

教室紹介

和歌山県立医科大学 医学部 微生物学教室
西尾真智子

〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1

TEL: 073-441-0640

FAX: 073-448-1026

E-mail: mnishio@wakayama-med.ac.jp

Homepage: <http://www.wakayama-med.ac.jp/dept/igakubu/160419/index.html>

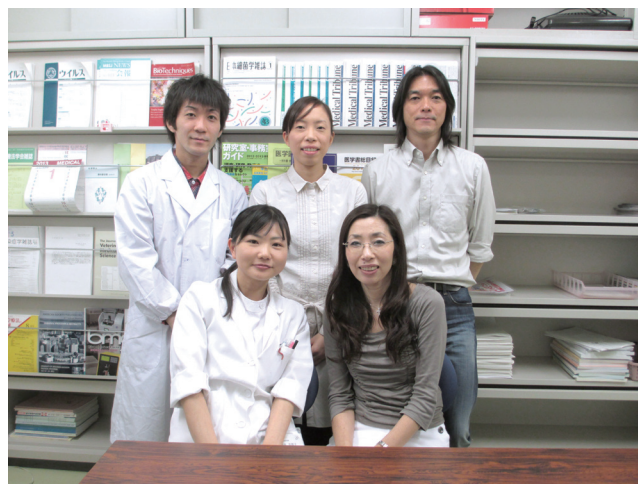
はじめに

和歌山県立医科大学は、昭和20年の設立で、医学部と保健看護学部があります。本大学のルーツは世界で初めて全身麻酔下で乳がんの手術に成功した事で有名な華岡青洲で、麻酔に使った曼陀羅華（まんだらげ、別名チョウセンアサガオ）の花に『医』の文字を配した学章を使用しています。この曼陀羅華は日本麻酔科学会のシンボルマークにもなっています。キャンパスは以前は和歌山城のすぐ近くにあったそうですが、平成11年に紀三井寺の地に移転しています。ここは紀州藩の塩田があった所だそうです。付属病院、研究棟、教育棟、動物実験施設、講堂、図書館など全てが1カ所にまとまっています。

私は2011年9月に三重大学大学院医学系研究科 病態解明医学講座 感染症制御医学・分子遺伝学分野より和歌山県立医科大学 医学部 微生物学教室に赴任しました。和歌山県立医科大学 微生物学教室教授としては4代目となります。前任の秋本茂教授は細菌学が御専門でしたが、私が赴任してからはパラミクソウイルスの研究を中心としたウイルスの研究をしていきたいと考えております。私は名古屋市立大学薬学部を卒業してからずっと地元であります三重大学で仕事をしてきました。文部科学省長期在外研究員としてスイス・ジュネーブ大学コラコフスキー教授の元で研究をした1年半を除いて、ずっと三重大学でお世話になっており、大学時代の4年間とスイスでの研究生生活の1年半を除いて三重県を離れた事はありませんでした。三重と和歌山の両県は南端が接しており、お隣ではありますが、いろいろな面で戸惑いがありました。2012年4月からは東京大学医科学研究所 感染・免疫部門ウイルス感染症分野より五藤秀男講師、京都大学大学院農学研究科より太田圭介助教を迎え、やっと少し落ち着いてきた所です。

研究室の現状と教育

現在の研究室の体制は、五藤秀男講師、太田圭介助教と私の3名のスタッフ以外に、非常勤の秘書兼実験補助の方が



研究室のメンバー

前列向かって左から、湯峯（大学院生）、西尾
後列左から、太田、中南（秘書）、五藤

1名です。博士課程1名、修士課程1名、大学院研究生2名が当教室に在籍しておりますが、全て社会人枠の方で、お仕事をされつつ研究をしている方々です。微生物学教室の研究室にはP3レベルの場所もありますが、現在はP3レベルの病原体は扱っていませんので、居室以外は全てP2として使用しています。ウイルスの研究を始めるにあたって新たに必要なものが幾つもありましたが、何とか必要最低限のものは揃ってきた所です。中央研究機器施設にあるDNAシーケンサーなどの共通の機器を使用する事が出来ますし、他の教室の方々も大変親切で必要な機器の貸し借りもスムーズに出来ています。教室の常勤の教官ポストとしては教授ほか3名の定員ですので、現在スタッフとして研究に参加していただける方を探しています。

