

教室紹介

長崎大学感染症共同研究拠点

感染病態研究部門

南保明日香

〒 852-8523 長崎県長崎市坂本 1-12-4

TEL/FAX: 095-819-7970

nanboa@nagasaki-u.ac.jp

URL: <https://www.ccpid.nagasaki-u.ac.jp/research-act/dcmv/index.html>

研究室について

長崎大学感染症共同研究拠点感染病態研究部門は2019年3月に発足しました。2020年11月現在の研究室構成員は、私と作元葉月技術補佐員の2名ですが、2021年4月から、現在日本学術振興会海外特別研究員として米国国立アレルギー感染症研究所 Rocky Mountain Laboratory で研鑽を積んでいる古山若呼さんが助教として着任します。

研究室は、長崎市内の平和公園や爆心地公園からほど近い坂本キャンパスにあります。着任した当時は熱帯医学研究所のオープンラボに間借りしている状況でしたが、2020年1月、熱帯医学ミュージアム3階に3研究部門が共有するBSL-2研究室が完備し、好井健太郎疫学研究部門教授(12月から平野港特任研究員が着任)、浦田秀造人材育成部門准教授、そして峯苦友香事務補佐員と共に和気満々と研究活動を進めています。

はじめに

まず、私の研究経歴を紹介します。私は北海道大学大学院薬学研究科衛生化学研究室(長澤滋治教授)で研究者としての第一歩を踏み出しました。学生時代は、急性期タンパク質である細菌内毒素結合タンパク質が、細菌感染時に産生増強するメカニズムの解明に取り組みました。実験のいろはからご指導下さり、研究の面白さを情熱的に教えて下さった西村仁先生(現摂南大教授)は、九州大学理学部出身であり、私の研究スタイルに理学部マインドが色濃く反映されているのは、明らかに先生の影響に依るものと思われま。当時は、将来的な研究対象として、細胞骨格や、膜輸送、分子シャペロン等の基礎細胞生物学を考慮していました。しかしながら、様々な経緯から、同学遺伝子病制御研究所癌ウイルス分野(高田賢蔵教授)で、Epstein-Barr ウイルス (EBV) がコードする non-coding RNA に関するプロジェクトに取り組む中で、ウイルス学の面白さに開眼し、ウイルス研究者としての道を歩むことになりました。



熱帯医学ミュージアム研究部門メンバー
竣工間近のBSL-4実験棟を背景に

その後、米国ウィスコンシン大学マディソン校に研究留学する機会を頂き、McArdle 癌研究所の Bill Sugden 教授の研究室でEBV エピソームの1細胞周期での細胞内挙動(複製、娘細胞への分配)の追跡、そして同学獣医学部の河岡義裕教授の研究室では、エボラウイルスの侵入機構の解明という極めてエキサイティングなテーマを遂行する機会に恵まれました。これらのプロジェクトでは、ウイルス感染を細胞内現象と共に直接「見る」ことを可能とする生細胞イメージングを主な手法として用いましたが、顕微鏡を介して目の前に広がるミクロの世界の美しさにすっかり虜になり、現在の主要アプローチの1つとなりました。

帰国後は、出身研究室である北大大学院薬学研究院衛生化学教室(松田正教授)、医学研究院細胞生理学教室(大場雄介教授)で、それぞれ講師、准教授として研究教育活動に従事させていただいた後、長年の夢であった自分の研

研究室を主宰することになりました。

高田先生, Bill, 河岡先生というトップレベルの研究室でウイルス研究に没頭することに加えて, 恩師の傍で, 研究室運営, そして人材育成術に触れる機会に恵まれたことはまさしく僥倖でした。また, 学生時代を含め感染症を専門としない研究室に所属したことは, 別の視点からウイルス学を捉える貴重な経験を積むことに繋がり, 特に異分野横断型研究を積極的に推進する大場先生の研究室では, 多様な研究領域と連携する重要性を認識し, 多いに刺激を受けました。

研究活動について

研究を遂行する上で心掛けていることは, 自身の研究成果が感染症の制圧の一助となり得るかという社会的使命を常に意識することに加えて, ウイルス学の根幹を成す現象の理解につながる研究を目指すことです。

これまで EBV とエボラウイルスを研究してきた利点を最大限活用し, 両者の相違点そして普遍性に着目しながら, 感染機構の解明および治療・診断法の開発に取り組んでいます。以下にそれぞれのウイルスを対象とした, 主要プロジェクトの概要を紹介します。

(1) エボラウイルス感染機構の解明

エボラウイルスはその高い病原性から, 早急に制圧が望まれる病原体であるにも関わらず, 有効な治療法はほとんど実用化されていません。私たちは現在, 抗ウイルス薬の創出において重要な標的となるウイルス侵入およびウイルス粒子形成機構の解明を目指して研究に取り組んでいます。

私たちはこれまで, ウイルス侵入を可視化する系を開発し, エボラウイルスがエンドサイトーシスの1つであるマクロピノサイトーシスを介して標的細胞に侵入することを証明しました。一方, エボラウイルスを始めとした多様なウイルスが, リン脂質の1つであるホスファチジルセリン(PS) 依存的に侵入することが知られています。PS は通常形質膜の内膜に局在します。エボラウイルスは形質膜から出芽する過程でエンベロープを獲得することから, 私たちはウイルス感染が誘導するエンベロープ外膜への PS 集積機構の解明に取り組み, この過程に関与する宿主因子として, ス克蘭ブラーゼ(Xkr8) を同定しました。現在, さらに詳細な分子機構について検証を進めると同時に, 私たちが開発した可視化系を利用して, 共同研究者と共に, ウイルス侵入を標的とした新規治療薬の開発, 中和抗体の作用機序の解明に取り組んでいます。

