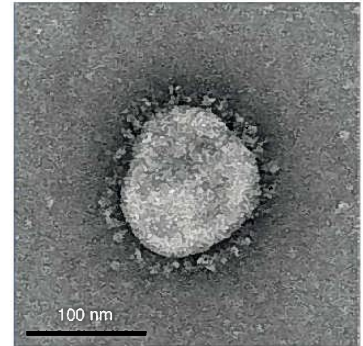


ウイルス学研究室 (旧細菌学教室)

はじめに

感染症は人類の大きな脅威であり続けている。かつては麻疹や天然痘、インフルエンザなどは正体不明の災厄であり、神仏に祈禱するようなことしかできなかった。現代では原因微生物の同定と抗微生物薬の開発、伝播経路への対策によって、感染症の被害は激減した。病原ウイルスの増殖や病原性発現機構、治療方法について研究することは、人類の感染症との戦いそのものである。このために、ウイルス研究の推進ならびに病原体を扱う専門性を身につけて、感染症がわかる医師として教育や院内感染対策に関わることも将来の進路として考えてほしい (Infection Control Doctor という資格がある)。



SARS-CoV-2/JP/Hiroshima-46059T/2020 (東浦撮影)

研究室の沿革と研究施設

研究室の前身は、戦後まもなく広島大学医学部が設立された際に立ち上がった細菌学教室であり、占部薫教授、松尾吉恭教授が主宰され、主として抗酸菌(結核菌、非定型抗酸菌、癩菌)を研究されていた。1986年に吉田哲也教授が赴任され、ウイルス学の研究が始まった。その後、2009年から坂口が引き継いでいる。

研究棟の耐震改修に際して、2006年、基礎・社会医学研究棟6階に当ウイルス学研究室と細菌学研究室(歯学部細菌学教室)を配置して、ここを感染症研究のフロアとし、研究科付属のP3(物理的封じ込めレベル3)実験室を設けた。また、実験室は居室を除いてほとんどをBiosafety Level 2実験室として、さらに下限数量以下の放射性同位元素も扱えるようにした。別棟の動物実験施設



B型肝炎ウイルス

に、P3レベルの動物感染実験ができる「感染区」があり、ここで遺伝子組換えウイルス等の動物への感染実験を行っている。DNAシーケンサー、レーザー共焦点顕微鏡などは自然科学研究開発支援センターのものを使用している。

メンバー(2021年4月現在)

教授 坂口 剛正

准教授 入江 崇

助教 福士 雅也、小田 康祐
東浦 彰史

技術員 川端 涼子、吉元 玲子
山本 旭麻、森田 智子

秘書 柗木 知佳

研究生等 惠木 慶子

大学院生 Tanuza Nazmul (D2)

Lawal-Ayinde Basirat Mojisola (D1)

榎本 耀太(M2)、佐々木 泰知(M2)

狭間 美沙(M2)

感染症科助教 野村 俊仁

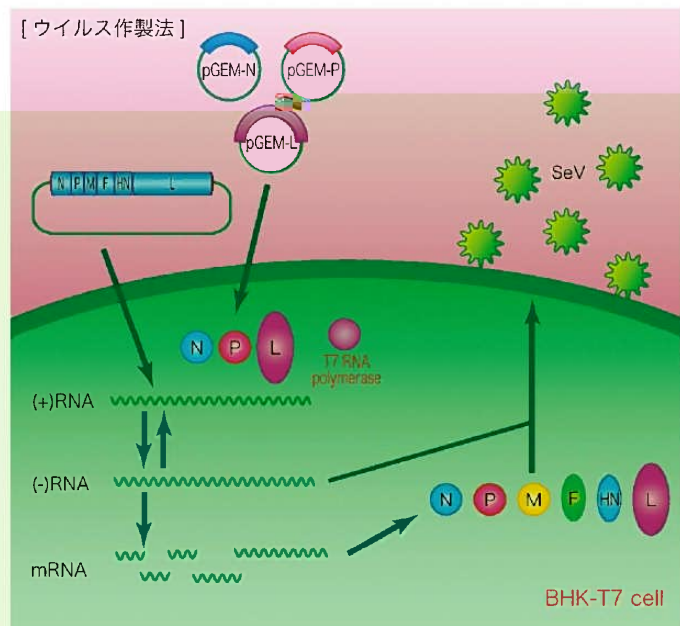


図1 パラミクソウイルスの人工合成
ゲノム RNA と N, P, L タンパク質を培養細胞内で合成すると、自己増殖するウイルスが生成する

研究の内容

(1) パラミクソウイルスのアクセサリタンパク質(C, V)の機能: 自然免疫から逃れる分子機構

パラミクソウイルスのアクセサリタンパク質である C, V と呼ばれるタンパク質は、それ自体は増殖に必須ではないものの、これが存在することでウイルス増殖の効率を上げ、病原性を増強する。この研究の一環として、インターフェロンのシグナル伝達に重要な転写因子 STAT1 と C タンパク質の結合複合体を結晶化して立体構造を決定した(図 2)。これによって、C タンパク質が STAT1 の機能を阻害して、ウイルスに対する自然免疫のインターフェロン系を無力化する分子機構を明らかにした(図 3)。インターフェロンが仮に分泌されても、センダイウイルスはその影響を受けず、増殖することができる。