教育では医学部3年生に対する微生物学の講義と実習の合計が162時間あり、かなりの時間数です。これ以外に学生が希望した講座に分かれて行う基礎医学PBLとして48時間、基礎配属と言う研究をする時間が8週間あります。基礎配属期間中は6名程度の学生さんが毎日1日中いるので、にぎやかです。保健看護学部の基礎病態学の講義の一部も担当しています。さらに、大学院修士課程の講義が14時間、修士課程・博士課程共通講義が数時間あります。本大学大学院は社会人での修学が可能なカリキュラムとなっている事から、講義は全て18:00~21:10に行われています。教育に関しては私自身が医学部卒業ではありませんし、現時点のスタッフには医学部出身者がいないため、本大学の臨床の先生方や他大学の先生方に少し特別講義をお願いして助けていただいております。

これまでの研究の流れ

まず最初に、これまでの研究の流れを少しお話させていただきます。1986年に三重大学医学部微生物学講座(当時)へ伊藤康彦教授が就任され、パラインフルエンザウイルスの研究を開始されました。既に私は教務職員と言う事で講座におり、細胞培養や学生実習の細菌の培養程度は出来ましたが、自ら興味があつて研究をすると言うより、先生方のお手伝いをする程度でした。数々のウイルス遺伝子の塩基配列を決定し、パラインフルエンザウイルス2型などのウイルス蛋白特異的モノクローナル抗体を数多く作製し、様々な論文を発表していく先生方のお手伝いをしているうちに私も研究の面白さが徐々に解ってきました。

私の学位論文にもなった研究はパラインフルエンザウイルス4型の2種類の膜蛋白(F蛋白とHN蛋白)による細胞融合のメカニズムの研究でした。細胞融合に関しては三重大学の鶴留准教授が一貫して進めておられますので、ウイルスの増殖に必須の蛋白質であるパラインフルエンザウイルス2型のP蛋白、NP蛋白、L蛋白についての研究を次に始めました。現在はアクセサリ蛋白と呼ばれるV蛋白を中心に研究を進めています。また、コラコフスキー教授の元での最初の課題は、リコンビナントセンダイウイルス作製の更なる効率化でした。これ自体は論文にはならない試行錯誤でしたが、この経験は帰国後、パラインフルエンザウイルス2型のリコンビナントウイルス作製にたいへん役に立ちました。以前、伊藤教授は温度感受性で持続感染するセンダイウイルスの研究をされていたのですが、リコンビナントセンダイウイルスを自在に作製できるようになった事で、温度感受性と持続感染能を決めているL蛋白のアミノ酸を決定する研究もできました。

研究内容

パラインフルエンザウイルス2型はパラミクソウイルス科ルブラウイルス属のウイルスです。同じパラミクソウイルス科のモルビリウイルス属やレスピロウイルス属などとは違って、ルブラウイルス属ではP遺伝子からそのまま転写されるとV蛋白が出来、転写時にRNA Editingが起こり初めてウイルス増殖に必須の蛋白であるP蛋白が出来るようになります。また、パラインフルエンザウイルスは細胞質で増殖するのですが、V蛋白を単独で発現させると主に核に分布をします。V蛋白はウイルス増殖に必須の蛋白ではないアクセサリ蛋白と呼ばれていますが、面白い機能があるのではないかと考え研究を開始しました。

パラインフルエンザウイルス2型のV蛋白の機能として最初に明らかにした事は、V蛋白はSTAT蛋白と結合し、ヒトやサル細胞ではSTAT2蛋白を特異的にdegradationする事によって、インターフェロンによるシグナル伝達を

阻害する事でした。最も近縁なSimian Virus 41(SV41)やパラインフルエンザウイルス5型(以前はSV5と呼ばれていた)のV蛋白ではSTAT1蛋白がdegradationするのですが、V蛋白のわずかな違いによってdegradationするSTAT蛋白が違う事も明らかにしました。インターフェロン誘導に関してもV蛋白が幾つかの経路をブロックしていると言う研究成果が報告され、V蛋白は多機能な蛋白である事が示されてきています。細胞はウイルスを様々な方法で認識し、ウイルスを排除するための様々な防御機構を持っています。V蛋白はその様々な宿主蛋白の防御機構をブロックし、ウイルスが効率よく増殖するための中心的な役割をはたしているようです。宿主細胞の防御機構をどのように巧く逃れるか大変興味深いと研究を進めています。

