

感染症学（ウイルス学・寄生虫学分野）

1 構 成 員

	平成 26 年 3 月 31 日現在	
教授	1 人	
病院教授	0 人	
准教授	1 人	
病院准教授	0 人	
講師（うち病院籍）	0 人	(0 人)
病院講師	0 人	
助教（うち病院籍）	2 人	(0 人)
診療助教	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	2 人	
大学院学生（うち他講座から）	5 人	(1 人)
研究生	0 人	
外国人客員研究員	0 人	
技術職員（教務職員を含む）	0 人	
その他（技術補佐員等）	2 人	
合計	13 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）
 記野 秀人（助教）（S53.6.16～H19.3.31 助手；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 25 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	7 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	29.82	
(2) 論文形式のプロシーディングズ及びレター	0 編	
そのインパクトファクターの合計	0.00	
(3) 総説数（うち邦文のもの）	1 編	(1 編)
そのインパクトファクターの合計	0.00	
(4) 著書数（うち邦文のもの）	4 編	(4 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)

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. Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T : Signal Peptidase Complex Subunit 1 Participates in the Assembly of Hepatitis C Virus through an Interaction with E2 and NS2. PLoS Pathog. 9: e1003589 (2013).
2. Matsumoto Y, Matsuura T, Aoyagi H, Matsuda M, Hmwe SS, Date T, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Wake K, Suzuki T, Miyamura T, Wakita T, Aizaki H : Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro. PLoS ONE 8: e68992 (2013).
3. Sakata K, Hara M, Terada T, Watanabe N, Takaya D, Yaguchi SI, Matsumoto T, Matsuura T, Shirouzu M, Yokoyama S, Yamaguchi T, Miyazawa K, Aizaki H, Suzuki T, Wakita T, Imoto M, Kojima S : HCV NS3 protease enhances liver fibrosis via binding to and activating TGF- β type I receptor. Sci Rep. 3: 3243 (2013).
4. Mawatari S, Uto H, Ido A, Nakashima K, Suzuki T, Kanmura S, Kumagai K, Oda K, Tabu K, Tamai T, Moriuchi A, Oketani M, Shimada Y, Sudoh M, Shoji I, Tsubouchi H : Hepatitis C virus NS3/4A protease inhibits complement activation by cleaving complement component 4. PLoS ONE 8: e82094 (2013).
5. Pei Z, Shi G, Kondo S, Ito M, Maekawa A, Suzuki M, Saito I, Suzuki T, Kanegae Y : Adenovirus vectors lacking virus-associated RNA expression enhance shRNA activity to suppress hepatitis C virus replication. Sci Rep. 3:3575 (2013).
6. Murakami Y, Fukasawa M, Kaneko Y, Suzuki T, Wakita T, Fukazawa H : Retinoids and rexinoids inhibit hepatitis C virus independently of retinoid receptor signaling. Microbes Infect. 16: 114-122 (2014).
7. Ahmed SR, Hossain MA, Park JY, Kim SH, Lee D, Suzuki T, Lee J, Park EY : Metal enhanced fluorescence on nanoporous gold leaf-based assay platform for virus detection. Biosens Bioelectron. 58:33-39 (2014).

インパクトファクターの小計 [29.82]

(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

鈴木哲朗.「C型肝炎ウイルスのゲノム複製や粒子形成を制御するしくみ」化学療法の領域. 29 : 97-105 (2013)

(4) 著 書

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、松浦善治 : 肝炎ウイルス、吉田眞一、柳雄介、吉開泰信 編「戸田新細菌学」南山堂、東京、pp.699-712、2013.
2. 記野秀人 : 縮小条虫の実験的維持. 浅川満彦編, 寄生虫学研究 材料と方法 2013 年版. 三恵社. 名古屋市. pp.67-69, 2013.

