

病因病態医学講座／ゲノム科学・微生物学領域

1. 領域構成教職員・在職期間

教授	定 清直	平成18年10月～
准教授	千原 一泰	平成22年1月～（平成24年1月～現職）
講師（学内）	竹内 健司	平成 3年4月～（平成24年2月～現職）
特命助教	山内 翔太	平成25年12月～

2. 研究概要

微生物の感染と免疫応答の分子機序についての研究

● 研究概要

当研究室は私達のからだの基本的な感染免疫応答のメカニズムの解明にむけた研究を行っている。なかでも細菌やウイルスがどのように振る舞い病原性を発揮するのか、また免疫担当細胞（主にマスト細胞、B細胞）がどのように応答するのかについて、ゲノム応答と調節機構、さらに発現した生体内分子を介する細胞内情報伝達機構、特に蛋白質チロシンリン酸化酵素（チロシンキナーゼ）やそれをつなぐアダプター蛋白質に焦点を当てて研究を進めている。

1) 非受容体チロシンキナーゼ Syk は、B細胞やマスト細胞、マクロファージなどにおける免疫受容体シグナル伝達に必須の分子として知られている。しかし、最新の研究から、Sykが獲得免疫応答の他にも多彩な機能を持つことが明らかになってきた。我々の研究室では、近年明らかにされた自然免疫応答における Syk の新たな生理機能に注目しており、その解析を行うために培養マスト細胞株を用いた新たな実験系を構築した。この実験系を用いた Syk の機能解析を通して、今後マスト細胞の自然免疫応答における新たな役割を明らかにしていきたい。一方、我々は Syk によりチロシンリン酸化を受けるアダプター蛋白質 3BP2 の機能に着目して研究を行っている。これまでの研究から、3BP2 が B細胞やマスト細胞の活性化を促進する役割を担うことを明らかにしてきた。現在、ヒト白血球細胞における Syk と 3BP2 の機能について解析を進めている。（第一研究室）

2) ウイルス性疾患の病態を理解するには、原因ウイルスの増殖機構とこれに関わる宿主因子を明らかにする必要がある。本研究室では、C型肝炎ウイルスなどを題材に、ウイルス複製機構やウイルス-宿主間相互作用についての研究を進めている。C型肝炎ウイルスは慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌の病原体であり、合併症として混合型クリオグロブリン血症やインスリン抵抗性などを来すが、ウイルス増殖がこれらの病態を引き起こす分子機構については不明な点も多い。我々は、特に、宿主由来のチロシンキナーゼとウイルスとの相互作用に興味を持っており、ウイルス増殖に影響するチロシンキナーゼの検索などを行っている。（第二研究室）

● キーワード

生化学，微生物・ウイルス学，生体防御と免疫系，シグナル伝達，Syk，C型レクチン，C型肝炎ウイルス，自然免疫

● 業績年の進捗状況

1) ニワトリ B細胞において、B細胞受容体刺激に応じて 3BP2 が Syk によりチロシンリン酸化を受け、Vav3 と会合することを見出した。また、3BP2 のリン酸化が Vav3 による Rac1 活性調節に関与する可能性を見出した（Exp. Cell Res. 誌に論文発表）。

2) マスト細胞様細胞株 RBL-2H3 細胞が、C型レクチン Dectin-1 の特異的アゴニスト Curdlan に反

応することを見出した。さらに、Dectin-1 による Syk の活性化メカニズムとそのシグナル伝達機構を解析し、真菌感染に応じてマスト細胞が Dectin-1 を介して MCP-1、IL-4、IL-13 等のサイトカインを産生する可能性を見出した (J. Biol. Chem. 誌に論文発表)。

3) C 型肝炎ウイルスの NS5A 蛋白質をチロシンリン酸化しウイルス増殖に寄与する宿主キナーゼを同定した (論文投稿中)。

4) 単純ヘルペスウイルス (2 型) の母子感染に関わる宿主因子について、ウイルス感染培養細胞のプロテオーム解析により得られた候補蛋白質の解析を進めている (富山大学白木教授、大黒准教授との共同研究)。

● 特色等

我々はチロシンキナーゼ Syk とその標的分子であるアダプタータンパク質 3BP2 の生理機能について、主に分子生物学的手法を駆使して解析を進めている。獲得免疫において、Syk が B 細胞受容体や IgE 受容体などの免疫受容体シグナル伝達に重要な役割を担う事は良く知られている。しかし、最新の研究から Syk が自然免疫応答においても重要な役割を果たすことが明らかになってきた。また、急性骨髄性白血病や、ごく最近ではエピジェネティクスの研究成果から網膜芽細胞腫治療の標的分子としても注目されている。我々の研究では Syk や 3BP2 の機能解析を通して、新しいシグナル伝達機構とその調節機構の解明を目指している。

Syk などの宿主チロシンキナーゼが免疫機構に関わっている一方、病原体の側がその増殖においてチロシンキナーゼを利用している場合もある。このことは、DNA ウイルスやレトロウイルスではいくつも研究報告があるが、これまでのところ、RNA ウイルスでは報告が少ないように思われる。本研究室では、C 型肝炎ウイルスなどの RNA ウイルスを題材として、宿主チロシンキナーゼがウイルス増殖に関わっている可能性を追究している。

