

感染症学（感染機構解析分野）

1 構 成 員

	平成23年3月31日現在
教授	1人
准教授	1人
講師(うち病院籍)	0人 (0人)
助教(うち病院籍)	1人 (0人)
助手(うち病院籍)	0人 (0人)
特任教員(特任教授、特任准教授、特任助教を含む)	0人
医員	0人
研修医	0人
特任研究員	0人
大学院学生(うち他講座から)	0人 (0人)
研究生	0人
外国人客員研究員	1人
技術職員(教務職員を含む)	0人
その他(技術補佐員等)	4人
合計	8人

2 教員の異動状況

鈴木哲朗（教授）（H22.4.1～現職）

石井 明（准教授）（H9.5.1～19.3.31 助教授；H19.4.1～現職）

伊藤昌彦（助教）（H22.7.1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成22年度
(1)原著論文数(うち邦文のもの)	14編 (0編)
そのインパクトファクターの合計	57.83
(2)論文形式のプロシーディングズ数	0編
(3)総説数(うち邦文のもの)	4編 (1編)
そのインパクトファクターの合計	7.49
(4)著書数(うち邦文のもの)	0編 (0編)
(5)症例報告数(うち邦文のもの)	0編 (0編)
そのインパクトファクターの合計	0.00

(1) 原著論文（当該教室所属の者に下線）

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Ito M, Masumi A, Mochida K, Kukihara H, Moriishi K, Matsuura Y, Yamaguchi K, Mizuochi T: Peripheral B cells may serve as a reservoir for persistent hepatitis C virus infection. **J Innate Immun** 2: 607-617, 2010.
2. Ito M, Murakami K, Suzuki T, Mochida K, Suzuki M, Ikebuchi K, Yamaguchi K, Mizuochi T: Enhanced expression of lymphomagenesis-related genes in peripheral blood B cells of chronic hepatitis C patients. **Clin Immunol** 135: 459-465, 2010.

インパクトファクターの小計 [3.86]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Takahashi H, Akazawa D, Kato T, Date T, Shirakura M, Nakamura N, Mochizuki H, Tanaka-Kaneko K, Sata T, Tanaka Y, Mizokami M, Suzuki T, Wakita T: Biological properties of purified recombinant HCV particles with an epitope-tagged envelope. **Biochem Biophys Res Commun** 395, 565-571, 2010.
2. Masaki T, Suzuki R, Saeed M, Mori K, Matsuda M, Aizaki H, Ishii K, Maki N, Miyamura T, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T: Production of infectious hepatitis C virus by using RNA polymerase I-mediated transcription. **J Virol** 84, 5824-5835, 2010.
3. Murayama A, Weng L, Date T, Akazawa D, Tian X, Suzuki T, Kato T, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T, Toyoda T: RNA polymerase activity and specific RNA structure are required for efficient HCV replication in cultured cells. **PLoS Pathog** 6, e1000885, 2010.
4. Nasu J, Murakami K, Miyagawa S, Yamashita R, Ichimura T, Wakita T, Hotta H, Miyamura T, Suzuki T, Satoh T, Shoji I: E6AP ubiquitin ligase mediates ubiquitin-dependent degradation of peroxiredoxin 1. **J Cell Biochem** 111, 676-685, 2010.
5. Moriishi K, Shoji I, Mori Y, Suzuki R, Suzuki T, Kataoka C, Matsuura Y: Involvement of PA28gamma in the propagation of hepatitis C virus. **Hepatology** 52, 411-420, 2010.
6. Tanaka Y, Mori Y, Tani H, Abe T, Moriishi K, Kojima H, Nagano T, Okabe T, Suzuki T, Tatsumi M, Matsuura Y: Establishment of an indicator cell system for hepatitis C virus. **Microbiol Immunol** 54, 206-20, 2010.
7. Inoue Y, Aizaki H, Hara H, Matsuda M, Ando T, Shimoji T, Murakami K, Masaki T, Shoji I, Homma S, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T: Chaperonin TRiC/CCT participates in replication of hepatitis C virus genome via interaction with the viral NS5B protein. **Virology** 410, 38-47, 2011.
8. Watanabe N, Aizaki H, Matsuura T, Kojima S, Wakita T, Suzuki T: Hepatitis C virus RNA replication in human stellate cells regulates gene expression of extracellular matrix-related molecules. **Biochem Biophys Res Commun** 407, 135-40, 2011.
9. Miyoshi H, Moriya K, Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Fujinaga H, Goto K, Todoroki T, Suzuki T, Miyamura T, Matsuura Y, Yotsuyanagi H, Koike K: Pathogenesis of lipid metabolism disorder in hepatitis C: polyunsaturated fatty acids counteract lipid alterations induced by the core protein. **J Hepatol** 54, 432-438, 2011.
10. Wen X, Abe T, Kukihara H, Taguwa S, Mori Y, Tani H, Kato N, Suzuki T, Tatsumi M, Moriishi K,