3. 記野秀人：人工胃液消化法におけるメッシュ濾過法．浅川満彦編，寄生虫学研究 材料と方法 2013 年版．三恵社．名古屋市．pp.139-141，2013．
4. 伊藤昌彦「動植物の受精学」、澤田均 編 15 章「哺乳類における受精の分子メカニズム」化学同人、京都、 pp.257-264、2014．

4 特許等の出願状況

	平成 25 年度
特許取得数（出願中含む）	4 件

1. 国際公開番号：WO2014/014089 A1

発 明 の 名 称：アミノ基含有親水性樹脂化合物、ウイルス除去用高分子基材、及びガスバリア材
 発 明 人：鈴木哲朗 他.
 出 願 人：浜松医科大学、DIC
 出 願 日：2013 年 7 月 19 日
 国際公開日：2014 年 1 月 23 日

2. 国際公開番号：WO2014/014098

発 明 の 名 称：糖鎖固定化親水性樹脂化合物、ウイルス除去用高分子基材、及び生体適合性材料
 発 明 人：鈴木哲朗 他.
 出 願 人：浜松医科大学、DIC
 出 願 日：2013 年 7 月 19 日
 国際公開日：2014 年 1 月 23 日

3. 公 開 番 号：特開 2012-171870

発 明 の 名 称：HCV RNA 複製抑制剤
 発 明 人：鈴木哲朗 他
 出 願 人：浜松医科大学、慶應義塾大学、焼津水産化学
 公 開 日：2013 年 9 月 10 日

4. 出 願 番 号：特願 2014-052754

発 明 の 名 称：肝炎組織体、肝炎ウイルスの感染方法、肝炎組織体の製造方法、肝炎ウイルスの増殖方法、肝炎ワクチンの製造方法、スクリーニング方法、及びキット
 発 明 人：鈴木哲朗 他.
 出 願 人：浜松医科大学、東京工業大学
 出 願 日：2014 年 3 月 14 日

5 医学研究費取得状況

	平成 25 年度
--	----------

(1) 文部科学省科学研究費	5 件	(515 万円)
(2) 厚生労働科学研究費	6 件	(2950 万円)
(3) 他政府機関による研究助成	1 件	(85 万円)
(4) 財団助成金	0 件	(万円)
(5) 受託研究または共同研究	2 件	(264 万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	1 件	(2.4 万 US\$)

(1) 文部科学省科学研究費

1. 鈴木哲朗 (代表者) 基盤研究 (B) 「C 型肝炎ウイルス粒子形成過程におけるゲノムパッケージングの分子機構」 290 万円 (継続)
2. 石井 明 (代表者) 挑戦的萌芽研究「脳性マラリア発症機序の解明と薬物治療の効果判定システムの構築」 45 万円 (継続)
3. 伊藤昌彦 (代表者) 挑戦的萌芽研究「宿主因子の網羅的同定による C 型肝炎ウイルスの新規創薬ターゲットの模索」 80 万円 (新規)
4. 鈴木哲朗 (分担者) 基盤研究 (B) 「C 型肝炎ウイルス糖ペプチドを用いた中和抗体作製と新規診断技術への応用」 60 万円 (新規)
5. 伊藤昌彦 (分担者) 基盤研究 (B) 「C型肝炎ウイルス粒子形成におけるゲノムパッケージングの分子機構」 40 万円 (継続)

(2) 厚生労働科学研究費

1. 鈴木哲朗 (代表者) 肝炎等克服緊急対策研究事業「C 型肝炎ウイルスの増殖制御機構解明と創薬のための分子基盤」 800 万円 (継続)
2. 鈴木哲朗 (分担者) 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」 200 万円 (新規)
3. 鈴木哲朗 (分担者) 肝炎等克服緊急対策研究事業 「C 型肝炎の病態の解明と肝癌発症制御法の確立に関する研究」 200 万円 (新規)
4. 鈴木哲朗 (分担者) 肝炎等克服緊急対策研究事業「B 型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主因子等について、網羅的な遺伝子解析を用い、新規診断法及び治療法の開発を行う研究」 100 万円 (継続)
5. 鈴木哲朗 (分担者) B 型肝炎創薬実用化等研究事業「B 型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明に関する研究」 1000 万円 (継続)
6. 鈴木哲朗 (分担者) B 型肝炎創薬実用化等研究事業「B 型肝炎ウイルスの完全排除等、完治を目指した新規治療法の開発に関する包括的研究」 650 万円 (継続)