● 本学の理念との関係

我々の研究は大学の中期計画における「②-1 生体における分化・増殖などの情報伝達・制御機構、高次生体システムの発達・構築とその維持機構、及びそれらの異常の解明を通じ、生まれ、健やかに育ち、老いる過程に関する世界的に優れた研究を行う。」に該当する。

当領域では、チロシンキナーゼ Syk を介する蛋白質のチロシンリン酸化反応に着目し、B 細胞やマスト細胞の細胞機能との関連について解析を進めている。

さらに、高次生体システムとして宿主の免疫機構に注目し、ウイルス性疾患の病態をウイルスによる高次生体システムの制圧・修飾・破綻として理解するべく、研究を進めている。

3. 研究実績

区 分		編 数		インパクトファクター (うち原著のみ)	
		2009~2014 年分	2014 年分	2009~2014 年分	2014 年分
和文原著論文		0	0	—————	—————
英文論文	ファーストオーサー	10	0	31.592 (31.592)	0.000 (0.000)
	コレスポンドイングオーサー	7	1	25.197 (19.990)	4.600 (4.600)
	その他	9	0	46.878 (46.878)	0.000 (0.000)
	合計	21	1	85.959 (80.752)	4.600 (4.600)

(A) 著書・論文等

(1) 英文：論文等

a. 原著論文（審査有）

1422001

*Y. Kimura, K. Chihara, *C. Honjoh, K. Takeuchi, S. Yamauchi, H. Yoshiki, *S. Fujieda, K. Sada: Dectin-1-mediated Signaling Leads to Characteristic Gene Expressions and Cytokine Secretion via Spleen Tyrosine Kinase (Syk) in Rat Mast Cells. J. Biol. Chem., 289 (45), 31565-31575, 2014.09, #4. 600

(2) 和文：論文等

b. 総説

1422002

*本定 千知, 千原 一泰, +木村 幸弘, 竹内 健司, 定 清直: 最新関節リウマチ学-寛解・治癒を目指した研究と最新治療-VIII. 関節リウマチの治療 最新開発治療薬 Syk 阻害薬. 日本臨床, 72 (3), 521-524, 2014.04

1422003

千原 一泰, *本定 千知, 吉木 はつみ, 山内 翔太, 竹内 健司, 定 清直: Syk. 分子リウマチ治療, 7 (4), 6-9, 2014.10

(B) 学会発表等

(1) 国内学会（地域レベル）

a. 一般講演（口演）

1422004

千原 一泰, 木村 幸弘, 本定 千知, 吉木 はつみ, 山内 翔太, 竹内 健司, 定 清直: マスト細胞における Dectin-1 の機能解析：真菌感染防御におけるマスト細胞の新たな役割, 日本生化学会北陸支部第 32 回大会, 2014.05, 富山市

4. グラント取得

(A) 科研費・研究助成金等

区分	プロジェクト名	研究課題名	代表者名	分担者名	期間 (年度)	金額 (配分額)
大学間連携事業	北陸地区国立 大学学術研究 連携支援	ウイルス病原性 発現の分子機能 解析研究グルー プ	定 清直, +大黒 徹	竹内 健司	2014.04~ 2015.03	200 千円

区分	研究種目	課題名	代表者名	分担者名	期間 (年度)	金額 (配分額)
学内競争的資金	その他	抗がん剤イマチ ニブはC型肝炎 の治療薬となり うるか。	山内 翔 太	定 清直, 千原 一泰, 竹内 健司	2014	400 千円

(B) 奨学寄附金

受入件数	1 件
受入金額	300,000 円

5. その他の研究関連活動

(A) 学会の実績

学会の名称	役職名	氏名
日本生化学会	評議員	定 清直
日本生化学会	代議員	定 清直

(B) その他

<報道>

- 定 清直：医学研究「面白い」福井大で高校生 80 人挑戦，福井，2014.12.17

6. 産業・社会への貢献

(A) 国・地域等への貢献

(1) 審議会・委員会・公益法人・会社等への参加状況

区分	機関・委員会の名称等	役職	氏名	期間
地方自治体	福井県健康福祉部	委員	定 清直	2013.04.20～ 2015.04.19

(2) 社会人等への貢献及び学校等との連携・協力による活動

区分	活動名・活動内容	主催者・対象者等	氏名
高大連携等	ひらめき☆ときめきサイエンス (JSPS) 生命科学複合研究教育センター 平成 26 年度 第 2 回教育交流会，医学研究の最前線の扉を開こう！ーミクロの世界への招待ー	生命科学複合研究教育センター，高校生，77 人	*飯野 哲，定 清直，千原 一泰，竹内 健司，山内 翔太，*岸本 由香
高大連携等	福井県立福井特別支援学校校外実験，抗原抗体反応とその応用ーだ液で血液型を調べよう！ー	福井県立福井特別支援学校，高校生，8 人	*藤井 豊，*田中 幸枝，*岸本 由香，*吉村 龍明，定 清直
講演・セミナー等	平成 26 年度看護実践能力開発講座，細菌について学び直してみませんか？	福井大学大学院医学系研究科附属看護キャリアアップセンター，専門職業人，54 人	竹内 健司，定 清直，千原 一泰，山内 翔太
講演・セミナー等	平成 26 年度看護実践能力開発講座，パワーポイントによるプレゼンテーション	福井大学大学院医学系研究科附属看護キャリアアップセンター，専門職業人，62 人	*長谷川 智子，定 清直