

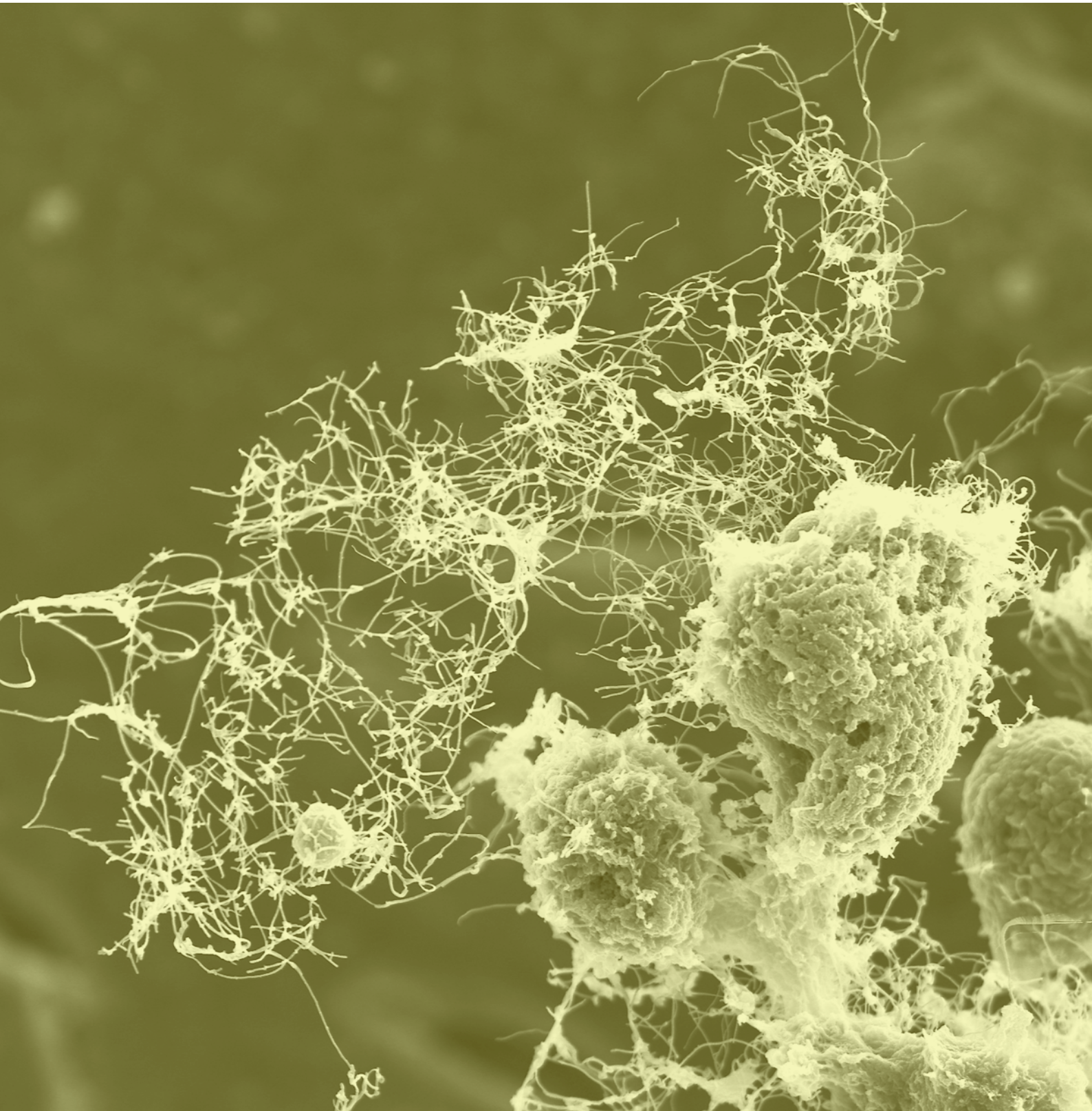


文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究

# News Letter

Vol.2  
2014年3月

## ウイルス感染現象における 宿主細胞コンピテンシーの分子基盤





第3回領域会議が平成26年2月8日～9日に東京大学医科学研究所で開催されました。当日は大雪にもかかわらず、“熱い”議論がかわされました。



# Contents

領域代表挨拶	1
公募研究班紹介	2
若手研究会の報告	20
研究者のエッセイ	22
国際学会発表報告	23
社会連携活動	25
研究班組織	26
25年度の活動報告および26年度の活動予定	28



# ウイルス(学)はどこから、 そしてどこへ



「感染コンピテンシ」領域代表

永田 恭介 (筑波大学・学長)

この「感染コンピテンシ」、正式名「ウイルス感染現象における宿主細胞コンピテンシーの分子基盤」は、ウイルス学／ウイルス研究を大切にしながら、領域内外の皆様との協働を進め、既存のウイルス学では行われなかったような考え方や方法を導入して、真理探求とその社会還元に資する研究を目指しています。

ウイルス研究の歴史は100年程度ですが、ウイルス自体の存在は古く、人類の歴史にも深く関係してきました。たとえば、天然痘ウイルスはおそらく5000年以上前から古代文明の発祥地では多くの人々を犠牲にしてきたことが、古文書、壁画、ミイラなどから分かります。スペインによるアステカ帝国やインカ帝国の征服にも、新大陸にはそれまで存在しなかった天然痘と各種の微生物が大きく関わっていたと考えられています。17世紀以降のヨーロッパでも、かなりの数の王族も犠牲となり、歴史の転換点となったこともあります。

原始的な微生物はおよそ30億年前の地球で進化したと考えられていますが、はじめて人の手によって単離されたのは19世紀に入ってからです。レーヴェンフックによる顕微鏡の技術開発、パスツールによる微生物に対する基本概念のパラダイム・シフト、コッホによる炭疽菌の単離による実体把握などのイノベーションがあり、近代の微生物科学が幕を開けます。しかし、病原性微生物の単離は続々と成功していたものの、天然痘、はしかなどの一般的で致死性の感染症の原因微生物はなかなか単離されずにいました。これらは、当時は『ろ過されざるもの』とよばれる小さな細菌だと考えられていました。1989年、ベイエリンクはタバコモザイク病の原因物質が細胞中で培養でき、さらに植物個体に感染させると完全な病原性を再現できることを証明しました。そして、その物質を、「ウイルス」(ラテン語で毒、毒薬や粘性性の液体という意味)という言葉で呼んだのです。タバコモザイクウイルスの結晶化によりウイルスの実体が明らかにされたのは、1930年代に入ってからのことです。

このようにウイルスに関する研究、特にウイルスの同定については、病原を起こす原因寄生体としての認識が基本で、最近まではそのような考え方が主流でした。しかし、最近の技術革新は全く異なる考え方を生み出してきました。すなわち、網羅的に環境中の遺伝子が探索されるようになり、生命進化の研究にまで波及するウイルスを軸とした考え方(日本語で何と表現したら良いのか苦慮しています、ウイルス圏学(?) )が生まれてきました。新しい探索方法によれば、ウイルスは少なく見積もっても $10^{31}$ くらいは存在し、しかも極めて多様性に富んだ存在であると推定されています。1992年に発見されたミミウイルスは、アメーバの寄生体であり、600以上の遺伝子を持っています。大規模な遺伝子解析による海洋微生物学、海洋ウイルス学も始まったところです。海洋ウイルスは海洋動植物に対しての病原体であり、水産業や生態系に大きな影響を与えています。遺伝子の種間移動にも関わっているでしょう。深海の熱水の噴出口などで見られる高温、高圧、化学物質の濃度といった極限状況下における生命の適応に関わっている可能性もあります。

我々は、我々を取り巻いているウイルス圏の広さと複雑さに思いを馳せ、この点に関して感染コンピ研究も新しい視点を拓くことに貢献できることを期待しています。

平成26年3月 吉日

# フィロウィルスの宿主域と受容体に関する研究



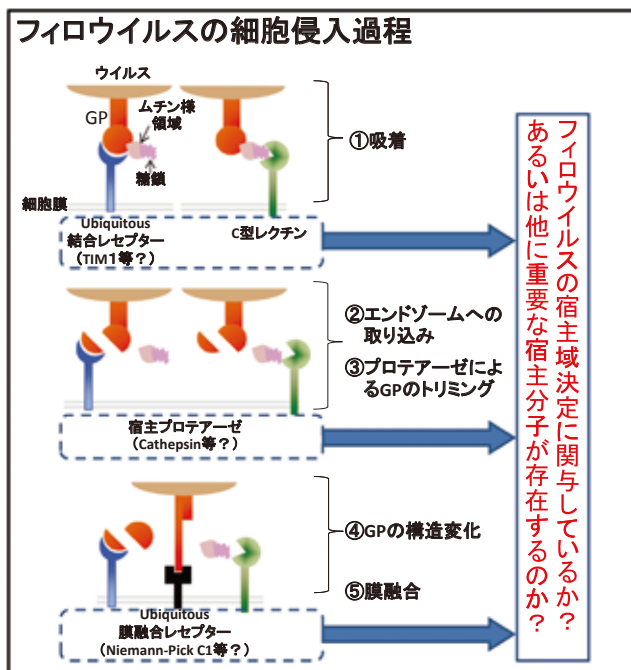
研究代表者

高田 礼人

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター・教授

フィロウィルス科に属するエボラおよびマールブルグウィルスはヒトを含む霊長類に重篤な出血熱をひきおこす病原体として知られている。現在のところ、マールブルグウィルス属は一種のみが知られているのに対し、エボラウィルス属は5種（Zaire、Sudan、Tai Forest、BundibugyoおよびReston）に分けられている。近年、Reston virusがフィリピンと中国のブタから検出され、またマールブルグウィルスが食果コウモリから分離されるなど、霊長類以外の動物におけるフィロウィルスの感染が次々に確認されている。さらに、スペインの洞窟にすむコウモリから新種のフィロウィルス、Lloviu virusが見つかった。このように、フィロウィルスの生態に関する研究が新たな展開を見せている一方で、人獣共通感染症病原体であるフィロウィルスの宿主特異性あるいは宿主域を決定する分子基盤に関する知見は殆どない。本研究は、感染の第一ステップであり、ウィルスのtropism決定の第一因子であるウィルス表面糖蛋白質（GP）と宿主細胞レセプター分子の相互作用に着目し、フィロウィルスの細胞侵入メカニズムの解明とともに宿主特異性・宿主域決定に関与する細胞側因子の同定を目指す。

シュードタイプウィルスを用いて、霊長類から分離されたフィロウィルスおよびコウモリから分離されたフィロウィルスの宿主細胞指向性を様々な動物種由来の培養細胞を用いて比較することによって、GPと宿主細胞レセプターとの相互作用によって決定される宿主域・宿主特異性を解析する。同時に、コウモリのみから検出されている新種のフィロウィルスが、これまでに霊長類の細胞を用いて同定されているレセプターあるいは宿主プロテアーゼを利用するか否かを明らかにする。また、それら既知のレセプター分子の多形性を解析するとともに、相同遺伝子を霊長類以外の細胞からクローニングしウィルス非感受性細胞に発現させて感染効率を解析することによって、宿主域・宿主特異性決定への関与を推測する。さらに、expression cloning法によって、新規受容体分子ならびに宿主域・宿主特異性に関与する宿主蛋白質の同定を霊長類以外の細胞を用いて試みる。



