

病因病態医学講座 ゲノム科学・微生物学

1. 領域構成教職員・在職期間

教授	定 清直	平成 1 8 年 1 0 月～
准教授	千原 一泰	平成 2 2 年 1 月～（平成 2 4 年 1 月～現職）
講師（学内）	竹内 健司	平成 3 年 4 月～（平成 2 4 年 2 月～現職）

2. 研究概要

研究概要

タイトル：病原微生物感染に対する宿主因子についての分子生物学的研究

我々は、「病原菌と宿主との相互作用」についての研究を推進しており、樹上細胞に発現し、真菌や結核菌の受容体として知られるC型レクチン受容体のデクチン-1を介するシグナル経路において、チロシンキナーゼAbl結合タンパク質の一つであるアダプタータンパク質3BP2（Abl-SH3 domain-binding protein-2）が転写因子NF- κ Bの活性化に関与することを、3BP2遺伝子改変マウス（3BP2DL/DL、3BP2KI/KI）を用いて解明し、その細胞内メカニズムとしてCARD9、MALT1の関与を明らかにした。

また、ウイルスと宿主との相互作用では、C型肝炎ウイルス（hepatitis C virus：HCV）の増殖に影響する宿主因子の研究を推進している。最近我々は、AblがHCVの生活環、特にウイルス粒子形成の過程に関与することを、ゲノム編集により作製したAbl欠損培養肝細胞を用いて解明し、現在は様々なチロシンキナーゼ阻害薬による抗ウイルス効果の検証、他のキナーゼの関与の有無の解明へと進んでいる。

1）病原菌・宿主相互作用：病原菌に対する免疫応答に関わる宿主因子の研究
AblのSH3ドメインに会合するアダプタータンパク質3BP2は、骨破壊を特徴とする遺伝病チェルビズムの原因遺伝子として知られている。本研究室では、3BP2が抗原受容体の刺激に応じてチロシンキナーゼSykによりリン酸化されることに着目し、免疫応答における3BP2の機能を解析してきた。細胞株を使った実験では、3BP2が食食能の調節に関わることを報告している。さらに3BP2の生理的機能を詳細に明らかにするために、最近CRISPR/Cas9システムを用いて3BP2機能欠損マウス（3BP2 DL/DLマウス）を作製した。このマウスを使った解析から、3BP2が骨髄由来樹状細胞においてデクチン-1に誘導されるサイトカインの産生に重要な役割を担うことを見出した。現在、3BP2がデクチン-1を介した遺伝子発現をどのように調節するのかの解析を継続している。（第一研究室）

2）ウイルス-宿主相互作用の分子生物学的研究
偏性細胞内寄生体であるウイルスは宿主細胞内の様々な高分子を利用して増殖する。一方、宿主細胞側はインターフェロン（IFN）応答や二重鎖RNA（dsRNA）応答などの自然免疫応によってウイルス増殖を抑制しようとする。本研究室では、これまで、C型肝炎ウイルス（HCV）と宿主チロシンキナーゼ（TK）AblやIFNシグナル伝達系との相互作用を明らかにしてきた。TKに関しては、様々な阻害剤が白血病などの治療薬として開発されている。このため、ウイルスがその増殖に当たってTKを利用している場合、TK阻害剤をウイルス性疾患の治療薬として転用する可能性が開けてくる。宿主のIFN応答等に関しては、2023年度、国際共同研究において進展があり、共著論文を発表することができた。（第二研究室）

3）微生物学・感染症学の研究と感染症の教育に重点を置いた国際交流
今年度事業としてインドネシア・アイルラング大学からの代表团との面会（大阪）同大学医学部の訪問と関係者との打合せ（スラバヤ）、米国ラトガース大学医学部の訪問と関係者との打合せ（ニュー・ブランズウィック）を行った。