(3) 他政府機関による研究助成

1. 鈴木哲朗 (代表者) 科学技術振興機構、A-STEP 「C 型肝炎ウイルス NS2 を標的とした新規抗ウイルス薬の探索」 85 万円 (新規)

(5) 受託研究または共同研究

1. 伊藤昌彦 家畜改良事業団「種雄牛側からの生産率向上技術開発事業、凍結精液の品質評価法確立」 138 万円
2. 記野秀人：株式会社エヌ・シー・ディ「特定波長の可視光及び紫外線照射による寄生

虫（卵）のデジタル画像での検出研究」126 万円

(6) 奨学寄附金その他

1. 鈴木哲朗 Bristol-Myers-Squibb Investigator Sponsored Research 「Quantitative analysis of components of HCV replication complex: impact of antivirals」 24000 US\$

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

(1) 国際学会等開催・参加

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

鈴木哲朗 「HCV の粒子形成を制御するメカニズム」：遺伝子病制御研究所国際研究集会”Infection, Immunity, Inflammation, Cancer” (2013 年 10 月, 札幌市) 招待講演

5) 一般発表

口頭発表

鈴木哲朗 「HCV morphogenesis」：The 2013 Italy-Japan Liver Workshop “Hepatitis, Steatosis and Hepatocellular Carcinoma: molecular basis and clinical links” (2013 年 10 月, トラパーニ、イタリア)

ポスター発表

1. Ito M, Ito N, Fukuhara T, Suzuki R, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T : Loss of susceptibility to HCV infection and decreased tumorigenicity mediated by reprogramming of human hepatoma cells, 20th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne, Australia, October 2013.
2. Shi G, Anto T, Suzuki R, Ito M, Wakita T, Suzuki T. Possible mechanism for selective packaging of HCV genome into the infectious particles. 20th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne, Australia, October 2013.

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 石井 明、記野秀人：第 18 回静岡県寄生虫症研究会研究総会、2013 年 9 月，浜松市

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 鈴木哲朗 「肝炎ウイルス研究と肝炎診療の最近のトピックス」：日本消化器病学会東海支部

教育講演会（2013 年 6 月、浜松市）招待講演

3) シンポジウム発表

1. 鈴木哲朗 「C 型肝炎ウイルス粒子形成のメカニズム」：第 61 回日本ウイルス学会学術集会（2013 年 11 月、神戸市）

4) 座長をした学会名

鈴木哲朗 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、2013 年 11 月、神戸市

記野秀人 第 83 回日本寄生虫学会大会、2014 年 3 月、松山市

(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（広報担当、英文学会誌編集担当）

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）	5 件	0 件

(1) 国内の英文雑誌の編集：

鈴木哲朗 Microbiology and Immunology、Associated editor、5 件 PubMed/Medline 登録有、インパクトファクター 1.55

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

鈴木哲朗 PLoS One (2 回)、J Virol Method (1 回)、Biochim Biophys Acta (1 回)、Hepatol Res (1 回)、World J Gastroenterol (1 回)、Microbiol Immunol (2 回)

9 共同研究の実施状況

	平成 25 年度
(1) 国際共同研究	0 件
(2) 国内共同研究	27 件
(3) 学内共同研究	6 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：

静岡大学創造科学技術大学院、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、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、愛媛大学プロテオサイエンスセンター、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、名古屋医療センター