# ヒトサイトメガロウイルス感染により活性化される パターン認識受容体活性化機構の解析



研究代表者

高岡 晃教

北海道大学遺伝子病制御研究所 分子生体防御分野・教授

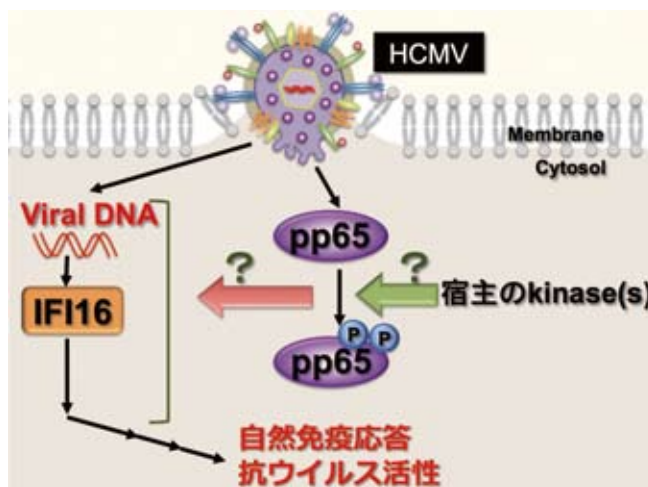
宿主の自然免疫応答は、センサー分子であるパターン認識受容体（pattern recognition receptors；PRRs）が、微生物特有の構成分子の構造（pattern-associated molecular patterns；PAMPs）を認識することで惹起される。ウイルス感染においては、ウイルス由来の核酸が主要なPAMPsであると考えられている。本研究課題では、DNAウイルスであるヒトサイトメガロウイルス（HCMV）に着目する。HCMVは、とくに免疫不全の患者で重篤な感染症を引き起こすことで臨床的に問題となっているが、その自然免疫認識機構についてはまだ十分に明らかにされていない。本研究課題の目的は、HCMVに関する自然免疫認識機構を明らかにし、下流で活性化される感染防御系とウイルス複製との関連性を明らかにすることである。具体的には、以下の2点から解析を進める予定である。

【1】 HCMV感染におけるIFI16を介した認識機構の解析：申請者らはHCMV感染によって誘導される自然免疫応答の活性化が細胞質DNAセンサー分子の1つであるIFI16を介して起こることを見出している。さらに、IFI16に会合するHCMV由来のタンパク質として、構造タンパク質pp65を見出すに至った。そこで、IFI16による、HCMVゲノムDNAの認識やそれを介する自然免疫応答の活性化に、pp65タンパク質がどのように関わるのかについて会合特性も含め明らかにする。

【2】 pp65のキナーゼ活性やタンパク質修飾と、IFI16経路活性化への影響についての解析：pp65は宿主のキナーゼによってリン酸化修飾を受け、かつそれ自身キナーゼ活性を有していることが報告されている（Virology, 178, 6-14, 1990; J. Gen. Virol., 77, 1151-1157, 1996; Vaccine, 19, 1628-1635, 2001）。上記【1】で見出されたIFI16を介する自然免疫シグナル活性化におけるpp65の機能的関与において、pp65のタンパク質修飾やキナーゼ活性がどのような影響を及ぼすのか、制御機構を明らかにする。

以上、本研究では、HCMV感染に対して引き起こされるIFI16シグナル経路活性化を基軸に、これ

と会合するウイルスタンパク質であるpp65に着目し、そのキナーゼ活性や、さらには、pp65の宿主キナーゼによる修飾の影響を検討していくことで、ウイルスの免疫回避と宿主の感染防御の両面から解析を進める（図）。このことによって、ウイルス側と宿主側の勢力バランスの制御機構という観点から、新しい「宿主細胞コンピテンシー」の局面を展開することを目指している。



図：HCMV感染により活性化される宿主IFI16経路とウイルス由来pp65の関連性

# 宿主RNA結合タンパク質を介した ウイルス感染コンピテンシー制御の解析



研究代表者

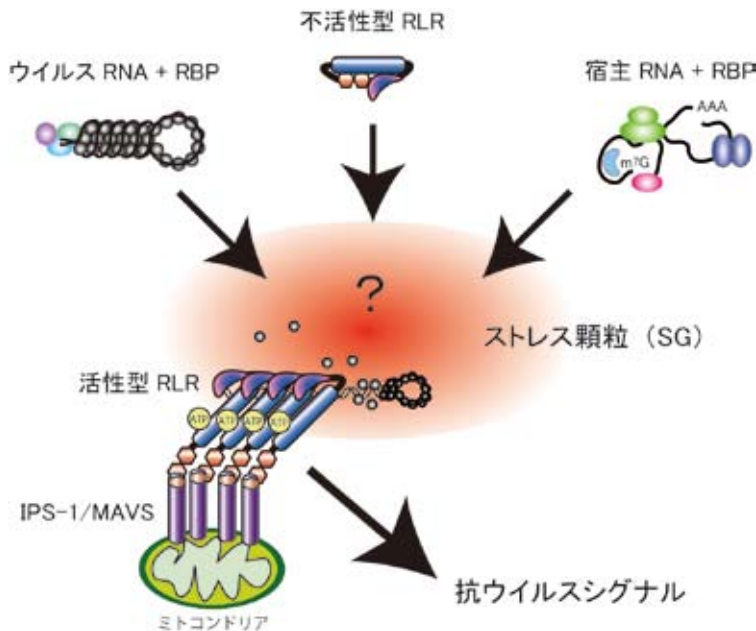
米山 光俊

千葉大学真菌医学研究センター・教授

ウイルス感染に応答した生体防御は、感染細胞内に出現したウイルス由来の非自己核酸を、宿主感染センサー分子が検知することによって発動される。我々はこれまでに、ウイルスRNAを認識する細胞内センサー分子としてRIG-I-like receptor (RLR) を同定し、その生理機能を明らかにしてきた。さらに最近、インフルエンザAウイルス (IAV) 感染に応答したRLRの細胞内局在変化の解析から、RLRがストレス顆粒 (stress granule: SG) 様の凝集体に集積し、そこに共局在してくるウイルスRNAを基質として検知していること、すなわちSGがRLRによる非自己RNA認識のための「場」として機能していることを明らかにした。SGは、様々なストレス状況下において、タンパク質翻訳を停止した宿主mRNAとRNA結合タンパク質 (RBP) が集積して形成される凝集体であることが知られていることから、ウイルス感染によって宿主RNAやウイルスRNAが多様なRBPと共に集積し、それによってウイルス感染に対する宿主のコンピテンシーが制御されていることが強く示唆された。

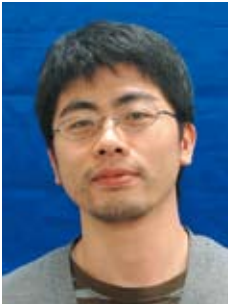
そこで本研究では、ウイルスによって誘導されるSGの形成に関与するRBPに注目し、その同定と

機能解析を行うことを目的としている。具体的には、1) ウイルス感染に応答したSG形成に関与するRBPを含めた制御因子を網羅的に同定し、2) 得られたRBPの発現パターンや細胞内動態を詳細に検討した上で、それらの強制発現あるいは発現抑制が個々のウイルス感染に対するSG形成や細胞応答に与える影響を検討し、3) 得られた知見を元に、遺伝子改変マウスなどを用いた生理的な機能解析を行い、これらのRBPを介した宿主細胞の感染に対するコンピテンシー制御の分子基盤を理解することを目指す。





# 宿主細胞によるウイルス由来RNA認識の 構造生物学的研究



研究代表者

大戸 梅治

東京大学大学院薬学系研究科・助教

## 目的、意義

自然免疫は微生物の感染に対する生体の初期防御反応である。微生物の構成成分はToll-like receptors (TLRs)、NOD-like receptors (NLRs)、RIG-I-like receptors (RLRs) などの受容体によって認識されることで様々な免疫応答を引き起こす。ウイルスや微生物由来の核酸はTLR7、TLR8、TLR9受容体によって認識され、インターフェロンの産生を促し抗ウイルス反応を引き起こす。故に、抗ウイルス薬やワクチンのターゲットとして注目されており、これらTLR受容体によるリガンド認識の詳細機構の解明が待望されている。本申請課題では、これらウイルス由来の核酸を認識するTLR受容体によるリガンド認識機構やシグナル伝達機構を主にX線結晶構造解析により明らかにする。これは、ウイルスに対する宿主の応答を制御する薬剤の開発に大きく寄与すると考えられる。

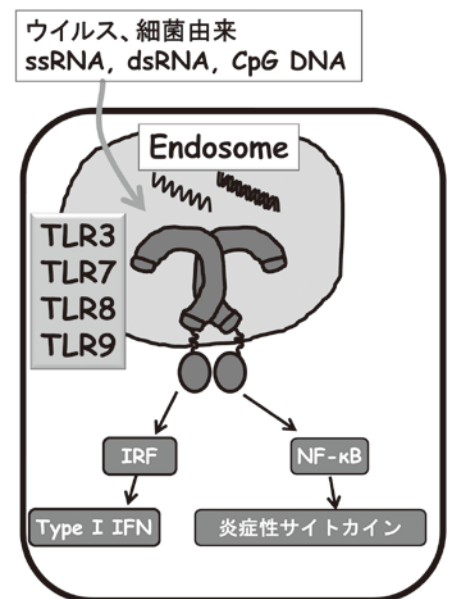
## 研究方法、計画

本研究課題では、ウイルス由来の核酸を認識するTLR7、TLR8、TLR9に焦点を当て、X線結晶構造解析により、以下の三次元構造を明らかにする

1. TLR7/8細胞外ドメイン単体
2. TLR7/8細胞外ドメインとRNA複合体
3. TLR7/8細胞外ドメインとイミダズキノリン系低分子（イミキモドなど）の複合体
4. TLR9細胞外ドメイン単体
5. TLR9細胞外ドメインとCpG DNA複合体
6. TLR9細胞外ドメインとアンタゴニストDNA複合体

TLR7、TLR8、TLR9蛋白質の調製については、ショウジョウバエ由来のS2細胞発現系を採用し、結晶化試料を得る。TLR受容体単独での結晶化と並行して、リガンドとの複合体についても結晶化条件の探索を行う。結晶が得られたら放射光を用いて高分解能の回折データを収集し、既存の構造解析手法を駆使して迅速に構造決定を行う。

これまでにTLR8とイミダズキノリン系低分子（イミキモドなど）の複合体の結晶構造を明らかにした（Science, 2013）。さらに、TLR8とモノヌクレオシドとの複合体構造も明らかにした。また、TLR8のZループ変異体の生化学的および構造生物学的解析からZループが2量体形成を阻害していることを明らかにした。





# ウイルス増殖機構のメゾスケール解析



研究代表者

野田 岳志

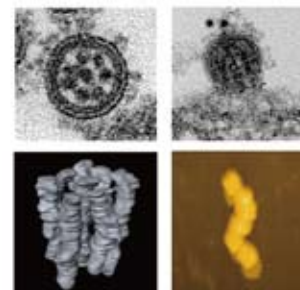
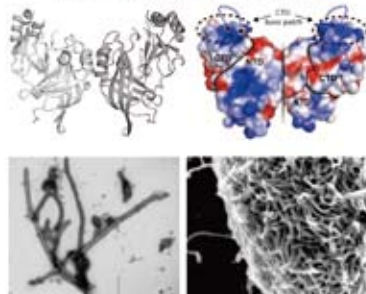
東京大学医科学研究所・准教授、JSTさきがけ研究員

