

## 教室紹介

### 京都大学ウイルス研究所ヒトがんウイルス研究分野 朝長啓造

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53

TEL: 075-751-3997 FAX: 075-751-4000

E-mail: tomonaga@virus.kyoto-u.ac.jp

Home page: <http://www.virus.kyoto-u.ac.jp/>

Lab/tomonaga-hp/index.html

#### はじめに

本年2月、大阪大学微生物病研究所ウイルス免疫分野(生田和良研究室)から京都大学ウイルス研究所ヒトがんウイルス研究分野の教授として赴任しました。当初は、ウイルス研究所本館の耐震工事と研究室の改装があったために、実際にウイルス研究所へと移動したのは4月になってからです。微生物病研究所へは1999年4月に赴任しましたので、大阪大学には12年間お世話になっていたこととなります。今回は大阪から京都という近場での異動であったために、大学間の行き来だけでなく、研究室の引っ越しに関してもそれほど苦勞なく完了しました。現在の私の研究室メンバーに関しても、ほぼ全員が大阪大学からの移動となります。4月に引っ越してきたメンバーのなかで、2名はすでにポスドクとして異動しました。9月には堀江真行君が日本学術振興会海外特別研究員としてドイツ・フライブルグ大学へ、10月には大東卓史君が国立感染症研究所へと異動しています。彼らには研究室の引っ越しとセットアップの両方を手伝ってもらい大変感謝しています。

現在、ヒトがんウイルス研究分野には、私の研究グループと土方准教授の研究グループがあります。10月には助教の本田知之君が着任し、現在、准教授1名、助教1名、大学院生7名、技術補佐員1名、秘書1名、そして私を入れて総勢12名で教室を運営しています。研究は、ボルナウイルスとインフルエンザウイルス(朝長)そしてC型肝炎ウイルス(土方)を中心に展開しており、学生同士は互いに切磋琢磨しながら研究に励んでいます。

#### 研究内容

##### 1. ボルナウイルスに関する研究

ボルナウイルスは、一本鎖マイナス鎖のRNAをゲノムに持つモノネガウイルス目のウイルスです。その感染は多くの哺乳動物で見つかり、家畜である馬や牛においては脳脊髄膜炎(ボルナ病)を引き起こす原因となっています。慢性感染することも知られており、牛の繁殖障害との関連性も示唆されています。一方、人でも感染は見つかって



ますが、病気との関係は確認されていません。現在のところ、人への病原性という観点においてボルナウイルスは重要な感染症ではありません。しかしながら、このウイルスは、他のウイルスでは見られない非常に面白いウイルス学的性状を多く有しており、ウイルス学の研究対象として科学的興味が尽きることはありません。以下に、現在の主な研究テーマについて簡単に触れさせていただきます。

##### I. ボルナウイルスの感染機構と病原性に関する研究

ボルナウイルスは細胞核で持続感染します。これは、RNAウイルスとしてはきわめて特殊な感染様式です。私たちは、ボルナウイルスがどのようにして細胞核におけるゲノムRNAの持続性を担保しているのかを明らかにしようとしています。これまでに、宿主染色体の分配機構がこれに関連していることがわかってきました。ウイルスゲノムRNAの転写と宿主のエピジェネティクスとの関連性も示唆されています。ボルナウイルスの持続感染と核内マシナリーとの関連性を解明することは、ウイルス感染現象の多様性を知るだけでなく、ボルナウイルスの病原性の本質を明らかにできると考えています。

一方、ボルナウイルスの細胞機能傷害性の解明にも取り組んでいます。特に、ウイルスのリン酸化(P)蛋白質の機能に着目し解析を行っています。これまでに、P蛋白質をグリア細胞で発現させたトランスジェニックマウス(P-Tg)において、発達障害に類似した神経病理学的ならびに行動学的異常が誘導されることがわかってきました。P-Tgはボルナウイルスの病原性を明らかにできるツールとしてだけでなく、発達障害のモデルマウスとしても期待されています。