キーワード

生化学、ウイルス学、ゲノム編集、遺伝子改変マウス、Syk、C型肝炎ウイルス、病原体-宿主相互作用、国際交流

業績年の進捗状況

1）デクチン-1が誘導する遺伝子発現には、シグナル伝達分子CARD9が必要不可欠と考えられている。しかし、3BP2とCARD9の関連は不明である。そこでin vitro実験系を用い、3BP2とCARD9の関連を解析した。その結果、3BP2によるCARD9を介したNF- κ Bの活性化は、CARD9の上流で働くシグナル伝達分子Vav2やPKC δ により増強された。また、ゲノム編集を使った解析から、CARD9と複合体を形成するシグナル伝達分子BCL10やプロテアーゼMALT1およびその下流で働くユビキチンリガーゼTRAF6が、3BP2によるCARD9を介したNF- κ Bの活性化に必要な不可欠なことが分かった。さらに、3BP2がCARD9を介してMALT1のプロテアーゼ活性を調節することを見出した。以上の結果は、3BP2がCARD9の機能調節に重要な役割を担うことを示唆している。そこで、骨髄由来樹状細胞を解析したところ、3BP2 DL/DLマウス由来の細胞では、デクチン-1の刺激で亢進するMALT1のプロテアーゼ活性が著しく減弱することを見出した。

2）IFNシグナル伝達因子であるSTAT1、2、IRF9等の遺伝子ノックアウト細胞を用いてIFN刺激遺伝子群（ISGs）の発現誘導を網羅的に解析することにより、ISGsの発現誘導が一時的ではなく数日に渡って持続する仕組みなどを明らかにした（ポーランド・Adam Mickiewicz大学との共同研究、Cell Mol Life Sci、2023年6月）。

3）単純ヘルペスウイルス2型（HSV-2）の母子感染が成立するのに重要なウイルス遺伝子変異を同定した。このウイルス遺伝子UL13の発現産物は宿主のHuman elongation factor 1 deltaをリン酸化する酵素であった。UL13に変異があると高体温の胎児中でもHSV-2が増殖できるようになるなどウイルス性状に変化を生じる。このことが母子感染の原因ではないかと考えられた（米国・アラバマ大学、東大、富山大との共同研究、J Med Virol、2024年1月）。

4）神経系におけるアセチルコリンの薬理学・生化学的動態について、金沢医科大学、名古屋市立大学との共同研究を継続している。

5）アルツハイマー病の発症機構と病態に関わるタウタンパク質のリン酸化について、本学神経内科との共同研究を継続している。

特色等

1）第一研究室ではCLRを介する自然免疫シグナル伝達機構に焦点を当てて、ゲノム編集により作成した遺伝子改変マウス、種々のシグナル伝達分子を欠損させた培養細胞を用いて解析を進めている。また、イムノプロットや免疫沈降、レポーターアッセイ、リアルタイムPCRによる遺伝子発現調節の解析、レンチウイルスを使った再構成実験等を駆使し、新たな感染免疫応答のメカニズムを明らかにしようとしている。（第一研究室）

2）第二研究室では、ヒト肝細胞株でしか増殖できないHCVの研究などを行っている。このヒト肝細胞由来培養細胞株にCRISPR/Cas9法でゲノム編集を施し、ウイルスと宿主因子の相互作用を研究している。（第二研究室）

本学の理念との関係

当研究室では本学および医学部の理念に則り、医学、なかでもゲノム科学・微生物学分野における真理を深く追求し、研究・大学院教育・学部教育・社会貢献・地域連携・国際交流に貢献し、次世代につながるための不断の努力を継続している。

さらに第四期中期目標・中期計画において、我々の研究は中期計画(8)-5「がん、神経、免疫・アレルギー・炎症性疾患等の先端的・実践的な医学研究に基づいた新たな医療技術の開発や地域医療の向上を目指し、各分野の根幹をなす、（中略）、アレルギー・炎症性疾患の分子病態研究と新規治療法の開発等に注力するとともに、超高齢化社会に対応する地域医療研究との相補的発展を実現する。」に沿って遂行している。

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）	
	2017～2022年分	2023年分	2017～2022年分	2023年分
和文原著論文	1	0	—	—
	ファーストオーサー	2	9.268(9.268)	9.4(9.4)
英文論文	コレクティブ・オーサー	2	14.753(14.753)	9.4(9.4)
	その他	2	19.27(19.27)	20.7(20.7)
	合計	7	34.023(34.023)	30.1(30.1)