生命現象を実際に分子レベルで可視化することで、分子生物学的・生化学的解析だけでは得ることのできない新たな知見が得られることがあります。本研究は、ウイルス感染中期～後期におけるウイルス蛋白質複合体・ウイルスゲノム複合体・宿主細胞の微細構造変化を、電子顕微鏡や高速原子間力顕微鏡を用いてメゾスケール（数～数百ナノメートルレベル）で視覚的に解析することで、マイナス鎖RNAウイルスのウイルス増殖機構を明らかにすることを目的とします。

エボラウイルスをモデルとした研究では、マトリックスタンパク質であるVP40に着目し、VP40の性状・機能と構造の相関解析を行います。米国Scripps研究所との共同研究により得られたVP40のX線結晶構造を基に、VP40-VP40相互作用領域に変異を導入し、VP40の多量体形成能と性状・機能の相関を明らかにします。インフルエンザウイルスをモデルとした研究では、分節化ゲノム(vRNP)の取り込み機構に着目して研究を進めます。M2タンパク質による8本のvRNP複合体の認識機構や、A型インフルエンザウイルスとB型インフルエンザウイルスのゲノム取り込み機構の比較、また、vRNP複合体そのものの構造解析を行います。

本領域の目的である「ウイルス増殖と宿主防御の拮抗」を分子レベルで理解する上で、ウイルス増殖機構の解析は1つの柱となります。さまざまな顕微鏡法を駆使して得られるメゾスケールの視覚情報は、ウイルスの種類を問わず、ウイルス増殖機構を理解する上で必須の情報となります。本領域研究の推進のため、私たちは電子顕微鏡技術（超薄切片法、免疫電子顕微鏡法、ネガティブ染色法、電子線トモグラフィー法、走査型電子顕微鏡法、光・電子相関顕微鏡法）の提供も行いたいと考えています。

## エボラウイルスVP40蛋白質の構造・微細形態解析      インフルエンザウイルスのゲノム取り込み機構



# 単純ヘルペスウイルスと宿主細胞間の分子攻防の網羅的解析

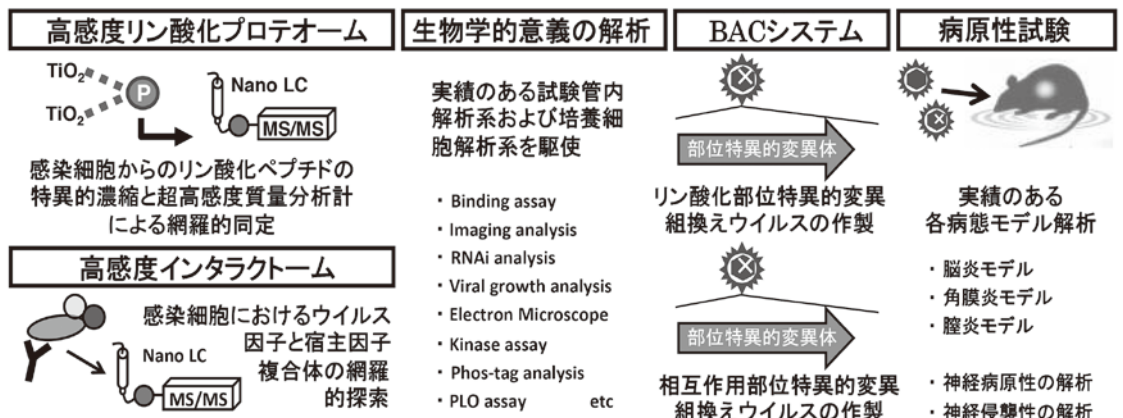


研究代表者  
**加藤 哲久**  
東京大学医科学研究所・助教

単純ヘルペスウイルス (HSV) は代表的なDNAウイルスであり、ヒトに脳炎、性器ヘルペス、皮膚疾患、眼疾患など、多様な病態を引き起こす。抗HSV剤であるアシクロビルが開発された今日においても、脳炎患者の70%は社会復帰できないか死亡する。また、性病としてもHSVの重要性は高く、アメリカ合衆国では、年間約50万人が性器ヘルペスの初感染に罹り、約1,000万人が再発性の性器ヘルペスで苦しみ、世界市場におけるヘルペス感染症の医療費は、年間数千億円と試算されている。したがって、HSVは医学上極めて重要なウイルスであり、HSV研究の重要性は明らかである。

周知のように、増殖を宿主細胞に依存しているウイルスにとって、宿主因子は不可欠であり、ウイルスは自身のコードするウイルス因子と宿主因子を相互作用させ、様々な細胞機構を制御することが容易に想像される。実際、種々の解析より、ウイルス因子と宿主因子の相互作用（分子攻防）がもたらす宿主細胞制御機構が、ウイルスの病原性や増殖に大きな役割を果たしていることが近年、明らかとなりつつある。しかしながら、ウイルス複製を司る宿主因子の同定やウイルス因子と宿主因子の相互作用（分子攻防）の解明は、ウイルスの病態発現機構の解明や新たな抗ウイルス戦略を構築する上で、非常に魅力的かつ重要な研究対象であるにも関わらず、依然、不明な点が多く、その全体像は未解明であった。

本研究は、高感度質量解析計を駆使し、HSV感染細胞におけるウイルス因子と宿主因子の相互作用がもたらす宿主細胞制御機構およびウイルス病態発現機構を解明することを目標としている。具体的には、(i) 主要なウイルス因子へ確立済みのインターラクトーム解析を水平展開し、ウイルス因子と宿主因子の相互作用を網羅的に探索する、(ii) リン酸化プロテーム解析によりHSVプロテインキナーゼ (PK) のリン酸化基質を網羅的に探索する、(iii) (i) および (ii) の知見を基盤として、試験管内の再構築系、培養細胞系やマウス病態モデルにおけるウイルス因子と宿主因子の相互作用（分子攻防）の生物学的意義を多面的に解明することを目標とする。本研究の結果は、ウイルスの根本的な増殖機構を標的とした新しい概念の抗ウイルス戦略構築の基礎やワクチン候補株の選定に効率的にフィードバックされることが期待される。



# ウイルスと宿主の蛋白質間相互作用による 抗ウイルス効果の抑制と再活性化の構造基盤



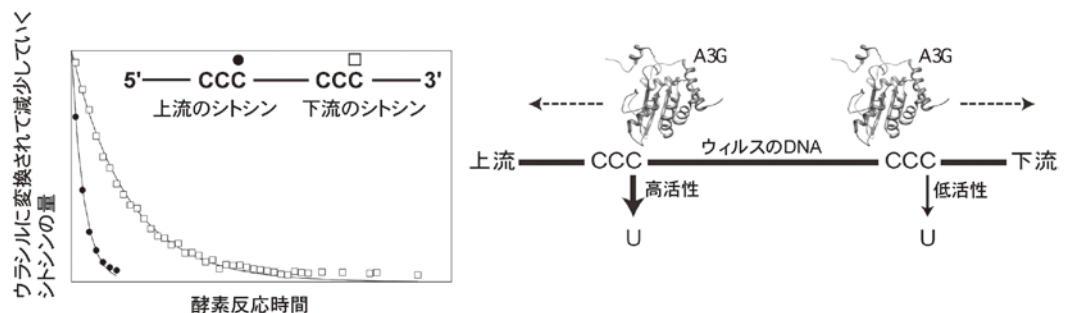
研究代表者

片平 正人

京都大学エネルギー理工学研究所・教授

ヒトのAPOBEC3Gタンパク質（A3G）は、HIVのプラス鎖ゲノムRNAから中間体として生成されるマイナス鎖DNAに作用し、シトシン塩基を脱アミノ化してウラシル塩基に変換する。これによってHIVの遺伝情報は破壊され、A3Gは抗HIV活性を発揮する。我々はこれまでにA3Gの立体構造をNMR法によって決定する事に成功している（EMBO J.）。またNMRシグナルを用いる事で、A3Gの塩基変換反応をリアルタイムでモニタリングする事に成功した（EMBO J.）。CCC配列の3番目のシトシン塩基が脱アミノ化反応の標的となるが、CCC配列が5'端近くに位置するほど脱アミノ化反応が早く進行する事を、この手法によって今回見出した（図左図）。A3GのDNAへの非特異的な結合とDNA上におけるA3Gのスライディングを考慮したカイネティックモデルを構築し、実験結果を解析した。その結果、A3Gの脱アミノ化反応の触媒活性は、A3GがDNA上を上流に向かってスライディングしながらCCCに到達した際の方が、下流に向かってスライディングしながらCCCに到達した際より大きい（図右図において、左に向かっているA3Gの方が、右に向かっているA3Gより触媒活性が大きい）、とする事で上記の現象が説明できる事が分かった。これは5'端に近いCCCほど、その下流に結合したA3Gが上流に向かってスライディングしながら当該箇所へ到達する確率が高くなるが、その際に触媒活性に上記のような大小関係があれば、5'端に近いCCCほど脱アミノ化が早く生じる事となるからである（Angewandte Chem. Int. Ed., 2014）。

HIVのVifタンパク質は、A3Gに結合しこれを不活化する。我々はヒトのヒートショックタンパク質70（Hsp70）がVifと相互作用する事で、A3Gの抗HIV活性を復活させる事を見出した（J. Biol. Chem.）。そこでHsp70とVifの相互作用様式を構造学的に解析して、A3Gの抗HIV活性復活のメカニズムを明らかにする事を目指している。Vifは単体では難溶性で不安定であるが、CBFβ、EloB、EloC及びCul5の各タンパク質と5者複合体を形成する事で可溶化し、安定に存在する事が分かっている。Vifを含めた合計5つのタンパク質の発現系を構築し、これらを共発現する事で、Hsp70及びA3Gとの相互作用の解析に供するVifを得る事とした。これまでに4つのタンパク質に関して発現系を構築し、実際にタンパク質が発現する事を確認できている。





# 核内ウイルスRNAに対する 宿主認識・応答機構の解明



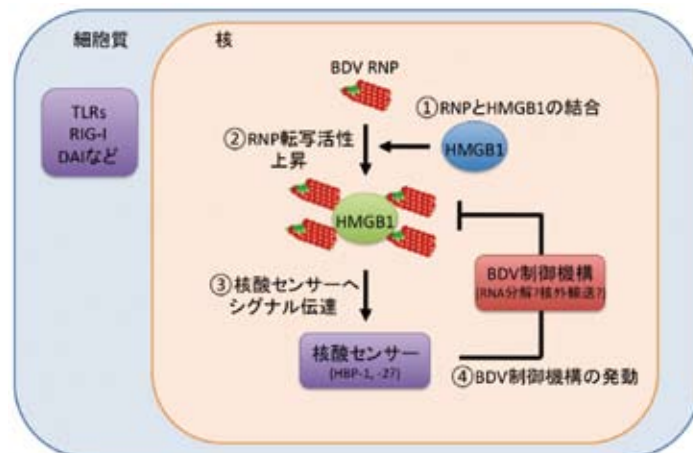
研究代表者

本田 知之

京都大学ウイルス研究所 ヒトがんウイルス研究分野・助教

ウイルス感染による宿主細胞への病原性は、ウイルスの増殖能と宿主の抗ウイルス防御機構の攻防の結果、決定される。宿主の抗ウイルス防御機構は、まず、宿主がウイルス核酸を認識することで誘導される。これまでに、ウイルス核酸を検知するセンサー分子として、RIG-Iなどいくつかの分子が報告されている。これらの分子はすべて、細胞質に局在している。そのため、これまで、宿主のウイルス核酸検知については、細胞質で起こる反応を中心に研究が進められてきた。一方、ウイルスには、細胞質ではなく核内に侵入し増殖するものも存在する。これらのうち、DNAウイルスに対する宿主検知機構については、最近、核内DNAセンサー分子が同定され、研究が緒についたところである。しかし、核内のRNAウイルスに対する宿主検知機構については、未だ手がかりすら見出されていない。本研究では、宿主の核内ウイルスRNA検知機構を、核に持続感染するRNAウイルスであるボルナ病ウイルス（BDV）を用いて明らかにすることを目的とする。

