

教室紹介

熊本大学 大学院先導機構 エイズ学研究センター
佐藤研究室

佐藤 賢文 (さとう よりふみ)

〒 860-0811

熊本県熊本市中央区本荘 2-2-1 IRCMS 303

Tel: 096-373-6830, Fax: 096-373-6837

E-mail: y-satou@kumamoto-u.ac.jp

Homepage: <http://www.caids.kumamoto-u.ac.jp/satou/index.html>

(教室の沿革と現状)

熊本大学医学部は江戸時代中期に設立された肥後藩医師養成所「医学寮再春館」の流れを汲む大変歴史のある医学部です。私達の研究室は熊本大学大学院先導機構に所属しています。大学院先導機構は比較的歴史の新しい部門で、平成19年度に学長直轄の組織として設置され、熊本大学の研究教育の活性化及び変革発展を先導することを目的としています。

私達の研究室の出発点は、平成24年に熊本大学エイズ学研究センターが文部科学省、テニュアトラック普及・定着事業に採択されたことにさかのぼります。この文部科学省の事業は、若手研究者が自立して研究することができる環境を整備するとともに、テニュアトラック制という公正で透明性の高い人事制度を構築し、研究リーダーとなる教員・研究者へと育成するため、テニュアトラック制を実施する大学等に対して、テニュアトラック教員の研究費等を支援するものです。事業採択を受け教員公募がなされ、幸運にも採用されて平成25年2月に熊本大学に赴任し研究室がスタートしました。

(研究環境)

私自身は熊本大学医学部の卒業生であり、大学院から京都大学ウイルス研究所（松岡雅雄教授）にお世話になり、英国インペリアル大学（Charles Bangham 教授）留学を含め、12年間熊本を離れて研究を行ってきました。久しぶりに母校へ戻ってきた形になり、着任当初は私一人からのスタートでした。そのような状況で無事に研究室が立ち上がるか不安もありましたが、文科省や熊本大学、エイズ学研究センターの支援を受け、メンターであるエイズ学研究センター長・滝口雅文教授・現在は松下修三教授のアドバイスを頂き、ここまで研究室立ち上げを行ってまいりました。研究室がある熊本大学本荘キャンパス中地区には、エイズ学研究センター、発生医学研究所、生命資源研究セ



ンターという、生命科学系の研究センターが集まっており、研究機器の面でもとても充実した環境にあることも大きなメリットです。

平成27年4月からは本荘キャンパス中地区に新たに建設された、国際先端医学研究拠点施設（IRCMS）に入居しました。現在の研究室のメンバーは、特任助教1名、ポスドク1名、博士課程大学院生3名、修士課程大学院生3名、事務・技術補佐員1名で、出身学部は医学部医学科、理学部、医学部保健学科、国際総合科学科など様々なバックグラウンドをもったメンバーが集い、日々研究を行っています。

(研究テーマ)

私達の取り組んでいる研究テーマは、ヒトレトロウイルス感染症です。

ヒトに感染し病気を起こすレトロウイルスにはHIV-1とHTLV-1が存在します。本研究室ではこの2つのレトロウイルスHIV-1、HTLV-1を研究対象とし、ウイルスの持続潜伏感染メカニズムの解明を目指しています。

1. HTLV-1 (ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型: Human T-cell Leukemia Virus Type 1) 感染症

HTLV-1は成人T細胞白血病リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL) の原因ウイルスであり、世界的におよそ2000万人、日本でもおよそ80万人の人がHTLV-1に感染していると推測されています。このウイルスは九州・沖縄地方に感染者が多く、熊本も県南部や天草地方を中心に、感染者が多い地域の一つです。HIV-1と異なり、HTLV-1感染細胞からのウイルス粒子産生は極めて低く、未治療でも潜伏感染の状態を維持する事で、持続感染をおこす特徴をもったウイルスです。大部分の感染者

は病気を起こさない無症候性キャリアですが、一部の感染者ではATLや慢性炎症性疾患を引き起こす病原性をもっています。本研究室では、ATLに対する新規治療法や発症早期発見が可能となる新規診断法の開発を目指しています。

2. HIV-1 (ヒト免疫不全症ウイルス1型: Human Immunodeficiency Virus type 1) 感染症

世界でおよそ3400万人が感染していると推測され、日本でもおよそ2万人の感染者がいる事が報告されています。現在でも感染者数は拡大傾向にあり、早急な対策が必要なウイルス感染症の一つです。HIV-1研究の特筆すべき成果である抗レトロウイルス療法の進歩により、先進国ではHIV感染症がコントロール可能な慢性ウイルス感染症になってきました。しかしながら、治療でも感染者からウイルスを完全に取り除く事は極めて難しく、感染者は長期にわたり治療を受け続けなければいけません。その一番の原因は抗ウイルス療法では排除されない持続潜伏感染細胞の存在と考えられます。

本研究室では、このHIV持続潜伏感染という重要研究課題に取り組み、潜伏感染メカニズムの解明を通じて、HIV感染症の根治へ向けた新規治療標的を見出す事を目指して、研究を行っています。

