

## 教室紹介

大阪大学微生物病研究所

高等共創研究院

岡本 徹

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-1

TEL:06-6879-8330

FAX:06-6879-8330

Homepage: <http://okamoto-lab.biken.osaka-u.ac.jp/>

### (研究室について)

この度は、研究室を紹介できる機会を頂きまして、ウイルス編集委員会の皆様に心より感謝申し上げます。

大阪大学は「OU(Osaka University)ビジョン2021」として自己変革の指針として、「Open Education」「Open Research」「Open Innovation」「Open Community」「Open Governance」の5つを掲げ、その中でも「Open Research」の考えのもと、若手研究者を雇用・育成するために2016年に設置されたのが高等共創研究院という組織です。企業や各種団体からご寄附いただいた寄附金等を、若手教員の雇用経費等として使用することにより、Industry on Campus をさらに発展させることを目的としています。私は、本研究院に2019年度に採用して頂き、微生物病研究所のご支援の下で研究室を持たせていただくことになりました。とはいえ、所詮は期限付き雇用の立場ですので、次へのプロモーションのためにも、さらなる飛躍を目指して努力を重ねている最中です。

研究室メンバーは、助教の鈴木さん、研究員の伊東さん、技術補佐員の芳賀さん、博士課程学生のDavidさん、張さん、修士課程学生として保健学科から修士1年生の伊藤さん、卒業研究生の高田さん、事務補佐員の谷井さん、田中さんの9名で構成されています。2020年9月までは学振PDの平野さんもいましたが、現在は国立感染症研究所へ異動されました。私の研究室のあるフロアは、感染症国際研究センターの岩崎正治先生、前田裕輔先生の研究室とラボスペースを共有していて、文字通り垣根のない環境で研究を進めています。

### (研究について)

私は大阪大学工学部の修士課程を経て、微生物病研究所の松浦善治先生の研究室へ進学しました。研究テーマとしては、C型肝炎ウイルス(HCV)の分子生物学的に取り組みましたが、研究を開始した当時はHCVには培養細胞系がなく、HCVそのものをほとんど扱うことのないまま学位論文を書きました。学位取得後の進路を考えた時に、私



がウイルス研究で培った分子生物学をもっと学ぼうと考えて、オーストラリアへ留学しました。留学先のThe Walter & Eliza Hall InstituteではBCL2蛋白質ファミリーの相互作用に注目し、BCL2を標的とした蛋白質間相互作用阻害剤のNavitoclaxやVenetoclaxの開発を進める研究室で研究を進めました。これら薬剤は抗癌剤としてFDAに承認され、現在では様々な癌治療で用いられるようになっています。それと同時に、これら薬剤は研究においても非常に有用なツールとなることを学びました。私はBCL2に関する分子生物学と、マウスの発癌モデルを用いた発癌機序を検討していく中で、再びウイルス蛋白質と宿主蛋白質の相互作用に興味を持つようになりました。そんな時に松浦先生の研究室に戻る機会に恵まれ、これまでいくつかの研究を進めてきました。特に私が興味があるのは、ウイルスが感染してどのように病気を発症するかの分子機序の解明です。ウイルスが宿主のどのメカニズムを利用して体内に侵入し、宿主を病気にしてしまうのかということを一つ一つ紐解いていきたいと思っています。当たり前のことですが、ウイルス感染による病原性発現機構を研究する上では、ウイルスを扱うことは必須です。帰国するまでウイルスをほとんど扱ったことのなかった私にはとてもハードルが高かったのですが、松浦研のメンバーに習いながら何とかウイルスを扱えるようになりました。また、工学部出身の私が動物を使った実験をしているといつも滑稽に感じますが、微生物病研究所の多くの優秀な研究者にたくさんのことを学ばせてもらいながら研究を進めています。次の項では、現在進めている研究テーマについてご紹介させていただきます。