私たちはこれまでに、宿主分子HMGB1 (high mobility group box 1) が、BDVのリボタンパク複合体 (RNP) と相互作用し、BDV複製に必須な分子であることを報告してきた。一方で、HMGB1は、外来性の様々な核酸に対する宿主の初期核酸センサーとして機能し、自然免疫惹起に必須であることが知られている。私たちは、このHMGB1の2面性 (BDV複製に必須かつ、宿主によるウイルス検知にも必須であること) に着目し、図に示すような作業仮説を立てた。まず、核内でBDV RNPは、HMGB1と協調して複製する (①、②)。一方で、複製中のBDV RNPは、そのHMGB1により、宿主に異常な核酸として検知される。さらに、より特異性の高い未同定の核内核酸センサーにシグナル伝達され、ウイルスRNAとして宿主に検知される (③)。その後、核内のウイルスRNAを処理する宿主応答が誘導される (④)。私たちは、核内核酸センサー候補として、BDV感染細胞中のHMGB1複合体からHBP-1と-2を同定した。本研究では、核内の異常RNAを宿主が検知・応答する機構の全体像を、HBPの解析を通して解明する。得られる知見は、ウイルスRNA検知のみならず、核内RNAの品質管理機構にも有益な知見となることが期待される。



本研究の作業仮説 (核内におけるウイルスRNAに対する宿主防御機構)

# 植物ウイルスの分節ゲノムRNA間で異なるキャップ非依存的翻訳機構

(植物RNAウイルスの翻訳と複製に関わる宿主因子)



研究代表者  
奥野 哲郎  
京都大学農学研究科・教授

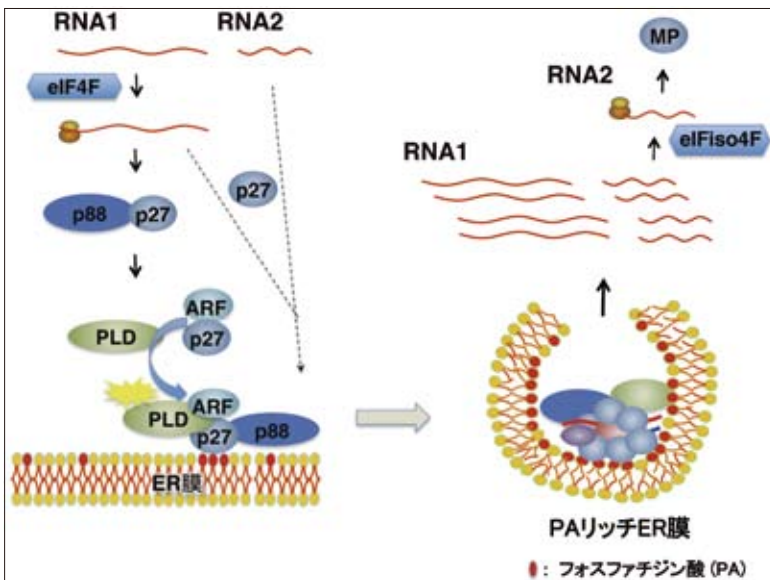
ウイルスの宿主への感染の成否は、翻訳や細胞代謝に関わる宿主細胞装置をウイルスがいかに巧みに改変・利用・制御できるか、また宿主の様々な抵抗性反応をいかに回避できるかというウイルスの能力に依存している。

私達は植物プラス鎖RNAウイルスRed clover necrotic mosaic virus (RCNMV) をモデルウイルスとして用い、ウイルスの翻訳、RNA複製、および宿主抵抗性回避の分子機構の解明を目指し研究を行っている。RCNMVのゲノムはキャップ構造とpoly (A) 配列を持たない二分節のRNA1とRNA2からなる。RNA1には複製酵素タンパク質と外被タンパク質 (CP) が、RNA2には細胞間移行タンパク質 (MP) がコードされている。

これまでに、*in vitro*翻訳複製系、プロトプラスト系、植物での一過的ウイルス増殖系等を利用して、ゲノムRNA複製とRNA複製複合体形成に関わるいくつかの宿主タンパク質の同定と機能解析を行ってきた。その結果、RCNMVは宿主因子を巧みに利用しRNA複製複合体を形成し、細胞内膜系をリモデリングすることによりRNA複製工場を作っていることが分かってきた。一方、翻訳機構の研究では、RNA1についてはキャップ非依存的翻訳に関わるRNA因子といくつかの翻訳関連宿主タンパク質を同定し、機能解析を進め、poly (A) 結合タンパク質の役割などの知見を得てきた。ただし、RNA2のキャップ非依存性翻訳については、翻訳活性がRNA複製と完全にリンクしているという知見

以外は、その機構は未知である。RNA2はウイルスの植物体での感染拡大 (宿主特異性決定の一要因) に不可欠なMPをコードするとともに、RNA1と直接分子間相互作用してCPを翻訳するサブゲノムRNAのRNA1から転写を誘導するRNA因子として機能する。

本公募研究では、RNA複製とリンクしたRNA2のキャップ非依存的翻訳機構を解明するため、RNA2の翻訳に必要な宿主因子を遺伝学的、生化学的手法を用いて同定するとともに、ウイルスRNA複製に必要な宿主因子の同定とそれらの機能解析を進め、ウイルス感染が引き起こす宿主細胞内膜のリモデリングや宿主遺伝子の発現変動を解析し、ウイルスの感染戦略、ウイルスと宿主の攻防の分子機構を明らかにすることにより宿主細胞コンピテンシーの分子基盤の構築に寄与していきたい。



# インフルエンザRNAポリメラーゼ 全体構造の解明



研究代表者

岩崎 憲治

大阪大学蛋白質研究所・准教授

インフルエンザRNAポリメラーゼは、PA、PB1、PB2の3つのサブユニットからなる。PA-PB1部位がゲノムの複製を、PB1-PB2部位が転写機能を担っていることも判明している。構造学的研究も精力的になされており、PA-PB1、PB1-PB2の会合部位も含めて、フラグメントを使用した結晶構造が報告されている。ヌクレオキャプシド (NP) との複合体であるvRNPの全体構造は、電子顕微鏡イメージングによって複数報告されており、2012にもScience誌に二報並んで報告されている。しかし、NPの多量体が構造の大部分を占めており、肝心のRNAポリメラーゼ部分の構造が不明瞭なため、転写機構と複製機構のスイッチング機構に迫るには不十分な構造情報と言わざるを得ない。ウイルス感染前の状態、転写機能型の状態、複製機能が活性化している状態、それぞれの構造に電子顕微鏡を用いて迫り、機能の差が構造学的に説明できるか挑戦する。これが本研究の目的である。手法として申請者がこれまで行ってきた電子顕微鏡単粒子再構成法や電子線トモグラフィ法等最新のイメージング法を駆使して全長構造の高分解能解明に挑む。問題はこれまでの報告にもあるように、NP多量体部位の不均一な構造であり、これは特に単粒子再構成法の実行を困難にし、分解能の改善を妨げることが予測される。我々は、2次元の画像データと結晶構造を使って、このようなヘテロな構造集団から三次元構造情報を抽出する方法を2Dハイブリッド解析と名付け、開発している。本方法を用いれば、ドメインの相対配置、それにともなうアミノ酸配列と構造との関係を迅速に求め、再び生化学実験にフィードバックすることができる。このようにして三次元再構成像が得られるまで全く構造情報が得られない、ということのないように実験を進めながら、一方で高分解能のvRNP三次元再構成に挑む。これには、代表者が所属する蛋白質研究所に2013年度に導入され、2014年度には稼働を始める新型のカメラを備えた電子顕微鏡に期待したい。2013年12月にNature誌に報告された初の電顕イメージのみからの膜タンパク質3.8Å構造解析は、この新型カメラに新しい解析方法を組み合わせることで可能になった。購入すれば同様な環境を構築できるというものではないが、是非とも本研究、および領域内での様々な連携研究に提供できるよう整備していきたい。





# C型肝炎ウイルスの組織親和性の解析



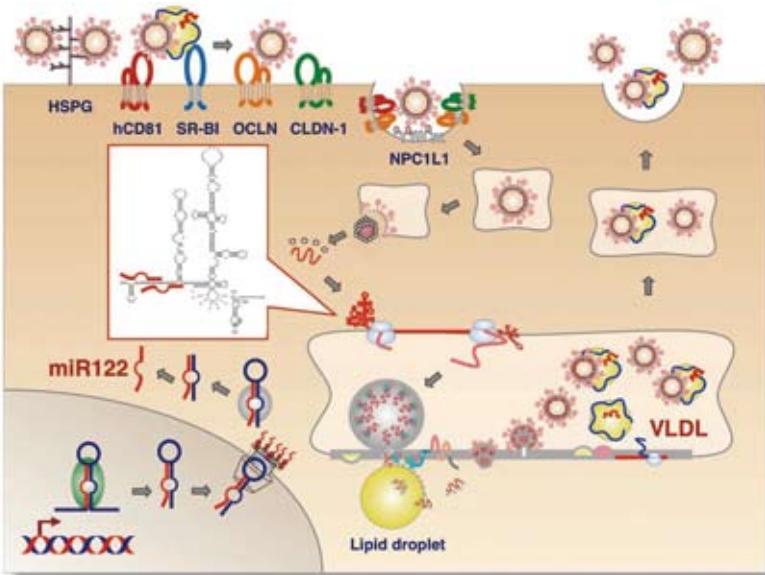
研究代表者

松浦 善治

大阪大学微生物病研究所 分子ウイルス分野・教授

C型肝炎ウイルス（HCV）の慢性感染は致死的な肝硬変および肝癌を高率に発症する。近年、HCV蛋白質に対する極めて有効な分子標的薬が開発され慢性C型肝炎治療は大きく進歩した。しかしながら、一定の割合で治療抵抗性を示す患者が存在し、既に肝硬変を発症している患者や副作用を伴う薬剤投与に耐えられない高齢者に対する有効な治療法はない。また、仮に患者からウイルスを排除できたとしても、肝発癌の危惧を完全に払拭できる訳ではなく、ウイルス排除後の肝癌の発生は高齢者を中心として増加している。さらに、HCVはヒトとチンパンジーにしか感受性を示さず、しかも、*in vitro*の解析も特定のヒト肝癌由来細胞株と特殊なHCVの実験室株の組み合わせに限定されている。これまでに、HCVの組織特異性を決定する宿主因子として、肝臓特異的に発現しているマイクロRNA（miR-122）やVLDL（Very Low-Density Lipoprotein）関連因子の重要性が報告されている。しかしながら、これらの宿主因子がどのような機序でHCVの親和性を規定しているのかは未だ不明な点が多い。

