

教室紹介

神戸大学大学院医学研究科附属感染症センター
感染制御学分野

勝二 郁夫

〒650-0017

兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1

TEL: 078-382-5500

FAX: 078-382-5519

E-mail: ishoji@med.kobe-u.ac.jp

Homepage: <http://www.med.kobe-u.ac.jp/infcon/>
<https://www.facebook.com/KobeCIDIDC/>

はじめに

神戸開港 150 周年で賑わう「みなとまち神戸」。人口 150 万の神戸は、六甲山系の山々と神戸駅、神戸港、神戸空港と陸・海・空の総合的な交通網が整備され、人・物・情報の交流拠点として発展してきました。神戸大学医学部は神戸市中央区の楠キャンパスにあり、最寄り駅は JR 神戸駅、高速神戸駅、神戸市営地下鉄大倉山駅、神戸電鉄湊川駅の 4 つの駅があります。また、高速神戸駅には阪急、阪神が乗り入れており、交通の便に非常に恵まれています。大学の周囲には「楠木正成公」をまつり「楠公さん」として親しまれる湊川神社、大倉山公園、神戸文化ホール、神戸市立中央図書館、そして神戸ハーバーランドがあり、勉学と生活に潤いを与えてくれます。神戸の繁華街の三宮へも地下鉄で 2 駅と非常に便利です。そんな生活するにはとても恵まれた環境の中、私達は、日夜、ウイルス学研究に励んでいます。

教室の沿革と現状

本研究室は、2015 年 12 月 1 日に勝二郁夫が教授に就任しました。阿部隆之(准教授)、鄧琳(助教)、松井千絵子(研究機関研究員)がスタッフとして一緒にウイルス学研究と医学部・大学院の微生物学教育に尽力してくれています。

本研究室は大学院医学研究科、バイオメディカルサイエンス専攻(博士・修士)の学生を受け入れ、医学部はもとより、歯学、薬学、理学、農学、工学など広く生命科学を志す学生を募集しています。また、国際色豊かな神戸の地は外国人留学生に人気が高く、今後、留学生も積極的に受け入れていきたいと考えています。

本研究分野での研究内容をご紹介させて頂き、多くの若き研究者が門を叩ききっかけになれば幸いです。

主な研究内容

私達は、ウイルスと宿主因子の相互作用を介した病原性発



研究室のメンバーと食事会(平成 28 年 8 月)

現機構、ウイルス増殖機構に興味を持ち研究を進めています。

1. C 型肝炎ウイルス(HCV)に関する研究

HCV はフラビウイルス科のプラス一本鎖 RNA ウイルスであり、高率に持続感染し、慢性肝炎、肝硬変、やがて肝細胞癌を引き起こすウイルスです。HCV 感染者は全世界に 1.7 億人、日本に 150 万人存在すると推定されています。近年、HCV 蛋白質を標的にした Direct Acting Antivirals (DAA) 製剤が臨床導入され、C 型慢性肝疾患の治療率は飛躍的に向上すると期待されていますが、高額な薬価、薬剤耐性ウイルスの出現、治療(SVR)後の肝発癌など新たな課題が山積しています。HCV 感染による病態は肝内だけでなく、糖脂質代謝異常、原発性クリオグロブリン血症、扁平苔癬などの多彩な肝外病変を引き起こすことが知られており、その病原性発現機構は不明な点が多く、私たちは HCV 感染培養系を用いて、ウイルスの病原性発現機構と感染増殖機構の解析を進めています。

1) HCV の病原性発現機構に関する研究

HCV は長期間の持続感染の後、高率に肝細胞癌を引き起こします。HCV はプラス一本鎖 RNA ウイルスで、DNA 腫瘍ウイルスやレトロウイルスのように宿主ゲノムに組込まれません。それにも関わらず、肝発癌を引き起こすのは、HCV 感染に伴う細胞障害、アポトーシス制御や糖脂質代謝異常が重要であると言われています。私達は HCV による糖代謝異常の分子機序(DENG L, J Virol, 2011; Matsui C, J Virol, 2012; Matsui C, J Gen Virol, 2015)やアポトーシス制御(DENG L, J Virol, 2011; J Gen Virol, 2015)を解析しています。また、ウイルスによる宿主因子 HNF-1 α のライソソーム依存性分解機構に興

味を持って解析を進めています。

2) HCV 増殖機構の研究

ISG15はI型IFNにより誘導される宿主因子で、antiviral機能が多く報告されています。しかし、HCV感染における役割については、antiviral説とproviral説が提唱されており、未だ混沌とした状況です。そこで、私達はISGylationの詳細な分子機序を解析することで、HCV感染におけるISG15の役割を明らかにしたいと考えています。

さらに、HCV NS5Aに結合する宿主因子として脱ユビキチン化酵素OTUD7Bを同定し(Sianipar IR, Microbiol Immunol, 2015)、ウイルス増殖における役割を解析しています。

2. B型肝炎ウイルス(HBV)に関する研究

B型肝炎ウイルスはヘパドナウイルス科に属する不完全二本鎖DNAウイルスです。HBV感染も持続感染し、慢性肝炎、肝硬変、そして肝細胞癌を引き起こします。私達はHBVのX蛋白質と結合する宿主因子を探索し、HBV増殖および病原性における役割を解析しています。

3. ユビキチン・プロテアソーム系を標的にした阻害剤開発に関する研究

ユビキチンリガーゼE6APはHECT型ユビキチンリガーゼであり、ヒトパピローマウイルス(HPV)16型E6と複合体を形成し、癌抑制遺伝子p53をユビキチン化し、プロテアソーム

依存性に分解・不活化を促進することで癌化の引き金を引きます。私達はE6APの細胞内の新規基質の探索(Nasu J, J Cell Biochem, 2010)や環状Nメチルペプチドを用いたE6AP阻害剤の研究をおこなっています(Yamagishi Y, Chemistry & Biology, 2011)。また、脱ユビキチン化酵素を標的にした創薬研究も行っています。

4. インドネシアにおける下痢症ウイルスの疫学研究

感染症国際展開戦略プログラム(J-GRID)で「インドネシアにおける新興・再興感染症の国際共同研究拠点形成(代表:森康子教授)プロジェクトのウイルス性下痢症グループを担当しています。インドネシアにおけるノロウイルス、ロタウイルスなどの下痢症ウイルスの分子疫学研究を展開しています。アイランガ大学の熱帯病研究所(ITD)、国立感染症研究所(東京)との共同研究です。スラバヤに内海孝子特命講師が駐在し、神戸大学インドネシア拠点長として研究を推進してくれています。

このようにウイルス研究はウイルスの核酸や蛋白質などのミクロのレベルから感染症の世界的流行などのグローバルなレベルまで、実にダイナミックな拡がりをもった魅力的な研究分野です。私たちと一緒に研究してくれる研究者を広く募集しておりますので、興味のある方は是非ご連絡ください。志高き若者の参加を心よりお待ちしております。

(文責:勝二郁夫)