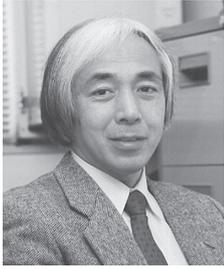
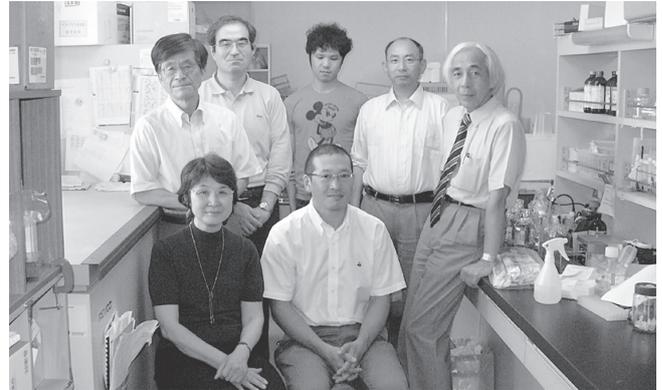


## 研究室紹介



医学部 微生物学  
赤塚 俊隆



## 研究概要

私は今から14年前、米国FDAでの滞在を終え、本学微生物学教室に教授として赴任いたしました。部屋の様子も良く知らないままやって来て、研究環境の違いなどいろいろなことに驚き、戸惑いを感じました。中でも病原性微生物を研究する研究室でありながら、バイオハザード対策が全く講じられていないことなどは、研究をスタートする上で大きな障害でありました。しかし理事長の英断を賜り、2,000万円を超える予算を投じて、部屋の大掛かりな改修と、安全キャビネット等の機器の設置を行っていただきました。それからの道のりも平坦ではありませんでしたが、ようやく研究成果が上げられるようになってきました。

研究室は基礎医学棟6階の微生物学研究室と、3階のバイオセーフティー実験室の2箇所に別れていますが、いずれもBSL2レベルに対応した設備を整えています。クラスIIAの安全キャビネット (BSL2レベル対応) が6階に4台、3階に2台あり、3階の方は半共同利用施設として、教室外の方にも利用いただいています。私と松井准教授がそれぞれNPO法人「バイオメディカルサイエンス研究会 (BMSA)」の講習会と試験にパスし、バイオセーフティー主任管理者の資格を取得し、この施設の管理を行っています。

研究テーマは、赤塚がC型肝炎ウイルス (HCV) を、その発見以前からずっと追い求め、今に至っています。その研究の半分は、米国FDAに在籍した時代に開始し、それ以後ずっと継続している、細胞性免疫誘導型ワクチンの開発研究です。ウイルス感染細胞を認識し排除する細胞傷害性T細胞 (CTL) は、ウイルスタンパクのうち、約9アミノ酸程度の長さの短いペプチド断片を認識し、しかも感染細胞で発現するウイルス由来タンパクであれば、どんなものでも標的とする

という特性を備えています。従って、従来の中和抗体誘導型ワクチンでは、その標的がウイルス粒子の表面タンパクに限られ、その抗原構造を変えたウイルス変異株の出現により、ワクチンの効果がなくなるという弱点があったのに対し、CTL誘導型ワクチンでは、ウイルスの増殖にとって必須の働きを持つ、ウイルス粒子内部のタンパクや、粒子の構成成分ではない非構造領域タンパクを成分とすることにより、変異が非常に激しいウイルスに対しても有効に作用するものが出来る可能性があります。現在ではこのワクチン研究は、基礎研究の段階から一歩進んで臨床応用を目指せる段階へと進みつつあります。高木助手はC型肝炎などの慢性ウイルス感染症の治療ワクチンの開発を目指し、堀内助教はそれをさらに癌の治療へと進める野望をもって取り組んでいます。松井准教授はHCVと同様に変異が激しいインフルエンザウイルス、そしてSARSやエボラなどの新興感染症への応用に取り組んでいます。インフルエンザウイルスワクチンの研究は、3年前に「万能ワクチン」としてマスコミに大きく取り上げられたことは、まだご記憶の方も多いただろうと思います。慢性感染症や癌の治療ワクチンも、「万能ワクチン」として注目される日も近いと思います。