(A) 著書・論文等

(1) 英文：著書等

a. 著書

b. 著書（分担執筆）

c. 編集・編集・監修

(2) 英文：論文等

a. 原著論文（審査有）

- 2322001** Shiraki K, Daikoku T, Prichard MN, Matsuo K, Okuda T, Yoshida Y, Takemoto M, Takeuchi K, Sada K, Whitley R, and Kawana T.: Vertical mother-to-infant transmission of herpes simplex virus 2 is correlated with tropism due to mutations in viral UL13. Journal of Medical Virology. 96(1). 20240118. DOI: 10.1002/jmv.29379. #12.7
- 2322002** Arakawa I, Muramatsu I, Uwada J, Sada K, Matsukawa N, and Masuoka T.: Acetylcholine release from striatal cholinergic interneurons is controlled differently depending on the firing pattern. JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, 167(1). 38-51. 202310. DOI: 10.1111/jnc.15950. #4.7
- 2322003** Arakawa I, Muramatsu I, Uwada J, Sada K, Matsukawa N, and Masuoka T.: Acetylcholine release from striatal cholinergic interneurons is controlled differently depending on the firing pattern. JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, 167(1). 38-51. 202310. DOI: 10.1111/jnc.15950. #4.7
- 2322004** Sekrecka A, Kluzek K, Sekrecki M, Boroujeni ME, Hasani S, Yamauchi S, Sada K, Wesoly J, and Bluysen H.: Time-dependent recruitment of GAF, ISGF3 and IRF1 complexes shapes IFN α and IFN γ -activated transcriptional responses and explains mechanistic and functional overlap. Cell. Mol. Life Sci. 80(7). 187-187. 20230622. DOI: 10.1007/s00018-023-04830-8. #8

- b. 原著論文（審査無）
- c. 原著論文（総説）
- d. その他研究等実績（報告書を含む）
- e. 国際会議論文

(3) 和文：著書等

- a. 著書
- b. 著書（分担執筆）
- c. 編集・編集・監修

(4) 和文：論文等

- a. 原著論文（審査有）
- b. 原著論文（審査無）
- c. 総説
- d. その他研究等実績（報告書を含む）
- e. 国際会議論文

(B) 学会発表等

(1) 国際学会

- a. 招待・特別講演等
- b. シンポジスト・パネリスト等
- c. 一般講演（口演）
- d. 一般講演（ポスター）
- e. 一般講演
- f. その他

(2) 国内学会（全国レベル）

- a. 招待・特別講演等
- b. シンポジスト・パネリスト等

c. 一般講演（口演）

2322005 定 清直, 酒巻一平, 長谷川智子, 岩崎博道. : 福井大学における感染症医療人材養成事業（UF-IDEEP）の実践と課題. 第93回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 富山, 20231109

d. 一般講演（ポスター）

2322006 坪川亜優美, 千原一泰, 千原悠里, 竹内健司, 藤枝重治, 定清直: アダプター蛋白質3BP2によるCARD9シグナル伝達機構の調節, 第96回日本生化学会大会, 福岡, 20231031

2322007 坪川亜優美, 千原一泰, 千原悠里, 竹内健司, 藤枝重治, 定清直: アダプター蛋白質3BP2によるCARD10シグナル伝達機構の調節, 第96回日本生化学会大会, 福岡, 20231031

2322008 坪川亜優美, 千原一泰, 千原悠里, 竹内健司, 藤枝重治, 定清直: アダプター蛋白質3BP2によるCARD11シグナル伝達機構の調節, 第96回日本生化学会大会, 福岡, 20231031