##### II. 内在性ボルナウイルスの解析

私たちは、人をはじめ多くの哺乳動物のゲノムにボルナウイルスの遺伝子断片が内在化していることを発見しました。また外来性ボルナウイルスの mRNA が宿主のレトロトランスポゾンを利用して感染細胞のゲノムに組み込まれることを示しました。これは、レトロウイルス以外のウイルスが動物ゲノムに系統的に内在化していることを示した初めての報告であり、RNA ウイルスの進化についても大きな示唆を与えました。私たちの発見以後、様々なウイルスにおいて脊椎動物ゲノムへの内在化が明らかになりました。しかしながら、ボルナウイルスが他のウイルスと異なり特徴的である点は、ヒトゲノムに内在化していること、内在化したウイルス遺伝子 (Endogenous bornavirus-like nucleoprotein: EBLN) がオープンリーディングフレームを保持していること、mRNA として発現していること、そして蛋白質として宿主因子との相互作用が示唆されてことです。私たちは、ボルナウイルスがどのような仕組みで宿主ゲノムに組み込まれるのか、またそれは病原性と関連するのか、宿主の進化との関連性はどうか、そしてヒトゲノムに存在する EBLN は何らかの機能を持つのかなど、内在性ボルナウイルスの謎について様々な角度から解析を行っています。

### Ⅲ. ボルナウイルスを用いた新規 RNA ウイルスベクターの開発

上述したように、ボルナウイルスは RNA ウイルスの中で唯一細胞核に持続感染します。この特徴を利用することで、持続的に蛋白質や低分子 RNA を発現できる全く新しいウイルスベクターの開発が可能となります。既に、核内長期発現型のボルナウイルスベクターの作製には成功しており、国際特許も出願中です。ボルナウイルスは脳神経細胞に強い指向性を持つウイルスです。そのため、私たちが開発したボルナウイルスベクターは中枢神経系疾患への遺伝子治療に使用できるのではと期待されています。今後は、組換えウイルスの細胞傷害性の低減、回収の効率化、そして標的臓器・細胞の拡大など応用を目指した研究開発が必要であり、現在研究を進めています。ボルナウイルスベクターの開発とその基盤研究としてのウイルス学的性状の解析は、最先端・次世代研究開発支援プログラムにより実施しています。

## 2. インフルエンザウイルスに関する研究

細胞核で増殖する RNA ウイルスには、ボルナウイルスの他にインフルエンザウイルスがあります。しかしながら、この2種のウイルスでは増殖機構が全く異なっています。インフルエンザウイルスは、感染後すぐに子孫ウイルスを産生し、爆発的に増殖します。一方、ボルナウイルスは低

いレベルの子孫ウイルス産生を継続させ、非細胞傷害性に持続感染します。その違いの本質は何なのか、また RNA ウイルスによる核内宿主応答のメカニズムはどのようになっているのか、インフルエンザウイルスの増殖機構の解析を通してそれらの謎に迫っています。現在の主な研究テーマは、インフルエンザウイルス感染により迅速に誘導される宿主応答の解明とその意義についてです。これまでに、感染直後から変動を始める miRNA を網羅的に同定し、それらにより制御されている宿主因子を明らかにしました。現在は、miRNA によって制御されるそれらの因子がどのようにインフルエンザウイルス感染に影響しているのか、また病原性の誘導にどのような役割を果たしているのかについて実験動物を使った解析も取り入れながら進めています。今後は、インフルエンザウイルスの核内複製機構についても詳細な解析を行う予定です。

## 3. C 型肝炎ウイルスに関する研究

土方准教授を中心に人に持続感染し慢性肝炎や肝硬変そして肝癌の原因となっている C 型肝炎ウイルス (HCV) の研究を行っています。研究目的は、HCV の生活環の詳細を明らかにすることと感染による肝疾患、特に肝癌発症のメカニズムを明らかにすることです。またこれらの研究成果を用いて、このウイルスの感染排除および肝癌発症の抑制のための方法の開発を目指しています。これまでに独自に樹立した不死化ヒト肝細胞の立体培養系を用いて、患者血由来 HCV の生活環を再現する培養細胞実験系を開発してきました。この実験系から細胞のペルオキシソーム増殖剤活性化受容体  $\alpha$  の活性化が HCV のゲノム複製に重要であることやプロスタノイドによりその感染性粒子産生が制御されることを見出しています。また感染性組換え体 HCV 産生系を用いて HCV 粒子中のコア蛋白質がジスルフィド結合による二量体によって形成されていることを明らかにしています。

以上、現在の研究内容について簡単に触れさせて頂きました。今回、京都大学ウイルス研究所で研究室を持たせて頂いたのは、これまでに一緒になって研究を進めてくれた大学院生と研究員の皆、そして様々な形でお世話になった先生方のおかげであると心から感謝しています。今後も RNA ウイルスを中心に研究を進めていく予定です。私たちは誰かの模倣にとどまらないオリジナルのサイエンスを進めることを目標に研究を進めています。一緒に楽しみながら研究を進めてくれる大学院生ならびにポスドクを募集しております。興味のある方は、是非一度、連絡をお願いします。お待ちしております。