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

マラリアに関する研究：

杏林大学、三重大学

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、東京農工大学農学部獣医学科、大阪大学微生物

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、セントマザー産婦人科
医院、家畜改良事業団

(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

瀬藤光利（解剖学講座細胞生物学）：C型肝炎のリビドーム解析

金山尚裕（産婦人科）、佐野秀人、浦野哲盟（医生理学）：免疫系における PAI-1 の役割について

北川雅敏、大畑樹也（分子生物学）：B型肝炎ウイルス、ポリオマウイルスの病原性発現機構

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

山本清二（メディカルフォトリクス研究センター）、永田 年（基礎看護学）、加藤秀樹（動物実験施設）：脳性マラリア発症機序の解明と薬物治療の効果判定システムの構築

10 産学共同研究

	平成 25 年度
産学共同研究	1 件

1. 株式会社 DIC

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 肝由来細胞のリプログラミング、分化誘導と肝炎ウイルスライフサイクル

細胞リプログラミングにより、肝炎ウイルスに高感受性のヒト肝がん細胞株からオーバル様細胞株 Hdo を樹立した。この Hdo 細胞は、分化誘導により肝細胞および胆管上皮細胞への両方向性の分化能を有していることを示した。また、分化度に依存して肝炎ウイルスの感染複製感受性が変化することを明らかにした。このユニークな細胞株の性状を詳細に解析することで、肝炎ウイルスのライフサイクルの解明を行っている。(伊藤昌彦、鈴木哲朗 他)

2. HCV 粒子形成機構

HCV 粒子には、HCV 遺伝子が選択的にパッケージングされるのかは全くと言ってよいほど明らかにされていない。我々は、変異ゲノムのトランスパッケージング解析等から、HCV ゲノムのパッケージングには RNA 3'末端部分の stem-loop 領域が重要な役割を果たすことを明らかにした。さらに、この領域がウイルス Core タンパク質との会合に関与すること、ゲノムパッケージングには Core の塩基アミノ酸クラスターが重要であることを見出した。

NS2 は、高疎水性タンパク質で N 末端側に膜貫通領域があり、C 末端側にシステインプロテアーゼ活性領域を有する。この活性により NS2-NS3 間が切断される。近年、種々の NS2 変異体解析から、NS2 はプロテアーゼ活性による前駆体プロセッシングだけでなく、粒子形成にも関与することが示された。NS2 とエンベロープタンパク質及び NS3、NS5A との相互作用が粒子形成に重要ではないかとされているが、粒子形成における NS2 の役割は未だ十分理解されていない。我々は、スプリットユビキチン法を使った yeast two-hybrid システムで NS2 と結合する宿主因子を探索し、NS2 及び E2 と結合し HCV 粒子形成に関与する宿主膜タンパク質を同定した。小胞体膜上での宿主タンパク質を介した NS2-E2 会合が HCV 粒子のエンベロープ化過程に重要な役割を担うものと考察し

ている。(史 国利、伊藤昌彦、鈴木哲朗 他)

3. HCV 感染による肝線維化誘導の分子機構

肝臓の線維化は、主として C 型肝炎ウイルス (HCV) または B 型肝炎ウイルスの感染に起因する。線維化の蓄積進行の結果、肝硬変に進展しひいては肝がん発症へ繋がる。肝炎ウイルス感染に起因する肝線維化の分子機構は十分に解明されていない。本研究では、HCV 感染による肝線維化誘導の分子機構を解析した。TGFbeta、特に TGFbeta2 の発現は HCV 感染量依存的に亢進すること、TGFbeta2 プロモーターの活性化は HCV Core~NS2 発現によって顕著に誘導されること、さらに、TGFbeta2 転写調節、Core~NS2 による転写活性誘導には肝特異的膜型転写因子 CREBH が関与することを見出した。(千田剛士、伊藤昌彦、鈴木哲朗 他)