Matsuura Y: Elimination of hepatitis C virus from hepatocytes by a selective activation of therapeutic molecules. **PLoS One** 6, e15967, 2011.

11. Mizuochi T, Ito M, Takai K, Yamaguchi K: Peripheral blood memory B cells are resistant to apoptosis in chronic hepatitis C patients. **Virus Res** 155: 349-351, 2011.
12. Mizuochi T, Ito M, Saito K, Kasai M, Kunimura T, Morohoshi T, Momose H, Hamaguchi I, Takai K, Iino S, Suzuki M, Mochida S, Ikebuchi K, Yamaguchi K: Possible recruitment of peripheral blood CXCR3+ CD27+ CD19+ B cells to the liver of chronic hepatitis C patients. **J Interf Cytok Res** 30: 243-252, 2010.

インパクトファクターの小計 [53.97]

(3) 総 説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 鈴木哲朗、原 弘道、相崎英樹、鈴木亮介、政木隆博: C型肝炎ウイルスの複製と粒子形成. ウイルス 60, 87-92, 2010.
2. Suzuki T: A Hepatitis C virus-host interaction involved in viral replication: toward the identification of antiviral targets. **Jpn J Infect Dis** 63, 307-311, 2010.
3. Suzuki T: Assembly of hepatitis C virus particles. **Microbiol Immunol** 55, 12-18, 2011.
4. Muregi FW, Kirira PG, Ishih A: Novel rational drug design strategies with potential to revolutionize malaria chemotherapy. **Current Medicinal Chemistry** 18, 113-143, 2011.

インパクトファクターの小計 [7.49]

4 特許等の出願状況

	平成22年度
特許取得数(出願中含む)	6件

1. HCV RNA 複製抑制剤. 特願 2011-032399. 出願日 平成 23 年 2 月 17 日
2. 多孔性高分子基材を用いたウイルスの除去方法. 特願 2011-034545. 出願日 平成 23 年 2 月 21 日
3. 制御ラジカル重合反応を利用して得られる糖鎖固定化高分子基材、及び医療器具. 特願 2011-038293. 出願日 平成 23 年 2 月 24 日
4. 親水化高分子基材を用いたウイルス除去材、及びウイルスの除去方法. 特願 2011-047556. 出願日 平成 23 年 3 月 4 日
5. 硫酸化多糖固定化基材、及びそれを用いたウイルスの除去方法. 特願 2011-054300. 出願日 平成 23 年 3 月 11 日
6. アクリル酸固定化基材を用いたウイルスの除去方法. 特願 2011-054299. 出願日 平成 23 年 3 月 11 日

5 医学研究費取得状況

	平成22年度
(1)文部科学省科学研究費	4件 (710万円)
(2)厚生労働科学研究費	3件 (3994万円)
(3)他政府機関による研究助成	1件 (130万円)
(4)財団助成金	0件 (0万円)
(5)受託研究または共同研究	1件 (467万円)
(6)奨学寄附金その他(民間より)	0件 (0万円)

