

教室紹介

北海道大学 医学研究院 微生物学免疫学分野
病原微生物学教室

福原 崇介

〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目

電話：011-706-6905

e-mail: fukut@pop.med.hokudai.ac.jp

研究室について

北海道大学医学研究院は札幌駅から徒歩15分程度と非常にアクセスが良い場所に位置しています。北海道大学医学部は2019年に創立100周年を迎え、節目からの新しいスタートを切りました。そんな中、私は令和2年5月1日付で微生物学免疫学分野病原微生物学教室の2代教授に就任しました。

現在、病原微生物学教室には、私と津田祥美講師、清水健太助教、鈴木理滋助教、博士大学院生2名、修士大学院生1名、学部生3名、技術補佐員2名、事務補佐員2名が在室しています。みんなで力を合わせて研究と教育を推進しています。研究室には居室に加えて広いP2実験室があるため、所属メンバーは広いパーソナルスペースで伸び伸びと研究に取り組むことができます。また、P3実験室が備わっているため、積極的に感染実験を行うことができ、これから基礎ウイルス学の成果を多く残していきたいと考えております。さらに、研究に協力的な臨床教室が多いため、臨床の研究室と連携をすることで臨床ウイルス学研究を進めるのにも最適な環境です。また、同じキャンパス内には遺伝子病制御研究所や人獣共通感染症リサーチセンターといったウイルスや免疫の研究をパワフルに進めている研究室が多くあることから、様々な共同研究を進めることができます。

これまでの研究について

私は20代の頃、九州大学の消化器総合外科というところで外科医の研鑽を積んでおりましたが、大学院に進学する際に外科の前原喜彦教授より「君はC型肝炎ウイルス(HCV)の研究をなさい」と言われ、何もわからないままにウイルス研究をスタートさせました。臨床検体を使った研究を行い、何とか学位論文を仕上げることができましたが、運よく大阪大学微生物病研究所の松浦善治教授と知り合うことができ、短期国内留学で基礎ウイルス学研究のご指導を賜ることになりました。自分よりいくつも若い学生が当たり前のように生化学的実験をこなしているのに強い不安を覚えて、もがいていたのを良く覚えています。た

また、miR-122とHCVに関する研究成果が得られたからか、馬車馬のように働くことを評価されたのか、松浦先生より「助教になって一緒に頑張らないか?」とお誘いを受けました。大阪大学微生物病研究所で基礎ウイルス学研究者の道に進むことを決め、そこで基礎ウイルス学研究所のイロハを全て叩き込まれました。C型肝炎ウイルスの肝臓指向性に関する研究を一貫して継続し、多くの論文を発表することができました。肝臓指向性の決定因子であるmiR-122やアポリポタンパク質に関する研究は今も継続して行なっています。一方で、2015年頃より、研究の幅を広げたいとの思いからB型肝炎ウイルスやフラビウイルスの研究にも着手致しました。新たな創薬候補の探索に関する研究やウイルスタンパク質の新規機能の解明に関する研究でいくつかの成果が得られ、論文に発表することができました。私のウイルス学者としてのあるべき姿を教えてくれた松浦善治先生には心より感謝申し上げます。また、これまで一緒に研究を進めてくれた松浦研のメンバーにもお礼申し上げます。

現在進めている研究について

・**肝炎ウイルスに関する研究**：HCVの増殖性に重要な宿主因子であるmiR-122やアポリポタンパク質は肝臓細胞に高発現しているため、肝臓指向性に関与していることを明らかにしてきました。一方で、非肝臓組織ではHCVは増殖を維持していることも知られており、様々なメカニズムを解明し報告しました。この現象は感染個体の中でもウイルスが肝臓と非肝臓というそれぞれの環境に適応進化していることを示唆しており、さらなる解析を進めています。また、B型肝炎に対する新規治療法の開発を目指した研究も進めています。現行の治療薬としては逆転写酵素阻害剤またはインターフェロンが用いられていますが、B型肝炎の根治は難しい状況であり、新たな治療戦略になるような成果を目指して研究を進めています。北海道はB型肝炎ウイルス(HBV)陽性者が非常に多い地域であり、消化器外科学教室と共同研究で臨床検体を用いた研究も開始したところです。

・**フラビウイルスに関する研究**：2016年頃よりフラビウイルスの高速リバースジェネティクス法を駆使した研究を開始しました。この技術を使うことによって、複数の変異ウイルスを同時かつ容易に作出できるようになり、増殖性が高いレポーターウイルスの作製に成功しました。これを用いることで、新規宿主因子の探索や抗ウイルス薬のスクリーニングが可能であり、今後積極的に行う予定です。また、ウイルスタンパク質であるNS1に着目しており、こ