2322009 坪川亜優美, 千原一泰, 千原悠里, 竹内健司, 藤枝重治, 定清直: アダプター蛋白質3BP2によるCARD12シグナル伝達機構の調節, 第96回日本生化学会大会, 福岡, 20231031

e. 一般講演

f. その他

(3) 国内学会（地方レベル）

- a. 招待・特別講演等
- b. シンポジスト・パネリスト等

c. 一般講演（口演）

2322010 坪川亜優美, 千原一泰, 千原悠里, 竹内健司, 藤枝重治, 定清直: アダプター蛋白質3BP2によるCARD9の機能調節機構の解析, 第41回日本生化学会北陸支部会, 富山大学, 20230603

d. 一般講演（ポスター）

- e. 一般講演
- f. その他
- (4) その他の研究会・集会
- a. 招待・特別講演等
- b. シンポジスト・パネリスト等
- c. 一般講演（口演）
- d. 一般講演（ポスター）
- e. 一般講演
- f. その他

(C) 特許等

区分	内容（発明の名称）	発明者又は考案者
----	-----------	----------

(D) その他業績

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	研究期間	金額（配分額）
区分	研究種目	課題名	代表者名	分担者名	研究期間	金額（配分額）
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究(C)	二重鎖RNAストレスからの回復における二重鎖RNA処理機構の解明	竹内 健司		20200401-20240331	¥0
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究(C)	3BP2が真菌に対する免疫応答を調節する新たなメカニズムの解明	千原 一泰	定 清直, 竹内 健司	20220401-20250331	¥1,430,000
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究(C)	二重鎖RNAストレスからの回復における二重鎖RNA処理機構の解明	竹内 健司		20200401-20240331	¥0
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究(C)	3BP2が真菌に対する免疫応答を調節する新たなメカニズムの解明	千原 一泰	定 清直, 竹内 健司	20220401-20250331	¥1,430,000

区分	機関名	課題名	研究者名	研究期間	契約金額
共同研究	学校法人金沢医科大学	細胞内アセチルコリン受容体を介する神経伝達機構の解明とアルツハイマー病治療戦略	定 清直	20220401-20240331	¥0
共同研究	学校法人金沢医科大学	細胞内アセチルコリン受容体を介する神経伝達機構の解明とアルツハイマー病治療戦略	定 清直	20220401-20240331	¥0

区分	機関名	課題名	研究者名	研究期間	契約金額
----	-----	-----	------	------	------

(B) 奨学寄附金

受入件数	1
受入金額	¥400,000

5. その他の研究関連活動

(A) 学会開催等

区分	主催・共催の別	学会名	開催日	開催地
----	---------	-----	-----	-----

(B) 学会の実績

学会の名称	役職	氏名
日本生化学会	一般会員	定 清直
米国免疫学会	一般会員	定 清直
日本分子生物学会	一般会員	定 清直
日本ウイルス学会	一般会員	定 清直
日本感染症学会	一般会員	定 清直
日本分子生物学会	一般会員	竹内 健司
日本ウイルス学会	一般会員	竹内 健司
日本細胞生物学会	一般会員	千原 一泰
日本生化学会	一般会員	千原 一泰
日本分子生物学会	一般会員	千原 一泰

(C) 座長

国内学会 （全国レベル）	学会名	氏名
-----------------	-----	----

(D) 学術雑誌等の編集

学術雑誌等の名称	査読・編集	委員長（主査）・委員の別	氏名	査読編数
F1000Research	査読			1
F1000Research	査読			1

(E) その他

2322011 地域医療で交流加速 福井大医学部と米ラトガース大 学生受け入れや医師講演（福井），20240108

2322012 生命医科学に触れる 福井大で高校生ら研究体験（県民），20230808

2322013 細菌の色や形 違いに驚き 福井大 高校生が生命医科学研究体験（中日），20230808

2322014 福井大 医師を目指す 高校生対象に研究体験（NHK福井），20230807

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

業績一覧

区分	機関の名称等	委員会の名称等・役割	氏名	期間
地方自治体	福井県健康福祉部保健 予防課	感染症予防対策委員会 委員		20230420-20250419

(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
----	----------	----------	----

(B) 国際貢献
国際協力事業

活動名・活動内容	氏名	相手方機関名	役割	期間	活動国名
----------	----	--------	----	----	------

(C) その他業績

(D) 特記事項