HCV研究の残りの部分は、HCV感染が薬物代謝酵素、中でもmicrosomal epoxide hydrolase (mEH) の発現とその機能に及ぼす影響に関する研究です。ウイルスは細胞に感染した後、その細胞を自分自身を複製増殖させる工場として利用し、時にはその細胞を破壊し、時にはその細胞を宿主の免疫反応の標的とさせて、細胞傷害を引き起こします。従ってウイルスの研究は、細胞の構造・機能の研究と一体の関係にあります。われわれの研究も、当初はC型肝炎患者の血中にmEHに対する抗体が出現することを見出したことから始まりましたが、ウイルス感染がmEHの抗原

構造に変化をもたらすことを示唆する証拠がいくつか得られ、mEHの細胞内での存在様式を詳しく見る必要があると思うようになりました。mEHは非常に疎水性に富む膜タンパク質で、分離・精製などを伴う研究がしにくい物質ですが、中国から来た留学生の段洪英さんが、mEHのN末、C末など5箇所のエピトープを認識するモノクローナル抗体の作製に成功し、これを組み合わせてimmunoassayやフローサイトメトリーを行うことにより、mEHが肝細胞やリンパ球など、細胞種が異なると非常に異なる存在様式をとること、それらの細胞にウイルスが感染したり、がん化したりするとmEHの発現様式もさらに変化すること、さらにウイルス感染細胞におけるmEHの代謝活性も大きく変化し、発がん物質が蓄積しやすくなること、などが分かってきました。そしてそのウイルス感染からmEHの発現変化に至る過程には、最近研究が非常に進んでいる自然免疫系のシグナル伝達系が絡んでいることも分かってきました。外来微生物が感染すると、その成分 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) は樹状細胞、マクロファージなどによりパターン認識レセプター (pattern-recognition receptor, PRR) を介して認識され、そのシグナルがNF- $\kappa$ Bなどの転写因子の活性化を引き起こし、最終的にインターフェロン産生誘導などの自然免疫反応につながるのですが、ウイルスゲノムのRNA分子がこれらの経路に作用すると、そのシグナルの一分はmEHの発現様式を制御する経路に伝わって、その機能の変化まで引き起こすようです。こういった自然免疫反応と薬物代謝酵素誘導の2つの経路にクロストークがあることは、これまで殆ど知られていませんでしたが、多くのウイルスがHCVと似たゲノム構造を持っていますので、それらによる感染症の発病病理に広く関わっているのではないかと考え研究を進めています。

### 主要論文

1) Matsui M, Kohyama S, Suda T, Yokoyama S,

Mori M, Kobayashi A, Taneichi M, and Uchida T. A CTL-based liposomal vaccine capable of inducing protection against heterosubtypic influenza viruses in HLA-A\*0201 transgenic mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010;391:1494-9.

2) Takagi A, Matsui M, Ohno S, Duan H, Moriya O, Kobayashi N, Oda H, Mori M, Kobayashi A, Taneichi M, Uchida T, and Akatsuka T. Highly efficient anti-viral CD8<sup>+</sup> T cell induction by peptides coupled to the surface of liposomes. *Clin. Vaccine Immunol.* 2009;16:1383-92.

3) Ohno S, Kohyama S, Taneichi M, Moriya O, Hayashi H, Oda H, Mori M, Kobayashi A, Akatsuka T, Uchida T, and Matsui M. Synthetic peptides coupled to the surface of liposomes effectively induce SARS coronavirus-specific cytotoxic T lymphocytes and viral clearance in HLA-A\*0201 transgenic mice. *Vaccine* 2009;27:3912-20.

4) 赤塚 俊隆, 菰田 二一, 小林 信春, Bruce D. Hammock. 新たな発がんメカニズムの検証: RNAゲノムと薬物代謝酵素の相互作用の解明. *埼玉医科大学雑誌* 2008;35(1):4-15.

5) Akatsuka T, Kobayashi N, Ishikawa T, Saito T, Shindo M, Yamauchi M, Kurokohchi K, Miyazawa H, Duan H, Matsunaga T, Komoda T, Morisseau C, Hammock B.D. Autoantibody response to microsomal epoxide hydrolase in hepatitis C and A. *Journal of Autoimmunity* 2007;28(1):7-18.

6) Kohyama S, Ohno S, Isoda A, Moriya O, Belladonna M.L, Hayashi H, Iwakura Y, Yoshimoto T, Akatsuka T, Matsui M. IL-23 Enhances Host Defense against Vaccinia Virus Infection Via a Mechanism Partly Involving IL-17. *Journal of Immunology* 2007;179(6):3917-25.