4. HCV 感染と肝臓脂質代謝

HCV 感染は脂質代謝異常や糖代謝異常などを引き起こしやすいことが明らかになってきている。慢性 C 型肝炎患者においては、他の肝炎に比べ肝脂肪化の合併頻度が高く、抗 HCV 療法によるウイルス量の低減によりこの合併症も改善されることが報告されている。また、このような代謝異常が慢性肝炎の進行に影響すること、HCV 感染肝においては、脂肪肝の共存により肝線維化の進行や肝細胞癌の合併が増強されることも示されている。しかしながら、HCV 感染に伴う脂質代謝異常の全容、肝脂肪化の分子機構等は未だ十分には解明されていない。HCV 感染に伴う脂質代謝異常の実態を明らかにするため、HCV を感染増殖させたヒト肝臓キメラマウスにおける肝臓の脂質分子(PC, LPC, TG)の変動を、質量顕微鏡を用いて網羅的、包括的な解析を行い HCV 感染肝臓に特徴的な脂質発現変動を見出した。(伊藤昌彦、鈴木哲朗 他)

5. B 型肝炎ウイルス (HBV) 遺伝子発現における転写後調節機構

HBV 遺伝子発現におけるプレゲノム RNA の核外輸送及びスプライシングには、PRE (post-transcriptional regulatory element)と呼ばれる RNA 領域が関与することが報告されているものの、PRE と結合して実際に転写後調節に機能する分子は何かなどその分子機構は全くといってよいほど明らかにされていない。今年度、ヒト肝がん細胞の核抽出物を用いた HBV-PRE 結合因子の網羅的な解析から、23 種類の宿主細胞タンパク質を同定した。これらについて順次ノックダウンまた強制発現解析を行い、hnRNP の一種、hnRNP U が HBV 複製を負に制御することを見出した。hnRNP U は HBV 複製細胞内でプレゲノム RNA と会合し、同 RNA を不安定化することを明らかにした。(中島謙治、千田剛士、伊藤昌彦、鈴木哲朗 他)

6. HBV の遺伝子発現制御機構

HBV Enh II/BCP 領域は、プレゲノム RNA、HBc 抗原の発現に必須であるだけでなく、HBV 関連肝がん例でこの領域の変異が蓄積することから癌化にも関与すると考えられている。しかしながら、HBV 遺伝子発現制御、病態発現に重要な宿主因子との相互作用は十分に理解されていない。本年度、Enh II/BCP 結合し HBV 転写活性を正に制御する因子として ACIN1 (Apoptotic Chromatin Condensation Inducer 1)を同定した。このタンパク質は、caspase 3 で活性化されることによりクロマ

チン濃縮に働く他に *splicing-dependent multiprotein exon junction complex* を構成することが知られている。HBV 転写制御における分子機構を明らかにしたい。(李 媛、孫 鎖鋒、中島謙治、伊藤昌彦、鈴木哲朗 他)

7. ポリオーマウイルスの研究

培養細胞での感染増殖系が確立されていないためウイルス学的研究に制約があり、ウイルス粒子の形態、性状解析が不十分であったり、ウイルス診断系が十分整備されていない場合がある。ウイルス糖鎖結合性を利用しさらにシアル酸含糖鎖を多価化することによって、ヒトポリオーマウイルスの BK ウイルス、JC ウイルス、メルケル細胞ポリオーマウイルス (MCPyV) を効率よく凝集沈殿させることが可能であることを初めて示した。

MCPyV はメルケル細胞がんの原因因子と考えられているが、ウイルス発がんの分子機構はほとんど解明されていない。MCPyV 感染に起因する発がんの機構解明を目指して MCPyV T 抗原発現による細胞内 long non-coding (lnc)RNA の発現変動の解析を行った。T 抗原によって顕著に発現亢進する lncRNA、有意に低下する lncRNA を各一種類明らかにした。(伊藤昌彦、鈴木哲朗 他)