(1) 文部科学省科学研究費

- 鈴木哲朗(分担者) 基盤研究(C)「C型肝炎ウイルス複製複合体に含まれる蛋白の同定とウイルス複製における役割の解析」 10万円(継続)
- 鈴木哲朗(分担者) 基盤研究(C)「C型肝炎ウイルスNS2蛋白質が感染性粒子形成に関与するメカニズムの解明」 10万円(継続)
- 石井 明(代表者) 特別研究員奨励費 「併用療法における有望な抗マラリア薬標的としてのチミジル酸合成酵素」 90万円(継続)
- 伊藤昌彦(代表者) 新学術領域研究「哺乳類卵子における精子核認証機構の解明」600万円(新規)

(2) 厚生労働科学研究費

- 鈴木哲朗(代表者) 肝炎等克服緊急対策研究事業 「C型肝炎ウイルスキャリア成立の分子基盤と新規治療薬開発のための基礎的研究」 3124万円(継続)
- 鈴木哲朗(代表者) 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 「培養細胞感染系の確立されていない病原体の実験技術の開発と予防診断法に関する研究」 600万円(新規)
- 鈴木哲朗(分担者) 肝炎等克服緊急対策研究事業 「ウイルス性肝炎の病態に応じたウイルス側因子の解明と治療応用」 270万円(新規)

(3) 他政府機関による研究助成

- 鈴木哲朗(代表者) 科学技術振興機構、A-STEP FSステージ探索タイプ 「合成ペプチド等を用いたウイルス吸着技術の開発」 130万円(新規)

(5) 受託研究または共同研究

- 鈴木哲朗 株式会社DIC 467万円

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1)特別講演・招待講演回数	0件	1件
(2)シンポジウム発表数	1件	0件

(3)学会座長回数	1件	1件
(4)学会開催回数	1件	0件
(5)学会役員等回数	0件	2件
(6)一般演題発表数	1件	

(1) 国際学会等開催・参加

1) 国際学会・会議等の開催

鈴木哲朗 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses (September 2010, Yokohama, 参加者約 500 人) : Chair, Program Committee (プログラム委員長)

3) 国際学会・会議等のシンポジウムでの発表

伊藤昌彦 Arrest of spermatogenesis at round spermatids in PLCZ1-deficient mice. The 11th International Symposium on Spermatology (June 2010, Okinawa)

4) 国際学会・会議等での座長

鈴木哲朗 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses (September 2010, Yokohama)

5) 国際学会・会議等での発表

ポスター発表

鈴木哲朗 Selective recognition of gangliosides by human polyomaviruses, 25th International Carbohydrate Symposium (August, 2010, Tokyo)

(2) 国内学会の開催・参加

2) 特別講演・招待講演

鈴木哲朗「C型肝炎ウイルスの複製増殖機構」静岡肝臓談話会 (平成 23 年 3 月、浜松)

4) 座長をした学会名

鈴木哲朗 第 58 回日本ウイルス学会学術集会 (平成 22 年 11 月、徳島)

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

鈴木哲朗 日本ウイルス学会 理事

石井 明 日本寄生虫学会 評議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数(レフリー数は除く)	2件	0件

(1) 国内の英文雑誌の編集：

鈴木哲朗 Microbiology and Immunology、Associated editor、PubMed/Medline 登録有、インパク

トファクター 1.56

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

鈴木哲朗 FEBS Lett 1回、Virus Res 1回、Biochemie 2回、Mol Cell Biochem 1回、Microbes Infection 1回、J Med Virol 1回、Arch Virol 2回、Intervirology 1回、Microbiol Immunol 3回、Hepatology Res 1回

