

教室紹介

福井大学医学部病因病態医学講座微生物学領域 定 清直

〒 910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3
TEL: 0776-61-8323, FAX: 0776-61-8104
E-mail: ksada@u-fukui.ac.jp
Home page: <http://www1.fukui-med.ac.jp/biseibutu/>

福井大学は旧福井医科大学・福井大学の合併により2003年に誕生した総合大学です。私は2006年10月に初代の木村吉延教授（現：岐阜医療科学大学）の後任として神戸大学大学院医学系研究科より赴任しました。

自己紹介とこれまでの研究の流れ

私は1991年に地元の福井医科大学を卒業し、同大学の第一内科にて造血管腫瘍・循環器内科の臨床研修を行いました。学生時代から生化学研究室に出入りしていたことから臨床研修後基礎医学の道へ進み、1995年には神戸大学医学部・生化学第一講座（山村博平教授、現：兵庫県立健康環境科学研究センター所長）の助手に採用して頂き、以来、細胞内情報伝達機構、特に蛋白質チロシンリン酸化反応についての研究に携わっています。これからご紹介する私の研究の流れは生化学についてのことが多いのですが、本稿の主旨はウイルス学を学ぶ若い人材のためにとのことです。私の経歴もご参考になるかと思いご紹介を致します。

蛋白質チロシンリン酸化酵素（チロシンキナーゼ）の研究は、腫瘍ウイルスの研究を源流とします。レトロウイルスの一つであるラウス肉腫ウイルスがコードする遺伝子産物（p60^{v-src}）がチロシンキナーゼ活性を有することが発見されて以来、がん遺伝子あるいは原がん遺伝子産物として多くのチロシンキナーゼが同定されてきました。山村先生は神戸大学の故西塚泰美先生の研究室のご出身で、当初蛋白質セリン・スレオニンキナーゼや、三量体型GTP結合蛋白質の生理機能が研究テーマの中心でしたが、1980年代中頃から当時新たなカテゴリーであったチロシンキナーゼの研究に参入し、蛋白質精製の手法により新規の非受容体型チロシンキナーゼ p72^{syk}（Syk: spleen tyrosine kinase）を単離されました。私は Syk の生理的役割についての研究により神戸大学で学位を取得し、1997年からは米国 NIH の Reuben P. Siraganian 博士のもとへ留学しました。NIH では、マスト細胞をツールとしたシステムチックなシグナル伝達機構の解析に従事し、シグナル伝達の調節分子という新たなフィールドへ進むきっかけを得ることが出来ました。

神戸大学へ復職後、2001年には大学院医学系研究科講師に昇任して頂き、新規アダプター蛋白質 3BP2 やユビキチ



大学院生・学生とのレクリエーション。(2008年8月)

ンリガーゼ Cbl-b によるマスト細胞・T細胞活性化や転写因子の活性化調節機構、浸透圧刺激によるチロシンキナーゼ Syk の新しい活性化機構を明らかにしました。私の研究チームに所属した4名の博士課程大学院生のうち3名は早期卒業し、さらに現在までに4名の大学教員（福井大学医学部助教、神戸大学医学部助教、日本医科大学講師、中国医科大学准教授）が私の研究チームの卒業生から誕生しました。当時の山村研究室は、私を含めスタッフ3人がそれぞれ研究チームを率いており、自由な雰囲気のもとで互いに切磋琢磨しながら研究を進めていました。その後、3人とも教授として独立しましたが、現在も友人あるいは共同研究者として連絡を取り合っています。

2004年に、神戸大学大学院医学系研究科・微生物学分野の堀田博教授にお声をかけて頂き、同分野の助教授として異動することになりました。C型肝炎ウイルス（HCV）蛋白質の発現による病原性発現機構のメカニズムには、生理的ではなく病的な蛋白質相互作用、あるいは既存のシグナル伝達機構の破壊や負の調節機構からの離脱、シグナル伝達分子の局在変化による機能障害といったことが考えられ、これまで私が取り組んできた生化学でのシグナル伝達研究の発展型と捉えることができます。ウイルス蛋白質と宿主の蛋白質についての研究を進めると、実験結果を解釈する上で興味深い点が見えてきます。生理的な蛋白質同士が例えば2箇所では会合すれば、それぞれの会合に合理的なメカニズムが存在し、2段階による精密な調節機構の存在が示唆され、なぜ2箇所なのか、それによってどのように機能が変化するのかを掘り下げて解析します。それに対しウイルス蛋白質の場合にはウイルスの病理作用という意味では2箇所以上で会合すること自体に意味があるとは限ら

ないため、生理的解釈が通用しない点に逆に魅力があります。

偶然にも HCV の非構造蛋白質の一つである NS5A が Syk と会合することが明かとなり、堀田教授以下研究室のスタッフ・大学院生の方々と楽しく研究を進めることが出来ました。堀田研究室の教室紹介は「ウイルス」第58巻第1号(2008年6月)に掲載されていますので、是非ご参照下さい。NS5A と Syk との会合は、生化学の常識では考えられないメカニズムによるもので、今やがん抑制蛋白質としての役割がクローズアップされている Syk のチロシンキナーゼ活性そのものを抑制するという知見は、発がん機構という点でとても興味深いものであると思います。最初に述べましたが、チロシンキナーゼはそもそもがん蛋白質として発見された経緯があります。ところが、Syk はある種の白血病でキメラ蛋白質が同定されていますが、一方乳がん細胞ではがん抑制蛋白質として機能しているとの報告があります。このように、生理的調節機構の対極にある、病的な調節機構を知ることにより、私個人としても研究者としての幅が広がったと感じています。堀田研究室での研究も軌道に乗った矢先、今度は母校である福井大学からお声をかけて頂き、2006年秋に本学に着任致しました。

研究室の現状

早いもので、私が教室を主宰して2年が過ぎました。現在の研究室は私のほかに、「パラミクソウイルスと宿主インターフェロンシステムとの相互作用に関する分子生物学的研究」をテーマとする竹内健司助教、「アダプター蛋白質

3BP2 の生理的・病理的役割」をテーマとする羽溪朋子助教、外国人研究者1名(インド)、大学院生2名、技術補佐員1名からなり、そのほか医学部の学生さん達が時折顔を見せてくれます。この春まで在籍した小松孝行助教は愛知医科大学へ講師として転出しました。また、C型肝炎ウイルス感染によるシグナル伝達機構の解析については、神戸大学の堀田博教授との共同研究を継続しています。それぞれが専門とする領域(ウイルス学・生化学)について自由に研究を進めて頂いており、昨今研究費については大変に厳しい状況が続いていますが、出来る限りのサポートを行っています。研究内容の詳細につきましては当研究室のホームページを是非ご参照下さい。

シグナル伝達は紙に印刷されるとあたかも2次元の世界のようですが、それぞれに正と負の調節機構が存在することから、さらに異なる次元からシグナル伝達を見る必要性を常々感じています。新しい機軸を立てることにより見えてくる実験結果について検証し、解釈を加えることにより、これまで見えてこなかった分子メカニズムが明らかになることがあります。そのためにも、標準的で再現性の高い各種シグナル伝達分子についての実験系を当研究室で稼働させること、さらにその結果を正しく判断出来る実力を養うことが重要であると考え、この4月に入学した大学院生にはその点を特に指導しています。私たちの研究内容にご興味のある学生諸君や若き研究者の方は、是非お気軽にご連絡下さい。お待ち致しております。