本研究では、HCVの増殖に関与する宿主因子の遺伝子を遺伝子改変技術で欠損させたヒト肝癌由来



（Huh7）細胞株を樹立し、HCV感染における役割を解析することを目的とする。まず、HCVの粒子産生に関与していることが報告されている、VLDL関連因子のアポリポ蛋白質B（ApoB）、あるいはApoE遺伝子を欠損させたところ、HCVの感染性粒子は親株と同程度に産生された。そこで、ApoE欠損細胞からsiRNAでApoBの発現を抑制すると、粒子産生は顕著に抑制されることから、ApoBとApoEは相互に補完しながら粒子産生に関与していることが示唆された。次に、ApoBとApoEを同時に欠損させたHuh7細胞株を樹立したところ、粒子産生は親株に比べて約1/100に抑制され、この細胞株にApoEを発現させると粒子産生は回復した。興味深いことに、ApoBとApoEの同時欠損細胞株に他のアポリポ蛋白質を発現させたところ、ApoA1、A2、C1、C2、C3の発現で粒子産

生の回復が観察されたことから、種々のアポリポ蛋白質が相互に補完しながら、HCVの感染性粒子産生に関与していることが示唆された。今後は、miR-122や感染受容体候補分子だけでなく、HCVの侵入から出芽の各ステップに関与することが報告されている宿主因子を欠損させたHuh7細胞株を樹立し、HCVの組織親和性の決定機構をより詳細に解析したい。

# ウイルス感染時の細胞・個体レベルでの網羅的状态把握法の確立とその応用

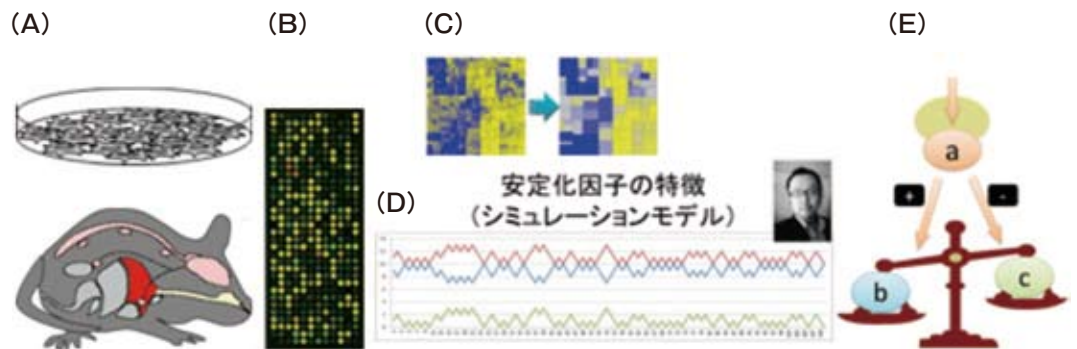


研究代表者

新矢 恭子

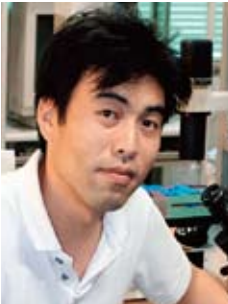
滋慶医療科学大学院大学・客員教授

本研究は、細胞および生体へのウイルス感染をモデルとして、遺伝子の発現動態を網羅的に把握し、細胞および生体の恒常性破綻の機序を解明して、その修復点を探索することを目的とする。近年の技術革新により、基礎研究において大規模データを扱う機会が益々増加しているが、多くのフィードバックループによる自動制御系が複雑に絡まり合っている人体組織において、大規模データを活用して病原体の侵入による制御系の破綻機構を解明することは特に困難である。本研究では、自然情報学科複雑システム系の研究協力者を得ることで、既存のシミュレーションモデルを、病原体侵入時の制御系破綻のデータマイニングに応用することが可能となった。その結果、病原体の感染によってバランス崩壊している機構にかかわる主な宿主側制御系のハネスポイント（レバレッジポイント）の探索が容易になった。本研究で作成した一連の解析プログラムは、研究協力者の所有するサーバーにて、無料公開・維持を行う予定である。本研究の遂行過程で確立する、複数条件の大規模時系列データの解析・可視化・ハネスポイントの探索までの一連の作業過程は、感染症分野のみならず癌や代謝病など生物学一般の複数条件の大規模時系列データを用いた研究のために有用なプラットフォームとなる。



(A) 生物材料（培養細胞や生体）からRNAを抽出し、(B) マイクロアレイ解析を行う。(C) 各時点でのデータを階層に沿って時系列表示可能な二次元での可視化をおこない、解析者が任意の階層で容易に時系列に沿ったデータ推移の表示・比較が行えるようにした。(D) 自然情報学科複雑システム系の研究協力者が保有している既存のシミュレーションモデル（二つの平衡を取り合っている因子とその平衡安定化因子の動態モデル）を本研究の生物学的データに活用し、(E) ある生物学的現象のバランス崩壊に至る原因となっているハネスポイント（図Ea）を探索することに成功した。

# ミトコンドリア・宿主間コミュニケーションによる抗ウイルス免疫機構の解析



研究代表者

小柴 琢己

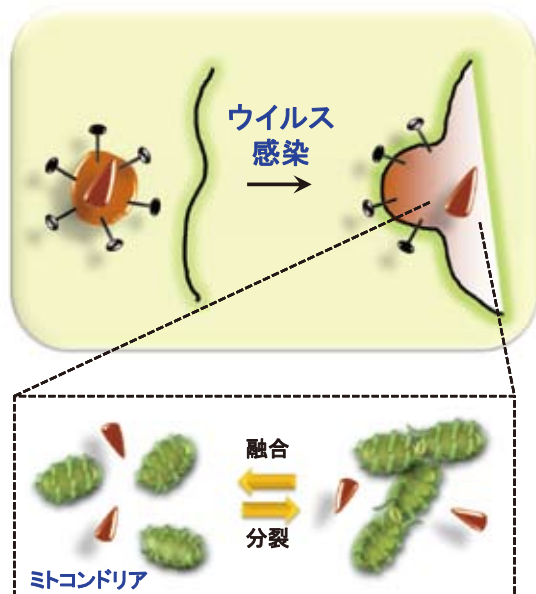
九州大学大学院理学研究院・准教授

細胞内のエネルギー工場であるミトコンドリアは、絶えず融合と分裂を繰り返す動的なオルガネラであり、ATP産生以外にも細胞死（アポトーシス）、脂肪酸 $\beta$ 酸化、さらにはカルシウム濃度の恒常性など生命機能には欠かせない重要な役割を担っている。ところが近年の研究から、ミトコンドリアは特に哺乳動物細胞内において、抗ウイルス自然免疫と密接に関係していることも明らかとなってきた。この反応は、ミトコンドリア外膜上に局在するアダプタータンパク質（MAVS）を中心とした一連のシグナル伝達経路により引き起こされ、最終的にI型インターフェロンや炎症性サイトカインの発現を誘導する。しかしながら、「なぜミトコンドリアのようなオルガネラ」が細胞内ウイルス免疫の起点として選ばれたのか？ この疑問に対する答えが今なお見つかっていない。私たちの本研究グループは、ウイルス感染時における宿主細胞とミトコンドリア間の密接な繋がり（連携）による免疫応答に着目し、どのようにミトコンドリアが宿主機能をコントロールすることでウイルス感染現象に立ち向かうのか、分子基盤的に明らかにすることを目的として研究を進めている。特に、細胞内のミトコンドリア動的特性（融合・分裂・運動など）が免疫反応に果たす役割について詳細な作用機序解明を目指していく。

本研究の推進により、例えばミトコンドリアの機能低下や機能破綻に伴った様々なヒトの疾患や病態、さらには老化などの現象と、ウイルス免疫との関連性を模索する上で新たな学術的な知見を提供出来るものと考えており、本領域の目標達成に貢献していきたい。

関連文献

1. Yasukawa, K. *et al.* (2009) *Sci. Signal.*, **2**, ra47.
2. Koshiba, T. *et al.* (2011) *Sci. Signal.*, **4**, ra7.
3. Koshiba, T. (2013) *Biochim. Biophys. Acta.*, **1833**, 225-232.
4. Sasaki, O. *et al.* (2013) **1833**, 1017-1027.





# ウイルスの粒子形成と細胞間伝播

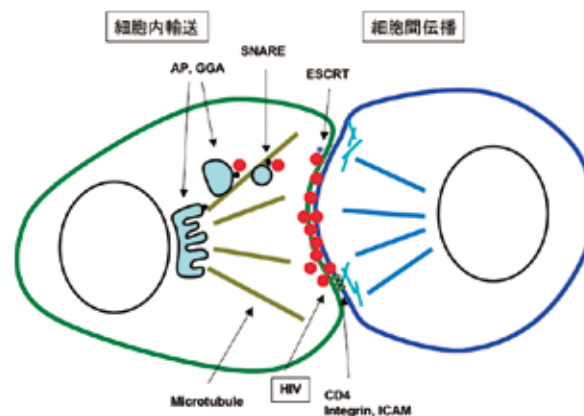


研究代表者

森川 裕子

北里大学大学院感染制御科学府 北里生命科学研究所・教授

感染細胞で合成されたウイルスタンパク質は、細胞内輸送経路を利用して輸送され、分子集合により子孫ウイルス粒子を形成する。一般的に、ウイルスエンベロープタンパク質は粗面小胞体で合成されトランスゴルジ網を経て小胞輸送される。この輸送経路の詳細は、ウイルスエンベロープタンパク質（例えば、水泡性口炎ウイルスGタンパク質やインフルエンザウイルスHA）をプローブとして解析され、糖鎖付加や多量体形成、タンパク質の開裂・成熟に関する分子と機構が明らかにされてきた。これに対し、ウイルスカプシドタンパク質の輸送経路の特定や関連分子と機構の解析は、それが粒子形成の主役であるにもかかわらず立ち遅れている。細胞内には様々な輸送経路が存在し、それらがネットワークを形成して、細胞の活性化あるいは恒常性維持にあたっている。こうした細胞内輸送の制御分子としてRabタンパク質やSNARE分子が挙げられる。私達はこれらの分子群を手がかりとして、ウイルスタンパク質の輸送経路を解析してきた。例えば、インフルエンザウイルスvRNPがRNA Polymeraseを介してRab11と結合し極性輸送されること、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）のGagカプシドタンパク質はSNARE分子と結合することにより輸送小胞に乗り微小管系を介して小胞輸送されること、また、インフルエンザウイルスの感染は脂質ラフトの集合を促進すること等を見いだしている。本研究ではHIVの粒子形成に焦点をあて、Gagカプシドタンパク質の細胞内輸送機構とその過程で関与する宿主因子群の時系列利用あるいは攻防を解析する。また、感染細胞と標的細胞の細胞間接触（シナプス様構造）が、感染細胞での粒子形成と標的細胞でのウイルス侵入を共に促進し、極めて効率良くウイルスを伝播することから、HIVをモデルにその分子機構を解析し、宿主との攻防あるいは再編・至適化機構を考察する。