9 共同研究の実施状況

	平成22年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	4件
(3) 学内共同研究	2件

(2) 国内共同研究

肝炎ウイルスの複製増殖機構、病原性発現機構：

国立感染症研究所ウイルス第二部、同細胞化学部、同生物活性物質部、同血液安全性研究部、大阪大学微生物病研究所、神戸大学医学系研究科、東京大学消化器内科、同医科学研究所遺伝子解析施設、慶應義塾大学理工学部、愛媛大学無細胞生命科学工学研究センター、理化学研究所横浜研究所、同基幹研究所、京都大学薬学研究科、東京学芸大学、静岡大学創造科学技術大学院

ポリオーマウイルスの増殖機構：

国立感染症研究所ウイルス第二部、国立長寿医療研究センター、神戸市環境保健研究所

抗マラリア剤の開発：

杏林大学、国立国際医療センター

哺乳類受精機構：

東京女子医科大学、国立成育医療センター研究所、千葉大学医学部、東京農工大学農学部獣医学科、大阪大学微生物病研究所、順天堂大学医学部、東京大学大学院新領域創成科学研究科

(3) 学内共同研究

坂口孝宣（外科学第二）、小林良正（内科学第二）：ウイルス性肝炎の研究

永田 年（看護学）：マラリア原虫感染におけるサイトカインの動態と宿主生存との関係

10 産学共同研究

	平成22年度
産学共同研究	1件

1. 株式会社 DIC

11 受賞

(3) 国内での授賞

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 新たなC型肝炎ウイルス (HCV) 増殖モデルの構築

HCV 研究は、これまで限られたヒト肝癌細胞株と HCV 株の組み合わせにより行われてきた。しかしながら、HCV の病原性発現の分子機構を解析するためには、本来の肝細胞機能を有する正常ヒト肝細胞に様々な患者由来 HCV 株が感染増殖することのできるモデルが必要である。そこで iPS 細胞、肝幹細胞から成熟肝細胞へ分化誘導した細胞による新たな HCV 感染増殖系の開発を行なっている。

培養細胞系での HCV 産生実験は、HCV cDNA から合成したゲノム RNA を細胞へエレクトロポレーションすることによって行なわれている。我々は、Pol I promoter/terminator を利用したプラスミド導入系による、簡便な HCV 産生法を確立した (Masaki, Suzuki et al, J Virol 2010)。

(伊藤昌彦、鈴木哲朗 他)

2. HCV ゲノム複製の制御機構

HCV ゲノム RNA の複製を制御する分子機構を明らかにするため、HCV RNA に選択的に結合し RNA の安定性、二次構造、複製に関与する宿主蛋白の探索を行なっている。

HCV NS5B ポリメラーゼと会合しウイルス複製複合体に含まれる新たな宿主因子として分子シャペロン TRiC/CCT を同定した。TRiC/CCT が HCV RNA 複製調節に関与することを示した (Inoue et al, Virology 2011)。

(伊藤昌彦、鈴木哲朗 他)

3. HCV 粒子形成機構

HCV 感染に伴って、小胞体ストレス応答に関与する XBP-1 のスプライシングが誘発され、その下流に位置する小胞体関連蛋白分解 ERAD が活性化されること、HCV エンベロープ蛋白が ERAD によってプロテアソーム分解を受け、ウイルス産生が負に調節されることを見出した (投稿中)。

(鈴木哲朗 他)

4. B 細胞への HCV 感染と免疫機能への影響

HCV 慢性感染患者末梢血液から分離した CD19 陽性細胞 (B 細胞) から HCV RNA 及び抗原を検出されることを確認し、B 細胞中の HCV RNA 配列の特徴を明らかにした。とほぼ同様であり、B 細胞指向性ウイルスにみられるような特徴的な配列変化がないことを明らかにした。

健常者及び HCV 慢性感染患者由来の B 細胞を Poly I:C 刺激したところ、健常検体では IFN α 、ISG が発現誘導されるのに対し、HCV 慢性感染患者検体では誘導されなかった。

B 細胞への HCV 感染に依って自然免疫系が抑制されることが示唆された。

(伊藤昌彦、鈴木哲朗 他)