(最近の主な研究成果)

昨年発表した以下の二つの研究をご紹介します。

1. HTLV-1のエピジェネティックな制御メカニズム

レトロウイルス感染の特徴は、ヒトが元々持っているDNAに外からのウイルスDNAが組み込まれて一体化し、簡単には見分けが付かなくなることにあります。そのため、ヒトのDNAに組み込まれたウイルスDNA(プロウイルス)は、ヒトの免疫や抗レトロウイルス薬から逃れる事が出来るようになり、感染者体内からのウイルス排除を目指した治療の大きな障壁となっています。本研究では、HTLV-1の持続感染において、プロウイルスが維持されるための新たな仕組みを解明しました(Satou Y et al, PNAS, 2016)。

細胞由来のDNA結合タンパク質であるCTCFがヒトのDNAと一体化したHTLV-1プロウイルスに直接結合し、持続感染を促進するようにウイルス遺伝子の発現を調節している事が明らかとなりました。もともとCTCFという分子は、ヒトのDNAを立体的に折りたたんで多くの遺伝子の働き方を決める機能があり、私たちの生命活動に欠かせないタンパク質であることが知られています。つまりHTLV-1というウイルスは、宿主であるヒトの免疫監視機構から逃れる手段として、ヒトのDNAと一体化するだけでなく、細胞がもともと持っている「DNAを折りたたむ仕組み」も利用することで、感染者体内で巧妙に生き延び

ていると考えられます。

これまでの研究でATL細胞のHTLV-1プロウイルス発現において、センス鎖は抑制、アンチセンス鎖は活性化というパターンをとっている事が明らかにされています。これは宿主免疫監視機構からの逃避の結果と考えられますが、どのような仕組みでその転写パターンが形成・維持されるかについては、不明な点が多く残されていました。本研究は、そのプロウイルス転写制御メカニズム、つまりはHTLV-1の持続潜伏感染の新たな一側面を明らかにするものと考えられます。

2. DNAプローブと次世代シーケンス(NGS)を活用した高精度HTLV-1, HIV-1プロウイルス解析法の開発

HIV-1やHTLV-1は、レトロウイルスであるためウイルスゲノムを宿主細胞ゲノムに組み込む特徴を有しています。ウイルスが如何にして病気を引き起こすかを、明らかにするためには、ヒト細胞ゲノムDNAに組み込まれたウイルスの制御メカニズムを明らかにすることが重要です。ところが、感染者血液検体を用いたウイルス解析の際、ウイルスゲノムの大きさが、ヒトのゲノムに比べ極めて小さいため、ウイルス配列の検出効率が著しく低いという問題点があります。したがって、通常ウイルス配列を決定する際には、ウイルス配列特異的プライマーを用いたPCRによる解析が行われます。しかしながら、プライマー結合部位の変異によるバイアスや、ウイルス末端配列が不明であるなど、問題点が指摘されています。そのような背景を踏まえ、DNAプローブとNGSを組み合わせる事で、低バイアスでかつ精度の高いウイルス配列解析法の開発を行いました。

約9,000塩基のHTLV-1やHIV-1ゲノム全長に対し120bpの長さのビオチン化したDNAプローブを各プローブに60塩基の重なりを持たせて、2倍の密度で約150本作製しました。感染細胞株ゲノムDNAを用いた検討において、DNAプローブ濃縮のステップを加えることで、ウイルス配列検出効率が1万倍以上と顕著に高まる事が分かりました。本解析法は塩基配列情報のエラー率も低く、ある程度変異を持ったウイルスに対しても濃縮効率低下がない有用な解析である事を報告しました(Miyazato P et al Sci Rep, 2016)。今後のHIV-1, HTLV-1プロウイルス制御メカニズム研究における、強力な解析ツールになると期待しています。

(研究室の特色)

レトロウイルスの持続潜伏感染メカニズムを紐解くために、近年目覚ましい進歩を遂げている次世代シーケンサーの技術を積極的に取り入れています。私達は、次世代シーケンス解析を分子生物学的解析手法の一つとして捉えて、サンプル調製から、シーケンス、そしてデータ解

析まで一貫して自分たちの手と目で確認しながら研究を進めています。次世代シーケンサーの長所や短所を充分理解することで、その技術を最大限有効活用する事が可能となり、ウイルス研究におけるブレークスルーとなる新知見の創出を目指しています。

(おわりに)

このように紹介文を書くことで、研究室発足から4年間の振り返ると、これまで多くの人たちに支えられて、研究を続けて来られていることを再認識しており、関係の方々への感謝の念に堪えません。今後、いい研究を継続し発信していくこと、そして次の世代の日本のウイルス研究の担い手を育てて行くことで、恩返しをしていきたいと思えます。

以上のように、私達の研究室では、最新の研究技術を駆使してレトロウイルス研究を推し進めています。研究心豊かな、高い志を持った若手研究者や大学院生の参加を心から歓迎します。まずは、研究室見学だけでも結構ですので、お気軽にご連絡下さい。

