

教室紹介

千葉大学真菌医学研究センター感染免疫分野 米山光俊

〒260-8673 千葉市中央区玄鼻 1-8-1

TEL: 043-226-2797

FAX: 043-226-2791

E-mail: myoneyam@faculty.chiba-u.jp

Home page: : http://www.pf.chiba-u.ac.jp/bunya_kansenmeneki/bunya_kansenmeneki/Mol._Immunol._jpn.html

はじめに

千葉大学真菌医学研究センターの米山と申します。この場をお借りして、これまでウイルス学会の先生方に賜りましたご指導に御礼を申し上げますと共に、改めましてご挨拶させていただきます。まずは、真菌センターの私が何故ウイルス学会の学会誌で教室紹介をさせていただいているのか？その経緯からお話しさせていただきたいと思えます。当センターは、千葉大の附置研として1949年に『腐敗研究所』として設立され、その後の移転と改組を経て、1997年に現在の名称となり今に至っています。規模は小さいですが、全国的にも珍しい病原真菌を専門とした研究センターです。真菌は、酵母・カビ・キノコなど多岐に渡り、食用キノコや発酵の面で我々の生活に欠かせない菌種が多数存在する一方で、病原性を持つものも我々の生活環境に常在し、高齢者や抗癌剤治療を受けた患者さんなど免疫力が低下した人の体内で増殖し、致死的な疾病を引き起こします。また、輸入真菌と呼ばれる本邦には存在しない強力な病原性を持つ菌種も知られており、高齢化と国際化社会の進展と共に、それらによる感染症への対策が重要な課題になっています。そのような状況の中で、当センターの将来像を検討していた千葉大学では、大胆な組織改革を任せられるセンター長を外部から招聘することを決定し、時を同じくして東大を退官された野本明男先生にその白羽の矢がたち、野本先生による改革が2009年春から開始されました。まずは、2部門7分野に細かく分割されていた組織を、1部門4分野にまとめると共に、これまで当センターでは行われていなかった宿主免疫研究を行うための『感染免疫分野』を新設されました。野本先生が病原体研究と免疫応答研究との融合を重要視しておられるのは、皆様ご存じの通りです。たまたまご縁があり、この新分野の分野長として、ウイルス感染に対する自然免疫応答を研究しておりました私を採用してくださり、2010年4月に京大ウイルス研から異動してきた次第です。



現在の感染免疫分野のメンバー

(左から) 平井, 尾野本, 小山 (B4), 滝澤 (技術職員), 上田 (秘書), 鈴木 (西城グループ技術補佐), 米山, 佐藤 (西城グループB3), 常喜 (D2), 森本 (西城グループ技術補佐). 写真嫌いの西城准教授がシャッターを押しています。

感染免疫分野

野本先生によるもうひとつの改革は、『PIプロジェクト制』の導入で、分野とは別にプロジェクト研究を遂行するPIをセンター内から選抜し、それぞれが独自のグループで研究を行うと共に、年度末に成果発表会を行い評価することにより、必要があればPIの入れ替えを行うというもので、実際に昨年度から開始しているところです。といいますのも、当センターは、独自に基礎研究を行い、また全国共同利用・共同研究拠点として他の研究機関と連携した研究活動を行っていますが、その一方で、当センターの特徴でもある病原真菌のバイオリソースの管理と分譲、臨床からの依頼に応じた菌種の同定などの活動も行っているため、「先端研究の推進」と「関連コミュニティへの貢献」をバランスよく行ってゆく必要があります。従って、このPIプロジェクト制は、研究センターとしての基本である前者の「先端研究の推進」の質を向上させることを目的に導入されたものです。私の感染免疫分野では、私のグループ(ウイルス感染応答プロジェクト)の他に、東大医科研から西城准教授が2010年10月にPIとして着任し(サイトカインプロジェクト)、2つのプロジェクトチームが共同でラボの環境整備を行いつつ、研究を開始したところです。西城准教授の専門は、免疫制御とその破綻による免疫性疾患発症の分子機構を、主に遺伝子改変マウスを用いて明らかにすることで、この数年の解析から、C型レクチ

ンである Dectin-1 と Dectin-2 が、真菌などの膜構造に特異的に存在する糖鎖構造を検知するセンサーであることを明らかにし、それらを介したサイトカイン産生が獲得免疫の制御に重要な役割を担っていることを報告しており、着任後も関連した研究を進めています。分野内では、共通で使用する部分は共有し、実験手法が異なる部分はそれぞれの専用スペースを設けることによって、効率よい研究遂行が可能な環境を整えています。