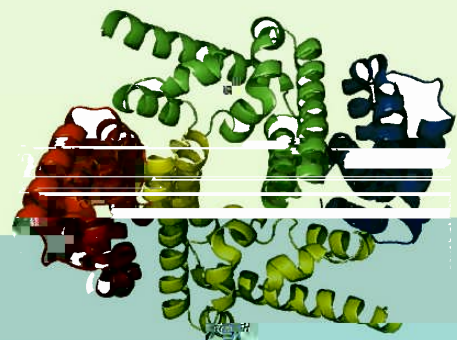


図2 STAT1 N 末端ドメインと C タンパク質 (C 末端側 Y3) 複合体の立体構造

(2) ウイルス RNA 合成の機構

ウイルス感染によって、通常は存在しない異常な RNA, DNA が生じると、RIG-I, MDA5, cGAS, Sting などの細胞内受容体を介して、ウイルス感染を感知する。ウイルスとしては異常な RNA を作らないようにする、あるいは細胞内受容体から隠すというステルス機能で感知されないようにしている。センダイウイルスで

合成を制御していると考えられる。一方、逆にインターフェロンを強く誘導する特殊な株も存在している。この機構を解明する研究とともに、これをアジュバントとして利用する研究も行っている。

(3) ウイルスの集合・粒子形成

エンベロープウイルスの粒子形成と出芽には、Mタンパク質な

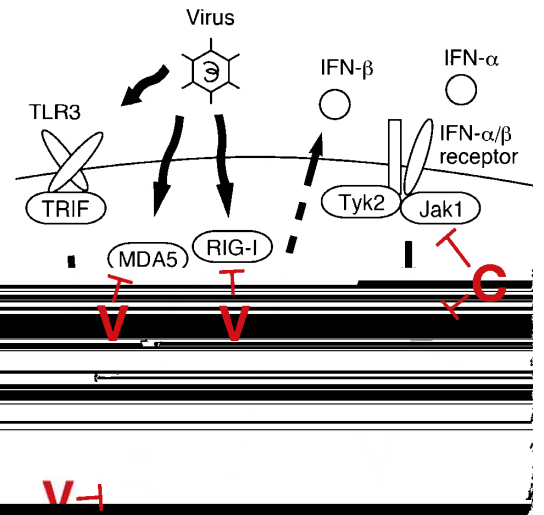


図3 RNAウイルスによるインターフェロンの誘導とウイルスタンパク質(C, V)による阻害

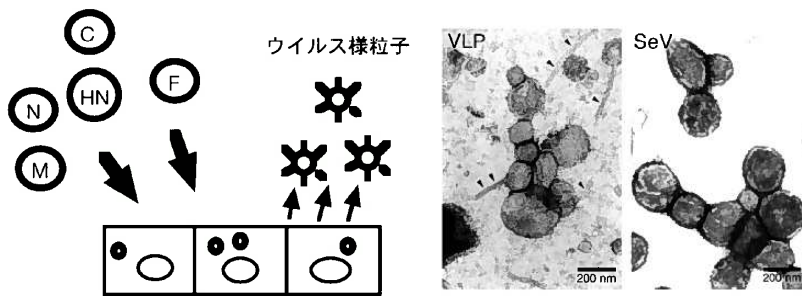


図4 ウイルスタンパク質導入によるウイルス様粒子(VLP)の形成

(4) 抗ウイルス物質の探索

複数の企業・団体と共同で、ウイルス消毒剤の研究を行っている。特に「柿渋」に広いスペクトラムの抗ウイルス活性を見だし、特許取得と商品化に至った。また、脂肪酸カリウム塩(天然液体石けんの主成分)にも抗ウイルス活性を見だし、シャボン玉石けん株式会社(北九州市)との共同研究で、抗ウイルス能の高いハンドソープ(バブルガード)を開発した。その中のオレイン酸カリウム(C18:1)はインフルエンザウイルスのエンベロープ膜ではなく、HAタンパク質と作用してウイルスを不活化することを明らかにした(図5)。

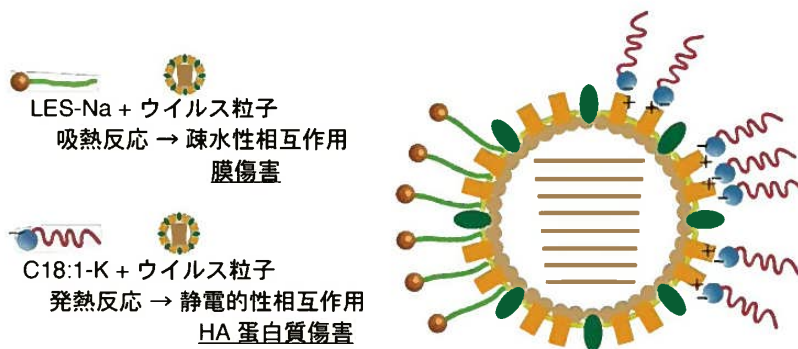


図5 界面活性剤によるインフルエンザウイルスに対する攻撃