# ウイルス集団からの欠損ゲノム排除機構の解明



研究代表者

石川 雅之

独立行政法人農業生物資源研究所・ユニット長

一般に、RNAウイルスは高い変異率を有している。この性質は、抗ウイルス薬剤や宿主の抵抗性に対する耐性の獲得を可能にする一方で、自己増殖能力を失った変異体の出現をもたらす。ウイルスの宿主細胞への感染効率が低すぎれば安定して次の細胞で感染を成立させることが困難になる一方、高すぎると細胞感染を成立させるウイルスゲノムの数（感染ゲノム数）が多くなり、トランスに機能するウイルス遺伝子に対する選択圧が働きにくくなる結果、上述のような自己増殖能力を失った変異体が集団内に蓄積して、当該ウイルス集団の適応度（子孫を残す効率）が低下すると我々は予測している。そのため「ウイルスは適切な効率で感染するように宿主細胞に適応している」可能性があると考えた（下図）。実際にこれまでの研究で、プラス鎖RNAウイルスであるトマトモザイクウイルスがタバコの葉の細胞に感染し、隣接非感染細胞に新たに感染を拡大する際の感染ゲノム数がたかだか数個であることを我々は観察している。そこで本研究では数理モデリングを用いた上記仮説の理論的基盤の構築と、実験による仮説の検証を試みる。具体的にはまず、

- 1) 感染ゲノム数進化の計算機シミュレーションモデルの作成
- 2) シミュレーションによる適応的な感染ゲノム数の推定とそれに至る進化的経緯の予測
- 3) モデルの定式化による詳細な解析

を行い、理論的基盤の構築を目指す。次に、トマトモザイクウイルスを用いた検証実験を行う。具体的には、

- 4) 感染ゲノム数が適切でない宿主植物の作出または探索
- 5) 上記宿主植物におけるウイルスの進化の追跡

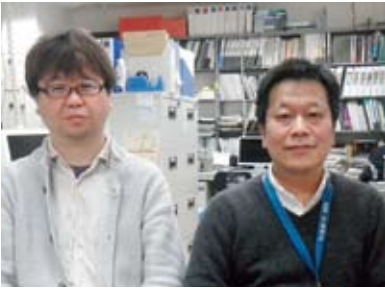
を計画している。本研究の遂行にあたっては、農業生物資源研究所の宮下脩平博士を研究協力者に迎えるとともに、佐々木顕総合研究大学院大学教授（本領域計画研究班）にもご協力いただく。



＜仮説＞ ウイルスは適切な感染ゲノム数をとるべく、適切な効率で感染するように宿主細胞に適応している

→ 実験と数理モデリングにより、仮説の理論的基盤の構築およびその検証を行う

# RNAウイルスの進化的脆弱性に関する研究



研究代表者

佐藤 裕徳

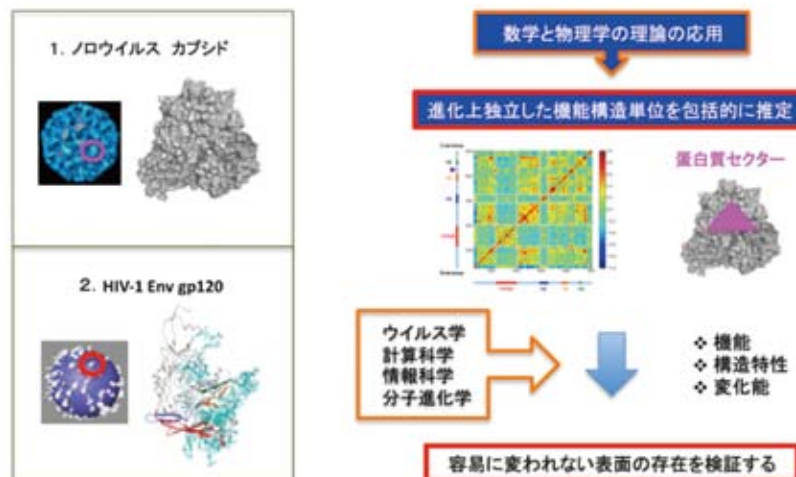
国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター・室長

連携研究者

横山 勝

HIV-1、ノロウイルス、インフルエンザウイルスなど、新興再興感染症に深く関わるRNAウイルスは高変異性ウイルスとして知られています。この研究では、数学・物理学の理論を取り入れてこれらRNAウイルスの進化上の弱点を包括的に抽出する新しい方法を研究します。それぞれのウイルスには、宿主との攻防を通じて長い時間をかけて選択されてきた固有の生存戦略があります。その基本戦略は、全く別種のウイルスに生まれ変わらない限りは容易には変えられないと考えられます。それぞれに固有の生存戦略に適合する形と性質を維持するには、ウイルスの蛋白質に強い変化の制約が生じているものと考えられます。もし、ウイルス蛋白質に、生活環を維持するために必然的に変われない部位が存在するのであれば、それは、高変異性ウイルスにとっては本質的な弱点となる可能性があります。本研究では、この進化上の弱点の存在を検証したいと考えています。

この目的のために、本研究では、HIV-1とノロウイルスの粒子最外殻に存在するエンベロープやカプシド蛋白質をモデル分子として研究を進めます。これらの蛋白質は、ウイルスの適切な粒子形成や感染力の維持に必須である一方、宿主免疫との攻防を通じて高度に多様であることが知られています。これらの蛋白質について以下の解析を進めます。(1) 自然界における変化の制約の存在を検証する。(2) ランダム行列理論を用いて、進化上独立した機能構造単位（蛋白質セクター）を包括的に推定する。(3) 計算科学と実験を用いて、セクターの構造、変化能、機能を明らかにする。これにより、変わりたくても必然的に変われない部位が存在するのか否かを明らかにしていきたいと考えています。初年度の研究で(1)の変化の制約の存在が確認されましたので、次年度は(2)を進める予定です。





# HIV持続感染・伝播における変異蓄積と病原性変化に関する研究

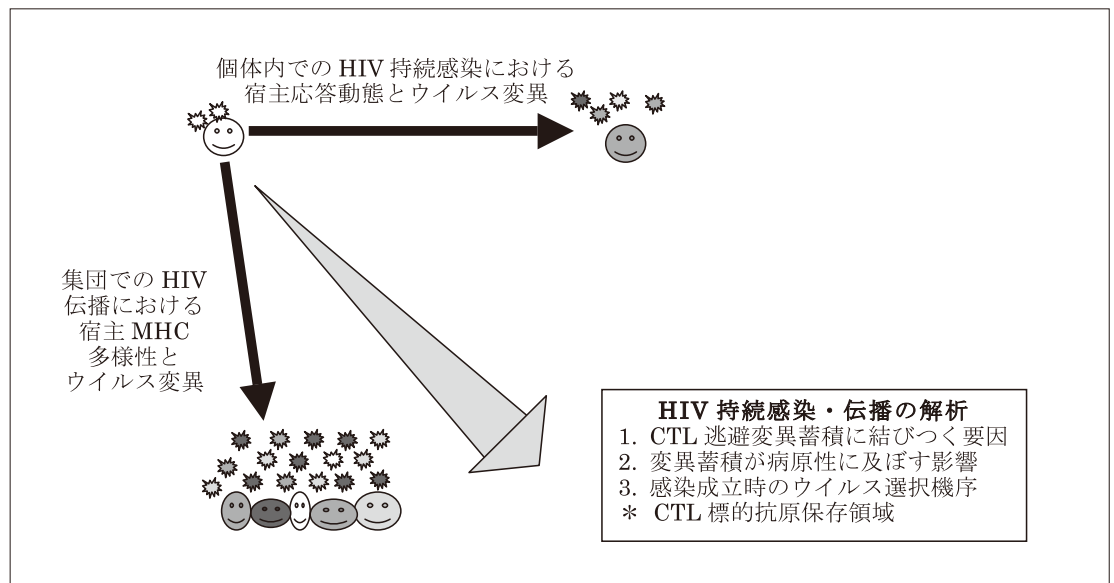


研究代表者

俣野 哲朗

国立感染症研究所 エイズ研究センター長

我々は、ウイルスと宿主の継続的な相互作用のもとに病態形成に至るHIV慢性持続感染症を対象とし、個体および集団レベルでのウイルス感染・伝播におけるウイルス変化・進化機序の解明に向けた研究を進めている。HIV複製抑制において細胞傷害性Tリンパ球（CTL）反応が中心的役割を担うことが知られているが、このCTLは、MHC（HLA）クラスIに結合して感染細胞表面に提示されるウイルス抗原由来ペプチド（エピトープ）を特異的に認識して細胞傷害性を発揮する。強いHIV複製抑制能を有するCTLに対しては、その抑制圧を逃れるようなHIVゲノム変異が頻繁に選択されるが、その変異によりウイルス複製能の低下を伴うこともしばしばである。MHC遺伝子型は多様であるため、HIVは新たに伝播した個体では、伝播前のCTL標的と異なる領域を標的とするCTLの抑制圧を受けることになり、上記のようなCTL逃避変異が野生型に復帰することも頻繁にみられる。しかし、全ての逃避変異が復帰するわけではなく、集団レベルで徐々にCTL逃避変異が蓄積していく可能性が考えられる。HIVは、サル免疫不全ウイルス（SIV）由来で、SIVがヒトに馴化したものと考えられているが、このようなCTLの選択圧に基づく集団レベルでの馴化・進化は未だ進行中である可能性が高い。本研究では、SIV感染サルエイズモデルにおける各種MHCクラスIハプロタイプ陽性サル間のSIV伝播実験を行い、ウイルスの変化・進化機序を解析する。まずは、ウイルスが一度経験したMHCと関連するCTL逃避変異を伝播後どの程度保持するかについての知見獲得を試み、さらに、感染伝播におけるCTL逃避変異蓄積に結びつく要因およびその蓄積が病原性に及ぼす影響を検討する。また、経静脈感染と経直腸感染の比較を行い、感染成立時のウイルス選択機序を検討する。本研究成果は、集団レベルのHIV感染伝播におけるウイルス病原性変化の推定に結びつく論理基盤として重要な意義を有する。





(公財) 東京都医学総合研究所

藤井 健

平成25年5月30日、31日の2日間、第2回領域班会議に続き、ウイルス学キャンプ in 湯河原が行われた。このウイルス学キャンプは平成16年にウイルス学者の交流をより深める目的で発足したものであり、今回で第10回目を迎えている。今年は感染コンピテンシ班が共催となり領域内外の若手研究者の啓蒙、交流の場としてなお一層充実を図ることとした。世話人5名の他、研究班員の研究室所属の若手研究者16名、それ以外の若手研究者5名の参加者があった。

一日目は広島大学入江崇准教授、阪大微研森田英嗣特任准教授、名古屋大学村田貴之准教授による招待講演があり、専門にしているウイルスについてこれまでの研究成果について解説した。後半の一般口演では、公募班員である京都大学・本田知之助教による宿主によるボルナウイルスゲノム認識機構の発表をはじめ領域関係者5名による発表があった。世話人増田道明教授の発案により、Best question賞が設けられたためか、参加者ほぼ全員が討議に参加するなど活発な討論となった。二日目は、ポスター発表では、討論や情報交換が行われた。

今回は記念すべき第10回という節目に領域内からウイルス学のみならず構造生物学、数理生物学の研究者の方々にご参加いただくことで、これまでに

ない交流の場を作り出せ、感染コンピテンシ班の領域目標に沿った若手研究会となったことが最大の成果となった。このような情報交換・討論の機会を通して、ますます領域内外の交流を深め、領域の進展のみならず学問の発展に寄与することが期待される。