8. 脳性マラリア発症機序の解明と薬物治療の効果判定システムの構築

マラリア原虫感染後の重篤な合併症の一つである脳性マラリアの発生機序の詳細は明らかとなっていない。実験的にネズミマラリア原虫感染マウスで脳性マラリアに類似した症状が観察される。そこで GFP 遺伝子導入原虫を使用して、脳性マラリアの発生機序の時間的・空間的变化を明らかにすることを目的として研究した。原虫感染後のマウス脳表血管内の血流の経時的变化を検討するため、同一個体の脳表血管内の GFP 蛍光イメージングを行った。GFP 遺伝子導入原虫を B10 マウスの腹腔内に注入した。感染 3 日目にマウスの脳表の血管で観察するために、全身麻酔下にてマウスの頭蓋骨に小さい骨窓を設け、B 共焦点スキャナユニットおよびイメージインテンシファイア (増幅器) 付 CCD カメラを装着した顕微鏡で生体内蛍光イメージングを行った。観察後、癒着を防ぐためサララップで窓を塞ぎ、カナマイシンを噴霧し頭皮を縫合した。縫合後、エアゾール式殺菌性プラスチック包帯剤を噴霧し、ケージに戻した。感染 5 日目に全身麻酔下で他個体から採取し PKH26 で染色した赤血球を尾静脈から注入して、縫合部を切開し、骨窓から蛍光イメージングを行った。感染後 3 日目の GFP 原虫感染赤血球の速度と感染後 5 日目の感染赤血球の速度を比較した結果、感染後 5 日目の感染赤血球の速度は有意に減少した。また、感染 5 日目の感染赤血球と PKH26 で染色した赤血球との間に速度の違いは認められなかった。結論としては、感染日数の増加とともに感染赤血球は増加し、血流速度が減少することが明らかとなった。熱帯熱マラリアで報告されている感染赤血球の血管内皮細胞への接着は認められなかった。リアルタイムに原虫の感染動態を評価する方法を確立することができ、さらに改良を加えることで治療方法を検討するシステムに応用可能と思われた。(石井 明 他)

9. 横川吸虫に関する研究

横川吸虫 (*Metagonimus yokogawai*) は 1912 年に横川定により台湾で発見され、同年桂田富士郎により *Heterophyes yokogawai* として記載され、後に新属 *Metagonimus* に移された。近年になって横

川吸虫とされていた中から高橋吸虫、宮田吸虫の2種が独立種とされ、記載の再検討が必要となった。しかし、原記載に使われた標本はすべて行方不明となっており、新たなタイプ標本 (neotype) を設定することになった。そこで原記載の虫体が得られた岡山市旭川のアユから新たにメタセルカリアを採取し、ハムスターに実験感染させて成虫を得た。これらのメタセルカリアおよび成虫の形態を詳細に検討し、高橋吸虫、宮田吸虫とは異なる横川吸虫の形態を確認することができた。(記野秀人 他)

10. 受精関連因子の網羅的解析による凍結精液の受精能新評価法の構築

本邦の畜産業において、牛凍結精液を用いた人工授精受胎率は年々低下している。精子数、生存率、運動性等の精液性状検査では異常がみつからないが、雄牛側の要因がこの原因として推測されている。そこで、受胎性に影響を与える精子因子を明らかにし、有用な品質管理の指標の構築および受胎率向上を目的として研究を行った。定量 RT-PCR 解析から、精巣で BSP1, BSP5, APOB, CRISP1 mRNA が、低受胎、精液性状不良のウシ精巣で発現低下していることを明らかにした。また多検体の牛精子を用いた解析から、受胎不良牛では正常牛と比較して BSP1 蛋白質の発現量が大幅に変動していることを明らかにした。ELISA による BSP1 の定量測定法の開発を行い、簡便な受胎率検査系を樹立した。(伊藤昌彦)