これまでの研究成果

～ウイルス感染に应答した自然免疫誘導

さて、ようやく私のグループの研究内容へと話しを移させていただきます。私は、大学院生としてのトレーニングを、当時大阪大学におられた谷口維紹先生（現・東大医）の研究室で受けた関係で、谷口研で助手をされていた藤田尚志先生（現・京大ウイルス研）が、東京都臨床研（現・医学総合研）で新しくラボを立ち上げられた折に、研究員として採用していただきました。当初は、抗ウイルスサイトカインである I 型インターフェロン（IFN）が、どのようにしてウイルス感染に应答して転写誘導されるのか？をテーマとして研究をしており、ウイルス学や免疫学というよりも、分子生物学的な転写制御の解析に興味を持っていました。1998 年に、転写因子 IRF-3 が IFN の発現誘導に必須であることを見だし、それには特異的なセリンリン酸化が必要であることを明らかにしました。そこからどういった方向へ研究を進めるかが大きな分岐点でしたが、転写研究の潮流が、基本転写因子との関係やヒストン等のエピジェネティックな制御へと向かって行ったのに対して、我々は IRF-3 の活性化に関与する分子を探索することで、ウイルス感染に対する細胞応答すなわち自然免疫誘導の分子機構へと興味をシフトさせてゆきました。それから数年、IRF-3 の活性化へ至るシグナルを上流へ辿ってゆく解析を続けた結果、2004 年に、細胞内でウイルスを検知するセンサー分子 RIG-I-like receptor (RLR) の発見に成功しました。RLR は、RNA ヘリカーゼをコードする蛋白質ファミリーですが、ウイルス由来の RNA を異物として認識することで、N 末に存在するシグナル伝達ドメインである caspase recruitment domain (CARD) を介して、IRF-3 の活性化へ至るシグナルを誘導します。さらに、阪大の審良静男先生のグループとの共同研究で作製した RLR 遺伝子のノックアウトマウスを用いた解析から、3 種の RLR のうち CARD を持つ RIG-I と MDA5 は、それぞれが異なるウイルスを検知してシグナルを伝達していることが明らかになりました。もうひとつのファミリー分子 LGP2 は、CARD を持たないにも関わらず、多くのウイルス感染の検知あるいはシグナル伝達に関与していることが示されましたが、その分子機構は未だ明らかになっていません。

RLR によるウイルス RNA 検知の分子機構

RLR は、通常は非活性化状態で細胞質に発現していますが、ウイルス RNA が細胞質に出現すると、それを特異的に認識することで活性化状態へ移行します。ウイルスに特異的な RNA 構造は、RIG-I の場合は 5' 末端に三リン酸を持つ二本鎖で、MDA5 は長鎖二本鎖であると考えられています。我々は、RIG-I の C 末端領域が RNA 認識に必須であることを報告してきましたが、本年 10 月に複数のグループによって、RIG-I のヘリカーゼドメインを含めた C 末端領域の結晶構造が報告され、C 端の広い領域でウイルス二本鎖 RNA を認識していることが報告されています。一方で、わずか 3 種の RLR のみで多様なウイルス RNA を検知しているという事実は、非自己としての RNA の構造の共通性だけでなく、細胞質内で何らかの共通した RNA 検知機構が存在していることが予想されます。最近我々は、RIG-I に対する新しい抗体を作製し、それを用いて RIG-I の細胞内局在の解析を行った結果、種々のウイルス感染に应答して、RIG-I が細胞質内で顆粒状の構造体に集積して機能していることを見いだしています。現在、京大から一緒に移ってきた助教の尾野本さんと博士課程の常喜くんが、その実体解明に取り組んでいます。

一方、RLR を見つけた当初から、ウイルスをご専門とする先生方からは「ウイルス RNA は感染細胞の中でウイルス蛋白質と結合しているけれど、どうやってそれを RLR は認識しているの？」という質問を投げかけられ続けてきました。実際、これまでの我々を含めた多くの報告では、ウイルスを感染させた場合と、合成した裸の RNA を細胞内へ導入した場合の細胞応答をほぼ等価として扱ってきました。しかし、そこには明らかに違いがあるはずで、例えばインフルエンザウイルスの場合、RIG-I に検知されることは明らかになっていますが、核内で増殖するこのウイルスが、どのように細胞質で RLR と出会って認識されるのか？また、多くの細胞質で複製する RNA ウィルスも、それぞれのウイルスで複製様式は異なっており、それらが RLR に認識されるとき分子機構はどのようなになっているのか？そこには何らかの共通したものが存在するのか？など様々な疑問が残っています。現在、そこに存在する分子機構を明らかにすることを目的として、技術補佐員の平井さんと学部生の小山さんが生化学的な観点からの解析を開始しています。また、様々なウイルスが、RLR の機能を阻害することで、ウイルス自身の増殖を有利に働かせるようなタンパク質を持っていることも報告されています。このような知見を蓄積することによって、将来的には RLR シグナルを標的とした抗ウイルス薬あるいは感染予防薬などの開発へつながることを期待しています。

おわりに

千葉大学は、免疫研究が盛んであることは皆様ご存じのことと思います。特に獲得免疫の分野においては、これまでに多くの著明な先生方を輩出し、世界的にも大きな貢献を続けています。一方で自然免疫研究は、それ自体が比較的最近になって進展してきた分野であることもあり、現在の千葉大ではあまり研究がなされていないのが現状です。そういった面で、私が真菌医学研究センターで自然免疫研究を開始することにより、真菌だけでなくウイルスなどの病原体による感染症と自然免疫研究を結びつけ、さらに獲得免疫の専門家が揃う医学部とも連携することによって、

新しい研究の方向性が見いだせるのではないかと期待しつつ、新たな環境での研究を開始したところです。幸いにも、真菌センターに異動後も、ウイルスの研究を続けることを許されている状況にありますので、ウイルス学会の先生方には、今後共ご指導を何卒よろしくお願い申し上げます。なお、東京に比較的近いせいもあってか、なかなか千葉で一緒に仕事をしてくれる大学院生がいないのが悩みの種です。興味のある学生さんの参加を募集しています。

最後になりますが、教室紹介の機会を与えてくださいました堀田先生並びに編集委員の先生方に深く感謝いたします。