

教室紹介

北海道医療大学薬学部分子生命科学講座免疫微生物学教室

岡崎克則

〒 061-0293 北海道石狩郡当別町金沢 1757

Tel/Fax: 0133-23-1333

E-mail: kokazaki@hoku-iryu-u.ac.jp

研究室の沿革と現状

北海道医療大学は1974年東日本学園大学として設立され、この春、薬学部からは最後の4年制となる第32期生を輩出しました。開学当初は道東釧路市近郊の音別町に教養部、札幌市の北側に隣接する当別町に専門課程校舎の二元キャンパス体制でしたが、1985年に当別校舎に統一。現在は、当別町と札幌市あいの里に薬学部、歯学部、看護福祉学部、心理科学部の4学部ならびに歯科衛生士専門学校を抱える医療系総合大学となっています。本研究室は1977年に微生物薬品化学教室として開設され、初代教授には北海道大学低温科学研究所から根井外喜男先生が着任、ついで森洋樹先生が教授を務められ、細胞の凍結傷害機構や補体、貪食細胞等自然免疫に関わる研究が行われていました。

筆者は1979年北海道大学獣医学部在学中、喜田宏先生(現北海道大学獣医学研究科教授)の学生実習でインフルエンザウイルスに出会い、おぼろげにウイルス学の道を志しました。修士課程ではミンクへの鳥インフルエンザウイルスの感染実験と抗体調査を実施し、3ヶ月間在籍した博士課程ではモノクローナル抗体の作製法を習得しました。縁に恵まれ東京農工大学農学部獣医学科に助手として採用され、ウシヘルペスウイルス1の中和反応に関わる研究で学位取得。米国 St. Jude Children's Research Hospital で Dr. Webster の下ポストドク訓練を受け、この間、河岡義裕先生(現東京大学医科学研究所教授)から分子生物学のイロハを学びました。農工大に帰校後、喜田先生の「北極圏カモのウンチ拾い探検隊」に参加、それがご縁で母校にお呼びいただき10年間の修業の後、2005年4月に本学に赴任しました。前述のように、こちらでは病原体を扱った研究は全く実施されていなかったため、まずは安全キャビネットを購入。その後、大学からの支援もあり蛍光・化学発光の画像解析装置、オートシークエンサー等を揃えることができました。また、昨年度文科省に採択された「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」によって最新の超遠心機が導入され、付属のアイソトープ研究センター、BSL3施設を含む動物実験センターも合わせ、ハード面での不自由はなくなりました。

スタッフは、2年目に井上恵美助教、3年目に大澤宜明講



研究室のメンバー

師を迎え、教育研究体制も整いました。大学院生も途切れることなく進学してくれ、現在は3人の修士課程大学院生が在籍しています。こじんまりとした研究室ですが、現メンバーの出身は獣医、理学、薬学、工学とバラエティーに富み、それぞれの得意分野を活かすべく日々研究に励んでいます。

研究内容

1. ヘルペス及びインフルエンザウイルス感染初期過程の解析

α -ヘルペスウイルスは主要糖蛋白質の一つgCが宿主細胞膜上のヘパラン硫酸に結合して感染を開始し、gDがコレセプターとの相互作用と共役してgB(ないしgH)に作用し、膜融合を起こして細胞内に侵入します。gDとコレセプターの関係がウイルスの宿主域や組織指向性を規定すると考えられていますが、多くは未解明の課題として残されています。また、ヘルペスウイルスは細胞種に依存して細胞内侵入の部位が変わる、即ち、膜融合が細胞膜(中性下)あるいはエンドソーム内(弱酸性下)のいずれで起こるかは感染する細胞の種類によって異なりますが、最も研究の進んでいる単純ヘルペスウイルスでも詳細は不明です。筆者はウシヘルペスウイルス1を中心にgC及びgBの構造と機能を明らかにしてきました(Virology, 1991; 1993; J Gen Virol, 1994; 2004; 2007; Arch Virol, 1994; Virus Res, 2006)が、薬学ではウシヘルペスウイルスというのも若干気が引けるので、仮性狂犬病ウイルス(分類上はブタヘルペスウイルス1ですが・・・)、単純ヘルペスウイルスに重心を移しつつ、今後はgDとコレセプター、主要糖蛋白質間の相互作用に視点を換え、 α -ヘルペスウイルスの感染初

期過程を解明しようと考えています。

インフルエンザウイルスは宿主細胞表面のシアル酸に結合した後、エンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれ、エンドソーム内の弱酸性下で膜融合を起こして脱殻し、ウイルス RNP を細胞質内に放出します。多くの (-) 鎖 RNA ウイルスではそのまま細胞質内で遺伝子の転写及びゲノムの複製を行います。インフルエンザウイルスの場合、RNP は宿主細胞の核内へと輸送され、そこで始めて転写・複製を開始します。しかしながら、RNP が細胞質から核膜孔に移行する過程あるいは核膜孔トランスポーターとの相互作用についての詳細は明らかにされていません。さらに、転写されたウイルス mRNA が宿主細胞核内から細胞質内へと運搬され、翻訳に至る機構についても不明な点が多く残されています。大澤講師は新規抗インフルエンザ薬の開発を目指し、これらの機構の解明に取り組んでいます。