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. HCV の複製過程においては、2種類のウイルスプロテアーゼ NS3, NS2 による前駆体タンパク質のプロセッシングが不可欠である。近年、NS3 プロテアーゼに対する特異的阻害剤が開発され C 型肝炎治療に使われている。一方、NS2 は、前駆体プロセッシングだけでなく粒子形成にも重要であることが近年明らかとなり、抗 NS2 物質は有望な治療薬候補になりうると考えられるものの未だ NS2 阻害薬開発の目処は立っていない。NS2 は、高疎水性タンパク質で N 末端側に膜貫通領域があり、C 末端側にシステインプロテアーゼ活性領域を有する。我々は、スプリットユビキチン法を使った yeast two-hybrid システムで NS2 と結合する宿主因子を探索し、NS2 及び E2 と結合し HCV 粒子形成に関与する signal peptidase complex subunit 1 (SPCS1)を同定した。小胞体膜上での SPCS1 を介した NS2-E2 会合が HCV 粒子のエンベロープ化に重要であると考えられる (PLoS Pathogens, 2013)。得られた知見を基盤として、NS2 を標的とした新規阻害剤の探索に道が拓かれるものと期待される。
2. 産学共同研究の成果として、ウイルス除去装置に関する2件の特許出願を、他大学との共同研究から、抗ウイルス剤またウイルス培養システムに関する特許出願を各1件行った。

14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

肝炎ウイルスの持続感染者は、HCV と HBV を併せて、現在我が国で 350 万人にのぼる。両ウイルスは肝炎、肝硬変、肝細胞がんの主要因である。世界的には、HCV は 1.7 億人、HBV は 3 億人も感染者が存在する。

HCV の粒子形成を制御する分子メカニズムで全くといってよいほど明らかにされていないのは、

ゲノムパッケージングの機構である。「粒子にパッケージングされる RNA（核酸）にはどの程度選択性があるのか」「パッケージングを規定する RNA 要因（パッケージングシグナル）は存在するか」といった疑問に答えを求めるための研究を行っている。

「なぜ HCV はヒトの肝細胞で殖えるのか」という肝炎ウイルス研究におけるもっとも基本的な疑問に関して、肝臓で高発現する microRNA や脂質代謝系の関与が重要であることが報告されているが、それ以外にヒト肝特異的要因が存在する可能性は十分考えられる。我々は、HCV 感受性肝がん細胞株をリプログラミング化（初期化）することにより HCV の感染、複製許容性が消失することを見出した。この細胞を肝細胞へ分化誘導することにより HCV 複製能は回復する。現在、この細胞系を使って HCV のライフサイクルに重要な肝細胞因子を探す実験を行っている。

ウイルス生活環の各プロセスでは、蛋白輸送、糖鎖修飾、脂質代謝、品質管理等を担う宿主因子群の関与が不可欠である。HCV 蛋白とこれらの機能因子、細胞内ネットワークとの相互作用を解析していくことで、HCV 生活環の理解が進むだけでなく新たな肝炎治療薬開発のための分子標的を見出すことが期待される。また、HCV をツールとして分子輸送システム、メンブレントラフィックの分子機構の解明等、細胞生物学的にも意義のある研究を進めていきたいと考えている。

一方、HBV についても、現行治療薬の効果が限定的であることから、ウイルスライフサイクルに関する新知見を基盤とした新たな阻害剤開発が待望されている。我々は、HBV のゲノム DNA 複製、転写、転写後 RNA プロセシングの各過程について宿主—ウイルス相互作用の詳細解析を進めている。

マラリアは今なお人類にとって最も重要な健康問題の一つである。アフリカ諸国では脳性マラリア罹患小児の十数%が死亡することが知られ、我が国においてもいまだに死亡例が報告されている。重症化を防ぐためには早期診断、早期治療が大切でありそのための病態発症機序解明が重要である。本研究グループは、マウスモデル解析にイメージング技術を取り入れたユニークなアプローチで脳性マラリアの発症機序の解析を進めている。