

## 教室紹介

東京大学医科学研究所  
感染症国際研究センター  
システムウイルス学分野  
佐藤佳

〒108-8639

東京都港区白金台 4-6-1

Email: ksato@ims.u-tokyo.ac.jp

Facebook: <https://www.facebook.com/SystemsVirology>

Twitter: <https://twitter.com/SystemsVirology>



図1 システムウイルス学研究室の研究室ロゴ

当研究室は、2018年3月まで、京都大学ウイルス・再生医科学研究所システムウイルス学分野（小柳義夫教授）に講師として在籍していた筆者が、同年4月に東京大学へ独立准教授・研究室主宰者（principal investigator）として異動し、新設した研究室です。

まず、研究室主宰者の略歴についてご紹介します。高校までの18年間を山形で、大学の4年間を仙台で過ごし、大学院以降の13年間を京都で過ごしました。京都大学では、修士課程から小柳義夫先生の研究室で研究活動に従事し、現在に至っています。大学院生時代から一貫して、主にエイズの原因ウイルスであるHIV-1の研究（詳細は後述）を通し、小柳義夫先生の指導を受けてきました。

次に、現在に至るまでの私の研究歴についてご紹介します。

東北大学農学部の学部生の時には、分子生物学研究室（西森克彦教授）に所属し、卒業研究として、遺伝子欠損マウスを用いた分娩・出産の分子メカニズムの解析に従事しました。所属研究室では、諸先輩方にも恵まれ、分子生物学実験と生命科学の基礎、研究者のいろはの「い」の一画目を学びました。

大学生の頃からウイルス研究に漠然とした憧れを持っていた私は、修士課程からウイルスの世界に飛び込み、京都大学の小柳義夫教授の研究室に所属し、HIV-1の研究を開始しました。修士課程の研究テーマは、ヒトタンパク質であるテトラスパニンファミリータンパク質による、HIV-1複製制御メカニズムの解析で、主に培養細胞を用いたウイルス学実験、生化学実験に従事しました。その研究成果を学術論文（Sato et al., J. Virol., 2008）にまとめた後、博士課程に在籍中に、現在まで続いている「ヒト化マウス」を用いた研究に着手する機会に恵まれました（この頃の心境については、学会誌「ウイルス」第66巻1号に掲載されている、私の「平成27年杉浦奨励賞論文」で詳述しています。ご興味ございましたら、併せてご一読いただけたら

と思います）。そこで、研究の主なツールを培養細胞からマウスモデルへと展開し、免疫学に基づいた研究手法や、組織学や病理学に触れる機会を得ました。また、研究対象のウイルスも、HIV-1（Nie and Sato et al., Virology, 2009; Sato et al., J. Virol., 2010）だけではなく、常在性のヘルペスウイルスであるEpstein-Barrウイルスへと幅を広げることもできました（Sato et al., Blood, 2011）。

大学院を修了後、博士研究員～特定助教時代に、岩見真吾准教授（九州大学）と知己を得、研究手法としての数理科学に出会います。ここで、これまで自分が従事していた、分子細胞生物学・生命科学的実験手法に基づいた研究手法は、幅広い「学問」の中のひとつのツールに過ぎないことに気づきます。岩見准教授との共同研究を通し、またふたりの博士研究員〔柴田（竹内）潤子さん（現・国立感染症研究所ウイルス2部 博士研究員）と小林朋子さん（現・東京農業大学 助教）〕と研究チームを組み、実験ウイルス学と数理生物学との学際共同研究を開始します。この機会を活かし、HIV-1の実験ウイルス学と数理生物学の融合（Kobayashi and Koizumi et al., J. Virol., 2014; Iwami and Takeuchi et al., eLife, 2015）、さらに研究対象のウイルスも広げ、エンテロウイルス複製ダイナミクスの数理モデリング（Fukuhara et al., J. Virol., 2013）にも着手し、数理科学がきわめて有効な解析手法であるという手応えを確かなものにしました。

数理科学に加え、もうひとつ開拓を始めた学際研究が、実験ウイルス学と分子系統学・分子進化学との融合研究です。英国グラスゴー大学への滞在（2015年）とRobert Gifford博士（グラスゴー大学）の指導を経て、「ウイルスと宿主が共進化している」という（分子進化学の分野では、「赤の女王仮説」と称される）コンセプトに出会います。このコンセプトに基づき、ウイルス複製を抑制する宿主タンパク質（「内因性免疫」と称します）とウイルスタンパク質の相互作用を、ウイルスと宿主の「進化的軍拡競争」

の結果として解釈する研究手法を知りました (Yoshikawa et al., J. Virol., 2016; Yoshikawa et al., J. Virol., 2017; Nakano et al., Retrovirology, 2017; Konno et al., Retrovirology, 2018).