れまでの研究でフラビウイルスの進化への関与が示唆されています。複製複合体形成に重要な役割を果たしますが、他にも様々な機能を持つ興味深いタンパク質であり、今後も詳細な解析を続けていく予定です。

・**SARS-CoV-2に関する研究**：私はSARS-CoV-2の緊急事態宣言の中で、北海道大学に着任しました。異動を言い訳にはならないと思いますが、バタバタして研究の着手が遅れてしまいましたが、フラビウイルスでも行っていた高速リバーシジェネティクス系をSARS-CoV-2に応用することにしました。コロナウイルスはRNAウイルスの中でもゲノムサイズが極めて大きいため難航することが予想されましたが、ポストクの鳥居志保先生と松浦善治教授とともに比較的短期間で系を確立することができ、現在では様々な研究室に使用していただいております。当研究室内にP3実験室があることから、様々な組換えウイルスを用いて精力的に実験を進めています。個人的な思い入れもありますが、この技術はSARS-CoV-2の様々な研究に大きく貢献できる技術だと確信しています。容易に様々な変異を持つウイルスを作製することができますので、変異の意義の解明のみならず、抗ウイルス薬の耐性化機構やウイルスタンパク質の機能解析、関連宿主因子の探索、in vivo imagingなど多くの研究が可能になります。いつでも技術提供や組換えウイルスの提供が可能ですので、遠慮なく連絡をいただけたらと思います。

・**新規RNAウイルスの探索に関する研究**：Deep Sequence技術の開発に伴って、細菌叢の解析が進みましたが、様々な環境にウイルス叢が存在し環境に影響を及ぼしていることも同時に明らかになってきました。しかしながら、ウイルスの探索において、DNAウイルスと異なりRNAウイルスの探索はRNAの安定性やゲノムサイズの影響で極めて難しい状況でした。私たちは、臓器などの様々な組織からRNAウイルスを効率的に探索する手法を確立することに成功しました。RNAウイルスの複製中間体であるdsRNAを濃縮することで高効率にRNAウイルスを検出することができます。医学研究院に着任することができたこともあり、複数の臨床の研究室と共同研究を開始し、様々な組織から病態に関与するウイルスの探索を行なっています。さらには、蚊やダニなどの媒介動物中で増幅するRNAウイルスの探索も積極的に行っていく予定です。

・**ウイルスの進化に関する研究**：ヒトを含む動物の進化には数十万～数百万年の単位で時間を要しますが、RNAウイルスは数日～数ヶ月の単位で多数の変異が出現し、性状が大きく変化することが知られています。実際に、2019年から流行したSARS-CoV-2も世界中に感染を拡大する中で多くの変異が導入されています。私たちは、HCVやSARS-CoV-2をモデルにして、ウイルスゲノムの変化を網羅的に解析するとともに、数理シミュレーションを行うこ



とで、進化動態を明らかにしようとしています。リバーシジェネティクスを駆使して様々なウイルスを作出し、出現した変異はDeep Sequenceによる解析を行っています。その研究の中で、臨床検体を用いたウイルスゲノム解析も行なっています。進化解析をウイルス学的実験で解明するのは難しいですが、ロマンのある研究だと信じてこれからも続けていく予定です。

今後の研究方針

これまでに九州大学時代には臨床検体を用いた臨床研究を行い、大阪大学では基礎ウイルス学研究を進めてきました。そんな中で、異分野の先生方との共同研究の重要性を感じる瞬間が多くありました。ここ数年、数理生物学や構造生物学、臨床医学、免疫学、情報生物学などの様々な専門家と知り合い、共同研究を開始しました。これからは人に興味を持ってもらえる様々な研究を、特に技術的に利用したいと思える成果を発表することで、世界レベルの研究を推進できる研究室を作っていきたいと思っています。

私たちの研究内容に興味を持ってくださった方、遠慮なく連絡をください。研究の話をするだけでも構いませんし、共同研究の提案をいただけたら私たちにできることを精一杯やらさせていただきます。また、大学院生（いつでも）や研究員（状況に応じて）を募集していますので気軽に問い合わせてください。是非とも遊びに来ていただいて、研究室の雰囲気を感じていただけたらと思います。ウイルス学会の会員の皆様、これからもご指導ご鞭撻のほど、よろしくお願い申し上げます。