私たちは, 多様なイメージング技術を駆使することで, ウイルス粒子形成機構の解明にも取り組んでいます。これまで, この過程に特定の細胞輸送系が関与することを発見し, 現在, この生理的意義と分子基盤の解明に向けた検証

を進めています。今後は, 本学での稼働が予定されている BSL-4 施設で野生型エボラウイルスを用いて, 現在取り組んでいる研究を進展させることで, 病原性発現機構の解明, そして新規治療薬の開発を目指します。

(2) EBV 関連がん発症機構の解明

ヒト γ ヘルペスウイルス亜科に属する EBV は, 成人のほとんどに感染が認められる極めて普遍的なウイルスである一方で, 一部の例において, バーキットリンパ腫や上咽頭がん, 胃癌等の様々ながんを引き起こすことが知られています。私たちは, EBV 関連がん発症の分子基盤の解明を目的として, 様々な観点から研究を進めています。

近年, 細胞間コミュニケーションを担う新たな媒体として, エクソソームと称される細胞外小胞の役割が注目されています。エクソソームは, 産生細胞由来の様々なタンパク質や核酸を内包し, 取り込まれた標的細胞にこれらの内包因子を輸送することで形質を変えることが知られており, 最近では, がんを始めとした様々な疾患への関与が注目されています。私たちはこれまで, EBV 感染がエクソソーム産生を増強すること, また, 感染細胞由来エクソソームに特定のマイクロ RNA (miRNA) が高度に濃縮されること, さらに, これらが取り込まれた非感染標的細胞で細胞増殖, 接着因子発現が促進することを証明しました。現在, エクソソームが媒介する miRNA の機能に着目して, EBV 関連がん発症における役割について検証を進めています。同時に, エクソソームに濃縮される miRNA について, EBV 関連疾患の診断のためのバイオマーカーとしての有用性についても検討を行っています。

EBV が指向性を示す主な細胞種である B リンパ球, 上皮細胞のうち, 上皮細胞は遊離 EBV による感染に抵抗性を示します。一方, EBV が潜伏感染している B 細胞との共培養によって上皮細胞への感染効率が飛躍的に増強することから, 上皮細胞への EBV 感染には, 細胞間接触が優先的に関与する可能性が示唆されています。これまで, この過程に, 細胞内情報伝達および, 接着因子, 膜動態変動, 液性因子が関わることを, 培養細胞レベルで見出しています。従来, EBV 関連上皮系がんの前がん病変にはリンパ球の浸潤が高頻度に認められるとの報告があります。そこで現在, 米国と台湾の共同研究者と共に, 上咽頭前がん病変組織での, 浸潤リンパ球と上皮細胞との細胞間接触形成の証明を試みています。

長崎大学感染症共同研究拠点について

次に, 長崎大学感染症共同研究拠点について紹介します。今まさに, 全世界で猛威を奮う新型コロナウイルス感染症に代表されるように, グローバル化が進む現代においては未知の感染症を含む新興感染症の発生が非常に危惧されている状況です。その中でも病原性が極めて高く, 有効な治

療法が確立されていない一類感染症は特に大きな脅威であり、原因病原体である高病原性ウイルスに関する研究開発を推進することが喫緊の課題となっています。

これに対して、国内初の研究開発と人材育成を主目的としたスーツ型 BSL-4 施設と、これを中核とした新たな教育研究拠点として 2017 年に発足したのが、感染症共同研究拠点です。現在、2021 年 8 月の竣工を目指して、BSL-4 実験棟の建設工事が坂本キャンパスで着々と進行しています。これと並行して、研究拠点では、研究部門、施設安全管理部門、人材育成部門、地域連携部門、総務部門が密に連携しながら BSL-4 の本格的稼働に向けて準備を進めています。私は、人材育成部門長として、浦田准教授と共に、BSL-4 実験棟の使用に係る教育訓練プログラムの策定にも取り組んでいます。正式稼働後は、若手ウイルス研究者の皆様に参画して頂くことで、将来感染症分野でグローバルに活躍できる人材を育てたいと強く願っています。

おわりに

今回執筆のご依頼を頂いた際、研究室が円熟する機を待った方が良いのではと正直なところ迷いましたが、本誌にご掲載頂くことで会員の皆様に私たちの研究室を認知して頂く絶好の機会になると考え、お受けした次第です。

研究経歴でも触れましたが、今の私があるのは、これまで在籍した研究室での恩師のご指導とご支援に依るものです。今後は、研究活動に加えて、これまで頂いた財産を糧に、後進のウイルス研究者の育成に力を注ぐことで、感染症研究の発展に少しでも貢献できればと考えています。

顕微鏡観察に没頭する中、目の中に飛び込んで来たエキサイティングな現象に心が震える程の喜びに浸る瞬間は、研究者のみが体験できる何物にも代え難い特権です。研究活動を共にする教室員の皆さんにもこの感動を実体験して頂き、知的好奇心を刺激する研究に取り組んでいきたいと考えています。本稿でご紹介した研究テーマそして BSL-4 施設に興味を持たれた方はお気軽にご連絡いただければと思います。