5. 抗マラリア薬の新規ターゲットの探索

最近、マラリアの治療に単剤ではなく、アルテミシニン誘導体を基本とした併用方法が推奨されている。現在臨床で使用されているマラリア原虫の抗薬酸剤は DHPS と DHFR 阻害剤である。原虫の TS を阻害する 5-fluoroorotate (FOA) と通常使用されている抗マラリア剤との併用効果について検討した結果、FOA と Pyrimethamine の 2 剤および FOA、Artemisinin と Dapsone の 3 剤の併用により、宿主からマラリア原虫が排除され宿主が生存し、TS をターゲットとする新たな治療法になる可能性が示唆された。さらに、Peters の方法により 12 世代経過後も FOA 抵抗性を示すネズミマラリア原虫の作出に成功し、新たな治療法の開発がなされると思われる

(石井 明、ムレギ FW)

6. 哺乳類卵子における精子核認証機構の解明

受精後の精子核崩壊後のプロタミンの解離の過程や、精子核の脱凝縮制御因子など哺乳類においてほとんど解析は進んでいない。そこで卵子細胞質による精子核および精子染色体を認識および制御機構を明らかにするために、精子染色体認識タンパク質の同定を試みた。また、精子染色体認識に関わるタンパク質について発現解析を行い、NASP, SET, NAPILI がマウス卵に発現していることを明らかにした。

(伊藤昌彦、鈴木哲朗)

7. 精子形成における phospholipase C-zeta の関与

PLCZ1 ノックアウトマウスを作出し、表現型の解析を行った。PLCZ1 ノックマウスでは体重に差は認められないが、精巣重量に有意な減少が認められた。詳細に調べたところ、精細管腔内、精巣上体尾部には成熟した精子が認められず、円形精子細胞様の細胞が多く存在していた。核型および発現する遺伝子から、これらの細胞は減数分裂を完了した円形精子細胞であることが示された。一方で、野生型マウスの円形精子細胞内では非常に高頻度の Ca^{2+} オシレーションが起きていることが観察された。これまでの結果から、PLCZ1 は卵活性化だけでなく、精子形成においても重要な役割を果たしていることが明らかになった。また、円形精子細胞でのカルシウムシグナルが精子形成に関与している可能性が示唆された。

(伊藤昌彦、鈴木哲朗 他)

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

鈴木は本年度 4 月、伊藤は同 7 月に現職に着任し、ウイルス学研究を開始した。本年度、6 件の特許出願を行なったが、そのうち 5 件は、血液中からのウイルス除去技術に関するもので実用化への応用が期待される。

14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

高感度な診断系の開発により輸血による HCV 感染は激減したが、全世界には 1.7 億人もの感染者が存在する。HCV 感染症は、その多くが慢性肝炎から肝硬変、肝細胞癌へと移行し、肝臓での年間死亡者は我が国で 3 万人を超える。インターフェロン、リバビリンを基軸とした現行の化学療法では、その有効率は 50% 程度であり、半数以上の C 型肝炎患者は、肝臓発症のリスクを避けられない。本講座では、HCV の生活環における各ステップ、特にウイルスゲノム複製と粒子形成過程の分子機構を解明する研究を行なっている。これにより、C 型肝炎治療薬開発のための新たな標的を見出すことが期待される。また、実際に阻害剤スクリーニングを行い、創薬候補化合物を同定する。さらに、HCV 感染に伴う肝臓癌、脂質代謝異常などの病態、また持続感染の成立に関与する分子機構を明らかにし、得られる知見を基に発症予防など HCV キャリア対策に資する提案を行うことを目指している。

マラリア治療の重要テーマが同時に進行し、有意義な結果が得られていることは、今後の研究の進展に優位である。サルモデルで検討することにより、原虫の TS をターゲットとする一連の研究は進展し、新規のマラリア治療法が確立されることや病態に関する新たな知見を明らかにするが大いに期待できる。