さらに、インターフェロンが関与していない細胞でもV蛋白が変異もしくは欠損したウイルスは増殖が極めて悪くなり、V蛋白が直接ウイルス増殖に関与している事が示唆されています。その1つとしてV蛋白が宿主因子Alix/AIP1と結合しウイルス出芽にも関与している事を示す結果を得ています。また、V蛋白が変異もしくは欠損したウイルスはwtと比較して細胞傷害性が強く、アポトーシスにも関与していると考えています。V蛋白はAKTと結合する事が現時点で明らかになっており、細胞内セリンシレオニンキナーゼPI3K-AKTシグナル伝達系に影響を与えているのではないかと考えています。また、小胞体ストレスによるアポトーシス抑制にも関与している事を示すデータも得ています。酵母を使ったTwo-hybrid法による網羅的検索によりV蛋白と結合する宿主蛋白が新たに幾つか解ってきましたので、今後はそれらを解明していこうと取り組み始めています。

V蛋白以外の研究としては、持続感染能を持つセンダイウイルスの研究成果を元に細胞変性をほとんど起こさないリコンビナントセンダイウイルスを作製しました。このウイルスを使って、細胞変性を起こさないウイルス増殖によってどのような変化が宿主細胞に発動するのかを遺伝子レベルで解析したいと考えています。非細胞変性増殖における細胞特異的マーカーが同定できれば、細胞変性を伴わないが何らかのウイルスに感染している状態である事を検出する事が出来、新たな病気の診断・治療に応用できるのではないかと考えています。

パラインフルエンザウイルス2型のV蛋白はL蛋白と結合し、ウイルスRNAの転写をマイナスにコントロールしている事も明らかにしました。これはウイルス増殖が抑制されると言う一見逆の機能のようですが、宿主細胞が死んでしまうとウイルスは増殖できなくなってしまう訳ですから、宿主細胞が死なないようにV蛋白が巧くウイルス増殖をコントロールしているのだと考えています。センダイウイルスではV蛋白とC蛋白の2種類のアクセサリ蛋白があり、違う機能を持っていますが、パラインフルエ

ンザウイルス2型のV蛋白は1つでその2つのアクセサリ蛋白の機能を併せ持っているように思われます。以上のようにV蛋白の機能を解析する事はウイルス増殖機構や病原性の解明の中心となるであろうと考え、今後もV蛋白が関与するメカニズムの研究を進めていくつもりです。

パラインフルエンザウイルス2型やセンダイウイルスを中心に他のパラミクソウイルスや呼吸器感染症を起こすRNAウイルスの研究へ拡大できれば良いと思っています。また、実際の感染症ではウイルスと細菌の重感染が起こる事は稀ではないので、細菌とウイルスの重感染についての研究も考えており、他大学、他講座との連携を模索しております。

おわりに

和歌山に移って1年半余りが過ぎました。この間、1日も早く研究を行い、研究を軌道に乗せようとがんばってき

たつもりですが、その場その場の事に追われる毎日でした。大学卒業後、仕事をする気もなかった私が研究を始め、学位を取得し、研究室を持つまでになれたのは、三重大学にいらした伊藤康彦教授を初め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。研究室はまだ小さな所帯ですが、メンバー間の緻密な連携を武器に、今後もパラミクソウイルスを中心に呼吸器感染症を起こすウイルスの研究を進めていく予定です。和歌山市は関西空港よりバスで40分の距離にあり、大学の周りには高い建物もない所ですが、研究室の窓からは和歌に読まれた和歌の浦が臨めます。のんびりしているようですが、本大学では様々な教室主催の勉強会等もかなり頻繁に行われ、良い雰囲気です。出身学部等に関係なく、一緒に楽しみながら研究を進めてくれる大学院生並びにポストクの募集もしておりますので、やる気のある方はお気軽にご連絡を頂きたいと思います。