これらの学際研究の展開と同時に、「ヒト化マウス」を用いた HIV-1 感染病態の研究もさらに幅広く深く展開しています。そこにも数理科学や分子系統学のアプローチを取り入れることで、HIV-1 複製を抑制するヒトタンパク質とウイルスタンパク質の相互作用の解明にも取り組んでいます (Sato et al., PLOS Pathog., 2013; Sato and Takeuchi et al., PLOS Pathog., 2014; ; Nakano et al., PLOS Pathog., 2017; Yamada et al., Cell Host Microbe, 2018). このように多岐に渡る私のウイルス研究の展開を許容し、指導し、またあたたかくご支援くださった小柳義夫先生には、本当に感謝しております。この場を借りて深謝いたします。また、私の研究室に、世界でふたつめとなる「システムウイルス学 (Systems Virology)」を冠することを快諾くださったことにも、心より感謝しております。

### Q.「システムウイルス学」とは？

数理科学や分子系統学、実験動物モデルなど、一見統一性のないように見えるかもしれない私の研究歴ですが、振り返ってみると、実験ウイルス学という土台の上に、「実験ウイルス学だけではアプローチできない概念に、学際的な研究手法で切り込む」という点で、私の中では一貫したものがあつたのかも、という気がしています。「では、あなたがやりたい研究とはいったい何なのか？」と聞かれると、言葉に窮するところがあるのも事実です。ですが、それはむしろ、「私がやりたい研究の全体像を、過不足なく定義・表現するための言葉・研究分野がないからでは？」と思い始めています。ひとくちに「ウイルス (あるいは「ウイルス学」)」と言っても、その出口は、「構造・形態」「複製原理」「病気・病原性」「疫学・流行」などさまざまであり、また、それぞれのトピックへのアプローチもさまざまです。そして、それぞれの出口に貴賤はないと思っています。

“ウイルスをウイルスとして理解・表現するための必要条件、すなわち、ウイルスの「実像」とは何か？”

私にとっての「システムウイルス学」とは、この問いに最適解を与えることを目指す学術分野であり、造語です。「生命をシステムとして理解する」ことを標榜するシステム生物学に倣い、私の研究室 (システムウイルス学分野) では、「ウイルスをシステム (総体) として理解する」ことを目的とした学問の創生を目指しています。既存のウイルス学の公約数ではなく、これまでのウイルス学と他の学術分野の公倍数となるような、学際的な研究分野の開拓を目指します。

具体的には、以下のようなプロジェクトを進めていく予定です：

#### 1. ウイルスと宿主の進化的エピソードの理解

実験ウイルス学を基軸に、分子進化学や分子系統学、構造生物学、生物情報学、古生物学などの科学領域の研究手法を融合させることで、ウイルスと宿主の「進化的軍拡競争 (進化的いたちごっこ)」のシナリオを紐解きます。具体的には、HIV-1 やその祖先ウイルスを始めとしたレンチウイルスと、その宿主となるほ乳類の進化的エピソードを、上記のような学際融合研究によって解明することを目的としています。また、感染個体内において、ウイルスがどのようにしてさまざまな免疫応答 (自然免疫、内因性免疫、獲得免疫) から逃れているのか、あるいは、宿主の集団の中 (個体間) で、ウイルスの流行・伝播に寄与する分子メカニズムは何なのかについても、研究を進めていきたいと考えています。

「進化」とは生命科学の謎の根幹であり、また同時に、実証がきわめて困難な研究対象のひとつでもあります。システムウイルス学に基づいた多角的なアプローチにより、地球史上で起きた、起きている、あるいは起きるであろう事象を実験室内で再現し、それを検証することで、システムウイルス学を展開したいと考えています。

#### 2. マルチオミクスの観点からのウイルス感染症の理解

みなさんご存知の通り、次世代シーケンズ解析を駆使した解析技術は著しく発展しています。これらの技術は、主に発生学や免疫学、がん研究の分野で活躍する一方、ウイルス学・感染症研究においては世界的にもほとんど先例がないのが実情です。この点については、国際的なウイルス学分野でも憂慮されており (Reto et al. Virus Res., 2016; Ciuffi et al., Viruses, 2016)、分野の発展と開拓が望まれているのが実情です。