プロフィール

藤井 健

東京都医学総合研究所

東京大学医科学研究所で学位取得。米国NIHに留学後、平成21年4月より東京都医学総合研究所ウイルス感染プロジェクトに赴任し、EV71神経病原性の解析に携わる。

# 感染コンピテンシー若手研究会 ～ウイルス研究者の新“リベラルアーツ”～



筑波大学医学医療系  
川口 敦史

第1回感染コンピテンシー若手研究会が、神奈川県 IPC生産性国際交流センターにて開催されました(2013年9月28～29日)。本年は、領域の大学院生・助教等、若手を中心に、企業の研究員の方々にもご参加いただき、総勢28名での開催となりました。

本研究会の目標は、将来の学際的な共同研究や産学連携研究を推進するための研究成果発表と人的交流です。と書くと、少々堅苦しく、凡庸な感じですが、一例として、“次世代(次々世代?)の新学術研究をオーガナイズできる研究基盤と人脈の形成”とすると、容易かと思えます。そのために必要な“一般教養=リベラルアーツ”を共有し、発想の場となる若手研究会にすることをスローガンとしました。

感染コンピテンシーがサポートする若手会として、湯河原ウイルス学キャンプがあります。当初、湯河原ウイルス学キャンプと本研究会との違いが判らないとの指摘が多くありましたが、上述のスローガンをもとに新たな学問領域の創生に重点をおいている部分が大きく異なるかと思えます。そこで重視したのは、普段のウイルス学会では、お話をうかがう機会がなかなか無い先生方にご講演をお願いすることでした。

そのような経緯のもと、大阪大の岩崎憲治先生(クライオ電子顕微鏡を用いた高解像度の解析技術)、産総研の広川貴次先生(分子動力学計算を用いた薬剤探索)、京都大の吉村成弘先生(核内外輸送の分子基盤)の三名を招待演者としてお迎えし、構造生物学、計算科学から分子生物学の最先端までご講演いただきました。ウイルス学を専門とする多くの参加者にとって、これまで理解が不十分であった研究領域に触れることができた良い機会だったかと思えます。また、製薬企業や食品企業から出席していただいた方々から

は、基礎科学としてのご意見に加えて、産学連携の視点からもアイデアを提案していただき、非常に貴重な機会でした。

来年度もウイルス学の領域を超えて招待演者をお招きして開催していく予定ですので、是非、皆様のご参加をお待ちしております!





# 何のために研究をするか

● ● ●  
柳 雄介

(九州大学医学研究院ウイルス学)

研究を始めたばかりの頃、留学先の研究室のポストと、科学者は何のために研究するのかを議論したことがある。純粋な知的好奇心のため、人類の健康や生活水準を向上させるため、名声を得るためなどが主な理由であり、人によりそれぞれの比重は大いに違うだろうということに落ち着いた。しかし、他の仕事ではなくscienceを自分の職業として選択するのは、物事を深く理解することが好きでそれに喜びを感じるというのが根本にあると思われる。

そのような研究者にとって一つの理想は、キャリアの最後まで研究室で実験を続け画期的な業績を挙げたOswald AveryやFrederick Sangerのような生き方であろう。昨年亡くなったSangerのobituaryを読んでいたら、研究所の所長になることを打診された時、“I don't do that sort of thing.”と言ったことや、定年時にもう暫く研究室を維持するかと問われて“No, I have had enough. I want to build a boat and spend some time messing about in my garden”と答えたことが書かれてあった。2度Nobel賞を受賞したSangerの人柄がしのばれる清々しいエピソードである。

昨今、impact factorやNature、Science、Cellへの論文掲載で研究者が評価されるようになっている。研究者も自分のホームページで、どのような内容の論文かではなく、どのjournalに発表したかを宣伝している例をよく見かける。昨年Nobel賞を受賞したRandy Schekmanは、世界中の研究者が上記のhigh impact journalsに掲載されることばかりを目標にしていることの弊害を指摘している。また、遅ればせながら、2012年末にAmerican Society for Cell Biologyが中心になって、impact factorではなく研究内容自体で仕事を評価しようというSan Francisco Declaration on Research Assessmentが提出され、多くの学会が賛同している。

以前、プレヒトの戯曲「ガリレオ」を読んだ時、科学者の仕事はcontributionだと書かれていたところが強く印象に残った。人類の長い歴史を通じて、有名無名の多くの人たちの探究心のおかげで少しずつ様々なことが明らかにされて、現在のわれわれの知識体系が築かれている。このような人類の営みにいささかでもcontributionをすることこそ、われわれ科学者のなすべきことではないだろうか。われわれの仕事はimpact factorなどという人工的な数字とは関係なく、過去、現在、未来と続く志を同じくする多くの人たちと連帯した素晴らしいものなのである。

## プロフィール

柳 雄介

九州大学大学院医学研究院ウイルス学教授

1980年九大医学部卒業。1年間臨床研修。トロント大、東大医学部免疫学でT細胞受容体の研究を行った後、スクリプス研究所でウイルス研究を始める。東大医学部細菌学を経て、1995年より九大医学部(2000年より大学院医学研究院)ウイルス学教授。麻疹ウイルスを中心に、ウイルスの細胞侵入機構、ウイルス・宿主相互作用、ウイルス感染症の発症機構などを研究している。

## 岩本 将士

国立感染症研究所 ウイルス第2部

この度は、新学術領域研究「ウイルス感染現象における宿主細胞コンピテンシー」より感染コンピテンシ若手研究者国際学会経費補助を頂き、2013年10月20～23日に中国・上海の復旦大学にて開催されました2013 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Virusesに参加させて頂きました。この学会では世界中のB型肝炎ウイルス（HBV）の研究者の発表に加え、中国伝統のボリュームある昼食や会場の大学生による中国舞踊等をBanquetで楽しむ事が出来ました。発表は3日間をかけて70題の口頭発表と132題のポスター発表から成る10セッションで行われました。各セッションにおいて専門家の先生が熱い議論を交わしておりましたが、中でも2012年にDr. LiによりHBVのreceptorとしてsodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) が報告されてから初めてのHBV国際学会という事もあり、初日に行われたViral Entryでの発表と議論が最も白熱しておりました。Viral EntryセッションはDr. Liの特別講演から始まり、8演題中5演題がNTCP

と関連した発表でした。このセッションは全部で8演題しかないにもかかわらず、各演者への質問が止まらず予定よりも1時間以上延長しての終了となり、Entry分野への関心の高さが伺えました。

今回の学会で私は、NTCP過剰発現によるHBV感染許容性細胞の樹立と、それをを用いた抗HBV化合物の探索・HBV感染分子機構の解析という内容でViral Entryセッションにてポスター発表をさせて頂きました。同様の研究をDr. Liに加えドイツのDr. Urbanも行っており、競争相手としてお互いの研究内容に関して活発な議論をすることが出来ました。また、非常に関心の高い領域の研究であったことから様々な分野の方々と討論・交流をする事が出来たのは貴重な経験でした。

今回、国際学会に初めて参加させて頂いた事で、世界中の研究者との交流の重要性や、発表・議論を拝聴することで重大なヒントを得られる事を体感致しました。今後、より多くの学生がこの感染コンピテンシ若手研究者国際学会経費補助制度を利用して国際学会での発表経験を得る事で、世界に通用する研究者への第一歩を経験出来るのではないかと感じました。



## 杉田 征彦

東京大学医科学研究所 ウイルス感染分野

平成25年12月26と27日の2日間、マックスプランクフロリダ研究所 (Max Planck Florida Institute for Neuroscience; MPFI) で行われたJSM-BA (Japan Society of Microscopy-Biological Analysis) & MPFI Joint-Seminar 2013 という学会に参加しました。本学会は同研究所電子顕微鏡部門と日本顕微鏡学会生体解析分科会との共催でした。私は「インフルエンザAウイルスのリボ核たんぱく質複合体の電子顕微鏡解析 (Electron microscopic analysis of influenza A viral ribonucleoprotein complex)」という演題でウイルスゲノム複合体の微細構造解析に関する研究成果を発表しました。本学会の主な参加者は、MPFIの神経科学研究者と生物試料の電子顕微鏡解析を専門にする研究者たちでしたので、私は電子顕微鏡解析という共通点を軸にして異なる様々な生物試料に対して行われている構造解析に関する情報共有・収集や意見交換を行うことを目的として参加しました。

発表は全て口頭で、試料の三次元可視化を可能にする単粒子解析法や電子線トモグラフィー法やFIB-SEM法、光学顕微鏡と電子顕微鏡で同一の視野を観察する光-電子相関電子顕微鏡法、氷包埋法を用いた蛋白質の構造解析などの最新の電子顕微鏡法の技術開発やその応用に関する発表が多くありました。これらの発表では、「生物試料の三次元微細構造解析」、「光学および電子顕微鏡像のシームレスな相関」、「X線構造解析に迫る高分解能」など、適用の幅を広げている現在の電子顕微鏡解析学の潮流を示す重要なトピックが網羅されている印象でした。また、MPFIのディレクターの安田涼平先生の招待講演では神経科学における研究成果を聴くことができ、実際に安田研究室や電子顕微鏡部門の研究室での実験風景を見学できました。MPFIは稼働し始めて一年程度だそうですが、二光子顕微鏡の為に独自に設計された実験室を駆使した安田研究室によって既に高水準の研究が行われており、吹き抜けのオープンな建築、デザインにこだわったインタラクティブスペースや会議室などをもち、欧州を中心として数多くあるマックスプランク研究所の中でも特色をもった研究環境に触れることが出来ました。

神経科学は電子顕微鏡解析を含めて様々な研究技術が発達しているため、本学会の参加によって分野を越えて解析技術に関する情報交換を行うという当初の目的を達成できたと感じています。日本のウイルス学研究に関する電子顕微鏡解析は決して高い技術水準にあるとは言えないようですが、今後はそれが更に発展していく可能性とその必要性を感じました。個人的にも今後実際に氷包埋法や単粒子解析法などの電子顕微鏡解析技術を身につけて構造ウイルス学を展開したいと考えていますので、本学会への参加は貴重な経験となりました。







# 社会連携活動 「高校生のためのウイルス学体験講座」 の実施について

小池 智

東京都医学総合研究所

「高校生のためのウイルス学体験講座」は平成24年度から日本ウイルス学会主催で始められましたが、今年度は「感染コンピテンシ」研究班も共催参加することとなりました。

「高校生ウイルス学体験講座in Kanazawa」は、平成25年7月13～14日に金沢医科大学微生物学講座にて、石川県立金沢泉丘高等学校の理数科1年生男子3名、女子4名を対象に実施しました。指導には、金沢医大の村木靖教授、姫田敏樹准教授、大桑孝子助教のほか、研究班からは小池が参加し、(1) インフルエンザの迅速診断、(2) 赤血球凝集反応によるウイルス定量、(3) 赤血球凝集阻止反応による抗体定量、(4) タイラーウイルスの培養細胞への感染、(5) ウイルス感染細胞の観察などを行いました。生徒さん達はいずれの内容にも熱心に、かつ楽しみながら取り組み、顕微鏡を真剣にのぞきこむ姿には頼もしさを感じられました。事後のアンケートで、ウイルス感染細胞の動画などウイルスがもたらす劇的な変化にも強い関心を持ってもらえたことがわかりました。