### (フラビウイルスのコア蛋白質の成熟化機構)

フラビウイルス科に属するウイルスにはフラビウイルス属の他に、HCVに代表されるヘパシウイルス属、ペスチウイルス属、ベギウイルス属から成ります。これらのウイルスは一本鎖のプラス鎖RNAをゲノムとして持ち、約3000アミノ酸から成るウイルス蛋白質が翻訳されます。翻訳されたウイルス蛋白質は宿主やウイルスのプロテアーゼによって切断されて種々のウイルス蛋白質として機能しますが、N端にあるコア蛋白質はまず宿主のシグナルペプチダーゼによって切断された後に、フラビウイルス属ウイルスではウイルス蛋白質のNS2/3Aプロテアーゼによって、ヘパシウイルス属、ペスチウイルス属ウイルスでは宿主のシグナルペプチドペプチダーゼ(SPP)によってもう1度切断されて成熟コア蛋白質となります。これまでにHCVのコア蛋白質の性状解析からSPPによるコア蛋白質の切断はコア蛋白質によるウイルス粒子形成や病原性発現に必須であることが分かってきました。しかし、なぜ2回も切断を受けることが必須なのかが分かりません。また、フラビウイルス科ウイルスでは、宿主蛋白質のSPPとウイルス蛋白質のNS2/3Bという全く異なるプロテアーゼを使うのでしょうか？この問いを考えるようになって、もう10年弱になり、もう考えることを辞めてしまいました。きっと私なんかよりずっと思考の柔らかく優秀な若い研究者が答えを出してくれるであろう（できれば私の研究室で…）と思いつつ、研究室メンバーと意見を出し合いながら、日々試行錯誤しながらネガティブデータをコレクターのようにたくさん集めています。

### (昆虫媒介性ウイルスが昆虫を使う意義)

フラビウイルス科のウイルス、日本脳炎ウイルスやデングウイルス、ジカウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルスは蚊やダニがヒトを吸血することで体内に侵入し感染が成立することから昆虫媒介性ウイルスと言われています。これらウイルスは昆虫でも哺乳動物でも感染、増殖することができます。蚊やダニを使って哺乳動物に感染する戦略は、きっとウイルスにとれば何か有益なことがあるのだろうと考えて、助教の鈴木さんが中心となって日本脳炎ウイルスを使いながら、ウイルスが昆虫を使うことの意義に関する研究を進めています。漠然と考えた研究テーマを進めるにあたり、北海道大学人獣共通感染症リサーチセンターの澤洋文先生、大場靖子先生、江下優樹先生に蚊の解剖を習いました。蚊を解剖して唾液腺を採取してマウスに接種してウイルス感染での挙動を調べています。また、研究を進めるにあたり免疫学フロンティア研究センター(IFReC)の先生方の協力も得ながら、試行錯誤を重ねて研究を進めています。慣れないことばかりで、なかなか実験が進みませんが鈴木さんが地道にコツコツと研究を進めてくれています。ウイ

ルスは、私たちの人体の仕組みを私たち以上に理解した上で、巧みな戦略を使って宿主へ感染を成立させるいるのだと信じ、その戦略の一端を捉えたいと思っています。また、このようなウイルス戦略の理解は、新しい生命現象の理解に繋がるのではないかと期待をしています。

### (ウイルス増殖に必須の宿主因子を標的とした抗ウイルス薬の開発)

このタイトルは、私が学生だった頃から口にしていくフレーズです。当時はそれほどその意味を理解してなかったように思います。私の研究では、ウイルスの増殖に必要な細胞側因子を同定し、ウイルス増殖のメカニズムを理解したいと考えています。もし、ウイルス増殖に必須の宿主因子を同定できれば、ウイルス蛋白質が結合するようなものであれば結合阻害剤を、その宿主因子が元来持つ機能がウイルスの増殖に必要ななら、その機能阻害剤を開発することで新たな抗ウイルス薬としての可能性を考えています。このような宿主因子は特定のウイルスだけに寄与している訳ではなく、そのウイルス属やウイルス科に共通して重要な役割があることが考えられ、広範なウイルス感染症に利用できる可能性が期待されます。とは言え、提案することはとても簡単なのですが「宿主への影響」、特に「副作用」を懸念され、なかなか理解をしてもらえないことはありませんでしたが、この数年で幸運にも共同研究者にも恵まれ少しずつ前進することもできるようになりました。私の研究がどの程度、抗ウイルス薬開発に貢献できるかは不明ですが、学生の頃に言ったフレーズを何とか形にしてみたいと思っています。

### (さいごに)

期限付きの独立ポジションという、やがては跡形なく消えてしまう研究室を紹介するというのは大変難しく、私が若い学生や研究者であればきっと岡本研究室は選ばないと思います。その中でも、ディスカッションに来てくれる学生、共同研究者、時には知らない先生と研究を進めるため、私ができることを体力が続く限り全力で取り組む毎日を送っています。少しでも自分が思っている科学的疑問を実験的に証明し、それを世間に論文として発表することが今の私の夢であり、毎日その夢を叶える努力を続けていることはとても幸せなことです。微生物病研究所は、ウイルスを研究する研究室がたくさんあるので多くのウイルスを知ることでもできますし、研究設備も充実していますので研究環境は抜群です。以上を私の研究室の紹介とさせていただきます。