ウイルス感染症をより深く幅広く理解することを目的として、私たちの研究室では現在、HIV-1 を感染させた「ヒト化マウス」の実験試料を用いたトランスクリプトーム、ゲノム、エピゲノムを介したマルチオミクス解析を進めています。今後は、より高度な次世代シーケンズ解析技術やバイオインフォマティクス解析、公的データベースやスーパーコンピューターを活用し、システムウイルス学のひとつのキープロジェクトにしていきたいと考えています。さらに、HIV-1 のみならず、さまざまなウイルス感染の実験試料を用いたマルチオミクス解析を実施することにより、それぞれのウイルス感染症どうしの「違い」を、オミクスの観点から比較し、解き明かしていきたいと考えています。

#### 3. ウイルス感染ダイナミクスの時空間的理解

ウイルスは宿主に侵入した後、標的細胞に感染し、自己を増幅します。その過程において、あるウイルスは病原性を発現する一方、宿主の免疫はそれに応答します。免疫応

答によって、あるウイルス感染症はコントロールされ、生体環境は正常状態に回帰しますが、あるウイルス感染症は、コントロール不能となり、生体環境は破綻し、死に至ります。このプロジェクトでは、このようなウイルス感染を摂動とする事象、つまり、ウイルス感染のダイナミクスを、実験ウイルス学とマルチオミクス、数理科学の学際融合研究によって、時空間的かつ定量的に理解することを目的とします。具体的には、生体内における感染細胞の運命決定、つまり、ウイルス産生を持続するのか、潜伏感染化するのか、死滅するのか、の要因・原理を探りたいと考えています。

### おわりに

まだまだ若輩者（執筆時、36歳になったところです）の筆者ですが、上記のような「システムウイルス学」のコンセプトに共感くださる方の参加を歓迎しております。参加条件は、①研究に対するモチベーションを私と共有できること、②私を含めた研究室メンバー・共同研究者とポジティブな関係性を作れること、のふたつだけです。ちなみに②はとても重要で、「システムウイルス学」という実験ウイルス学と他分野の学際融合研究を展開するためには、研究室内外の方々との共同研究・相互協力が必須です。そのような共同研究環境を楽しみ、またより良いものへと発展的にポジティブフィードバックできる方は大歓迎です。また、現在進行中の研究テーマについては上記でご紹介しましたが、これからはより柔軟かつ活発に、「システムウイルス学」という言葉が意図する研究分野の拡大も目指しています。「こんなテーマはどうですか?」「こんなウイルスはどうですか?」というテーマ。アイデアの持ち込み・提案も大歓迎です。

研究室主宰者として、また学生を指導する立場（mentor）として、まだまだ未熟なところはたくさんあるかと思いますが、逆の言い方をすると、まだ若輩な分だけ、大学院生、研究員のみなさんとの年齢差が比較的小さいという点は、私の研究室運営の（良い意味での）特徴のひとつになるのでは、と思っています。「システムウイルス学」の枠組みの中で、「どんな研究が面白いか?」「どうすればより面白い研究に展開・発展できるか?」ということ、一緒に考え、一緒に議論しながら、共に成長できる環境を作っていけたらと思っていますし、それが私と私の研究室の指導方針（mentorship）の根幹でもあります。

やや抽象的で堅い駄文が続きましたが、要は「おもしろいウイルス学の研究がしたい!」「既存の枠に囚われないウイルス研究がしたい!」という大学院生、研究員の方の参加を歓迎します。ちなみに、どこかのウェブサイトにも掲載されていますが、「論文執筆」は筆者の趣味のひとつです（手前味噌で恐縮ですが、これまでに約30報の論文をcorresponding authorで書いています）ので、研究がうまくいけば、比較的スムーズに論文化できると思います。実験・研究の技術だけではなく、プロジェクトの考え方や論文の書き方、将来の方向性についても、一緒に議論し、また指導できる環境が作れたらと思っています。

研究室見学はいつでも大歓迎です。また、FacebookやTwitterなどのソーシャルネットワークを介して、私の研究室活動についても随時配信しています。こちらも併せてご参照いただき、ご興味ある方は、いつでもお気軽にご連絡いただけたらと思います。一緒に（システム）ウイルス学研究を盛り上げていきましょう！どうぞよろしく願います。