「高校生ウイルス学体験講座in Tochigi」は、8月2日～3日に獨協医科大学微生物学講座にて、栃木県立宇都宮女子高等学校1年生10名、2年生12名を対象に行いました。指導には、獨協医大・増田道明教授、石川知弘助教、圓谷 勝専門技師、篠崎由季技術員、加藤里実技術員、国立病院機構仙台医療センター・西村秀一ウイルスセンター長、金沢医大・村木教授に加えて、研究班からは小池のほか、永田領域代表の代理として筑波大学大学院生・原田芳美が参加し、(1) インフルエンザの迅速診断、(2) ウイルスの電子顕微鏡観察、(3) ウイルス感染細胞の観察、(4) ファージのプラーク定量などを行いました。アンケートでは、病院での検査やウイルス学研究について実感を持てたこと、電子顕微鏡を初めて見た感激、将来の進路選択の参考になったことなど、ポジティブなコメントが寄せられました。

高校生がウイルスについて学校で学ぶ機会の少ない現状に鑑みると、このような体験講座は、感染症対策に携わる人材を育成するための啓発的社会連携活動として有意義であると思われました。参加してくれた生徒さん達がこの経験を生かしてくれることを願っています。

最後に、共催参加させていただいた日本ウイルス学会や実施にあたり大変お世話になった金沢医大、獨協医大のご関係者に感謝申し上げます。

# 「ウイルス感染現象における宿主細胞コンピテンシーの分子基盤」研究班組織

(研究代表者・研究分担者氏名、研究課題名)

計画	研究代表者 <b>永田 恭介</b> 筑波大学・学長 マイナス鎖RNAウイルスの複製におけるウイルスと宿主の攻防 〒305-8575 つくば市天王台1-1-1 筑波大学医学医療系感染生物学 knagata@md.tsukuba.ac.jp
計画	研究分担者 <b>朴 三用</b> 横浜市立大学生命医科学研究科・教授 マイナス鎖RNAウイルスの複製におけるウイルスと宿主の攻防 〒230-0045 横浜市鶴見区末広町1-7-29 park@tsurumi.yokohama-cu.ac.jp
計画	研究代表者 <b>脇田 隆宇</b> 国立感染症研究所・部長 プラス鎖RNAウイルスの複製におけるウイルスと宿主の攻防 〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1 wakita@nih.go.jp
計画	研究分担者 <b>竹安 邦夫</b> 京都大学大学院生命科学研究科・教授 プラス鎖RNAウイルスの複製におけるウイルスと宿主の攻防 〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 takeyasu@lif.kyoto-u.ac.jp
計画	研究代表者 <b>藤田 尚志</b> 京都大学ウイルス研究所・教授 細胞内ウイルス防御系とウイルスの攻防 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町53 tfujita@virus.kyoto-u.ac.jp
計画	研究分担者 <b>高折 晃史</b> 京都大学大学院医学研究科・教授 細胞内ウイルス防御系とウイルスの攻防 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 atakaori@kuhp.kyoto-u.ac.jp
計画	研究代表者 <b>柳 雄介</b> 九州大学医学研究院・教授 ウイルスの宿主細胞選択における攻防 〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1 yyanagi@virology.med.kyushu-u.ac.jp
計画	研究分担者 <b>荒瀬 尚</b> 大阪大学微生物研究所、免疫学フロンティア研究センター・教授 ウイルスの宿主細胞選択における攻防 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1 arase@biken.osaka-u.ac.jp
計画	研究代表者 <b>小池 智</b> 東京都医学総合研究所・研究員 ウイルスの標的組織決定における攻防 〒156-8506 東京都世田谷区上北沢2丁目1番6号 koike-st@igakuken.or.jp
計画	研究代表者 <b>夏目 徹</b> 産業技術総合研究所創薬分子プロファイリング研究センター ポストゲノム解析による感染体—宿主ネットワーク 〒135-0064 東京都江東区青海2-4-7 t-natsume@aist.go.jp
計画	研究分担者 <b>伊庭 英夫</b> 東京大学医科学研究所・教授 ポストゲノム解析による感染体—宿主ネットワーク 〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1 iba@ims.u-tokyo.ac.jp
計画	研究代表者 <b>佐々木 顕</b> 総合研究大学院大学先導科学研究科・教授 ウイルス—宿主攻防の数理科学解析 〒240-0193 神奈川県三浦郡葉山町湘南国際村 sasaki_akira@soken.ac.jp
計画	研究分担者 <b>小柳 義夫</b> 京都大学ウイルス研究所・教授 ウイルス—宿主攻防の数理科学解析 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町53 ykoyanag@virus.kyoto-u.ac.jp
公募	研究代表者 <b>高田 礼人</b> 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター・教授 フィロウイルスの宿主域と受容体に関する研究 〒001-0020 札幌市北区北20条西10丁目 atakada@czc.hokudai.ac.jp
公募	研究代表者 <b>高岡 晃教</b> 北海道大学遺伝子病制御研究所・教授 ヒトサイトメガロウイルス感染により活性化されるパターン認識受容体活性化機構の解析 〒060-0815 北海道札幌市北区北15条西7丁目 takaoka@igm.hokudai.ac.jp

(研究代表者・研究分担者氏名、研究課題名)

公募	研究代表者 <b>米山 光俊</b> 千葉大学真菌医学研究センター・教授 宿主RNA結合タンパク質を介したウイルス感染コンピテンシー制御の解析 〒260-8673 千葉市中央区亥鼻1-8-1 myoneyam@faculty.chiba-u.jp
公募	研究代表者 <b>大戸 梅治</b> 東京大学大学院薬学系研究科・講師 宿主細胞によるウイルス由来RNA認識の構造生物学的研究 〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学薬学系研究科蛋白構造生物学教室 umeji@mol.f.u-tokyo.ac.jp
公募	研究代表者 <b>野田 岳志</b> 東京大学医科学研究所・准教授 ウイルス増殖機構のメゾスケール解析 〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1 東京大学医科学研究所 ウイルス感染分野 t-noda@ims.u-tokyo.ac.jp
公募	研究代表者 <b>加藤 哲久</b> 東京大学医科学研究所・助教 単純ヘルペスウイルスと宿主細胞間の分子攻防の網羅的解析 〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1 akihisak@ims.u-tokyo.ac.jp
公募	研究代表者 <b>片平 正人</b> 京都大学エネルギー理工学研究所・教授 ウイルスと宿主の蛋白質間相互作用による抗ウイルス効果の抑制と再活性化の構造基盤 〒611-0011 京都府宇治市五ヶ庄 katahira@iae.kyoto-u.ac.jp
公募	研究代表者 <b>本田 知之</b> 京都大学ウイルス研究所・助教 核内ウイルスRNAに対する宿主認識・応答機構の解明 〒606-850 7京都市左京区聖護院川原町53 thonda@virus.kyoto-u.ac.jp
公募	研究代表者 <b>奥野 哲郎</b> 京都大学農学研究科・教授 植物ウイルスの分節ゲノムRNA間で異なるキャップ非依存的翻訳機構 〒606-8502 京都市左京区北白川追分町 okuno@kais.kyoto-u.ac.jp
公募	研究代表者 <b>岩崎 憲治</b> 大阪大学蛋白質研究所・准教授 インフルエンザRNAポリメラーゼ全体構造の解明 〒565-0871 吹田市山田丘3-2 ikenji@protein.osaka-u.ac.jp
公募	研究代表者 <b>松浦 善治</b> 大阪大学微生物病研究所・教授 C型肝炎ウイルスの組織親和性の解析 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1 matsura@biken.osaka-u.ac.jp
公募	研究代表者 <b>新矢 恭子</b> 滋慶医療科学大学院大学・客員教授 ウイルス感染時の細胞・個体レベルでの網羅的状态把握法の確立とその応用 〒532-0003 大阪市淀川区宮原1-2-8 kyoko.shinya1@gmail.com
公募	研究代表者 <b>小柴 琢己</b> 九州大学大学院理学研究院・准教授 ミトコンドリア・宿主間コミュニケーションによる抗ウイルス免疫機構の解析 〒812-8581 福岡県福岡市東区箱崎6-10-1 koshiba@kyudai.jp
公募	研究代表者 <b>森川 裕子</b> 北里大学北里生命科学研究所・教授 HIV蛋白質の細胞内輸送と粒子出芽・細胞間伝播の分子機序 〒108-8641 東京都港区白金5-9-1 morikawa@lisci.kitasato-u.ac.jp
公募	研究代表者 <b>石川 雅之</b> 農業生物資源研究所・ユニット長 ウイルス集団からの欠損ゲノム排除機構の解明 〒305-8602 茨城県つくば市観音台2-1-2 ishika32@affrc.go.jp
公募	研究代表者 <b>佐藤 裕徳</b> 国立感染症研究所・室長 RNAウイルスの進化的脆弱性に関する研究 〒208-0011 東京都武蔵村山市学園4-7-1 hirosato@nih.go.jp
公募	研究代表者 <b>俣野 哲朗</b> 国立感染症研究所・センター長 HIV持続感染・伝播における変異蓄積と病原性変化に関する研究 〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1 tmatano@nih.go.jp



平成  
25年度  
活動報告

- ◆ 第2回領域会議開催（平成25年5月29～30日 ウェルシティ湯河原）
  - ◆ 第10回ウイルス学キャンプ in 湯河原（共催）  
（平成25年5月30～31日 ウェルシティ湯河原）
  - ◆ 高校生ウイルス学体験講座（共催）  
金沢医大（平成25年7月13～14日）  
獨協医大（平成25年8月2～3日）
- ◆ The 12th Awaji International Forum on Infection and Immunity  
（平成25年9月10～13日 淡路夢舞台国際会議場）
  - ◆ 若手研究集会（平成25年9月28～29日 湘南国際村）
- ◆ 第3回領域会議開催（平成26年2月8～9日 東京大学医科学研究所）
  - ◆ 領域ニュースレター（2号）発行
  - ◆ 若手国際発表支援（2件）

平成  
26年度  
活動予定

- ◆ 公募研究班員の募集
- ◆ 第11回ウイルス学キャンプ in 湯河原（共催）
  - ◆ 市民講座の実施（共催）  
（平成26年10月17日）
- ◆ 国際シンポジウム“Dynamic Interplay between Virus and Host”  
および第4回領域会議（平成26年11月8～9日 横浜）
  - ◆ 第5回領域会議（平成27年1、2月頃予定）
    - ◆ 領域ニュースレター（3号）発行
    - ◆ 若手研究集会
  - ◆ 高校生ウイルス学体験講座（共催）
    - ◆ 若手国際発表支援



雪の東京大学医科学研究所

◆編集後記

25年度も終わりに近づき、ニュースレター第2号の発行にこぎつきました。これも領域関係者のみなさまの協力のおかげです。心より感謝いたします。日本の科学研究を取り巻く状況は必ずしも明るくないように感じます。それでも、研究生活は続きますし、ラボで実験に取り組む学生や若手研究者を見ていると、この中から素晴らしい発見があるような「気」がしてきます。自称、永遠の若手研究者も視力、体力の衰えに負けないよう頑張りましょう。大雪の中、第3回領域会議には班員の先生方の参加ありがとうございました。(TW)

文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究

## ウイルス感染現象における宿主細胞コンピテンシーの分子基盤

2014年3月発行

お問い合わせ先

領域代表  
永田 恭介  
筑波大学  
knagata@md.tsukuba.ac.jp

領域事務局  
小池 智  
東京医学総合研究所  
koike-st@igakuken.or.jp

