008). この知見は, 慢性炎症に伴う発がんのメカニズムの一端を明らかにしたものです.

### おわりに

近年, NO や ROS が, 従来いわれていた生体損傷因子としての側面だけでなく, 生理的なシグナル伝達を担う活性分子であるというコンセプトが提唱されています. この新しいコンセプトの検証に向けた大型プロジェクト研究が, 本年度から5年間の計画で発足した文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究(研究領域提案型)」により支援を受け推進されます. 私たちの研究と関連情報の詳細につきましては, 当分野のホームページ (<http://kumadai-bisei.com>) に掲載しておりますのでどうぞご覧ください.

(文責: 岡本竜哉)