2. 動物ウイルスの疫学に関する研究

本学に赴任以来、厚生労働科学研究費補助金「食品の安心・安全確保推進研究事業」の補助を受け、動物インフルエンザの疫学に加えてエゾシカにおける E 型肝炎の調査と食肉衛生検査所での牛白血病の調査を開始しました。これらの課題は井上助教を中心に研究室総出で取り組んでいます。

現在、ヒトの間で流行している A 型インフルエンザウイルスは H1N1 および H3N2 ウイルスのみですが、カモを始めとする野生の鳥類には H1 ~ H16 および N1 ~ N9 の様々な組み合わせのウイルスが分布します。これらはブタやニワトリなどの家畜を介して人間界に侵入し、HA あるいは NA 遺伝子分節の供給源としてヒトの新型インフルエンザウイルスの出現に中心的役割を果たします。したがって、新型ウイルスの出現に備えるためには鳥類やブタのウイルスを調べる必要がありますが、HA 及び NA の同定には各々 16 及び 9 種の特異抗血清を用意しなければなりません。また、PCR による遺伝子型別においても既報の亜型に対するだけで最低 6 対のプライマーが必要でした。そこで、私たちは全ての A 型インフルエンザウイルスの遺伝子分節に共通な 3' 端及び 5' 端の塩基配列を利用したプライマーを含む 2 対のプライマーのみで亜型型別を可能にする方法を開発し、第 56 回日本ウイルス学会学術集会で発表しました。また、さらに改良を加え日本薬学会第 129 年会では単一プライマー対による亜型型別法を報告しました。本法は完全なユニバーサルプライマーを用いるため、未知の亜型ウイルスに対しても有用と考えられます。また全ゲノムの増幅も容易に可能であることから、インフルエンザウイルスの基礎研究においても汎用されることを期待しています。勿論ウンチ拾いはやめられず、道内各地の温泉場を巡りつつカモからのウイルス分離に励んでいます。昨年は弱毒の H5N1 ウイルスが捕れ、私たちの開発した全ゲノム増幅法を用い

て遺伝子の解析を進めています。

E 型肝炎は輸入感染症と考えられていましたが、近年、ブタ肉やイノシシ肉、シカ肉を介した人獣共通感染症として注目されるようになりました。北海道では、増えすぎたエゾシカの有効利用の一環として食用普及が図られています。エゾシカ肉は凍結した「ルイベ」として食される機会もあるため、エゾシカの E 型肝炎ウイルス感染状況を明らかにすべく抗体調査を実施しました。その結果、少なくとも北海道の一部地域に生息するエゾシカは E 型肝炎ウイルスに感染していることが示唆されました (J Viral Hepat, 2009)。調査地域には放牧養豚場が点在しているため、これらのブタがエゾシカへのウイルス伝播に大きな役割を果たしているものと考えられます。現在、エゾシカの E 型肝炎ウイルス感染を確認するため、血清からのウイルス遺伝子の検出に取り組んでいます。

ウシの白血病は、疫学および臨床病理学的所見から地方病型および散発型に分類されています。後者の病因は不明ですが、地方病性牛白血病は牛白血病ウイルスによる感染症で全国的に増加の傾向にあります。本ウイルスはヒト成人型 T 細胞白血病ウイルスに近縁なウイルスですが、ヒトへの感染はありません。しかしながら、発症牛は食肉検査において全廃棄処分となるため経済的に重要な病原体の一つとなっています。厚労省のプロジェクトでは食肉衛生検査所で実施可能なウイルス疾患の検査技法を開発するモデルとして本研究課題を実施していますが、獣医出身の筆者としては、検体から検出されるウイルス遺伝子の系統進化解析を行い、本病の拡散防止に貢献することを望んでいます。これまでの成績から、牛白血病による腫瘍の大部分はウイルス感染による地方病性牛白血病に起因することが病因学的に証明されました。今のところ十分なシーケンサーデータは得られていませんが、牛肉のトレーサビリティが確立され、人間よりもある意味で素性がはっきりしたウシを対象として、それを宿主とするウイルスとの宿主-寄生物関係を解き明かすことは何よりの楽しみです。

おわりに

当研究室は、開学 30 年余を経て初めてウイルスを扱う教室として再出発いたしました。そのため同窓のウイルス学会員は少ないのですが、集会等でお会いすると十中八九「信〇はまだやっていますか?」という質問を受けます。大丈夫です! ご安心下さい (写真参照)。

さて、4 年制薬学教育の終了に伴い現行の大学院薬学研究科修士課程は今年度入学生をもって最後となります。2010 年度からは、社会人及び他学部出身者向けの 2 年制修士課程と主に 6 年制薬学修了者を対象とした 4 年制博士課程が開始される予定です。私たちの研究内容あるいは信〇にご興味のある皆さんは、ぜひお気軽にご連絡下さい。

